

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-529731

(P2018-529731A)

(43) 公表日 平成30年10月11日(2018.10.11)

| (51) Int.Cl.                         | F I                 | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|
| <b>C07D 213/65 (2006.01)</b>         | C O 7 D 213/65      | 4 C O 5 0   |
| <b>A61P 43/00 (2006.01)</b>          | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C O 5 5   |
| <b>A61P 25/28 (2006.01)</b>          | A 6 1 P 25/28       | 4 C O 6 3   |
| <b>A61P 25/24 (2006.01)</b>          | A 6 1 P 25/24       | 4 C O 6 5   |
| <b>A61P 25/04 (2006.01)</b>          | A 6 1 P 25/04       | 4 C O 7 1   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 274 頁) 最終頁に続く |                     |             |

(21) 出願番号 特願2018-516728 (P2018-516728)  
 (86) (22) 出願日 平成28年9月29日 (2016. 9. 29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月29日 (2018. 5. 29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/054464  
 (87) 国際公開番号 W02017/059080  
 (87) 国際公開日 平成29年4月6日 (2017. 4. 6)  
 (31) 優先権主張番号 3169/DEL/2015  
 (32) 優先日 平成27年10月1日 (2015. 10. 1)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

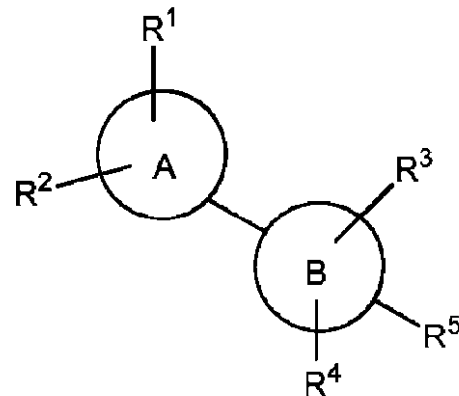
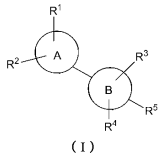
(71) 出願人 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビアリアルキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本開示は、一般に、AAK1 (アダプタ・アソシエ  
 ティッド・キナーゼ1) を阻害しうる化合物、かかる化  
 合物を含む組成物、およびAAK1を阻害する方法を対  
 象とする。



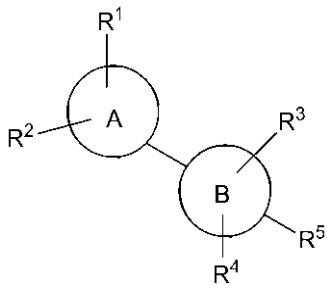
(I),

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

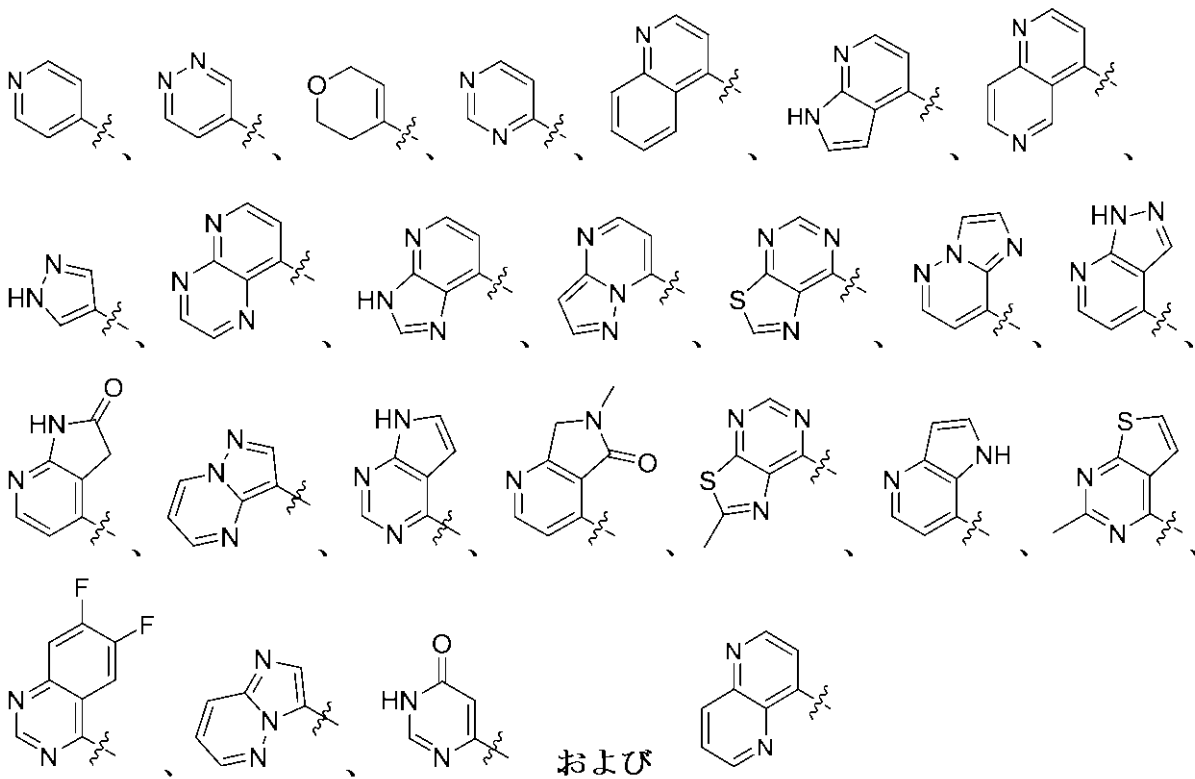


(I)

[ 式中 :

A は

【化 2】



および

より選択され ; ここで

【化 3】



は B との結合点を示し ;

B は

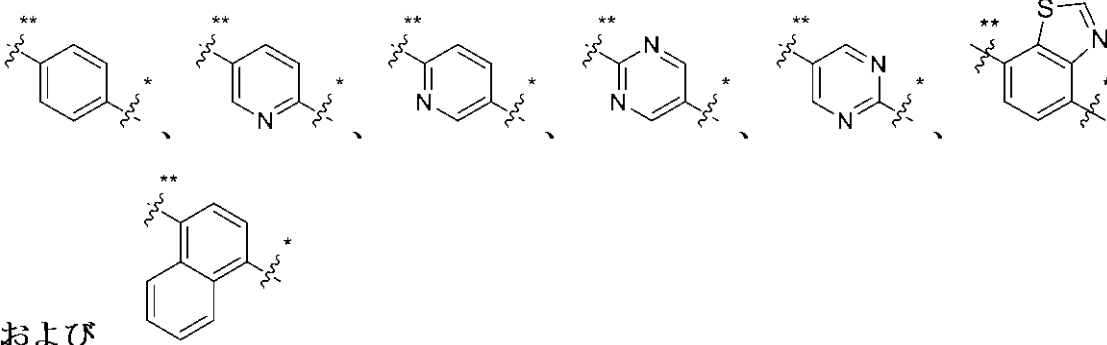
10

20

30

40

## 【化4】



10

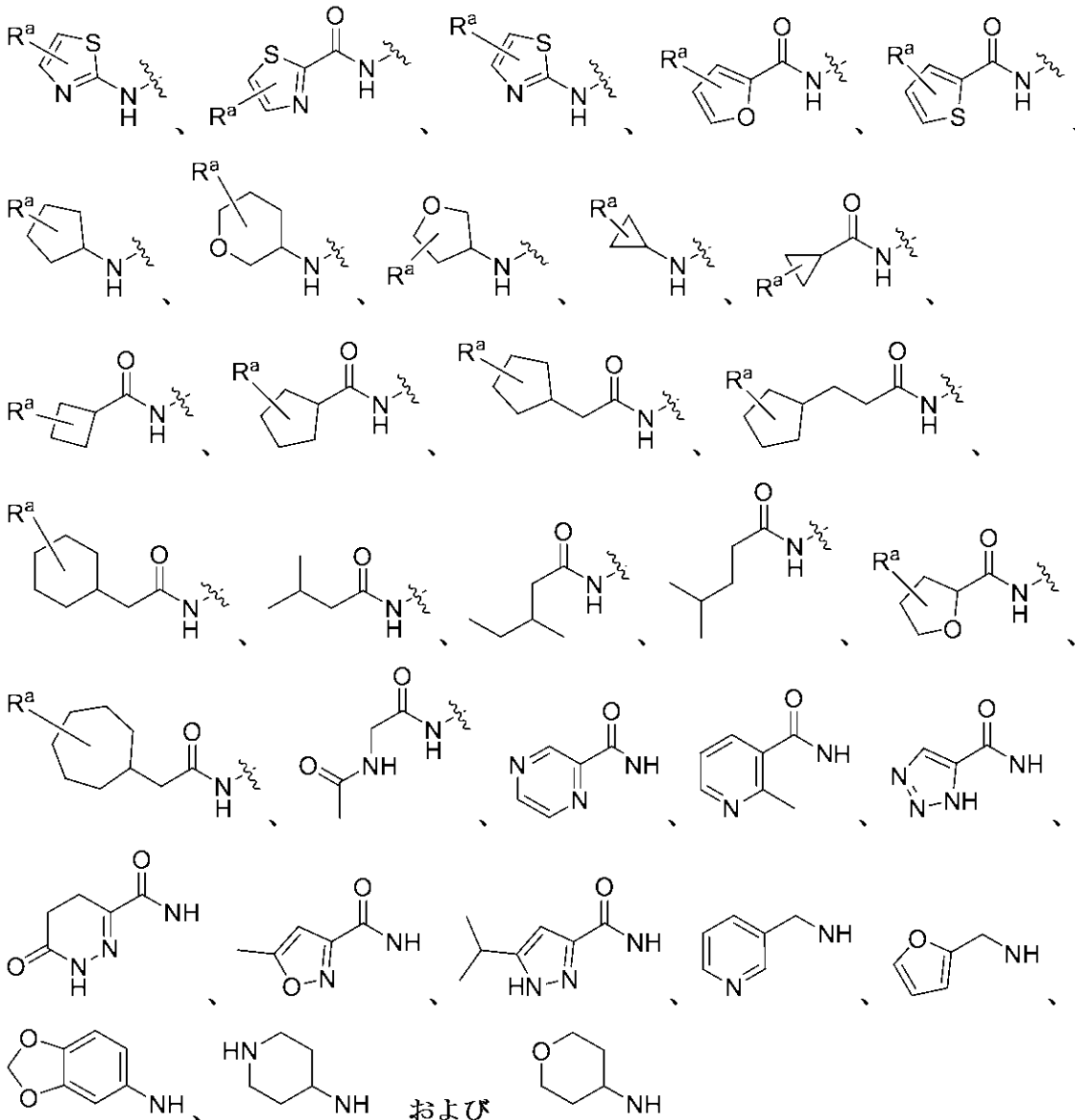
## および

より選択され；

ここで、「\*」はR<sup>5</sup>との結合点を示し、「\*\*」は環Aとの結合点を示し；

R<sup>1</sup>は、水素、アミノ、-CO<sub>2</sub>H、シクロプロピル、ジフルオロメチル、エチル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシ、メトキシメチル、メチル、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、

## 【化5】



20

30

40

より選択され；

ここでR<sub>a</sub>は水素、ハロおよびメチルより選択され；

50

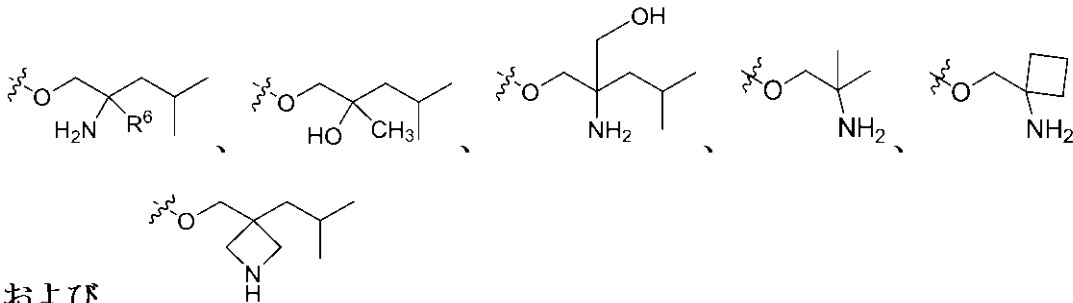
$R^2$  は、水素、シアノ、 $-CH_2OH$ 、ハロ、およびメチルより選択され；

$R^3$  は、水素、シアノ、シクロプロピル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシ、メチル、メチルスルホニル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、ならびに窒素、酸素および硫黄より選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員芳香族環より選択され；

$R^4$  は、水素、ハロ、およびメチルより選択され；

$R^5$  は、

【化 6】



10

および

より選択され；および

$R^6$  は、水素、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、メチル、およびトリフルオロメチルより選択される；

20

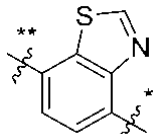
ただし、A が

【化 7】



である場合、その時には B が

【化 8】

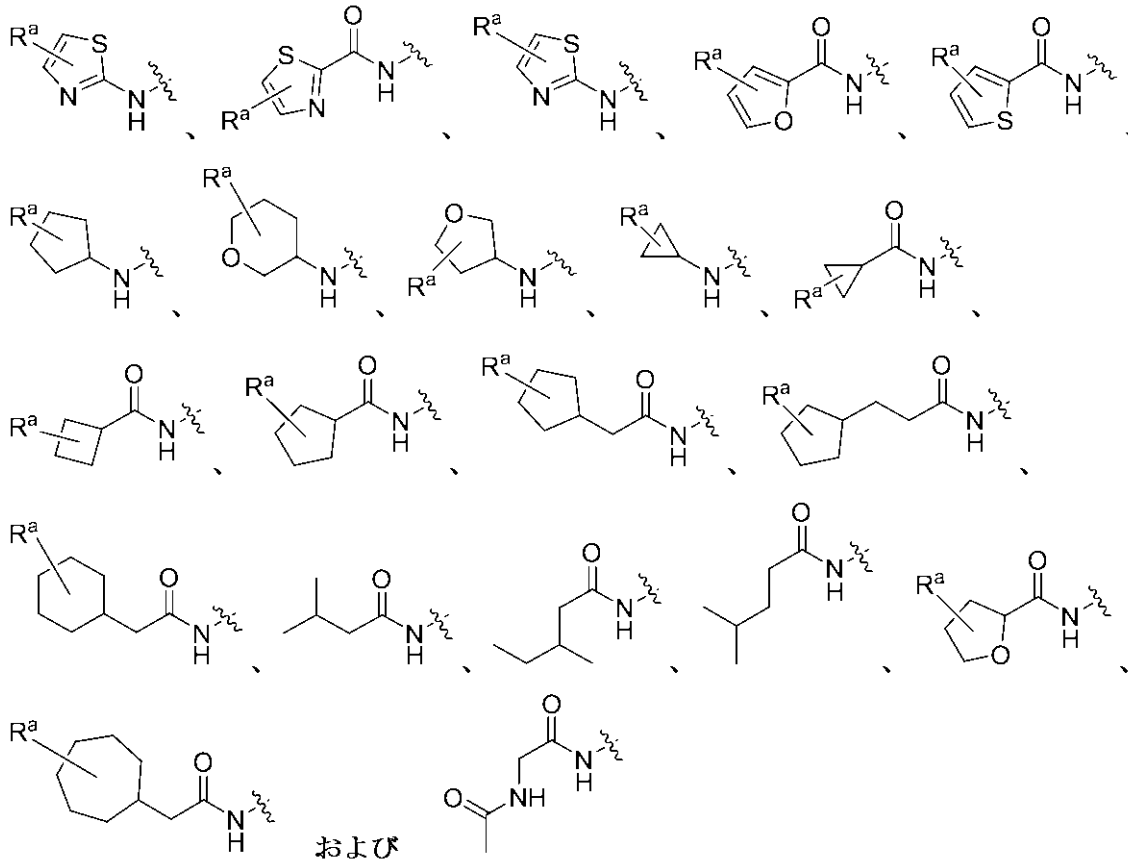


30

であるか；

$R^1$  が、シクロプロピル、メトキシメチル、

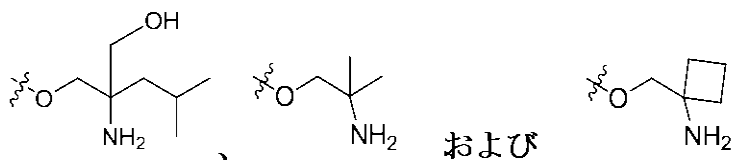
【化9】



10

20

より選択されるか；または  
 $R^5$  が、  
 【化10】



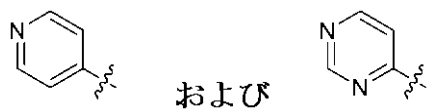
30

より選択される]  
 で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Aが

【化11】



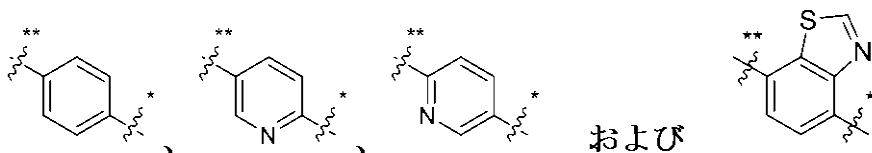
40

より選択されるところの、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Bが

【化 1 2】



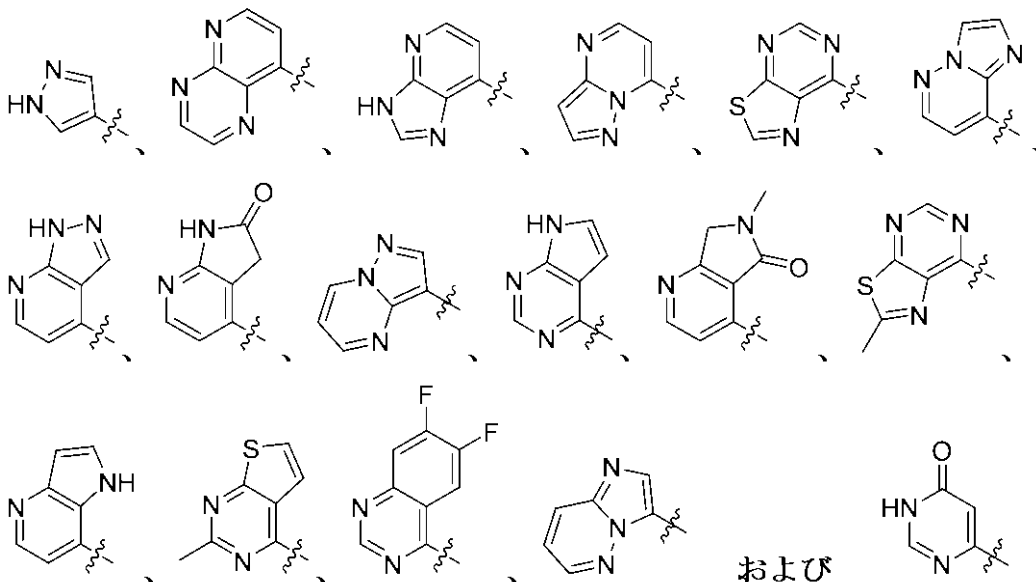
より選択されるところの、請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

A が

10

【化 1 3】



20

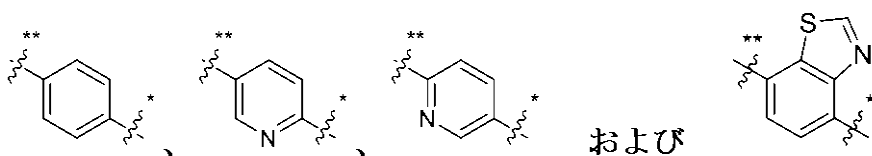
より選択されるところの、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

B が

30

【化 1 4】



より選択されるところの、請求項 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

(S) - 1 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;

40

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - (2, 3 - ジメチルピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イル) ベンゾニトリル;

(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - (2 - アミノ - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル;

(S) - 7 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - アミン;

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3

50

- (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミン;  
(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3
- クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - アミン;  
(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3
- (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - カルボキシ  
アミド;  
(S) - 7 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチ  
ルフェニル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ]ピリジン - 2 - アミン;  
(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3
- クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - カルボキシアミド; 10
- (S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3
- シアノフェニル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 2 - カルボキシアミド;  
(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3
- クロロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン;  
(R) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 5 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミ  
ジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - アミン;  
(R) - 1 - ((3 - クロロ - 5 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)  
ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;  
(R) - 1 - ((5 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミジン - 7 -  
イル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - ア  
ミン; 20
- (S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((7 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル)ベンゾ [ d ]  
チアゾール - 4 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - アミン;  
(S) - メチル (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ)  
ベンゾ [ d ]チアゾール - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバマート;  
(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - d ]ピリミジン  
- 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン - 2 - アミン;  
(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (2 - メチ  
ルチアゾロ [ 5, 4 - d ]ピリミジン - 7 - イル)ベンゾニトリル;  
(S) - 1 - ((3 - クロロ - 5 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)  
ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン; 30
- (S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 5 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミ  
ジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - アミン;  
(S) - 1 - ((2 - (フルオロメチル) - 6 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ]ピリミジン  
- 7 - イル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;  
2 - アミノ - 2 - ((2', 4 - ビス(ジフルオロメチル) - [ 2, 4' - ビピリジン  
] - 5 - イル)オキシ)メチル) - 4 - メチルペンタン - 1 - オール;  
(S) - 1 - (4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ]ピリダジン - 8 - イル)フェノキシ) -  
2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;  
(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ]ピリジ  
ン - 7 - イル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン; 40
- (S) - 1 - (4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ]ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフ  
ルオロメチル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;  
(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ]ピリジン - 4 - イル  
)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;  
(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (6 - クロ  
ロイミダゾ [ 1, 2 - b ]ピリダジン - 8 - イル)ベンゾニトリル;  
(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (イミダゾ  
[ 1, 2 - b ]ピリダジン - 8 - イル)ベンゾニトリル;  
(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ]ピリジン - 4 - イ 50

- ル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 5 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - ( メトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - ( メトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 5 - ( 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 ( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ;  
 2 - メチル - 1 - ( ( 2 - メチル - 6 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ) プロパン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 6 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - イル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリジン - 3 - イル ) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( 3 - フルオロシクロペンチル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 7 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 4 - イル ) オキシ) ペンタン - 2 - アミン ;  
 ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 7 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 4 - イル ) オキシ) ペンタン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ) - 3 - メチ



- ルフェニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 1 - ( ( ( 3 - メチル - 5 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル ) オキシ) メチル) シクロブタナミン ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( フルオロメチル ) - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 アミン ;
- ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - イルオキシ) ペンタン - 2 - アミン ;
- 6 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;
- ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;
- ( S ) - 1 - ( 4 - ( 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ( トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;
- ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;
- ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ( トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン ;
- ( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - メチルフェニル) - N - シクロプロピルピリミジン - 2 - アミン ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン ;
- ( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) - N - シクロペンチルピリミジン - 2 - アミン ;
- ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 2 - ( ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキシアミド ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロブタンカルボキシアミド ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボキシアミド ;
- ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - ( トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロペンチルアセト

アミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパ  
ナミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロヘキシルアセト  
アミド；

N - (4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - カ  
ルボキシアミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロヘブチルアセト  
アミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキシアミ  
ド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - プロモフラン - 2 - カ  
ルボキシアミド；

(S) - 2 - アセトアミド - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペン  
チル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アセトア  
ミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシ  
アミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシア  
ミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルニコチンアミド  
；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾ  
ール - 5 - カルボキシアミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6  
- テトラヒドロピリダジン - 3 - カルボキシアミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール  
- 3 - カルボキシアミド；

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - 1 H -  
ピラゾール - 3 - カルボキシアミド；

(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (ト  
リフルオロメチル) フェニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミ  
ン；

(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (ト  
リフルオロメチル) フェニル) - N - (フラン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン  
；

(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)フェニル) - N - (ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル)ピリジン - 2 - アミン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル)ベンゾニトリル;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - ( 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル)ベンゾニトリル;

10

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6 - エチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - エチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

20

( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - ( 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル)ベンゾニトリル;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル)ベンゾニトリル;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

30

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 7 - イル)フェノキシ)ペンタン - 2 - アミン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

40

( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン;

6 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリミジン - 4 - アミン;

6 - ( 6 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリミジン - 4 - アミ

50

ン；

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - メチル - 6 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) ペンタン - 2 - アミン；

(S) - 1 - ( ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 6 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン；

(S) - 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン；

(S) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン；

(S) - 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン；

(S) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2, 5 - ジメチルピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン；

(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル；

(S) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン；

(S) - N - ( 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド；

(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2, 5 - ジメチルピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル；

(S) - 2 - ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 5 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル；

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン；

(S) - 2 - ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 5 - ( 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル；

(S) - 4 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( ピペリジン - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

(S) - 1 - ( 4 - ( 6, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン；

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン；

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

4 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン；

(S) - 3 - ( 5 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン；

(S) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) ベンゾニトリル ;

( S ) - 5 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 2 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) イソニコチノニトリル ;

( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - メチル - 6 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) ペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - ( ( 2 - メチル - 6 - (ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) ペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) ベンゾニトリル ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - シクロプロピルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 6 - クロロ - 2 - シクロプロピルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) ベンゾニトリル ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 6 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 6 - クロロ - 2 - シクロプロピルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 5 - ( 2 - シクロプロピルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) ベンゾニトリル ;

( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ;

( R ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 3 - メチル - 5 - ( 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 2 - アミン ; および

( S ) - 6 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ;

より選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

医薬的に許容される量の請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と

10

20

30

40

50

、医薬的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 8】

アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 ( A A K 1 ) 活性を阻害する方法であって、 A A K 1 を請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【請求項 9】

A A K 1 活性が介在する疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 10】

疾患または障害が、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、および統合失調症より選択されるところの、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

疼痛が神経因性疼痛であるところの、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

神経因性疼痛が線維筋痛または末梢神経障害であるところの、請求項 11 に記載の方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

( 関連出願の相互参照 )

本願は、2015年10月1日付け出願のインド国仮出願番号3169 / D E L / 15 の優先権を主張するものであり、そのすべての内容は出典を明示することにより本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

( 発明の分野 )

本発明は、一般に、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 ( adaptor associated kinase 1 ) ( A A K 1 ) を阻害しうる化合物、かかる化合物を含む組成物、および A A K 1 を阻害する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 ( A A K 1 ) はセリン/トレオニンキナーゼの A r k 1 / P r k 1 ファミリーのメンバーである。 A A K 1 m R N A は、ショートおよびロングと称される、2種のスプライス形態で存在する。ロング形態が優勢であり、脳および心臓で高度に発現される ( Henderson および Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18, 2698-2706 )。 A A K 1 はシナプトソームの調製物中に豊富に存在し、培養細胞ではエンドサイトーシスの構造物と共同在化する。 A A K 1 は、シナプス小胞リサイクルおよび受容体介在のエンドサイトーシスにて重要である、クラスリンコートのエンドサイトーシス過程を調整する。 A A K 1 は、積み荷受容体をクラスリンコートに連結するヘテロ四量体である、 A P 2 複合体と結合する。クラスリンの A A K 1 との結合は A A K 1 キナーゼ活性を刺激する ( Conner ら, Traffic 2003, 4, 885-890 ; Jackson ら, J. Cell. Biol. 2003, 163, 231-236 )。 A A K 1 は A P - 2 の m u - 2 サブユニットをリン酸化し、そのことは m u - 2 と積み荷受容体でのチロシン含有の仕分けモチーフとの結合を促進する ( Ricotta ら, J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795 ; Conner および Schmid, J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929 )。 m u 2 のリン酸化は受容体摂取には必要とされないが、リン酸化は内在化の効率を強化する ( Motely ら, Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308 )。

【0004】

A A K 1 は、 P C 1 2 細胞におけるニューレグリン - 1 / E r b B 4 シグナル化の阻害剤であることが、確かめられた。 R N A 干渉を介在する遺伝子サイレンシングあるいはキナーゼ阻害剤 K 2 5 2 a ( A A K 1 キナーゼ活性を阻害する ) での処理を介する A A K 1

10

20

30

40

50

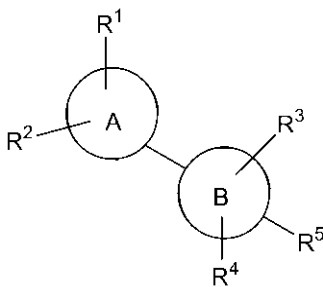
発現の喪失はニューレグリン - 1 誘発の神経突起派生物の増強をもたらす。これらの処理は、原形質膜内またはその付近での E r b B 4 の発現の強化および E r b B 4 の蓄積をもたらす (Kuaiら、Chemistry and Biology 2011、18、891-906)。N R G 1 および E r b B 4 は統合失調症の感受性推定遺伝子である (Buonanno、Brain Res. Bull. 2010、83、122-131)。両遺伝子における S N P が統合失調症の複数のエンドフェノタイプと関連付けられた (Greenwoodら、Am. J. Psychiatry 2011、168、930-946)。ニューレグリン - 1 および E r b B 4 の K O マウス実験で、統合失調症に関連する形態的变化および行動的表現型が明らかとなった (Jaaro - Peledら、Schizophrenia Bulletin 2010、36、301-313 ; Wenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010、107、1211-1216)。さらに、A A K 1 遺伝子のイントロンにおける一塩基変異多型が、パーキンソン病の発症年齢と結び付けられた (Latourelleら、BMC Med. Genet. 2009、10、98)。これらの結果は、A A K 1 活性の阻害が、統合失調症、統合失調症における認知障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、双極性障害およびアルツハイマー病の治療にて有用性のあり得ることを示唆する。

10

【 0 0 0 5 】

第 1 の態様において、本開示は、式 ( I ) :

【 化 1 】



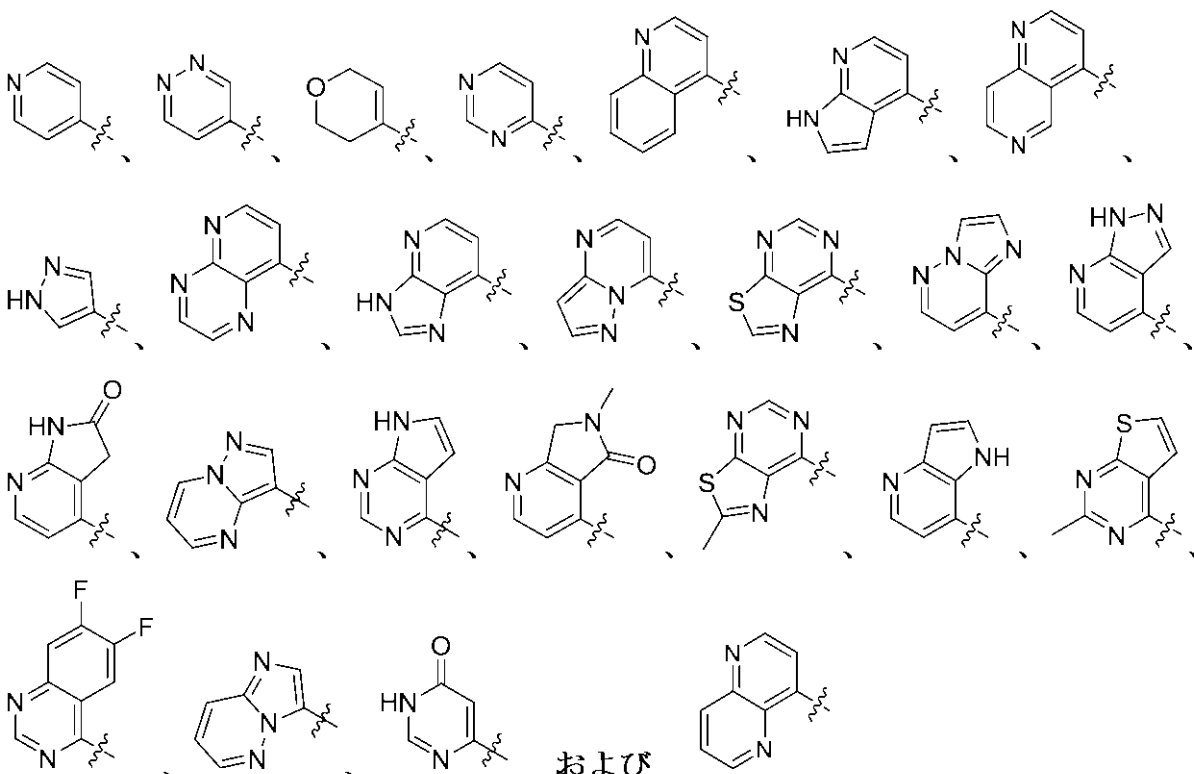
( I )

20

[ 式中 :

A は

【 化 2 】



30

40

および

より選択され ; ここで

50

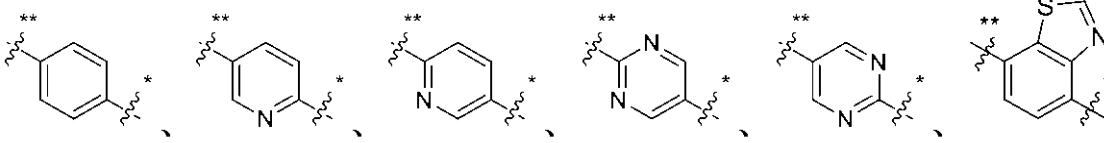
## 【化3】



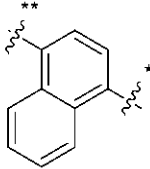
は B との結合点を示し；

B は

## 【化4】



10



## および

より選択され；ここで、「\*」は R<sup>5</sup> との結合点を示し、「\*\*」は環 A との結合点を示し；

R<sup>1</sup> は、水素、アミノ、-CO<sub>2</sub>H、シクロプロピル、ジフルオロメチル、エチル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシ、メトキシメチル、メチル、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、

20





より選択され；および

R<sup>6</sup> は、水素、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、メチル、およびトリフルオロメチルより選択される；

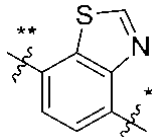
ただし、Aが

【化7】



である場合、その時にはBが

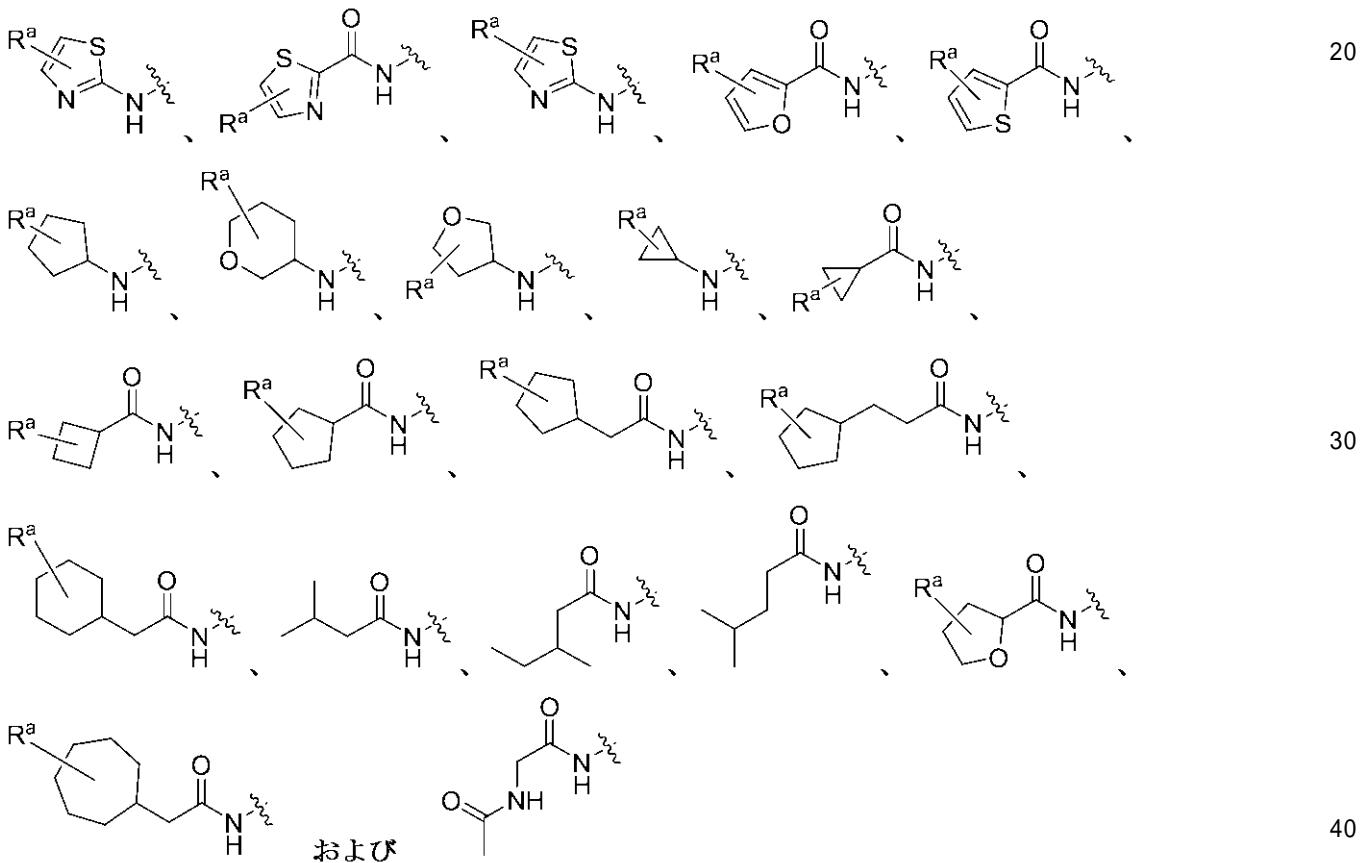
【化8】



であるか；

R<sup>1</sup> が、シクロプロピル、メトキシメチル、

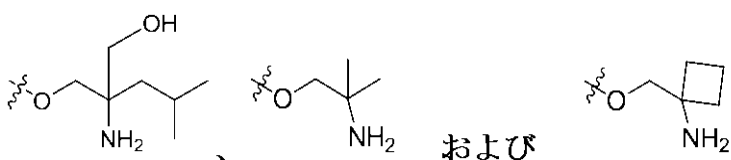
【化9】



より選択されるか；または

R<sup>5</sup> が、

【化10】



10

20

30

40

50

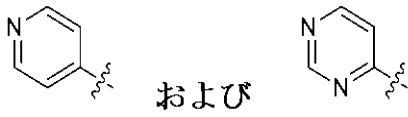
より選択される]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0006】

第1の態様の第1の実施態様において、本開示は、Aが

【化11】



および

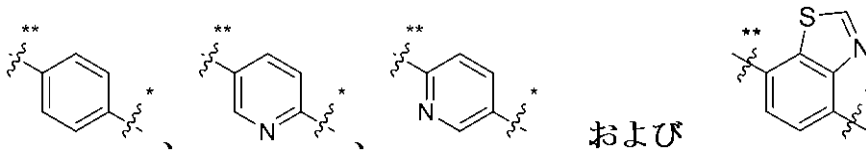
より選択されるところの、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0007】

第1の態様の第2の実施態様において、Bは

【化12】



および

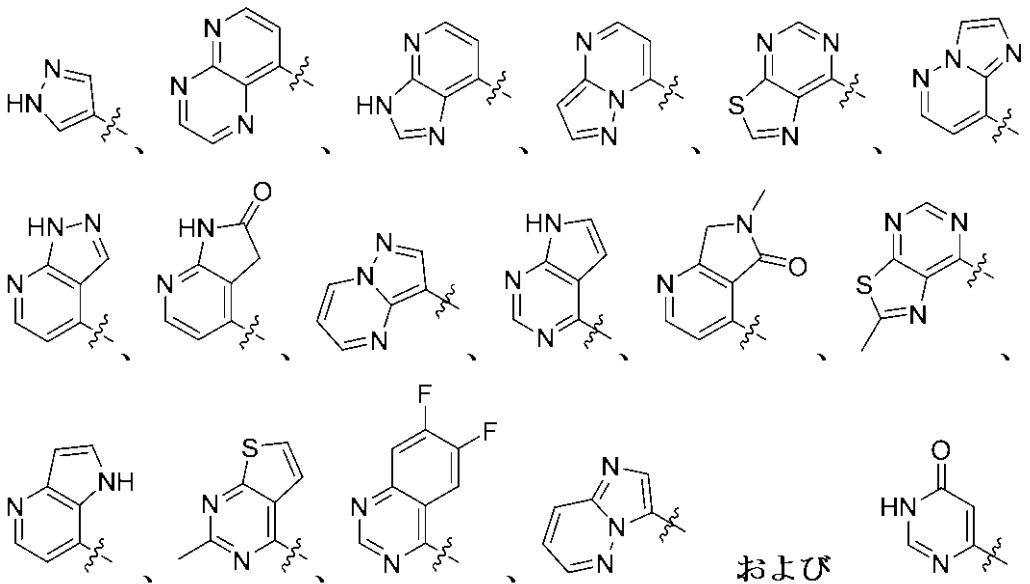
20

より選択される。

【0008】

第1の態様の第3の実施態様において、本開示は、Aが

【化13】



および

30

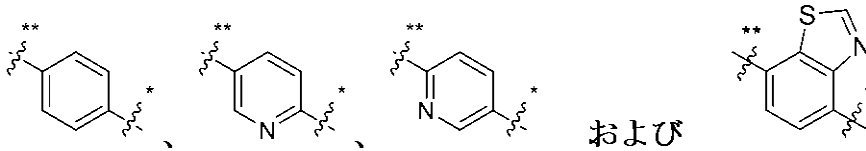
40

より選択されるところの、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0009】

第4の実施態様において、Bは

## 【化 1 4】



より選択される。

## 【0010】

第2の態様において、本開示は、医薬的に許容される量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、組成物を提供する。

10

## 【0011】

第3の態様において、本開示は、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1(AAK1)活性を阻害する方法であって、AAK1を式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

## 【0012】

第4の態様において、本開示は、AAK1活性により介在される疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。第4の態様の第1の実施態様において、疾患または障害は、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、および統合失調症より選択される。第2の実施態様において、疼痛は神経因性疼痛である。第3の実施態様において、神経因性疼痛は線維筋痛または末梢神経障害である。

20

## 【0013】

本開示の他の態様として、本明細書に開示の実施態様の適当な組み合わせを挙げてもよい。

## 【0014】

さらに別の態様および実施態様は、本明細書にて提供される記載において見出されうる。

## 【図面の簡単な説明】

30

## 【0015】

【図1】本開示の態様を、図1にて、AAK1ホモ接合性(-/-)ノックアウトマウスおよびその野生型(+ / +)同腹子を用いて、ホルマリン疼痛モデルより得られた結果を示す図において説明する。AAK1ホモ接合性(-/-)ノックアウトマウスは、その野生型(+ / +)同腹子と比べて、激痛および持続的疼痛の両方にて明らかな減少を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

この開示は、一部には、AAK1ノックアウトマウスが疼痛に対して高い耐性を示すという知見に基づく。その知見により学術研究が刺激され、最終的に、AAK1阻害剤、該阻害剤を含む組成物、およびそれらの使用方法が発見されるに至った。

40

## 【0017】

本明細書における本開示の記載は、化学結合の法則および原理と適合させて解釈する必要がある。ある場合には、所定のいずれかの位置に置換基を配置するのに水素原子を除去する必要があるかもしれない。

## 【0018】

本開示によって包含される化合物は、医薬として使用するのに適宜安定している化合物である、と認識すべきである。

## 【0019】

本明細書中で使用される場合、次の用語はその指摘される意味を有する：

## 【0020】

50

明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および参考文献は、出典明示によりその内容のすべてを本明細書の一部とする。定義を含め、不一致のあった場合、本開示が優先するであろう。

【0021】

本明細書で使用される場合に、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈からそうでないと明示されない限り、複数形を包含する。

【0022】

ある場合には、特定の基における炭素原子の数がその基を列挙する前に示される。例えば、「C<sub>1-6</sub>アルキル」なる語は、1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。これらの指定がある場合には、それらがその中に含まれる他の全ての定義に取って代わることとなる。

10

【0023】

本明細書で使用される場合に、「ハロ」なる語は、Br、Cl、Fおよび/またはIをいう。

【0024】

不斉中心が本開示の化合物にあってもよい。本開示は、AAK1の阻害能を有する、すべての立体化学的異性体またはその混合物を包含すると理解すべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を有する市販の出発物質から合成的に調製されるか、または混合したエナンチオマーの生成物を調製し、つづいてジアステレオマーの混合物に変換するなどの分離を行い、つづいて分離または再結晶化、クロマトグラフィー技法に付すか、あるいはエナンチオマーをキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離してもよい。個々の立体化学形態の出発化合物は市販されているか、あるいは当業者に公知の技法により製造かつ分割され得るかのいずれかである。

20

【0025】

本開示の特定の化合物はまた、分離することのできる、安定した異なる立体構造の形態で存在してもよい。非対称の単結合の回りでは回転が制限されるため、例えば立体障害または環ひずみのため、ねじれの非対称は、異なる立体構造異性体の分離を可能とするかもしれない。本開示はこれらの化合物の各立体構造異性体およびその混合物を包含する。

【0026】

「本開示の化合物」なる語およびその同等の表現は、式(I)の化合物およびその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマーおよび塩を包含するものとする。同様にして、中間体への言及はその文脈が許す場合にはそれらの塩も包含するものとする。

30

【0027】

本開示は、本発明の化合物に存する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体としては、原子番号は同じであるが、質量数の異なるそのような原子が挙げられる。一般的な例示であり、限定されるものではないものとして、水素の同位体は重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを包含する。同位体で標識される本開示の化合物は、一般に、当業者に公知の従来の方法により、あるいはそうでなければ利用される非標識の試薬の代わりに同位体で標識される適切な試薬を用いて、本明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性があり、例えば生物学的活性の決定における標体および試薬として用いられる可能性がある。安定した同位体の場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理的または薬物動態学的特性を有利に修飾する可能性がある。

40

【0028】

本開示の化合物は医薬的に許容される塩として存在しうる。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される塩」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益/危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適する、水または油に可溶的または分散的であり、その意図する使用に効果的である、本開示の化合物の塩または両性イオンの形態を意味する。塩は、適切な窒素原子と適切な酸を反応させることにより、化合物を最

50

最終的に単離かつ精製する間に、あるいは別々に調製することができる。典型的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩；ジグルコン酸塩、ジ臭化水素酸塩、ジ塩酸塩、ジヨウ化水素酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピパリン酸塩、プロピオン酸塩、スクシン酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するのに利用され得る酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

10

**【0029】**

塩基付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と、あるいはアンモニア、または有機第一、第二または第三アミンと反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性のアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフエネチルアミン、およびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの四級アミンのカチオンが挙げられる。塩基付加塩を形成するのに有用な典型的な他の有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

20

**【0030】**

本開示の一の実施態様は、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1(AAK1)をインピトロおよびインピボの両方で阻害する方法であって、AAK1を式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む方法を包含する。

30

**【0031】**

療法にて用いる場合に、治療上有効量の式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を原料の化学物質として投与できる場合、活性成分を医薬組成物として付与することも可能である。従って、本開示は、治療上有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1種または複数の医薬的に許容される担体、希釈体または賦形剤を含む、医薬組成物をさらに提供する。

**【0032】**

特記されない限り、化合物の「治療上有効量」とは、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な量である。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療的効能を強化する量を包含しうる。

40

**【0033】**

本明細書中で使用される場合の「治療上有効量」なる語は、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な化合物の量をいう。化合物の「治療上有効量」は、治療剤を、単独で、あるいは他の治療剤と合わせた量であって、疾患または症状の治療または管理にて治療的利益を提供する量を意味する。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、

50

あるいは他の治療剤の治療的効果を強化する量を包含しうる。個々の活性成分を単独で投与して適用される場合には、該用語はその成分単独の量をいう。併合して適用される場合、該用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかどうかで、その治療的効果をもたらす活性成分を合わせた量をいう。式( I )の化合物およびその医薬的に許容塩は上記されるとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に有害でないという意味で許容されなければならない。本発明のもう一つ別の態様によれば、式( I )の化合物またはその医薬的に許容される塩を1または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と一緒に混合することを含む医薬製剤の調製方法も提供される。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益/危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適し、その意図する使用に効果的である、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいう。

10

20

30

40

50

**【0034】**

医薬製剤は、単位用量につき所定量の活性成分を含有する単位用量の形態にて投与されてもよい。疾患の予防および治療の単独療法においては、本発明に開示の化合物を1日に付き体重1キログラム当たり約0.01と約250ミリグラム(「mg/kg」)の間にある用量レベルで、好ましくは約0.05と約100mg/kg体重/日の用量レベルで投与するのが典型的である。典型的には、本発明の医薬組成物は、一日に約1ないし約5回投与されるか、あるいはまた連続注入で投与される。かかる投与は慢性または急性療法に使用され得る。担体と組み合わせて単一剤形を生成しうる活性成分の量は、治療される症状、その症状の重篤度、投与間隔、投与経路、使用される化合物の排泄速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変化するであろう。好ましい単位投与製剤は、上記されるように、活性成分を日用量またはそれ以下の用量で、あるいはその適切なフラクションで含有する製剤である。治療は、該化合物の最適用量よりも実質的に少ない、少量で開始する。その後で、該投与量を、その状況下で最適な効果に達するまで、少しずつ増やしていく。一般に、化合物は、いずれの有害または有毒な副作用を生じさせることなく、一般にて効果的な結果をもたらすであろう濃度レベルで投与されるのが最も望ましい。

**【0035】**

本開示の組成物が、本開示の化合物と、1または複数のさらなる治療剤または予防剤との組み合わせからなる場合、該化合物とさらなる薬剤とは共に、単独療法計画にて一般に投与される投与量の約10~150%の投与量レベルで、より好ましくは約10~80%の投与量レベルで投与されるのが一般的である。

**【0036】**

本開示の化合物は、1または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、疼痛の治療に使用される場合、可能性のあるさらなる薬剤として、免疫抑制剤、抗炎症剤および/または疼痛の治療に使用される他の薬剤が挙げられる。

**【0037】**

本開示の方法および組成物における使用に適する免疫抑制剤は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、アミノプテリン、アザチオプリン、シクロスポリンA、D-ペニシリン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノクリン、ラパマイシン、スルファサラジン、タクロリムス(FK506)、およびその医薬的に許容される塩が挙げられる。特定の免疫抑制剤がメトトレキサートである。

**【0038】**

免疫抑制剤のさらなる例として、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプトおよびインフリキシマブなどの抗TNF抗体が挙げられる。他に、アナキンラなどのインターロイキン-1遮断剤が挙げられる。他はリツキシマブなどの抗B細胞(CD20)抗体を包含する。他はアパタセプトなどのT細胞活性化遮断剤を包含する。

**【0039】**

他の免疫抑制剤として、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト（登録商標））およびミコフェノール酸（マイフォートック（登録商標））などのイノシナーリン酸脱水素酵素阻害剤が挙げられる。

【0040】

本開示の方法および組成物における使用に適する抗炎症薬は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、グルココルチコイドおよびNSAIDが挙げられる。グルココルチコイドの例は、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびその医薬的に許容される塩を包含する。

10

【0041】

NSAIDの例として、サリチラート（例えば、アスピリン、アモキシブリン、ペノリラート、コリンサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、ファイスラミン（faislamine）、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸サリチル、およびその医薬的に許容される塩）、アリアルカン酸（例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、プロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリングク、トルメチン、およびその医薬的に許容される塩）、アリアルプロピオン酸（例えば、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸、スプロフェン、およびその医薬的に許容される塩）、アリアルアントラニル酸（例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、およびその医薬的に許容される塩）、ピラゾリジン誘導体（例えば、アザプロバゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、スルフィンブラゾン、およびその医薬的に許容される塩）、オキシカム（例えば、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、およびその医薬的に許容される塩）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、およびその医薬的に許容される塩）、およびスルホンアニリド（例えば、ニメスリド、およびその医薬的に許容される塩）が挙げられる。

20

【0042】

疼痛（神経因性疼痛または炎症性疼痛を含むが、これらに限定されない）の治療にて使用される他の薬剤は、プレガバリン、リドカイン、デュロキセチン、ガバペンチン、カルバマゼピン、カブサイシン、および他のセロトニン/ノルエピネフリン/ドパミン再取り込み阻害剤、および鎮静剤（オキシコンチン、モルヒネおよびコデイン等）などの薬剤を含むが、これらに限定されない。

30

【0043】

糖尿病、感染症（例えば、帯状ヘルペスまたはHIV感染症）またはがんなどの既知の疾患または症状により惹起される疼痛の治療にて、本開示の化合物は、その根幹をなす疾患または症状を対象とする1または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、糖尿病性神経障害の治療に使用される場合、本発明に開示の化合物は、1または複数の抗糖尿病薬、血糖降下薬、抗高脂血症薬/脂質低下薬、抗肥満薬、抗高血圧薬または食欲抑制薬と組み合わせて投与されてもよい。抗糖尿病薬の例として、ピグアニド（例、メトホルミン、フェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例、アカルボース、ミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤およびインスリン増感剤を含む）、メグリチニド（例、レパグリニド）、スルホニルウレア（例、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロバミド、およびグリビジド）、ピグアニド/グリブリドの組み合わせ（例、グルコバンス）、チアゾリジンジオン（例、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、PPAR-アルファ作動剤、PPAR-ガンマ作動剤、PPAR-アルファ/ガンマ二元性作動剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白の阻害剤（aP2）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1受容体の他の作動剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤、

40

50



およびナトリウム - グルコースのコトランスポーター 2 ( S G L T 2 ) 阻害剤 ( 例、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、および L X - 4 2 1 1 ) が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

医薬製剤は、いずれか適切な経路による、例えば経口 ( パッカルまたは舌下を含む )、経直腸、経鼻、局所 ( パッカル、舌下、または経皮を含む )、経膈、または非経口 ( 皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内、静脈内、または皮内注射または注入を含む ) 経路による投与用に適合させてもよい。かかる製剤は製薬の分野において公知のいずれの方法で、例えば活性成分と担体または賦形剤とを連結させることで調製されてもよい。経口投与または注射による投与が好ましい。

【 0 0 4 5 】

経口投与に適合させる医薬製剤は、カプセルまたは錠剤 ; 散剤または顆粒 ; 水性または非水性液中溶液または懸濁液 ; 可食性フォームまたはホイップ ; または水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンなどの個別の単位として提供されてもよい。

【 0 0 4 6 】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与では、活性な薬物の成分を、エタノール、グリセロール、水等などの経口用で非毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を適当な大きさに細かく砕き、そして例えばデンプンまたはマンニトールなどの可食性炭水化物等の同様に細かく砕かれた医薬用担体と混合することにより調製される。矯味矯臭剤、保存剤、分散剤または着色剤もまた配合され得る。

【 0 0 4 7 】

カプセルは、上記されるように、粉末の混合物を調製し、次に成形されたゼラチンのシースに充填することにより製造される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールなどの滑剤および滑沢剤を、充填操作の前に、該粉末の混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加し、カプセルを摂取する際の医薬のアベイラビリティを改善することもできる。

【 0 0 4 8 】

その上、所望により、あるいは必要ならば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤をその混合物に配合することもできる。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ - ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然または人工ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定されるものではなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することにより処方される。粉末混合物は、適宜細かく粉碎した化合物を、上記される希釈剤または基剤と一緒に混合して調製され、所望によりカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解抑制剤、四級塩などの吸収促進剤、および / またはベントナイト、カオリンまたはリン酸カルシウムなどの吸収剤と混合して調製されてもよい。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシア粘液、またはセルロース性またはポリマー性材料の溶液などの結合剤で湿らし、スクリーンに押し通すことで造粒され得る。造粒についての別法として、粉末混合物を錠剤機に通し、完全に形成されていないスラグを得、それを顆粒に切断することもできる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することで、顆粒を滑沢処理に付し、錠剤成形ダイにくっつかないようにすることもできる。次にその滑沢処理に付した混合物を錠剤に圧縮する。本開示の化合物はまた、易流動性の不活性な担体と合わされ、造粒またはスラグ化工程を介することなく、直接錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング剤、糖またはポリマー材料のコーティング剤、またはワックスのつや出しコーティング剤からなる透明または不透明な保護コーテ

10

20

30

40

50

ィング剤を施すこともできる。これらのコーティング剤に染料を加え、異なる単位剤形を区別することもできる。

【0049】

液剤、シロップまたはエリキシルなどの経口用流体は、一定量の中に所定量の化合物を含有するような、単位剤形にて調製され得る。シロップは化合物を適宜香味付けした水溶液に溶かすことで調製され、一方でエリキシルは非毒性ベヒクルを用いて調製され得る。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤または乳化剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味剤、あるいはサッカリンまたは他の人工甘味剤等を添加することもできる。

【0050】

適切ならば、経口投与用の投与単位製剤はマイクロカプセル化され得る。該製剤はまた、例えば、粒子状物質をポリマー、ワックス等でコーティングするか、そこに埋め込むことにより、調製され、放出を長期化または持続させることができる。

【0051】

式(I)の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソームデリバリーシステムの形態にて投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質より形成され得る。

【0052】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を、その化合物の分子をカップリングさせる個々の担体として用いることによってもデリバリーされ得る。該化合物はまた、標的となりうる薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングしてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパリトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを包含し得る。さらには、該化合物を、薬物の放出の制御を達成するのに有用な一連の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン (polepsilon caprolactone)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーとカップリングさせてもよい。

【0053】

経皮投与に適合する医薬製剤は、受容者の表皮との密接な接触を長期にわたって維持することを意図とする個々のパッチとして付与されてもよい。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research 1986、3(6)、318において一般的に記載されるようにイオントホレシスにより、パッチからデリバリーされてもよい。

【0054】

局所投与に適合する医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方されてもよい。

【0055】

経直腸投与に適合する医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供されてもよい。

【0056】

経鼻投与に適合する医薬製剤(担体が固体である)は、かぎたばこを吸い込むように、すなわち粉末の容器を鼻に近づけてそこから鼻腔を通して急速に吸入することで投与される、粒径が、例えば20~500ミクロンである一連の粉末を包含する。鼻内スプレーまたは点鼻剤として投与するのに適する製剤(担体が液体である)は活性成分の水性または油性溶液を包含する。

【0057】

吸入投与に適合する医薬製剤は、種々の型の計量した用量の加圧エアロゾル、噴霧器または注入器によって作り出される微粒子のダストまたはミストを包含する。

【0058】

10

20

30

40

50

経膈投与に適合する医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されてもよい。

【0059】

非経口投与に適合する医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質（該製剤を意図する受容者の血液と等張にする物質）を含有してもよい水性または非水性滅菌注射液；および沈殿防止剤および増粘剤を含んでもよい水性または非水性滅菌懸濁液を包含する。該製剤は単位用量の容器または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルまたはバイアルで提供されてもよく、かつ使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加だけを要件とする凍結して乾燥させる（凍結乾燥の）条件にて貯蔵されてもよい。即席の注射液および懸濁液が滅菌粉末、顆粒および錠剤より調製されてもよい。

10

【0060】

上記に具体的に示される成分の他に、該製剤は目的とする製剤の型に関連する分野にて慣用的な他の薬剤を含んでもよいこと、例えば経口投与に適する製剤は矯味矯臭剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【0061】

「患者」なる語は、ヒトおよび他の哺乳動物を包含する。

【0062】

特記しない限り、「管理する」、「管理している」および「管理」なる語は、特定の疾患または障害に既に罹患している患者においてその疾患または障害の再発を防止すること、および/または疾患または障害に罹患している患者が緩解し続ける時間を長くすることを包含する。該用語は疾患または障害の閾値、発展および持続期間を調整すること、または患者が疾患または障害に応答するように改変することを包含する。

20

【0063】

「治療する」なる語は、(i) 疾患、障害および/または症状に罹りやすくなっているかもしれないが、今のところ罹患していると診断されていない患者において、該疾患、障害または症状の発症を防止すること；(ii) 疾患、障害または症状を阻害すること、すなわちその進行を阻止すること；および(iii) 疾患、障害または症状を和らげること、すなわち疾患、障害および/または症状の退行を惹起することをいう。

【0064】

本開示は、合成工程によって、あるいは代謝工程（ヒトまたは動物の体内にて（インビボにて）生じる工程を含む）により、またはインビトロにて生じる工程によって調製される場合の式(I)の化合物を包含するものとする。

30

【0065】

実施例

本開示は、ここでは、特定の実施態様（その範囲を限定しないものとする）との関連で記載される。それどころか、本開示は、特許請求の範囲に含まれ得る、すべての変形、修飾および均等な発明にも及ぶ。かくして、以下の実施例（特定の実施態様を含む）は、本開示の一つの実施行為を説明するものであり、実施例は、その目的として、特定の実施態様を説明するものであり、最も有用であって、その操作および観念的態様の記載が容易に理解されると考えられることを提供するのに示されると理解される。

40

【0066】

本願（特に後記する具体的なスキームおよび実施例を含め）にて使用される略語は当業者に周知である。使用されてもよい略語のいくつかは次のとおりである：MeOHはメタノールについて；minは分について；EtOAcまたはETACは酢酸エチルについて；hまたはhrは時間について；Ph<sub>3</sub>Pはトリフェニルホスフィンについて；DIADはジイソプロピルアゾジカルボキシラートについて；RTまたはrtまたはr.t.は室温または保持時間について（前後関係で決定する）；t<sub>R</sub>は保持時間について；EtOHはエタノールについて；DMSOはジメチルスルホキシドについて；THFはテトラヒドロフランについて；dppfはジフェニルホスフィノフェロセンについて；TFAはトリフルオロ酢酸について；NMPはN-メチルピロリジンについて；CBzまたはCbzは

50

ベンジルオキシカルボニルについて；DCMはジクロロメタンについて；IPAはイソプロピルアルコールについて；DMAPはN,N-ジメチルアミノピリジンについて；BOCまたはBocはtert-ブトキシカルボニルについて；(BOC)<sub>2</sub>Oはジ-tert-ブチルジカーボナートについて；DMFはN,N-ジメチルホルムアミドについて；OAcはアセタートについて；Cbzはカルボベンジルオキシについて；TMSはトリメチルシランについて；LDAはリチウムジイソプロピルアミドについて；MOM-Clはクロロメチルメチルエーテルについて；KHMDsはカリウムヘキサメチルジシラジンについて；KOtBuはカリウムtert-ブトキシドについて；DASTはジエチルアミノ硫黄トリフルオリドについて；BuOHはn-ブタノールについて；n-BuLiはn-ブチルリチウム；NBSはN-ブロモスクシンイミド；LAHは水素化アルミニウムリチウムについて；DMFはN,N-ジメチルホルムアミドについて；dppfは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンについて；TosMICまたはTOSMICはトシルメチルイソシアニドについて；TEAはトリエチルアミンについて；PMBはp-メトキシベンジルについて；Acはアセチルについて；DDQは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンについて；およびAIBNは2,2'-アゾイソブチロニトリルについての略語である。

10

**【0067】**

本開示の化合物は、このセクションに記載の反応および技法を用いて、ならびに当業者に公知の他の合成方法を用いて調製されてもよい。反応は、使用される試薬および材料に適切であり、変形を行うのに適する溶媒中でなされる。また、以下に記載の合成方法の記載において、提案されるすべての反応条件（溶媒の選択、反応温度、実験期間、および後処理操作を含む）は、その反応について標準的な条件であるように選択され、当業者であれば容易に理解するものと解される。分子の様々な部分に存する官能基が提案される試薬および反応と適合しうるものでなければならぬことは有機合成の分野における当業者であれば理解する。そのような反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者にとって明らかであり、その場合には別の方法を使用しなければならない。

20

**【0068】**

式Iaの化合物は、次の一般スキームIに従って合成され得る。2つの極めて重要な反応、スズキ(Suzuki)カップリング反応およびエーテル形成反応を、図示されるように、商業的に利用可能な出発材料に応じて交互に行うことができた。スズキカップリング基質、ボロン酸/ボロン酸エステルは、商業的に利用可能であるか、または種々の文献に記載の標準的な条件を用いて対応するハロゲン中間体(Cl/Br/I)より調製されるかのいずれかであった。エーテル形成は、フッ素中間体(式IV)が利用可能である場合、S<sub>N</sub>ARによって、OHが利用可能である場合(式III/V)、ミツノブ(Mitsunobu)反応または適切なアミノアルコールとのアルキル化反応により、Cl中間体(式III/V)が利用可能である場合、ブッフバルト(Buchwald)Pd触媒のエーテル形成反応により達成され得る。R<sup>5</sup>がHよりも大きい場合には、OHのアルキル化剤としてアミノアルコールの活性化された形態(式VII)が用いられた。時に、NH<sub>2</sub>およびOHは反応経路の間に保護および脱保護された。

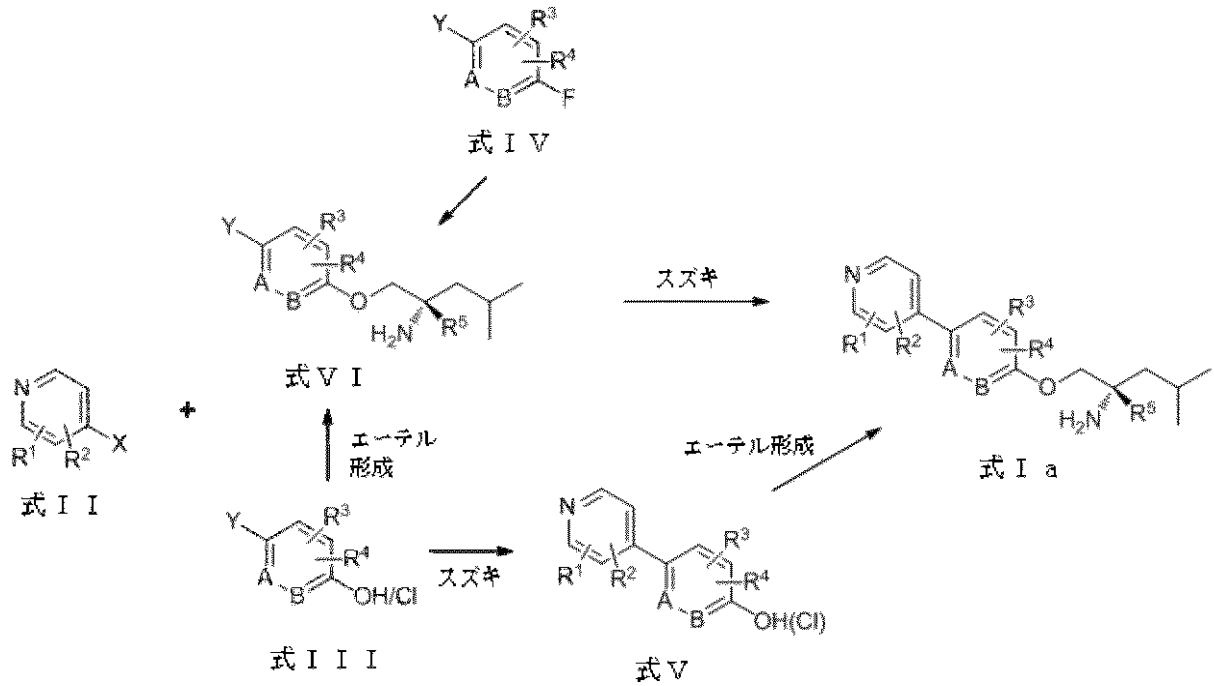
30

**【0069】**

一般スキームI：

40

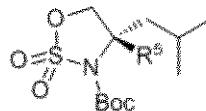
【化 15】



10

20

X / Y = Cl, Br, I またはボロン酸 / ボロン酸エステル ;  
 A / B = C または N (フェニルまたはピリジン)



式 V I I

R<sup>5</sup> が H でない場合に、エーテル形成を行うための一般的活性化アミノアルコール試薬

【0070】

30

以下の実施例において、プロトン NMR スペクトルは、ブルカー (Bruker) 400 または 500 MHz のいずれかの NMR 分光計で記録された。化学シフトをテトラメチルシランに対する値で報告する。液体クロマトグラフィー (LC) / 質量スペクトルは、島津 (Shimadzu) LC をウォータース・マイクロマス (Waters Micromass) ZQ に連結させ、以下の少なくとも 1 つの方法を用いて測定された。

【0071】

分取性 LC / MS 方法 :

方法 A :

ウォータース・エクスブリッジ (Waters Xbridge) C18、19 x 150 mm、5 μm ; ガードカラム : ウォータース・エクスブリッジ C18、19 x 10 mm、5 μm ; 移動相 A = 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 移動相 B = 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 勾配 : 25 分間にわたって 10 - 35 % B とし、つづいて 35 % B で 10 分間保持し、100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 1.5 mL / 分

40

【0072】

方法 B :

ウォータース・エクスブリッジ C18、19 x 150 mm、5 μm ; ガードカラム : ウォータース・エクスブリッジ C18、19 x 10 mm、5 μm ; 移動相 A = 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 移動相 B = 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc ; 勾配 : 25 分間にわたって 10 - 40 % B とし、つづい

50

て40% Bで10分間保持し、100% Bで5分間保持する；流速：15 mL / 分

【0073】

方法C：

ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 150 mm、5 μm；ガードカラム：  
ウォーターズ・エクスブリッジ C18、19 x 10 mm、5 μm；移動相 A = 5：95  
メタノール：水 + 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；移動相 B = 95：5 メタノール：水 + 1  
0 mM NH<sub>4</sub>OAc；勾配：25分間にわたって10 - 40% Bとし、つづいて40%  
Bで10分間保持し、100% Bで5分間保持する；流速：15 mL / 分

【0074】

分析性 LC / MS 方法：

方法 A 1：

アセンティス・エクスプレス (Ascentis Express) C18カラム (50 x 2.1 mm -  
2.7 μm)；移動相：A = 水 / ACN (98：2) 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、B = 水  
/ ACN (2：98) 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc；作業：1.7分で0 - 100% Bとし  
、ついで1.3分間にわたって100% Bとし、次に0.2分間にわたって100 - 0% B  
とする；流速 = 1 mL / 分； = 254 nm

【0075】

方法 A 2：

フェノメネックス (Phenomenex) C18 2 x 30 mm (3 μm)、A = 10% MeOH  
- 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA、B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA；  
勾配 = 2分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bで1分間保持する；流速 =  
1.0 mL / 分

【0076】

方法 B：

カラム - アクイティ (ACQUITY) UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm)、1.7  
μm；移動相 A = 水中 0.1% TFA；移動相 B = アセトニトリル；勾配 = % B：1.6分  
間にわたって0 - 98% Bとし、次に98% Bで0.65分間保持する；流速 = 1 mL /  
分

【0077】

方法 C：

カラム - アクイティ UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm)、1.7 μm；移動  
相 A = 水中 0.1% NH<sub>4</sub>OAc；移動相 B = アセトニトリル；勾配 = % B：1.1分間に  
わたって5 - 95% Bとし、次に95% Bで1.4分間保持する；流速 = 1 mL / 分

【0078】

方法 C 1：

アセンティス・エクスプレス C18カラム (50 x 4.6 mm - 2.7 μm)；移動相  
：A = 5% ACN、95% 水、10 mM NH<sub>4</sub>OAc、B = 95% ACN、5% 水、1  
0 mM NH<sub>4</sub>OAc；作業：4分間にわたって0 - 100% Bとする；流速 = 4 mL /  
分；オープン温度 = 50； = 254 nm

【0079】

方法 D：

アセンティス・エクスプレス C18カラム (50 x 2.1 mm - 2.7 μm)；移動相  
：A = 水中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、B = ACN；作業：1.7分で0 - 100% Bとし  
、次に2.3分間にわたって100% Bとする；流速 = 1 mL / 分

【0080】

方法 E：

アセンティス・エクスプレス C18カラム (50 x 2.1 mm - 2.7 μm)；移動相  
：A = 95% 水：5% アセトニトリル；0.1% TFA、B = 5% 水：95% アセトニト  
リル；0.1% TFA；作業：3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bを  
1.2分間；流速 = 1.1 mL / 分；オープン温度 = 50

10

20

30

40

50

## 【0081】

方法F:

アセシティス・エクスプレス C18カラム (50 × 2.1 mm - 2.7 μm); 移動相: A = 0.1% HCOOH / 水: アセトニトリル; 作業: 1.7分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bを2.3分間; 流速 = 1.0 mL / 分

## 【0082】

方法G:

カラム - キネテックス (Kinetex) XB - C18 (75 × 3 mm - 2.6 μm); 移動相: A = 水 / ACN (98 : 2) 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、B = 水 / ACN (2 : 98) 中 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 作業: 4.0分で20 - 100% Bとし、ついで0.6分間にわたって100% Bとし、次に0.1分間にわたって100 - 20% Bとする; 流速 = 1 mL / 分

10

## 【0083】

方法H:

アセシティス・エクスプレス C18カラム (50 × 2.1 mm - 2.7 μm); 移動相: A = 95% 水: 5% アセトニトリル; 10 mM NH<sub>4</sub>OAc、B = 5% 水: 95% アセトニトリル; 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 作業: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bを1.2分間; 流速 = 1.1 mL / 分; オープン温度 = 50

## 【0084】

方法I:

アセシティス・エクスプレス C18カラム (50 × 2.1 mm - 2.7 μm); 移動相: A = 95% 水: 5% アセトニトリル; 0.1% TFA、B = 5% 水: 95% アセトニトリル; 0.1% TFA; 作業: 3分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bを1.2分間; 流速 = 1.1 mL / 分; オープン温度 = 50

20

## 【0085】

方法J:

アセシティス・エクスプレス C18カラム (50 × 4.6 mm - 2.7 μm); 移動相: A = 95% 水: 5% アセトニトリル; 0.1% TFA、B = 5% 水: 95% アセトニトリル; 0.1% TFA; 作業: 4.0分間にわたって0 - 100% Bとし、次に100% Bを1.1分間; 流速 = 4.0 mL / 分; オープン温度 = 50

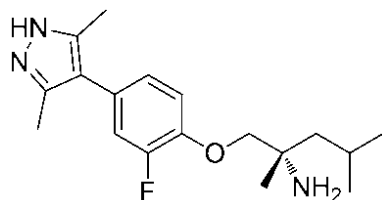
30

## 【0086】

実施例251

(S) - 1 - (4 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

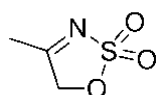
## 【化16】



40

## 【0087】

## 【化17】



パートA: 4 - メチル - 5H - 1,2,3 - オキサチアゾール・2,2 - ジオキシド

## 【0088】

工程1 塩化スルファモイルの形成: 1000 mLの4つ口丸底フラスコに機械攪拌機および滴下漏斗を装着し、そこにDCM (400 mL) およびクロロスルホニル イソシ

50

アナート (124 mL、1430 ミリモル) を充填した。この溶液を、N<sub>2</sub> 下で 0 ° に冷却した。次にギ酸 (53.9 mL、1430 ミリモル) を DCM (100 mL) に加え、この溶液を滴下漏斗に移し、その溶液を激しく攪拌しながら反応混合物にゆっくりと添加した。徐々に粘度の高いスラリーを形成した。さらにドライアイスがアセトン浴に添加されたため、ゆっくりとした発熱反応が観察された。温度が安定化されれば、ギ酸の添加を継続した。添加は約 25 分間においてなされた。混合物を室温までの加温に徐々に供し、一夜攪拌した。

## 【0089】

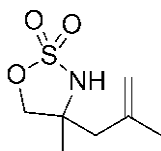
工程 2 : 分離式の 5 L の 4 つ口反応フラスコに、ヒドロキシアセトン (72.5 mL、953 ミリモル)、ピリジン (116 mL、1430 ミリモル) および DCM (2000 mL) を充填した。この溶液を N<sub>2</sub> 下にて -5 ° に冷却した。塩化スルファモイル溶液をテフロン (登録商標) 管を通して 10 分間にわたってゆっくりと添加した。添加後に、該反応物を 15 分間攪拌し、次に氷浴を取り外し、反応混合物を室温までの加温に供した。反応が進行するにつれて、ガム状材料が形成された。該材料をシリカゲルクロマトグラフィー (300 g シリカゲル、DCM で溶出) に付して精製した。4 - メチル - 5 H - 1, 2, 3 - オキサチアゾール・2, 2 - ジオキシド (72.4 g、536 ミリモル、56 % 収率) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 5.09 (s, 2H)、2.44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 136.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>S としての計算値: 136.0]

10

## 【0090】

20

## 【化 18】



パート B : 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2, 4 - ジメチルペンタン酸 4 - メチル - 4 - (2 - メチルアリル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン・2, 2 - ジオキシド

## 【0091】

30

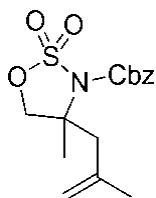
4 - メチル - 5 H - 1, 2, 3 - オキサチアゾール・2, 2 - ジオキシド (0.541 g、4 ミリモル) のメチル tert - ブチルエーテル (30 mL) 中懸濁液を氷 / IPA 浴を用いて 0 ° より下に冷却した。その冷却した溶液に、塩化 (2 - メチルアリル) マグネシウムの 0.5 M / THF (9.60 mL、4.80 ミリモル) を添加した。反応混合物を一夜にわたって室温までの加温に供した。次にそれを NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液 (50 mL) でクエンチさせ、EtOAc (20 mL) を加えた。有機相を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2, 4 - ジメチルペンタン酸 4 - メチル - 4 - (2 - メチルアリル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン・2, 2 - ジオキシド (0.567 g、2.96 ミリモル、74 % 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 5.06 (quin, J = 1.5 Hz, 1H)、4.87 (dd, J = 1.7、0.8 Hz, 1H)、4.50 (br.s, 1H)、4.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、4.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、2.56 (d, J = 13.8 Hz, 1H)、2.40 - 2.30 (m, 1H)、1.86 (br.s, 3H)、1.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 192.1 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S としての計算値: 192.1]

40

## 【0092】



## 【化19】



パートC：ベンジル 4 - メチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2, 2 - ジオキシド

## 【0093】

100 mL の丸底フラスコを  $N_2$  でフラッシュ処理に付し、それに 4 - メチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン・2, 2 - ジオキシド ( 0.55 g、2.88 ミリモル ) の THF ( 10 mL ) 中溶液を添加した。カリウム tert - ブトキシド ( 4.31 mL、4.31 ミリモル ) の THF 中溶液を添加した。温度が 27 に上がり、溶液が懸濁液となった。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。ベンジル カルボノクロリダート ( 1.026 mL、7.19 ミリモル ) をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に該反応混合物を水 ( 50 mL ) でクエンチさせ、EtOAc ( 2 x 70 mL ) で抽出した。有機抽出液をブライン ( 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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン ) に付して精製し、ベンジル 4 - メチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2, 2 - ジオキシド ( 0.66 g、2.028 ミリモル、71% 収率 ) を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz、クロロホルム - d ) 7.58 - 7.32 ( m, 5 H )、5.43 - 5.25 ( m, 2 H )、5.01 ( t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H )、4.81 ( d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H )、4.63 ( d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H )、4.21 ( d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H )、2.87 ( d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H )、2.56 ( d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H )、1.78 ( br. s, 3 H )、1.64 ( s, 3 H ) ; LCMS ( ESI )  $m/e$  326.1 [ ( M + H )  $^+$ 、 $C_{15}H_{20}NO_5S$  としての計算値 : 326.1 ]

10

20

## 【0094】

ラセミ化合物をキラル超臨界流体クロマトグラフィー ( カラム : OJ - H ( 3 x 25 cm、5  $\mu$ m ) ; 移動相 :  $CO_2$  / MeOH ( 90 / 10 ) ) に付して分離し、2 種のエナンチオマーを得た。

30

## 【0095】

分析用超臨界流体クロマトグラフィー条件 : カラム : OJ - H ( 0.46 x 25 cm、5  $\mu$ m ) ; BPR 圧 : 100 パール ; 温度 : 35 ; 流速 : 3.0 mL / 分 ; 移動相 :  $CO_2$  / MeOH ( 90 / 10 ) ; 検出器の波長 : UV 200 - 400 nm

## 【0096】

エナンチオマー 1 : ( S ) - ベンジル 4 - メチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2, 2 - ジオキシド : HPLC 保持時間 = 2.53 分

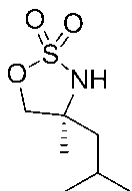
40

## 【0097】

エナンチオマー 2 : ( R ) - ベンジル 4 - メチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2, 2 - ジオキシド : HPLC 保持時間 = 2.97 分

## 【0098】

## 【化20】



パートD：(S)-4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン・2,2-ジオキシド

## 【0099】

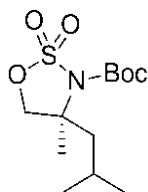
(S)-ベンジル 4-メチル-4-(2-メチルアリル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキシド(800mg、2.459ミリモル)のMeOH(20mL)中の攪拌した溶液に、Pd/C(262mg、0.246ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を1atmの水素圧の下で16時間攪拌した。反応混合物を珪藻土パッドに通し、その珪藻土パッドをEtOAc(15mL)で洗浄した。有機層を減圧下で蒸発させ、(S)-4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン・2,2-ジオキシド(462mg、2.39ミリモル、97%収率、95%純度)を無色の油として得た。該材料をさらに精製することなく次に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.69(br, 1H)、4.33(d, J=8.03Hz, 1H)、4.17-4.26(m, 1H)、1.68-1.81(m, 1H)、1.53-1.63(m, 1H)、1.43-1.51(m, 1H)、1.34(s, 3H)、0.81-1.00(m, 6H)

10

20

## 【0100】

## 【化21】



パートE：(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキシド

## 【0101】

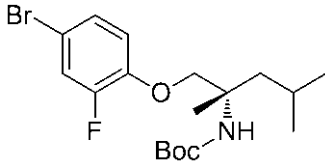
(S)-4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン・2,2-ジオキシド(7g、15.21ミリモル)のDCM(70mL)中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、そこにDMAP(1.858g、15.21ミリモル)および(BOC)<sub>2</sub>O(5.30mL、22.82ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)含有の分離漏斗に移し、DCM(2x60mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキシド(4.4g、14.70ミリモル、97%収率)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 4.45(d, J=9.0Hz, 1H)、4.20(d, J=9.0Hz, 1H)、2.07-1.98(m, J=8.0Hz, 1H)、1.83-1.69(m, 2H)、1.59(s, 3H)、1.56(s, 9H)、0.99(dd, J=8.0、6.5Hz, 6H)

30

40

## 【0102】

## 【化22】



パートF：(S)-tert-ブチル（1-（4-プロモ-2-フルオロフェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート

## 【0103】

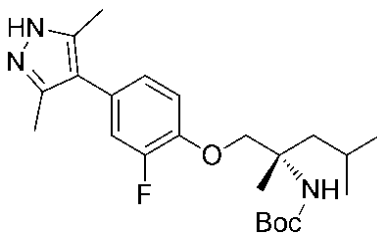
4-プロモ-2-フルオロフェノール（0.651g、3.41ミリモル）のDMF（15mL）中溶液を $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （2.22g、6.82ミリモル）で処理した。混合物を室温で40分間攪拌した。(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキシド（1g、3.41ミリモル）を該溶液に加え、該混合物を80℃で一夜加熱した。それを濃縮し、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（5-20% EtOAc-ヘキサン）に付して精製し、(S)-tert-ブチル（1-（4-プロモ-2-フルオロフェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（1.13g、94%収率）を無色の油として得た。LCMS（ESI）m/e 304.0 [(M+H-Boc)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrFN O}_3$ としての計算値：404.1]；LC/MS保持時間（方法D）： $t_R = 2.81$ 分。Boc脱離の質量がLCMSにより検出された。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ）：7.1を1-7.28（m, 2H）、6.84-6.93（m, 1H）、3.96-4.18（m, 2H）、1.75-1.85（m, 2H）、1.49-1.55（m, 1H）、1.39（s, 3H）、1.31-1.38（m, 9H）、0.91-1.01（m, 6H）ppm

10

20

## 【0104】

## 【化23】



30

パートG：(S)-tert-ブチル（1-（4-（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-2-フルオロフェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート

## 【0105】

3,5-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-ピラゾール（100mg、0.450ミリモル）、(S)-tert-ブチル（1-（4-プロモ-2-フルオロフェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（182mg、0.450ミリモル）、およびXPhos第2世代プレ触媒（333mg、0.450ミリモル）のテトラヒドロフラン（8mL）中溶液に、アルゴンを5分間パージした。炭酸セシウム（293mg、0.901ミリモル）の水（1mL）中溶液を添加し、その反応混合物を70℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させた。水（15mL）を添加し、該溶液をEtOAc（2×20mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン（25mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性TLC（ヘキサン中30% EtOAc）に付して精製した。生成物含有のフラクションを集め、DCM（25mL）中で攪拌し、珪藻土パッドに通し、該珪藻土パッドをDCM（20mL）で洗浄した。合わせ

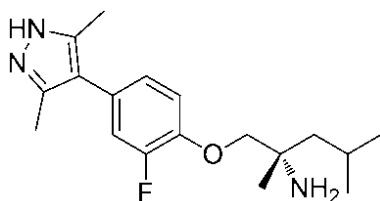
40

50

た濾液を集め、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 100 mg、0.231ミリモル、51%収率) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 420.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：420.3 ] ; LC/MS保持時間 (方法A1) : t<sub>R</sub> = 2.59分

【0106】

【化24】



10

パートH : (S) - 1 - ( 4 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0107】

(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 100 mg、0.231ミリモル) のDCM (2 mL) 中の攪拌した溶液を0 に冷却し、それにTFA (0.3 mL、3.89ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、3時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、黄色の油として得られた残渣を分取性LC/MS (方法A) に付して精製した。(S) - 1 - ( 4 - ( 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ( 27 mg、0.084ミリモル、36%収率) を淡黄色の固体として得た。

20

【0108】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) 7.24 (s, 1H)、7.09 (s, 2H)、4.12 (d, J = 15.1 Hz, 2H)、2.24 (s, 6H)、1.91 - 1.76 (m, 2H)、1.73 - 1.59 (m, 1H)、1.47 (s, 3H)、1.06 (dd, J = 6.6、7.4 Hz, 6H) ppm; <sup>19</sup>F NMR (300 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) - 135.4; LCMS (ESI) m/e 320.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>Oとしての計算値：320.2 ] ; LC/MS保持時間 (方法H) t<sub>R</sub> = 1.06分; LCMS (ESI) m/e 320.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>Oとしての計算値：320.2 ] ; LC/MS保持時間 (方法E) t<sub>R</sub> = 0.84分

30

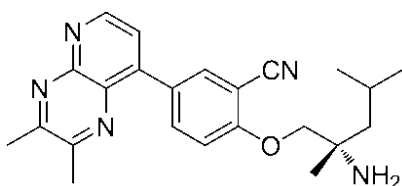
【0109】

実施例252

(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2, 3 - ジメチルピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン - 8 - イル ) ベンゾニトリル

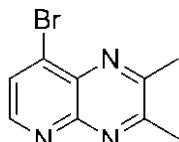
40

【化25】



【0110】

## 【化 2 6】



パート A : 8 - ブロモ - 2, 3 - ジメチルピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン

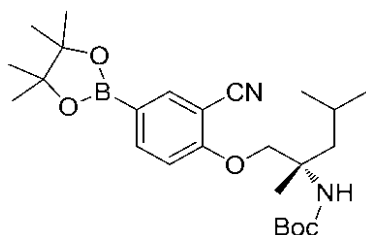
## 【 0 1 1 1】

ピアセチル ( 6 8 . 7 m g、0 . 7 9 8 ミリモル ) および 4 - ブロモピリジン - 2, 3 - ジアミン ( 1 5 0 m g、0 . 7 9 8 ミリモル ) のエタノール ( 4 m L ) 中の攪拌した溶液に窒素雰囲気下で酢酸 ( 0 . 2 m L ) を添加した。該反応混合物を 9 5 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。水 ( 1 0 m L ) を加え、該溶液を Et O A c ( 2 x 1 0 m L ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 8 - ブロモ - 2, 3 - ジメチルピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン ( 1 2 5 m g、0 . 5 2 5 ミリモル、6 6 % 収率 ) を褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、C D C l<sub>3</sub> ) : 8 . 1 6 ( d、J = 1 1 . 2 0 H z、1 H)、7 . 7 4 ( d、J = 1 1 . 6 0 H z、1 H)、2 . 8 0 ( s、3 H)、2 . 7 6 ( s、3 H) p p m

10

## 【 0 1 1 2】

## 【化 2 7】



20

パート B : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 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 ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

## 【 0 1 1 3】

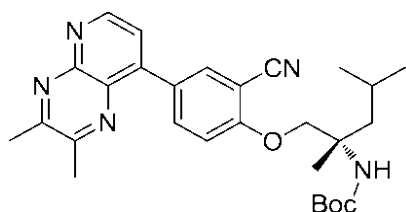
( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - シアノフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 5 7 g、1 . 3 8 6 ミリモル )、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ ( 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ) ( 0 . 4 2 2 g、1 . 6 6 3 ミリモル )、PdCl<sub>2</sub> ( d p p f ) ( 0 . 0 5 1 g、0 . 0 6 9 ミリモル )、酢酸カリウム ( 0 . 4 0 8 g、4 . 1 6 ミリモル )、およびジオキサン ( 5 m L ) を圧力定格のバイアルに充填した。該バイアルに酸素をパージし、該混合物を 8 0 °C の窒素下で一晩攪拌した。混合物を外界温度に冷却し、真空濾過に付し、減圧下で濃縮した。( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 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 ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 6 0 0 m g、1 . 3 0 ミリモル、1 0 0 % の粗収率 ) を褐色の油として得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS ( E S I ) m / e 4 8 1 . 1 [ ( M + N a )<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>BN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>としての計算値 : 4 8 1 . 3 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A 2 ) : t<sub>R</sub> = 2 . 4 9 分

30

40

## 【 0 1 1 4】

## 【化28】



パートC：(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,3-ジメチルピリド  
[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル  
)カルバマート

10

## 【0115】

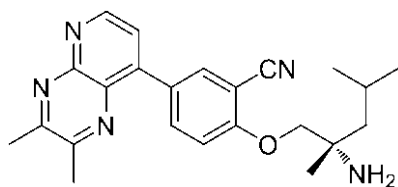
8-ブロモ-2,3-ジメチルピリド[2,3-b]ピラジン(75mg、0.315ミ  
リモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(4,4,5,5-テトラメ  
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペン  
タン-2-イル)カルバマート(142mg、0.315ミリモル)およびXPhos第2  
世代プレ触媒(12.39mg、0.016ミリモル)のテトラヒドロフラン(8mL)中  
の攪拌した溶液に窒素を2分間パージした。この混合物に、炭酸セシウム(205mg、  
0.630ミリモル)の水(0.5mL)中溶液を添加し、該反応混合物を75の窒素雰  
囲気下で14時間攪拌した。水(30mL)を加え、該溶液をEtOAc(2x15mL  
)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナ  
トリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性TLC(ヘキサン中50  
%EtOAcの移動相)に付して精製した。生成物含有のフラクションを集め、DCM(  
25mL)中で攪拌し、珪藻土パッドに通し、その珪藻土床パッドをDCM(20mL)  
で洗浄した。濾液を集め、減圧下で濃縮して((S)-tert-ブチル (1-(2-シア  
ノ-4-(2,3-ジメチルピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,  
4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(106mg、0.149ミリモル、4  
7%収率)を淡褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 490.2 [(M  
+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：490.3]；LC/MS保持時間(方  
法F)：t<sub>R</sub> = 2.38分

20

## 【0116】

30

## 【化29】



パートD：(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(  
2,3-ジメチルピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)ベンゾニトリル

## 【0117】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,3-ジメチルピリド[2,3-  
b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバ  
マート(100mg、0.141ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0  
に冷却し、それにTFA(0.25mL、3.24ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加  
えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、褐色の油を得た。  
その粗材料を分取性HPLCに付し、方法Bを用いて精製し、(S)-2-(2-アミ  
ノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2,3-ジメチルピリド[2,3-b]  
ピラジン-8-イル)ベンゾニトリル(22mg、39%)を淡黄色の固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.71-8.60(m, 2H)  
、8.56-8.46(m, 1H)、8.40-8.32(m, 1H)、7.49(d, J =  
9.0Hz, 1H)、4.36(d, J = 4.0Hz, 2H)、2.86(s, 3H)、2.

40

50

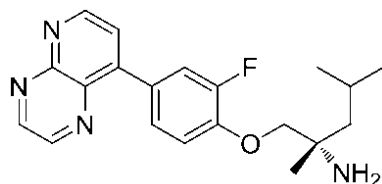
8.3 (s, 3H)、2.02 - 1.86 (m, 2H)、1.80 - 1.71 (m, 1H)、1.58 (s, 3H)、1.10 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 390.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 390.2]; LC/MS 保持時間 (方法E): t<sub>R</sub> = 1.15分

【0118】

実施例 253

(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

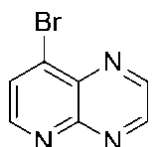
【化30】



10

【0119】

【化31】



20

パートA: 8-ブロモピリド[2,3-b]ピラジン

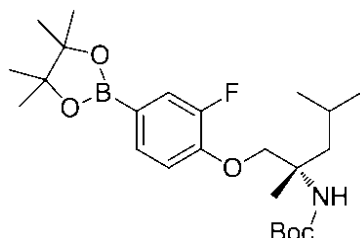
【0120】

4-プロモピリジン-2,3-ジアミン(100mg、0.532ミリモル)およびオキサールアルデヒド(30.9mg、0.532ミリモル)のEtOH(4mL)中の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で酢酸(0.4mL)を添加した。反応混合物を95℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮し、水(10mL)で希釈した。その溶液をEtOAc(2x10mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して8-プロモ-2,3-ジメチルピリド[2,3-b]ピラジン(125mg、0.525ミリモル、66%収率)を<sup>1</sup>H NMRに基づき高い純度で褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 9.08(d, J = 1.8Hz, 1H)、8.98(d, J = 1.8Hz, 1H)、8.32(d, J = 8.7Hz, 1H)、7.89(d, J = 8.7Hz, 1H) ppm

30

【0121】

【化32】



40

パートB: (S)-tert-ブチル(1-(2-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0122】

(S)-tert-ブチル(1-(4-プロモ-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(1.751g、4.33ミリモル)、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)(1.1g、4.33ミリモル)および酢酸カリウム(0.850g、8.66ミリモル)の

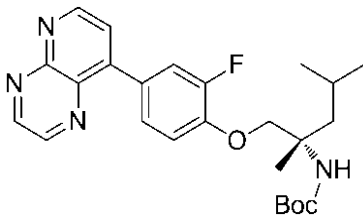
50

1,4 - ジオキサン (20 mL) 中混合物を 90 ° で一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水および酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色がかった半固体を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 - 10 % EtOAc - ヘキサン) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - 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) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (1.7 g、3.77 ミリモル、87 % 収率) を無色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 352.2 [(M+H - Boc)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>BFNO<sub>5</sub> としての計算値 : 452.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.33 分 ; Boc 脱離の質量が LCMS によって検出された。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.45 - 7.49 (m, 2H)、6.94 - 6.98 (m, 1H)、4.60 (bs, NH, 1H)、4.16 (m, 1H)、4.00 (m, 1H)、1.82 (m, 2H)、1.60 (m, 1H)、1.59 (s, 3H)、1.39 (s, 9H)、1.24 (s, 12H)、0.92 - 0.99 (m, 6H) ppm

10

【0123】

【化33】



20

パート C : (S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (ピリド [2,3 - b] ピラジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

【0124】

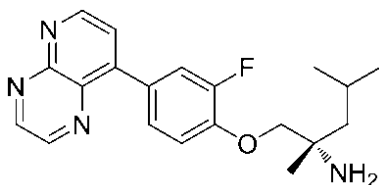
8 - プロモピリド [2,3 - b] ピラジン (75 mg、0.357 ミリモル)、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (161 mg、0.357 ミリモル) および XPhos 第 2 世代プレ触媒 (14.05 mg、0.018 ミリモル) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中の攪拌した溶液に窒素を 2 分間パージした。この混合物に、炭酸セシウム (233 mg、0.714 ミリモル) の水 (0.5 mL) 中溶液を添加し、該反応混合物を 75 ° の窒素雰囲気下で 14 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、該溶液を EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 TLC (ヘキサン中 50 % EtOAc の移動相) に付して精製した。生成物含有のフラクションを集め、DCM (25 mL) 中で攪拌し、珪藻土パッドに通し、その珪藻土床パッドを DCM (20 mL) で洗浄した。濾液を集め、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (ピリド [2,3 - b] ピラジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (110 mg、0.145 ミリモル、41 % 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 455.2 [(M+H)、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> としての計算値 : 455.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 A1) : t<sub>R</sub> = 2.40 分

30

40

【0125】

【化34】



50



パートD：(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0126】

(S)-tert-ブチル(1-(2-フルオロ-4-(ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(100mg、0.220ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、それにTFA(1mL、12.98ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、3時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮して褐色の油を得、それを分取性HPLCに付し、方法Aを用いて精製した。その精製により、(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(2.7mg、7.08マイクロモル、3%収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.10(d, J=1.5Hz, 1H)、9.00(d, J=2.0Hz, 1H)、8.66-8.56(m, 1H)、8.45(d, J=8.5Hz, 1H)、8.22(dd, J=2.5、12.5Hz, 1H)、8.15-8.12(m, 1H)、7.35(t, J=8.5Hz, 1H)、4.04-3.90(m, 2H)、1.91-1.82(m, 2H)、1.60(d, J=5.5Hz, 1H)、1.34(s, 3H)、1.04(m, 6H); LCMS(ESI) m/e 355.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値：355.1; LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub>=1.09分

10

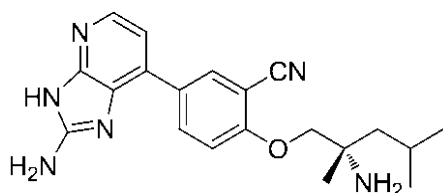
20

【0127】

実施例254

(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

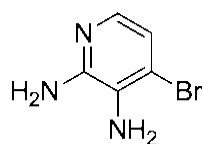
【化35】



30

【0128】

【化36】



パートA：4-プロモピリジン-2,3-ジアミン

【0129】

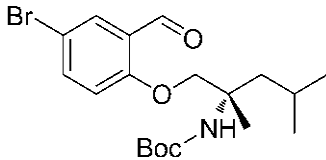
4-プロモ-2-ニトロピリジン-3-アミン(1g、4.59ミリモル)のEtOH(20mL)および水(5mL)の混合液中の攪拌した溶液に、塩化ズ(IV)(3.00g、11.52ミリモル)を1分間にわたって添加した。反応混合物を90℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、ついで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50mL)に注ぎ、DCM(2x100mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-プロモピリジン-2,3-ジアミン(460mg、2.446ミリモル、53%収率)を淡褐色の固体として得た。該化合物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI) m/e 187.9[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>としての計算値：187.9]; LC/MS保持時間(方法C) t<sub>R</sub>=0.52分

40

【0130】

50

## 【化37】



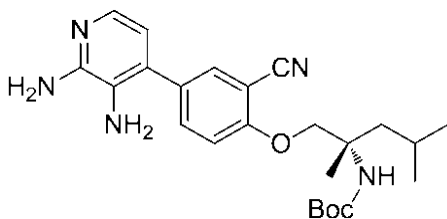
パートB：(S)-tert-ブチル (1-(4-プロモ-2-ホルミルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0131】

20 mLのバイアルに、5-プロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(81 mg、0.403ミリモル)、(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキソド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(107.4 mg、0.366ミリモル)および $K_2CO_3$ (152 mg、1.098ミリモル)をDMF(1.2 mL)中で添加し、白色の懸濁液を得た。そのバイアルを密封し、該混合物を80 で17時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水とEtOAcとの間に分配した。層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $Na_2SO_4$ )させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(最大で40% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(4-プロモ-2-ホルミルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(115 mg、0.278ミリモル、76%)を無色の油として得た。 $^1H$  NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 10.43(s, 1H)、7.89(d,  $J=2.6$  Hz, 1H)、7.59(dd,  $J=8.9$ 、2.6 Hz, 1H)、6.93(d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、4.58(s, 1H)、4.29(d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、4.09(d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、1.94-1.74(m, 2H)、1.48(dd,  $J=13.9$ 、4.8 Hz, 1H)、1.39(s, 3H)、1.37(s, 9H)、0.98(dd,  $J=6.6$ 、4.8 Hz, 6H); (ESI)  $m/e$  314.0、316.0: Brパターン[(M-Boc+H)<sup>+</sup>、 $C_{14}H_{21}BrNO_2$ としての計算値: 414.1]; LC/MS保持時間(方法A2):  $t_R=2.39$ 分

## 【0132】

## 【化38】



パートC：(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

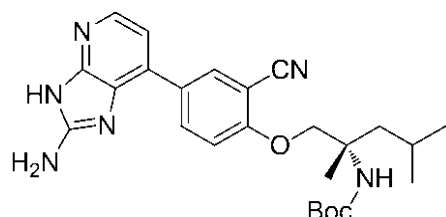
## 【0133】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(100 mg、0.218ミリモル)、4-プロモピリジン-2,3-ジアミン(41.0 mg、0.218ミリモル)および炭酸セシウム(142 mg、0.436ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)および水(0.5 mL)の混合液中の攪拌した溶液に、XPhos第2世代プレ触媒(17.16 mg、0.022ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を95 で2時間加熱した。該溶液を減圧下で濃縮し、水(20 mL)を添加し、該溶液をEtOAc(2x20 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-

(2,3-ジアミノピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(92 mg、0.180ミリモル、83%収率)を得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI)  $m/e$  384.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:440.3]; LC/MS保持時間(方法B):  $t_R$  = 0.91分

【0134】

【化39】



10

パートD: (S)-tert-ブチル(1-(4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-シアノフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0135】

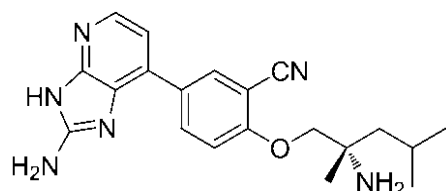
(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(90 mg、0.176ミリモル)のメタノール(10 mL)および水(1 mL)の混合液中の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で臭化シアン(24.25 mg、0.229ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で12時間攪拌させた。該溶液を減圧下で濃縮した。水(15 mL)を添加し、その溶液をEtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(20 mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-シアノフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(83 mg、0.168ミリモル、95%収率)を淡褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI)  $m/e$  465.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:465.3]; LC/MS保持時間(方法B):  $t_R$  = 0.93分

20

30

【0136】

【化40】



パートE: (S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

40

【0137】

(S)-tert-ブチル(1-(4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-シアノフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(82 mg、0.166ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 mL)中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、それにTFA(0.3 mL、3.89ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌させた。その溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル(19 mg、0.052ミリモル、31%収率)を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.37-8.20(m, 2H)

50

、7.70 - 7.43 (m, 2H)、7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.16 (d, J = 3.5 Hz, 2H)、1.93 - 1.77 (m, 2H)、1.70 - 1.62 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.06 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 365.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>Oとしての計算値: 365.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 0.95分; LCMS (ESI) m/e 365.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>Oとしての計算値: 365.2]; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 0.78分

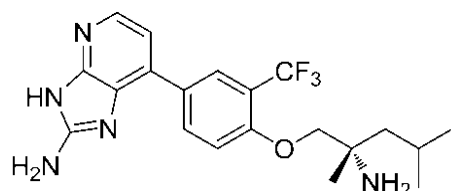
【0138】

実施例255

(S)-7-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

10

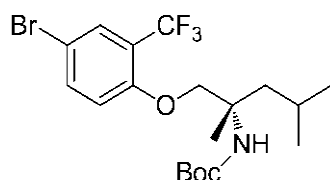
【化41】



【0139】

【化42】

20



パートA: (S)-tert-ブチル(1-(4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0140】

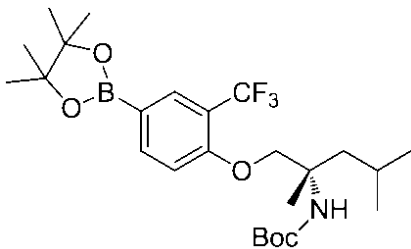
4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノール(4g、16.60ミリモル)のDMF(50mL)中混合物を0℃に冷却し、それにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.88g、49.8ミリモル)を少しずつ加え、つづいて(S)-tert-ブチル4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキシド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(5.36g、18.26ミリモル)/DMF(10mL)をゆっくりと添加した。該反応混合物を室温までのゆっくりとした加温に供し、ついで80℃で12時間攪拌した。該反応混合物を0℃に冷却し、塩化アンモニウム水溶液(100mL)でクエンチさせた。該反応混合物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗(S)-tert-ブチル(1-(4-プロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(6.5g、13.16ミリモル、79%収率)を無色の油として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.74 - 7.81 (m, 2H)、7.19 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、6.52 (s, 1H)、4.02 - 4.24 (m, 2H)、1.69 - 1.80 (m, 2H)、1.41 - 1.50 (m, 1H)、1.40 (s, 9H)、1.25 (s, 3H)、0.83 - 0.96 (m, 6H) ppm

30

40

【0141】

## 【化 4 3】



パート B : ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

## 【 0 1 4 2】

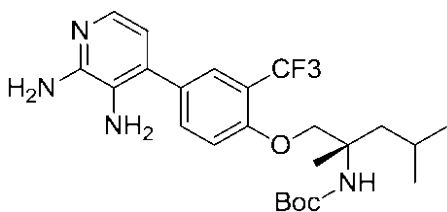
( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - プロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 6 . 5 g 、 1 4 . 3 1 ミリモル ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 7 . 2 7 g 、 2 8 . 6 ミリモル ) 、 酢酸カリウム ( 4 . 2 1 g 、 4 2 . 9 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 0 m L ) 中溶液にアルゴンを 5 分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 1 . 1 6 8 g 、 1 . 4 3 1 ミリモル ) を反応混合物にアルゴン下で添加し、84 で 1 4 時間加熱した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。水層を再び酢酸エチル ( 2 x 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマートを得た。該粗生成物を 5 0 m L の D C M に溶かし、シリカゲル ( 6 0 - 1 2 0 ) に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 - 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 6 . 0 1 g 、 1 1 . 9 9 ミリモル、84 % 収率 ) をオフホワイトの半固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d<sub>6</sub> ) : 7 . 8 7 - 7 . 9 0 ( m , 1 H ) 、 7 . 8 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 2 1 ( d , J = 8 . 4 0 H z , 1 H ) 、 6 . 5 3 ( s , 1 H ) 、 4 . 0 7 - 4 . 2 5 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 0 - 1 . 7 9 ( m , 2 H ) 、 1 . 4 5 - 1 . 5 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 2 6 - 1 . 3 5 ( m , 9 H ) 、 1 . 0 8 - 1 . 2 0 ( m , 1 2 H ) 、 0 . 8 2 - 0 . 9 1 ( m , 6 H ) p p m

20

30

## 【 0 1 4 3】

## 【化 4 4】



40

パート C : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

## 【 0 1 4 4】

( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 9 9 ミリモル ) 、 4 - プロモピリジン - 2 , 3 - ジアミン ( 3 7 . 5 m g 、 0 . 1 9 9 ミリモル ) および炭酸セシウム ( 1 3 0 m g 、 0 . 3 9 9 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) および水 ( 0 . 5 m L )

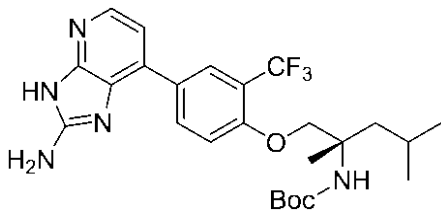
50

の混合液中の攪拌した溶液に、X P h o s 第 2 世代プレ触媒 ( 1 5 . 6 9 m g 、 0 . 0 2 0 ミリモル ) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 9 5 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。水 ( 2 0 m L ) を加え、該溶液を E t O A c ( 2 x 2 0 m L ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 ( 5 0 m L ) およびブライン ( 2 0 m L ) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 E t O A c ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 7 1 m g 、 0 . 0 6 8 ミリモル、3 4 % 収率 ) を褐色の油として得た。L C M S ( E S I ) m / e 4 8 3 . 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値 : 4 8 3 . 2 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 7 分

10

【 0 1 4 5 】

【 化 4 5 】



パート D : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

20

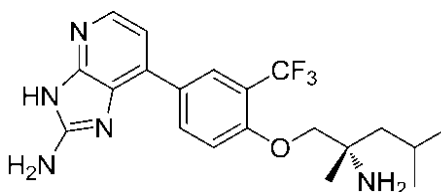
【 0 1 4 6 】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 7 0 m g 、 0 . 1 4 5 ミリモル ) の M e O H ( 4 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) の混合液中の攪拌した溶液に、臭化シアン ( 2 3 . 0 5 m g 、 0 . 2 1 8 ミリモル ) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌させた。該溶液を減圧下で濃縮した。得られた褐色の固体をジエチルエーテル ( 2 x 8 m L ) で洗浄し、該固体を真空濾過により集め、真空下の室温で乾燥させ、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 8 3 m g 、 0 . 0 8 2 ミリモル、5 6 % 収率 ) を褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。L C M S ( E S I ) m / e 5 0 8 . 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値 : 5 0 8 . 2 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 F ) : t<sub>R</sub> = 2 . 0 6 分

30

【 0 1 4 7 】

【 化 4 6 】



40

パート E : ( S ) - 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン

【 0 1 4 8 】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペン

50

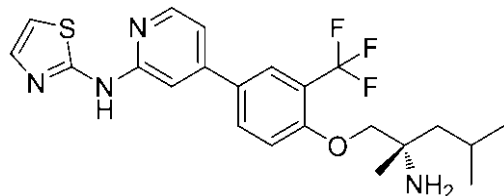
タン - 2 - イル) カルバマート (80 mg、0.079 ミリモル) の DCM (3 mL) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却し、それに TFA (0.25 mL、3.24 ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。その粗材料を分取性 LC / MS に付し、方法 A を用いて精製し、(S) - 7 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 2 - アミン (5.9 mg、0.014 ミリモル、18% 収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.27 - 8.18 (m, 1H)、7.59 - 7.45 (m, 2H)、7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.30 - 4.13 (m, 2H)、1.98 - 1.81 (m, 2H)、1.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、1.51 (s, 3H)、1.06 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 408.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O としての計算値: 408.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H): t<sub>R</sub> = 1.23 分; LCMS (ESI) m/e 408.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O としての計算値: 408.2]; LC/MS 保持時間 (方法 I): t<sub>R</sub> = 0.91 分

【0149】

実施例 256

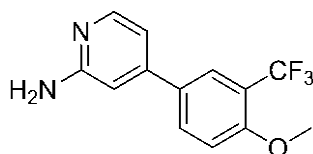
(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン

【化 47】



【0150】

【化 48】



パート A: 4 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン

【0151】

4 - クロロピリジン - 2 - アミン (100 mg、0.778 ミリモル) および (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (171 mg、0.778 ミリモル) の 1,4 - ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に窒素を 2 分間パージした。この混合物に、XPhos 第 2 世代プレ触媒 (61.2 mg、0.078 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加し、該反応混合物を 95 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、水 (15 mL) を加え、その溶液を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc) に付して精製し、4 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン (145 mg、0.492 ミリモル、63% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 269.1 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O としての計算値: 269.0]; LC/MS 保持時間 t<sub>R</sub> = 0.70 分

【0152】

10

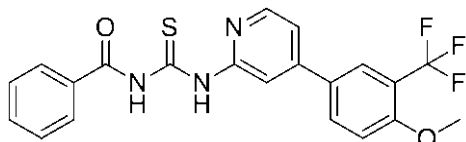
20

30

40

50

## 【化49】



パートB：N - ( ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバモチオイル ) ベンズアミド

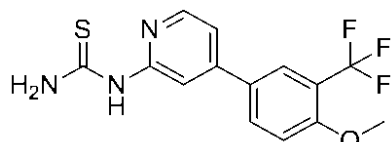
## 【0153】

4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - アミン ( 140 mg、0.522ミリモル ) のアセトン ( 30 mL ) 中の攪拌した溶液に、イソチオシアン酸ベンゾイル ( 94 mg、0.574ミリモル ) を窒素雰囲気下の室温で滴下して加えた。反応混合物を65 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、50 gの氷に注いだ。得られた固体を真空濾過により集めた。その固体を水 ( 2 × 50 mL ) で洗浄し、次に真空下の室温で乾燥させ、N - ( ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバモチオイル ) ベンズアミド ( 220 mg、0.408ミリモル、78%収率 ) を黄色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 430.0 [ ( M - H )<sup>-</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとしての計算値：430.1 ] ; LC/MS保持時間 (方法A1) : t<sub>R</sub> = 3.20分

10

## 【0154】

## 【化50】



パートC：1 - ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素

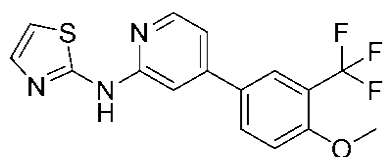
## 【0155】

N - ( ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバモチオイル ) ベンズアミド ( 210 mg、0.487ミリモル ) のメタノール ( 25 mL ) 中の攪拌した溶液に、水酸化ナトリウム ( 78 mg、1.947ミリモル ) の水 ( 5 mL ) 中溶液を室温にて添加し、その反応混合物を65 で2時間加熱した。反応混合物を40 gの氷に注ぎ、該混合物をpHを ( 1.5 N HCl水溶液を用いて ) pH7に調整した。得られた固体を真空濾過で集め、真空下で乾燥させて1 - ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 169 mg、0.454ミリモル、93%収率 ) を淡褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 328.0 [ ( M + H )<sup>+</sup>、C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O Sとしての計算値：328.1 ] ; LC/MS保持時間 (方法F) : t<sub>R</sub> = 2.18分

30

## 【0156】

## 【化51】



パートD：N - ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン

## 【0157】

1 - ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イ

50

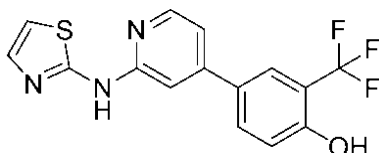


ル)チオ尿素(167mg、0.449ミリモル)のEtOH(20mL)中の攪拌した溶液に、クロロアセトアルデヒド(水中50%溶液)(1.5mL、0.449ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を85℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。該混合物を20gの氷に加え、得られた固体を真空濾過で集めた。固体を水(2×10mL)で洗浄し、次に真空下で乾燥させ、N-(4-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(162mg、0.424ミリモル、94%収率)をオフホワイトの固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程にそのまま用いた。LCMS(ESI) m/e 352.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値:352.1]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 0.84分

10

【0158】

【化52】



パートE: 4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノール

【0159】

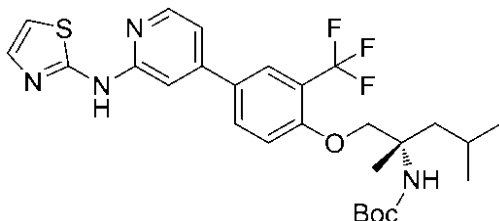
20

N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(160mg、0.419ミリモル)のジクロロメタン(6mL)中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、それにBBr<sub>3</sub>(DCM中1M)(1.2mL、1.200ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。該反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、乾燥MeOH(15mL)をゆっくりと添加した。次に該反応混合物を10分間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノール(125mg、0.274ミリモル、66%収率)を淡黄色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 338.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値:338.1]; LC/MS保持時間(方法F): t<sub>R</sub> = 1.99分

30

【0160】

【化53】



パートF: (S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

40

【0161】

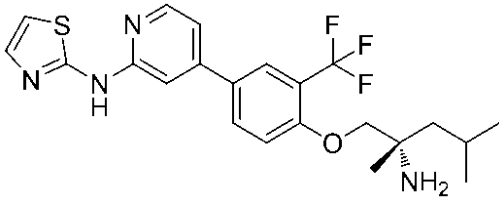
4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノール(120mg、0.356ミリモル)および炭酸カリウム(49.2mg、0.356ミリモル)のDMF(10mL)中の攪拌した溶液を窒素雰囲気下で15分間攪拌した。(S)-tert-ブチル4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート・2,2-ジオキソド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(104mg、0.356ミリモル)のDMF(1mL)中溶液を添加し、反応混合物を80℃で14時間加熱した。その溶液を減圧下で濃縮した

50

。水 (50 mL) を添加し、該溶液を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (110 mg、0.086 ミリモル、24% 収率) を褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LC/MS 方法 L、LCMS (ESI) m/e 551.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 551.2]; LC/MS 保持時間 t<sub>R</sub> = 2.72 分

【0162】

【化54】



パート G: (S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン

【0163】

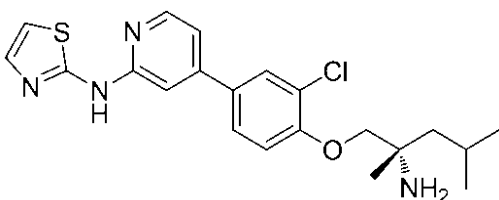
(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (108 mg、0.196 ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中の攪拌した溶液を窒素雰囲気下で 0 に冷却し、TFA (0.15 mL、1.96 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS に付し、方法 A を用いて精製し、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン (54.8 mg、0.114 ミリモル、58% 収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) = 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.04 - 7.93 (m, 2H)、7.41 - 7.31 (m, 2H)、7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 1.5、5.5 Hz, 1H)、6.97 - 6.93 (m, 1H)、4.08 - 3.98 (m, 2H)、1.96 - 1.79 (m, 1H)、1.70 - 1.53 (m, 2H)、1.32 (s, 3H)、1.02 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 451.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 451.2]; 波長 220 nm、LC/MS 保持時間 (方法 H): t<sub>R</sub> = 2.04 分; LCMS (ESI) m/e 451.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 451.2]; 波長 220 nm、LC/MS 保持時間 (方法 I): t<sub>R</sub> = 1.18 分

【0164】

実施例 257

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン

【化55】



10

20

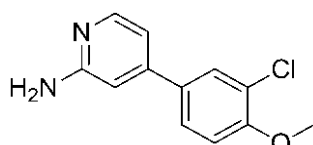
30

40

50

【0165】

【化56】



パートA：4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン

【0166】

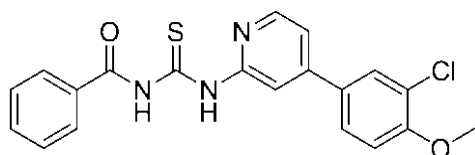
4-クロロピリジン-2-アミン(1g、7.78ミリモル)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(1.450g、7.78ミリモル)の1,4-ジオキサン(15mL)および水(3mL)の混合液中の攪拌した溶液に窒素を2分間バージした。この混合物に、XPhos第2世代プレ触媒(0.612g、0.778ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を95で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。水(100mL)を加え、該溶液をEtOAc(2×120mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(120mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン(1.62g、4.62ミリモル、59%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 235.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>Oとしての計算値：235.1]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.70分

10

20

【0167】

【化57】



パートB：N-((4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)カルバモチオイル)ベンズアミド

【0168】

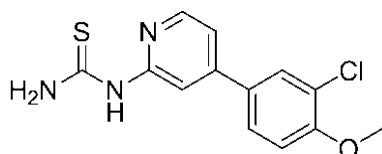
4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン(1.5g、6.39ミリモル)のアセトン(30mL)中の攪拌した溶液に、イソチオシアン酸ベンゾイル(1.147g、7.03ミリモル)を窒素雰囲気下の室温で滴下して加えた。反応混合物を65で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、50gの氷に注いだ。該固体を真空濾過で集め、水(2×50mL)で洗浄し、次に真空下の室温で乾燥させ、N-((4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)カルバモチオイル)ベンズアミド(2.1g、2.217ミリモル、35%収率)を黄色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 398.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとしての計算値：398.1]；LC/MS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.47分

30

40

【0169】

【化58】



パートC：1-(4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)チオ尿素

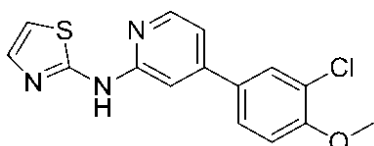
【0170】

50

N - ( ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバモチ  
 オイル ) ベンズアミド ( 2 g、 5.03 ミリモル ) のメタノール ( 25 mL ) 中の攪拌し  
 た溶液に、水酸化ナトリウム ( 0.804 g、 20.11 ミリモル ) の水 ( 5 mL ) 中溶液  
 を室温で添加した。反応混合物を 65 で 2 時間加熱した。該反応混合物を 40 g の氷に  
 注ぎ、該混合物の pH を 1.5 N HCl 水溶液で 7 に調整した。得られた固体を真空濾  
 過により集め、真空下で乾燥させ、 1 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピ  
 リジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 700 mg、 1.692 ミリモル、 34 % 収率 ) を淡褐色  
 の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS ( E  
 SI ) m / e 294.0 [ ( M + H )、 C<sub>13</sub> H<sub>13</sub> Cl N<sub>3</sub> O S としての計算値 :  
 294.0 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 0.87 分

10

【 0171 】  
 【 化 59 】



パート D : N - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チア  
 ゾール - 2 - アミン

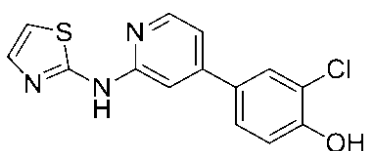
【 0172 】

1 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 4  
 00 mg、 1.362 ミリモル ) の EtOH ( 20 mL ) 中の攪拌した溶液に、クロロア  
 セトアルデヒド ( 水中 50 % ) ( 1.5 mL、 1.362 ミリモル ) を窒素雰囲気下で滴下  
 して加えた。反応混合物を 85 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、ついで減  
 圧下で濃縮した。この残渣に、 20 g の氷を加え、得られた固体を真空濾過により集  
 めた。該固体を水 ( 2 x 10 mL ) で洗浄し、真空下で乾燥させ、 N - ( 4 - ( 3 - クロ  
 ロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 210 mg  
 、 0.476 ミリモル、 35 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。生成物をさらに  
 精製することなく次の工程にそのまま用いた。LCMS ( ESI ) m / e 318.0  
 [ ( M + H )<sup>+</sup>、 C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> Cl N<sub>3</sub> O S としての計算値 : 318.0 ] ; LC / MS  
 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 0.79 分

20

30

【 0173 】  
 【 化 60 】



パート E : 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル )  
 フェノール

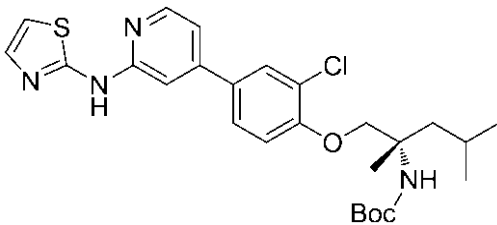
【 0174 】

N - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール -  
 2 - アミン ( 200 mg、 0.453 ミリモル ) の DCM ( 10 mL ) 中の攪拌した溶液  
 を - 10 に冷却し、それに BBr<sub>3</sub> ( 1 mL、 10.58 ミリモル ) を窒素雰囲気下で  
 滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、 10 時間攪拌した。該反応混合物  
 を - 10 に冷却し、乾燥 MeOH ( 25 mL ) を滴下して加え、該溶液を 10 分間攪拌  
 した。該溶液を減圧下で濃縮した。その黄色の固体をさらに精製することなく次の工程に  
 そのまま用いた。LCMS ( ESI ) m / e 304.0 [ ( M + H )<sup>+</sup>、 C<sub>14</sub> H<sub>11</sub>  
 Cl N<sub>3</sub> O S としての計算値 : 304.0 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> =  
 0.68 分

40

【 0175 】

## 【化61】



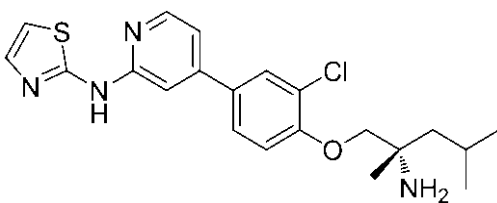
パートF：(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0176】

2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)フェノール(120mg、0.261ミリモル)および炭酸カリウム(36.0mg、0.261ミリモル)のDMF(10mL)中溶液を窒素雰囲気下で15分間撹拌した。この混合物に、(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキソド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(76mg、0.261ミリモル)のDMF(1mL)中溶液を添加し、該反応混合物を80℃で14時間加熱した。該溶液を減圧下で濃縮した。水(50mL)を加え、該溶液をEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(60mg、0.078ミリモル、30%収率)を無色の油として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 517.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値：517.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 1.09分

## 【0177】

## 【化62】



パートG：(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン

## 【0178】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(55mg、0.071ミリモル)のDCM中の撹拌した溶液を0℃に冷却し、それにTFA(0.2mL、2.60ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間撹拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MSに付し、方法Aを用いて精製し、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(7.2mg、0.017ミリモル、24%収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) δ = 8.39 - 8.31(m, 1H)、7.86 - 7.77(m, 1H)、7.73 - 7.67(m, 1H)、7.37(s, 1H)、7.28 - 7.23(m, 2H)、7.21 - 7.17(m, 1H)、6.95(s, 1H)、4.07 - 3.98(m, 2H)、1.91 - 1.82(m, 1H)、1.

7.8 - 1.68 (m, 1H)、1.65 - 1.56 (m, 1H)、1.37 (s, 3H)、1.03 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 417.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 417.1]; LC/MS 保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 1.84分; LCMS (ESI) m/e 417.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 417.1]; LC/MS 保持時間 (方法I): t<sub>R</sub> = 1.12分

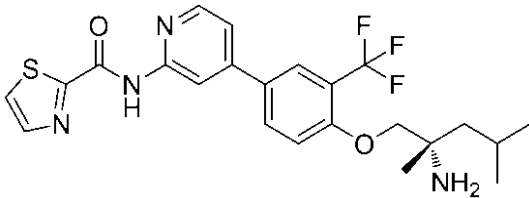
【0179】

実施例 258

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド

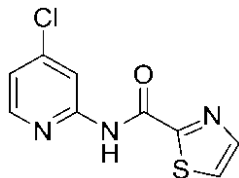
10

【化63】



【0180】

【化64】



20

パートA: N-(4-クロロピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド

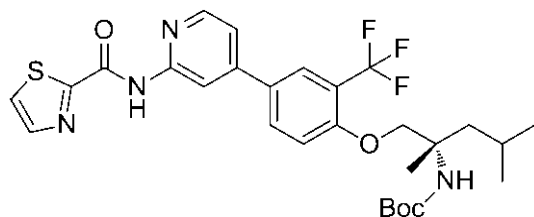
【0181】

4-クロロピリジン-2-アミン (200 mg、1.556ミリモル)、チアゾール-2-カルボアルデヒド (197 mg、1.742ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (89 mg、0.467ミリモル) のDMF (3 mL) 中溶液を80 °Cで24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。水 (30 mL) を加え、該溶液をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、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、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、固体を真空濾過で集め、真空下の室温で乾燥させ、N-(4-クロロピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド (240 mg、0.861ミリモル、55%収率) を淡褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 240.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 239.9]; LC/MS 保持時間 (方法F): t<sub>R</sub> = 2.15分

30

【0182】

【化65】



40

パートB: (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(2-(チアゾール-2-カルボキシアミド)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0183】

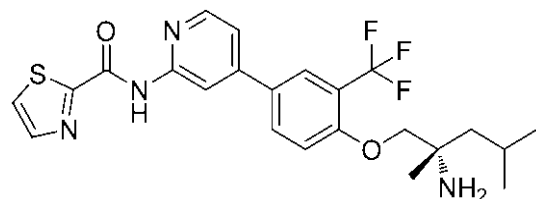
50

(S) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 1 0 5 m g 、 0 . 2 0 9 ミリモル ) ( 実施例 2 5 5 、 パート B の記載に従って調製した ) 、 N - ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - カルボキシアミド ( 5 0 m g 、 0 . 2 0 9 ミリモル ) 、 炭酸セシウム ( 1 3 6 m g 、 0 . 4 1 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) の混合液中の攪拌した溶液に窒素気体を通気した。X P h o s 第 2 世代プレ触媒 ( 2 4 . 6 2 m g 、 0 . 0 3 1 ミリモル ) を一度に添加し、該反応混合物を 8 5 ° で 2 時間加熱した。該溶液を減圧下で濃縮した。水 ( 3 0 m L ) を加え、その溶液を E t O A c ( 2 x 5 0 m L ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 ( 5 0 m L ) 、 ブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 E t O A c ) に付して精製し、(S) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - カルボキシアミド ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 6 2 m g 、 0 . 0 6 4 ミリモル、 3 1 % 収率 ) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 579.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S としての計算値：579.2] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 1.22 分

10

【0184】

【化66】



20

パート C : (S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - カルボキシアミド

【0185】

(S) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - カルボキシアミド ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 6 0 m g 、 0 . 0 6 2 ミリモル ) の D C M ( 3 m L ) 中の攪拌した溶液に、TFA ( 0 . 2 1 m L 、 2 . 7 3 ミリモル ) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。該反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LC / MS に付し、方法 A を用いて精製し、(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - カルボキシアミド ( 7 . 4 m g 、 0 . 0 1 5 ミリモル、 2 4 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール - d<sub>4</sub> ) 8 . 5 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 4 4 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 0 3 - 8 . 0 6 ( m , 3 H ) 、 7 . 9 9 ( d , J = 3 . 2 H z , 1 H ) 、 7 . 5 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) 、 7 . 4 4 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) 、 4 . 2 6 - 4 . 1 5 ( m , 2 H ) 、 1 . 9 4 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 4 - 1 . 6 3 ( m , 1 H ) 、 1 . 4 8 ( s , 3 H ) 、 1 . 0 5 ( m , 6 H ) p p m ; LCMS (ESI) m/e 479.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S としての計算値：479.2] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 H ) : t<sub>R</sub> = 2.06 分 ; LCMS (ESI) m/e 479.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S としての計算値：479.2] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 I ) : t<sub>R</sub> = 1.45 分

30

40

【0186】

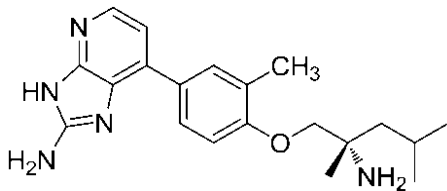
実施例 2 5 9

(S) - 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - メチル

50

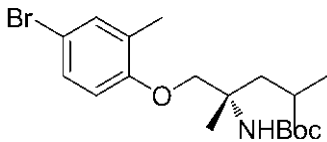
フェニル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 7】



【 0 1 8 7】

【化 6 8】



10

パート A : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

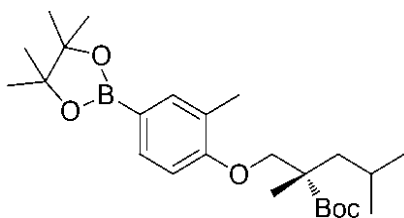
【 0 1 8 8】

4 - プロモ - 2 - メチルフェノール ( 0 . 2 g 、 1 . 0 6 9 ミリモル ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 4 4 3 g 、 3 . 2 1 ミリモル ) および ( S ) - tert - ブチル 4 - イソブチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート ・ 2 , 2 - ジオキシド ( 実施例 2 5 1 、 パート A - E の記載に従って調製した ) ( 0 . 3 7 6 g 、 1 . 2 8 3 ミリモル ) の DMF ( 5 mL ) 中混合物を 80 で一夜加熱した。反応混合物を 0 に冷却し、塩化アンモニウム水溶液 ( 5 0 mL ) でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル ( 2 x 5 0 mL ) で抽出した。有機層を水 ( 2 x 5 0 mL ) 、ブライン ( 5 0 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 3 g 、 0 . 7 4 9 ミリモル 、 7 0 % 収率 ) を得た。該材料をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 346.0 [ ( M + H - tBu ) <sup>+</sup> 、  $C_{19}H_{31}BrNO_3$  ] としての計算値 : 400.1 ; LC/MS 保持時間 ( 方法 D ) :  $t_R = 3.27$  分

20

【 0 1 8 9】

【化 6 9】



30

パート B : ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - 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 ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

【 0 1 9 0】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 3 g 、 0 . 7 4 9 ミリモル ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 0 . 2 0 9 g 、 0 . 8 2 4 ミリモル ) 、 酢酸カリウム ( 0 . 2 2 1 g 、 2 . 2 4 8 ミリモル ) および  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  アダクツ ( 0 . 0 3 1 g 、 0 . 0 3 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 2 5 mL ) 中混合物を 90 で一夜加熱した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル ( 1 0 0 mL ) で洗浄した。有機層を水 ( 5 0 mL ) で洗浄した。水層を酢酸エチル ( 2 x 5 0 mL ) で再抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 -

40

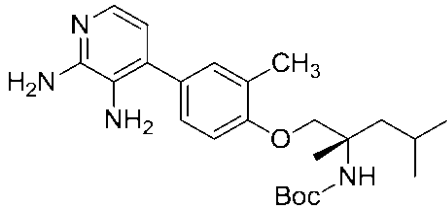
50



テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.2 g、0.447ミリモル、60%収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.61 (t, J = 14.40 Hz, 2H)、6.81 (d, J = 10.80 Hz, 1H)、4.61 (bs, 1H)、4.08 (d, J = 11.60 Hz, 1H)、3.94 (d, J = 11.60 Hz, 1H)、2.24 (s, 3H)、1.76 - 1.84 (m, 2H)、1.61 - 1.66 (m, 1H)、1.51 (s, 3H)、1.33 - 1.43 (m, 12H)、0.95 - 0.98 (m, 6H) ppm

【0191】

【化70】



10

パートC : (S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2, 3 - ジアミノピリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

【0192】

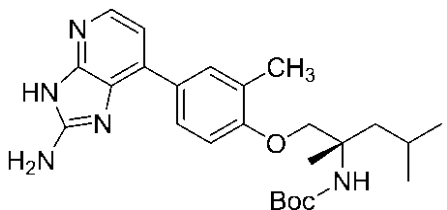
(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (150 mg、0.335ミリモル)、4 - プロモピリジン - 2, 3 - ジアミン (63.0 mg、0.335ミリモル) および炭酸セシウム (218 mg、0.671ミリモル) の1, 4 - ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、X Phos 第2世代プレ触媒 (26.4 mg、0.034ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を95 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。水 (20 mL) を加え、該溶液をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (50 mL)、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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中EtOAc) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (4 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.3 g、0.749ミリモル、70%収率) を淡黄色の半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 429.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値 : 429.2] ; LC/MS 保持時間 (方法A2) : t<sub>R</sub> = 2.11分

20

30

【0193】

【化71】



40

パートD : (S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - アミノ - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

【0194】

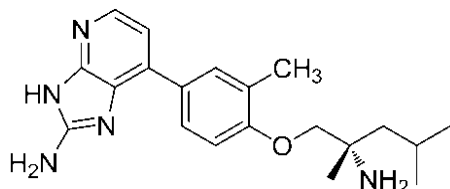
(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2, 3 - ジアミノピリジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (70 mg、0.101ミリモル) のMeOH (4 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、臭化シアン (16.09 mg、0.152ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌させた。該溶液を減圧下で濃縮した。得られた褐色の固

50

体をジエチルエーテル (2 x 8 mL) で洗浄し、真空濾過により集め、真空下の室温で乾燥させ、(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (58 mg、0.081ミリモル、80%収率) を褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 454.4 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：454.2] LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 0.97 分

【0195】

【化72】



10

パート E : (S)-7-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

【0196】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (55 mg、0.076ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却し、それに TFA (0.25 mL、3.24ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性 LC/MS に付し、方法 C を用いて精製し、(S)-7-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン (6.9 mg、0.019ミリモル、25%収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.87 - 7.71 (m, 2H)、7.58 - 7.47 (m, 1H)、7.45 - 7.36 (m, 1H)、7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.19 - 3.99 (m, 2H)、2.40 (s, 3H)、1.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、1.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、1.51 (s, 3H)、1.07 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 354.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：354.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 0.99 分; LCMS (ESI) m/e 354.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：354.2]; LC/MS 保持時間 (方法 I) : t<sub>R</sub> = 0.85 分

20

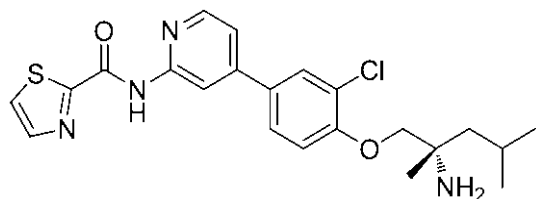
30

【0197】

実施例 260

(S)-N-(4-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド

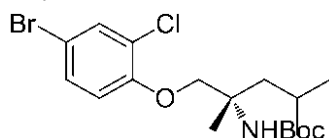
【化73】



40

【0198】

## 【化74】



パートA：(S)-tert-ブチル (1-(4-プロモ-2-クロロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0199】

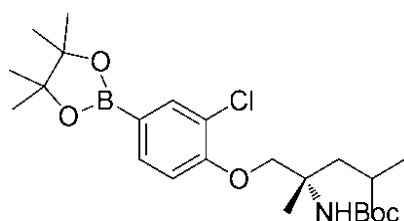
4-プロモ-2-クロロフェノール(1.2g、5.78ミリモル)、 $K_2CO_3$ (2.398g、17.35ミリモル)および(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート・2,2-ジオキシド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(2.036g、6.94ミリモル)のDMF(20mL)中混合物を80℃で一晩加熱した。該反応混合物を0℃に冷却し、塩化アンモニウム水溶液(50mL)でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を水(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(4-プロモ-2-クロロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(1.5g、3.45ミリモル、60%収率)を淡い黄色がかった半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e = 366.0 [(M+H-tBu)^+]$ 、 $C_{18}H_{28}BrClNO_3$ としての計算値：420.1；LC/MS保持時間(方法A2)： $t_R = 2.51$ 分

10

20

## 【0200】

## 【化75】



パートB：(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

30

## 【0201】

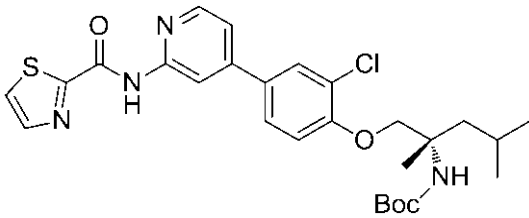
(S)-tert-ブチル (1-(4-プロモ-2-クロロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(1.2g、2.85ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.797g、3.14ミリモル)、酢酸カリウム(0.840g、8.56ミリモル)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.116g、0.143ミリモル)の1,4-ジオキサン(20mL)中混合物を90℃で一晩加熱した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。有機層を水(50mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×50mL)で再抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(1.2g、2.57ミリモル、90%収率)を無色の液体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：7.78(d, J=1.60Hz, 1H)、7.61-7.63(m, 1H)、6.91(d, J=8.00Hz, 1H)、4.10-4.19(m, 1H)、4.63(s, 1H)、4.02(d, J=8.80Hz, 1H)、1.79-1.87(m, 2H)、1.57-1.62(m, 1H)、1.51(s, 3H)、1.33-1.41(m, 12H)、0.96-0.98(m, 6H) ppm

40

## 【0202】

50

## 【化76】



パートC：(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-カルボキシアミド)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

10

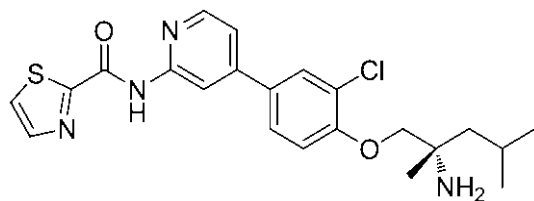
## 【0203】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(98 mg、0.209ミリモル)、N-(4-クロロピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド(50 mg、0.209ミリモル)、炭酸セシウム(136 mg、0.417ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)および水(0.5 mL)の混合液中の攪拌した溶液に、窒素気体を10分間バージした。XPhos第2世代プレ触媒(24.62 mg、0.031ミリモル)を1回で添加し、該反応混合物を85で2時間加熱した。該溶液を減圧下で濃縮した。水(50 mL)を添加し、該溶液をEtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-カルボキシアミド)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80 mg、0.076ミリモル、37%収率)を淡褐色の油として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 545.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sとしての計算値：545.2]；LC/MS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.89分

20

## 【0204】

## 【化77】



30

パートD：(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド

## 【0205】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-(チアゾール-2-カルボキシアミド)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(78 mg、0.074ミリモル)のDCM(2 mL)中の攪拌した溶液を0に冷却し、TFA(0.2 mL、2.60ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、3時間攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MSに付し、方法Aを用いて精製し、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキシアミド(7 mg、0.015ミリモル、20%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 445.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sとしての計算値：445.1]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 1.85分；LCMS(ESI) m/e 445.0 [(M+H)<sup>+</sup>

40

50

、 $C_{22}H_{26}ClN_4O_2S$ としての計算値：445.1]；LC/MS保持時間（方法I）： $t_R = 1.36$ 分； $^1H$  NMR（400MHz、メタノール- $d_4$ ） = 8.54（d， $J = 1.0$ Hz，1H）、8.42（d， $J = 5.0$ Hz，1H）、8.08（d， $J = 3.0$ Hz，1H）、8.00（d， $J = 3.0$ Hz，1H）、7.88（d， $J = 2.5$ Hz，1H）、7.76（dd， $J = 2.0、8.5$ Hz，1H）、7.48（dd， $J = 1.8、5.3$ Hz，1H）、7.30（d， $J = 8.5$ Hz，1H）、3.8（m，2H）、1.7 - 1.9（m，2H）、1.5 - 1.6（m，1H）、1.31（s，3H）、0.90 - 0.95（m，6H）ppm

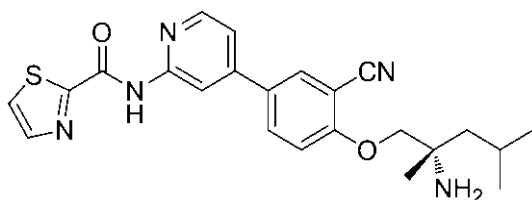
【0206】

実施例261

10

（S）-N-（4-（4-（（2-アミノ-2，4-ジメチルペンチル）オキシ）-3-シアノフェニル）ピリジン-2-イル）チアゾール-2-カルボキシアミド

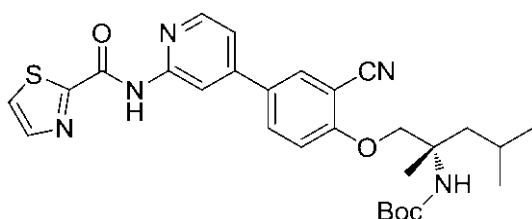
【化78】



【0207】

20

【化79】



パートA：（S）-tert-ブチル（1-（2-シアノ-4-（2-（チアゾール-2-カルボキシアミド）ピリジン-4-イル）フェノキシ）-2，4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート

30

【0208】

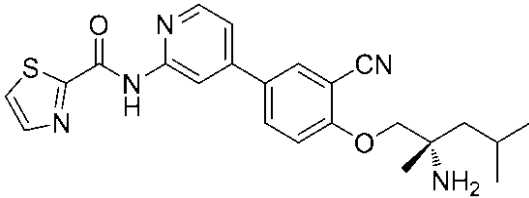
（S）-tert-ブチル（1-（2-シアノ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ）-2，4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（96mg、0.209ミリモル）（prepared as in 実施例254、パートB-G）、N-（4-クロロピリジン-2-イル）チアゾール-2-カルボキシアミド（50mg、0.209ミリモル）、炭酸セシウム（136mg、0.417ミリモル）の1，4-ジオキサン（5mL）および水（0.5mL）の混合液中の攪拌した溶液に窒素気体を5分間通気した。この混合物に、XPhos第2世代プレ触媒（24.62mg、0.031ミリモル）を一度に添加し、反応混合物を85℃に加熱し、2時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却させ、次に減圧下で濃縮した。水（50mL）を加え、該溶液をEtOAc（2×50mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、水（50mL）およびブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中EtOAc）に付して精製し、（S）-tert-ブチル（1-（2-シアノ-4-（2-（チアゾール-2-カルボキシアミド）ピリジン-4-イル）フェノキシ）-2，4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（57mg、0.095ミリモル、45%収率）を、LCMSからのUVに基づき89%の純度で、淡褐色の油として得た。LCMS（ESI） $m/e$  536.2 [（M+H）<sup>+</sup>、 $C_{28}H_{34}N_5O_4S$ としての計算値：536.2]；LC/MS保持時間（方法F）： $t_R = 2.63$ 分

40

【0209】

50

## 【化 8 0】



パート B : ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - シアノフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - カルボキシアミド  
【 0 2 1 0 】

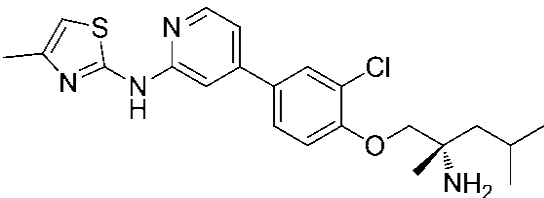
( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - カルボキシアミド ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 5 m g 、 0 . 0 9 1 ミリモル ) の D C M ( 2 m L ) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却し、 T F A ( 0 . 2 m L 、 2 . 6 0 ミリモル ) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、 3 時間攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性 L C / M S に付し、方法 A を用いて精製し、 ( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - シアノフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - カルボキシアミド ( 1 3 m g 、 0 . 0 2 9 ミリモル、 3 2 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 メタノール -  $d_4$  ) 8 . 5 4 ( d , J = 1 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 4 4 ( d , J = 5 . 5 H z , 1 H ) 、 8 . 1 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) 、 8 . 1 1 - 8 . 0 6 ( m , 2 H ) 、 8 . 0 0 ( d , J = 3 . 0 H z , 1 H ) 、 7 . 5 0 ( d d , J = 1 . 8 、 5 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 3 8 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) 、 4 . 0 8 ( d , J = 2 . 0 H z , 2 H ) 、 1 . 8 8 ( s , 1 H ) 、 1 . 7 1 - 1 . 5 2 ( m , 2 H ) 、 1 . 3 5 ( s , 3 H ) 、 1 . 0 3 ( m , 6 H ) p p m ; L C M S ( E S I ) m / e 4 3 6 . 0 [ ( M + H )  $^+$ 、  $C_{23}H_{26}N_5O_2S$  としての計算値 : 4 3 6 . 2 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 H ) :  $t_R = 1 . 6 2$  分 ; L C M S ( E S I ) m / e 4 3 6 . 0 [ ( M + H )  $^+$ 、  $C_{23}H_{26}N_5O_2S$  としての計算値 : 4 3 6 . 2 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 I ) :  $t_R = 1 . 2 6$  分

## 【 0 2 1 1 】

実施例 2 6 2

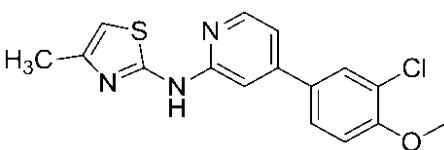
( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - クロロフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

## 【化 8 1】



## 【 0 2 1 2 】

## 【化 8 2】



パート A : N - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

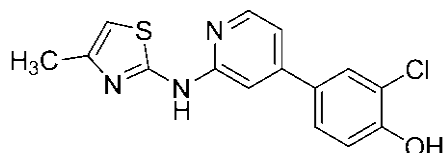
## 【 0 2 1 3 】

1 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) チオ尿素 ( 4 0 0 m g 、 0 . 9 6 7 ミリモル ) ( 実施例 2 5 7 、 パート C の記載に従って調製した ) の

EtOH (20 mL) 中の攪拌した溶液に、1-クロロプロパン-2-オン (1.5 mL、0.967ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を85℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、ついで減圧下で濃縮した。該残渣に、20gの水を加え、該固体を真空濾過で集めた。固体を水 (2 x 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、N-(4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン (130 mg、0.157ミリモル、16%収率) をオフホワイトの固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 332.0 [(M+H)<sup>+</sup>], C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 332.0]; LC/MS保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 0.84分

【0214】

【化83】



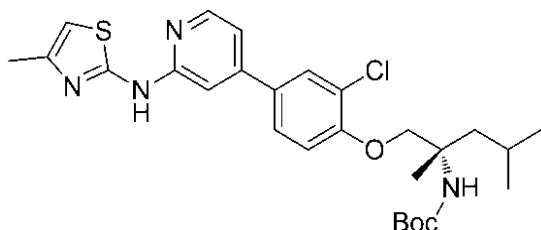
パートB: 2-クロロ-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノール

【0215】

N-(4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン (125 mg、0.151ミリモル) のDCM (10 mL) 中の攪拌した溶液を-10℃に冷却し、それにBBr<sub>3</sub> (1.00 mL、10.58ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、乾燥MeOH (20 mL) を滴下して加え、該反応混合物を15分間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (15 mL) で洗浄し、得られた固体を真空濾過により集め、真空下で乾燥させ、2-クロロ-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノール (62 mg、0.137ミリモル、91%収率) を得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 318.0 [(M+H)<sup>+</sup>], C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 318.0]; LC/MS保持時間 (方法F): t<sub>R</sub> = 2.02分

【0216】

【化84】



パートC: (S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0217】

2-クロロ-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノール (102 mg、0.321ミリモル) および炭酸カリウム (444 mg、3.21ミリモル) のDMF (10 mL) 中の攪拌した溶液を窒素雰囲気下で15分間攪拌した。この混合物に、(S)-tert-ブチル 4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート・2,2-ジオキソド (実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した) (122 mg、0.417ミリモル) のDMF

10

20

30

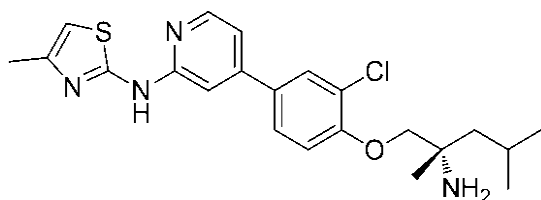
40

50

(1 mL) 中溶液を添加し、該反応混合物を 80 で 14 時間加熱した。該溶液を減圧下で濃縮した。水 (50 mL) を加え、該溶液を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 EtOAc) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (92 mg、0.071 ミリモル、22% 収率) を無色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 531.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 531.2]; LC/MS 保持時間 (方法 F): t<sub>R</sub> = 2.73 分

【0218】

【化85】



パート D: (S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

【0219】

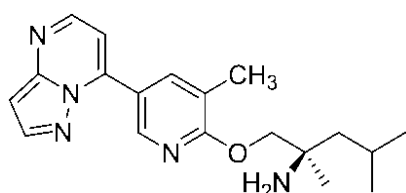
(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (90 mg、0.069 ミリモル) の DCM (4 mL) 中の攪拌した溶液を 0 に冷却し、それに TFA (0.36 mL、4.67 ミリモル) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、3 時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。その粗材料を分取性 LC/MS に付し、方法 B を用いて精製し、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン (1.1 mg、2.53 マイクロモル、4% 収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.40 - 8.28 (m, 1H)、7.84 - 7.77 (m, 1H)、7.72 - 7.62 (m, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.31 (s, 2H)、7.26 - 7.22 (m, 1H)、7.02 (s, 1H)、3.89 - 3.85 (m, 2H)、3.34 - 3.30 (m, 2H)、3.14 - 3.12 (m, 3H)、1.48 - 1.42 (m, 2H)、1.27 - 1.23 (m, 1H)、1.18 (s, 3H)、0.94 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 431.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 431.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H): t<sub>R</sub> = 1.89 分; LCMS (ESI) m/e 431.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 431.2]; LC/MS 保持時間 (方法 I): t<sub>R</sub> = 1.20 分

【0220】

実施例 264

(R) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 5 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 2 - アミン

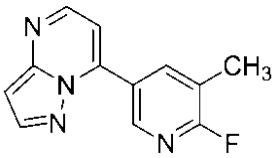
【化86】





【0221】

【化87】



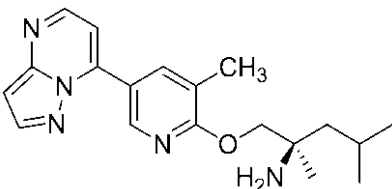
パートA：7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0222】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(50mg、0.326ミリモル)、(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(50.4mg、0.326ミリモル)および炭酸セシウム(212mg、0.651ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(0.5mL)の混合液中の攪拌した溶液に、窒素をパージした。XPhos第2世代プレ触媒(38.4mg、0.049ミリモル)を1回で添加し、該反応混合物を85に加熱し、2時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。水(50mL)を加え、該溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(38mg、0.165ミリモル、51%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 229.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>4</sub>としての計算値：229.1]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 1.86分

【0223】

【化88】



パートB：(R)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

【0224】

(R)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(5mg、0.013ミリモル)および(R)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(27.4mg、0.209ミリモル)のDMF(2mL)中の攪拌した溶液に、炭酸セシウム(52.3mg、0.160ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を85で6時間加熱した。反応混合物を珪藻土に通し、その珪藻土床パッドをMeOH(5mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MSに付し、方法Aを用いて精製し、(R)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(5mg、0.013ミリモル、8%収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.82(d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.57(d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.37(dd, J = 1.0、2.5 Hz, 1H)、8.24(d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.19(d, J = 4.5 Hz, 1H)、6.81(d, J = 2.5 Hz, 1H)、4.49(s, 2H)、2.42(s, 3H)、1.93-1.78(m, 2H)、1.67(dd, J = 5.5、14.1 Hz, 1H)、1.46(s, 3H)、1.07(m, 6H)；LCMS(ESI) m/e 340.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C

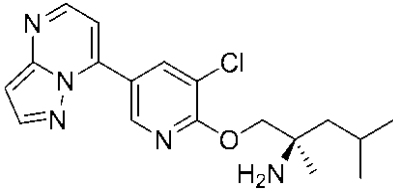
$C_{19}H_{26}N_5O$ としての計算値：340.2]；LC/MS保持時間（方法J）： $t_R = 1.68$ 分；LCMS（ESI） $m/e = 340.2 [(M+H)^+]$ 、 $C_{19}H_{26}N_5O$ としての計算値：340.2]；LC/MS保持時間（方法H）： $t_R = 1.86$ 分

【0225】

実施例265

(R)-1-((3-クロロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

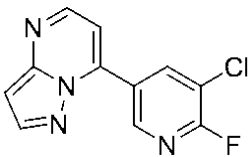
【化89】



10

【0226】

【化90】



20

パートA：7-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

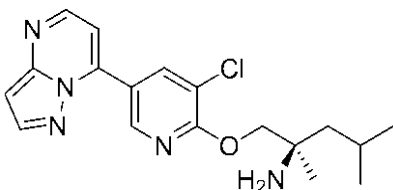
【0227】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(100mg、0.651ミリモル)、(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(114mg、0.651ミリモル)および炭酸セシウム(424mg、1.302ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(0.5mL)の混合液中の攪拌した溶液に窒素をパージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(80mg、0.098ミリモル)を1回で添加し、該反応混合物を85℃に加熱し、2時間攪拌した。該溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。水(50mL)を添加し、該溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、7-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(56mg、0.122ミリモル、19%収率)を得た。LCMS(ESI) $m/e = 249.0 [(M+H)^+]$ 、 $C_{11}H_7ClFN_4$ としての計算値：249.0]；LC/MS保持時間(方法B)： $t_R = 0.95$ 分

30

【0228】

【化91】



40

パートB：(R)-1-((3-クロロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0229】

(R)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(15.39mg、0.117ミリモル)および7-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[

50

1,5 - a ]ピリミジン ( 5 4 m g、0.117ミリモル) のDMF ( 5 m L ) 中の攪拌した溶液に、炭酸セシウム ( 3 8.2 m g、0.117ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を80 で加熱し、12時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC / MSに付し、方法Aを用いて精製し、( R ) - 1 - ( ( 3 - クロロ - 5 - (ピラゾロ [ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ( 2 m g、5.28マイクロモル、5%収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) = 8.98 - 8.86 ( m, 1H)、8.79 - 8.72 ( m, 1H)、8.60 ( d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.25 ( d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.24 ( d, J = 4.5 Hz, 1H)、6.83 ( d, J = 2.5 Hz, 1H)、4.68 - 4.58 ( m, 2H)、1.99 - 1.85 ( m, 2H)、1.72 ( d, J = 9.0 Hz, 1H)、1.54 ( s, 3H)、1.08 ( m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 360.2、[ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>Oとしての計算値: 360.1 ] ; LC / MS保持時間 (方法I) : t<sub>R</sub> = 1.12分; LCMS (ESI) m/e 360.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>Oとしての計算値: 360.1 ] ; LC / MS保持時間 (方法H) : t<sub>R</sub> = 1.50分

10

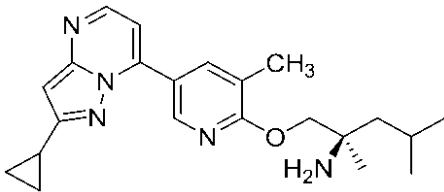
【0230】

実施例266

( R ) - 1 - ( ( 5 - ( 2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

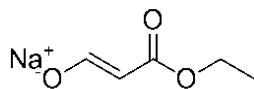
20

【化92】



【0231】

【化93】



30

パートA : ナトリウム ( E ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オラート

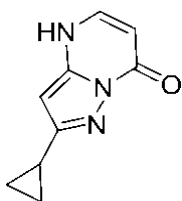
【0232】

酢酸エチル ( 5 g、56.8ミリモル) を室温でNaH ( 60% ) ( 3.40 g、142ミリモル) のTHF ( 50mL ) 中溶液に添加した。反応混合物の内部温度を40 に調整し、ギ酸エチル ( 8.41 g、114ミリモル) を滴下して加え、内部温度を40 - 42 の間に維持した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をアルゴン下で濾過し、得られた白色の固体をヘキサンで洗浄した。得られた白色の固体を乾燥させ、ナトリウム ( E ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オラート ( 4.8 g、34.8ミリモル、61%収率) を得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.06 ( d, J = 5.60 Hz, 1H)、4.06 ( d, J = 5.60 Hz, 1H)、3.76 - 3.88 ( m, 2H)、1.03 - 1.12 ( m, 3H) ppm

40

【0233】

## 【化94】



パートB：2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン  
【0234】

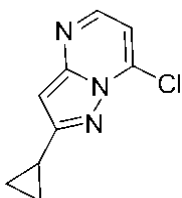
5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン(1g、8.12ミリモル)のエタノール(10mL)中溶液に、ナトリウム(E)-3-エトキシ-3-オキソプロバ-1-エン-1-オラート(1.121g、8.12ミリモル)を少しずつ添加し、その混合物を5分間攪拌した。反応混合物を88で14時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを該残渣に加え、該混合物を20分間攪拌した。オフホワイトの固体を形成し、それを真空濾過で集め、乾燥させて2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(0.8g、4.57ミリモル、56%収率)を得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 176.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Oとしての計算値：176.1]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.43分

10

【0235】

20

## 【化95】



パートC：7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン  
【0236】

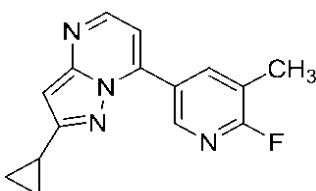
2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(0.5g、2.85ミリモル)を100mLの丸底フラスコにおいて0に冷却した。POCl<sub>3</sub>(1.330mL、14.27ミリモル)を反応混合物に滴下して加え、つづいてDIPEA(0.748mL、4.28ミリモル)をゆっくりと加え、0で5分間攪拌した。反応混合物を室温までの加温に供し、105で12時間加熱した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。褐色の残渣を得、氷水で希釈し、炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にし、酢酸エチル(3x25mL)で抽出した。酢酸エチル層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(粗収量)(0.48g、2.479ミリモル、87%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 194.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>としての計算値：194.0]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.95分

30

40

【0237】

## 【化96】



パートD：2-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)

50

## ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

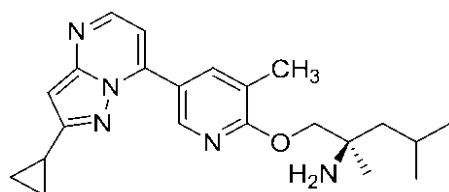
【0238】

7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(100mg、0.516ミリモル)、(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(80mg、0.516ミリモル)および炭酸セシウム(337mg、1.033ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(0.5mL)の混合液中の攪拌した溶液に窒素をパージした。XPhos第2世代プレ触媒(61.0mg、0.077ミリモル)を1回で添加し、該反応混合物を85℃に加熱し、2時間攪拌した。該反応混合物を室温に冷却させた。水(50mL)を加え、該溶液をEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、2-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(52mg、0.081ミリモル、16%収率)を得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 269.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>としての計算値: 269.1]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.31分

10

【0239】

【化97】



20

パートE: (R)-1-(5-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0240】

(R)-1-(5-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(3mg、7.67マイクロモル)および(R)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(22.25mg、0.170ミリモル)のTHF(2mL)中の攪拌した溶液に、カリウムtert-ブトキシド(THF中1M)(0.130mL、0.130ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。水(50mL)を加え、該溶液をEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MSに付し、方法Aを用いて精製し、(R)-1-(5-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(3mg、7.67マイクロモル、6%収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.86(d, J = 3.0 Hz, 1H)、8.45(d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.38-8.32(m, 1H)、7.07(d, J = 4.5 Hz, 1H)、6.46(s, 1H)、4.50(s, 2H)、2.42(s, 3H)、2.22-2.11(m, 1H)、1.93-1.79(m, 2H)、1.67(dd, J = 5.5、14.1 Hz, 1H)、1.47(s, 3H)、1.13-1.04(m, 8H)、0.97-0.92(m, 2H) ppm; LCMS(ESI) m/e 380.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 380.2]; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.98分; LCMS(ESI) m/e 380.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 380.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.30分

30

40

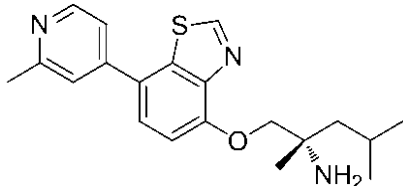
50

【0241】

実施例267

(S)-2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

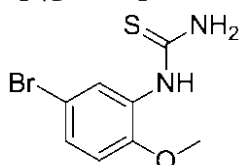
【化98】



10

【0242】

【化99】



パートA：1-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)チオ尿素

【0243】

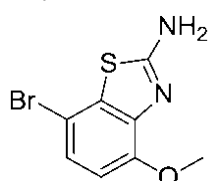
5-ブロモ-2-メトキシアニリン(1g、4.95ミリモル)の濃HCl(5mL)および水(20mL)中の攪拌した溶液に、チオシアン酸カリウム(0.481g、4.95ミリモル)を添加し、該反応混合物を100℃で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。水(150mL)を加え、該溶液をCHCl<sub>3</sub>(3×80mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、1-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)チオ尿素(960mg、2.94ミリモル、59%収率)を白色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 261.0 [(M+2H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>OSとしての計算値：260.9]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.09分

20

30

【0244】

【化100】



パートB：7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【0245】

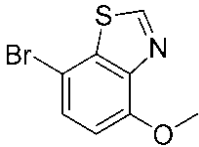
1-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)チオ尿素(960mg、2.94ミリモル)のCHCl<sub>3</sub>(25mL)中の攪拌した溶液を0℃に冷却し、臭素(0.303mL、5.88ミリモル)を窒素雰囲気下で3分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を外界温度で30分間攪拌し、ついで加熱して70℃で1時間還流させた。該反応混合物を室温に冷却させた。得られた固体を真空濾過により集めた。固体を真空下の室温で乾燥させ、7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(940mg、2.79ミリモル、95%収率)を淡黄色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 259.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>OSとしての計算値：258.9]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.78分

40

【0246】

50

## 【化101】



パートC：7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール

## 【0247】

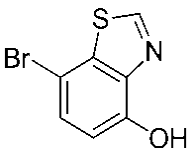
7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(100mg、0.386ミリモル)のテトラヒドロフラン(6mL)中の攪拌した溶液に、亜硝酸tert-ブチル(0.25mL、2.085ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を55で14時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させた。水(10mL)を加え、該溶液をEtOAc(2x15mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール(89mg、0.350ミリモル、91%収率)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.22(s, 1H)、7.61(d, J = 8.40Hz, 1H)、7.07(d, J = 8.40Hz, 1H)、4.06(s, 3H) ppm; LCMS(ESI) m/e 244.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrNOSとしての計算値：244.0]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 2.17分

10

20

## 【0248】

## 【化102】



パートD：7-ブロモベンゾ[d]チアゾール-4-オール

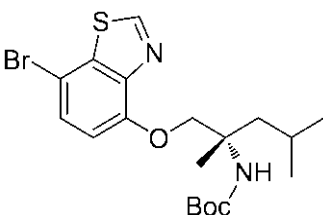
## 【0249】

7-ブロモ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール(80mg、0.315ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0に冷却し、1M BBr<sub>3</sub>/DCM(0.629mL、0.629ミリモル)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、50分間攪拌した。反応混合物を0に冷却し、乾燥MeOH(15mL)でゆっくりとクエンチさせ、次に10分間攪拌し、該溶液を減圧下で濃縮した。7-ブロモベンゾ[d]チアゾール-4-オール(78mg、0.312ミリモル、99%収率)を褐色の固体として得た。該固体をさらに精製することなく次の工程にそのまま用いた。LCMS(ESI) m/e 229.8 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrNOSとしての計算値、229.9]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 2.09分

30

## 【0250】

## 【化103】



パートE：(S)-tert-ブチル(1-((7-ブロモベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

40

## 【0251】

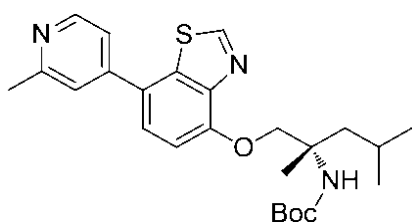
7-ブロモベンゾ[d]チアゾール-4-オール(75mg、0.300ミリモル)のDMF(5mL)中の攪拌した溶液に、炭酸カリウム(166mg、1.200ミリモル

50

)を添加し、該反応混合物を室温で10分間攪拌した。(S)-tert-ブチル 4-イソ  
 ブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-  
 ジオキシド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(88mg、0.3  
 00ミリモル)のDMF(0.5mL)中溶液を添加した。反応混合物を80 で加熱し、1  
 4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、次に減圧下で濃縮した。水(15mL)  
 を加え、該溶液をEtOAc(2x15mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(1  
 0mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減  
 圧下で濃縮した。(S)-tert-ブチル (1-(7-プロモベンゾ[d]チアゾール  
 -4-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(105m  
 g、0.156ミリモル、52%収率)を得た。該材料をさらに精製することなく次の工程  
 にそのまま用いた。LCMS(ESI) m/e 443.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>  
 H<sub>28</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値:443.1];LC/MS保持時間(方法A1)  
 t<sub>R</sub>=2.56分

【0252】

【化104】



パートF:(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(7-(2-メチルピリ  
 ジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カ  
 ルバマート

【0253】

(S)-tert-ブチル (1-(7-プロモベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オ  
 キシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(40mg、0.060ミリ  
 モル)、(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸(8.15mg、0.060ミリモル)  
 )および炭酸セシウム(38.8mg、0.119ミリモル)の1,4-ジオキサン(10  
 mL)および水(2mL)の混合液中の攪拌した溶液にアルゴンを2分間パー  
 ジした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(2.431mg、2.98マイクロモル)  
 を1回で添加し、該反応混合物を85 で12時間加熱した。

【0254】

反応混合物を室温に冷却させた。水(50mL)を添加し、該溶液をEtOAc(2x  
 50mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(100mL)およびブライン(100  
 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得  
 られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc)に付して精製し、  
 (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(7-(2-メチルピリジン-4-  
 イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート  
 (26mg、0.055ミリモル、93%収率)をLCMSからのUVに基づき97%の  
 純度で得た。LCMS(ESI) m/e 456.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N  
<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値:456.2];LC/MS保持時間(方法A1):t<sub>R</sub>=2.5  
 8分

【0255】

10

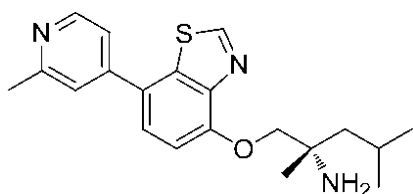
20

30

40



## 【化105】



パートG：(S)-2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

## 【0256】

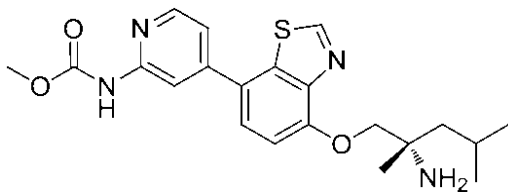
(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(25mg、0.053ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液に、TFA(4.10μl、0.053ミリモル)を窒素雰囲気下の室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MSに付し、方法Bを用いて精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(5mg、8.48マイクロモル、16%収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 9.52(s, 1H)、8.76(d, J=6.0Hz, 1H)、8.19-8.07(m, 2H)、7.95(d, J=8.5Hz, 1H)、7.43(d, J=8.5Hz, 1H)、4.54-4.36(m, 2H)、2.85(s, 3H)、2.00-1.88(m, 2H)、1.79(d, J=9.0Hz, 1H)、1.59(s, 3H)、1.14-0.97(m, 6H) ppm; LCMS(ESI) m/e 356.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OSとしての計算値：356.2]; LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub>=1.89分; LCMS(ESI) m/e 356.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OSとしての計算値：356.2]; LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub>=1.35分

## 【0257】

## 実施例269

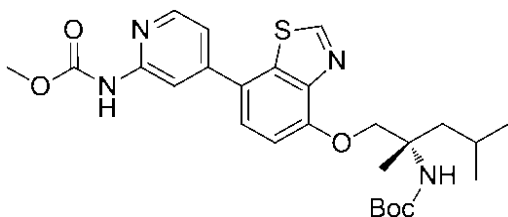
(S)-メチル(4-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ピリジン-2-イル)カルバマート

## 【化106】



## 【0258】

## 【化107】



パートA：(S)-メチル(4-(4-((2-(Boc-アミノ)-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ピリジン-2-イル)カルバマート

## 【0259】

10

20

30

40

50

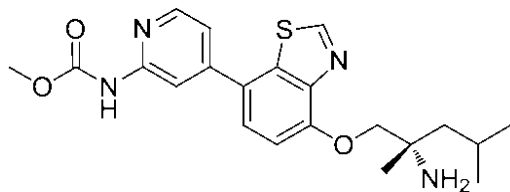
(S) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 7 - プロモベンゾ [ d ] チアゾール - 4 - イル ) オキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 40 mg、0.060 ミリモル ) ( 実施例 267、パート A - E の記載に従って調製した )、メチル ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバマート ( 16.56 mg、0.060 ミリモル ) および炭酸セシウム ( 38.8 mg、0.119 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 10 mL ) および水 ( 2 mL ) の混合液中の攪拌した溶液に、アルゴンを 2 分間にわたってバージした。PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 2.431 mg、2.98 マイクロモル ) を 1 回で添加し、該反応混合物を 85 °C で 10 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。水 ( 50 mL ) を加え、該溶液を EtOAc ( 2 × 50 mL ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 ( 100 mL ) およびブライン ( 100 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 EtOAc ) に付して精製し、(S) - メチル ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( Boc - アミノ ) - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 7 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバマート ( 96 mg、0.039 ミリモル、66 % 収率 ) を得た。その生成物をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 515.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S としての計算値 : 515.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 A1 ) : t<sub>R</sub> = 2.57 分

10

【0260】

【化108】

20



パート B : (S) - メチル ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 7 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバマート

【0261】

(S) - メチル ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( Boc - アミノ ) - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 7 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバマート ( 96 mg、0.039 ミリモル ) の DCM ( 2 mL ) 中の攪拌した溶液に、TFA ( 0.15 mL、1.947 ミリモル ) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を外界温度で 3 時間攪拌させた。該溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取性 LC/MS に付し、方法 B を用いて精製し、(S) - メチル ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) ベンゾ [ d ] チアゾール - 7 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) カルバマート ( 7 mg、10.57 マイクロモル、28 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) 9.44 ( s, 1 H )、8.39 ( d, J = 5.5 Hz, 1 H )、8.29 ( d, J = 1.0 Hz, 1 H )、7.78 ( d, J = 8.5 Hz, 1 H )、7.43 ( dd, J = 1.8、5.3 Hz, 1 H )、7.35 ( d, J = 8.0 Hz, 1 H )、4.45 ( d, J = 10.0 Hz, 1 H )、4.31 ( d, J = 10.5 Hz, 1 H )、3.83 ( s, 3 H )、1.91 ( s, 2 H )、1.83 - 1.73 ( m, 1 H )、1.58 ( s, 3 H )、1.15 - 0.98 ( m, 6 H ) ppm ; LCMS (ESI) m/e 415.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値 : 415.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 H ) : t<sub>R</sub> = 1.87 分 ; LCMS (ESI) m/e 415.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値 : 415.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 I ) : t<sub>R</sub> = 1.60 分

30

40

【0262】

実施例 270

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5, 4 - d ] ピリミジン -

50



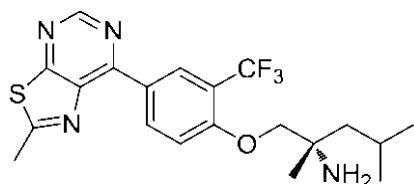
ロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

【 0 2 6 8 】

7 - クロロ - 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン ( 4 0 m g 、 0 . 2 1 5 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 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 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 5 、 パート A および B の記載に従って調製した ) ( 1 0 8 m g 、 0 . 2 1 5 ミリモル ) 、 炭酸セシウム ( 1 4 0 m g 、 0 . 4 3 1 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) および水 ( 1 m L ) 中溶液に窒素気体を 5 分間パージした。PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 8 . 8 0 m g , 1 0 . 7 7 マイクロモル ) を反応混合物に添加し、該反応混合物を 8 5 °C で 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、該残渣に水 ( 5 0 m L ) を添加し、該溶液を酢酸エチル ( 2 x 3 0 m L ) で抽出した。有機層を分離し、水 ( 5 0 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルを用いる分取性 TLC に付して精製した。必要とされるスポットを集め、ジクロロメタン ( 2 5 m L ) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 6 m g 、 0 . 0 4 9 ミリモル、23% 収率 ) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 525.6 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値 : 525.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.42 分

【 0 2 6 9 】

【 化 1 1 3 】



パート D : ( S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

【 0 2 7 0 】

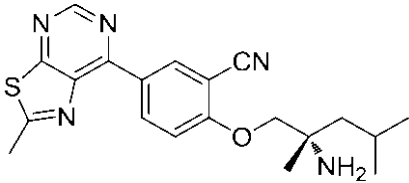
( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 0 m g 、 0 . 0 4 4 ミリモル ) のジクロロメタン ( 2 m L ) 中溶液に、TFA ( 0 . 3 m L 、 3 . 8 9 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC / MS (方法 A) に付して精製し、( S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン ( 5 m g 、 0 . 0 1 2 ミリモル、26% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 425.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値 : 425.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 2.96 分 ; LC/MS 保持時間 (方法 I) : t<sub>R</sub> = 2.29 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 9.18 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、9.11 - 9.16 (m, 1H)、9.06 (s, 1H)、7.41 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.10 (d, J = 6.02 Hz, 2H)、2.98 (s, 3H)、1.83 - 1.91 (m, 1H)、1.64 (m, 2H)、1.35 (s, 3H)、1.03 (m, 6H) ppm

【 0 2 7 1 】

実施例 2 7 1

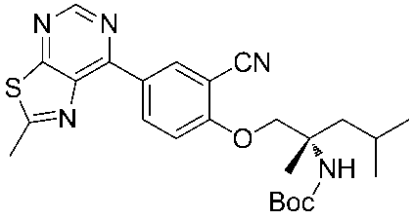
( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル

## 【化 1 1 4】



## 【0 2 7 2】

## 【化 1 1 5】



10

パート A : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

## 【0 2 7 3】

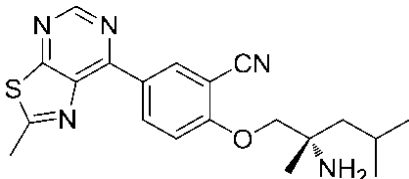
7 - クロロ - 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン ( 実施例 2 7 0 の記載に従って調製した ) ( 4 0 m g 、 0 . 2 1 5 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 4 、 パート B - G にあるように調製 ) ( 9 9 m g 、 0 . 2 1 5 ミリモル ) 、 炭酸セシウム ( 1 4 0 m g 、 0 . 4 3 1 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) および水 ( 1 m L ) 中溶液に窒素気体を 5 分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト ( 8 . 8 0 m g 、 1 0 . 7 7 マイクロモル ) を反応混合物に加え、該反応混合物を 8 5 °C で 1 2 時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、残渣に水 ( 5 0 m L ) を加え、その溶液を酢酸エチル ( 2 x 5 0 m L ) で抽出した。有機層を分離し、水 ( 3 0 m L ) およびブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルを用いる分取性 TLC に付して精製した。必要とされるスポットを集め、ジクロロメタン ( 2 5 m L ) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 8 2 m g 、 0 . 0 9 5 ミリモル、4 4 % 収率 ) を無色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 4 8 2 . 6 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値 : 4 8 2 . 2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 1 . 3 3 分

20

30

## 【0 2 7 4】

## 【化 1 1 6】



40

パート B : ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル

## 【0 2 7 5】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 8 0 m g 、 0 . 0 8 6 ミリモル ) のジクロロメタン ( 5 m L ) 中溶液に、TFA ( 6 . 6 5 μ l 、 0 . 0 8 6 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌させ、

50

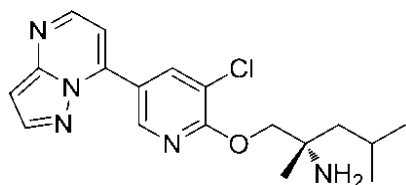
ついで減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS（方法B）に付して精製し、（S）-2-（（2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル）オキシ）-5-（2-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル）ベンゾニトリル（15mg、0.038ミリモル、44%収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS（ESI） m/e 382.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>としての計算値：382.2]；LC/MS保持時間（方法H）：t<sub>R</sub> = 2.56分；LC/MS保持時間（方法I）：t<sub>R</sub> = 2.17分；<sup>1</sup>H NMR（400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>）：9.20（d, J = 2.01Hz, 1H）、9.14（dd, J = 9.04、2.01Hz, 1H）、9.08（s, 1H）、7.49（d, J = 9.04Hz, 1H）、4.38（d, J = 2.01Hz, 2H）、2.99（s, 3H）、1.96 - 1.86（m, 2H）、1.77（d, J = 5.02Hz, 1H）、1.58（s, 3H）、1.09（m, 6H）ppm

【0276】

実施例272

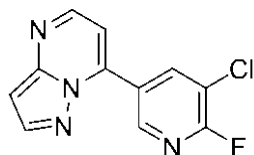
（S）-1-（（3-クロロ-5-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化117】



【0277】

【化118】



パートA：7-（5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0278】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（65mg、0.423ミリモル）、（5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル）ボロン酸（74.2mg、0.423ミリモル）、炭酸セシウム（276mg、0.847ミリモル）の1,4-ジオキサン（5mL）および水（0.5mL）の混合液中溶液に窒素気体を5分間パージした。PdCl<sub>2</sub>（dppf）-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト（17.28mg、0.021ミリモル）を反応混合物に加え、該反応混合物を85℃で90分間加熱した。反応混合物を濃縮し、該残渣に水（15mL）を加え、該溶液を酢酸エチル（2×15mL）で抽出した。有機層を分離し、水（20mL）およびブライン（20mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗7-（5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（95mg、0.191ミリモル、45%収率）を淡黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI） m/e 249.5 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>4</sub>としての計算値：249.0]；LC/MS保持時間（方法B）：t<sub>R</sub> = 0.89分

【0279】

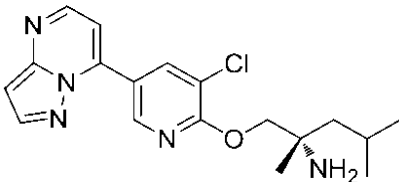
10

20

30

40

## 【化119】



パートB：(S)-1-((3-クロロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

## 【0280】

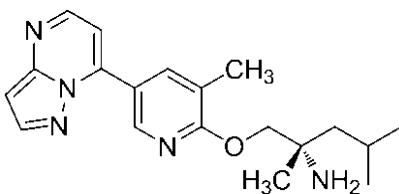
7-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(40 mg、0.161ミリモル)および(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(21.11 mg、0.161ミリモル)のテトラヒドロフラン(3 mL)中溶液に、カリウムtert-ブトキシド(THF中1 M)(0.161 mL、0.161ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-1-((3-クロロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・TFA(10 mg、0.021ミリモル、13%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 360.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O・TFAとしての計算値：360.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.14分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 1.94分；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.87-8.94(m, 1H)、8.75(d, J = 2.51 Hz, 1H)、8.59(d, J = 4.52 Hz, 1H)、8.25(d, J = 2.51 Hz, 1H)、7.24(d, J = 4.52 Hz, 1H)、6.83(d, J = 2.01 Hz, 1H)、4.64(d, J = 4.02 Hz, 2H)、1.89-1.96(m, 2H)、1.73(d, J = 8.53 Hz, 1H)、1.55(s, 3H)、1.08(m, 6H) ppm

## 【0281】

## 実施例275

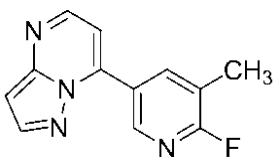
(S)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

## 【化120】



## 【0282】

## 【化121】



パートA：7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

## 【0283】

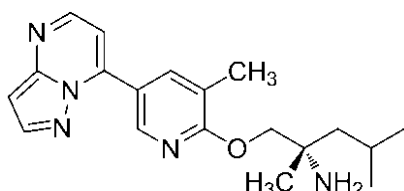
7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(65 mg、0.423ミリモル)、(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸(65.6 mg、0.423ミリモル)、炭酸セシウム(276 mg、0.847ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)

および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に窒素を5分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト (17.28 mg、0.021ミリモル) を1回で添加し、該反応混合物を85℃で加熱し、2時間攪拌した、その反応混合物を室温に冷却させた。水 (50 mL) を加え、該溶液をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (70 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (ヘキサン中EtOAc) に付して精製し、7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (79 mg、0.211ミリモル、50%収率) を得た。LCMS (ESI) m/e 229.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>4</sub>としての計算値: 229.0]; LC/MS保持時間 (方法A1): t<sub>R</sub> = 1.70分

10

【0284】

【化122】



パートB: (S)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

20

【0285】

7-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (40 mg、0.107ミリモル) および (S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール (14.03 mg、0.107ミリモル) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の攪拌した溶液に、カリウムtert-ブトキシド (THF中1M) (0.267 mL、0.267ミリモル) を窒素雰囲気下の外界温度で添加した。反応混合物を2時間攪拌させた。MeOH (2 mL) を反応混合物に加え、該反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、分取性LC/MSに付し、方法Aを用いて精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-((3-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン (25 mg、0.072ミリモル、68%収率) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)

30

8.73 - 8.95 (m, 1H)、8.53 - 8.66 (m, 1H)、8.31 - 8.46 (m, 1H)、8.18 - 8.30 (m, 1H)、7.12 - 7.27 (m, 1H)、6.67 - 6.87 (m, 1H)、4.51 - 4.66 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、1.82 - 2.03 (m, 2H)、1.61 - 1.77 (m, 1H)、1.54 (s, 3H)、0.94 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 340.2]; LC/MS保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 2.15分; LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 340.2]; LC/MS保持時間 (方法I): t<sub>R</sub> = 1.97分

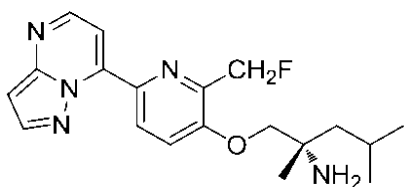
40

【0286】

実施例276

(S)-1-((2-(フルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化123】

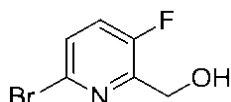


50



【0287】

【化124】



パートA：(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール

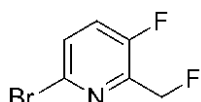
【0288】

6-ブロモ-3-フルオロピコリンアルデヒド(250mg、1.226ミリモル)のメタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)中溶液を0℃に冷却し、次に水素化ホウ素ナトリウム(46.4mg、1.226ミリモル)を2回に分けて添加した。反応混合物を30分間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。水(15mL)を該反応混合物に添加し、該溶液を酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(236mg、1.100ミリモル、90%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 206.0(ブロモパターン)[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrFNOとしての計算値：205.9]；LC/MS保持時間(方法G)：t<sub>R</sub> = 1.17分

10

【0289】

【化125】



20

パートB：6-ブロモ-3-フルオロ-2-(フルオロメチル)ピリジン

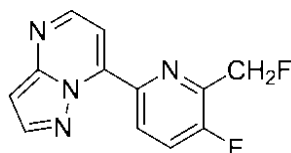
【0290】

(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(230mg、1.072ミリモル)のジクロロメタン(8mL)中溶液を-20℃に冷却し、DAST(0.142mL、1.072ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌させた。反応混合物を0℃に冷却し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。有機層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗6-ブロモ-3-フルオロ-2-(フルオロメチル)ピリジン(170mg、0.662ミリモル、62%収率)を褐色の油として得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI) m/e 208.0、210.0(ブロモパターン)[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>2</sub>Nとしての計算値：208.0]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.81分

30

【0291】

【化126】



40

パートC：7-(5-フルオロ-6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0292】

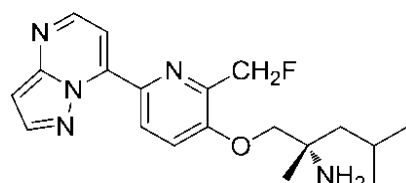
7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(75mg、0.488ミリモル)、6-ブロモ-3-フルオロ-2-(フルオロメチル)ピリジン(102mg、0.488ミリモル)、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28.2mg、0.024ミリモル)およびヘキサメチルニスズ(0.101mL、0.488ミリモル)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に窒素気体を2分間パージし、マイクロ波を130℃で

50

90分間照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水(10 mL)を加え、該溶液を酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。有機層を分離し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン中酢酸エチル)に付して精製し、7-(5-フルオロ-6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(72 mg、0.120ミリモル、25%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 247.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>としての計算値: 247.1]; LC/MS保持時間(方法C): t<sub>R</sub> = 0.79分

【0293】

【化127】



パートD: (S)-1-((2-(フルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0294】

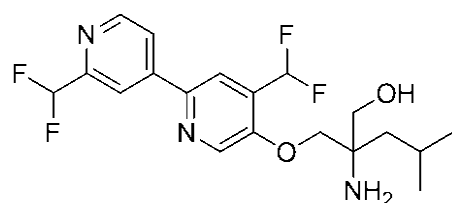
(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(27.7 mg、0.211ミリモル)および7-(5-フルオロ-6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(52 mg、0.211ミリモル)のテトラヒドロフラン(5 mL)中溶液に、カリウムtert-ブトキシド(0.317 mL、0.317ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-1-((2-(フルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(6 mg、0.017ミリモル、8%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 358.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>Oとしての計算値: 358.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.26分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.08分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 9.29 - 9.35 (m, 1H)、8.63 - 8.67 (m, 1H)、8.25 - 8.34 (m, 1H)、7.82 - 7.87 (m, 1H)、7.76 - 7.82 (m, 1H)、6.83 - 6.88 (m, 1H)、5.59 - 5.87 (m, 2H)、4.34 - 4.41 (m, 1H)、4.24 - 4.32 (m, 1H)、1.85 - 1.99 (m, 2H)、1.69 - 1.78 (m, 1H)、1.57 (s, 3H)、1.10 (m, 6H) ppm

【0295】

実施例277

2-アミノ-2-(((2',4'-ビス(ジフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-5-イル)オキシ)メチル)-4-メチルペンタン-1-オール

【化128】



【0296】

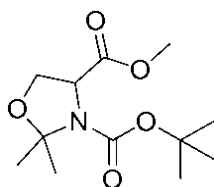
10

20

30

40

## 【化129】



パートA：3-tert-ブチル 4-メチル 2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシラート

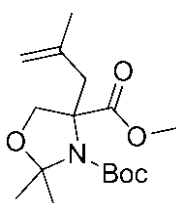
## 【0297】

メチル 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノアールト(2g、9.12ミリモル)および2,2-ジメトキシプロパン(10mL、9.12ミリモル)のアセトン(50mL)中溶液に、BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>(0.2mL、1.578ミリモル)を室温の窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を2時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。水(150mL)を残渣に加え、溶液を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中酢酸エチル)に付して精製し、3-tert-ブチル 4-メチル 2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシラート(1.92g、7.40ミリモル、81%収率)を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>):

4.50-4.35(m, 1H)、4.20-4.10(m, 1H)、4.10-4.00(m, 1H)、3.76(s, 3H)、1.62(s, 3H)、1.52(s, 3H)、1.44(s, 9H) ppm

## 【0298】

## 【化130】



パートB：3-tert-ブチル 4-メチル 2,2-ジメチル-4-(2-メチルアリル)オキサゾリジン-3,4-ジカルボキシラート

## 【0299】

LHMDS(THF中1M)(5.37mL、5.37ミリモル)のTHF(5mL)中溶液を-80℃に冷却し、3-tert-ブチル 4-メチル 2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシラート(0.87g、3.36ミリモル)/THF(4mL)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を-80℃に冷却し、3-プロモ-2-メチルプロパ-1-エン(1.409g、10.43ミリモル)を窒素雰囲気下で添加した。反応物を-80℃で2時間、そして室温で14時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中酢酸エチル)に付して精製し、3-tert-ブチル 4-メチル 2,2-ジメチル-4-(2-メチルアリル)オキサゾリジン-3,4-ジカルボキシラート(400mg、1.276ミリモル、38%収率)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>): 5.00(m, 1H)、4.78(m, 1H)、4.15-4.10(m, 2H)、3.76(s, 3H)、3.19-2.93(dd, J=14.1Hz, 1H)、2.56(m, 1H)、1.83(m, 3H)、1.62(s, 3H)、1.57(s, 3H)、1.44(s, 9H) ppm

## 【0300】

10

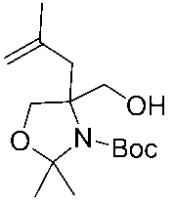
20

30

40

50

## 【化 1 3 1】



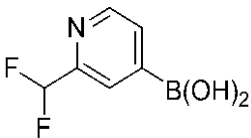
パート C : tert - ブチル 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート

## 【 0 3 0 1】

3 - tert - ブチル 4 - メチル 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) オキサゾリジン - 3 , 4 - ジカルボキシラート ( 5 6 0 m g 、 1 . 7 8 7 ミリモル ) のテトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) 中溶液を 0 に冷却し、次に LAH ( THF 中 1 M ) ( 2 . 5 m L 、 2 . 5 0 0 ミリモル ) を窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌した。該反応混合物に水 ( 2 5 m L ) を滴下して加えることで注意してクエンチさせ、酢酸エチル ( 2 x 5 0 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を水 ( 1 0 0 m L ) およびブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗 tert - ブチル 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート ( 3 2 0 m g 、 1 . 1 2 1 ミリモル、63% 収率 ) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4 . 9 5 - 4 . 8 5 ( m , 2 H ) 、 4 . 7 5 - 4 . 6 5 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H ) 、 3 . 9 7 - 3 . 9 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 8 5 - 3 . 7 5 ( m , 1 H ) 、 3 . 6 0 - 3 . 4 0 ( m , 2 H ) 、 2 . 2 2 - 2 . 1 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 8 0 - 1 . 7 0 ( d , J = 6 . 8 H z , 3 H ) 、 1 . 4 5 - 1 . 3 5 ( s , 1 5 H ) p p m

## 【 0 3 0 2】

## 【化 1 3 2】



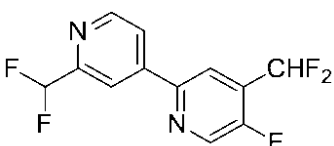
パート D : ( 2 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) ボロン酸

## 【 0 3 0 3】

ジボロン酸 ( 5 7 6 m g 、 6 . 4 2 ミリモル ) 、 酢酸カリウム ( 1 2 6 0 m g 、 1 2 . 8 4 ミリモル ) 、 および 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 ( 2 0 4 m g 、 0 . 4 2 8 ミリモル ) のエタノール ( 2 0 m l ) 中溶液に窒素を 5 分間パージした。X P h o s 第 2 世代プレ触媒 ( 1 6 8 m g 、 0 . 2 1 4 ミリモル ) を窒素雰囲気下で添加して懸濁液を得、その反応混合物に窒素を 5 分間パージした。4 - クロロ - 2 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン ( 7 0 0 m g 、 4 . 2 8 ミリモル ) を加え、該反応混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。該反応混合物を珪藻土に通し、その珪藻土床パッドを EtOAc ( 5 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。( 2 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) ボロン酸 ( 7 4 0 m g 、 4 . 2 8 ミリモル、定量的な粗収率 ) を得た。さらに精製することなく次に持ち越した。LCMS ( ESI ) m / e 1 7 4 . 0 [ ( M + H ) <sup>+</sup> 、 C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> としての計算値 : 1 7 4 . 0 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 C ) : t<sub>R</sub> = 0 . 4 3 分

## 【 0 3 0 4】

## 【化 1 3 3】



10

20

30

40

50

パート E : 4 - プロモ - 2 - (ジフルオロメチル)ピリジン

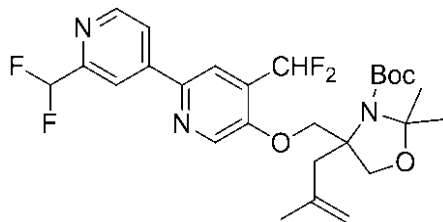
【0305】

(2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ボロン酸 (4.59 g、26.5 ミリモル)、2 - プロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロピリジン (3 g、13.27 ミリモル)、リン酸三カリウム (水中 2 M) (19.91 mL、39.8 ミリモル) および XPhos 第 2 世代プレ触媒 (0.313 g、0.398 ミリモル) の THF (12 mL) 中溶液に窒素を 5 分間パージした。次に該溶液を 80 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、EtOAc (100 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。反応混合物を珪藻土に通し、その珪藻土床パッドを EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。残渣を EtOAc (200 mL) に溶かし、水 (120 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc) に付して精製し、2',4 - ビス (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - 2,4' - ビピリジン (2.5 g、7.39 ミリモル、55.6% 収率) を淡褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 275.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub> としての計算値 : 275.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.59 分

10

【0306】

【化134】



20

パート F : tert - ブチル 4 - ( ( ( 2',4 - ビス (ジフルオロメチル) - [ 2,4' - ビピリジン ] - 5 - イル) オキシ) メチル) - 2,2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート

【0307】

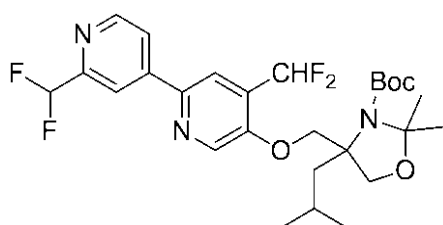
2',4 - ビス (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - 2,4' - ビピリジン (45 mg、0.164 ミリモル) および tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) - 2,2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート (46.8 mg、0.164 ミリモル) のテトラヒドロフラン中溶液に、カリウム tert - ブトキシド (THF 中 1 M) (0.7 mL、0.700 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (2 x 15 mL) で抽出した。酢酸エチル層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物の tert - ブチル 4 - ( ( ( 2',4 - ビス (ジフルオロメチル) - [ 2,4' - ビピリジン ] - 5 - イル) オキシ) メチル) - 2,2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート (75 mg、0.093 ミリモル、57% 収率) を黄色の油として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 540.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 : 540.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 G) : t<sub>R</sub> = 4.09 分

30

40

【0308】

【化135】



50

パート G : tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 4 - イソブチル - 2 , 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシラート

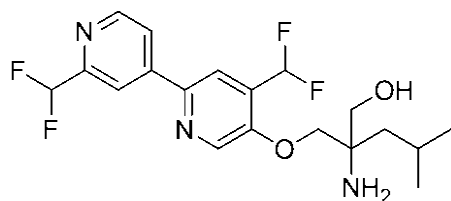
【 0 3 0 9 】

tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルアリル ) オキサゾリジン - 3 - カルボキシラート ( 6 2 m g 、 0 . 0 7 7 ミリモル ) のメタノール ( 5 m L ) 中溶液に、パラジウム / 炭素 ( 1 5 m g 、 0 . 0 1 4 ミリモル ) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 1 a t m の水素気体の下で 1 8 時間攪拌した。該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床をメタノール ( 1 5 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 4 - イソブチル - 2 , 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 3 m g 、 0 . 0 4 7 ミリモル、6 1 % 収率 ) を得た。LCMS (ESI) m/e 542.3 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 : 542.3 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.24 分

10

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 6 】



20

パート H : 2 - アミノ - 2 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 4 - メチルペンタン - 1 - オール

【 0 3 1 1 】

tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 4 - イソブチル - 2 , 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 2 m g 、 0 . 0 4 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) および 6 N HCl ( 4 m L ) 中溶液を 9 0 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性 LC/MS (方法 A) に付して精製し、2 - アミノ - 2 - ( ( ( 2 ' , 4 - ビス ( ジフルオロメチル ) - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 5 - イル ) オキシ ) メチル ) - 4 - メチルペンタン - 1 - オール ( 1 . 5 m g 、 3 . 6 2 マイクロモル、8 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 402.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値 : 402.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 1.47 分 ; LC/MS 保持時間 (方法 I) : t<sub>R</sub> = 1.16 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.21 - 8.16 (m, 1H)、7.33 - 6.67 (m, 2H)、4.28 (d, J = 1.0 Hz, 2H)、3.71 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、1.91 (s, 1H)、1.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、1.02 (t, J = 6.5 Hz, 6H) ppm

30

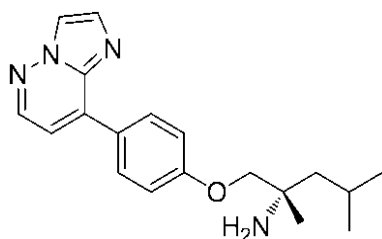
40

【 0 3 1 2 】

実施例 2 8 1

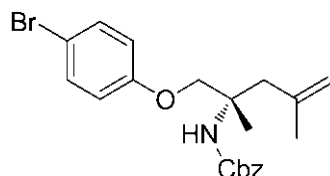
(S) - 1 - ( 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化137】



【0313】

【化138】



10

パートA：(S)-ベンジル (1-(4-プロモフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート

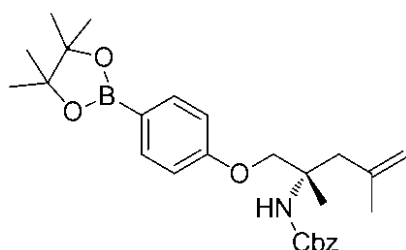
【0314】

4-プロモフェノール(0.3 g、1.734ミリモル)、(S)-ベンジル 4-メチル-4-(2-メチルアリル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキソド(0.733 g、2.254ミリモル)、 $K_2CO_3$ (0.599 g、4.34ミリモル)のDMF(6.94 mL)中混合物を窒素下の80 で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、水(75 mL)、ブライン(75 mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-20%酢酸エチル/ヘキサン)に付して精製し、(S)-ベンジル (1-(4-プロモフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート(0.8 g、1.683ミリモル、97%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 418.3; 420.3(プロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{21}H_{26}BrNO_3$ としての計算値：418.1]; LC/MS保持時間(方法B)： $t_R = 1.22$ 分

20

【0315】

【化139】



30

パートB：(S)-ベンジル (2,4-ジメチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェノキシ)ペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート

40

【0316】

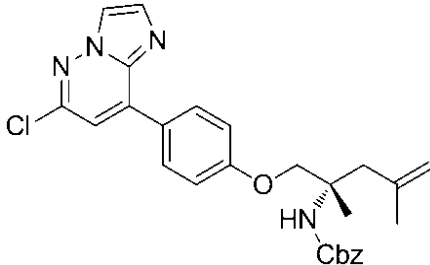
(S)-ベンジル (1-(4-プロモフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタ-4-エン-2-イル)カルバマート(0.2 g、0.478ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.182 g、0.717ミリモル)および酢酸カリウム(0.141 g、1.434ミリモル)の1,4-ジオキササン(2.39 mL)中溶液にアルゴンを5分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.039 g、0.048ミリモル)を反応混合物に加え、80 のアルゴン下で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマ

50

トグラフィー（0 - 15 % 酢酸エチル / ヘキサン）に付して精製し、（S）-ベンジル（2,4 - ジメチル - 1 - （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）フェノキシ）ペンタ - 4 - エン - 2 - イル）カルバマート（0.13 g、0.263ミリモル、55 % 収率）をガム状の液体として得た。LCMS（ESI） $m/e$  466.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値：466.3]；LC/MS保持時間（方法F）： $t_R$  = 2.55分

【0317】

【化140】



10

パートC：（S）-ベンジル（1 - （4 - （6 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 8 - イル）フェノキシ） - 2,4 - ジメチルペンタ - 4 - エン - 2 - イル）カルバマート

【0318】

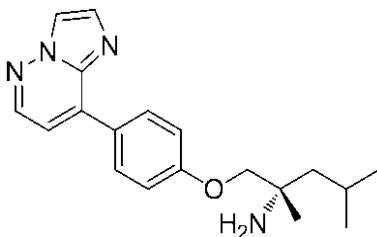
20

8 - プロモ - 6 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン（0.05 g、0.215ミリモル）、（S）-ベンジル（2,4 - ジメチル - 1 - （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）フェノキシ）ペンタ - 4 - エン - 2 - イル）カルバマート（0.110 g、0.237ミリモル）、および三塩基性リン酸カリウム（水中2 M）（0.323 mL、0.645ミリモル）の1,4 - ジオキサン（1.075 mL）中溶液にアルゴンを5分間パージした。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.012 g、10.75マイクロモル）を該反応混合物にアルゴン下に加え、該混合物を100 で一夜加熱した。反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 x 30 mL）で抽出した。酢酸エチル層を水（20 mL）、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0 - 60 % 酢酸エチル / ヘキサン）に付して精製し、（S）-ベンジル（1 - （4 - （6 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 8 - イル）フェノキシ） - 2,4 - ジメチルペンタ - 4 - エン - 2 - イル）カルバマート（0.05 g、0.092ミリモル、43 % 収率）をガム状の流体として得た。LCMS（ESI） $m/e$  491.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：491.2]；LC/MS保持時間（方法A1）： $t_R$  = 2.88分

30

【0319】

【化141】



40

パートD：（S）-1 - （4 - （イミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 8 - イル）フェノキシ） - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0320】

（S）-ベンジル（1 - （4 - （6 - クロロイミダゾ [ 1,2 - b ] ピリダジン - 8 - イル）フェノキシ） - 2,4 - ジメチルペンタ - 4 - エン - 2 - イル）カルバマート（

50



0.055 g、0.100ミリモル)の酢酸エチル(2 mL)中溶液に、パラジウム/炭素(0.027 g、0.025ミリモル)を添加した。反応混合物を1 atmの水素下の室温で一夜攪拌した。該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床パッドをメタノール(50 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(0.024 g、0.070ミリモル、70%収率)を褐色のガム状液体として得た。LCMS(ESI) m/e 325.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 325.2]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 1.80分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.48(d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.22-8.19(m, 1H)、8.18-8.13(m, 2H)、7.80(d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.34(d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.26-7.22(m, 2H)、4.22(d, J = 10.3 Hz, 1H)、4.13(d, J = 10.3 Hz, 1H)、1.94-1.81(m, 2H)、1.75-1.66(m, 1H)、1.52(s, 3H)、1.09(d, J = 6.5 Hz, 3H)、1.05(d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm

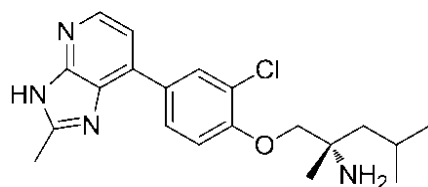
10

【0321】

実施例282

(S)-1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

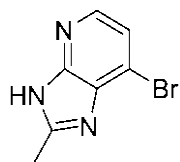
【化142】



20

【0322】

【化143】



30

パートA: 7-プロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

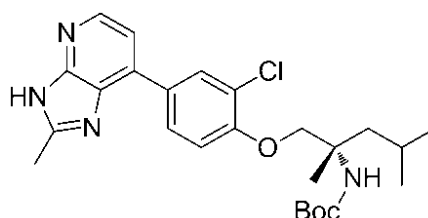
【0323】

4-プロモピリジン-2,3-ジアミン(0.15 g、0.798ミリモル)、AcOH(0.069 mL、1.197ミリモル)およびPPA(0.340 mL、0.798ミリモル)の混合物を150 °Cで2時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、そのpHを水性NaOH(10%)で13に調整した。該溶液を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して7-プロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.130 g、0.460ミリモル、58%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 212.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>としての計算値: 212.0]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 0.49分

40

【0324】

【化144】



50

パートB：(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0325】

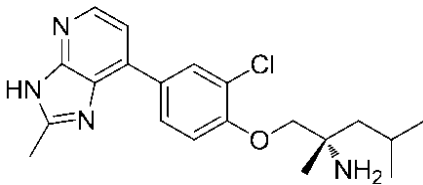
7-プロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.1g、0.472ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例260、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.265g、0.566ミリモル)、および $K_2CO_3$ (0.196g、1.415ミリモル)の1,4-ジオキサン(4mL)および水(1mL)中溶液にアルゴンを5分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.019g、0.024ミリモル)をアルゴン下で該反応混合物に添加し、該混合物を100℃で一夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%CHCl<sub>3</sub>/MeOH)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.08g、0.169ミリモル、36%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 473.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：473.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.98分

10

20

## 【0326】

## 【化145】



パートC：(S)-1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

30

## 【0327】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.05g、0.106ミリモル)の0℃に冷却したジクロロメタン(0.5mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中4N HCl(0.661mL、2.64ミリモル)を窒素下で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-1-(2-クロロ-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・2TFA(0.017g、0.029ミリモル、27%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 373.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>Oとしての計算値：373.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 0.83分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 0.92分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.19(d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.02(dd, J = 2.3、8.6 Hz, 1H)、7.94(d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.73(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.27(d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.23(d, J = 10.2 Hz, 1H)、4.17(d, J = 10.2 Hz, 1H)、2.65(s, 3H)、1.97-1.85(m, 2H)、1.77-1.68(m, 1H)、1.53(s, 3H)、1.09(d, J = 6.5 Hz, 3H)、1.06(d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm

40

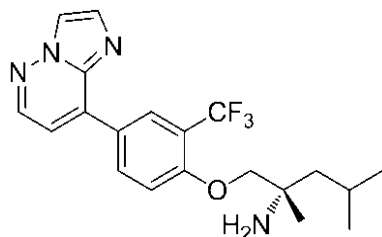
## 【0328】

50

## 実施例 283

(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

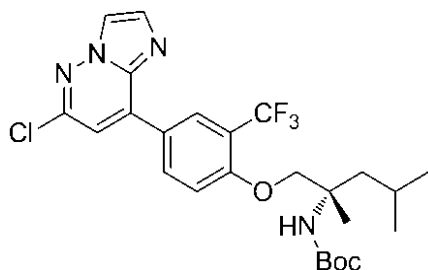
【化146】



10

【0329】

【化147】



20

パートA：(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0330】

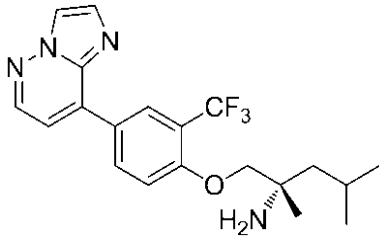
8-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.03g、0.129ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.065g、0.129ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(水中2M)(0.194mL、0.387ミリモル)の1,4-ジオキサン(0.645mL)中溶液にアルゴンを10分間パージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7.46mg、6.45マイクロモル)を該反応混合物にアルゴン下で加え、該混合物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2x30mL)で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0-20%酢酸エチル/ヘキサン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.042g、0.073ミリモル、57%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 527.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：527.2]；LC/MS保持時間(方法A2)：t<sub>R</sub> = 1.28分

30

40

【0331】

## 【化148】



パートB：(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

10

## 【0332】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.04g、0.076ミリモル)のメタノール(3mL)中溶液に、パラジウム/炭素(0.020g、0.019ミリモル)を添加した。反応混合物を1atmのH<sub>2</sub>下で1時間水素添加に供した。該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床をメタノール(20mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン(2mL)に溶かし、0℃に冷却し、TFA(0.088mL、1.139ミリモル)を窒素下で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その粗化合物をRP-HPLC(TFA/水およびアセトニトリル)に付して精製し、(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・TFA(0.030g、0.055ミリモル、72%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(ESI) m/e 393.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：393.2]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.02分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.57(d, J = 4.8Hz, 1H)、8.50(d, J = 2.0Hz, 1H)、8.42(dd, J = 2.2、8.8Hz, 1H)、8.28(d, J = 1.4Hz, 1H)、7.88(d, J = 1.4Hz, 1H)、7.49(d, J = 8.8Hz, 1H)、7.47(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.35(d, J = 10.2Hz, 1H)、4.29(d, J = 10.2Hz, 1H)、1.95-1.85(m, 2H)、1.79-1.70(m, 1H)、1.56(s, 3H)、1.09(d, J = 6.5Hz, 3H)、1.05(d, J = 6.4Hz, 3H) ppm

20

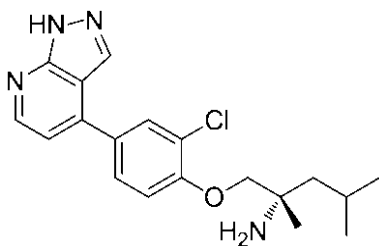
30

## 【0333】

## 実施例284

(S)-1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

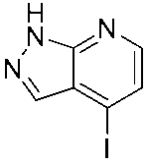
## 【化149】



40

## 【0334】

## 【化150】



パートA：4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

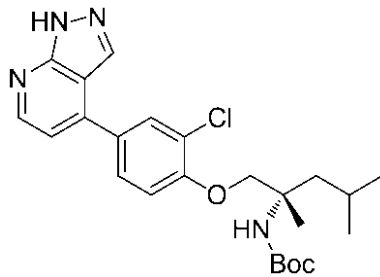
## 【0335】

2-フルオロ-4-ヨードニコチンアルデヒド(0.2g、0.797ミリモル)の2-プロパノール(2mL)中溶液に、ヒドラジン・一水和物(0.2mL、6.37ミリモル)を添加し、該反応混合物を60で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。該残渣に水および酢酸エチル(8mL)を添加した。酢酸エチル層を分離した。水層を酢酸エチル(2×6mL)で洗浄した。酢酸エチル層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(0.150g、0.612ミリモル、77%収率)をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI) m/e 246.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>IN<sub>3</sub>としての計算値：246.0]；LC/MS保持時間(方法A2)：t<sub>R</sub> = 1.65分

10

## 【0336】

## 【化151】



20

パートB：(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

30

## 【0337】

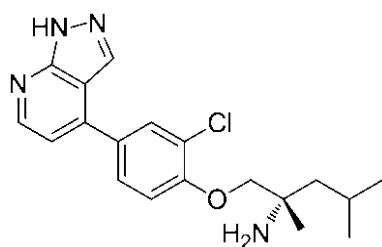
4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(0.030g、0.122ミリモル)、(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例260、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.057g、0.122ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.043g、0.245ミリモル)の1,4-ジオキサン(6mL)および水(2mL)中溶液にアルゴンを10分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(10.00mg、0.012ミリモル)をアルゴン下で反応混合物に添加し、60で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中40%酢酸エチルを用いる分取性TLCに付して精製した。必要とされるスポットを集め、10%メタノール/ジクロロメタン(20mL)に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.032g、0.063ミリモル、52%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 459.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：459.2]；LC/MS保持時間(方法A2)：t<sub>R</sub> = 2.16分

40

50

【0338】

【化152】



パートC：(S)-1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

10

【0339】

(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.032g、0.063ミリモル)の0に冷却したジクロロメタン(0.5mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中HCl(4M)(0.016mL、0.063ミリモル)を添加し、その混合物を0で10分間攪拌した。反応混合物を室温までの加温に供し、3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、その残渣にジエチルエーテル(5mL)を添加し、30分間攪拌した。溶媒を分離し、その固体を高真空下で乾燥させ、(S)-1-(2-クロロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・0.5HCl(0.023g、0.059ミリモル、93%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 359.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>Oとしての計算値：359.2]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.91分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.67(d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.55(s, 1H)、8.04(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.92(dd, J = 8.4、2.0 Hz, 1H)、7.51(d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.42(d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.31-4.23(m, 2H)、1.98-1.85(m, 2H)、1.75-1.70(m, 1H)、1.55(s, 3H)、1.08-1.03(m, 6H) ppm

20

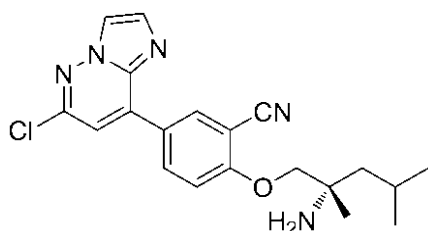
【0340】

30

実施例286

(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル

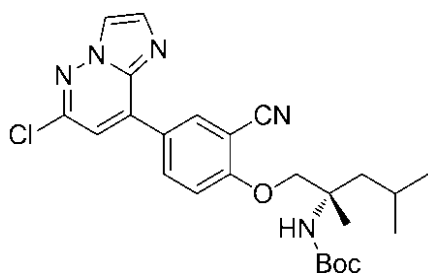
【化153】



40

【0341】

## 【化 1 5 4】



パート A : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) - 2 - シアノフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

## 【 0 3 4 2】

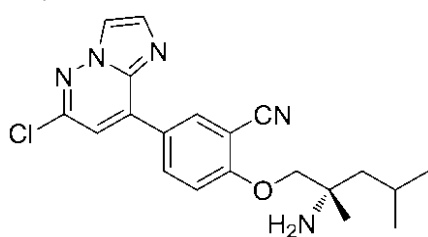
8 - プロモ - 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン ( 0 . 0 4 g 、 0 . 1 7 2 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 8 5 の記載に従って調製した ) ( 0 . 0 7 9 g 、 0 . 1 7 2 ミリモル ) 、 および三塩基性リン酸カリウム ( 2 M in 水 ) ( 0 . 2 5 8 mL 、 0 . 5 1 6 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 8 6 0 mL ) 中溶液にアルゴンを 5 分間パージした。テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 9 . 9 4 mg 、 8 . 6 0 マイクロモル ) を該反応混合物にアルゴン下で添加し、該混合物を 1 0 0 ° で一夜加熱した。反応混合物を水 ( 2 0 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 x 3 0 mL ) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 - 2 0 % of 酢酸エチル / ヘキサン ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) - 2 - シアノフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 5 5 g 、 0 . 0 9 1 ミリモル 、 5 3 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 484.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値 : 484.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.18 分

20

30

## 【 0 3 4 3】

## 【化 1 5 5】



パート B : ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ベンゾニトリル

40

## 【 0 3 4 4】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) - 2 - シアノフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 3 1 ミリモル ) の 0 ° に冷却したジクロロメタン ( 1 mL ) 中溶液に、TFA ( 0 . 0 4 8 mL 、 0 . 6 2 0 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌させた。該混合物を減圧下で濃縮した。トルエン ( 3 mL ) を加え、該混合物を減圧下で濃縮した ( 2 回以上繰り返した ) 。粗材料を分取性 LC/MS (方法 A) に付して精製し、( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ベンゾニトリル ( 7 . 8 m

50

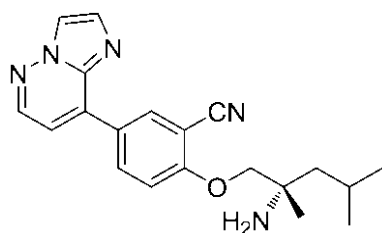
g、0.020ミリモル、66%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  384.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>Oとしての計算値:384.2]; LC/MS保持時間(方法H):  $t_R$  = 1.63分; LC/MS保持時間(方法I):  $t_R$  = 1.29分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.66(d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.58 - 8.49(m, 1H)、8.22(d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.87(d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.58 - 7.53(m, 1H)、7.45(d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.27 - 4.19(m, 2H)、1.94 - 1.78(m, 2H)、1.71 - 1.63(m, 1H)、1.45(s, 3H)、1.10 - 1.02(m, 6H) ppm

【0345】

実施例287

(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル

【化156】



【0346】

(S)-tert-ブチル(1-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-シアノフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例286の記載に従って調製した)(0.035g、0.072ミリモル)のメタノール(6mL)中の攪拌した溶液に、パラジウム/炭素(0.019g、0.018ミリモル)を加えた。該混合物を1atmの水素気体の下で1時間攪拌した。該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床をメタノール(25mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。該粗生成物をジクロロメタン(3mL)に溶かし、0℃に冷却した。TFA(0.111mL、1.446ミリモル)を0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌させた。該混合物を減圧下で濃縮した。その粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル(13mg、0.037ミリモル、51%収率)を淡黄色のガム状の液体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  350.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:350.2]; LC/MS保持時間(方法F):  $t_R$  = 1.70分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.57(d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.52(d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.46(dd, J = 2.4、8.9 Hz, 1H)、8.23(d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.83(d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.43 - 7.39(m, 2H)、4.13 - 4.07(m, 2H)、1.92 - 1.84(m, 1H)、1.73 - 1.57(m, 2H)、1.35(s, 3H)、1.06 - 1.01(m, 6H) ppm

【0347】

実施例288

(S)-1-(2-フルオロ-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

10

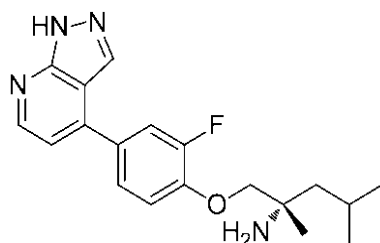
20

30

40

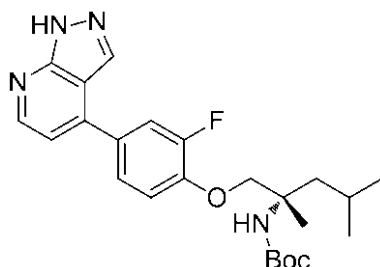


【化157】



【0348】

【化158】



10

パートA : (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

20

【0349】

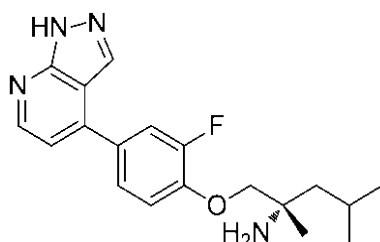
4 - ヨード - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン ( 実施例 2 8 4 の記載に従って調製した ) ( 0 . 0 3 0 g 、 0 . 1 2 2 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 6 m L ) および水 ( 2 m L ) 中溶液に、 ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 3 、 パート B にあるように調製 ) ( 0 . 0 5 5 g 、 0 . 1 2 2 ミリモル ) および二塩基性リン酸カリウム ( 0 . 0 4 3 g 、 0 . 2 4 5 ミリモル ) を添加した。反応混合物にアルゴンを 1 0 分間バージし、PdCl<sub>2</sub> ( d p p f ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 1 0 . 0 0 m g 、 0 . 0 1 2 ミリモル ) を添加した。反応混合物に再びアルゴンを 1 0 分間バージし、6 0 で 3 時間加熱した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル ( 2 x 5 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中 4 0 % EtOAc を用いる分取性 TLC に付して精製した。必要とされるスポットを集め、1 0 % MeOH / DCM ( 2 0 m L ) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 3 8 g 、 0 . 0 8 6 ミリモル、7 0 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS ( ESI ) m / e 4 4 3 . 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値 : 4 4 3 . 2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 D ) : t<sub>R</sub> = 2 . 1 3 分

30

40

【0350】

【化159】



パートB : ( S ) - 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン

50

- 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0351】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.038 g, 0.086 ミリモル) のジクロロメタン (0.5 mL) 中溶液を 0 に冷却し、1, 4 - ジオキサン中 HCl (4 M) (0.5 mL, 2.00 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。該残渣にジエチルエーテル (5 mL) を加え、該混合物を 30 分間攪拌した。形成した固体を真空濾過で集め、高真空下で乾燥させ、(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・1.2 HCl (0.031 g, 0.076 ミリモル、88% 収率) を無色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 343.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O としての計算値: 343.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H): t<sub>R</sub> = 1.84 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.81 - 7.76 (m, 2H)、7.49 - 7.42 (m, 2H)、4.31 - 4.20 (m, 2H)、1.91 - 1.84 (m, 2H)、1.74 - 1.70 (m, 1H)、1.52 (s, 3H)、1.08 - 1.04 (m, 6H) ppm

10

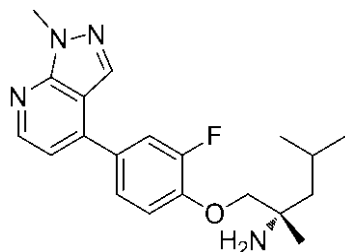
【0352】

実施例 289

(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

20

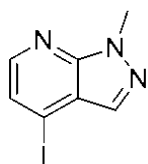
【化160】



【0353】

30

【化161】



パート A : 4 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン

【0354】

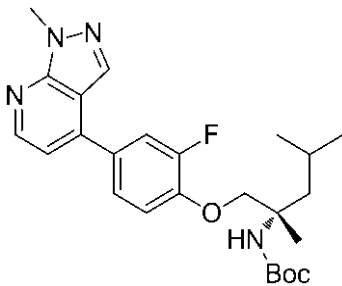
4 - ヨード - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン (実施例 284 の記載に従って調製した) (0.050 g, 0.204 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 中溶液を 0 に冷却し、NaH (8.16 mg, 0.204 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、ヨードメタン (0.029 g, 0.204 ミリモル) を添加した。反応混合物を 0 で 10 分間、そして室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチさせ、酢酸エチル (5 mL) で希釈した。有機層を分離した。水層を再び酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% 酢酸エチル) に付して精製し、4 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン (0.030 g, 0.114 ミリモル、56% 収率) を褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 259.9 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>3</sub> としての計算値: 259.9]; LC/MS 保持時間 (方法 C): t<sub>R</sub> = 0.87 分

40

50

【0355】

【化162】



10

パートB：(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0356】

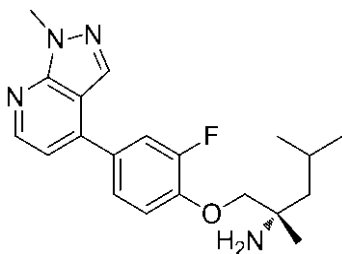
4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(0.030g、0.114ミリモル)の1,4-ジオキサン(6mL)および水(2mL)中溶液に、(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例285の記載に従って調製した)(0.052g、0.114ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.040g、0.229ミリモル)を添加した。反応混合物にアルゴンを10分間パージし、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(9.33mg、0.011ミリモル)を添加した。反応混合物に再びアルゴンを10分間パージし、60℃で3時間加熱した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(2×5mL)で洗浄した。反応混合物を分取性TLC(ヘキサン中30%酢酸エチル)に付して精製した。必要とされるスポットを集め、10%メタノール/DCM(20mL)に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.042g、0.090ミリモル、79%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(ESI)m/e 457.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：457.2]；LC/MS保持時間(方法A2)：t<sub>R</sub>=2.31分

20

30

【0357】

【化163】



40

パートC：(S)-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0358】

(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.040g、0.086ミリモル)の0℃でのDCM(0.5mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中HCl(0.6mL、19.75ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。固体をジエチルエーテル(5mL)で洗浄し、16時間にわたって凍結乾燥させた。粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラ

50

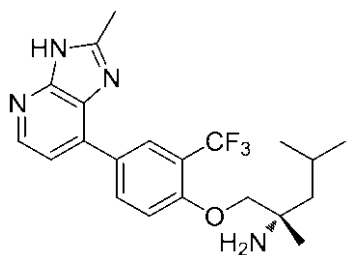
ゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ( 0.0202 g、0.057ミリモル、66%収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  357.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O としての計算値 : 357.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) :  $t_R$  = 1.16 分 ; LC/MS 保持時間 (方法 I) :  $t_R$  = 0.99 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.59 (m, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.73 - 7.68 (m, 2H)、7.42 - 7.35 (m, 2H)、4.29 - 4.26 (m, 1H)、4.20 - 4.24 (m, 1H)、4.18 (s, 3H)、1.86 - 1.94 (m, 2H)、1.69 - 1.77 (m, 1H)、1.54 (s, 3H)、1.05 (m, 6H) ppm

【0359】

実施例 291

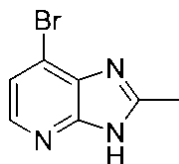
2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

【化164】



【0360】

【化165】



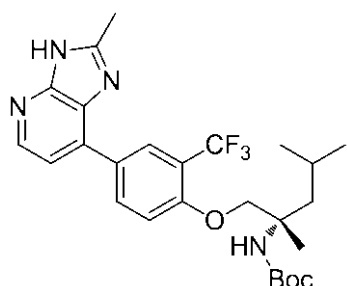
パート A : 7 - ブロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン

【0361】

4 - ブロモピリジン - 2, 3 - ジアミン ( 0.2 g、1.064ミリモル )、PPA ( 0.680 mL、1.064ミリモル ) および AcOH ( 0.061 mL、1.064ミリモル ) の溶液を 150 で 3 時間加熱した。該反応混合物を 10% NaOH 溶液 ( 18 mL ) でクエンチさせ、pH - 14 に維持し、酢酸エチル ( 15 mL ) で抽出した。酢酸エチル層を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液 ( 5 mL )、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7 - ブロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ( 0.170 g、0.801ミリモル、75%収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  212.0 (ブロモパターン) [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub> としての計算値 : 212.0 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A2) :  $t_R$  = 1.35 分

【0362】

【化166】



パート B : ( S ) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H

10

20

30

40

50

- イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

【 0 3 6 3 】

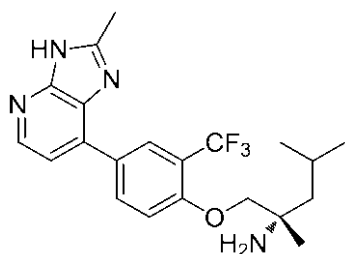
7 - プロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ( 0.030 g、0.141 ミリモル )、( S ) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 290 の記載に従って調製した ) ( 0.071 g、0.141 ミリモル ) および二塩基性リン酸カリウム ( 0.049 g、0.283 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 6 mL ) および水 ( 2 mL ) 中溶液にアルゴンを 20 分間パージし、PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 0.012 g、0.014 ミリモル ) を添加した。反応混合物に再びアルゴンを 10 分間パージし、60 で 19 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 10 mL ) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル ( 2 x 4 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取性 TLC ( 3 % メタノール / ジクロロメタンを用いる ) に付して精製した。必要とされるスポットを集め、15 % メタノール / ジクロロメタン ( 30 mL ) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.035 g、0.039 ミリモル、27 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS ( ESI ) m/e 507.2 [ ( M + H )<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> としての計算値 : 507.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 B ) : t<sub>R</sub> = 1.01 分

10

20

【 0 3 6 4 】

【 化 1 6 7 】



30

パート C : ( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

【 0 3 6 5 】

( S ) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.030 g、0.033 ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 0.5 mL ) 中溶液に、1, 4 - ジオキサン中 HCl ( 4 M ) ( 0.5 mL、2.000 ミリモル ) を添加し、該反応混合物を 0 で 10 分間攪拌させた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC / MS ( 方法 B ) に付して精製し、( S ) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン ( 0.0045 g、10.98 マイクロモル、33 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS ( ESI ) m/e 407.0 [ ( M + H )<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値 : 407.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 H ) : t<sub>R</sub> = 1.37 分 ; LC / MS 保持時間 ( 方法 I ) : t<sub>R</sub> = 0.93 分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、MeOD ) : 8.44 ( d, J = 2.00 Hz, 1 H )、8.36 ( m, 1 H )、8.07 ( d, J = 8.80 Hz, 1 H )、7.92 ( d, J = 8.40 Hz, 1 H )、7.39 ( d, J = 8.40 Hz, 1 H )、4.26 ( m, 2 H )、2.75 ( s, 3 H )、1.86 - 1.90

40

50

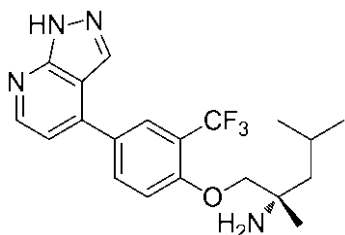
(m, 2H)、1.71 - 1.75 (m, 1H)、1.53 (s, 3H)、1.06 (d, J = 6.40 Hz, 3H)、1.02 (d, J = 6.00 Hz, 3H) ppm

【0366】

実施例292

(S) - 1 - (4 - (1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

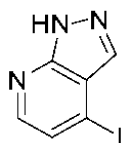
【化168】



10

【0367】

【化169】



20

パートA：4 - ヨード - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

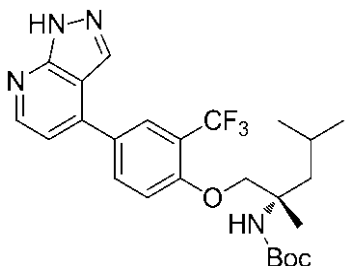
【0368】

2 - フルオロ - 4 - ヨードニコチンアルデヒド (0.2 g、0.797ミリモル) の 2 - プロパノール (2 mL) 中溶液に、ヒドラジン・一水和物 (0.2 mL、6.37ミリモル) を添加し、その反応混合物を 60 で 3 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (8 mL) および水で希釈した。酢酸エチル層を分離し、水層を再び酢酸エチル (2 x 6 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 4 - ヨード - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.117 g、0.478ミリモル、60% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 246.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>IN<sub>3</sub> としての計算値：246.0]；LC/MS 保持時間 (方法 A1)：t<sub>R</sub> = 1.56 分

30

【0369】

【化170】



40

パートB：(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

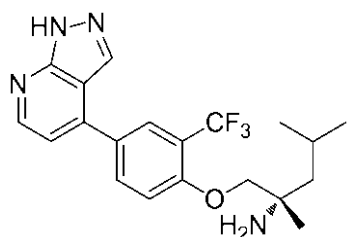
【0370】

4 - ヨード - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.030 g、0.122ミリモル) の 1,4 - ジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) 中溶液に、(S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - (4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート (実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した) (0.061

50

g、0.122ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.043g、0.244ミリモル)を添加した。反応混合物にアルゴンを10分間パージし、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(9.98mg、0.012ミリモル)を加えた。反応混合物に再びアルゴンを10分間パージし、60℃で4時間加熱した。該反応混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈し、水層を酢酸エチル(2×8mL)で洗浄した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物を分取性TLC(ヘキサン中70%酢酸エチル)に付して精製した。必要とされるスポットを集め、15%MeOH/DCM(20mL)に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.031g、0.058ミリモル、47%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(ESI) m/e 493.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:493.2];LC/MS保持時間(方法B):t<sub>R</sub>=1.11分【0371】

【化171】



パートC:(S)-1-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン【0372】

(S)-tert-ブチル(1-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.030g、0.056ミリモル)の0℃でのDCM(0.5mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中HCl(0.5μL、0.016ミリモル)を添加し、その反応混合物を0℃で10分間攪拌させた。反応混合物を室温で1時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-1-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(0.0055g、0.013ミリモル、24%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 393.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:393.2];LC/MS保持時間(方法H):t<sub>R</sub>=1.43分;LC/MS保持時間(方法I):t<sub>R</sub>=1.06分;<sup>1</sup>H NMR(400MHz、MeOD):8.58(d,J=4.80Hz,1H)、8.27(s,1H)、8.13(m,1H)、8.07(d,J=2.00Hz,1H)、7.42(d,J=8.80Hz,1H)、7.38(d,J=4.80Hz,1H)、4.04(m,2H)、1.81-1.91(m,1H)、1.54-1.66(m,2H)、1.31(s,3H)、1.01(m,6H)ppm【0373】

実施例293

(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

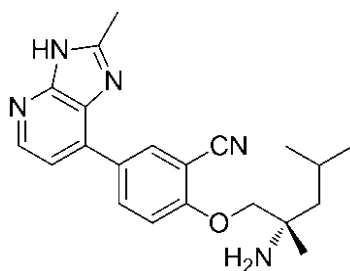
10

20

30

40

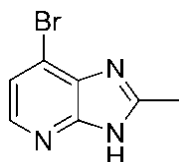
【化 1 7 2】



【 0 3 7 4】

10

【化 1 7 3】



パート A : 7 - プロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

【 0 3 7 5】

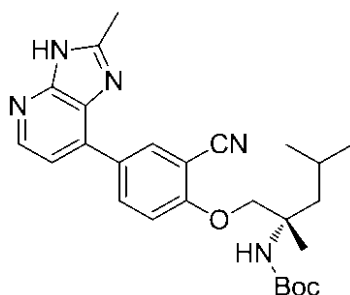
4 - プロモピリジン - 2 , 3 - ジアミン ( 0 . 2 g 、 1 . 0 6 4 ミリモル ) 、 P P A ( 0 . 6 8 0 m L 、 1 . 0 6 4 ミリモル ) および A c O H ( 0 . 0 6 1 m L 、 1 . 0 6 4 ミリモル ) の溶液を 1 5 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を 1 0 % N a O H 溶液 ( 1 8 m L ) でクエンチさせ、pH を 1 4 に維持し、酢酸エチル ( 1 5 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を  $K_2CO_3$  飽和溶液 ( 5 m L ) 、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7 - プロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 0 . 1 7 0 g 、 0 . 8 0 1 ミリモル、7 5 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  212.0 (プロモパターン) [  $(M+H)^+$ 、 $C_7H_7BrN_3$  としての計算値 : 212.0 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A 2) :  $t_R = 1.35$  分

20

【 0 3 7 6】

【化 1 7 4】

30



パート B : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

40

【 0 3 7 7】

7 - プロモ - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 0 . 0 3 0 g 、 0 . 1 4 1 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 6 m L ) および水 ( 2 m L ) 中溶液に、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 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 ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 8 5 の記載に従って調製した ) ( 0 . 0 6 5 g 、 0 . 1 4 1 ミリモル ) および二塩基性リン酸カリウム ( 0 . 0 4 9 g 、 0 . 2 8 3 ミリモル ) を添加した。反応混合物にアルゴンを 3 0 分間パージし、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  アダクツ ( 0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 1 4 ミリモル ) を添加した。反応混合物に再びアルゴンを 1 0 分間パージし、1 0 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル ( 1 0 m L ) で希釈し

50

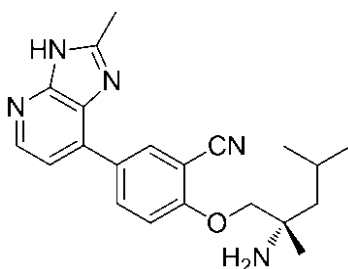


、有機層を分離した。水層を再び酢酸エチル（2 × 8 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物を分取性TLC（ヘキサン中70%酢酸エチル）に付して精製した。必要とされるスポットを集め、15%メタノール/ジクロロメタン（20 mL）に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して（S）-tert-ブチル（1-（2-シアノ-4-（2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル）フェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（0.040 g、0.081ミリモル、57%収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS（ESI） m/e 464.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：464.3]；LC/MS保持時間（方法B）：t<sub>R</sub> = 0.95分

10

【0378】

【化175】



20

パートC：（S）-2-（（2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル）オキシ）-5-（2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル）ベンゾニトリル

【0379】

（S）-tert-ブチル（1-（2-シアノ-4-（2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル）フェノキシ）-2,4-ジメチルペンタン-2-イル）カルバマート（0.040 g、0.081ミリモル）の0でのDCM（1 mL）中溶液に、1,4-ジオキサン中HCl（0.8 mL、3.20ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。固形の残渣をジエチルエーテル（5 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させ、（S）-2-（（2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル）オキシ）-5-（2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル）ベンゾニトリル・1.5 HCl（0.032 g、0.074ミリモル、91%収率）を褐色の固体として得た。LCMS（ESI） m/e 364.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：364.2]；LC/MS保持時間（方法A1）：t<sub>R</sub> = 2.28分；<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、MeOD）：8.51 - 8.45（m, 2H）、8.20（d, J = 8.7 Hz, 1H）、8.08（d, J = 8.7 Hz, 1H）、7.43（d, J = 8.7 Hz, 1H）、4.32（m, 2H）、2.87（s, 3H）、1.87 - 1.99（m, 2H）、1.70 - 1.76（m, 1H）、1.29（s, 3H）、1.05（m, 6H）ppm

30

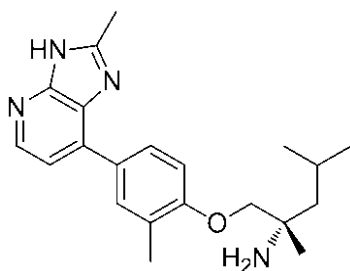
【0380】

実施例294

（S）-2,4-ジメチル-1-（2-メチル-4-（2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル）フェノキシ）ペンタン-2-アミン

40

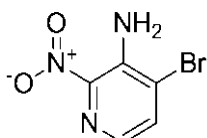
【化176】



【0381】

10

【化177】



パートA：4 - プロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - アミン

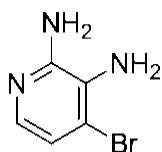
【0382】

2 - ニトロピリジン - 3 - アミン (4 g、28.8ミリモル) の AcOH (40 mL) 中溶液に、酢酸カリウム (2.82 g、28.8ミリモル) を添加し、該混合物を室温で1時間攪拌した。Br<sub>2</sub> (1.481 mL、28.8ミリモル) を反応混合物にゆっくりと添加し、該混合物を室温で16時間攪拌した。形成した固体を真空濾過で集め、ジエチルエーテル (2 x 10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、4 - プロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - アミン (6 g、27.5ミリモル、96%収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 218.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：218.0]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.61分

20

【0383】

【化178】



30

パートB：4 - プロモピリジン - 2,3 - ジアミン

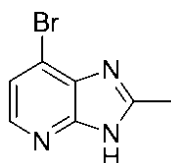
【0384】

4 - プロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - アミン (2 g、9.16ミリモル) のエタノール (60 mL) および水 (25 mL) 中溶液に、塩化スズ (II) (8.69 g、45.8ミリモル) を添加し、該反応混合物を80℃で45分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、珪藻土に通して濾過し、エマルジョンを取り除いた。酢酸エチル層を分離し、水層を再び酢酸エチル (2 x 15 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をn - ヘキサン (15 mL) で洗浄し、着色した不純物を除去し、4 - プロモピリジン - 2,3 - ジアミン (0.9 g、4.44ミリモル、49%収率) を黒色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 188.0 (プロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>としての計算値：188.0]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.90分

40

【0385】

## 【化179】



パートC：7-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

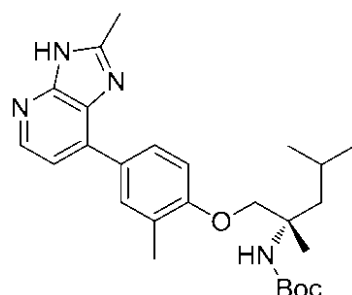
## 【0386】

4-プロモピリジン-2,3-ジアミン(0.9g、4.44ミリモル)、PPA(0.680mL、4.44ミリモル)のAcOH(0.254mL、4.44ミリモル)中混合物を150で3時間加熱した。室温で該反応混合物を10%NaOH溶液(20mL)を用いて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和溶液(10mL)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体を得た。該固体をn-ヘキサン(15mL)で洗浄し、該固体を高真空下で乾燥させ、7-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.540g、2.53ミリモル、57%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 212.0(プロモパターン)[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>としての計算値：212.0]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.07分

10

## 【0387】

## 【化180】



20

パートD：(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

30

## 【0388】

7-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.030g、0.140ミリモル)の1,4-ジオキサン(6mL)および水(2mL)中溶液に、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-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)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例285の記載に従って調製した)(0.069g、0.154ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.073g、0.421ミリモル)を添加した。反応混合物にアルゴンを30分間パージし、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.011g、0.014ミリモル)を添加した。反応混合物に再びアルゴンを10分間パージし、100で3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(8mL)で希釈し、有機層を分離した。水層を再び酢酸エチル(2x5mL)で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性TLC(ヘキサン中70%酢酸エチル)に付して精製した。必要とされるスポットを集め、15%メタノール/ジクロロメタン(30mL)に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(4mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させ、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.040g、0.066ミリモル、47%収率)を無色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 453.3[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：453.3

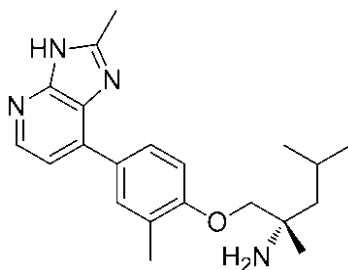
40

50

] ; LC / MS 保持時間 (方法 B) :  $t_R = 0.98$  分

【0389】

【化181】



10

パート E : (S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4,5 - b ] ピリジン - 7 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン

【0390】

(S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4,5 - b ] ピリジン - 7 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.040 g、0.066 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (0.8 mL) 中溶液に、1,4 - ジオキサン中 HCl (0.8 mL、3.20 ミリモル) を添加し、0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性 LC / MS (方法 B) に付して精製し、(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4,5 - b ] ピリジン - 7 - イル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン · 2 TFA (0.015 g、0.028 ミリモル、42 % 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  353.2 [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値 : 353.2] ; LC / MS 保持時間 (方法 H) :  $t_R = 1.08$  分 ; LC / MS 保持時間 (方法 I) :  $t_R = 0.83$  分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) : 8.09 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.91 - 7.96 (m, 3H)、7.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、4.18 (m, J = 10.40 Hz, 1H)、4.11 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.86 - 1.94 (m, 2H)、1.68 - 1.73 (m, 1H)、1.53 (s, 3H)、1.07 (d, J = 6.40 Hz, 3H)、1.03 (d, J = 6.40 Hz, 3H) ppm

20

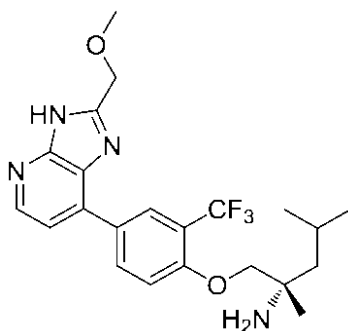
30

【0391】

実施例 295

(S) - 1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4,5 - b ] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

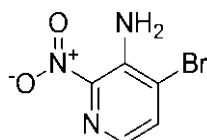
【化182】



40

【0392】

【化183】



パートA：4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-アミン

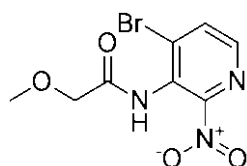
【0393】

2-ニトロピリジン-3-アミン(4g、28.8ミリモル)のAcOH(40mL)中溶液に、酢酸カリウム(2.82g、28.8ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。Br<sub>2</sub>(1.481mL、28.8ミリモル)を該反応混合物にゆっくりと添加し、室温で16時間攪拌した。形成した固体を濾過し、ジエチルエーテル(2×10mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させ、4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-アミン(6g、27.5ミリモル、96%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 217.9 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：217.9]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.67分

10

【0394】

【化184】



20

パートB：N-(4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド

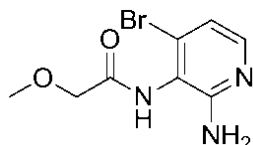
【0395】

4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-アミン(0.550g、2.52ミリモル)のピリジン(1mL)中溶液を0℃に冷却した。2-メトキシアセチルクロリド(0.410g、3.78ミリモル)を該反応混合物に添加し、該混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(10mL)および酢酸エチル(1mL)で希釈した。有機層を分離した。水層を酢酸エチル(2×8mL)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(100%酢酸エチル/ヘキサン)に付して精製し、N-(4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.3g、1.013ミリモル、40%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 290.0 (ブromoパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：290.0]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.35分

30

【0396】

【化185】



40

パートC：N-(2-アミノ-4-ブromoピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド

【0397】

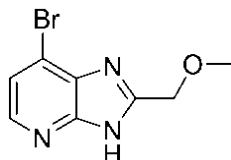
N-(4-ブromo-2-ニトロピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.050g、0.169ミリモル)のメタノール(1.5mL)および水(0.5mL)の混合液中溶液に、鉄(0.075g、1.350ミリモル)を、つづいて塩化アンモニウム(0.090g、1.688ミリモル)を添加し、該反応混合物を80℃で4時間攪拌した。

50

反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を10%メタノール/ジクロロメタン(10 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水(10 mL)を該残渣に添加した。化合物を酢酸エチル(2 x 8 mL)で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル(5 mL)で洗浄し、N-(2-アミノ-4-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.030 g、0.115ミリモル、68%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 260.0(ブロモパターン)[(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$ としての計算値:260.0]; LC/MS保持時間(方法A1):  $t_R = 1.49$ 分

【0398】

【化186】



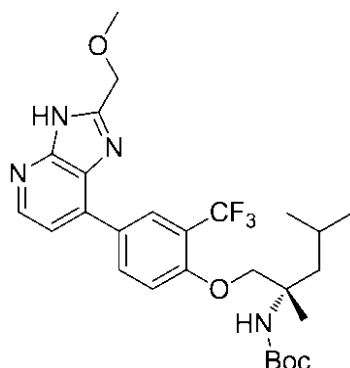
パートD: 7-ブロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0399】

N-(2-アミノ-4-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.165 g、0.621ミリモル)、 $\text{CsF}$ (0.9 g、5.92ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の混合物を密封した管に入れ、130℃で16時間加熱した。反応混合物を冷水(15 mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(15 mL)で抽出した。有機層を分離し、水層を再び酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水(20 mL)、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該固体をヘキサン(2 x 5 mL)で洗浄し、7-ブロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.1 g、0.397ミリモル、64%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 242.0[(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}$ としての計算値:242.0]; LC/MS保持時間(方法B):  $t_R = 0.52$ 分

【0400】

【化187】



パートE: (S)-tert-ブチル(1-(4-(2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0401】

7-ブロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.025 g、0.099ミリモル)の1,4-ジオキサン(6 mL)および水(2 mL)中溶液に、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ

10

20

30

40

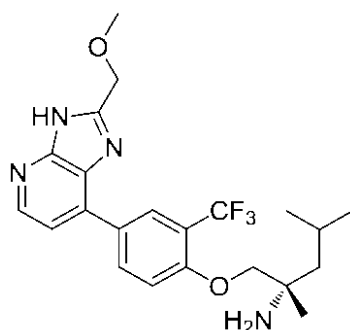
50

ペンタン - 2 - イル)カルバマート (実施例 255、パート A および B の記載に従って調製した) (0.055 g、0.109 ミリモル) および二塩基性リン酸カリウム (0.052 g、0.298 ミリモル) を添加した。該反応混合物にアルゴンを 30 分間バージし、PdCl<sub>2</sub> (dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト (8.10 mg、9.92 マイクロモル) を添加した。該反応混合物に再びアルゴンを 10 分間バージし、100 で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (8 mL) で希釈し、有機層を分離した。水層を再び酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取性 TLC (ヘキサン中 70% 酢酸エチル) に付して精製した。必要とされるスポットを集め、ジクロロメタン中 15% メタノール (30 mL) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (4 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.030 g、0.056 ミリモル、56% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 537.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> としての計算値: 537.3]; LC/MS 保持時間 (方法 B): t<sub>R</sub> = 1.05 分

10

【0402】

【化188】



20

パート F: (S) - 1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

30

【0403】

(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.030 g、0.056 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.6 mL、7.79 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該残渣に水 (2 mL) を添加した。該溶液を 0 に冷却し、次に NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (8 mL) で塩基性にし、酢酸エチル (2 x 6 mL) で抽出した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物をジエチルエーテル (2 mL) で洗浄し、(S) - 1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミ

40

ダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン (0.020 g、0.046 ミリモル、82% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> としての計算値: 437.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A1): t<sub>R</sub> = 2.13 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>):

50

8.40 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、8.30 (dd, J = 8.78、2.26 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.76 (s, 2H)、3.94 - 4.01 (m, 2H)、3.53 (s, 3H)、1.85 (dt, J = 12.80、6.15 Hz, 1H)、1.51 - 1.63 (m, 2H)、1.28 (s, 3H)、1.01 (m, 6H)

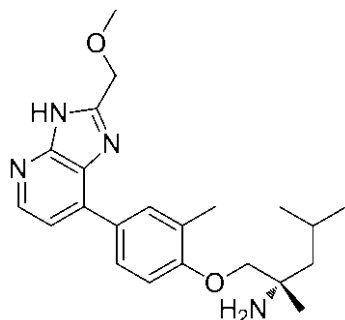
p p m

【 0 4 0 4 】

実施例 2 9 6

( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - ( メトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル ) - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

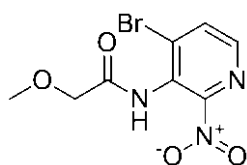
【 化 1 8 9 】



10

【 0 4 0 5 】

【 化 1 9 0 】



20

パート A : N - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - イル ) - 2 - メトキシアセトアミド

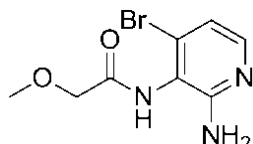
【 0 4 0 6 】

4 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - アミン ( 0 . 5 5 0 g 、 2 . 5 2 ミリモル ) のピリジン ( 1 m L ) 中溶液を 0 に冷却し、塩化 2 - メトキシアセチル ( 0 . 4 1 0 g 、 3 . 7 8 ミリモル ) を添加した。反応混合物を 0 で 1 5 分間、そして室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を高真空に付して濃縮し、残渣を水 ( 1 0 m L ) および酢酸エチル ( 1 m L ) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル ( 2 x 8 m L ) で再び抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) に付して精製し、N - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - イル ) - 2 - メトキシアセトアミド ( 0 . 3 g 、 1 . 0 1 3 ミリモル、4 0 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m / e 290.0 ( ブロモパターン ) [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値 : 290.0 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t<sub>R</sub> = 2.35 分

30

【 0 4 0 7 】

【 化 1 9 1 】



40

パート B : N - ( 2 - アミノ - 4 - ブロモピリジン - 3 - イル ) - 2 - メトキシアセトアミド

【 0 4 0 8 】

N - ( 4 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン - 3 - イル ) - 2 - メトキシアセトアミド ( 0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 6 9 ミリモル ) のメタノール ( 1 . 5 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) の混合液中溶液に、鉄 ( 0 . 0 7 5 g 、 1 . 3 5 0 ミリモル ) を、つづいて塩化アンモニウム ( 0 . 0 9 0 g 、 1 . 6 8 8 ミリモル ) を添加し、該反応混合物を 8 0 で 4 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を 1 0 % メタノール / ジクロロメタン

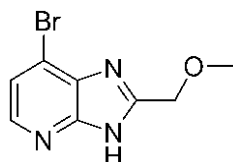
50



(10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水(10 mL)をその残渣に添加した。化合物を酢酸エチル(2 x 8 mL)で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル(5 mL)で洗浄し、N-(2-アミノ-4-プロモピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.030 g、0.115ミリモル、68%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 260.0(プロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$ としての計算値: 260.0]; LC/MS 保持時間(方法A1):  $t_R = 1.49$ 分

【0409】

【化192】



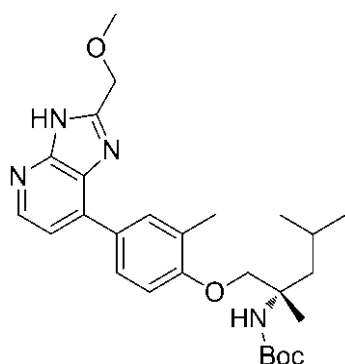
パートC: 7-プロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0410】

N-(2-アミノ-4-プロモピリジン-3-イル)-2-メトキシアセトアミド(0.165 g、0.621ミリモル)、 $\text{CsF}$ (0.9 g、5.92ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の混合物を密封した管に入れ、130 で16時間加熱した。反応混合物を冷水(15 mL)でクエンチさせ、次に酢酸エチル(15 mL)で希釈した。ついで有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2 x 10 mL)で洗浄した。酢酸エチル層を水(20 mL)、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。固体をヘキサン(2 x 5 mL)で洗浄し、7-プロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.1 g、0.397ミリモル、64%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 242.0(プロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}$ としての計算値: 242.0]; LC/MS 保持時間(方法B):  $t_R = 0.52$ 分

【0411】

【化193】



パートD: (S)-tert-ブチル(1-(4-(2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0412】

7-プロモ-2-(メトキシメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.030 g、0.119ミリモル)の1,4-ジオキサン(6 mL)および水(2 mL)の混合液中溶液に、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-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)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例259、パートAおよびBの記載に従って調製した

10

20

30

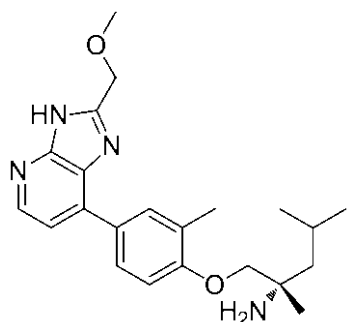
40

50

) (0.059 g、0.131ミリモル) および二塩基性リン酸カリウム (0.062 g、0.357ミリモル) を添加した。反応混合物にアルゴンを30分間パージし、PdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト (9.72 mg、0.012ミリモル) を添加した。反応混合物に再びアルゴンを10分間パージし、100 で16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (8 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 5 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物を分取性 TLC (ヘキサン中70%酢酸エチルの使用) に付して精製した。必要とされるスポットを集め、15%メタノール/ジクロロメタン (30 mL) に溶かし、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.035 g、0.056ミリモル、47%収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 483.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値: 483.3]; LC/MS 保持時間 (方法B): t<sub>R</sub> = 1.00分

【0413】

【化194】



パートE: (S) - 1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0414】

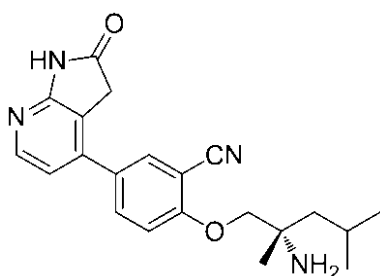
(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.030 g、0.048ミリモル) の0でのジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.6 mL、7.79ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温で2時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。その粗材料を分取性 LC/MS (方法A) に付して精製し、(S) - 1 - (4 - (2 - (メトキシメチル) - 3H - イミダゾ [4,5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン (0.0055 g、0.014ミリモル、29%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 383.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 383.2]; LC/MS 保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 1.11分; LC/MS 保持時間 (方法I): t<sub>R</sub> = 1.00分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) : 7.97 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.04 (d, J = 10.00 Hz, 1H)、3.99 (d, J = 9.60 Hz, 1H)、3.51 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、1.82 - 1.86 (m, 2H)、1.61 - 1.66 (m, 1H)、1.43 (s, 3H)、1.05 (d, J = 6.40 Hz, 3H)、1.01 (d, J = 6.40 Hz, 3H) ppm

【0415】

実施例302

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (2 - オキソ

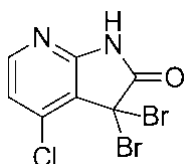
- 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル  
【化 195】



10

【0416】

【化 196】



パート A : 3,3 - ジブromo - 4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン

【0417】

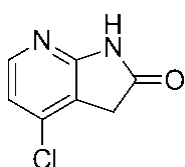
20

4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン ( 1 g、6.55 ミリモル ) の t - B u O H ( 60 mL ) 中溶液に、ピリジニウムトリブロミド ( 5.24 g、16.38 ミリモル ) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。該反応混合物を濃縮し、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して 3,3 - ジブromo - 4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン ( 2.1 g、5.79 ミリモル、88 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 324.8 Br パターン [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O としての計算値 : 324.8 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 0.82 分

【0418】

30

【化 197】



パート B : 4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン

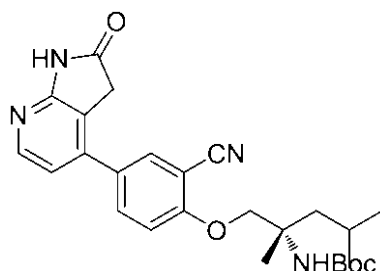
【0419】

40

3,3 - ジブromo - 4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン ( 350 mg、1.072 ミリモル ) の MeOH ( 5 mL ) 中溶液に、酢酸 ( 5 mL ) を、ついで亜鉛末 ( 351 mg、5.36 ミリモル ) を数回に分けて添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。該反応混合物を酢酸エチル ( 50 mL ) で希釈し、珪藻土に通して濾過し、濾液を 10 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色がかかった固体を得た。該固体をヘキサン ( 2 x 20 mL ) で洗浄し、4 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2,3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン ( 164 mg、0.973 ミリモル、91 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 168.9 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>O としての計算値 : 169.0 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 0.58 分

【0420】

## 【化198】



パートC：(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

10

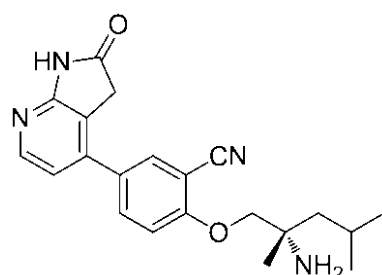
## 【0421】

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(0.05g、0.297ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例254、パートB-Gにあるように調製された)(0.136g、0.297ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(10.85mg、0.015ミリモル)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.290g、0.890ミリモル)の溶液を1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.4mL)に溶かし、90 で一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。その褐色の固体をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(120mg、0.258ミリモル、87%収率)を淡色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 465.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：465.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 1.00分

20

## 【0422】

## 【化199】



30

パートD：(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル

40

## 【0423】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.12g、0.258ミリモル)のジクロロメタン(2mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中塩化水素(0.646mL、2.58ミリモル)を添加し、該混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-オキソ-2,3-ジ

50

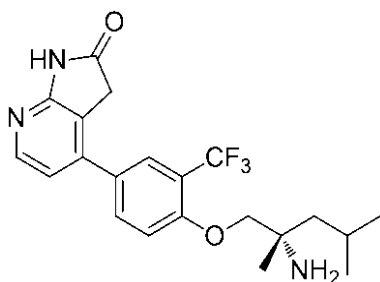
ヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ( 6 m g、0 . 0 1 5 ミリモル、6 % 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 365.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> としての計算値: 365.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法H) : t<sub>R</sub> = 1.00 分 ; LC/MS 保持時間 (方法I) : t<sub>R</sub> = 0.97 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.14 - 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.94 - 7.97 (m, 1H)、7.39 - 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.11 - 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、4.29 - 4.33 (m, 2H)、3.3 (s, 2H)、1.88 - 1.98 (m, 2H)、1.69 - 1.74 (m, 1H)、1.54 (s, 3H)、1.01 - 1.09 (m, 6H) ppm

10

【0424】

実施例 303

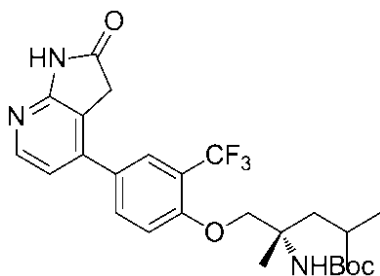
(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 (3H) - オン  
【化200】



20

【0425】

【化201】



30

パートA : (S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート

【0426】

4 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 (3H) - オン (0.05 g、0.297 ミリモル)、(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (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 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 255、パートA および B の記載に従って調製した) (0.178 g、0.356 ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.193 g、0.593 ミリモル) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (10.85 mg、0.015 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中溶液を 80 で一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。

40

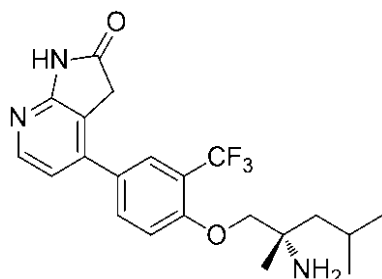
The 有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の固体を得、それを酢酸エチルに溶かし、シリカゲルのパッドに通し、その濾液を濃縮して (S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (120 mg、0.236 ミリモル、79 % 収率) をオフ

50

ホワイトの固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  508.2 [(M+H)<sup>+</sup>、  
C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：508.2]；LC/MS保持時間(方法B)  
):  $t_R$  = 1.17分

【0427】

【化202】



10

パートB：(S)-4-(4-(2-(2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-  
3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3  
H)-オン

【0428】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ  
ロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フ  
ェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.12g、0.236ミリモル)の0  
でのジクロロメタン(3mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中塩化水素(0.591mL  
、2.364ミリモル)を添加した。混合物を室温で一晩にわたって攪拌し、ついで減圧  
下で濃縮し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>  
SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物をオフホワイトの固体として得た。該粗材  
料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-  
2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-  
ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(6mg、0.014ミリモル、6%収  
率)を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  408.0 [(M+H)  
<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：408.2]；LC/MS保持時間(方  
法H)： $t_R$  = 1.38分；LC/MS保持時間(方法I)： $t_R$  = 1.05分；<sup>1</sup>H N  
MR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.17-8.18(d, J = 5.6 Hz  
, 1H)、7.92-7.96(m, 2H)、7.42-7.44(d, J = 8.0 Hz, 1  
H)、7.14-7.16(d, J = 5.6 Hz, 1H)、4.22-4.31(m, 2H)  
、3.3(s, 2H)、1.87-1.92(m, 2H)、1.71-1.76(m, 1H)  
、1.54(s, 3H)、1.02-1.08(m, 6H) ppm

20

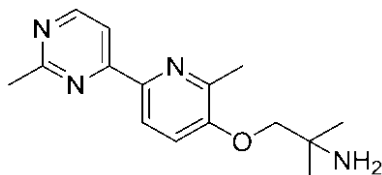
30

【0429】

実施例321

2-メチル-1-(2-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピリジン-  
3-イル)オキシ)プロパン-2-アミン

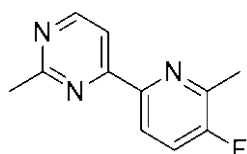
【化203】



40

【0430】

## 【化204】



パートA：4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン

## 【0431】

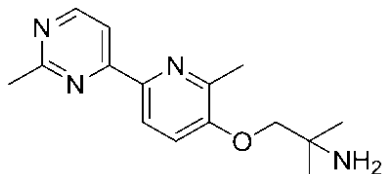
マイクロ波用管において、4-クロロ-2-メチルピリミジン(50mg、0.389ミリモル)、6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン(73.9mg、0.389ミリモル)、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタナン(127mg、0.389ミリモル)およびPd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(22.47mg、0.019ミリモル)をDMF(4mL)に組み入れた。反応混合物に窒素をパージし、マイクロ波の下の160℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色がかった油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(20-40%酢酸エチル-ヘキサン)に付して精製し、4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン(72mg、0.354ミリモル、91%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 204.5 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>としての計算値：204.1]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.75分

10

20

## 【0432】

## 【化205】



パートB：2-メチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-アミン

30

## 【0433】

2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(8.77mg、0.098ミリモル)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液に、NaH(2.362mg、0.098ミリモル)を添加した。該混合物を10分間攪拌し、次に4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-メチルピリミジン(20mg、0.098ミリモル)を該溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチさせ、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、2-メチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-アミン(11mg、0.040ミリモル、41%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 273.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：273.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 0.76分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 0.56分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.74(d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.28(d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.05(d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.47(d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.82(s, 2H)、2.67(s, 3H)、2.50(s, 3H)、1.19(s, 6H) ppm

40

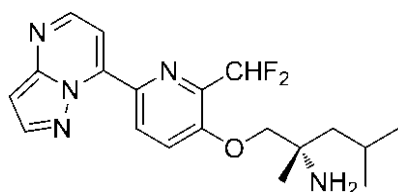
## 【0434】

## 実施例322

(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

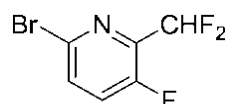
50

- 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン  
【化 2 0 6】



【 0 4 3 5】

【化 2 0 7】



パート A : 6 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン

【 0 4 3 6】

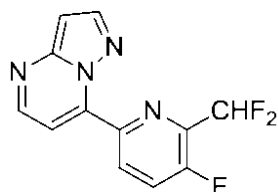
6 - ブロモ - 3 - フルオロピコリンアルデヒド ( 2 g、 9.80 ミリモル ) の D C M ( 10 mL ) 中溶液を 0 に冷却した。 D A S T ( 1.295 mL、 9.80 ミリモル ) を滴下して加え、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。該反応混合物を室温までの加温に付し、 12 時間攪拌した。該反応混合物を D C M ( 50 mL ) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 ( 20 mL )、水 ( 2 x 20 mL )、ブライン ( 1 x 20 mL ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗 6 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン ( 1.2 g、 5.31 ミリモル、 54 % 収率 ) を明黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。 L C M S ( E S I ) m / e 225.9 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、 C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> B r F <sub>3</sub> N としての計算値 : 225.9 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t <sub>R</sub> = 2.73 分

10

20

【 0 4 3 7】

【化 2 0 8】



30

パート B : 7 - ( 6 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン

【 0 4 3 8】

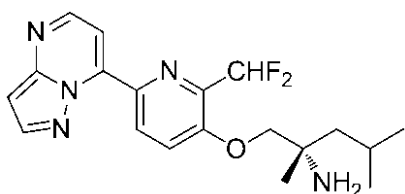
7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン ( 0.1 g、 0.651 ミリモル )、 6 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン ( 0.162 g、 0.716 ミリモル ) および 1, 1, 1, 2, 2, 2 - ヘキサメチルジスタナン ( 0.235 g、 0.716 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 中溶液に窒素気体を 10 分間パージした。 P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub> ( 0.075 g、 0.065 ミリモル ) を該反応混合物に添加し、その溶液に窒素気体をさらに 10 分間パージした。反応混合物を 150 で 1.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル / 酢酸エチル ( 0 - 40 % ) ) に付して精製し、 7 - ( 6 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン ( 40 mg、 0.151 ミリモル、 23 % 収率 ) を黄色の固体として得た。 L C M S ( E S I ) m / e 265.0 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、 C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> としての計算値 : 265.1 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t <sub>R</sub> = 2.08 分

40

【 0 4 3 9】



## 【化209】



パートC：(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

## 【0440】

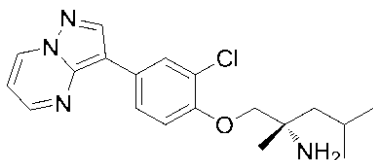
(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(0.016g、0.125ミリモル)のDMF(4mL)中溶液を0℃に冷却した。NaH(3.00mg、0.125ミリモル)を添加し、つづいて7-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.033g、0.125ミリモル)をゆっくりと加え、0℃で5分間攪拌した。反応混合物を60℃で2時間加熱した。反応混合物を水(20mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(20mL)で抽出し、有機層を取り出した。酢酸エチル層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法C)に付して精製し、(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(4mg、10.23マイクロモル、8%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 376.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：376.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.21分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 1.77分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：9.31(d, J = 8.80Hz, 1H)、8.72(d, J = 4.40Hz, 1H)、8.40(d, J = 2.40Hz, 1H)、7.94(d, J = 8.80Hz, 1H)、7.76(d, J = 4.40Hz, 1H)、7.20-7.47(m, 1H)、6.92(d, J = 2.80Hz, 1H)、4.01(s, 2H)、1.80-1.85(m, 1H)、1.41-1.52(m, 2H)、1.20(s, 3H)、0.92-0.97(m, 6H) ppm

## 【0441】

## 実施例332

(S)-1-(2-クロロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

## 【化210】



## 【0442】

実施例282の記載に従って、最終工程において(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.04g、0.031ミリモル)を用いて粗生成物を得た。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-1-(2-クロロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・TFA(11mg、0.031ミリモル、89%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 359.1 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>Oとしての計算値：359.1]；LC/MS保持時間(方法D)；t<sub>R</sub> = 2.14分；LC/MS保持時間(方法E)；t<sub>R</sub> = 1.84分；<sup>1</sup>H NMR(400

10

20

30

40

50

0 MHz、メタノール- $d_4$ ) : 8.95 (dd,  $J = 1.60$ 、 $7.20$  Hz, 1H)、8.65 (dd,  $J = 1.60$ 、 $4.00$  Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.29 (d,  $J = 2.40$  Hz, 1H)、8.04 (dd,  $J = 2.40$ 、 $8.60$  Hz, 1H)、7.25 (d,  $J = 8.80$  Hz, 1H)、7.07 (dd,  $J = 4.00$ 、 $7.20$  Hz, 1H)、4.21 (d,  $J = 10.00$  Hz, 1H)、4.15 (d,  $J = 10.00$  Hz, 1H)、1.89 - 1.98 (m, 2H)、1.70 - 1.75 (m, 1H)、1.55 (s, 3H)、1.06 - 1.10 (m, 6H) ppm

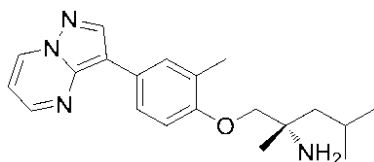
【0443】

実施例333

(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

10

【化211】



【0444】

実施例282の記載に従って、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.04g、0.082ミリモル)を用いて調製し、粗生成物を得た。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン・2TFA(17mg、0.082ミリモル、37%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  339.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{20}H_{27}N_4O$ としての計算値：339.2]；LC/MS保持時間(方法D)； $t_R = 1.96$ ；LC/MS保持時間(方法E)； $t_R = 1.99$ 分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール- $d_4$ )：8.92 (dd,  $J = 1.60$ 、 $7.20$  Hz, 1H)、8.60 (dd,  $J = 1.60$ 、 $4.00$  Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.90 - 7.90 (m, 2H)、7.02 - 7.07 (m, 2H)、4.15 (d,  $J = 10.40$  Hz, 1H)、4.09 (d,  $J = 10.00$  Hz, 1H)、2.41 (s, 3H)、1.87 - 1.96 (m, 2H)、1.70 - 1.75 (m, 1H)、1.54 (s, 3H)、1.04 - 1.10 (m, 6H) ppm

20

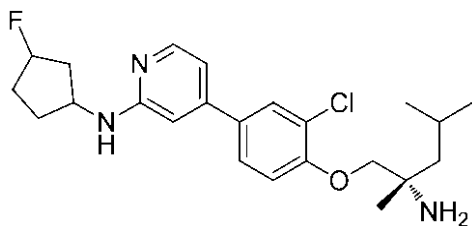
30

【0445】

実施例334

4-(4-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-(3-フルオロシクロペンチル)ピリジン-2-アミン

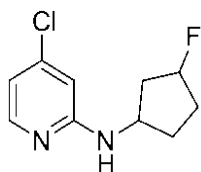
【化212】



40

【0446】

## 【化213】



パートA：4-クロロ-N-(3-フルオロシクロペンチル)ピリジン-2-アミン

## 【0447】

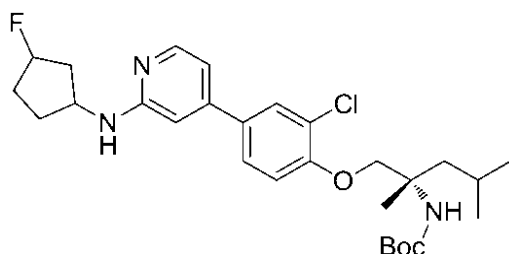
3-フルオロシクロペンタナミン・TFA（特許出願公報：WO2009/63244 A1、2009に記載に従って合成）（0.066g、0.304ミリモル）のDMSO（1mL）中溶液を窒素雰囲気下で0℃に冷却し、0℃で5分間攪拌した。この溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.198g、0.608ミリモル）を添加し、5分間攪拌した。4-クロロ-2-フルオロピリジン（0.05g、0.304ミリモル）を添加し、該混合物を90℃で14時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（2×10mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチルおよび石油エーテル）に付して精製し、4-クロロ-N-(3-フルオロシクロペンチル)ピリジン-2-アミン（0.02g、0.078ミリモル、26%収率）を黄色の油として得た。LCMS（ESI）m/e 215.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>としての計算値：215.0]；LC/MS保持時間（方法A1）；t<sub>R</sub> = 1.91分

10

20

## 【0448】

## 【化214】



30

パートB：tert-ブチル（(2S)-1-(2-クロロ-4-(2-((3-フルオロシクロペンチル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0449】

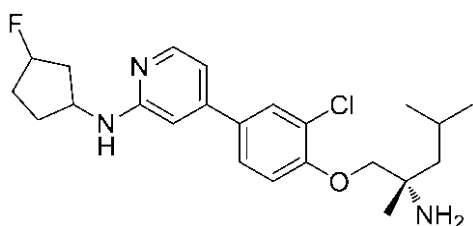
(S)-tert-ブチル（1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート（実施例285の記載に従って調製した。）（0.037g、0.078ミリモル）、4-クロロ-N-(3-フルオロシクロペンチル)ピリジン-2-アミン（0.02g、0.078ミリモル）およびリン酸三カリウム（2M溶液）（0.4mL、0.800ミリモル）/THF（2mL）の混合物に窒素を15分間パージした。XPhos第2世代プレ触媒（9.24mg、0.012ミリモル）を添加し、該混合物に窒素をさらに5分間パージした。次に反応混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、THF（20mL）で希釈し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を過剰量のTHFで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチルおよび石油エーテル）に付して精製し、tert-ブチル（(2S)-1-(2-クロロ-4-(2-((3-フルオロシクロペンチル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート（0.013g、0.015ミリモル、19%収率）を黄色の油として得た。LCMS（ESI）m/e 520.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：520.2]；LC/MS保持時間（方法D）；t<sub>R</sub> = 3.14

40

50

【0450】

【化215】



パートC：4-(4-(3-(3-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-2-chlorophenyl)-N-(3-fluorocyclopentyl)pyridin-2-yl)aniline

10

【0451】

tert-ブチル ((2S)-1-(2-(2-chloro-4-(2-(3-(3-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-2-chlorophenyl)amino)pyridin-4-yl)phenoxy)-2,4-dimethylpentan-2-yl)carbamate (0.013 g, 0.015 mmol) の DCM (0.8 mL) 中溶液を窒素雰囲気下で 0 に冷却し、それに TFA (2.5 mL, 32.4 mmol) を 1 分間にわたって滴下して加えた。混合物を室温までの加温に供し、2.5 時間攪拌した。反応混合物を低温 (28 ) の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (2 x 10 mL) で洗浄し、分取性 HPLC (方法 B) に付して精製し、4-(4-(3-(3-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-2-chlorophenyl)-N-(3-fluorocyclopentyl)pyridin-2-yl)aniline (1 mg, 1.073 μmol, 7% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 420.2 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>3</sub>としての計算値：420.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 D) ; t<sub>R</sub> = 2.49. LC/MS 保持時間 (方法 E) ; t<sub>R</sub> = 1.59 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 7.77 - 7.81 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 2.40, 8.40 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.03 - 7.05 (m, 2H), 5.09 - 5.25 (m, 1H), 4.24 - 4.27 (m, 1H), 4.15 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 2.25 - 2.41 (m, 2H), 1.75 - 2.00 (m, 5H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.78 - 0.97 (m, 6H) ppm

20

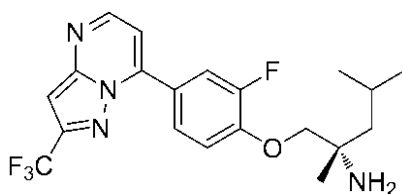
30

【0452】

実施例 335

(S)-1-(2-(2-fluoro-4-(2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenoxy)-2,4-dimethylpentan-2-yl)aniline

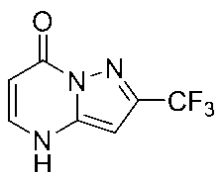
【化216】



40

【0453】

【化217】



パートA：2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン

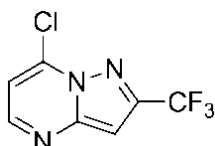
【0454】

50

5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (1.5 g、9.93 ミリモル) のエタノール (20 mL) 中の攪拌した溶液に、ナトリウム (E) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - オラート (実施例 266 の記載に従って調製した) (1.508 g、10.92 ミリモル) を小分けして添加し、該混合物を 5 分間攪拌した。反応混合物を 90 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮した。反応混合物をクエン酸飽和溶液 (40 mL) で酸性にした。形成した固体を焼成ガラス漏斗に通して濾過し、ヘキサンおよび水で洗浄し、次に真空下で 2 時間乾燥させ、2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 (4H) - オン (1 g、4.58 ミリモル、43% 収率) を得た。LCMS (ESI) m/e 204.0 [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O としての計算値：204.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 A1) ; t<sub>R</sub> = 1.45 分

【0455】

【化218】

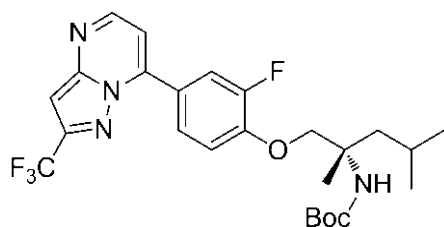


パート B : 7 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン  
【0456】

2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 (4H) - オン (1 g、4.58 ミリモル) の POCl<sub>3</sub> (12 mL、129 ミリモル) 中懸濁液を 108 で 16 時間加熱した。次に該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を氷冷した炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (60 mL) と酢酸エチル (100 mL) の混合液に加え、その温度を 0 で 20 分間維持した。水層を酢酸エチル (5 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 7 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン (0.8 g、3.03 ミリモル、66% 収率) を褐色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程にそのまま用いた。LCMS (ESI) m/e 222.0 [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> としての計算値：222.0] ; LC/MS 保持時間 (方法 A2) ; t<sub>R</sub> = 4.35 分

【0457】

【化219】



パート C : (S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート  
【0458】

7 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン (0.02 g、0.076 ミリモル)、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - 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) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 253、パート B にあるように調製) (0.034 g、0.076 ミリモル) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.049 g、0.152 ミリモル) の THF (2 mL) および水 (0.667 mL) 中混合物に窒素を 15 分間バージした。XPhos 第 2 世代プレ触媒 (8.95 mg、0.011 ミリモル) を添加し、さらに 5 分間バージし、次に反応混合物を 65 で 14 時間攪拌した。反応混合物を室温

10

20

30

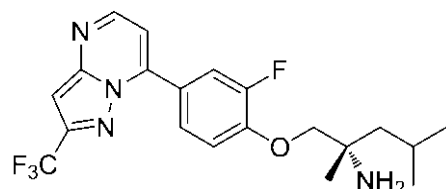
40

50

に冷却し、THF (10 mL) で希釈し、ついで珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を20 mLのTHFで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルおよび石油エーテル) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.02 g、0.021ミリモル、27%収率) を黄色の半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 511.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値: 511.2]; LC/MS保持時間 (方法H); t<sub>R</sub> = 2.78分

【0459】

【化220】



パートD: (S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0460】

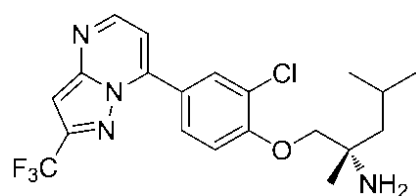
(S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.02 g、0.021ミリモル) の MeOH (1.5 mL) 中溶液を窒素雰囲気下で0 に冷却し、TFA (1.5 mL、19.47ミリモル) を1分間にわたって滴下して加えた。次に該混合物を室温までの加温に供し、4時間攪拌させた。反応混合物を低温 (28 ) の減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC (方法B) に付して精製し、(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・TFA (1 mg、0.021ミリモル、8%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 411.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 411.1]; LC/MS保持時間 (方法D); t<sub>R</sub> = 2.56; LC/MS保持時間 (方法E); t<sub>R</sub> = 2.11分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.71 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.14 (dd, J = 2.40、1.2.40 Hz, 1H)、8.04 - 8.07 (m, 1H)、7.44 (t, J = 8.80 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、7.14 (s, 1H)、4.25 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、4.33 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、1.87 - 1.93 (m, 2H)、1.70 - 1.76 (m, 1H)、1.70 (s, 3H)、1.05 - 1.10 (m, 6H) ppm

【0461】

実施例336

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化221】



【0462】

10

20

30

40

50

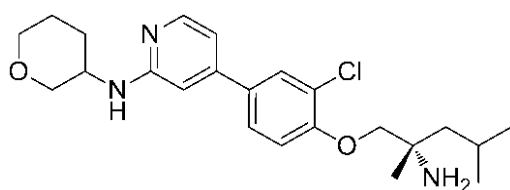
実施例 282 の記載に従って、(S)-1-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・TFA (1 mg、0.039 ミリモル、4% 収率) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 427.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値：427.1]；LC/MS 保持時間 (方法 D)；t<sub>R</sub> = 2.75 分；LC/MS 保持時間 (方法 E)；t<sub>R</sub> = 2.19 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.59 (d, J = 4.80 Hz, 1H)、8.22 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、8.09 (dd, J = 2.00、8.60 Hz, 1H)、7.26 - 7.26 (m, 2H)、7.02 (s, 1H)、4.07 - 4.09 (m, 2H)、1.75 - 1.80 (m, 2H)、1.57 - 1.60 (m, 1H)、1.38 (s, 3H)、0.88 - 0.95 (m, 6H) ppm

【0463】

実施例 338

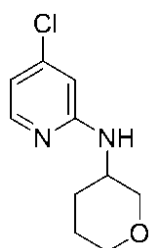
4-(4-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化222】



【0464】

【化223】



パート A：4-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリジン-2-アミン

【0465】

4-クロロ-2-フルオロピリジン (1 g、6.08 ミリモル) の DMSO (10 mL) 中の攪拌した溶液を窒素雰囲気下で 0 に冷却し、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.96 g、12.16 ミリモル) を添加した。混合物を 5 分間攪拌した。テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン (0.677 g、6.69 ミリモル) を加え、該混合物を 90 で 14 時間加熱した。水を加え、該溶液を酢酸エチル (5 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルおよび石油エーテル) に付して精製し、4-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリジン-2-アミン (0.58 g、2.509 ミリモル、41% 収率) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 213.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O としての計算値：213.0]；LC/MS 保持時間 (方法 D)；t<sub>R</sub> = 1.79 分

【0466】

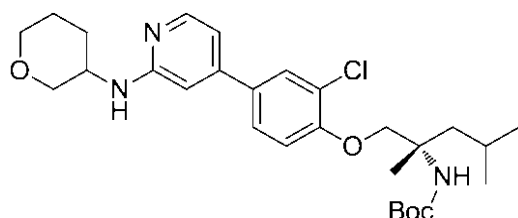
10

20

30

40

## 【化 2 2 4】



パート B : tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

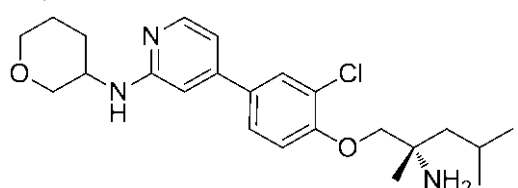
## 【 0 4 6 7】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 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 ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 8 5 の記載に従って調製した ) ( 0 . 1 2 1 g 、 0 . 2 6 0 ミリモル ) 、 4 - クロロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 0 5 g 、 0 . 2 1 6 ミリモル ) およびリン酸三カリウム ( 2 M 溶液 ) ( 0 . 3 2 4 mL 、 0 . 6 4 9 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 中混合物に窒素を 1 5 分間パージした。X P h o s 第 2 世代プレ触媒 ( 0 . 0 2 6 g 、 0 . 0 3 2 ミリモル ) を添加し、該混合物をさらに 5 分間パージし、次に 8 0 ° で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 2 0 mL ) で希釈し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を 1 5 mL の酢酸エチルで希釈した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相 H P L C に付して精製した。所望のフラクションを減圧下で濃縮し、ラセミ体の tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 5 mg 、 0 . 1 0 6 ミリモル、4 9 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 518.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 : 518.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) ; t<sub>R</sub> = 2.28 分

20

## 【 0 4 6 8】

## 【化 2 2 5】



30

パート C : 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

## 【 0 4 6 9】

tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 1 g 、 0 . 0 1 9 ミリモル ) のメタノール ( 0 . 5 mL ) 中溶液を窒素雰囲気下で 0 ° に冷却した。該溶液を 0 ° で 1 0 分間攪拌した。TFA ( 1 . 5 mL 、 1 9 . 4 7 ミリモル ) を 1 分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌させた。反応混合物を低温 ( 2 8 ° ) の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル ( 2 x 1 0 mL ) で洗浄し、真空下で 1 0 分間乾燥させた。水を該反応混合物に加え、- 7 8 ° のドライアイス浴中に凍結させ、次に凍結乾燥させて 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン・TFA ( 0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 1 6 ミリモル、8 5 % 収率 ) を淡黄色の固体として、およびジアステレオマーの混合物として得た。LCMS (ESI) m/e 418.2 [ (M+H

40

50



)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：418.2]；LC/MS保持時間（方法A1）；t<sub>R</sub> = 1.84分；<sup>1</sup>H NMR（400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>）

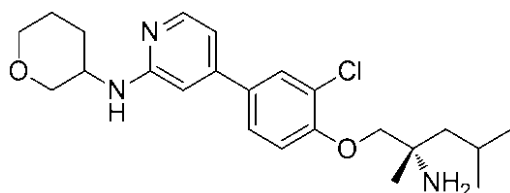
7.93（d，J = 2.51 Hz，1H）、7.87（d，J = 7.03 Hz，1H）、7.76 - 7.80（m，1H）、7.34（d，J = 8.53 Hz，1H）、7.26（d，J = 1.00 Hz，1H）、7.20（dd，J = 6.78、1.76 Hz，1H）、4.19 - 4.28（m，2H）、3.75 - 3.97（m，3H）、3.61 - 3.68（m，1H）、3.47 - 3.54（m，1H）、2.1 - 2.2（m，1H）、1.66 - 1.96（m，6H）、1.53（s，3H）、1.00 - 1.06（m，6H）ppm

【0470】

実施例339

4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - クロロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン

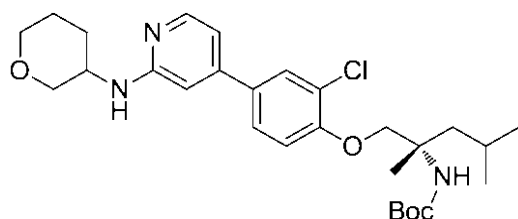
【化226】



10

【0471】

【化227】



20

パートA：tert - ブチル ((2S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート - ジアステレオマー1

30

【0472】

ラセミ体のtert - ブチル ((2S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(実施例338、パートAおよびBにあるように調製)(40mg、0.077ミリモル)をキラルSFC(方法：カラム/寸法：ラックスセルローズ(Luxcellulose) - 4(250 x 21.5)mm、5μ、%CO<sub>2</sub>：70%、%共溶媒：30%(0.25%DEA/メタノール)、全流速：60g/分、背圧：100バール、温度：25、UV：257nm)に付して2つのジアステレオマーに分割した。

【0473】

異性体1を減圧下で濃縮し、tert - ブチル ((2S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(0.015g、0.029ミリモル、14%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 518.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：518.2]；LC/MS保持時間(方法H)；t<sub>R</sub> = 2.28分

40

【0474】

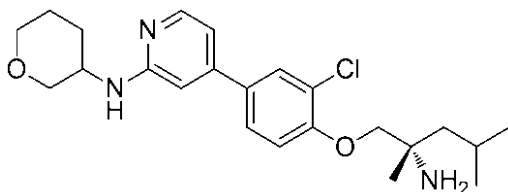
異性体2を減圧下で濃縮し、tert - ブチル ((2S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(0.012g、0.023ミ

50

リモル、10%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  518.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値:518.2]; LC/MS保持時間(方法H);  $t_R$  = 2.29分

【0475】

【化228】



10

パートB: 4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-chlorophenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyridin-2-amine

【0476】

tert-ブチル((2S)-1-(2-クロロ-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(異性体1)(0.015g、0.028ミリモル)のメタノール(0.5mL)中溶液を窒素雰囲気下で0℃に冷却した。該溶液を0℃で10分間攪拌した。TFA(1.5mL、19.47ミリモル)を1分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌させた。反応混合物を低温(28℃)の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(2×10mL)で洗浄し、真空下で10分間乾燥させた。水を反応混合物に加え、-78℃ドライアイス浴中に凍結させ、次に凍結乾燥させて4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-chlorophenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyridin-2-amine・TFA(0.012g、0.012ミリモル、79%収率)を淡黄色の固体として、および単一のジアステレオマーとして得た。ピランリンケージの絶対立体化学は付与されなかった。LCMS(ESI)  $m/e$  418.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:418.2]; LC/MS保持時間(方法H):  $t_R$  = 2.53分; LC/MS保持時間(方法I):  $t_R$  = 1.81分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 7.92(d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.88(d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.77(dd, J = 8.5、2.5 Hz, 1H)、7.34(d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.23(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.18(dd, J = 6.8、1.8 Hz, 1H)、4.28-4.19(m, 2H)、3.98-3.93(m, 1H)、3.89-3.76(m, 2H)、3.76-3.60(m, 1H)、3.53-3.42(m, 1H)、2.13(dd, J = 12.5、3.5 Hz, 1H)、1.97-1.82(m, 3H)、1.79-1.67(m, 3H)、1.53(s, 3H)、1.07-1.01(m, 6H) ppm

20

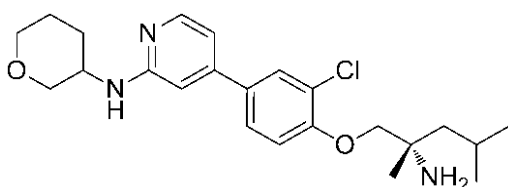
30

【0477】

実施例340

4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-chlorophenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyridin-2-amine

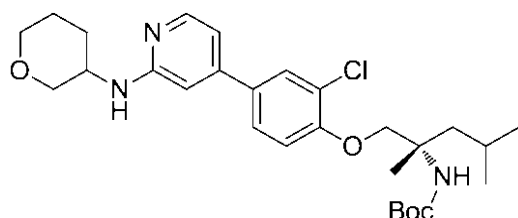
【化229】



40

【0478】

## 【化230】



パートA : tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ  
- 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメ  
チルペンタン - 2 - イル ) カルバマート - ジアステレオマー 1

10

## 【0479】

ラセミ体の tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ  
ロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジ  
メチルペンタン - 2 - - イル ) カルバマート ( 実施例 3 3 8 、 パート A および B にあるよ  
うに調製 ) ( 4 0 m g 、 0 . 0 7 7 ミリモル ) をキラル S F C ( 方法 : カラム / 寸法 : ラ  
ックスセルロース - 4 ( 2 5 0 x 2 1 . 5 ) m m 、 5 μ 、 % C O <sub>2</sub> : 7 0 % 、 % 共溶媒 :  
3 0 % ( 0 . 2 5 % D E A / メタノール ) 、 全流速 : 6 0 g / 分 、 背圧 : 1 0 0 バール 、  
温度 : 2 5 ° C 、 U V : 2 5 7 n m ) に付して 2 つのジアステレオマーに分割した。

## 【0480】

異性体 1 を減圧下で濃縮し、 tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2  
- ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキ  
シ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 2 9 ミ  
リモル、 1 4 % 収率 ) を黄色の半固体として得た。 L C M S ( E S I ) m / e 5 1 8  
. 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup> 、 C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> C l N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> としての計算値 : 5 1 8 . 2 ] ; L C / M  
S 保持時間 ( 方法 H ) ; t <sub>R</sub> = 2 . 2 8 分

20

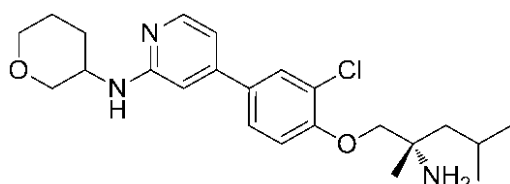
## 【0481】

異性体 2 を減圧下で濃縮し、 tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2  
- ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキ  
シ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 2 3 ミ  
リモル、 1 0 % 収率 ) を黄色の半固体として得た。 L C M S ( E S I ) m / e 5 1 8  
. 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup> 、 C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> C l N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> としての計算値 : 5 1 8 . 2 ] ; L C / M  
S 保持時間 ( 方法 H ) ; t <sub>R</sub> = 2 . 2 9 分

30

## 【0482】

## 【化231】



パートB : 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) -  
3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 -  
アミン

40

## 【0483】

tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H -  
ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペン  
タン - 2 - イル ) カルバマート ( 異性体 2 ) ( 0 . 0 1 g 、 0 . 0 1 9 ミリモル ) ( 0 . 0  
1 2 g 、 0 . 0 2 3 ミリモル ) のメタノール ( 0 . 5 m L ) 中溶液を窒素雰囲気下で 0 ° C に  
冷却した。該溶液を 0 ° C で 1 0 分間攪拌した。 T F A ( 1 . 5 m L 、 1 9 . 4 7 ミリモル )  
を 1 分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温までの加温に供し、 2 時間攪拌させた  
。反応混合物を低温 ( 2 8 ° C ) の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル ( 2 x 1 0

50

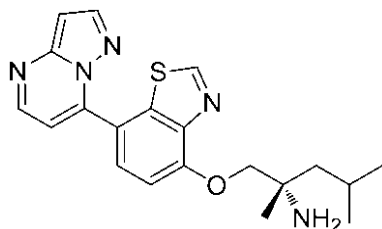
mL)で洗浄し、真空下で10分間乾燥させた。水を反応混合物に加え、-78℃ドライアイス浴中に凍結させ、次に凍結乾燥させて4-(4-( (S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリジン-2-アミン・TFA(0.007g、0.013ミリモル、57%収率)を淡黄色の固体として、および単一のジアステレオマーとして得た。ピランリンケージの絶対立体化学は付与されなかった。LCMS(ESI) m/e 418.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:418.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.55分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.80分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) = 7.93(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.88(d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.78(dd, J = 8.5、2.5 Hz, 1H)、7.36-7.33(m, 1H)、7.25(d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.19(dd, J = 6.8、1.8 Hz, 1H)、4.28-4.20(m, 2H)、4.00-3.93(m, 1H)、3.89-3.84(m, 1H)、3.82-3.68(m, 1H)、3.67-3.57(m, 1H)、3.54-3.40(m, 1H)、2.17-2.09(m, 1H)、1.98-1.80(m, 3H)、1.79-1.64(m, 3H)、1.53(s, 3H)、1.07-1.04(m, 6H) ppm

【0484】

実施例341

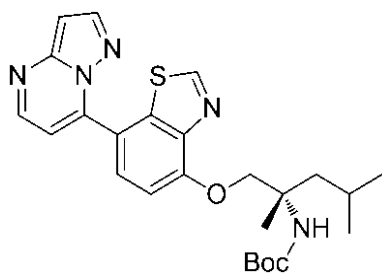
(S)-2,4-ジメチル-1-( (7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

【化232】



【0485】

【化233】



パートA: (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-( (7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0486】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.02g、0.130ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-( (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)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例267の記載に従って調製した)(0.077g、0.156ミリモル)、トリフェニルホスフィン(6.83mg、0.026ミリモル)およびリン酸三カリウム(0.055g、0.260ミリモル)の1,4-ジオキサン(2mL)および水(4.69μL、0.260ミリモル)中混合物に窒素を15分間パージした。酢酸パラジウム(II)(2.92mg、0.013ミリモル)を加え、該混合物

10

20

30

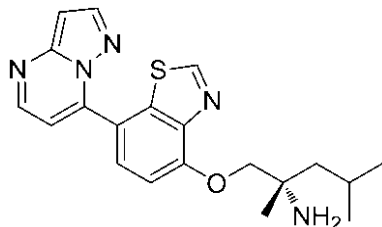
40

50

をさらに5分間パージし、次に該反応混合物を100 で45分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1,4-ジオキサン(10mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を15mLの酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相HPLCに付して精製した。所望のフラクションを減圧下で濃縮し、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.025g、0.051ミリモル、31%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 482.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 482.2]; LC/MS保持時間(方法A1); t<sub>R</sub> = 2.81分

【0487】

【化234】



パートB: (S)-2,4-ジメチル-1-(7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

【0488】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.025g、0.051ミリモル)の0 に冷却した窒素雰囲気下でのMeOH(0.5mL)中溶液に、TFA(1.5mL、19.47ミリモル)を1分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、2時間攪拌させた。反応混合物を低温(28 )の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(2x10mL)で洗浄し、真空下で10分間乾燥させた。水を該反応混合物に加え、それを-78 のドライアイス浴中に凍結させ、次に凍結乾燥させて(S)-2,4-ジメチル-1-(7-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン・TFA(17.24mg、0.038ミリモル、75%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 382.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 382.1]; LC/MS保持時間(方法A1); t<sub>R</sub> = 1.73分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 9.42(s, 1H)、8.65(d, J = 4.52 Hz, 1H)、8.21(d, J = 2.51 Hz, 1H)、8.10(d, J = 8.03 Hz, 1H)、7.39(d, J = 8.03 Hz, 1H)、7.27(d, J = 4.02 Hz, 1H)、6.87(d, J = 2.51 Hz, 1H)、4.49(d, J = 10.04 Hz, 1H)、4.36(d, J = 10.54 Hz, 1H)、1.89-1.96(m, 2H)、1.75-1.82(m, 1H)、1.58(s, 3H)、1.01-1.11(m, 6H) ppm

【0489】

実施例342

(S)-2,4-ジメチル-1-(7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

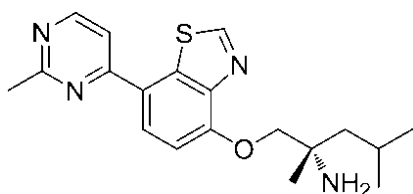
10

20

30

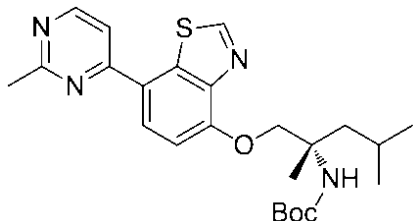
40

## 【化235】



## 【0490】

## 【化236】



10

パートA：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0491】

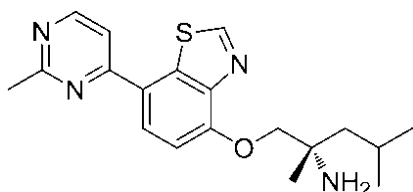
4-クロロ-2-メチルピリミジン(0.018g、0.140ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.069g、0.140ミリモル)(実施例267の記載に従って調製した)、トリフェニルホスフィン(7.34mg、0.028ミリモル)およびリン酸三カリウム(0.059g、0.280ミリモル)の1,4-ジオキサン(1.5mL)および水(5.04μL、0.280ミリモル)中混合物に窒素を15分間バージした。酢酸パラジウム(II)(3.14mg、0.014ミリモル)を加え、その混合物をさらに5分間バージした。反応混合物を100で45分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1,4-ジオキサン(10mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を15mLの酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相HPLC(10mM酢酸アンモニウム)に付して精製した。所望のフラクションを減圧下で濃縮し、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.024g、0.050ミリモル、35%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 457.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値：457.2]；LC/MS保持時間(方法A1)；t<sub>R</sub> = 2.89

20

30

## 【0492】

## 【化237】



40

パートB：(S)-2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

## 【0493】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.024g、0.050ミリモル)の0に冷却した窒素雰囲気下でのMeOH(

50

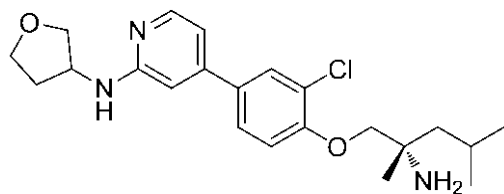
0.5 mL) 中溶液に、TFA (1.5 mL、19.47 ミリモル) を1分間にわたって滴下して加え、室温への加温に供した。反応混合物を2時間攪拌させた。溶媒を低温(28)の減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(2 x 15 mL)で洗浄し、真空下で10分間乾燥させた。水を該反応混合物に加え、-78 のドライアイス浴中に凍結させ、ついで凍結乾燥させて(S)-2,4-ジメチル-1-((7-(2-メチルピリミジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン・TFA (0.023 g、0.045 ミリモル、91% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 357.0]; LC/MS 保持時間(方法H); t<sub>R</sub> = 2.02 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 9.45 (s, 1H)、8.74 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.42 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.47 (d, J = 10.04 Hz, 1H)、4.34 (d, J = 10.54 Hz, 1H)、2.86 (s, 3H)、1.86 - 1.96 (m, 2H)、1.72 - 1.81 (m, 1H)、1.57 (s, 3H)、0.98 - 1.11 (m, 6H) ppm

【0494】

実施例345

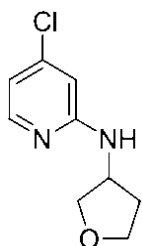
4-(4-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化238】



【0495】

【化239】



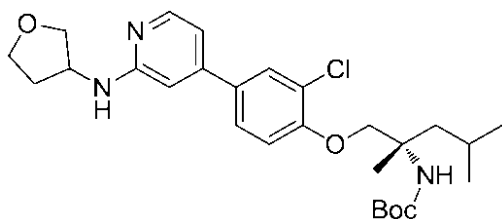
パートA: 4-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-アミン

【0496】

4-クロロ-2-フルオロピリジン(0.094 g、0.574 ミリモル)のDMSO(2 mL)中の攪拌した溶液を窒素雰囲気下で0 に冷却し、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.374 g、1.148 ミリモル)を添加し、該混合物を5分間攪拌した。テトラヒドロフラン-3-アミン(0.05 g、0.574 ミリモル)を加え、該混合物を90 で14時間加熱した。水を加え、該溶液を酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(2 x 20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルおよび石油エーテル)に付して精製し、4-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリジン-2-アミン(0.05 g、0.209 ミリモル、36% 収率)を黄色の油として得た。LCMS (ESI) m/e 199.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>Oとしての計算値: 199.0]; LC/MS 保持時間(方法A1); t<sub>R</sub> = 1.73 分

【0497】

## 【化240】



パートB : tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

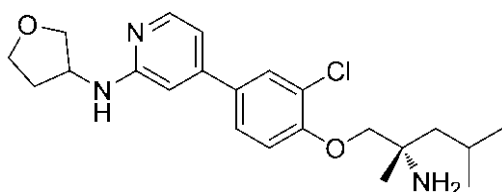
## 【0498】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 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 ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 260、パートAおよびBの記載に従って調製した ) ( 0.113 g、0.242ミリモル )、4 - クロロ - N - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0.04 g、0.201ミリモル ) およびリン酸三カリウム ( 2 M 溶液 ) ( 0.302 mL、0.604ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 中混合物に窒素を 15 分間パージした。X Ph os 第 2 世代プレ触媒 ( 0.024 g、0.030ミリモル ) を加え、該混合物をさらに 5 分間パージし、次に 80 で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 20 mL ) で希釈し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を 10 mL の酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC ( 方法 B ) に付して精製し、tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 30 mg、0.060ミリモル、29% 収率 ) を黄色の半固体として得た。LCMS ( ESI ) m / e 504.6 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 : 504.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 D ) ; t<sub>R</sub> = 1.11 分

20

## 【0499】

## 【化241】



30

パートC : 4 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - クロロフェニル ) - N - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

## 【0500】

tert - ブチル ( ( 2 S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.03 g、0.060ミリモル ) の 0 に冷却した窒素雰囲気下での MeOH ( 0.5 mL ) 中溶液に、TFA ( 1.5 mL、19.47ミリモル ) を 1 分間にわたって滴下して加え、該混合物を室温までの加温に供し、2 時間攪拌させた。反応混合物を低温 ( 28 ) の減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 HPLC ( 方法 A ) に付して精製した。LCMS ( ESI ) m / e 404.3 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値 : 404.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 D ) ; t<sub>R</sub> = 1.51 分 ; LC / MS 保持時間 ( 方法 E ) ; t<sub>R</sub> = 0.83 分 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) : 7.89 - 7.95 ( m , 2 H )、7.78 ( dd , J = 8.78、2.26 Hz , 1 H )、7.32 - 7.37 ( m , 1 H )、7.20 - 7.24 ( m , 2 H )、4.39 - 4.41 ( m , 1 H )、4.19 - 4.28 ( m , 2 H )、3.83 - 4.06

40

50



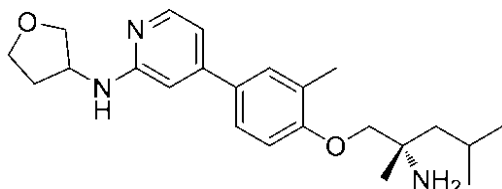
(m, 4H)、2.38 - 2.48 (m, 1H)、2.03 - 2.04 (m, 1H)、1.81 - 1.97 (m, 2H)、1.68 - 1.75 (m, 1H)、1.53 (s, 3H)、1.00 - 1.14 (m, 6H) ppm

【0501】

実施例346

4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン

【化242】



10

【0502】

実施例345の記載に従って、4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン・TFAを調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 384.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：384.2] ; LC/MS保持時間(方法D) ; t<sub>R</sub> = 2.27分 ; LC/MS保持時間(方法E) ; t<sub>R</sub> = 1.77分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 7.87 (d, J = 7.03 Hz, 1H)、7.64 - 7.69 (m, 2H)、7.12 - 7.23 (m, 3H)、4.3 - 4.39 (m, 1H)、4.10 - 4.21 (m, 2H)、3.68 - 4.06 (m, 4H)、2.33 - 2.48 (m, 4H)、1.97 - 2.06 (m, 1H)、1.80 - 1.93 (m, 2H)、1.67 - 1.73 (m, 1H)、1.52 (s, 3H)、0.98 - 1.08 (m, 6H) ppm

20

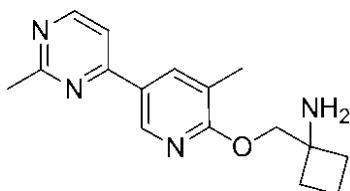
【0503】

実施例347

1 - ((3 - メチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)シクロブタナミン

30

【化243】



【0504】

実施例263の記載に従って調製した。1 - ((3 - メチル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)シクロブタナミン・TFA (0.018g、0.045ミリモル、51%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 285.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：285.2] ; LC/MS保持時間(方法H) : t<sub>R</sub> = 0.92分 ; LC/MS保持時間(方法I) : t<sub>R</sub> = 0.70分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、MeOD) : 8.84 (d, J = 2.51 Hz, 1H)、8.69 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.33 - 8.37 (m, 1H)、7.84 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、4.72 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.33 - 2.44 (m, 7H)、2.05 - 2.15 (m, 2H) ppm

40

【0505】

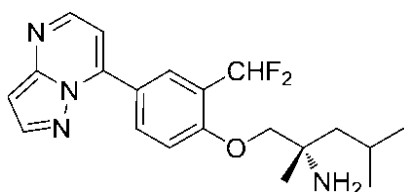
実施例351

(S) - 1 - (2 - (ジフルオロメチル) - 4 - (ピラゾロ[1,5 - a]ピリミジン -

50

7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化 2 4 4】



【0506】

実施例 351 の記載に従って調製した。粗最終生成物を分取性 HPLC (方法 B) に付して精製し、(S) - 1 - (2 - (ジフルオロメチル) - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・TFA (0.028 g、0.056 ミリモル、最終の 2 工程にわたって 30% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  375.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値: 375.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H):  $t_R$  = 1.46 分; LC/MS 保持時間 (方法 I):  $t_R$  = 1.20 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD): 8.56 (d, J = 4.52 Hz, 1H)、8.42 (d, J = 1.00 Hz, 1H)、8.34 (dd, J = 8.53、2.51 Hz, 1H)、8.22 (d, J = 2.51 Hz, 1H)、7.12 - 7.42 (m, 3H) 6.79 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、4.33 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、4.25 (d, J = 10 Hz, 1H)、1.80 - 1.92 (m, 2H)、1.66 - 1.74 (m, 1H)、1.53 (s, 3H)、0.99 - 1.10 (m, 6H) ppm

10

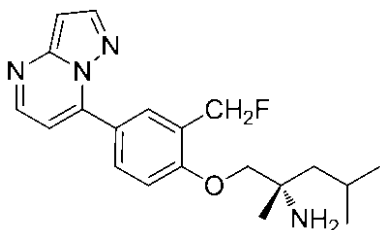
20

【0507】

実施例 353

(S) - 1 - (2 - (フルオロメチル) - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 アミン

【化 2 4 5】



30

【0508】

実施例 290 の記載に従って調製した。粗最終生成物を分取性 HPLC (方法 B) に付して精製し、(S) - 1 - (2 - (フルオロメチル) - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・TFA (0.001 g、0.0002 ミリモル、最終の 2 工程にわたって 2% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  357.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F N<sub>4</sub>O としての計算値: 357.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H):  $t_R$  = 1.26 分; LC/MS 保持時間 (方法 I):  $t_R$  = 1.29 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD): 8.57 (d, J = 4.52 Hz, 1H)、8.21 - 8.29 (m, 3H)、7.32 (d, J = 9.54 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 4.52 Hz, 1H) 6.80 (d, J = 2.51 Hz, 1H) 5.67 - 5.77 (m, 1H) 5.55 - 5.65 (m, 1H)、4.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H)、4.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、1.82 - 1.96 (m, 2H)、1.68 - 1.77 (m, 1H)、1.55 (s, 3H)、1.01 - 1.12 (m, 6H) ppm

40

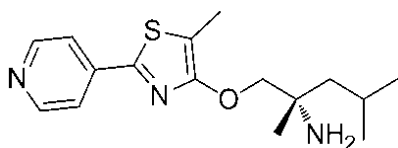
【0509】

実施例 357

50

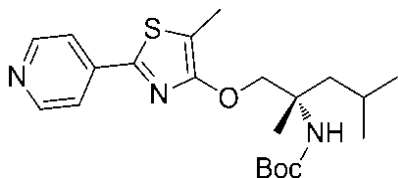
(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イルオキシ)ペンタン - 2 - アミン

【化246】



【0510】

【化247】



10

パートA : (S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - ((5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート

【0511】

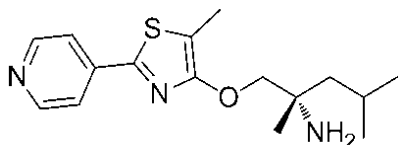
エチル 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - オール (0.08 g、0.416ミリモル)のDMF (5 mL)中溶液を0 に冷却した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.173 g、1.248ミリモル)を反応混合物に小分けして加え、つづいて(S) - tert - ブチル 4 - イソブチル - 4 - メチル - 1,2,3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2,2 - ジオキシド (実施例251、パートA - Eの記載に従って調製した) (0.147 g、0.499ミリモル) / DMF (1 mL)を0 でゆっくりと添加した。反応混合物を室温までの加温にゆっくりと供し、88 で12時間加熱した。反応混合物を0 に冷却し、塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル (2 x 20 mL)で抽出した。有機層を水 (2 x 20 mL)およびブライン (10 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - ((5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.11 g、0.271ミリモル、65%収率)を褐色の半固体として得た。その褐色の固体をさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 406.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 406.2]; LC/MS保持時間 (方法A1): t<sub>R</sub> = 1.55分

20

30

【0512】

【化248】



パートB : (S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イルオキシ)ペンタン - 2 - アミン

40

【0513】

(S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - ((5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イル)オキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.11 g、0.271ミリモル)の0でのジクロロメタン (2 mL)中溶液に、TFA (0.418 mL、5.42ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。残渣を分取性LC/MS (方法B)に付して精製し、(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 4 - イルオキシ)ペンタン - 2 - アミン (76 mg、0.178ミリモル、66%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 306.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>

50

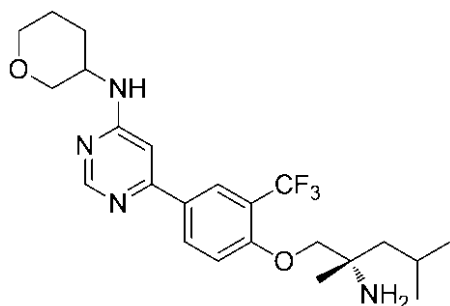
$N_3O_5$ としての計算値：306.2]；LC/MS保持時間（方法H）： $t_R = 1.21$ 分；LC/MS保持時間（方法I）： $t_R = 0.70$ 分； $^1H$  NMR（400 MHz、メタノール- $d_4$ ）：8.72 - 8.74 (m, 2H)、8.18 - 8.19 (m, 2H)、4.44 - 4.54 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、1.83 - 1.91 (m, 2H)、1.66 - 1.71 (m, 1H)、1.50 (s, 3H)、1.03 - 1.08 (m, 6H) ppm

【0514】

実施例358

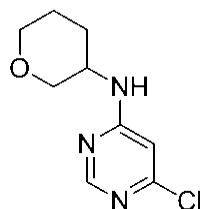
6-(4-( (S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【化249】



【0515】

【化250】



パートA：6-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【0516】

4,6-ジクロロピリミジン（0.35 g、2.349ミリモル）のDMF（10 mL）中の攪拌した溶液に、0 にてNaH（0.282 g、7.05ミリモル）を添加した。それを5分間攪拌し、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン（0.238 g、2.349ミリモル）を添加した。次に該混合物を室温で一夜攪拌した。該混合物を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 x 50 mL）で抽出した。EtOAc層を集め、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して6-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン（0.22 g、0.634ミリモル、27%収率）をガム状の残渣として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS（ESI） $m/e$  214.0 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_9H_{13}ClN_3O$ としての計算値：214.1]；LC/MS保持時間（方法A1）： $t_R = 1.64$ 分

【0517】

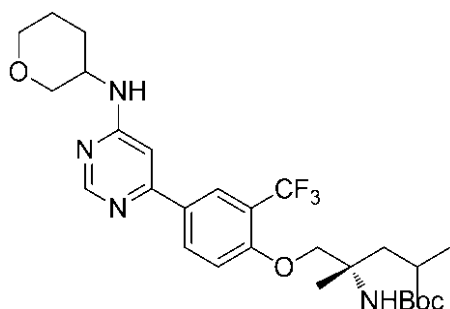
10

20

30

40

## 【化 2 5 1】



パート B : tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 6 - ( ( テトラ  
ヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオ  
ロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

## 【 0 5 1 8 】

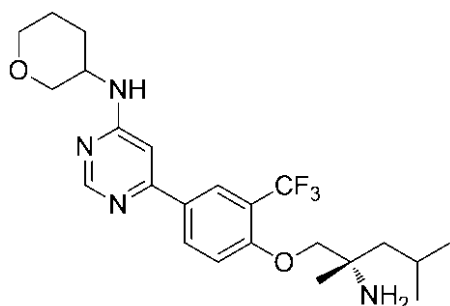
6 - クロロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン  
( 0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 -  
( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 -  
( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 5  
、 パート A および B の記載に従って調製した ) ( 0 . 0 7 2 g 、 0 . 1 4 3 ミリモル ) 、 P  
d ( Ph <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub> ( 0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 1 4 ミリモル ) およびリン酸カリウム ( 0 . 2 1  
4 mL 、 0 . 4 2 8 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中混合物を 1 0 0 °C で 3 時  
間加熱した。冷却後、該反応混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸  
エチル層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 -  
イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペン  
タン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 5 g 、 0 . 0 5 3 ミリモル、37% 収率 ) を黄色が  
かった半固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI)  
m/e 553.2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 :  
553.3 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t<sub>R</sub> = 2.77 分

20

## 【 0 5 1 9 】

## 【化 2 5 2】

30



パート C : 6 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) -  
3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル )  
ピリミジン - 4 - アミン

40

## 【 0 5 2 0 】

tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 6 - ( ( テトラヒドロ -  
2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 1 g 、 0 . 1 8 1 ミリモル ) の 0  
での MeOH ( 2 mL ) 中溶液に、1,4 - ジオキサン中 4 N HCl ( 0 . 4 5 2 mL  
、 1 . 8 1 0 ミリモル ) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し  
た。その残渣を分取性 LC / MS ( 方法 B ) に付して精製し、6 - ( 4 - ( ( ( S ) - 2  
- アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル )  
- N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ( 0 . 0 1

50

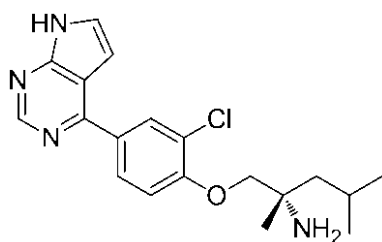
g、0.021ミリモル、12%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  453.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:453.2]; LC/MS保持時間(方法E):  $t_R$  = 1.54分; LCMS保持時間(方法F):  $t_R$  = 2.40分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.66(s, 1H)、8.19(bs, 2H)、7.52(d, J = 9.04Hz, 1H)、6.97-7.07(m, 1H)、4.23-4.38(m, 3H)、3.96(dd, J = 11.04, 2.51Hz, 1H)、3.74-3.86(m, 1H)、3.57-3.69(m, 1H)、3.43-3.52(m, 1H)、2.05(s, 1H)、1.64-1.94(m, 6H)、1.54(s, 3H)、1.04(m, 6H) ppm

【0521】

実施例361

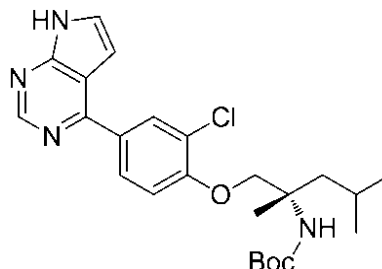
(S)-1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化253】



【0522】

【化254】



パートA: (S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0523】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例260、パートAおよびBの記載に従って調製した)(168mg、0.358ミリモル)、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.326ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(18.81mg、0.016ミリモル)およびリン酸カリウムの2M水溶液(0.488mL、0.977ミリモル)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物に窒素をパージし、100で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(15%酢酸エチル-ヘキサン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(75mg、0.042ミリモル、13%収率)を黒色がかったゴム状固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  459.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:459.2]; LC/MS保持時間(方法B):  $t_R$  = 0.98分

10

20

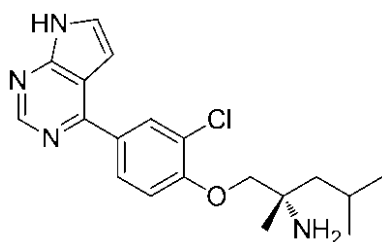
30

40

50

【0524】

【化255】



パートB：(S)-1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン 10

【0525】

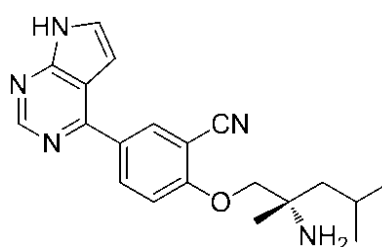
(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (60 mg、0.131ミリモル)のDCM(2 mL)中の攪拌した溶液に0にて1,4-ジオキササン中4N HCl(2 mL、65.8ミリモル)を加え、該混合物を30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-1-(2-クロロ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(13.7 mg、0.038ミリモル、29%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 20  
359.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>Oとしての計算値：359.2]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 1.25分；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.79(s, 1H)、8.21(d, J = 2.20 Hz, 1H)、8.11(dd, J = 8.60、2.20 Hz, 1H)、7.58(d, J = 3.64 Hz, 1H)、7.35(d, J = 8.66 Hz, 1H)、6.89(d, J = 3.64 Hz, 1H)、4.10-4.19(m, 2H)、1.79-1.92(m, 2H)、1.64-1.71(m, 1H)、1.45(s, 3H)、1.03-1.08(m, 6H) ppm

【0526】

実施例362

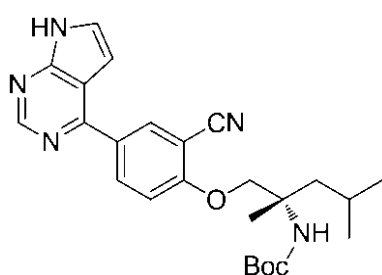
(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル 30

【化256】



【0527】

【化257】



パートA：(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート 50

d]ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

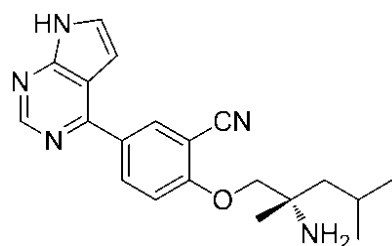
【0528】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - シアノ - 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)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(実施例254、パートB - Gにあるように調製)(90mg、0.195ミリモル)、4 - クロロ - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン(30mg、0.195ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(11.29mg、9.77マイクロモル)および2M水性リン酸カリウム(0.293mL、0.586ミリモル)の1,4 - ジオキサン(4mL)中混合物に窒素をパージし、100 で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(15%酢酸エチル - ヘキサン)に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - シアノ - 4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(45mg、0.047ミリモル、24%収率)を褐色のガム状固体として得た。LCMS(ESI) m/e 450.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値: 450.2]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 0.94分

10

【0529】

【化258】



20

パートB(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)ベンゾニトリル

【0530】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - シアノ - 4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(40mg、0.089ミリモル)のDCM(2mL)中の攪拌した溶液に、0 で1,4 - ジオキサン中4N HCl(2mL、65.8ミリモル)を添加し、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)ベンゾニトリル(5.8mg、0.017ミリモル、19%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 350.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値: 350.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.11分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.82(s, 1H)、8.42 - 8.49(m, 2H)、7.60(d, J = 3.58 Hz, 1H)、7.45(d, J = 9.60 Hz, 1H)、6.92(d, J = 3.64 Hz, 1H)、4.17(d, J = 2.26 Hz, 2H)、1.86 - 1.98(m, 1H)、1.72 - 1.80(m, 1H)、1.61 - 1.69(m, 1H)、1.41(s, 3H)、1.07 - 1.09(m, 6H) ppm

30

40

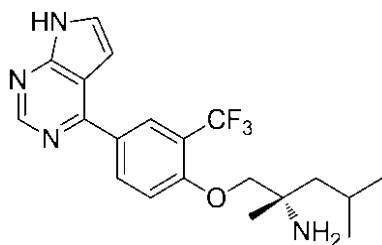
【0531】

実施例363

(S) - 1 - (4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

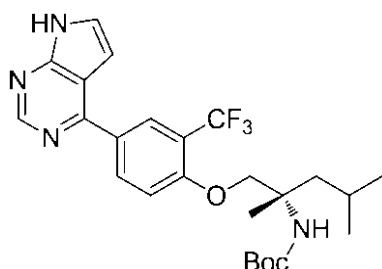


【化259】



【0532】

【化260】



10

パートA：(S)-tert-ブチル(1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

20

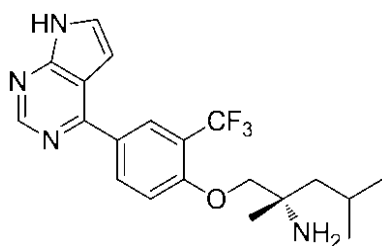
【0533】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(126mg、0.251ミリモル)、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(35mg、0.228ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(13.17mg、0.011ミリモル)および2M水性リン酸カリウム(0.342mL、0.684ミリモル)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物に窒素をバージし、100℃で12時間加熱して攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黒色がかった残渣を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル-ヘキサン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル(1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.071ミリモル、31%収率)を黒色がかったガム状固体として得た。LCMS(ESI)m/e 493.3[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：493.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub>=1.02分

30

【0534】

【化261】



40

パートB：(S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0535】

(S)-tert-ブチル(1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-

50

イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (80 mg、0.162ミリモル)のDCM (4 mL)中の攪拌した溶液に、0 で1,4 - ジオキサン中4 N HCl (2 mL、8.00ミリモル)を添加した。該溶液を30分間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC (方法B)に付して精製し、(S) - 1 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン (41.8 mg、0.102ミリモル、63%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 393.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 393.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.40分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.81 (s, 1H)、8.38 - 8.44 (m, 2H)、7.59 (d, J = 3.64 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 8.41 Hz, 1H)、6.89 (d, J = 3.64 Hz, 1H)、4.05 - 4.13 (m, 2H)、1.81 - 1.91 (m, 1H)、1.55 - 1.71 (m, 2H)、1.35 (s, 3H)、1.03 (m, 6H) ppm

10

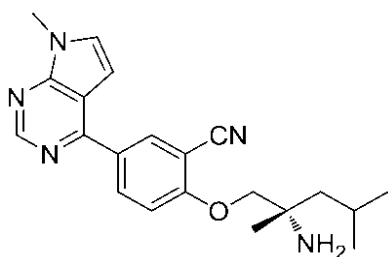
【0536】

実施例364

(S) - 2 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 5 - (7 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)ベンゾニトリル

【化262】

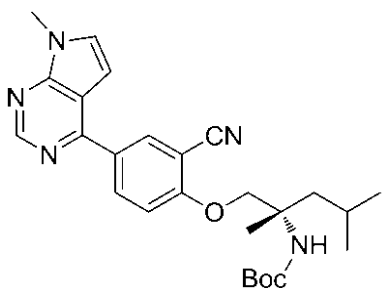
20



【0537】

【化263】

30



パートA: (S) - tert - ブチル (1 - (2 - シアノ - 4 - (7 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

【0538】

40

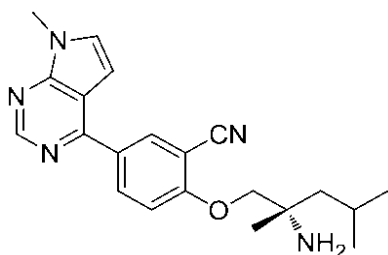
(S) - tert - ブチル (1 - (2 - シアノ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (実施例254、パートB - Gにあるように調製) (120 mg、0.263ミリモル)、4 - クロロ - 7 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン (J. Med. Chem., 2012, 55, 7193において前記される合成物) (40 mg、0.239ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13.79 mg、0.012ミリモル)および2 M水性リン酸カリウム (0.358 mL、0.716ミリモル)の1,4 - ジオキサン (4 mL)中混合物に窒素をパージし、100 で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黒色がかった残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10%酢酸エチル - ヘキサン)に付して精

50

製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(85 mg、0.145ミリモル、61%収率)を黒色がかったガム状固体として得た。LCMS(ESI) m/e 464.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:464.3]; LC/MS保持時間(方法C): t<sub>R</sub> = 1.14分

【0539】

【化264】



10

パートB:(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル

【0540】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(85 mg、0.145ミリモル)のDCM(3 mL)中の攪拌した溶液に、0 で1,4-ジオキサン中4N HCl(4 mL、132ミリモル)を添加し、該混合物を30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル(20 mg、0.053ミリモル、36%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 364.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:364.3]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.25分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.86(s, 1H)、8.41-8.46(m, 2H)、7.59(d, J = 3.64 Hz, 1H)、7.44(d, J = 9.54 Hz, 1H)、6.92(d, J = 3.64 Hz, 1H)、4.15(d, J = 2.45 Hz, 2H)、3.95(s, 3H)、1.85-1.96(m, 1H)、1.71-1.79(m, 1H)、1.60-1.67(m, 1H)、1.39(s, 3H)、1.02-1.07(m, 6H) ppm

20

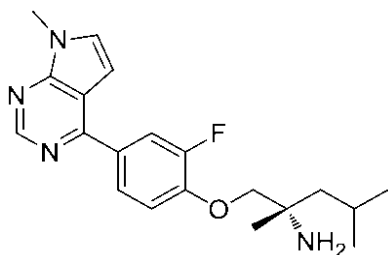
30

【0541】

実施例365

(S)-1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

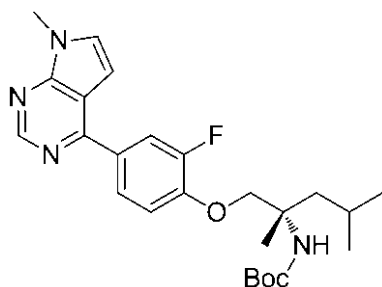
【化265】



40

【0542】

## 【化266】



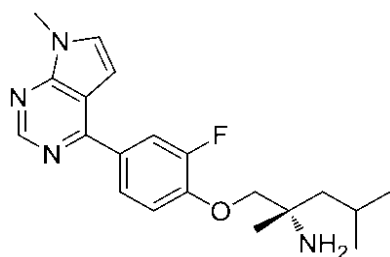
パートA：(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート 10

## 【0543】

(S)-tert-ブチル (1-(2-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例253、パートBにあるように調製)(119mg、0.263ミリモル)、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(40mg、0.239ミリモル)(J. Med. Chem., 2012, 55, 7193にて前記される合成物)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(13.79mg、0.012ミリモル)および2M水性リン酸カリウム(0.358mL、0.716ミリモル)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物に窒素をパージし、100で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黒色がかった残渣を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル-ヘキサン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.116ミリモル、49%収率)を褐色のガム状固体として得た。LCMS(ESI) m/e 457.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：457.2]；LC/MS保持時間(方法C)：t<sub>R</sub> = 1.18分 20

## 【0544】

## 【化267】



パートB：(S)-1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン 40

## 【0545】

(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.175ミリモル)のDCM(3mL)の攪拌した溶液に、0で1,4-ジオキサン中4N HCl(4mL、132ミリモル)を添加し、該溶液を1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(6.5mg、0.018ミリモル、10%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 357.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値：357.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 0.83分；<sup>1</sup>H NMR(400 50

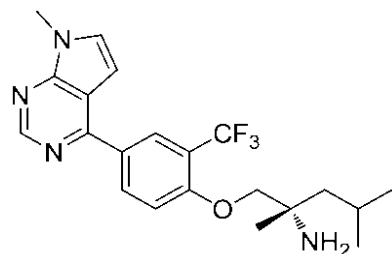
MHz、メタノール- $d_4$ ) : 8.84 (s, 1H)、7.92 - 8.00 (m, 2H)、7.57 (d,  $J = 3.64$  Hz, 1H)、7.40 (t,  $J = 8.63$  Hz, 1H)、6.91 (d,  $J = 3.64$  Hz, 1H)、4.13 - 4.25 (m, 2H)、3.94 (s, 3H)、1.79 - 1.92 (m, 2H)、1.65 - 1.72 (m, 1H)、1.47 (s, 3H)、1.05 - 1.09 (m, 6H) ppm

【0546】

実施例366

(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

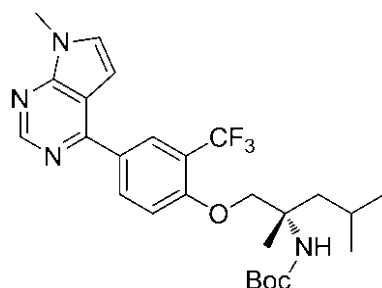
【化268】



10

【0547】

【化269】



20

パートA : (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

30

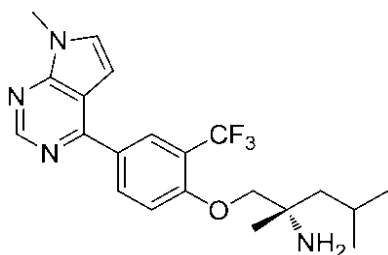
【0548】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート (実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した) (99 mg、0.197ミリモル)、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (J. Med. Chem., 2012, 55, 7193にて前記される合成物) (30 mg、0.179ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10.34 mg、8.95マイクロモル) およびリン酸カリウムの2 M水溶液 (0.269 mL、0.537ミリモル) の1,4-ジオキサン (4 mL) 中混合物に窒素をバージし、100 で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5-10%酢酸エチル) に付して精製し、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート (80 mg、0.115ミリモル、64%収率) を褐色のガム状固体として得た。LCMS (ESI) m/e 507.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：507.2] ; LC/MS 保持時間 (方法B) : t<sub>R</sub> = 1.06分

40

【0549】

## 【化270】



パートB：(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

10

## 【0550】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.111ミリモル)のDCM(3mL)中の攪拌した溶液に、0で1,4-ジオキサン中4M HCl(4mL、132ミリモル)を添加し、該溶液を2時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン(13.2mg、0.032ミリモル、29%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 407.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：407.2]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 1.70分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.86(s, 1H)、8.37-8.45(m, 2H)、7.58(d, J = 3.70Hz, 1H)、7.44(d, J = 8.47Hz, 1H)、6.89(d, J = 3.64Hz, 1H)、4.07-4.22(m, 2H)、3.95(s, 3H)、1.83-1.93(m, 1H)、1.57-1.75(m, 2H)、1.38(s, 3H)、1.03(m, 6H) ppm

20

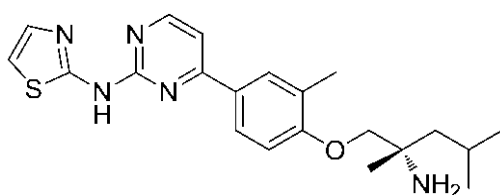
## 【0551】

## 実施例368

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン

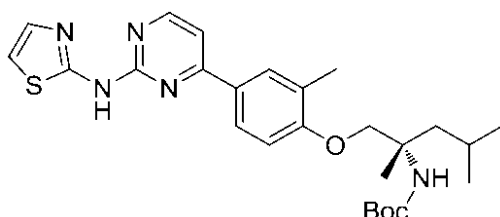
30

## 【化271】



## 【0552】

## 【化272】



40

パートA：(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0553】

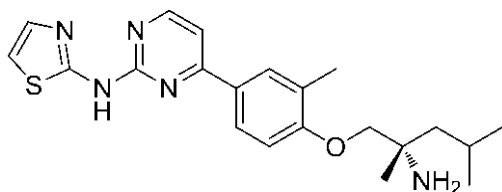
50

(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 2 - メチルフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 367 の記載に従って調製した ) ( 30 mg、0.069 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 中の攪拌した溶液に、チアゾール - 2 - アミン ( 9.00 mg、0.090 ミリモル )、XANTPHOS ( 16.00 mg、0.028 ミリモル )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 45.0 mg、0.138 ミリモル ) および Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> ( 12.66 mg、0.014 ミリモル ) を添加した。混合物を 90 で 12 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 30 mg、0.039 ミリモル、57% 収率 ) を褐色の半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 498.3 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値 : 498.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.05 分

10

【0554】

【化273】



20

パート B : (S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - メチルフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン

【0555】

(S) - tert - ブチル ( 2, 4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 30 mg、0.039 ミリモル ) の DCM ( 2 mL ) 中の攪拌した溶液に、0 で 1, 4 - ジオキサン中 4N HCl ( 5 mL、20.00 ミリモル ) を添加し、該溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 HPLC (方法 B) に付して精製し、(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - メチルフェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) チアゾール - 2 - アミン ( 6.3 mg、0.015 ミリモル、39% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 398.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> としての計算値 : 398.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 D) : t<sub>R</sub> = 1.07 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.56 (d, J = 5.77 Hz, 1H)、8.26 (dd, J = 8.53、2.07 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 5.77 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 4.02 Hz, 1H)、7.15 - 7.23 (m, 2H)、4.16 - 4.27 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、1.85 - 1.98 (m, 2H)、1.69 - 1.79 (m, 1H)、1.56 (s, 3H)、1.06 - 1.09 (m, 6H) ppm

30

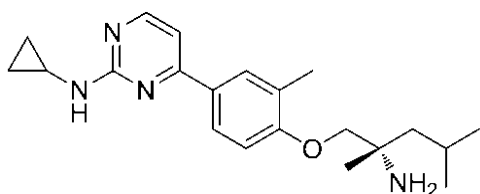
40

【0556】

実施例 369

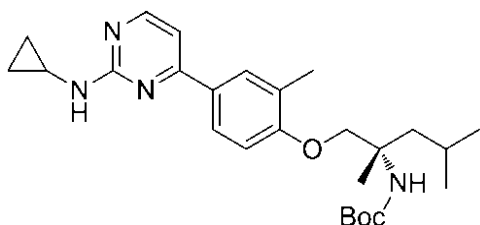
(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - メチルフェニル ) - N - シクロプロピルピリミジン - 2 - アミン

## 【化274】



## 【0557】

## 【化275】



10

パートA：(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0558】

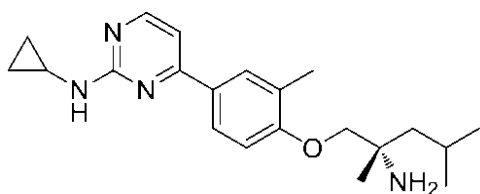
(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例367の記載に従って調製した)(20mg、0.046ミリモル)の1,4-ジオキサソ(2mL)中の攪拌した溶液に、シクロプロパンアミン(5.26mg、0.092ミリモル)、XANTPHOS(10.67mg、0.018ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30.0mg、0.092ミリモル)およびPd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(8.44mg、9.22マイクロモル)を添加した。混合物を90で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(10mg、0.016ミリモル、35%収率)を褐色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 455.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：455.3]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 1.01分

20

30

## 【0559】

## 【化276】



40

パートB：(S)-4-(4-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

## 【0560】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(10mg、0.022ミリモル)のDCM(2mL)中の攪拌した溶液に、0で1,4-ジオキサソ中4N HCl(2mL、8.00ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン(3mg、8.38マ

50



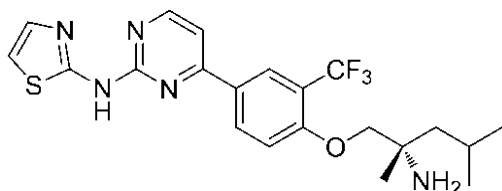
イクロモル、38%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  355.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:355.2]; LC/MS 保持時間(方法D):  $t_R$  = 1.55分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.28(d, J = 5.40Hz, 1H)、7.96 - 8.01(m, 2H)、7.05 - 7.13(m, 2H)、4.06 - 4.15(m, 2H)、2.77(s, 1H)、2.39(s, 3H)、1.84 - 1.91(m, 2H)、1.66 - 1.72(m, 1H)、1.49(s, 3H)、1.06 - 1.09(m, 6H)、0.84 - 0.86(m, 2H)、0.55 - 0.60(m, 2H) ppm

【0561】

実施例371

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン

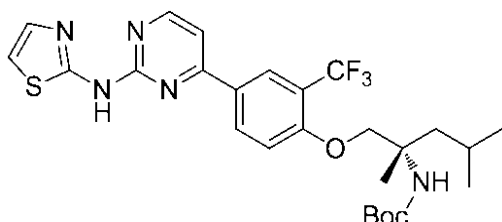
【化277】



10

【0562】

【化278】



20

パートA: (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

30

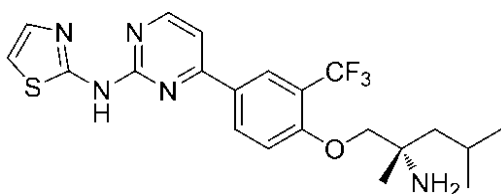
【0563】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例367の記載に従って調製した)(35mg、0.072ミリモル)の1,4-ジオキサン(3mL)中の攪拌した溶液に、チアゾール-2-アミン(9.34mg、0.093ミリモル)、XANTPHOS(16.60mg、0.029ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.7mg、0.143ミリモル)およびPd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(13.14mg、0.014ミリモル)を添加し、90で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(60mg、0.049ミリモル、68%収率)を褐色の半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  552.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値:552.2]; LC/MS 保持時間(方法B):  $t_R$  = 1.19分

40

【0564】

## 【化279】



パートB：(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン

## 【0565】

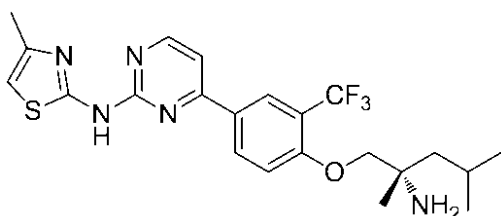
(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(60mg、0.109ミリモル)のDCM(4mL)中の攪拌した溶液に、0で1,4-ジオキサン中4N HCl(5mL、20.00ミリモル)を添加し、攪拌を室温で1時間続けた。該反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)チアゾール-2-アミン(12mg、0.026ミリモル、24%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 452.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>としての計算値：452.2]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 2.56分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.68(d, J = 2.07 Hz, 1H)、8.64(d, J = 5.33 Hz, 1H)、8.52(dd, J = 8.72、2.20 Hz, 1H)、7.52(d, J = 5.33 Hz, 1H)、7.46(d, J = 3.70 Hz, 1H)、7.37(d, J = 8.78 Hz, 1H)、7.09(d, J = 3.64 Hz, 1H)、4.02 - 4.10(m, 2H)、1.79 - 1.91(m, 1H)、1.55 - 1.67(m, 2H)、1.32(s, 3H)、1.02(m, 6H) ppm

## 【0566】

## 実施例376

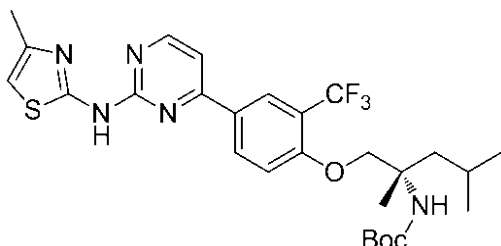
(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン

## 【化280】



## 【0567】

## 【化281】



パートA：(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(2-(4-メチ

ルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート

【0568】

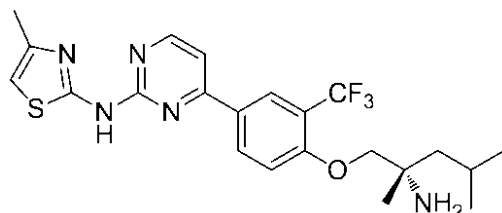
(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 2 (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 367 の記載に従って調製した) (50 mg、0.102 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の攪拌した溶液に、4 - メチルチアゾール - 2 - アミン (12.87 mg、0.113 ミリモル)、XANTPHOS (23.72 mg、0.041 ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66.8 mg、0.205 ミリモル) および Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (18.77 mg、0.020 ミリモル) を添加し、該混合物を 90 で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% 酢酸エチル) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (25 mg、0.044 ミリモル、43% 収率) を黄色の半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 566.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 566.2]; LC/MS 保持時間 (方法 C): t<sub>R</sub> = 1.32 分

10

【0569】

【化282】

20



パート B: (S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

【0570】

30

(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (25 mg、0.044 ミリモル) の DCM (2 mL) 中の攪拌した溶液に、0 で 1, 4 - ジオキサン中 4N HCl (5 mL、20.00 ミリモル) を添加し、1 時間攪拌した。次に該混合物を 0 に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。EtOAc 層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 HPLC (方法 B) に付して精製し、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン (11 mg、0.022 ミリモル、49% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 466.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S としての計算値: 466.2]; LC/MS 保持時間 (方法 C1): t<sub>R</sub> = 2.77 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.69 (d, J = 2.13 Hz, 1H)、8.63 (d, J = 5.33 Hz, 1H)、8.52 (dd, J = 8.82、2.35 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 5.33 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 8.78 Hz, 1H)、6.64 (d, J = 1.07 Hz, 1H)、3.98 - 4.12 (m, 2H)、2.35 (d, J = 1.00 Hz, 3H)、1.81 - 1.91 (m, 1H)、1.54 - 1.70 (m, 2H)、1.33 (s, 3H)、1.02 (m, 6H) ppm

40

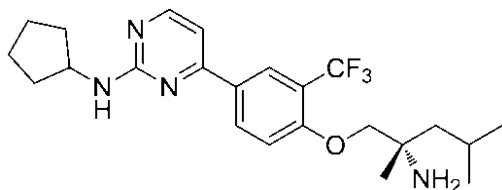
【0571】

実施例 377

50

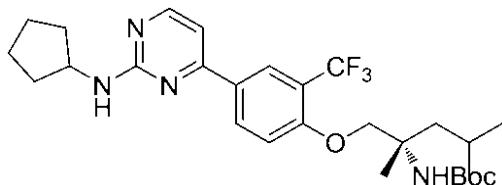
(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - シクロペンチルピリミジン - 2 - アミン

【化 2 8 3】



【0 5 7 2】

【化 2 8 4】



10

パート A : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( シクロペンチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

【0 5 7 3】

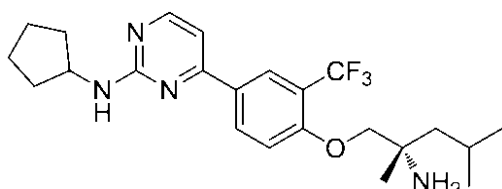
( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 2 ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 3 6 7 の記載に従って調製した ) ( 5 0 m g 、 0 . 1 0 2 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 3 m L ) 中の攪拌した溶液に、シクロペンタナミン ( 9 . 6 0 m g 、 0 . 1 1 3 ミリモル ) 、 X A N T P H O S ( 2 3 . 7 2 m g 、 0 . 0 4 1 ミリモル ) 、 C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 6 6 . 8 m g 、 0 . 2 0 5 ミリモル ) および P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub> ( 1 8 . 7 7 m g 、 0 . 0 2 0 ミリモル ) を添加し、9 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル ( 2 5 m L ) で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 7 % 酢酸エチル ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( シクロペンチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 1 0 m g 、 0 . 0 1 8 ミリモル、1 8 % 収率 ) を黄色の半固体として得た。L C M S ( E S I ) m / e 5 3 7 . 3 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> としての計算値 : 5 3 7 . 3 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 C ) : t <sub>R</sub> = 1 . 4 5 分

20

30

【0 5 7 4】

【化 2 8 5】



40

パート B : ( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - シクロペンチルピリミジン - 2 - アミン

【0 5 7 5】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( シクロペンチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 1 0 m g 、 0 . 0 1 9 ミリモル ) の D C M ( 2 m L ) 中の攪拌した溶液に、0 で 1, 4 - ジオキサン中 4 N H C l ( 5 m L 、 2 0 . 0 0 ミリモル ) を添加し、1 時間攪拌した。該混合物を 0 に冷却し、水 ( 1 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル (

50

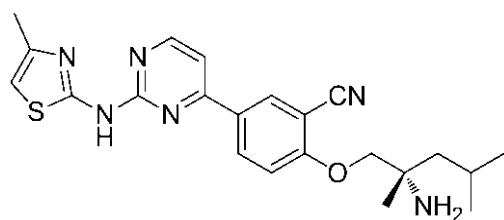
2 x 50 mL) で抽出した。EtOAc層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-シクロペンチルピリミジン-2-アミン(4 mg、8.89ミリモル、48%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 437.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 437.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 3.14分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.45 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、8.33 - 8.38 (m, 1H)、8.29 (d, J = 5.27 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H)、7.10 (d, J = 5.40 Hz, 1H)、4.29 - 4.38 (m, 1H)、4.14 (q, J = 9.58 Hz, 2H)、2.04 - 2.14 (m, 2H)、1.54 - 1.89 (m, 9H)、1.41 (s, 3H)、1.03 - 1.05 (m, 6H) ppm

【0576】

実施例380

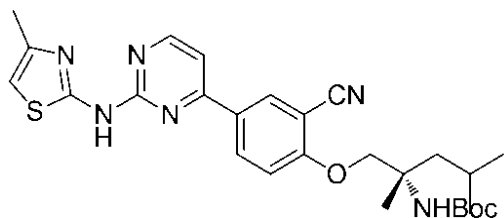
(S)-2-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル

【化286】



【0577】

【化287】



パートA: (S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-(2-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

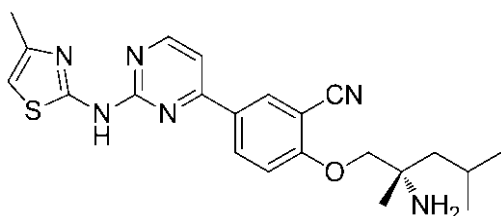
【0578】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2-シアノフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例367の記載に従って調製した)(50 mg、0.112ミリモル)の1,4-ジオキサソ(3 mL)中の攪拌した溶液に、4-メチルチアゾール-2-アミン(14.11 mg、0.124ミリモル)、XANTPHOS(13.00 mg、0.022ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(73.2 mg、0.225ミリモル)およびPd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(10.29 mg、0.011ミリモル)を添加した。混合物を90 °Cで12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(25 mL)で希釈し、ついで珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%酢酸エチル)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-(2-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(25 mg、0.040ミリモル、36%収率)を褐色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 523.6 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 523.2]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 1.09分

40 30 40 50

【0579】

【化288】



パートB：(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-((2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル

10

【0580】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(25 mg、0.048ミリモル)のDCM中の攪拌した溶液に、0 で1,4-ジオキサン中4N HCl(2 mL、8.00ミリモル)を添加し、該混合物を1時間攪拌した。該混合物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。EtOAc層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-((2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル(10 mg、0.023ミリモル、48%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 423.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>としての計算値：423.2]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 2.46分；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.57-8.67(m, 3H)、7.51(d, J = 5.27 Hz, 1H)、7.40(d, J = 8.85 Hz, 1H)、6.65(d, J = 1.13 Hz, 1H)、4.10(d, J = 1.95 Hz, 2H)、2.35(s, 3H)、1.84-1.97(m, 1H)、1.66-1.72(m, 1H)、1.58-1.65(m, 1H)、1.35(s, 3H)、1.02-1.06(m, 6H) ppm

20

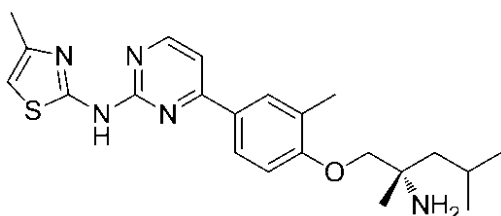
30

【0581】

実施例381

(S)-N-(4-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン

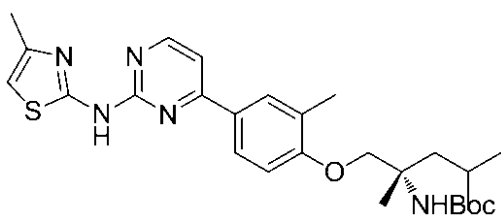
【化289】



40

【0582】

【化290】



パートA：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-((4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェノキシ)ペ

50

ンタン - 2 - イル)カルバマート

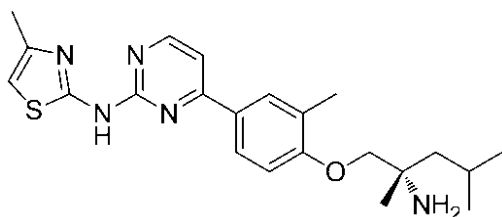
【0583】

(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート(実施例367の記載に従って調製した)(50 mg、0.115ミリモル)の1, 4 - ジオキサン(3 mL)中の攪拌した溶液に、4 - メチルチアゾール - 2 - アミン(14.47 mg、0.127ミリモル)、XANTPHOS(13.33 mg、0.023ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(75 mg、0.230ミリモル)およびPd<sub>2</sub>dab<sub>3</sub>(10.55 mg、0.012ミリモル)を添加し、該混合物を90 で12時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(25 mL)で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中25%酢酸エチル)に付して精製し、(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート(25 mg、0.039ミリモル、34%収率)を褐色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 512.6 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 512.3]; LC/MS保持時間(方法B): t<sub>R</sub> = 1.15分

10

【0584】

【化291】



20

パートB: (S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル)ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン

【0585】

(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)フェノキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート(25 mg、0.049ミリモル)のDCM中の攪拌した溶液に、0 で1, 4 - ジオキサン中4N HCl(2 mL、8.00ミリモル)を添加し、該混合物を1時間攪拌した。該混合物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 25 mL)で抽出した。EtOAc層を集め、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - メチルフェニル)ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - アミン(4 mg、0.0943ミリモル、19%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 412.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 412.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 2.38分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.53 - 8.58 (m, 1H)、8.12 - 8.22 (m, 2H)、7.37 - 7.49 (m, 1H)、7.06 - 7.14 (m, 1H)、6.61 - 6.66 (m, 1H)、3.95 - 3.99 (m, 2H)、2.40 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、1.82 - 1.95 (m, 1H)、1.53 - 1.76 (m, 2H)、1.35 (s, 3H)、1.01 - 1.05 (m, 6H) ppm

30

40

【0586】

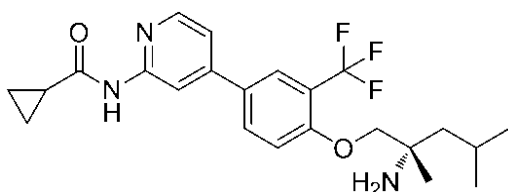
実施例389

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミ

50

ド

## 【化292】



## 【0587】

(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 20 mg、0.043ミリモル ) ( 実施例 290 の記載に従って調製した ) を含有するフラスコに、シクロプロパンカルボン酸 ( 0.051ミリモル、1.2 当量 )、HATU ( 24.40 mg、0.064ミリモル )、DIPEA ( 0.022 mL、0.128ミリモル ) および DMF ( 1 mL ) を添加した。反応混合物を 60 で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。該残渣に 0 にて 30% TFA / DCM ( 1 mL ) を添加し、該混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、該粗材料を逆相分取性 HPLC ( 方法 E ) に付して精製し、(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) シクロプロパンカルボキシアミド ( 13.4 mg、0.030ミリモル、72% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 436.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値 : 436.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 2.54 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.93 (s, 1 H)、8.40 - 8.37 (m, 2 H)、8.06 - 8.01 (m, 1 H)、7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)、7.49 - 7.45 (m, 2 H)、4.20 (s, 2 H)、2.08 - 2.00 (m, 1 H)、1.87 - 1.77 (m, 1 H)、1.76 - 1.69 (m, 1 H)、1.63 - 1.57 (m, 1 H)、1.38 (s, 3 H)、0.95 - 0.91 (m, 6 H)、0.86 - 0.81 (m, 4 H) ppm

10

20

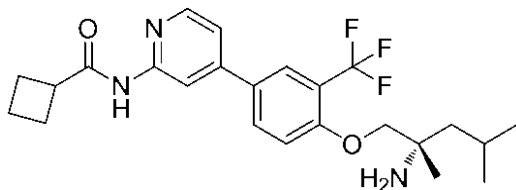
## 【0588】

## 実施例 390

(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) シクロブタンカルボキシアミド

30

## 【化293】



## 【0589】

実施例 389 の記載に従って、(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) シクロブタンカルボキシアミド ( 18 mg、0.040ミリモル、2 工程にわたって 93% 収率 ) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 450.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値 : 450.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 2.73 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 10.45 (s, 1 H)、8.43 (s, 1 H)、8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1 H)、8.09 - 7.99 (m, 1 H)、7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.51 - 7.45 (m, 2 H)、4.21 (s, 2 H)、3.40 (dt, J = 16.9、8.3 Hz, 1 H)、2.28 - 2.18 (m, 2 H)、2.16 - 2.07 (m, 2 H)、1.

40

50



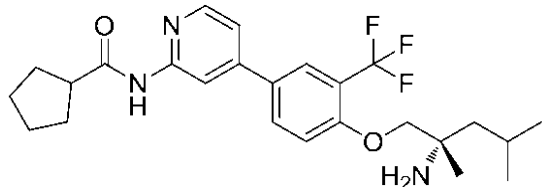
9.8 - 1.90 (m, 1H)、1.82 (dt, J = 12.2、6.0 Hz, 2H)、1.76 - 1.70 (m, 1H)、1.64 - 1.57 (m, 1H)、1.38 (s, 3H)、0.95 - 0.92 (m, 6H) ppm

【0590】

実施例 391

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド

【化294】



10

【0591】

実施例 389 の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド (3.5 mg、7.55 マイクロモル、2 工程にわたって 18% 収率) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 464.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値：464.2]；LC/MS 保持時間 (方法 H)：t<sub>R</sub> = 2.90 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.52 (s, 1H)、8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.36 (dd, J = 5.3、1 Hz, 1H)、8.00 (dd, J = 8.5、2.3 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.44 (dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.92 - 3.85 (m, 2H)、2.97 (quin, J = 7.8 Hz, 1H)、1.90 - 1.62 (m, 7H)、1.59 - 1.52 (m, 2H)、1.43 - 1.39 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)、0.94 - 0.90 (m, 6H) ppm

20

【0592】

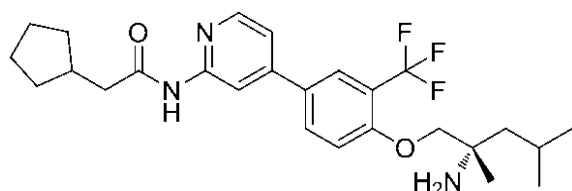
実施例 392

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-シクロペンチルアセトアミド

30

【0593】

【化295】



40

【0594】

実施例 389 の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-シクロペンチルアセトアミド (3.3 mg、6.91 マイクロモル、2 工程にわたって 16% 収率) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 478.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値：478.2]；LC/MS 保持時間 (方法 H)：t<sub>R</sub> = 3.08 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50 (s, 1H)、8.40 - 8.34 (m, 2H)、7.99 (dd

50

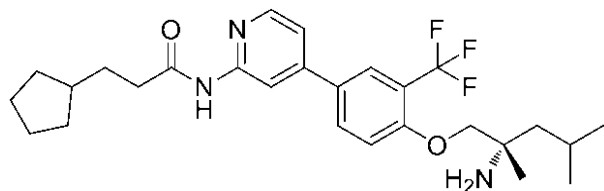
,  $J = 8.8, 2.3 \text{ Hz}$ , 1 H)、7.89 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1 H)、7.45 - 7.37 (m, 2 H)、3.93 - 3.86 (m, 2 H)、2.42 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2 H)、2.24 (dt,  $J = 15.2, 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H)、1.84 - 1.71 (m, 3 H)、1.65 - 1.39 (m, 6 H)、1.24 - 1.13 (m, 5 H)、0.92 - 0.90 (dd,  $J = 6.5, 2.5 \text{ Hz}$ , 6 H) ppm

【0595】

実施例 393

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-3-シクロペンチルプロパナミド

【化296】



【0596】

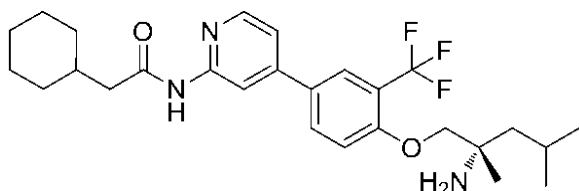
実施例 389 の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-3-シクロペンチルプロパナミド (6.7 mg、0.014 ミリモル、2 工程にわたって 32% 収率) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  492.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{27}H_{37}F_3N_3O_2$  としての計算値：492.3]；LC/MS 保持時間 (方法 H)： $t_R = 3.23$  分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.55 (s, 1 H)、8.40 (s, 1 H)、8.36 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1 H)、8.00 (dd,  $J = 8.8, 2.3 \text{ Hz}$ , 1 H)、7.90 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1 H)、7.46 - 7.43 (m, 1 H)、7.40 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H)、3.94 - 3.87 (m, 2 H)、2.46 - 2.40 (m, 2 H)、1.85 - 1.70 (m, 4 H)、1.60 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 4 H)、1.53 - 1.45 (m, 2 H)、1.44 - 1.39 (m, 2 H)、1.15 (s, 3 H)、1.10 (dd,  $J = 11.8, 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H)、0.94 - 0.89 (m, 6 H) ppm

【0597】

実施例 394

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド

【化297】



【0598】

実施例 389 の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド (7.6 mg、0.015 ミリモル、2 工程にわたって 36% 収率) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  492.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{27}H_{37}F_3N_3O_2$  としての計算値：492.3]；LC/MS 保持時間 (方法 H)： $t_R = 3.13$  分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-

10

20

30

40

50

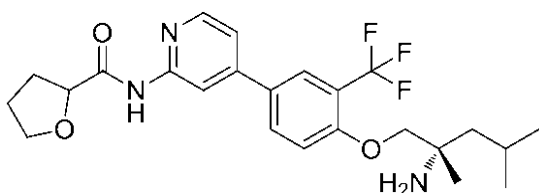
$d_6$ ) 10.52 (s, 1H)、8.41 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H)、8.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H)、8.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、7.90 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、7.46 - 7.43 (m, 1H)、7.39 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)、3.94 - 3.86 (m, 2H)、2.31 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H)、1.86 - 1.75 (m, 2H)、1.74 - 1.58 (m, 5H)、1.42 (dd,  $J = 5.5$ 、 $2.0$  Hz, 2H)、1.28 - 1.17 (m, 3H)、1.15 (s, 3H)、1.04 - 0.95 (m, 2H)、0.94 - 0.89 (m, 6H) ppm

【0599】

実施例398

N - (4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシアミド

【化298】



【0600】

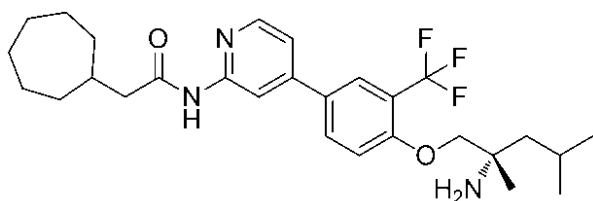
実施例389の記載に従って、N - (4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシアミド (8.0 mg、0.017ミリモル、2工程にわたって40%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  466.3 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{24}H_{31}F_3N_3O_3$ としての計算値：466.22]；LC/MS保持時間(方法H)： $t_R = 1.87$ 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO -  $d_6$ ) 9.88 (s, 1H)、8.42 - 8.35 (m, 2H)、8.01 (dd,  $J = 8.5$ 、 $2.0$  Hz, 1H)、7.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、7.54 - 7.49 (m, 1H)、7.39 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)、4.52 (dd,  $J = 8.5$ 、 $5.5$  Hz, 1H)、4.00 (dt,  $J = 8.0$ 、 $6.8$  Hz, 1H)、3.91 - 3.82 (m, 3H)、2.28 - 2.17 (m, 1H)、2.06 - 1.96 (m, 1H)、1.95 - 1.74 (m, 3H)、1.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H)、1.13 (s, 3H)、0.93 - 0.91 (m, 6H) ppm

【0601】

実施例399

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロヘプチルアセトアミド

【化299】



【0602】

実施例389の記載に従って、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - シクロヘプチルアセトアミド (2.7 mg、5.34マイクロモル、2工程にわたって12%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  5

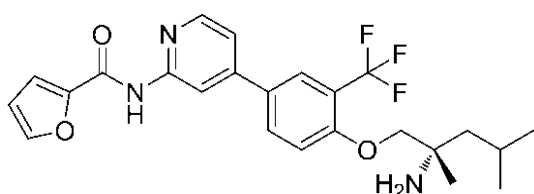
06.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：506.29]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 3.31分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50(s, 1H)、8.40(s, 1H)、8.35(d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.98(dd, J = 8.9、2.4 Hz, 1H)、7.89(d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.43(dd, J = 5.3、1.5 Hz, 1H)、7.37(d, J = 8.8 Hz, 1H)、3.88 - 3.81(m, 2H)、2.34(d, J = 7.3 Hz, 2H)、2.05 - 1.94(m, 1H)、1.87 - 1.75(m, 1H)、1.74 - 1.65(m, 2H)、1.64 - 1.35(m, 10H)、1.28 - 1.13(m, 2H)、1.11(s, 3H)、0.92 - 0.90(m, 6H) ppm

【0603】

10

実施例400

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキシアミド【化300】



20

【0604】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)フラン-2-カルボキシアミド(10.4mg、0.023ミリモル、2工程にわたって52%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 462.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：462.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.67分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.69(br.s, 1H)、8.47 - 8.41(m, 2H)、8.04(dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、8.01 - 7.94(m, 2H)、7.64(d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.53(dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.75 - 6.70(m, 1H)、3.94 - 3.86(m, 2H)、1.87 - 1.75(m, 1H)、1.47 - 1.36(m, 2H)、1.15(s, 3H)、0.93 - 0.91(m, 6H) ppm

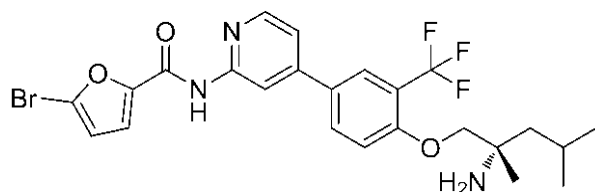
30

【0605】

実施例401

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-5-プロモフラン-2-カルボキシアミド

【化301】



40

【0606】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-5-プロモフラン-2-カルボキシアミド(2.5mg、4.63マイクロモル、2工程にわたって11%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m

50

/ e 540.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：540.1]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.95分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.86(br.s, 1H)、8.45(s, 1H)、8.39(s, 1H)、8.05(dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、7.96(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.68(d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.55(dd, J = 5.0、1.5 Hz, 1H)、7.44(d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.86(d, J = 3.5 Hz, 1H)、4.01 - 3.93(m, 2H)、1.81(dt, J = 12.8、6.1 Hz, 1H)、1.54 - 1.40(m, 2H)、1.20(s, 3H)、0.94 - 0.91(dd, J = 6.8、3.8 Hz, 4H) ppm

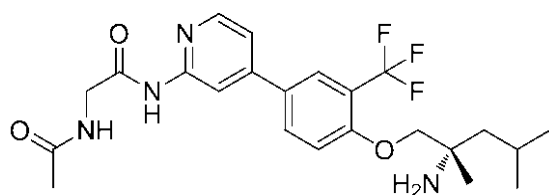
【0607】

10

実施例402

(S)-2-アセトアミド-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

【化302】



20

【0608】

実施例389の記載に従って、(S)-2-アセトアミド-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(7.7mg、0.017ミリモル、2工程にわたって38%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 467.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：467.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.03分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.59(s, 1H)、8.42 - 8.33(m, 2H)、8.20(t, J = 5.8 Hz, 1H)、8.01(dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、7.91(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.47(dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、7.40(d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.00 - 3.88(m, 4H)、1.92 - 1.86(m, 3H)、1.86 - 1.72(m, 1H)、1.51 - 1.38(m, 2H)、1.17(s, 3H)、0.92 - 0.90(m, 6H) ppm

30

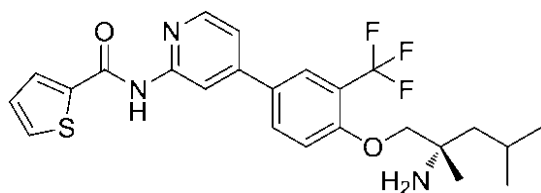
【0609】

実施例403

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

【化303】

40



【0610】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(5.6mg、0.012ミリモル、2工程にわたっ

50

て27%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  478.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sとしての計算値:478.1]; LC/MS保持時間(方法H):  $t_R$  = 2.77分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.03(s, 1H)、8.47-8.43(m, 2H)、8.28(dd, J=3.8、1.0Hz, 1H)、8.05(dd, J=8.8、2.3Hz, 1H)、7.96(d, J=2.3Hz, 1H)、7.91(dd, J=4.9、1.1Hz, 1H)、7.54(dd, J=5.3、1.8Hz, 1H)、7.42(d, J=8.8Hz, 1H)、7.23(dd, J=4.9、3.9Hz, 1H)、3.98-3.91(m, 2H)、1.86-1.75(m, 1H)、1.51-1.40(m, 2H)、1.18(s, 3H)、0.95-0.89(m, 6H) ppm

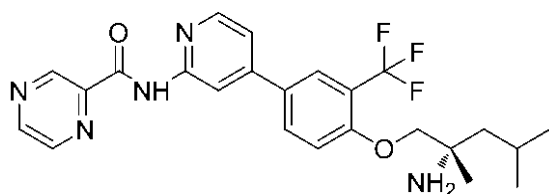
10

【0611】

実施例404

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド

【化304】



20

【0612】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド(8.7mg、0.018ミリモル、2工程にわたって43%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  474.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:474.2]; LC/MS保持時間(方法H):  $t_R$  = 2.65分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.45(br.s, 1H)、9.38(d, J=1.5Hz, 1H)、9.00(d, J=2.5Hz, 1H)、8.87(dd, J=2.5、1.5Hz, 1H)、8.55(d, J=1.0Hz, 1H)、8.48(d, J=5.5Hz, 1H)、8.09(dd, J=8.8、2.3Hz, 1H)、8.00(d, J=2.5Hz, 1H)、7.65-7.60(m, 1H)、7.44(d, J=8.5Hz, 1H)、3.98-3.89(m, 2H)、1.81(tt, J=12.4、6.1Hz, 1H)、1.50-1.39(m, 2H)、1.17(s, 3H)、0.95-0.90(m, 6H) ppm

30

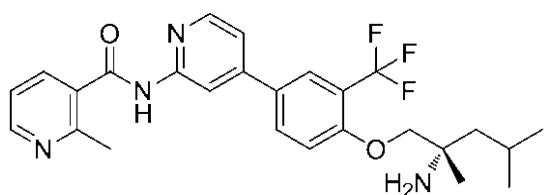
【0613】

実施例405

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-メチルニコチンアミド

40

【化305】



【0614】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル

50

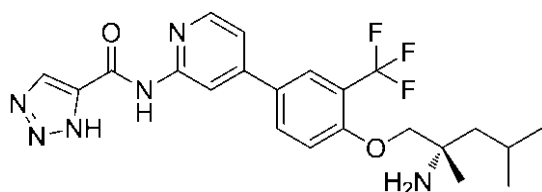
) - 2 - メチルニコチンアミド (9.0 mg、0.018ミリモル、2工程にわたって43%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  487.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:487.2]; LC/MS 保持時間 (方法H):  $t_R$  = 2.39分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.10 (s, 1H)、8.55 (dd, J=5.0、1.5 Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.43 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.06 (dd, J=8.5、2.5 Hz, 1H)、7.96 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.88 (dd, J=7.8、1.8 Hz, 1H)、7.57 - 7.53 (m, 1H)、7.43 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=8.0、4.5 Hz, 1H)、3.97 - 3.90 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、1.85 - 1.76 (m, 1H)、1.47 - 1.42 (m, 2H)、1.17 (s, 3H)、0.93 - 0.91 (m, 6H) ppm

【0615】

実施例406

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシアミド

【化306】



【0616】

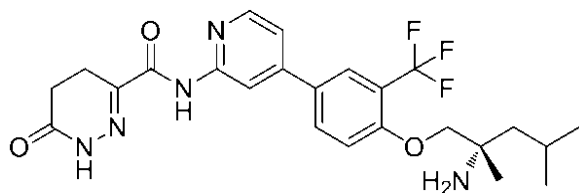
実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシアミド (4.7 mg、10.16マイクロモル、2工程にわたって24%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  463.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:463.2]; LC/MS 保持時間 (方法H):  $t_R$  = 1.44分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.14 (br.s, 1H)、8.50 - 8.47 (m, 2H)、8.45 - 8.42 (m, 1H)、8.07 (dd, J=8.5、2.0 Hz, 1H)、7.98 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.54 (dd, J=5.3、1.8 Hz, 1H)、7.45 (d, J=9.0 Hz, 1H)、4.02 - 3.95 (m, 2H)、1.86 - 1.77 (m, 1H)、1.54 - 1.42 (m, 2H)、1.21 (s, 3H)、0.95 - 0.92 (m, 6H) ppm

【0617】

実施例407

(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン-3-カルボキシアミド

【化307】



【0618】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジ

10

20

30

40

50

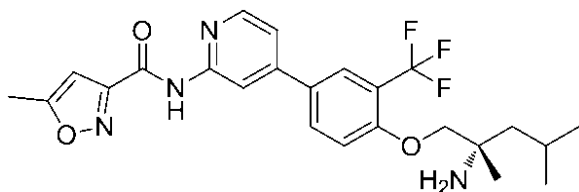
メチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル) - 6 - オキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - カルボキシアミド (4.9 mg、9.97マイクロモル、2工程にわたって23%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 492.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値: 492.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.58分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.38 (s, 1H)、9.66 (s, 1H)、8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.10 (dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、8.05 - 7.97 (m, 1H)、7.57 (dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.22 (s, 2H)、2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、2.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、1.85 - 1.80 (m, 1H)、1.77 - 1.70 (m, 1H)、1.63 - 1.58 (m, 1H)、1.39 (s, 3H)、0.96 - 0.92 (m, 6H) ppm

【0619】

実施例408

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール - 3 - カルボキシアミド

【化308】



【0620】

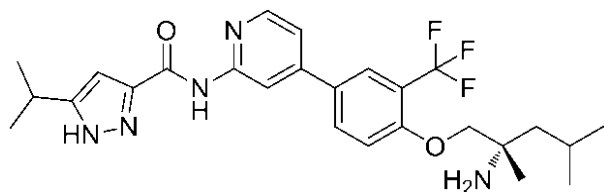
実施例389の記載に従って、(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルイソキサゾール - 3 - カルボキシアミド (8.3 mg、0.017ミリモル、2工程にわたって41%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 477.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値: 477.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.82分; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 11.12 - 10.00 (m, 1H)、8.47 - 8.44 (m, 1H)、8.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.05 (dd, J = 8.5、2.5 Hz, 1H)、7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、3.96 - 3.86 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)、1.79 (tt, J = 12.6、6.2 Hz, 1H)、1.47 - 1.36 (m, 2H)、1.15 (s, 3H)、0.92 - 0.89 (m, 6H) ppm

【0621】

実施例409

(S) - N - (4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル)オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシアミド

【化309】



50



## 【0622】

実施例389の記載に従って、(S)-N-(4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド(4.5mg、8.94マイクロモル、2工程にわたって21%収率)を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 504.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:504.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.76分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 13.30(br.s, 1H)、9.60(br.s, 1H)、8.47(d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.41(d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.05(dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、7.95(d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.54-7.51(m, 1H)、7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.63(br.s, 1H)、3.96-3.87(m, 2H)、3.07-2.97(m, 1H)、1.84-1.76(m, 1H)、1.43-1.41(m, 2H)、1.26(d, J = 7.0 Hz, 6H)、1.15(s, 3H)、0.94-0.91(m, 6H) ppm

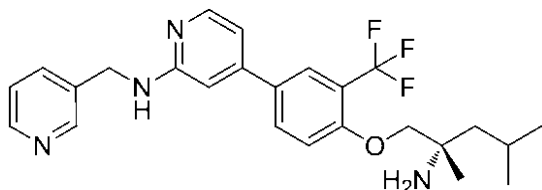
10

## 【0623】

## 実施例410

(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-アミン【化310】

20



## 【0624】

バイアルに、塩化亜鉛(5.83mg、0.043ミリモル)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(8.06mg、0.128ミリモル)およびメタノール(1mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、この溶液に(S)-tert-ブチル(1-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例290の記載に従って調製した)(20mg、0.043ミリモル)およびニコチンアルデヒド(5.0mg、0.047ミリモル)を添加した。該反応混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

30

## 【0625】

その粗中間体を0℃に冷却し、それに30%TFA/DCM(1mL)を加え、該混合物を30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗材料を逆相分取性HPLC(方法E)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-アミンを淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 459.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:459.23]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.70分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.05(d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.93(dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、7.84(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.57-7.55(m, 1H)、7.37(d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.97(t, J = 6.0 Hz, 1H)、6.85(dd, J = 5.3、1.8 Hz, 1H)、6.81(s, 1H)、6.39-6.37(m, 1H)、6.28-6.25(m, 1H)、4.51(d, J = 6.0 Hz, 2H)、4.00-3.93(m, 2H)、1.80(dt, J = 12.8、6.1 Hz, 1H)、1.54-1.41(m, 2H)、1.20(s, 3H)、0.93-0.90(m, 6H) ppm

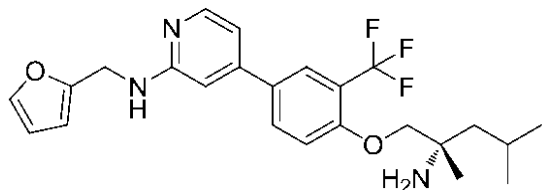
40

## 【0626】

50

## 実施例 4 1 1

(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( フラン - 2 - イルメチル ) ピリジン - 2 - アミン  
【化 3 1 1】



10

## 【0627】

実施例 4 1 2 の記載に従って、(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( フラン - 2 - イルメチル ) ピリジン - 2 - アミン ( 4.7 mg、10.50 マイクロモル、2 工程にわたって 24% 収率 ) を調製し、淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 448.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値：448.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 2.76 分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.43 (dd, J = 4.5、1.5 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.76 - 7.71 (m, 1H)、7.21 - 7.16 (m, 1H)、6.84 (dd, J = 5.5、1.5 Hz, 1H)、6.80 (s, 1H)、4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.96 - 3.89 (m, 2H)、1.83 - 1.75 (m, 1H)、1.51 - 1.39 (m, 2H)、1.18 (s, 3H)、0.92 - 0.90 (m, 6H) ppm

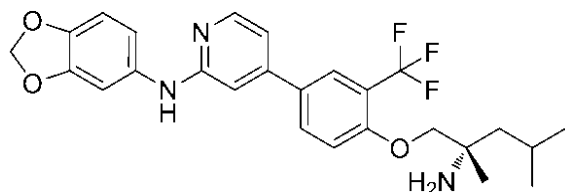
20

## 【0628】

## 実施例 4 1 2

(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

## 【化 3 1 2】



30

## 【0629】

マイクロ波用バイアルに、(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 20 mg、0.043 ミリモル )、5 - プロモベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキソール ( 0.043 ミリモル、1 当量 )、炭酸セシウム ( 27.9 mg、0.086 ミリモル )、XANTPHOS ( 12.38 mg、0.021 ミリモル ) および 1, 4 - ジオキサン ( 1 mL ) を添加した。反応混合物に窒素をバージし、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 19.59 mg、0.021 ミリモル ) を添加した。ついで反応混合物にマイクロ波を 100 で 1 時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。その粗中間体に、0 で 30% TFA / DCM ( 1 mL ) を添加し、該混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、粗材料を逆相分取性 HPLC ( 方法 E ) に付して精製し、(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) ピリジン - 2 - アミンを淡黄色の固体として得た

40

50

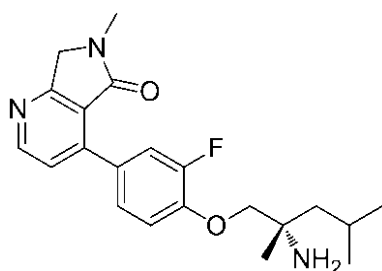
。LCMS (ESI)  $m/e$  488.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：488.2]；LC/MS保持時間(方法H)： $t_R$  = 2.88分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.25 (br.s, 1H)、8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.07 - 8.02 (m, 1H)、7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.51 - 7.41 (m, 2H)、7.24 - 7.06 (m, 2H)、7.02 - 6.96 (m, 1H)、6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.99 (s, 2H)、4.21 (s, 2H)、1.86 - 1.80 (m, 1H)、1.76 - 1.69 (m, 1H)、1.65 - 1.57 (m, 1H)、1.39 (s, 3H)、0.98 - 0.90 (m, 6H) ppm

【0630】

実施例413

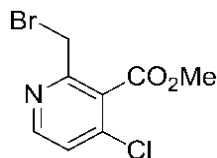
(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【化313】



【0631】

【化314】



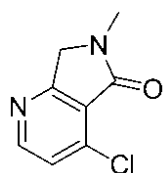
パートA：メチル 2-(プロモメチル)-4-クロロニコチナート

【0632】

メチル 4-クロロ-2-メチルニコチナート(0.5 g、2.69ミリモル)のCCl<sub>4</sub>(10 mL)中溶液に、NBS(0.623 g、3.50ミリモル)を、つづいてAIBN(0.044 g、0.269ミリモル)を添加した。反応混合物を90℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、メチル 2-(プロモメチル)-4-クロロニコチナート(0.3 g、1.090ミリモル、40%収率)をワインレッドの油として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  264.0 (プロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrClNO<sub>2</sub>としての計算値：264.0]；LC/MS保持時間(方法A1)： $t_R$  = 2.13分

【0633】

【化315】



パートB：4-クロロ-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

10

20

30

40

50

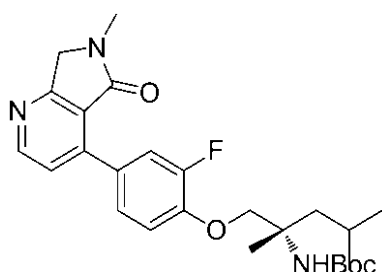
## 【0634】

メチル 2 - ( ブロモメチル ) - 4 - クロロニコチナート ( 0.075 g、0.284 ミリモル ) の THF 中 2 M メチルアミン ( 0.709 mL、1.418 ミリモル ) 中溶液を圧力管中にて 70 で 30 分間加熱した。該混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、水 ( 20 mL ) で希釈し、ジクロロメタン ( 80 mL ) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 4 - クロロ - 6 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 0.03 g、0.164 ミリモル、58% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 183.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O としての計算値：183.0 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 F) : t<sub>R</sub> = 1.43 分

10

## 【0635】

## 【化316】



20

パート C : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

## 【0636】

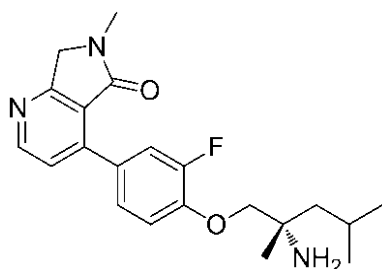
4 - クロロ - 6 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 0.03 g、0.164 ミリモル )、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 253、パート B にあるように調製 ) ( 0.074 g、0.164 ミリモル )、PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 0.013 g、0.016 ミリモル ) および二塩基性リン酸カリウム ( 0.057 g、0.329 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 6 mL ) - 水 ( 2 mL ) 中混合物を 100 で 3 時間加熱した。該溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。水 ( 20 mL ) を加え、該溶液を EtOAc ( 2 x 20 mL ) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 ( 20 mL ) およびブライン ( 20 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 EtOAc ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.015 g、0.024 ミリモル、15% 収率 ) をガム状液体として得た。LCMS (ESI) m/e 472.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> としての計算値：472.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 F) : t<sub>R</sub> = 2.29 分

30

40

## 【0637】

## 【化 3 1 7】



パート D : ( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 5 - オン

10

## 【 0 6 3 8 】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 2 5 ミリモル ) の D C M ( 3 m L ) 中の攪拌した溶液に、0 で 1 , 4 - ジオキサン中 4 N H C l ( 0 . 1 2 7 m L 、 0 . 5 0 9 ミリモル ) を添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性 H P L C ( 方法 B ) に付して精製し、( S ) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 0 . 0 0 7 g 、 0 . 0 1 9 ミリモル、7 4 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 372.0 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：372.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 E ) : t<sub>R</sub> = 0 . 9 5 分 ; LCMS 保持時間 ( 方法 F ) : t<sub>R</sub> = 1 . 1 3 分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、メタノール - d<sub>4</sub> ) : 8 . 7 2 ( d , J = 5 . 5 2 H z , 1 H )、7 . 6 2 ( d d , J = 1 2 . 3 0、2 . 2 6 H z , 1 H )、7 . 4 8 - 7 . 5 6 ( m , 2 H )、7 . 3 1 ( t , J = 8 . 5 3 H z , 1 H )、4 . 5 8 ( s , 2 H )、4 . 1 5 - 4 . 3 1 ( m , 2 H )、3 . 2 3 ( s , 3 H )、1 . 8 3 - 1 . 9 5 ( m , 2 H )、1 . 7 2 ( d , J = 9 . 0 4 H z , 1 H )、1 . 5 3 ( s , 3 H )、1 . 0 2 - 1 . 1 4 ( m , 6 H ) p p m

20

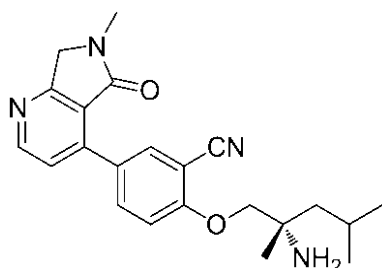
30

## 【 0 6 3 9 】

## 実施例 4 1 4

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル

## 【化 3 1 8】



40

## 【 0 6 4 0 】

実施例 4 1 3 に記載の方法と同様にして最終工程にて ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 5 g 、 0 . 0 4 2 ミリモル ) を用いて ( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5

50

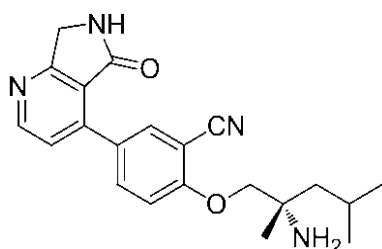
H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル ( 0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 1 3 ミリモル、 3 0 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 379.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：379.2] ; LC/MS 保持時間 (方法E) : t<sub>R</sub> = 0.96分 ; LCMS 保持時間 (方法F) : t<sub>R</sub> = 1.12分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.75 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 2.51 Hz, 1H)、8.00 - 8.06 (m, 1H)、7.52 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.59 (s, 2H)、4.33 (d, J = 2.51 Hz, 2H)、3.23 (s, 3H)、1.85 - 2.02 (m, 2H)、1.74 (m, 1H)、1.57 (s, 3H)、1.09 (m, 6H) ppm

10

【0641】

実施例 415

(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル  
【化319】



20

【0642】

実施例 413 に記載の方法と同様にして最終工程にて (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 5 g 、 0 . 1 0 8 ミリモル ) を使い、(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 8 2 ミリモル、 7 6 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 365.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：365.2] ; LC/MS 保持時間 (方法E) : t<sub>R</sub> = 0.89分 ; LCMS 保持時間 (方法F) : t<sub>R</sub> = 0.99分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.79 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.01 - 8.14 (m, 2H)、7.53 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、4.55 (s, 2H)、4.28 - 4.37 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)、1.85 - 2.03 (m, 2H)、1.71 - 1.79 (m, 1H)、1.57 (s, 3H)、1.09 (m, 6H) ppm

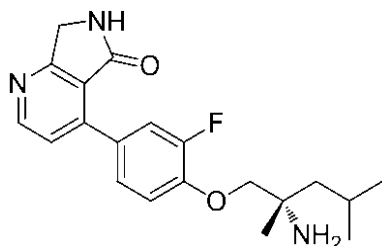
30

【0643】

実施例 416

(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 5 - オン  
【化320】

40



【0644】

50

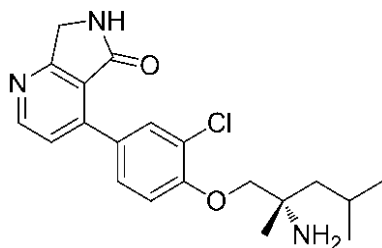
実施例 4 1 3 に記載の方法と同様にして最終工程にて (S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 2 8 5 の記載に従って調製した) (0.05 g、0.109 ミリモル) を用い、(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - オン (0.025 g、0.068 ミリモル、63% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 358.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値: 358.2]; LC/MS 保持時間 (方法 E): t<sub>R</sub> = 0.90 分; LCMS 保持時間 (方法 F): t<sub>R</sub> = 1.01 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.74 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.58 - 7.65 (m, 1H)、7.47 - 7.55 (m, 2H)、7.26 (t, J = 8.53 Hz, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.99 - 4.12 (m, 2H)、1.82 - 1.94 (m, 1H)、1.68 - 1.77 (m, 1H)、1.55 - 1.64 (m, 1H)、1.37 (s, 3H)、1.04 (m, 6H) ppm

【0645】

実施例 4 1 7

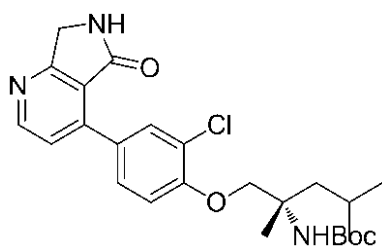
(S) - 4 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - オン

【化 3 2 1】



【0646】

【化 3 2 2】



パート A: (S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

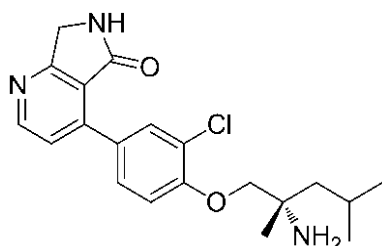
【0647】

4 - クロロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - オン (0.05 g、0.297 ミリモル)、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 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) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 2 6 0、パート A および B の記載に従って調製した) (0.139 g、0.297 ミリモル)、Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.034 g、0.030 ミリモル)、KBr (0.046 g、0.386 ミリモル) およびリン酸カリウム (0.445 mL、0.890 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中混合物を 100 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して (S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) -

2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.06g、0.124ミリモル、42%収率)を黄色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 474.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値:474.2]; LC/MS 保持時間(方法F): t<sub>R</sub> = 2.30分

【0648】

【化323】



10

パートB: (S)-4-(4-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-chlorophenyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one

【0649】

(S)-tert-ブチル(1-(2-chloro-4-(5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-4-yl)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.05g、0.105ミリモル)のDCM(3mL)中の攪拌した溶液を0 で1,4-ジオキサン中4N HCl(0.527mL、2.110ミリモル)で処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-chlorophenyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one(28mg、0.073ミリモル、69%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 374.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:374.2]; LCMS 保持時間(方法F): t<sub>R</sub> = 1.13分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.74(d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.84(d, J = 2.01 Hz, 1H)、7.67(dd, J = 8.53、2.01 Hz, 1H)、7.50(d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.22(d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.53(s, 2H)、4.01-4.12(m, 2H)、1.82-1.95(m, 1H)、1.71-1.81(m, 1H)、1.58-1.66(m, 1H)、1.40(s, 3H)、1.04(m, 6H) ppm

20

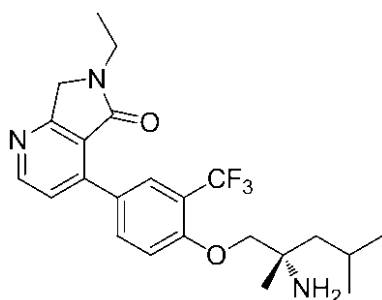
30

【0650】

実施例418

(S)-4-(4-(2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl-6-ethyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one

【化324】

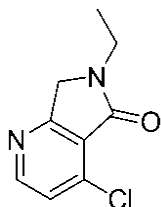


40

【0651】



## 【化325】



パートA：4-クロロ-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

## 【0652】

メチル 2-(プロモメチル)-4-クロロニコチナート(0.5 g、1.890ミリモル)をTHF中2Mエチルアミン(4.73 mL、9.45ミリモル)で処理し、密封した管中にて70℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に水(150 mL)で希釈し、ジクロロメタン(280 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-クロロ-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.35 g、1.304ミリモル、69%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 197.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>Oとしての計算値：197.0]；LC/MS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 1.56分

10

## 【0653】

## 【化326】



パートB：(S)-tert-ブチル(1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

30

## 【0654】

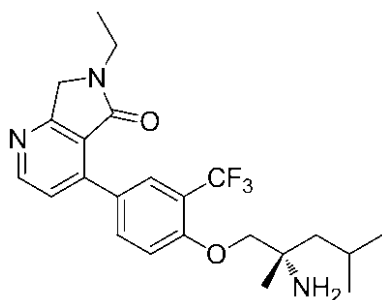
4-クロロ-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.05 g、0.186ミリモル)、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.093 g、0.186ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.022 g、0.019ミリモル)、KBr(0.029 g、0.242ミリモル)およびリン酸カリウム(0.279 mL、0.559ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.22 g、0.166ミリモル、89%収率)を淡色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 480.2 [(M+H-tBu)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：536.2]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.66分

40

## 【0655】

50

## 【化327】



パートC：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

10

## 【0656】

(S)-tert-ブチル(1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.22g、0.166ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0で1,4-ジオキサン中4M HCl(0.829mL、3.32ミリモル)で処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.07g、0.159ミリモル、96%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 436.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：436.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 1.36分；LCMS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 1.48分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.75(d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.05(d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.99(dd, J = 8.5、2.5 Hz, 1H)、7.52(d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.39(d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.34-4.22(m, 2H)、3.71(q, J = 7.5 Hz, 2H)、3.3(s, 2H)、1.94-1.84(m, 2H)、1.77-1.70(m, 1H)、1.55(s, 3H)、1.34-1.30(m, 3H)、1.11-1.01(m, 6H) ppm

20

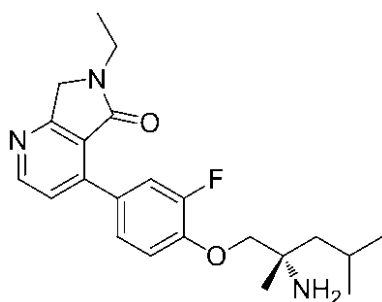
30

## 【0657】

## 実施例419

(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-フルオロフェニル-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

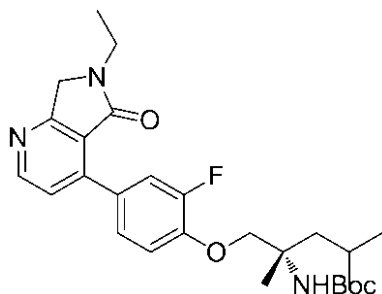
## 【化328】



40

## 【0658】

## 【化329】



パートA：(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

10

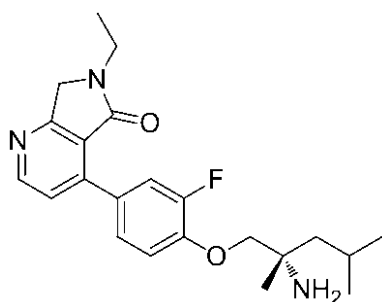
## 【0659】

4-クロロ-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(実施例418の記載に従って調製した)(0.05g、0.186ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例253、パートBにあるように調製)(0.084g、0.186ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.022g、0.019ミリモル)、KBr(0.029g、0.242ミリモル)およびリン酸カリウム(0.279mL、0.559ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.16g、0.113ミリモル、61%収率)を淡色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 486.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：486.3]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.58分

20

## 【0660】

## 【化330】



パートB：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

40

## 【0661】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-エチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.16g、0.113ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0℃で1,4-ジオキサン中4M HCl(0.564mL、2.257ミリモル)で処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-6-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.025g、0.06

50

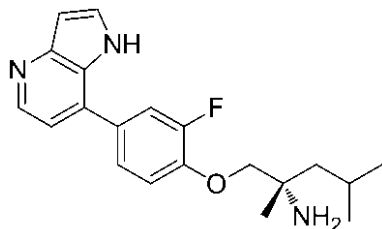
5 ミリモル、58% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  386.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値: 386.2]; LC/MS 保持時間 (方法 E):  $t_R = 1.21$  分; LCMS 保持時間 (方法 F):  $t_R = 1.13$  分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD): 8.69 (d, J = 5.60 Hz, 1H)、7.47 - 7.65 (m, 3H)、7.26 (m, 1H)、4.57 (s, 2H)、4.06 - 4.16 (m, 2H)、3.62 - 3.72 (m, 2H)、1.75 - 1.88 (m, 2H)、1.61 - 1.66 (m, 1H)、1.42 (s, 3H)、1.28 - 1.31 (m, 3H)、1.01 - 1.06 (m, 6H) ppm

【0662】

実施例 420

(S)-1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化331】

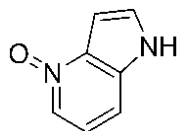


10

20

【0663】

【化332】



パート A: 1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン4-オキシド

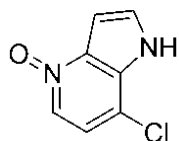
【0664】

1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (0.85 g、7.20 ミリモル) の 0 での DCM (20 mL) 中溶液に、m-CPBA (2.71 g、8.63 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。該溶液を室温までの加温に供し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% メタノール/ジクロロメタン) に付して精製し、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン4-オキシド (0.85 g、6.34 ミリモル、88% 収率) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 11.79 (bs, 1H)、8.03 (dd, J = 6.04、0.76 Hz, 1H)、7.55 - 7.62 (m, 1H)、7.45 (d, J = 7.93 Hz, 1H)、7.08 (dd, J = 8.31、6.04 Hz, 1H)、6.63 - 6.69 (m, 1H) ppm

30

【0665】

【化333】



40

パート B: 7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン

【0666】

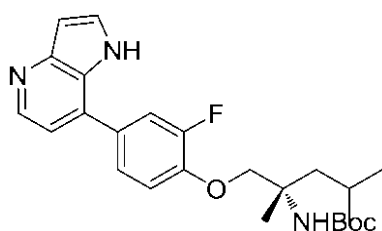
1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン4-オキシド (0.85 g、6.34 ミリモル) の POCl<sub>3</sub> (11.81 mL、127 ミリモル) 中溶液を還流温度で6時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液でクエンチさせ、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (0.85 g、4.90 ミリモル、

50

77%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  153.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>としての計算値:153.0]; LC/MS保持時間(方法A1):  $t_R$  = 1.80分

【0667】

【化334】



10

パートC: (S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

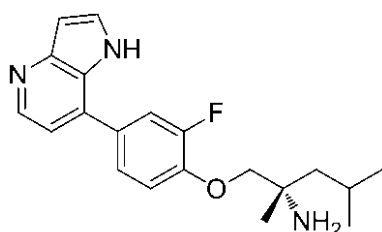
【0668】

7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(0.05g、0.328ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例253、パートBにあるように調製)(0.148g、0.328ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.019g、0.016ミリモル)、KBr(0.051g、0.426ミリモル)およびリン酸カリウム(0.492mL、0.983ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.25g、0.125ミリモル、38%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  440.2 [(M-H)<sup>-</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:440.2]; LC/MS保持時間(方法A1):  $t_R$  = 1.79分

20

【0669】

【化335】



30

パートD: (S)-1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

40

【0670】

(S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.25g、0.136ミリモル)のDCM(5mL)中溶液を0℃で1,4-ジオキサンの4M HCl(0.679mL、2.72ミリモル)を用いて処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-1-(2-フルオロ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(0.01g、0.029ミリモル、21%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  342.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>Oとしての計算値:342.2]; LC/MS保

50

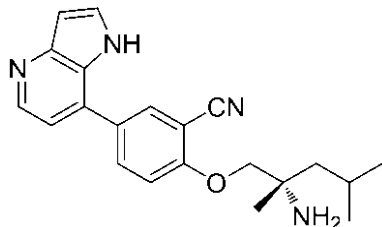
持時間 (方法 E) :  $t_R = 0.75$  ; LCMS 保持時間 (方法 F) :  $t_R = 1.17$  分 ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 11.38 (bs, 1H)、8.37 (d,  $J = 4.52$  Hz, 1H)、7.57 - 7.69 (m, 2H)、7.49 - 7.55 (m, 1H)、7.35 (t,  $J = 8.78$  Hz, 1H)、7.16 (d,  $J = 5.02$  Hz, 1H)、6.61 - 6.68 (m, 1H)、3.88 (s, 2H)、1.84 (s, 1H)、1.45 (m, 2H)、1.18 (s, 3H)、0.89 - 1.02 (m, 6H) ppm

【0671】

実施例 421

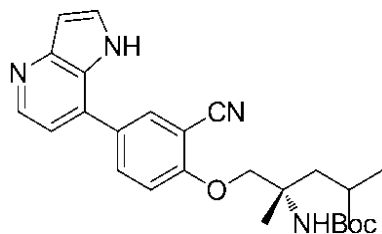
(S)-2-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化336】



【0672】

【化337】



パート A : (S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0673】

7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (実施例 420 の記載に従って調製した) (0.05 g、0.328 ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (実施例 254、パート B-G にあるように調製) (0.150 g、0.328 ミリモル)、Pd( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) $_4$  (0.038 g、0.033 ミリモル)、KBr (0.051 g、0.426 ミリモル) およびリン酸カリウム (0.492 mL、0.983 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中混合物を 100 で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して (S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (0.25 g、0.128 ミリモル、39% 収率) を褐色がかった半固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  449.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$  としての計算値 : 449.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 A1) :  $t_R = 2.49$  分

【0674】

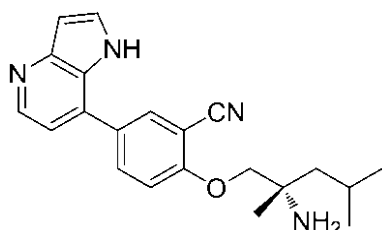
10

20

30

40

## 【化338】



パートB：(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

10

## 【0675】

(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.25g、0.557ミリモル)のDCM(5mL)中の攪拌した溶液を0℃にて1,4-ジオキサン中4N HCl(2.79mL、11.15ミリモル)で処理し、該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル(0.01g、0.027ミリモル、5%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 349.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：349.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 0.73分；LCMS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 1.17分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：11.46(bs, 1H)、8.40(d, J = 5.02Hz, 1H)、8.11(d, J = 2.01Hz, 1H)、8.01(dd, J = 8.78、2.26Hz, 1H)、7.69(t, J = 3.26Hz, 1H)、7.44(d, J = 8.53Hz, 1H)、7.19(d, J = 5.02Hz, 1H)、6.67(dd, J = 3.26、1.76Hz, 1H)、4.01(bs, 2H)、1.78-1.93(m, 1H)、1.50(m, 2H)、1.23(s, 3H)、1.01、0.96(m, 6H) ppm

20

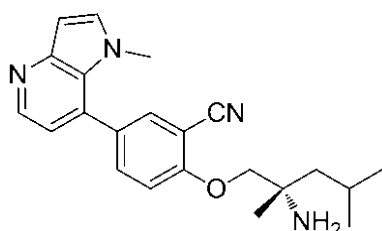
## 【0676】

## 実施例423

30

(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

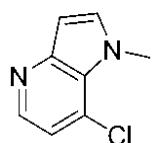
## 【化339】



40

## 【0677】

## 【化340】



パートA：7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン

## 【0678】

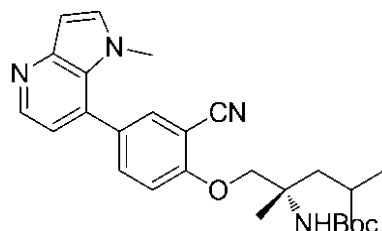
7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(実施例420の記載に従って調製した)(0.3g、1.612ミリモル)の0℃でのDMF(5mL)中溶液に、NaH(

50

0.129 g、3.22ミリモル)を添加した。該混合物を室温で30分間攪拌し、次にヨウ化メチル(0.302 mL、4.84ミリモル)を添加し、該混合物を一夜攪拌した。該混合物を水(20 mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(0.16 g、0.463ミリモル、29%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  167.0 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2$ としての計算値:167.0]; LC/MS保持時間(方法A1):  $t_R$  = 2.65分

【0679】

【化341】



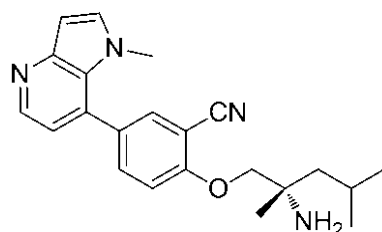
パートB: (S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0680】

7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(0.06 g、0.174ミリモル)、(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例254、パートB-Gにあるように調製)(0.08 g、0.176ミリモル)、KBr(0.027 g、0.226ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.020 g、0.017ミリモル)リン酸カリウム(0.261 mL、0.521ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)中混合物を100°Cで一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.02 g、0.031ミリモル、18%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  463.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$ としての計算値:463.2]; LC/MS保持時間(方法F):  $t_R$  = 2.21分

【0681】

【化342】



パートC: (S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【0682】

(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.03 g、0.065ミリモル)のDCM(5 mL)中溶液を0°Cで1,4

10

20

30

40

50



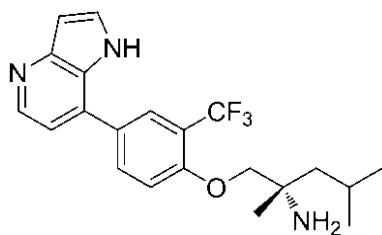
- ジオキサン中 4 N HCl (0.324 mL、1.297 ミリモル) を用いて処理し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性 HPLC (方法 A) に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル (0.005 g、0.014 ミリモル、21% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 363.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値: 363.2]; LC/MS 保持時間 (方法 E): t<sub>R</sub> = 0.82 分; LCMS 保持時間 (方法 F): t<sub>R</sub> = 1.44 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.27 - 8.33 (m, 2H)、7.98 (dd, J = 8.53、1.00 Hz, 1H)、7.68 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 3.51 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、6.66 - 6.71 (m, 1H)、4.29 (d, J = 4.52 Hz, 2H)、3.92 (s, 3H)、1.93 (s, 2H)、1.73 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、1.50 - 1.59 (m, 3H)、1.09 (m, 6.53 Hz, 6H) ppm

【0683】

実施例 424

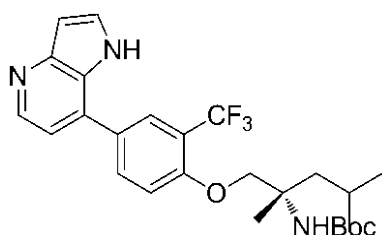
(S)-1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化343】



【0684】

【化344】



パート A: (S)-tert-ブチル (1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

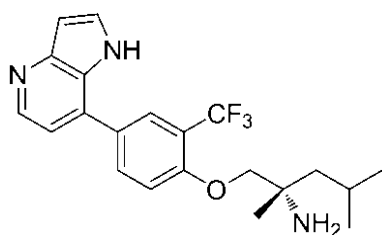
【0685】

7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (実施例 420 の記載に従って調製した) (0.03 g、0.197 ミリモル、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート (0.337 g、0.671 ミリモル)、KBr (0.02 g、0.197 ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.023 g、0.020 ミリモル) およびリン酸カリウム (0.295 mL、0.590 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中混合物を 100 °C で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S)-tert-ブチル (1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カ

ルバマート (0.03 g、0.059 ミリモル、30% 収率) を褐色の半固体として得た。  
LCMS (ESI) m/e 492.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> と  
しての計算値: 492.2]; LC/MS 保持時間 (方法 F): t<sub>R</sub> = 2.10 分

【0686】

【化345】



10

パート B: (S)-1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0687】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (0.03 g、0.061 ミリモル) の DCM (5 mL) 中溶液を 0 で 1,4-ジオキサン中 4N HCl (0.305 mL、1.221 ミリモル) を用いて処理し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性 HPLC (方法 A) に付して精製し、(S)-1-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン (0.005 g、0.013 ミリモル、21% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 392.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O として  
の計算値: 392.2]; LC/MS 保持時間 (方法 E): t<sub>R</sub> = 0.89 分; LCMS 保持時間 (方法 F): t<sub>R</sub> = 1.55 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.42 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、8.01 - 8.07 (m, 2H)、7.69 (d, J = 3.51 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 3.51 Hz, 1H)、4.25 - 4.35 (m, 2H)、1.87 - 1.97 (m, 2H)、1.75 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、1.56 (s, 3H)、1.07 (m, 6H) ppm

20

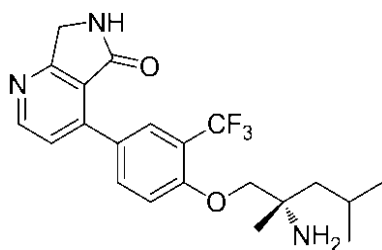
30

【0688】

実施例 425

(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

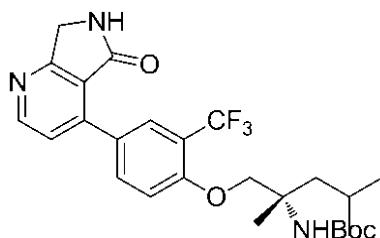
【化346】



40

【0689】

## 【化347】



パートA：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

10

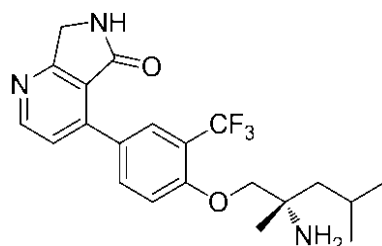
## 【0690】

4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(実施例415の記載に従って調製した)(0.03g、0.178ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例290の記載に従って調製した)(0.034g、0.178ミリモル)、KBr(0.028g、0.231ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.021g、0.018ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.267mL、0.534ミリモル)の1,4-ジオキサン(3mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.03g、0.057ミリモル、32%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 508.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：508.2]；LC/MS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.40分

20

## 【0691】

## 【化348】



パートB：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

40

## 【0692】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.025g、0.049ミリモル)のDCM(5mL)中溶液を0℃で1,4-ジオキサン中4N HCl(0.246mL、0.985ミリモル)用いて処理し、4時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.005g、0.012ミリモル、24%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 408.0[(M

50

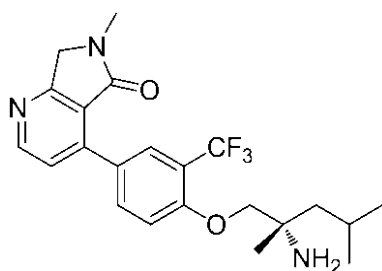
+ H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：408.2]；LC/MS保持時間（方法E）：t<sub>R</sub> = 1.07分；LCMS保持時間（方法F）：t<sub>R</sub> = 1.30分；<sup>1</sup>H NMR（400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>）：8.77（d，J = 5.02Hz，1H）、8.04（d，J = 2.51Hz，1H）、7.97（dd，J = 8.53、2.51Hz，1H）、7.53（d，J = 5.02Hz，1H）、7.33（d，J = 9.04Hz，1H）、4.52 - 4.61（m，2H）、4.01 - 4.13（m，2H）、1.94（s，1H）、1.81 - 1.90（m，1H）、1.56 - 1.74（m，2H）、1.36（s，3H）、1.03（m，6H）ppm

【0693】

実施例426

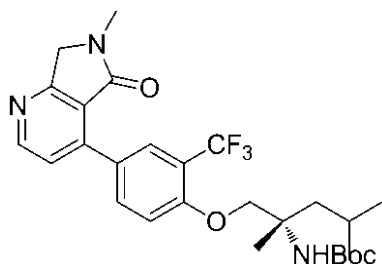
(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【化349】



【0694】

【化350】



パートA：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(6-メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0695】

4-クロロ-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン（実施例413の記載に従って調製した）（0.04g、0.219ミリモル）、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート（実施例290の記載に従って調製した）（0.045g、0.219ミリモル）、KBr（0.034g、0.285ミリモル）、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（0.025g、0.022ミリモル）およびリン酸カリウム（0.329mL、0.657ミリモル）の1,4-ジオキサン（4mL）中溶液を100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル（20mL）で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(4-(6-メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート（0.03g、0.055ミリモル、25%収率）を褐色がかった半固体として得た。LCMS（ESI）m/e 522.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：522.2]；LC/MS

10

20

30

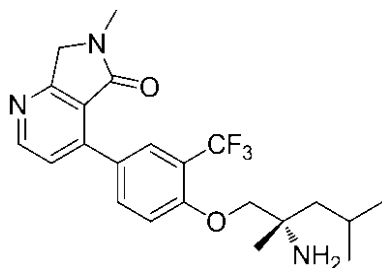
40

50

保持時間 (方法 F) :  $t_R = 2.49$  分

【0696】

【化351】



10

パート B : (S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 5 - オン

【0697】

(S) - tert - ブチル ( 2,4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 6 - メチル - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.025 g、0.048 ミリモル ) の DCM ( 5 mL ) 中溶液を 0 にて 1,4 - ジオキサソ中 4 N HCl ( 0.240 mL、0.959 ミリモル ) で処理し、4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性 HPLC ( 方法 A ) に付して精製し、(S) - 4 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3,4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 0.005 g、0.012 ミリモル、24 % 収率 ) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  422.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、 $C_{22}H_{27}F_3N_3O_2$  としての計算値 : 422.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 D) :  $t_R = 1.43$  分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.74 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、7.97 (dd, J = 8.78、2.26 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4.58 (s, 2H)、4.15 (q, J = 9.54 Hz, 2H)、3.23 (s, 3H)、1.88 (s, 1H)、1.76 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、1.67 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、1.43 (s, 3H)、1.04 (m, 6H) ppm

20

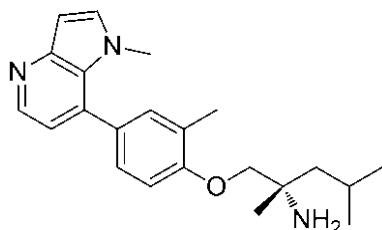
30

【0698】

実施例 427

(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3,2 - b ] ピリジン - 7 - イル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

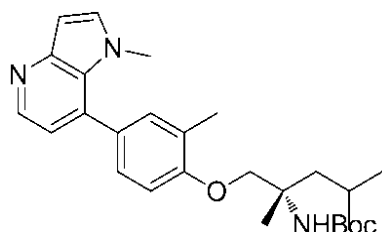
【化352】



40

【0699】

## 【化353】



パートA：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

10

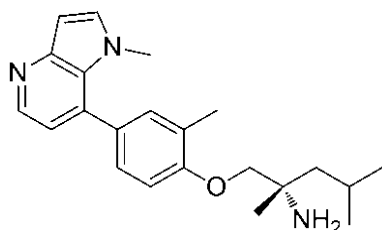
## 【0700】

7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(実施例423の記載に従って調製した)(0.06g、0.174ミリモル)、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-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)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例259、パートAおよびBの記載に従って調製した)(80mg、0.176ミリモル)、KBr(0.027g、0.226ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.020g、0.017ミリモル)およびリン酸カリウム(0.261mL、0.521ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を100 で一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.025g、0.046ミリモル、26%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 452.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：452.3]；LC/MS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.13分

20

## 【0701】

## 【化354】



30

パートB：(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

## 【0702】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.03g、0.066ミリモル)のDCM(5mL)中溶液を0 で1,4-ジオキサン中4N HCl(0.332mL、1.329ミリモル)を用いて処理し、3時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法B)に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン(0.005g、0.014ミリモル、21%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 352.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>Oとしての計算値：352.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 0.90分；LCMS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 1.46分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：7.89(d, J = 8.8H

40

50

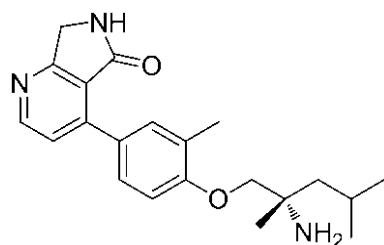
z, 1 H)、7.76 - 7.72 (m, 2 H)、7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1 H)、7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、6.62 (m, 1 H)、4.02 - 4.12 (m, 2 H)、3.90 (bs, 3 H)、2.37 (s, 3 H)、1.73 - 1.87 (m, 2 H)、1.57 - 1.66 (m, 1 H)、1.40 (s, 3 H)、0.96 (m, 6 H) ppm

【0703】

実施例 428

(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

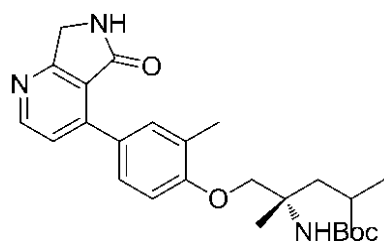
【化355】



10

【0704】

【化356】



20

パート A : (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(5-オキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0705】

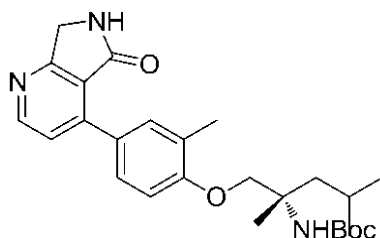
4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(実施例 415 の記載に従って調製した)(0.03 g、0.178 ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例 259、パート A および B の記載に従って調製した)(80 mg、0.178 ミリモル)、KBr (0.028 g、0.231 ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.021 g、0.018 ミリモル) およびリン酸カリウム(0.267 mL、0.534 ミリモル)の1,4-ジオキサン(3 mL)中混合物を100 で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(5-オキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.025 g、0.037 ミリモル、21%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 454.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値: 454.2]; LC/MS 保持時間(方法 F): t<sub>R</sub> = 2.34 分

30

40

【0706】

## 【化357】



パートB：(S)-4-(4-((2S,4S)-2-amino-2,4-dimethylpentan-1-yl)oxy)-3-methylphenyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one

10

## 【0707】

(S)-tert-butyl (2,4-dimethyl-1-((2S,4S)-2-methyl-4-((5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-4-yl)phenoxy)pentan-2-yl)carbamate (0.025 g, 0.055 mmol) の DCM (5 mL) 中混合物を 0 で 1,4-ジオキサン中 4N HCl (0.276 mL, 1.102 mmol) で処理し、3時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性 HPLC (方法 A) に付して精製し、(S)-4-(4-((2S,4S)-2-amino-2,4-dimethylpentan-1-yl)oxy)-3-methylphenyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one (0.005 g, 0.014 mmol, 25% 収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 354.0 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> としての計算値：354.2]；LC/MS 保持時間 (方法 E)：t<sub>R</sub> = 0.97 分；LCMS 保持時間 (方法 F)：t<sub>R</sub> = 1.06 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)：8.70 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、7.55 - 7.60 (m, 2H)、7.48 (d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.03 (q, J = 9.54 Hz, 2H)、2.38 (s, 3H)、1.74 - 1.91 (m, 1H)、1.64 (dd, J = 14.06, 5.52 Hz, 2H)、1.42 (s, 3H)、1.04 (m, 6H) ppm

20

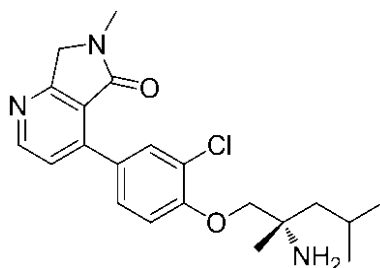
## 【0708】

実施例 429

(S)-4-(4-((2S,4S)-2-amino-2,4-dimethylpentan-1-yl)oxy)-3-chlorophenyl-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-one

30

## 【化358】

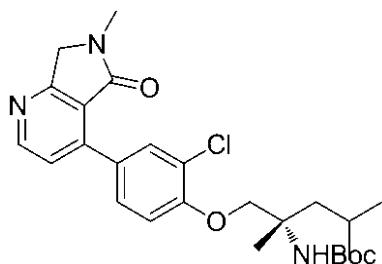


40

## 【0709】



## 【化359】



パートA：(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

10

## 【0710】

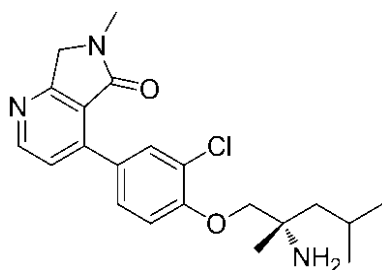
4-クロロ-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(実施例413の記載に従って調製した)(0.03g、0.164ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例285の記載に従って調製した)(0.121g、0.260ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.019g、0.016ミリモル)、KBr(0.020g、0.164ミリモル)および二塩基性リン酸カリウム(0.029g、0.164ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.06g、0.074ミリモル、45%収率)を褐色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 488.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：488.2]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.87分

20

## 【0711】

## 【化360】

30



パートB：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

40

## 【0712】

(S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.05g、0.102ミリモル)のDCM(5mL)中溶液を0℃で1,4-ジオキサン中4N HCl(0.512mL、2.049ミリモル)を用いて処理し、4時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.03g、0.077ミリモル、75%収率

50

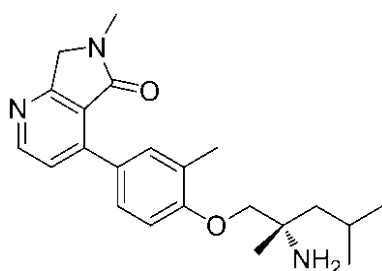
)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  388.0 [(M+H)<sup>+</sup>、  
C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 388.2]; LC/MS保持時間(方法E)  
):  $t_R$  = 1.14; LCMS保持時間(方法F):  $t_R$  = 1.20分; <sup>1</sup>H NMR (4  
00 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.71 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、7.8  
4 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.53、2.51 Hz, 1H)  
、7.49 (d, J = 5.52 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、4  
.57 (s, 2H)、4.05 - 4.21 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、1.76 -  
1.91 (m, 2H)、1.58 - 1.73 (m, 1H)、1.43 (s, 3H)、1.05  
(m, 6H) ppm

【0713】

実施例430

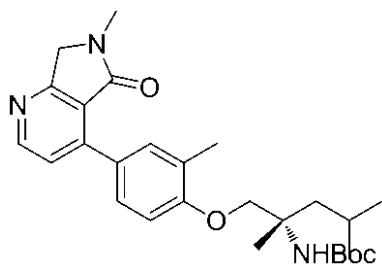
(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチル  
フェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-  
オン

【化361】



【0714】

【化362】



パートA: (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(6-  
メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル  
)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0715】

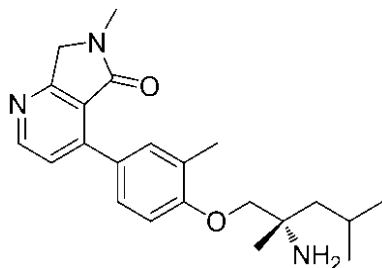
4-クロロ-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-  
オン(実施例413の記載に従って調製した)(0.03g、0.164ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テト  
ラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)  
カルバマート(実施例259、パートAおよびBの記載に従って調製した)(80mg、  
0.176ミリモル)、KBr(0.025g、0.214ミリモル)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)  
<sub>4</sub>(0.019g、0.016ミリモル)およびリン酸カリウム(0.246mL、0.49  
3ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を100℃で3時間加熱した。反  
応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ブラインで希釈し、酢酸エチル(20mL)  
で抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)  
-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(6-メチル-5-オ  
キシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)  
ペンタン-2-イル)カルバマート(0.06g、0.054ミリモル、33%収率)を褐  
色の半固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  412.2 (M+H-tBu)<sup>+</sup>

40 40

、 $C_{27}H_{38}N_3O_4$  としての計算値：468.3]；LC/MS 保持時間（方法 A 1）： $t_R = 2.73$  分

【0716】

【化363】



10

パート B：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0717】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.05 g、0.107ミリモル)のDCM(5 mL)中溶液を0 で1,4-ジオキサン中4N HCl(0.535 mL、2.139ミリモル)を用いて処理し、該混合物を4時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、分取性HPLC(方法A)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-メチルフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン(0.025 g、0.067ミリモル、62%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 368.0[(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{22}H_{30}N_3O_2$  としての計算値：368.2]；LC/MS 保持時間(方法E)： $t_R = 1.13$  分；LCMS 保持時間(方法F)： $t_R = 1.13$  分；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.67(d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.53-7.58(m, 2H)、7.47(d, J = 5.02 Hz, 1H)、7.07(d, J = 9.04 Hz, 1H)、4.56(s, 2H)、4.01-4.14(m, 2H)、3.22(s, 3H)、2.39(s, 3H)、1.81-1.91(m, 2H)、1.61-1.76(m, 1H)、1.47(s, 3H)、1.05(m, 6H) ppm

20

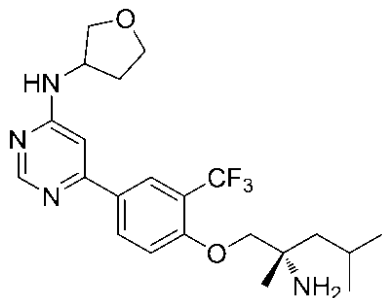
30

【0718】

実施例 448

6-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

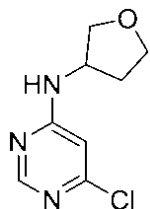
【化364】



40

【0719】

## 【化365】

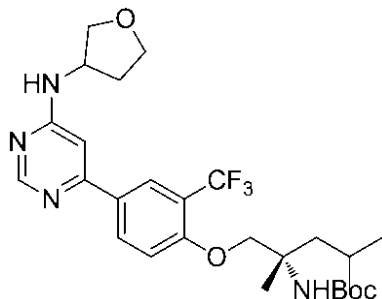


パートA：6-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン  
【0720】

4,6-ジクロロピリミジン(0.3g、2.014ミリモル)のDMF(10mL)中の攪拌した溶液に、0 でNaH(0.242g、6.04ミリモル)を添加した。5分間攪拌した後、テトラヒドロフラン-3-アミン(0.175g、2.014ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(50mL)で希釈し、DCM(80mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、(40mL)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して6-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.3g、0.872ミリモル、43%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 200.4 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>Oとしての計算値：200.1]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.60分

【0721】

## 【化366】



パートB：tert-ブチル ((2S)-2,4-ジメチル-1-(4-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート  
【0722】

6-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.05g、0.140ミリモル)、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.070g、0.140ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-アダクツ(0.011g、0.014ミリモル)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.137g、0.421ミリモル)の1,4-ジオキサン(2mL)中混合物を80 で一晩加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、次に珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中20%酢酸エチル)に付して精製し、tert-ブチル((2S)-2,4-ジメチル-1-(4-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.12g、0.118ミリモル、84%収率)を黄色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 539.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：539.3]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 3.05分

【0723】

10

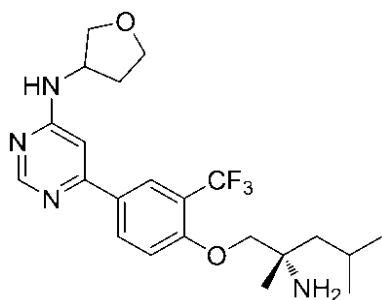
20

30

40

50

## 【化367】



パートC：6-(4-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

10

## 【0724】

tert-ブチル((2S)-2,4-ジメチル-1-(4-(6-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.12g、0.223ミリモル)のDCM(2mL)中の攪拌した溶液に、0 でTFA(0.172mL、2.228ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌させた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、6-(4-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.008g、0.017ミリモル、7%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 439.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：439.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 1.78分；LCMS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.39分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.50(d, J = 1.00 Hz, 1H)、8.24(d, J = 2.01 Hz, 1H)、8.18(dd, J = 8.78、2.26 Hz, 1H)、7.33(d, J = 9.04 Hz, 1H)、6.91(d, J = 1.51 Hz, 1H)、4.58(bs, 2H)、3.96-4.11(m, 4H)、3.88(td, J = 8.53、5.52 Hz, 1H)、3.73(dd, J = 9.04、3.51 Hz, 1H)、2.30-2.40(m, 1H)、1.95-2.01(m, 1H)、1.79-1.91(m, 1H)、1.54-1.73(m, 1H)、1.34(s, 3H)、0.97-1.07(m, 6H) ppm

20

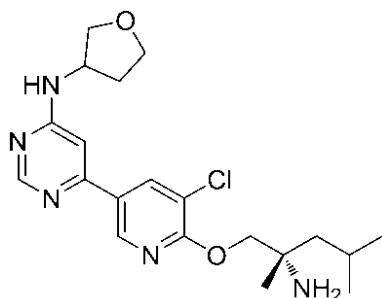
30

## 【0725】

## 実施例449

6-(6-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

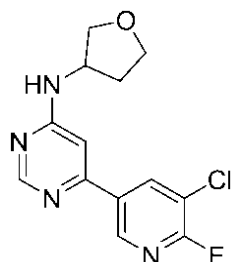
## 【化368】



40

## 【0726】

## 【化369】



パートA：6-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

10

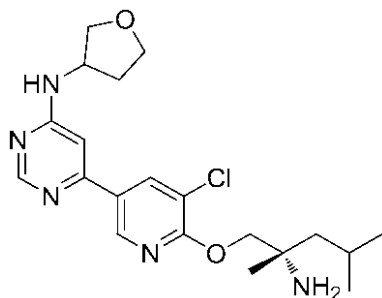
## 【0727】

(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸(0.035g、0.200ミリモル)、6-クロロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.04g、0.200ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-アダクツ(0.016g、0.020ミリモル)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.196g、0.601ミリモル)の1,4-ジオキサン(3mL)中混合物を80℃で3時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(50mL)で希釈し、DCM(80mL)で抽出した。有機層をブライン(40mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して6-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.07g、0.088ミリモル、44%収率)を黄色がかった半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 293.0 [(M-H)<sup>-</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>4</sub>Oとしての計算値：293.1]；LC/MS保持時間(方法D)：t<sub>R</sub> = 2.24分

20

## 【0728】

## 【化370】



30

パートB：6-(6-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

## 【0729】

6-(5-クロロ-6-フルオロピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.04g、0.136ミリモル)、(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(0.018g、0.136ミリモル)およびNaH(15mg、0.625ミリモル)のテトラヒドロフラン(3mL)中混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を室温に冷却し、珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、6-(6-((S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.005g、0.012ミリモル、8%収率)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 406.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：406.2]；LC/MS保持時間(方法E)：t<sub>R</sub> = 1.68分；LCMS保持時間(方法F)：t<sub>R</sub> = 2.14分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.68(d, J = 2.01Hz, 1H)、8.51(d, J

40

50

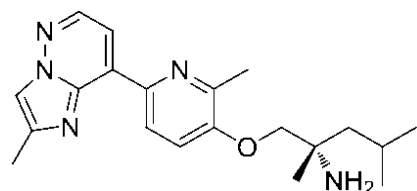
= 1.00 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.97 - 4.03 (m, 2 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 3.73 (dd, J = 9.04, 3.51 Hz, 1 H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 1.76 - 1.82 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.05 (m, 6 H) ppm

【0730】

実施例452

(S)-2,4-ジメチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

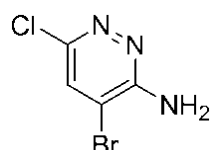
【化371】



10

【0731】

【化372】



20

パートA：4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン

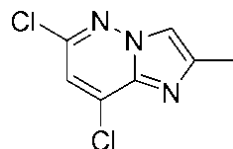
【0732】

6-クロロピリダジン-3-アミン(5.0g、38.6ミリモル)のMeOH(200mL)中溶液に、炭酸水素ナトリウム(6.48g、77ミリモル)を加え、室温で10分間攪拌した。臭素(1.988mL、38.6ミリモル)を該反応混合物に滴下して加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を30の減圧下で濃縮した。該残渣に水(150mL)を加え、該混合物を10分間攪拌した。沈殿した褐色の固体を真空濾過により集め、真空下で一夜乾燥させ、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(3.75g、13.85ミリモル、36%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 208.4; 210.4(ブロモパターン) [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>3</sub>としての計算値：208.0]; LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.58分

30

【0733】

【化373】



パートB：6,8-ジクロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

40

【0734】

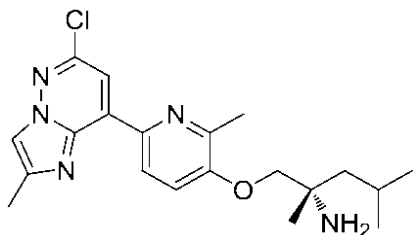
密封した管中の4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(2.5g、11.99ミリモル)に、1-クロロプロパン-2-オン(7.77g、84ミリモル)を加え、該反応混合物を90で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エーテル(100mL)を添加した。沈殿した固体を真空濾過により集め、真空下で乾燥させた。水(10mL)を該固体に添加し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液を添加し、該溶液のpHを9に調整した。沈殿した淡褐色の固体を真空濾過により集め、真空下で一夜乾燥させ、6,8-ジクロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(1.0g、4.21ミリモル、35%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 201.9 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>としての計算値：201.9]; LC/MS保持時間(方法C)：t<sub>R</sub> = 0.

50

75分

【0735】

【化374】



10

パートC：(S)-tert-ブチル (1-(6-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0736】

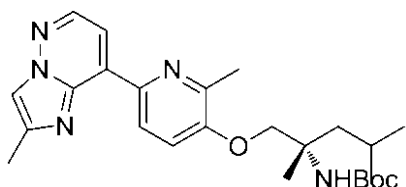
6,8-ジクロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.3g、1.485ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(6-ヨード-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例343の記載と同様の方法にて調製される)(0.666g、1.485ミリモル)、およびヘキサメチルニスズ(0.308mL、1.485ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液を窒素を用いる5分間のフラッシュ処理に付した。Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.086g、0.074ミリモル)を加え、該溶液を再び窒素でさらに5分間フラッシュ処理に付した。反応混合物をマイクロ波にて150℃で90分間加熱した。ついで該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキササン)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(6-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.28g、0.252ミリモル、17%収率)を得た。LCMS(ESI) m/e 488.7[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：488.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 1.04分

20

30

【0737】

【化375】



パートD：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

40

【0738】

(S)-tert-ブチル (1-(6-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.28g、0.255ミリモル)のメタノール(5mL)中溶液に、パラジウム/炭素(0.043g、0.041ミリモル)を加え、該混合物を1atmのH<sub>2</sub>の下で室温にて一夜にわたって攪拌した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床をメタノール(10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.25g、0.228ミリモル、89%収率)を得た。L

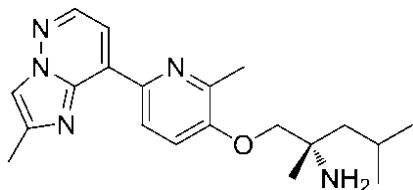
50



CMS (ESI)  $m/e$  454.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：454.2]；LC/MS保持時間(方法G)： $t_R$  = 1.62分

【0739】

【化376】



10

パートE：(S)-2,4-ジメチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

【0740】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(0.25g、0.243ミリモル)のMeOH(2mL)中溶液を0℃に冷却し、1,4-ジオキサン中4M HCl(0.606mL、2.425ミリモル)を加え、室温で攪拌した。該反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL)で抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-((2-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(0.038g、0.107ミリモル、44%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  354.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：354.2]；LC/MS保持時間(方法H)： $t_R$  = 1.48分；LC/MS保持時間(方法I)： $t_R$  = 0.79分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.70(d, J = 8.40 Hz, 1H)、8.42(d, J = 4.80 Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、7.79(d, J = 4.80 Hz, 1H)、7.47(d, J = 8.40 Hz, 1H)、4.04(d, J = 26.40 Hz, 2H)、2.61(s, 3H)、2.51(s, 3H)、1.83-1.90(m, 1H)、1.71-1.76(m, 1H)、1.60-1.64(m, 1H)、1.39(s, 3H)、1.02-1.04(m, 6H) ppm

20

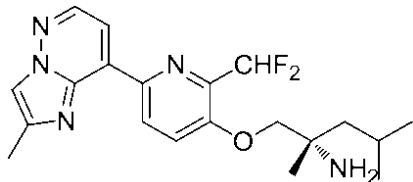
30

【0741】

実施例453

(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

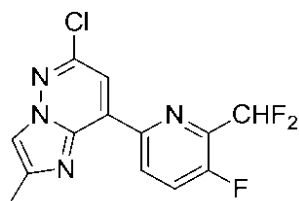
【化377】



40

【0742】

## 【化378】



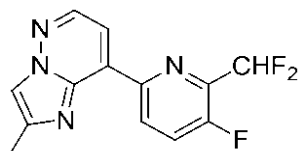
パートA：6-クロロ-8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

## 【0743】

6,8-ジクロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(実施例452の記載に従って調製した)(0.12g、0.594ミリモル)、6-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン(実施例322の記載に従って調製した)(0.134g、0.594ミリモル)、およびヘキサメチルニスズ(0.123mL、0.594ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液を窒素を用いて5分間のフラッシュ処理に付した。Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.034g、0.030ミリモル)を加え、該反応混合物をマイクロ波にて150℃で90分間加熱した。次に該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。該濾液を減圧下で濃縮し、該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)に付して精製し、6-クロロ-8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.04g、0.125ミリモル、21%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 313.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>としての計算値：313.0]；LC/MS保持時間(方法C)：t<sub>R</sub> = 1.09分

## 【0744】

## 【化379】



パートB：8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

## 【0745】

6-クロロ-8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.04g、0.128ミリモル)のMeOH(5mL)中溶液に、パラジウム/炭素(0.022g、0.020ミリモル)を添加した。次に該混合物を1atmのH<sub>2</sub>下にて室温で一夜攪拌した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床をメタノール(20mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.03g、0.075ミリモル、58%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 279.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>としての計算値：279.1]；LC/MS保持時間(方法G)：t<sub>R</sub> = 2.51分

## 【0746】

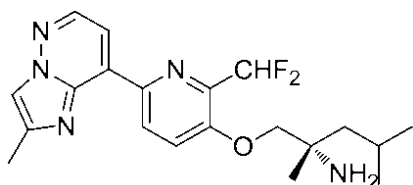
10

20

30

40

## 【化380】



パートC：(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

## 【0747】

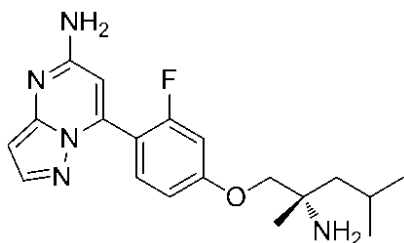
8-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.03g、0.075ミリモル)、(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(9.79mg、0.075ミリモル)、およびNaH(5.97mg、0.149ミリモル)のDMF(3mL)中溶液を室温で一晩攪拌した。ついで該反応混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(20mL)で洗浄した。該濾液を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-1-((2-(ジフルオロメチル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(0.008g、0.020ミリモル、27%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 390.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：390.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 1.65分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 0.84分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>)：9.17(d, J = 8.00Hz, 1H)、8.47(d, J = 4.80Hz, 1H)、7.93-7.98(m, 2H)、7.77(d, J = 9.20Hz, 1H)、7.07(t, J = 108.00Hz, 1H)、4.07-4.18(m, 2H)、2.53(s, 3H)、1.82-1.88(m, 1H)、1.67-1.72(m, 1H)、1.57-1.62(m, 1H)、1.40(s, 3H)、0.99-1.04(m, 6H) ppm

## 【0748】

実施例455

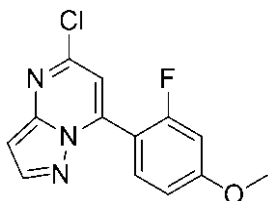
(S)-7-(4-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン

## 【化381】



## 【0749】

## 【化382】



パートA：5-クロロ-7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

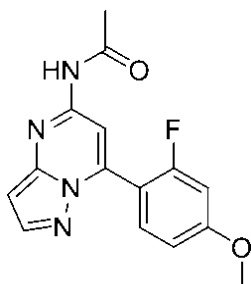
## 【0750】

5,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.5g、2.66ミリモル)、(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(0.452g、2.66ミリモル)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.733g、5.32ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(1mL)中混合物に窒素気体を30分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.217g、0.266ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間バージした。該反応混合物を80℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(50mL)および水(30mL)に溶かした。その二相混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色の固体として得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、5-クロロ-7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.52g、1.873ミリモル、70%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 278.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>3</sub>Oとしての計算値：278.0]；LC/MS保持時間(方法C)：t<sub>R</sub> = 1.05分

10

## 【0751】

## 【化383】



20

パートB：N-(7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

## 【0752】

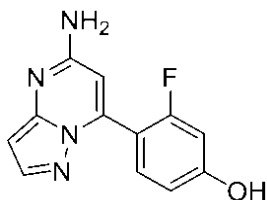
5-クロロ-7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.3g、1.080ミリモル)、アセトアミド(0.077g、1.296ミリモル)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.704g、2.161ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(1mL)中溶液に窒素気体を30分間バージした。PdOAc<sub>2</sub>(0.012g、0.054ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間バージした。反応混合物を100℃で4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(25mL)および水(20mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色の固体として得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、N-(7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.22g、0.667ミリモル、62%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 301.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：301.1]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.21分

30

40

## 【0753】

## 【化384】



パートC：4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロフェノール

## 【0754】

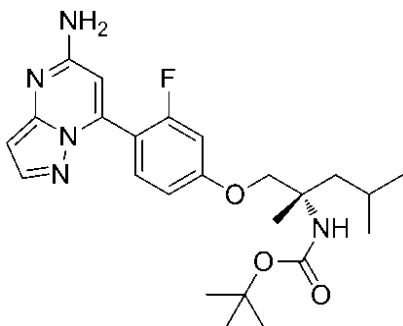
AcOH中HBr(34%)(5mL、92ミリモル)を、N-(7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.15g、0.500ミリモル)含有の丸底フラスコに0で添加した。反応混合物を105で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(5:5mL)で復元し、濾過し、乾燥させて4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロフェノール(0.13g、0.335ミリモル、67%収率)をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 245.0[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値：245.1]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 0.50分

10

## 【0755】

20

## 【化385】



パートD：(S)-tert-ブチル(1-(4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

30

## 【0756】

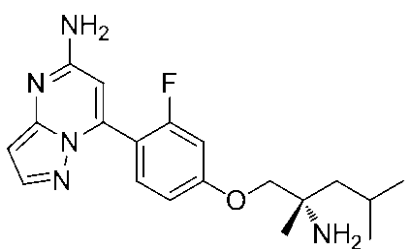
エチル4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロフェノール(0.13g、0.532ミリモル)のDMF(5mL)中溶液を0に冷却した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.221g、1.597ミリモル)を該反応混合物に小分けして添加し、つづいて(S)-tert-ブチル4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート・2,2-ジオキシド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(0.187g、0.639ミリモル)/DMF(1mL)を0でゆっくりと添加した。次に該反応混合物を88で12時間加熱した。該反応混合物を0に冷却し、塩化アンモニウム水溶液(10mL)でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(2x20mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.175ミリモル、33%収率)を褐色の半固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI) m/e 458.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：458.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 2.42分

40

50

【0757】

【化386】



パートE：(S)-7-(4-((2S,4S)-2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-2-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-amine 10

【0758】

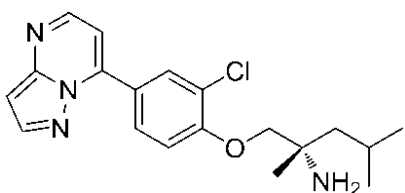
(S)-tert-butyl (1-(4-(5-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-fluorophenoxy)-2,4-dimethylpentan-2-yl)carbamate (20 mg, 0.044 mmol) の0 でのDCM (2 mL) 中溶液に、TFA (0.067 mL, 0.874 mmol) を添加し、その溶液を0 で5分間攪拌させた。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS (方法A) に付して精製し、(S)-7-(4-((2S,4S)-2-amino-2,4-dimethylpentyl)oxy)-2-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-amine (8 mg, 0.022 mmol, 50% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 358.4 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>Oとしての計算値: 358.2]; LC/MS 保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 1.00分; LC/MS 保持時間 (方法I): t<sub>R</sub> = 0.78分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>): 7.80 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 16.80 Hz, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.10 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.04 - 1.09 (m, 6H) ppm 20

【0759】

実施例456

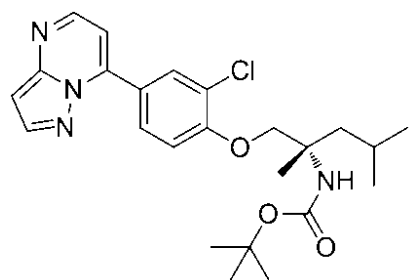
(S)-1-(2-chloro-4-((pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenoxy)-2,4-dimethylpentan-2-yl)amine 30

【化387】



【0760】

【化388】



パートA：(S)-tert-butyl (1-(2-chloro-4-((pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenoxy)-2,4-dimethylpentan-2-yl)carbamate 50

ート

【0761】

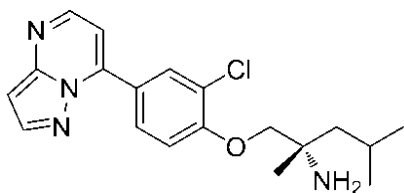
7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン ( 0.05 g、0.326 ミリモル )、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 260、パート A および B の記載に従って調製した ) ( 0.152 g、0.326 ミリモル )、 $Cs_2CO_3$  ( 0.212 g、0.651 ミリモル )、および  $KBr$  ( 0.039 g、0.326 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 10 mL ) および水 ( 1 mL ) 中溶液に窒素気体を 30 分間パージした。PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト ( 0.027 g、0.033 ミリモル ) を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 10 分間パージした。反応混合物を 80 ° で 12 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル ( 30 mL ) および水 ( 30 mL ) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を褐色の固体として得、それ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 ) に付して精製し、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.08 g、0.174 ミリモル、54% 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 459.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> としての計算値 : 459.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 A1 ) : t<sub>R</sub> = 3.28 分

10

20

【0762】

【化389】



パート B : ( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

30

【0763】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0.08 g、0.174 ミリモル ) の 0 ° での DCM ( 2 mL ) 中溶液に、TFA ( 0.269 mL、3.49 ミリモル ) を添加し、該混合物を 0 ° で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS ( 方法 C ) に付して精製し、( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・TFA ( 73.1 mg、0.153 ミリモル、88% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 359.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O としての計算値 : 359.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 I ) : t<sub>R</sub> = 1.22 分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.59 ( d, J = 4.40 Hz, 1 H )、8.40 ( d, J = 2.40 Hz, 1 H )、8.30 ( d, J = 2.40 Hz, 1 H )、8.15 - 8.18 ( m, 1 H )、7.30 - 7.37 ( m, 2 H )、6.83 ( d, J = 2.40 Hz, 1 H )、3.89 - 3.92 ( m, 2 H )、1.79 - 1.86 ( m, 1 H )、1.41 - 1.50 ( m, 2 H )、1.18 ( s, 3 H )、0.92 - 0.95 ( m, 6 H ) ppm

40

【0764】

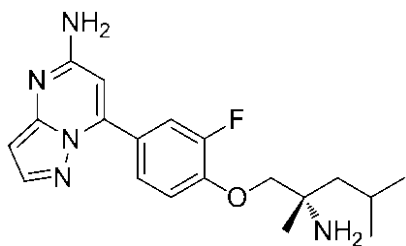
実施例 457

( S ) - 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオ

50

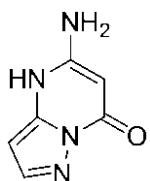
## ロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン

【化390】



【0765】

【化391】



## パートA：5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン

【0766】

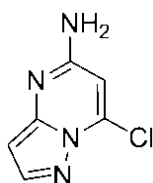
エチル 3-エトキシ-3-イミノプロパノアート・塩酸塩 (5 g、25.6ミリモル) のエタノール (50 mL) 中溶液を 0 に冷却し、それに TEA (3.56 mL、25.6ミリモル) を滴下して加え、該反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。1H-ピラゾール-5-アミン (2.336 g、28.1ミリモル) / エタノール (10 mL) を該反応混合物に滴下して加え、該混合物を 80 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、形成した白色の沈殿物を真空濾過により集め、過剰量の冷却したエタノール (10 mL) で洗浄し、乾燥させて 5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン (2 g、13.32ミリモル、52% 収率) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI)  $m/e$  149.0 [(M-H)<sup>-</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値：149.1]；LC/MS 保持時間 (方法 A 1)： $t_R$  = 0.21 分

10

20

【0767】

【化392】



## パートB：7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン

【0768】

5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7(4H)-オン (2 g、13.32ミリモル) を 0 に冷却し、それに POCl<sub>3</sub> (1.242 mL、13.32ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を 0 で 5 分間、ついで 105 で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、白色の残渣を得た。該残渣を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (pH 約 12) で塩基性にし、酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。酢酸エチル層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (1.5 g、8.90ミリモル、67% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  167.0 [(M-H)<sup>-</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub> としての計算値：167.0]；LC/MS 保持時間 (方法 A 2)： $t_R$  = 0.26 分

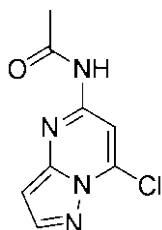
30

40

【0769】



## 【化393】



パートC：N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

10

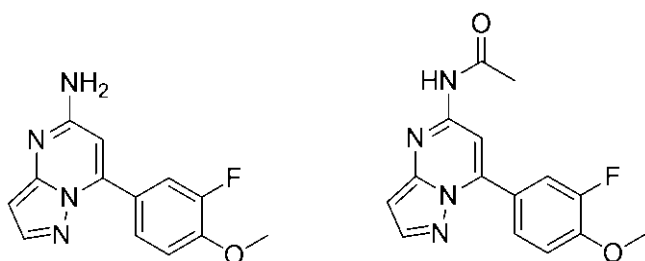
## 【0770】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(0.6g、3.56ミリモル)のDCM(10mL)中溶液を0℃に冷却した。DIPEA(0.622mL、3.56ミリモル)を加え、つづいてAcCl(0.253mL、3.56ミリモル)をゆっくりと添加し、該混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(5mL/15mL)で洗浄し、ついで乾燥させてN-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.7g、3.10ミリモル、87%収率)を褐色の半固体として得、それを精製することなく次の工程に用いた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：11.94(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.88(d, J = 2.40 Hz, 1H)、6.98(d, J = 2.40 Hz, 1H)、2.49(s, 3H) ppm

20

## 【0771】

## 【化394】



30

パートD：N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミドおよび7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン

## 【0772】

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.4g、1.899ミリモル)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(0.323g、1.899ミリモル)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.238g、3.80ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(3mL)中溶液に窒素気体を30分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.155g、0.190ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間バージした。反応混合物を80℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(50mL)および水(40mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、2つの生成物：N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.28g、0.932ミリモル、49%収率)を明黄色の固体として(LCMS(ESI) m/e 301.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：301.1]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.02分)および7-(3-フルオロ-4-メトキ

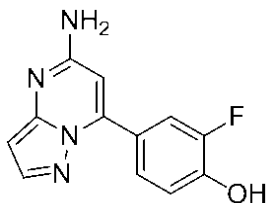
40

50

シフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(0.12g、0.465ミリモル、24%収率)を褐色の固体として(LCMS(ESI) m/e 259.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値:259.1];LC/MS保持時間(方法A1):t<sub>R</sub>=1.90分)得た。

【0773】

【化395】



10

パートE:4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェノール

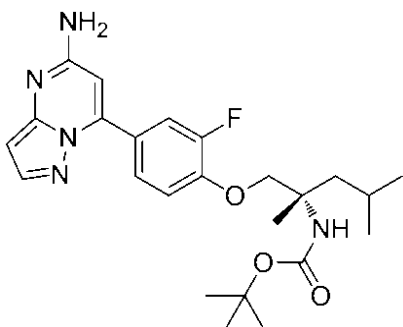
【0774】

N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(0.28g、0.932ミリモル)の溶液を0℃に冷却し、それにHBr/AcOH(34%)(5mL、92ミリモル)を添加した。反応混合物を105℃で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(5:5mL)で復元し、濾過し、乾燥して4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェノール(0.34g、0.390ミリモル、42%収率)をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 245.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値:245.1];LC/MS保持時間(方法A1):t<sub>R</sub>=1.69分

20

【0775】

【化396】



30

パートF:(S)-tert-ブチル(1-(4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0776】

エチル4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェノール(0.34g、0.418ミリモル)のDMF(5mL)中溶液を0℃に冷却した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.173g、1.253ミリモル)を小分けして加え、つづいて(S)-tert-ブチル4-イソブチル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート・2,2-ジオキソド(実施例251、パートA-Eの記載に従って調製した)(0.147g、0.501ミリモル)/DMF(1mL)をゆっくりと添加した。反応混合物を88℃で12時間加熱した。該反応混合物を0℃に冷却し、塩化アンモニウム水溶液(10mL)でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(2x20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(4-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェノキ

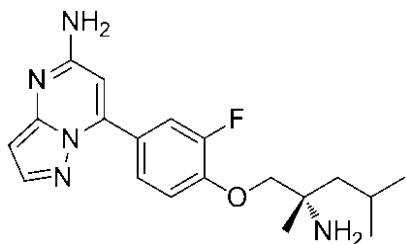
40

50

シ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (0.092 g、0.201 ミリモル、48% 収率) を褐色の半固体として得た。残渣をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI)  $m/e$  458.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値: 458.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A1):  $t_R$  = 2.09 分

【0777】

【化397】



10

パート G: (S) - 7 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 5 - アミン

【0778】

(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (5 - アミノピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (20 mg、0.044 ミリモル) の 0 での DCM (2 mL) 中溶液に、TFA (0.067 mL、0.874 ミリモル) を添加し、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS (方法 A) に付して精製し、(S) - 7 - (4 - ((2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 5 - アミン (2.75 mg、7.69 マイクロモル、18% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  358.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O としての計算値: 358.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H):  $t_R$  = 1.05 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 7.85 - 7.89 (m, 2H)、7.74 - 7.77 (m, 1H)、7.36 (t, J = 17.20 Hz, 1H)、6.39 (s, 1H)、6.11 (s, 1H)、4.16 - 4.25 (m, 2H)、1.82 - 1.87 (m, 2H)、1.68 - 1.71 (m, 1H)、1.49 (s, 3H)、1.04 - 1.09 (m, 6H) ppm

20

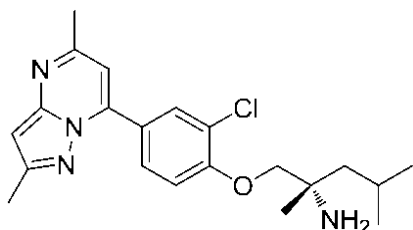
30

【0779】

実施例 459

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((2,5 - ジメチルピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

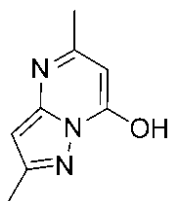
【化398】



40

【0780】

## 【化 3 9 9】



パート A : 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - オール

## 【 0 7 8 1】

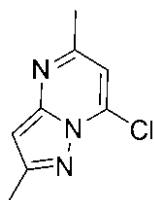
5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1 0 g、1 0 3 ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 1 0 0 m L ) 中溶液に、エチル 3 - オキソブタノアート ( 1 6 . 0 8 g、1 2 4 ミリモル ) を滴下して加え、つづいて AcOH ( 5 . 8 9 m L、1 0 3 ミリモル ) をゆっくりと添加した。反応混合物を 8 0 ° で 1 4 時間加熱した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を氷水と混合した。形成した固体を真空濾過により集め、2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - オール ( 7 . 5 g、4 5 . 5 ミリモル、4 4 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 164.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O としての計算値 : 164.1 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A 1) : t<sub>R</sub> = 0.58 分

10

## 【 0 7 8 2】

## 【化 4 0 0】

20



パート B : 7 - クロロ - 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン

## 【 0 7 8 3】

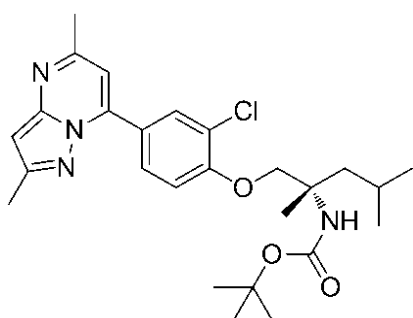
2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - オール ( 3 g、1 8 . 3 8 ミリモル ) を 1 0 0 m L の丸底フラスコに入れ、0 ° に冷却した。POCl<sub>3</sub> ( 1 0 m L、1 0 7 ミリモル ) を滴下して加え、該反応混合物を 0 ° で 5 分間攪拌した。反応混合物を 1 0 5 ° で 1 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、白色の残渣を得た。残渣を 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( pH 約 1 2 ) で塩基性にし、酢酸エチル ( 3 x 2 5 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7 - クロロ - 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン ( 1 . 8 g、9 . 9 1 ミリモル、5 4 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 182.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub> としての計算値 : 182.0 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A 1) : t<sub>R</sub> = 1.77 分

30

## 【 0 7 8 4】

## 【化 4 0 1】

40



パート C : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2,5 - ジメチルピラゾ

50

ロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

【 0785】

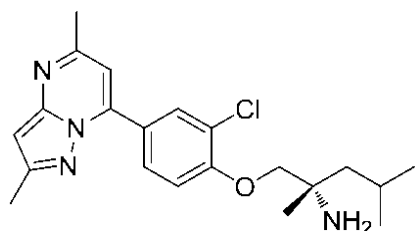
7 - クロロ - 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン ( 0.04 g、0.220 ミリモル)、( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート ( 実施例 260、パート A および B の記載に従って調製した) ( 0.103 g、0.220 ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム ( 0.038 g、0.220 ミリモル)、および KBr ( 0.026 g、0.220 ミリモル) の 1,4 - ジオキササン ( 5 mL ) 中溶液に窒素気体を 30 分間バージした。PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 0.018 g、0.022 ミリモル) を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 10 分間バージした。反応混合物を 100 ° で 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル ( 25 mL ) および水 ( 20 mL ) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル ( 30 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート ( 粗収量) ( 0.064 g、0.131 ミリモル、60% 収率) を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/e 487.2 [ (M+2H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> としての計算値：487.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A1) : t<sub>R</sub> = 2.91 分

10

20

【 0786】

【化 402】



30

パート D : ( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【 0787】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート ( 0.084 g、0.172 ミリモル) の 0 ° での DCM ( 2 mL ) 中溶液に、TFA ( 0.266 mL、3.45 ミリモル) を添加し、該混合物を 0 ° で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS (方法 A) に付して精製し、( S ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2,5 - ジメチルピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ( 52.5 mg、0.134 ミリモル、78% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 387.0 [ (M+2H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O としての計算値：387.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> = 1.68 分 ; LC/MS 保持時間 (方法 I) : t<sub>R</sub> = 1.29 分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) : 8.27 ( d, J = 2.00 Hz, 1H)、8.07 - 8.09 ( m, 1H)、7.35 ( d, J = 8.80 Hz, 1H)、6.97 ( s, 1H)、6.44 ( s, 1H)、4.16 - 4.22 ( m, 2H)、2.62 ( s, 3H)、2.49 ( s, 3H)、1.85 - 1.90 ( m, 2H)、1.67 - 1.72 ( m, 1H)、1.48 ( s, 3H)、1.04 - 1.08 ( m, 6H) ppm

40

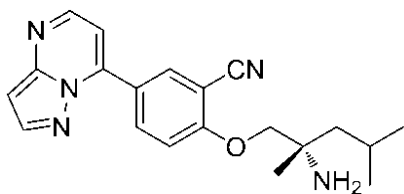
【 0788】

50

## 実施例 460

(S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( ピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ベンゾニトリル

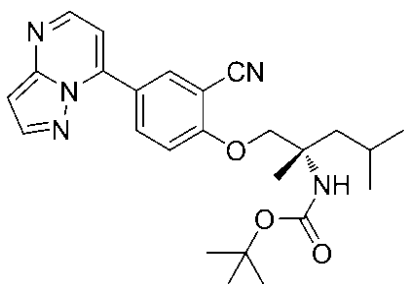
【化 403】



10

【0789】

【化 404】



20

パート A : (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( ピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

【0790】

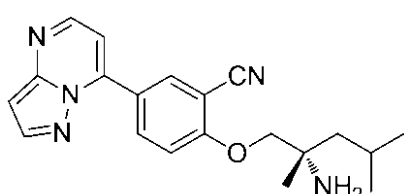
7 - クロロピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン ( 0.04 g、0.260ミリモル )、(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 254、パート B - G にあるように調製された ) ( 0.119 g、0.260ミリモル )、KBr ( 0.031 g、0.260ミリモル )、および三塩基性リン酸カリウム ( 0.045 g、0.260ミリモル ) の 1,4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中溶液に窒素気体を 30 分間パージした。PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ ( 0.021 g、0.026ミリモル ) を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 10 分間パージした。反応混合物を 100 で 12 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル ( 30 mL ) および水 ( 30 mL ) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル ( 25 mL ) で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( ピラゾロ [ 1,5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 粗収量 ) ( 62 mg、0.138ミリモル、53% 収率 ) を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 451.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> ] としての計算値 : 450.2 ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t<sub>R</sub> = 1.09 分

30

40

【0791】

【化 405】



パート B : (S) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - (

50

## ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル

【0792】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例285の記載に従って調製した)(0.06g、0.133ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.206mL、2.67ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル(41.5mg、0.119ミリモル、89%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 350.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:350.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.28分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.05分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.59-8.63(m, 2H)、8.49-8.51(m, 1H)、8.25-8.28(m, 1H)、7.50(d, J = 8.80Hz, 1H)、7.22(d, J = 4.40Hz, 1H)、6.82-6.85(m, 1H)、4.35-4.47(m, 2H)、1.88-1.98(m, 2H)、1.73-1.77(m, 1H)、1.56(s, 3H)、1.06-1.11(m, 6H) ppm

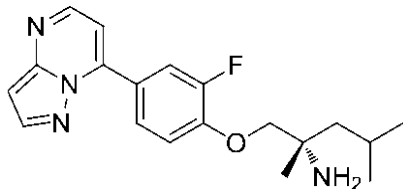
10

【0793】

実施例461

(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

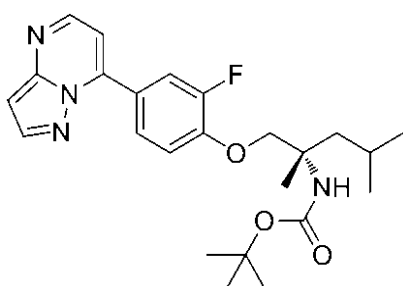
【化406】



20

【0794】

【化407】



30

パートA: (S)-tert-ブチル (1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0795】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.04g、0.260ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例253、パートBにあるように調製された)(0.118g、0.260ミリモル)、KBr(0.031g、0.260ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(0.045g、0.260ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液に窒素気体を10分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.

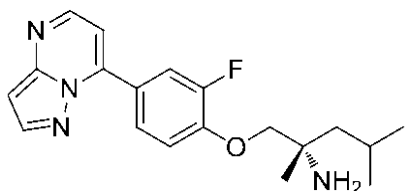
40

50

0.21 g、0.026ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物を88 で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次に酢酸エチル(30 mL)および水(30 mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物(S)-tert-ブチル(1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(62 mg、0.098ミリモル、38%収率)をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 443.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:443.2]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 2.33分

【0796】

【化408】



パートB:(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【0797】

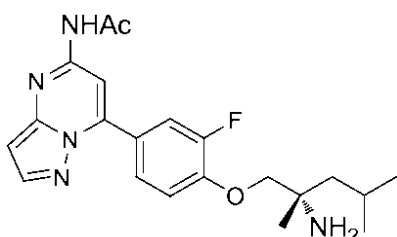
(S)-tert-ブチル(1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(50 mg、0.113ミリモル)の0 でのDCM(2 mL)中溶液に、TFA(0.174 mL、2.260ミリモル)を添加し、該混合物を0 で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-1-(2-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(15.3 mg、0.044、39%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 343.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値:343.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.29分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.09分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.55(d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.22(d, J = 2.40 Hz, 1H)、8.11-8.15(m, 1H)、7.97-8.00(m, 1H)、7.38(t, J = 17.60 Hz, 1H)、7.16(d, J = 4.80 Hz, 1H)、6.79(d, J = 2.40 Hz, 1H)、4.15-4.25(m, 2H)、1.80-1.89(m, 2H)、1.65-1.69(m, 1H)、1.46(s, 3H)、1.02-1.07(m, 6H) ppm

【0798】

実施例463

(S)-N-(7-(4-(2-(2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

【化409】



【0799】

10

20

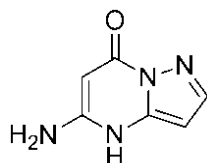
30

40

50



【化 4 1 0】



パート A : 5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 ( 4 H ) - オン

【 0 8 0 0】

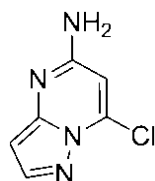
エチル 3 - エトキシ - 3 - イミノプロパノアート・塩酸塩 ( 5 g、2 5 . 6 ミリモル ) のエタノール ( 5 0 m L ) 中溶液を 0 に冷却した。T E A ( 3 . 5 6 m L、2 5 . 6 ミリモル ) を滴下して加え、該反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 . 3 3 6 g、2 8 . 1 ミリモル ) / エタノール ( 1 0 m L ) を該反応混合物に滴下して加え、該混合物を加熱して 1 6 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却させ、形成した白色の沈殿物を真空濾過により集めた。その白色の固体を過剰量の冷エタノール ( 1 0 m L ) で洗浄し、乾燥させて 5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 ( 4 H ) - オン ( 2 g、1 3 . 3 2 ミリモル、5 2 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。L C M S ( E S I ) m / e 1 4 9 . 0 [ ( M - H ) <sup>-</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値 : 1 4 9 . 1 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 2 1 分

10

【 0 8 0 1】

20

【化 4 1 1】



パート B : 7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン

【 0 8 0 2】

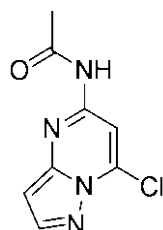
5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 ( 4 H ) - オン ( 2 g、1 3 . 3 2 ミリモル ) を 1 0 0 m L の丸底フラスコに入れ、0 に冷却した。P O C l<sub>3</sub> ( 1 . 2 4 2 m L、1 3 . 3 2 ミリモル ) を滴下して加え、該反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 1 0 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して白色の残渣を得た。該残渣を 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( p H 約 1 2 ) で塩基性にし、酢酸エチル ( 3 x 2 5 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン ( 1 . 5 g、8 . 9 0 ミリモル、6 7 % 収率 ) をオフホワイトの固体として得た。L C M S ( E S I ) m / e 1 6 7 . 0 [ ( M - H ) <sup>-</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C l N<sub>4</sub> としての計算値 : 1 6 7 . 0 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 2 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 6 分

30

【 0 8 0 3】

【化 4 1 2】

40



パート C : N - ( 7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド

【 0 8 0 4】

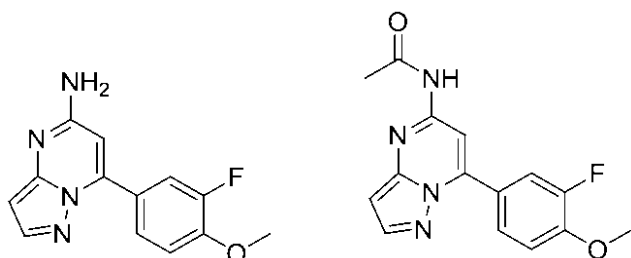
50

7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン ( 0. 6 g、3. 5 6 ミリモル ) の D C M ( 1 0 m L ) 中溶液を 0 に冷却した。D I P E A ( 0. 6 2 2 m L、3. 5 6 ミリモル ) を加え、つづいて A c C l ( 0. 2 5 3 m L、3. 5 6 ミリモル ) をゆっくりと添加し、該混合物を 0 で 1 0 分間、次に室温で 1 2 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。固形残渣を酢酸エチル / 石油エーテル ( 5 m L / 1 5 m L ) で洗浄し、乾燥させて N - ( 7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド ( 0. 7 g、3. 1 0 ミリモル、8 7 % 収率 ) を褐色の半固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。4 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> : 1 1. 9 4 ( s, 1 H)、8. 3 1 ( s, 1 H)、7. 8 8 ( d, J = 2. 4 0 H z, 1 H)、6. 9 8 ( d, J = 2. 4 0 H z, 1 H)、2. 4 9 ( s, 3 H) p p m

10

【 0 8 0 5 】

【 化 4 1 3 】



パート D : N - ( 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミドおよび 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン

20

【 0 8 0 6 】

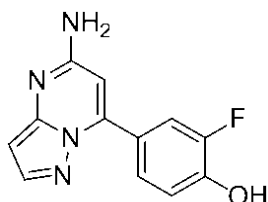
N - ( 7 - クロロピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド ( 0. 4 g、1. 8 9 9 ミリモル )、( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ボロン酸 ( 0. 3 2 3 g、1. 8 9 9 ミリモル )、および C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1. 2 3 8 g、3. 8 0 ミリモル ) の 1, 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 3 m L ) 中溶液に窒素気体を 3 0 分間バージした。P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> アダクト ( 0. 1 5 5 g、0. 1 9 0 ミリモル ) を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 1 0 分間バージした。反応混合物を 8 0 で 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル ( 5 0 m L ) および水 ( 4 0 m L ) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( E t O A c / 石油エーテル ) に付して精製し、2 つの生成物 : N - ( 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド ( 0. 2 8 g、0. 9 3 2 ミリモル、4 9 % 収率 ) を明黄色の固体として ( L C M S ( E S I ) m / e 3 0 1. 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> としての計算値 : 3 0 1. 1 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t <sub>R</sub> = 2. 0 2 分 ) および 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - アミン ( 0. 1 2 g、0. 4 6 5 ミリモル、2 4 % 収率 ) を褐色の固体として ( L C M S ( E S I ) m / e 2 5 9. 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F N <sub>4</sub> O としての計算値 : 2 5 9. 1 ] ; L C / M S 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t <sub>R</sub> = 1. 9 0 分 ) 得た。

30

40

【 0 8 0 7 】

【 化 4 1 4 】



50

パートE：4 - (5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フル  
オロフェノール

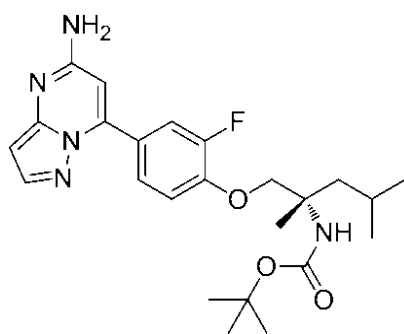
【0808】

N - (7 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル)アセトアミド (0.28 g、0.932ミリモル)を100 mLの丸底フラスコに入れ、0 に冷却し、HBr / AcOH (34%) (5 mL、92ミリモル)を添加した。該反応混合物を105 で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / 石油エーテル (5 mL / 5 mL)で復元し、濾過し、乾燥させて4 - (5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フルオロフェノール (0.34 g、0.390ミリモル、42%収率)をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI) m/e 245.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値：245.1] ; LC/MS保持時間 (方法A1) : t<sub>R</sub> = 1.69分

10

【0809】

【化415】



20

パートF：(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

【0810】

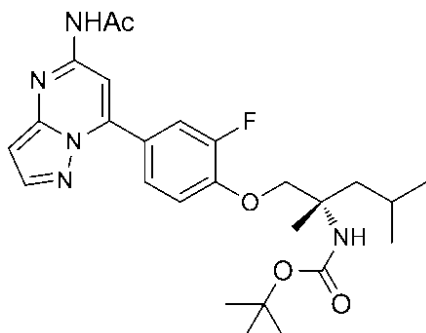
エチル 4 - (5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フルオロフェノール (0.34 g、0.418ミリモル)のDMF (5 mL)中溶液を0 に冷却した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.173 g、1.253ミリモル)を小分けして加え、つづいて(S) - tert - ブチル 4 - イソブチル - 4 - メチル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート・2, 2 - ジオキシド (実施例251、パートA - Eの記載に従って調製した) (0.147 g、0.501ミリモル)のDMF (1 mL)中溶液をゆっくりと添加した。該反応混合物を88 で12時間加熱した。反応混合物を0 に冷却し、塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)でクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル (2 x 20 mL)で抽出した。酢酸エチル層を水 (2 x 20 mL)およびブライン (10 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (5 - アミノピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.092 g、0.201ミリモル、48%収率)を褐色の半固体として得た。残渣をさらに精製することなく次に進めた。LCMS (ESI) m/e 458.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：458.2] ; LC/MS保持時間 (方法A1) : t<sub>R</sub> = 2.09分

30

40

【0811】

## 【化 4 1 6】



10

パート G : ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 5 - アセトアミドピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート

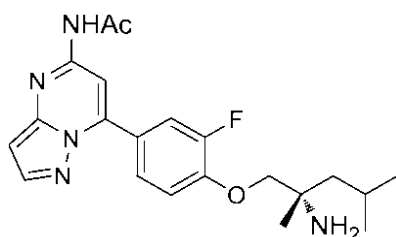
## 【 0 8 1 2 】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 5 - アミノピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 5 g 、 0 . 1 0 9 ミリモル ) のピリジン ( 2 m L ) 中溶液を 0 に冷却し、AcCl ( 7 . 7 7 μ l 、 0 . 1 0 9 ミリモル ) を滴下して加えた。該反応混合物を 0 で 1 0 分間攪拌させ、次に室温で 4 時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。該残渣を酢酸エチル ( 2 0 m L ) および水 ( 2 0 m L ) に溶かした。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 5 - アセトアミドピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 5 5 ミリモル、51% 収率 ) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 500.2 [ (M + H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> としての計算値 : 500.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 A 1) : t<sub>R</sub> = 2.54 分

20

## 【 0 8 1 3 】

## 【化 4 1 7】



30

パート H : ( S ) - N - ( 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド

## 【 0 8 1 4 】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 5 - アセトアミドピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 2 m g 、 0 . 0 4 8 ミリモル ) の 0 での DCM ( 2 m L ) 中溶液に、TFA ( 0 . 0 7 4 m L 、 0 . 9 5 8 ミリモル ) を添加し、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性 LC/MS (方法 A) に付して精製し、( S ) - N - ( 7 - ( 4 - ( ( 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) アセトアミド ( 2 m g . 5 . 0 1 マイクロモル、10% 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 400.0 [ (M + H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> としての計算値 : 400.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法 H) : t<sub>R</sub> =

40

50

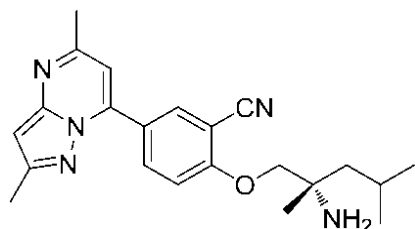
1.14分；LC/MS保持時間（方法I）： $t_R = 1.11$ 分； $^1\text{H}$  NMR（400 MHz、メタノール- $d_4$ ）：8.09（d， $J = 2.40$  Hz，1H）、8.02 - 8.05（m，1H）、7.98（s，1H）、7.85 - 7.89（m，1H）、7.38（t， $J = 17.20$  Hz，1H）、6.50（d， $J = 2.00$  Hz，1H）、4.14 - 4.24（m，2H）、2.23（s，3H）、1.79 - 1.88（m，2H）、1.64 - 1.69（m，1H）、1.46（s，3H）、1.02 - 1.07（m，6H）ppm

【0815】

実施例464

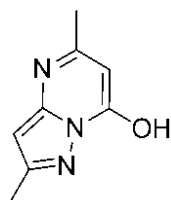
(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化418】



【0816】

【化419】



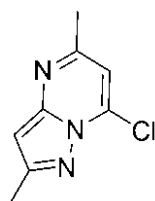
パートA：2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール

【0817】

5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン（10g、103ミリモル）の1,4-ジオキサン（100mL）中溶液に、エチル 3-オキソブタノアート（16.08g、124ミリモル）を滴下して加え、つづいてAcOH（5.89mL、103ミリモル）をゆっくりと添加した。反応混合物を80℃で14時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を氷水と混合し、オフホワイト色の固体として得、それを真空濾過により集め、乾燥させて2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール（7.5g、45.5ミリモル、44%収率）を得た。LC/MS（ESI）m/e 164.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Oとしての計算値：164.1]；LC/MS保持時間（方法A1）： $t_R = 0.58$ 分

【0818】

【化420】



パートB：7-クロロ-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0819】

2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール（3g、18.38ミリモル）を100mLの丸底フラスコに入れ、0℃に冷却した。POCl<sub>3</sub>（10mL、107ミリモル）を滴下して加え、該反応混合物を0℃で5分間攪拌した。該反応混合物

10

20

30

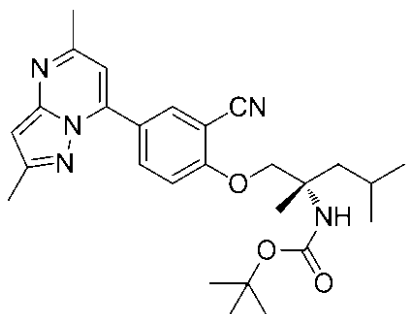
40

50

を 105 で 12 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、白色の残渣を得た。該残渣を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (pH 約 12) で塩基性にし、酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。酢酸エチル層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 7-クロロ-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.8 g、9.91 ミリモル、54% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  182.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_3$  としての計算値: 182.0]; LC/MS 保持時間 (方法 A1):  $t_R = 1.77$  分

【0820】

【化421】



10

パート C: (S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

20

【0821】

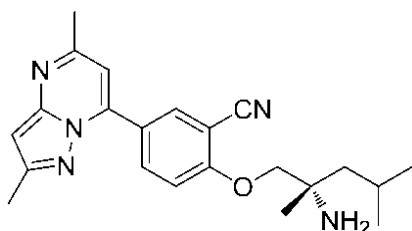
7-クロロ-2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.04 g、0.220 ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (実施例 254、パート B-G にあるように調製された) (0.101 g、0.220 ミリモル)、三塩基性リン酸カリウム (0.038 g、0.220 ミリモル)、および KBr (0.026 g、0.220 ミリモル) の 1,4-ジオキサソ (5 mL) 中溶液に窒素気体を 30 分間バージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクト (0.018 g、0.22 ミリモル) を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 10 分間バージした。該反応混合物を 100 で 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート (52 mg、0.109 ミリモル、49% 収率) を得た。LCMS (ESI)  $m/e$  478.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$  としての計算値: 478.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A1):  $t_R = 2.66$  分

30

40

【0822】

【化422】



パート D: (S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(

50

## 2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル

【0823】

(S)-tert-ブチル (1-(2-シアノ-4-(2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(52 mg、0.109ミリモル)の0 でのDCM(2 mL)中溶液に、TFA(0.168 mL、2.178ミリモル)を添加し、該混合物を0 で5分間攪拌した。該反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2,5-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル(12.3 mg、0.032ミリモル、30%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 378.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:378.0]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 1.38分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.31分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.52(d, J = 2.00 Hz, 1H)、8.40-8.43(m, 1H)、7.44(d, J = 9.20 Hz, 1H)、7.02(s, 1H)、6.45(s, 1H)、4.16-4.22(m, 2H)、2.63(s, 3H)、2.50(s, 3H)、1.76-1.89(m, 2H)、1.63-1.68(m, 1H)、1.42(s, 3H)、1.04-1.07(m, 6H) ppm

10

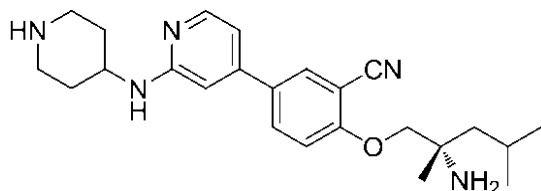
【0824】

実施例466

(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-5-(2-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル

20

【化423】



30

【0825】

【化424】



パートA: tert-ブチル 4-(4-クロロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0826】

2-プロモ-4-クロロピリジン(0.05 g、0.260ミリモル)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.062 g、0.312ミリモル)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.062 g、0.312ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.169 g、0.520ミリモル)およびBINAP(0.162 g、0.260ミリモル)のトルエン(5 mL)中混合物に窒素気体を30分間パージした。PdOAc<sub>2</sub>(0.058 g、0.260ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージし、該混合物を80 で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(25 mL)および水(20 mL)で希釈し、二相混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土床を酢酸エチル(50 mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、tert-

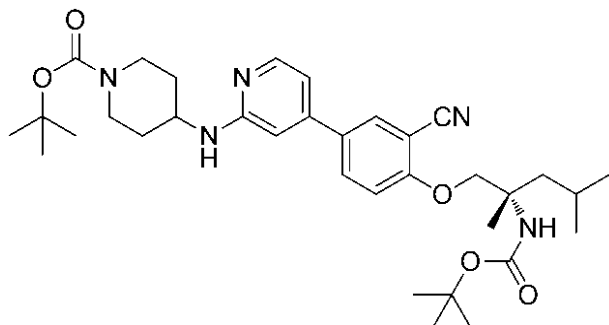
40

50

ブチル 4 - ( ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 32 mg、0.103ミリモル、40%収率 ) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  312.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ] としての計算値 : 312.1 ; LC/MS 保持時間 (方法 A1) :  $t_R$  = 2.63分

【0827】

【化425】



10

パート B : (S) - tert - ブチル 4 - ( ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - シアノフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【0828】

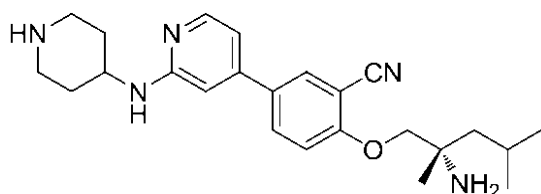
tert - ブチル 4 - ( ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 0.05 g、0.160ミリモル )、(S) - tert - ブチル ( 1 - ( 2 - シアノ - 4 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 254、パート B - G にあるように調製 ) ( 0.088 g、0.192ミリモル ) および三塩基性リン酸カリウム ( 0.085 g、0.401ミリモル ) の THF ( 5 mL ) および水 ( 0.5 mL ) 中混合物に窒素気体を 30 分間パージした。XPhos 第 2 世代プレ触媒 ( 7.43 mg、0.024ミリモル ) を該反応混合物に添加し、その溶液に再び窒素気体をさらに 10 分間パージした。該反応混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 30 mL ) および水 ( 30 mL ) に溶かした。二相混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル ( 50 mL ) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル 4 - ( ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - シアノフェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 80 mg、0.026ミリモル、16%収率 ) を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI)  $m/e$  608.4 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> ] としての計算値 : 608.4 ; LC/MS 保持時間 (方法 B) :  $t_R$  = 3.51分

20

30

【0829】

【化426】



40

パート C : (S) - 2 - ( 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 5 - ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル

【0830】

(S) - tert - ブチル 4 - ( ( 4 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2,4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 3 - シアノフェニル ) ピリジン - 2 -

50



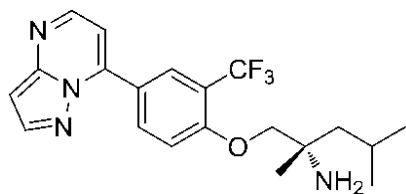
イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(60mg、0.099ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.152mL、1.974ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-5-(2-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル(17mg、0.023ミリモル、23%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 408.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:408.3];LC/MS保持時間(方法H):t<sub>R</sub>=0.95分;LC/MS保持時間(方法I):t<sub>R</sub>=0.66分;<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>):8.02-8.05(m,2H)、7.96-7.99(m,1H)、7.37(d,J=8.80Hz,1H)、6.85-6.87(m,1H)、6.78(s,1H)、4.25-4.30(m,2H)、3.45-3.51(m,2H)、3.13-3.20(m,2H)、2.24-2.29(m,2H)、1.86-1.99(m,3H)、1.69-1.78(m,3H)、1.53(s,3H)、1.03-1.08(m,6H)ppm

【0831】

実施例467

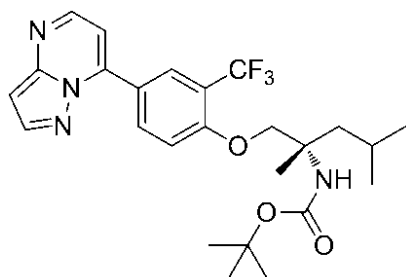
(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【化427】



【0832】

【化428】



パートA:(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0833】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.15g、0.977ミリモル)、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.588g、1.172ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.955g、2.93ミリモル)、およびKBr(0.116g、0.977ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.080g、0.098ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。該反応混合物を80で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(50mL)および水(40mL)に溶かした。その二相

10

20

30

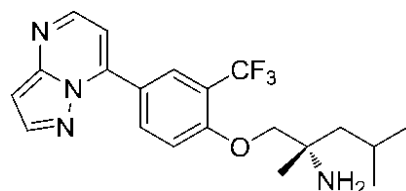
40

50

の混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土を酢酸エチル（50 mL）で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0 - 30% 酢酸エチル / 石油エーテル）に付して精製し、(S) - tert - ブチル（2,4 - ジメチル - 1 - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート（0.13 g、0.264 ミリモル、27% 収率）をオフホワイトの半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 493.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ としての計算値：493.2]；LC/MS 保持時間（方法 B）： $t_R = 1.27$ 分

【0834】

【化429】



パート B：(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン

【0835】

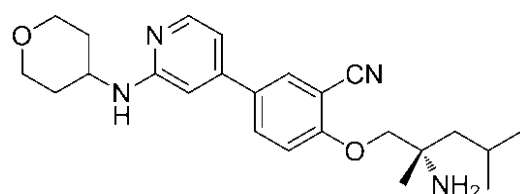
(S) - tert - ブチル（2,4 - ジメチル - 1 - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート（0.06 g、0.122 ミリモル）の 0 での DCM（2 mL）中溶液に、TFA（0.188 mL、2.436 ミリモル）を添加し、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。該反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS（方法 A）に付して精製し、(S) - 2,4 - ジメチル - 1 - (4 - (ピラゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン・TFA（9 mg、0.018 ミリモル、15% 収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 393.0 [(M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ としての計算値：393.2]；LC/MS 保持時間（方法 H）： $t_R = 1.67$ 分；LC/MS 保持時間（方法 I）： $t_R = 1.27$ 分；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>）：8.54 - 8.57 (m, 2H)、8.40 - 8.42 (m, 1H)、8.23 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 9.20 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、4.10 - 4.17 (m, 2H)、1.82 - 1.88 (m, 1H)、1.58 - 1.76 (m, 2H)、1.38 (s, 3H)、0.99 - 1.03 (m, 6H) ppm

【0836】

実施例 468

(S) - 2 - (2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチルオキシ) - 5 - (2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ベンゾニトリル

【化430】



【0837】

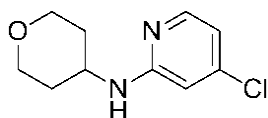
10

20

30

40

## 【化431】



パートA：4-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン

## 【0838】

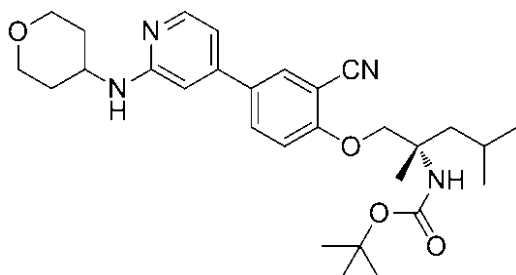
2-プロモ-4-クロロピリジン(0.5g、2.60ミリモル)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.315g、3.12ミリモル)、 $Cs_2CO_3$ (1.693g、5.20ミリモル)およびBINAP(1.618g、2.60ミリモル)のトルエン(30mL)中混合物に窒素気体を30分間パージし、PdOAc<sub>2</sub>(0.583g、2.60ミリモル)を添加した。反応混合物に再び窒素気体を別に10分間パージし、80℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(25mL)および酢酸エチル(20mL)で希釈した。二相混合液を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-30%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、4-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン(150mg、0.705ミリモル、27%収率)を無色の油として得た。LCMS(ESI) m/e 213.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{10}H_{14}ClN_2O$ としての計算値：213.1]；LC/MS保持時間(方法A1)： $t_R = 2.48$ 分

10

20

## 【0839】

## 【化432】



30

パートB：(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0840】

4-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン(0.04g、0.188ミリモル)、(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例254、パートB-Gにあるように調製された)(0.103g、0.226ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(0.033g、0.188ミリモル)のTHF(5mL)および水(3mL)中溶液に窒素を5分間パージした。XPhos第2世代プレ触媒(8.72mg、0.028ミリモル)を窒素下で反応混合物に添加した。反応混合物に再び窒素気体を10分間パージし、70℃で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水(30mL)および酢酸エチル(30mL)で希釈した。二相の層を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(60mg、0.118ミリモル、63%収率)

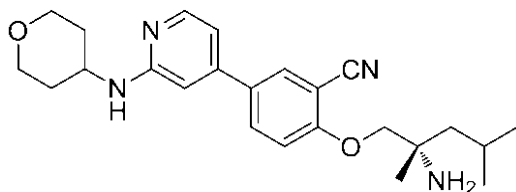
40

50

を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI)  $m/e$  509.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>としての計算値：509.3]；LC/MS保持時間(方法C)： $t_R$  = 1.28分

【0841】

【化433】



10

パートC：(S)-2-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル

【0842】

(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(60mg、0.118ミリモル)の0でのジクロロメタン(2mL)中溶液に、TFA(0.182mL、2.359ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル(64.1mg、0.099ミリモル、84%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/e$  409.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：409.2]；LC/MS保持時間(方法H)： $t_R$  = 1.35分；LC/MS保持時間(方法I)： $t_R$  = 0.82分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：8.19(d, J = 2.40Hz, 1H)、8.09-8.11(m, 1H)、7.92(d, J = 6.40Hz, 1H)、7.45(d, J = 8.80Hz, 1H)、7.16-7.20(m, 2H)、4.33(s, 2H)、3.98-4.03(m, 2H)、3.90-3.96(m, 1H)、3.54-3.60(m, 2H)、1.86-2.04(m, 4H)、1.65-1.75(m, 3H)、1.54(s, 3H)、1.03-1.08(m, 6H) ppm

20

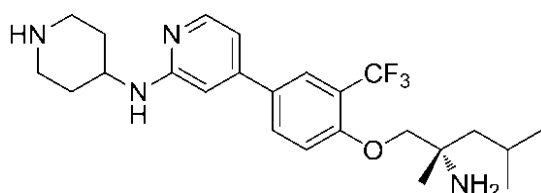
30

【0843】

実施例470

(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン

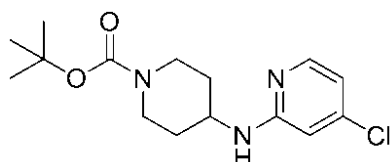
【化434】



40

【0844】

【化435】



パートA：tert-ブチル 4-((4-クロロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン

50

- 1 - カルボキシラート

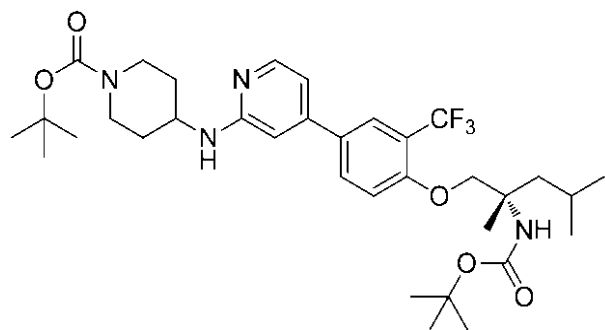
【0845】

2 - ブロモ - 4 - クロロピリジン (0.05 g、0.260ミリモル)、tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシラート (0.062 g、0.312ミリモル)、tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシラート (0.062 g、0.312ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.169 g、0.520ミリモル)、およびBINAP (0.162 g、0.260ミリモル)のトルエン (5 mL) 中混合物に窒素気体を30分間パージした。PdOAc<sub>2</sub> (0.058 g、0.260ミリモル)を反応混合物に加え、該溶液に再び窒素気体を別に10分間パージした。反応混合物を80 °Cで12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) および酢酸エチル (25 mL) で希釈した。二相混合液を珪藻土に通して濾過した。該珪藻土を酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の残渣を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 - 30 %石油エーテル / 酢酸エチル) に付して精製し、tert - ブチル 4 - ((4 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (32 mg、0.103ミリモル、40 % 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI) m/e 312.2 [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 312.1]; LC/MS 保持時間 (方法 A 1): t<sub>R</sub> = 2.63分

10

【0846】

【化436】



20

パート B: (S) - tert - ブチル 4 - ((4 - ((4 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

30

【0847】

tert - ブチル 4 - ((4 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (0.035 g、0.112ミリモル)、(S) - tert - ブチル (2, 4 - ジメチル - 1 - ((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 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 255、パート A および B の記載に従って調製した) (0.067 g、0.134ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (0.112 mL、0.559ミリモル) の THF (5 mL) 中溶液に窒素気体を30分間パージした。XPhos 第2世代プレ触媒 (15 mg、0.049ミリモル) を該反応混合物に添加し、該溶液に再び窒素気体をさらに10分間にわたってパージした。該反応混合物を70 °Cで12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物の (S) - tert - ブチル 4 - ((4 - ((4 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (60 mg、0.092ミリモル、82 % 収率) を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 651.4 [(M + H

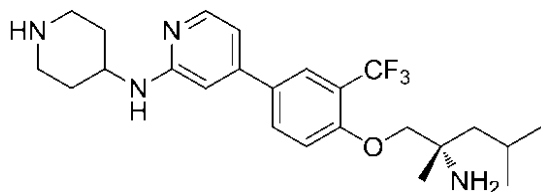
40

50

)<sup>+</sup>、C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>としての計算値：651.4]；LC/MS保持時間（方法C）：t<sub>R</sub> = 1.42分

【0848】

【化437】



10

パートC：(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン

【0849】

(S)-tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(30mg、0.046ミリモル)の0でのジクロロメタン(2mL)中溶液に、TFA(0.071mL、0.922ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-4-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミン(1.5mg、1.94マイクロモル、4%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 451.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：451.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 1.21分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 0.93分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：8.02 - 8.08 (m, 3H)、7.47 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.14 - 7.18 (m, 2H)、4.26 - 4.34 (m, 2H)、4.09 - 4.13 (m, 1H)、3.50 - 3.56 (m, 2H)、3.15 - 3.24 (m, 2H)、2.30 - 2.34 (m, 2H)、1.85 - 1.93 (m, 4H)、1.72 - 1.77 (m, 1H)、1.55 (s, 3H)、1.03 - 1.08 (m, 6H) ppm

20

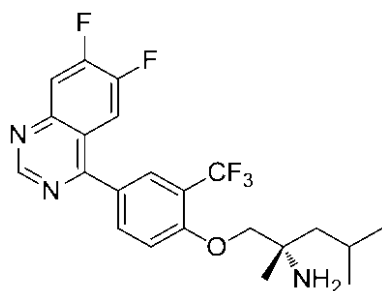
30

【0850】

実施例471

(S)-1-(4-(6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

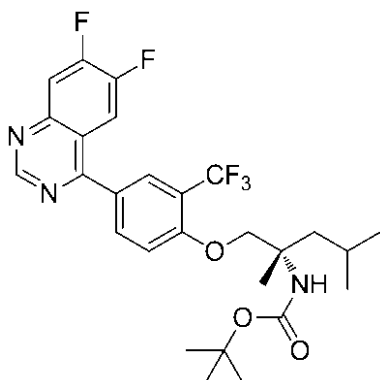
【化438】



40

【0851】

## 【化 4 3 9】



10

パート A : ( S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イルカルバマート

## 【 0 8 5 2】

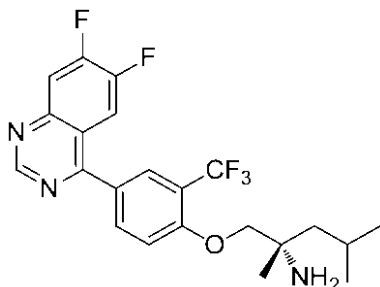
4 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン ( 0 . 0 4 g 、 0 . 1 9 9 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 5 、 パート A および B の記載に従って調製した ) ( 0 . 1 2 0 g 、 0 . 2 3 9 ミリモル ) 、 三塩基性リン酸カリウム ( 0 . 1 2 7 g 、 0 . 5 9 8 ミリモル ) および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル ( 0 . 0 4 1 g 、 0 . 1 0 0 ミリモル ) のトルエン ( 4 m L ) 中混合物に窒素気体を 3 0 分間パージし、 Pd <sub>2</sub> ( dba ) <sub>3</sub> ( 0 . 0 4 6 g 、 0 . 0 5 0 ミリモル ) を加えた。反応混合物に再び窒素気体を 1 0 分間パージし、マイクロ波にて 1 1 0 で 1 . 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 ( 2 0 m L ) および酢酸エチル ( 2 0 m L ) で希釈した。二相混合液を珪藻土に通して濾過した。該珪藻土を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、 Na <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル 1 - ( 4 - ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イルカルバマート ( 5 2 m g 、 0 . 0 9 6 ミリモル、 4 8 % 収率 ) を褐色の固体として得た。その固体をさらに精製することなく次に持ち越した。 LCMS ( ESI ) m / e 5 4 0 . 2 [ ( M + H ) <sup>+</sup>、 C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> としての計算値 : 5 4 0 . 2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 A 1 ) : t <sub>R</sub> = 3 . 1 1 分

20

30

## 【 0 8 5 3】

## 【化 4 4 0】



40

パート B : ( S ) - 1 - ( 4 - ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

## 【 0 8 5 4】

( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 2 , 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 2 m g 、 0 . 0 9 6 ミリモル ) の 0 でのジクロロメタン ( 2 m L ) 中溶液に、 TFA ( 0 . 1 4 9 m L 、 1 . 9 2 8 ミリモル ) を添加し、該混合物を 0 で 5 分間攪

50

拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法C)に付して精製し、(S)-1-(4-(6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(1.5 mg、0.003ミリモル、3%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 440.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>Oとしての計算値: 440.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.02分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.46分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 9.29(s, 1H)、8.08-8.14(m, 2H)、7.96-8.01(m, 2H)、7.49(d, J = 8.80 Hz, 1H)、4.18-4.25(m, 2H)、1.76-1.89(m, 2H)、1.64-1.69(m, 1H)、1.45(s, 3H)、1.05-1.08(m, 6H) ppm

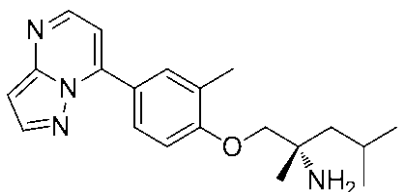
10

【0855】

実施例472

(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

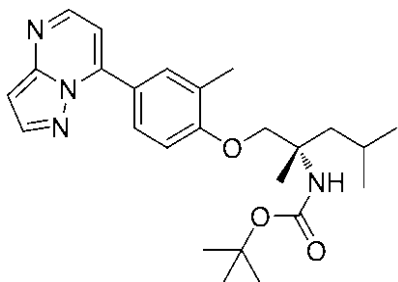
【化441】



20

【0856】

【化442】



30

パートA: (S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0857】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.05 g、0.326ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-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)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例259、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.146 g、0.326ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.212 g、0.651ミリモル)、およびKBr(0.039 g、0.326ミリモル)の1,4-ジオキサン(10 mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.027 g、0.033ミリモル)を反応混合物に添加し、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。該反応混合物を80 °Cで12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30 mL)および水(30 mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過した。その珪藻土を酢酸エチル(50 mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-40% EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピ

40

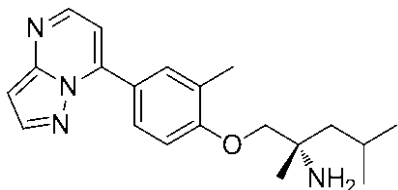
50



ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(40mg、0.091ミリモル、28%収率)を明黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 439.4 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:439.3]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 2.60分

【0858】

【化443】



10

パートB: (S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【0859】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(35mg、0.080ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.123mL、1.596ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法C)に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン・TFA(11mg、0.024ミリモル、30%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 339.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:339.2]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.03分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.52(d, J = 4.40Hz, 1H)、8.19(d, J = 2.40Hz, 1H)、7.99-8.04(m, 2H)、7.09-7.16(m, 2H)、6.76(d, J = 2.40Hz, 1H)、4.02-4.09(m, 2H)、2.40(s, 3H)、1.75-1.88(m, 2H)、1.61-1.66(m, 1H)、1.42(s, 3H)、1.00-1.05(m, 6H) ppm

20

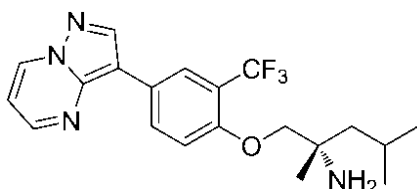
30

【0860】

実施例473

(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

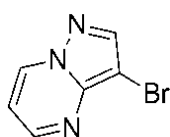
【化444】



40

【0861】

【化445】



パートA: 3-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0862】

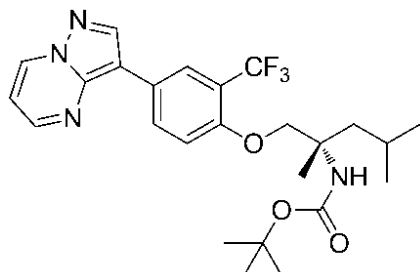
ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1g、8.39ミリモル)のアセトニトリル(5m

50

L) 中溶液に、NBS (1.494 g、8.39ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-30%石油エーテル/EtOAc)に付して精製し、3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(1.2 g、6.06ミリモル、72%収率)を褐色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 198.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>3</sub>としての計算値:198.0]; LC/MS保持時間(方法A2): t<sub>R</sub> = 1.43分

【0863】

【化446】



10

パートB: (S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

【0864】

20

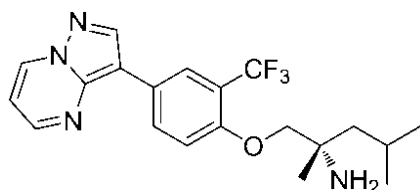
3-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.04 g、0.202ミリモル)、(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(0.122 g、0.242ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(0.106 g、0.606ミリモル)のTHF(5 mL)および水(0.5 mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。XPhos第2世代プレ触媒(9.37 mg、0.030ミリモル)を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。該反応混合物を80で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30 mL)および水(30 mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土を酢酸エチル(50 mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(50 mg、0.102ミリモル、50%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 493.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値:493.2]; LC/MS保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 1.83分

30

【0865】

【化447】

40



パートC: (S)-2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【0866】

(S)-tert-ブチル(2,4-ジメチル-1-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カ

50

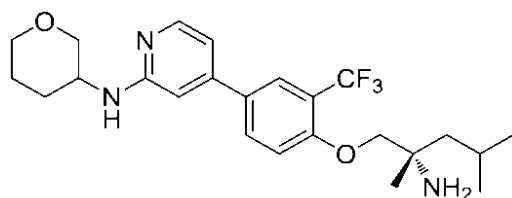
ルバマート (40 mg、0.081ミリモル) の0 でのDCM (2 mL) 中溶液に、TFA (6.26  $\mu$ l、0.081ミリモル) を添加し、該混合物を0 で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、ついで減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS (方法B) に付して精製し、(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン (10 mg、0.024ミリモル、30% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 393.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 393.2]; LC/MS 保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 1.63分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.95 - 8.98 (m, 1H)、8.67 - 8.68 (m, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.51 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、8.33 - 8.36 (m, 1H)、7.36 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.07 - 7.10 (m, 1H)、4.19 - 4.28 (m, 2H)、1.88 - 1.93 (m, 2H)、1.70 - 1.76 (m, 1H)、1.55 (s, 3H)、1.04 - 1.09 (m, 6H) ppm

【0867】

実施例 475

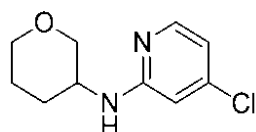
4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【化448】



【0868】

【化449】



パート A: 4 - クロロ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【0869】

4 - クロロ - 2 - フルオロピリジン (0.5 g、3.80ミリモル)、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - アミン (0.461 g、4.56ミリモル) のDMSO (5 mL) 中溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.477 g、7.60ミリモル) を添加し、該反応混合物をマイクロ波にて90 で2時間加熱した。反応混合物を0 に冷却させ、氷水でクエンチさせ、次に酢酸エチル (30 mL) で抽出した。水層を再び酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 - 30% 酢酸エチル / 石油エーテル) に付して精製し、4 - クロロ - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.35、1.646ミリモル、43% 収率) を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>): 7.92 (d, J = 7.20 Hz, 1H)、6.74 (d, J = 9.60 Hz, 1H)、6.52 - 6.56 (m, 2H)、3.81 - 3.88 (m, 2H)、3.66 - 3.73 (m, 1H)、3.31 - 3.39 (m, 1H)、3.08 - 3.15 (m, 1H)、1.85 - 1.95 (m, 1H)、1.67 - 1.74 (m, 1H)、1.45 - 1.60 (m, 2H) ppm

【0870】

10

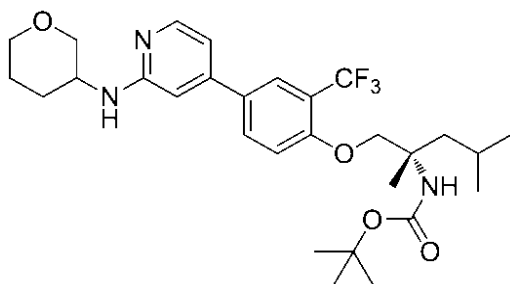
20

30

40

50

## 【化 4 5 0】



パート B : tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - ( ( テトラ  
ヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロ  
メチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

10

## 【 0 8 7 1】

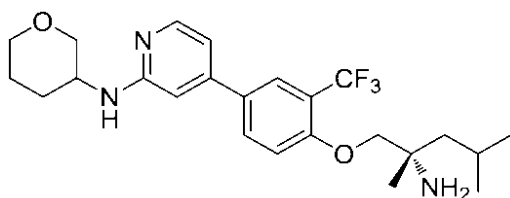
4 - クロロ - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン (   
0 . 0 4 g 、 0 . 1 8 8 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - (   
4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - (   
トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) ( 実施例 2 5 5 、 パート A およ  
び B の記載に従って調製した ) ( 0 . 1 1 3 g 、 0 . 2 2 6 ミリモル ) および三塩基性リン  
酸カリウム ( 0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 8 8 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) および  
水 ( 2 m L ) 中混合物に窒素気体を 3 0 分間パージした。X P h o s 第 2 世代プレ触媒 (   
8 . 7 2 m g 、 0 . 0 2 8 ミリモル ) を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 1 0  
分間パージし、1 0 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エ  
チル ( 3 0 m L ) および水 ( 3 0 m L ) に溶かした。二相混合液を珪藻土に通して濾過し  
た。珪藻土を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル -  
1 - ( 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 -  
イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート (   
6 8 m g 、 0 . 1 2 3 ミリモル、6 6 % 収率 ) を褐色の固体として得、それをさらに精製  
することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 552.2 [ (M+H)<sup>+</sup>  
、C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>としての計算値 : 552.3 ] ; LC/MS 保持時間 (方法  
A 1 ) : t<sub>R</sub> = 2.86 分

20

30

## 【 0 8 7 2】

## 【化 4 5 1】



パート C : 4 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 3 -  
( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) ピ  
リジン - 2 - アミン

40

## 【 0 8 7 3】

tert - ブチル ( ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - ( ( テトラヒドロ -  
2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル )  
フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 5 0 m g 、 0 . 0 9 1 ミリモル ) の 0  
での DCM ( 2 m L ) 中溶液に、TFA ( 0 . 1 4 0 m L 、 1 . 8 1 3 ミリモル ) を添加  
し、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下  
で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS (方法 C) に付して精製し、4 - ( 4 - ( ( S )  
- 2 - アミノ - 2 , 4 - ジメチルペンチルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニ

50

ル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (20 mg、0.044ミリモル、48%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  452.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 452.2]; LC/MS 保持時間 (方法 H):  $t_R$  = 1.87分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 7.87 - 7.99 (m, 3H)、7.31 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、6.77 - 6.82 (m, 2H)、3.92 - 4.12 (m, 4H)、3.77 - 3.81 (m, 1H)、3.51 - 3.54 (m, 1H)、1.98 - 2.07 (m, 3H)、1.58 - 1.85 (m, 5H)、1.38 (s, 3H)、0.98 - 1.03 (m, 6H) ppm

【0874】

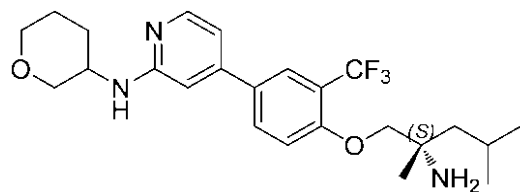
10

実施例 476 および 477

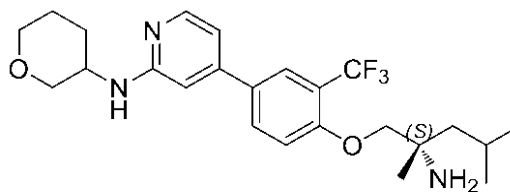
4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、および

4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【化 452】



Dia 1



Dia 2

20

【0875】

ラセミ体の 4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (12 mg、0.026ミリモル) を実施例 475 にて調製し、キラル HPLC (方法 A) によって分割し、2つのジアステレオマーを得た。ピランリンケージの絶対立体化学は測定されなかった。

30

【0876】

ジアステレオマー: 1

パート B: 4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1 mg、2.148マイクロモル、8%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  452.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値: 452.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A1):  $t_R$  = 1.95分; HPLC 純度: 98%; HPLC 保持時間 (方法 A):  $t_R$  = 5.49分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 7.90 - 8.00 (m, 1H)、7.86 - 7.90 (m, 2H)、7.30 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、6.76 - 6.82 (m, 2H)、3.94 - 4.07 (m, 4H)、3.48 - 3.81 (m, 2H)、2.03 - 2.11 (m, 1H)、1.80 - 1.85 (m, 2H)、1.55 - 1.69 (m, 5H)、1.34 (s, 3H)、0.88 - 0.99 (m, 6H) ppm

40

【0877】

ジアステレオマー: 2

4 - (4 - ((S) - 2 - アミノ - 2,4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (4 mg、8.59ミリモル、33%収率) を淡黄色の固体として得た。

50

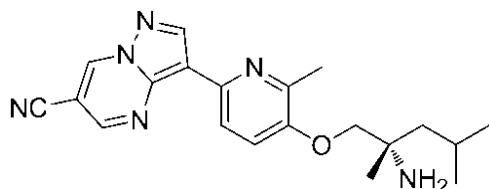
LCMS (ESI)  $m/e$  452.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>としての計算値：452.2]；LC/MS保持時間(方法A1)： $t_R$  = 1.95分；HPLC純度：98%；HPLC保持時間(方法A)： $t_R$  = 5.49分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：7.96 - 8.00 (m, 1H)、7.85 - 7.89 (m, 1H)、7.28 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.76 - 6.81 (m, 2H)、3.94 - 4.05 (m, 4H)、3.47 - 3.81 (m, 2H)、2.01 - 2.09 (m, 1H)、1.76 - 1.85 (m, 2H)、1.55 - 1.75 (m, 5H)、1.41 (s, 3H)、0.92 - 1.01 (m, 6H) ppm

【0878】

実施例478

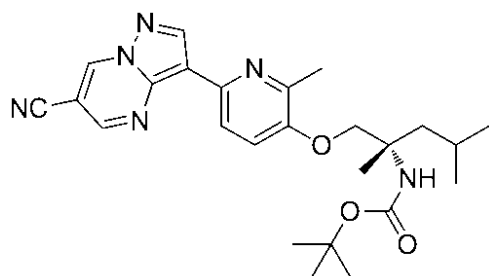
(S)-3-(5-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル

【化453】



【0879】

【化454】



パートA：(S)-tert-ブチル (1-(6-(6-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0880】

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)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル(0.04g、0.148ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(6-ヨード-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例343の記載に従って調製した)(0.080g、0.178ミリモル)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.04g、0.148ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(0.5mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(0.121g、0.148ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物を100℃で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30mL)および水(30mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土に通して濾過し、その珪藻土を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-30%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、(S)-tert-ブチル (1-(6-(6-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(10mg、0.022ミリモル、15%収率)を明黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  465.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>

10

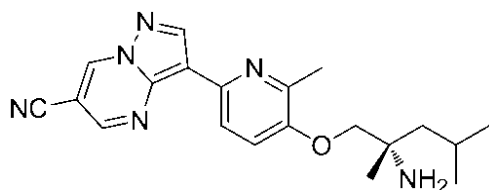
20

30

40

50

O<sub>3</sub> としての計算値：465.2]；LC/MS 保持時間（方法A1）：t<sub>R</sub> = 2.70分  
 【0881】  
 【化455】



パートB：(S)-3-(5-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル 10

【0882】

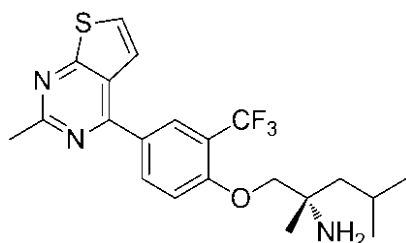
(S)-tert-ブチル (1-((6-(6-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(40mg、0.086ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(6.63μl、0.086ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-3-(5-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボニトリル(1mg、2.74マイクロモル、3%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 365.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>Oとしての計算値：365.2]；LC/MS 保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 1.27分；LC/MS 保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 0.80分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：9.67(d, J = 2.40Hz, 1H)、8.95(s, 1H)、8.79(s, 1H)、8.31(d, J = 8.40Hz, 1H)、7.48(d, J = 8.40Hz, 1H)、4.03-4.11(m, 2H)、2.61(s, 3H)、1.79-1.90(m, 2H)、1.65-1.70(m, 1H)、1.46(s, 3H)、1.03-1.08(m, 6H) ppm 20

【0883】

実施例481

(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【化456】

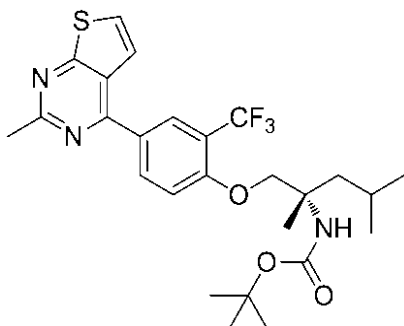


【0884】

30

40

## 【化 4 5 7】



10

パート A : ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート

## 【 0 8 8 5】

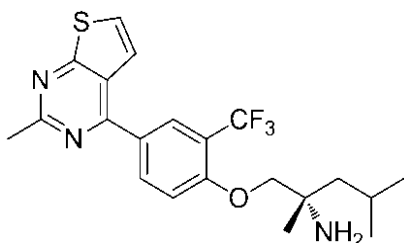
4 - クロロ - 2 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 0 . 0 3 g 、 0 . 1 6 2 ミリモル ) 、 ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 実施例 2 5 5 、 パート A および B の記載に従って調製した ) ( 0 . 0 9 0 g 、 0 . 1 7 9 ミリモル ) 、  $Cs_2CO_3$  ( 0 . 1 5 9 g 、 0 . 4 8 7 ミリモル ) 、 および  $KBr$  ( 0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 6 2 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 mL ) 中溶液に窒素気体を 3 0 分間パージした。  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  アダクツ ( 0 . 0 1 3 g 、 0 . 0 1 6 ミリモル ) を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を 1 0 分間パージした。反応混合物を 8 0 °C で 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル ( 2 0 mL ) および水 ( 2 0 mL ) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土 ( ダイアトマセウス・アース ( Diatomaceous earth ) ( 登録商標 ) ) に通して濾過し、該床を酢酸エチル ( 2 5 mL ) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して ( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 粗収量 ) ( 0 . 0 6 g 、 0 . 1 1 5 ミリモル、 7 1 % 収率 ) を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。 LCMS (ESI) m/e 524.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、  $C_{26}H_{33}F_3N_3O_3S$  としての計算値 : 524.2 ] ; LC/MS 保持時間 ( 方法 C ) :  $t_R = 1.60$  分

20

30

## 【 0 8 8 6】

## 【化 4 5 8】



40

パート B : ( S ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - アミン

## 【 0 8 8 7】

( S ) - tert - ブチル ( 2 , 4 - ジメチル - 1 - ( 4 - ( 2 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) ペンタン - 2 - イル ) カルバマート ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 5 7 ミリモル ) の 0 °C での DCM ( 2 mL ) 中溶液に、 TFA ( 0 . 0 8 8 mL 、 1 . 1 4 6 ミリモル ) を添加し、該混合物を 0 °C で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性

50



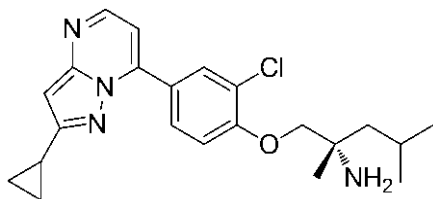
LC/MS (方法C) に付して精製し、(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - メチルチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン - 2 - アミン (6 mg、0.014ミリモル、24%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 424.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>としての計算値: 424.2]; LC/MS 保持時間 (方法H): t<sub>R</sub> = 2.83分; LC/MS 保持時間 (方法I): t<sub>R</sub> = 2.08分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>): 8.26 - 8.29 (m, 2H)、7.80 (d, J = 6.00 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 6.00 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、4.14 - 4.21 (m, 2H)、2.86 (s, 3H)、1.85 - 1.91 (m, 1H)、1.62 - 1.78 (m, 2H)、1.42 (s, 3H)、1.02 - 1.06 (m, 6H) ppm

【0888】

実施例 482

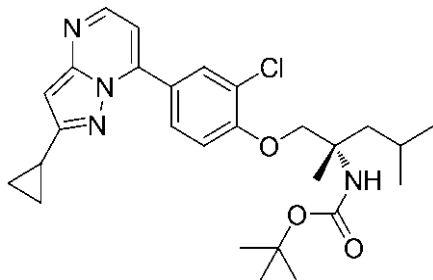
(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化459】



【0889】

【化460】



パートD: (S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

【0890】

7 - クロロ - 2 - シクロプロピルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (実施例 266、パートA - Cの記載に従って調製した) (40 mg、0.207ミリモル)、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 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)フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (実施例 260、パートAおよびBの記載に従って調製した) (97 mg、0.207ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (135 mg、0.413ミリモル)、およびKBr (24.58 mg、0.207ミリモル)の1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub> (dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> アダクツ (16.87 mg、0.021ミリモル) を該反応混合物に添加し、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物を100 °Cで12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土 (ダイアトマセウス・アース (登録商標)) に通して濾過し、該床を酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ

10

20

30

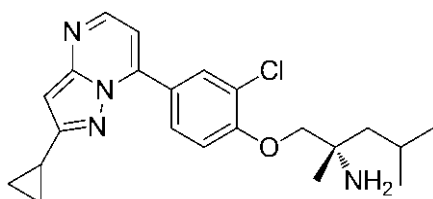
40

50

[ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (60 mg、0.064ミリモル、31%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI)  $m/e$  499.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：499.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法A1) :  $t_R$  = 2.85分

【0891】

【化461】



10

パートE : (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【0892】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (0.05 g、0.100ミリモル)の0でのDCM (2 mL)中溶液に、TFA (0.154 mL、2.004ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。該粗材料を分取性LC/MS (方法C)に付して精製し、(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1,5 - 4 ]ピリミジン - 7 - イル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン・TFA (21 mg、0.040ミリモル、40%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI)  $m/e$  399.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O・TFAとしての計算値：399.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法H) :  $t_R$  = 2.62分 ; LC/MS 保持時間 (方法I) :  $t_R$  = 2.07分 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) : 8.45 (d, J = 4.80 Hz, 1H)、8.35 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、8.14 - 8.16 (m, 1H)、7.34 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、4.05 - 4.15 (m, 2H)、2.15 - 2.20 (m, 1H)、1.79 - 1.93 (m, 2H)、1.64 - 1.69 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.03 - 1.11 (m, 8H)、0.94 - 0.95 (m, 2H) ppm

20

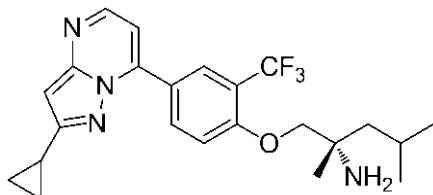
30

【0893】

実施例483

(S) - 1 - (4 - (2 - シクロプロピルピラゾロ [ 1,5 - a ]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

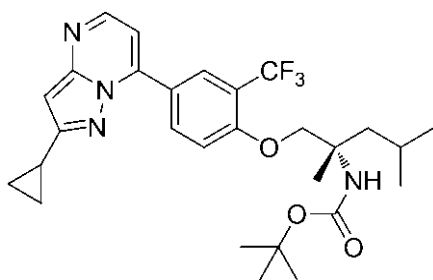
【化462】



40

【0894】

## 【化463】



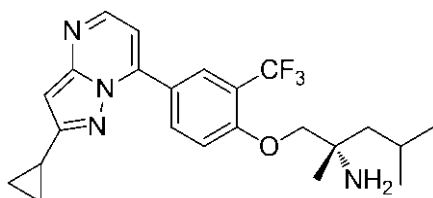
パートA：(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート 10

## 【0895】

7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(実施例266、パートA-Cの記載に従って調製した)(40mg、0.207ミリモル)、(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(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-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)(実施例255、パートAおよびBの記載に従って調製した)(104mg、0.207ミリモル)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (135mg、0.413ミリモル)、およびKBr(24.58mg、0.207ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(16.87mg、0.021ミリモル)を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物を100で12時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30mL)および水(30mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土(ダイアトマセウス・アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して((S)-tert-ブチル (1-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.033ミリモル、16%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 533.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：533.3]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 3.23分 20

## 【0896】

## 【化464】



パートB：(S)-1-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン 40

## 【0897】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(80mg、0.033ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.051mL、0.661ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-1-(4-(2-シクロプロ 50

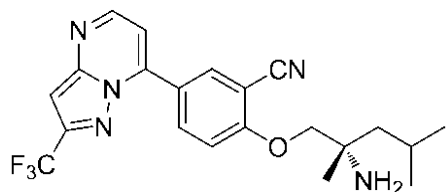
ロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(3mg、6.94マイクロモル、21%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 433.3 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:433.3]; LC/MS保持時間(方法H): t<sub>R</sub> = 2.08分; LC/MS保持時間(方法I): t<sub>R</sub> = 1.47分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.59(d, J = 2.00Hz, 1H)、8.39-8.45(m, 2H)、7.41(d, J = 8.80Hz, 1H)、7.08(d, J = 4.80Hz, 1H)、6.46(s, 1H)、4.06-4.12(m, 2H)、2.11-2.17(m, 1H)、1.81-1.88(m, 1H)、1.56-1.69(m, 2H)、1.34(s, 3H)、0.98-1.10(m, 8H)、0.90-0.95(m, 2H) ppm

【0898】

実施例485

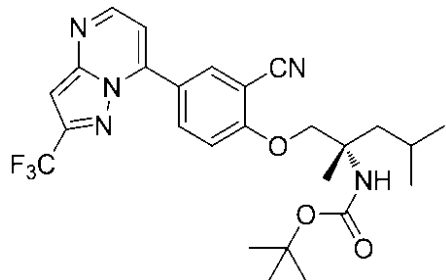
(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化465】



【0899】

【化466】



パートA: (S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0900】

7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(25mg、0.113ミリモル)、(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-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)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例254、パートB-Gにあるように調製された)(56.9mg、0.124ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(71.9mg、0.338ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(16.67mg、0.023ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30mL)および水(30mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土(ダイアトマセウス・アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-

10

20

30

40

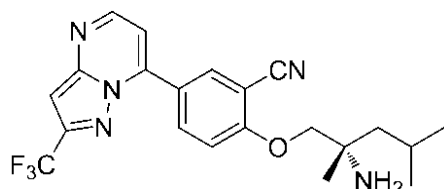
50

(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(粗収量)(40mg、0.077ミリモル、69%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 8.80(d, J=2.80Hz, 1H)、8.43-8.50(m, 2H)、7.17-7.56(m, 3H)、6.94(s, 1H)、4.03-4.18(m, 2H)、1.56-1.83(m, 2H)、1.46-1.53(m, 1H)、1.43(s, 3H)、1.28-1.35(m, 9H)、0.89-0.96(m, 6H)ppm

【0901】

【化467】

10



パートB:(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル

【0902】

20

(S)-tert-ブチル(1-(2-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.04g、0.077ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.119mL、1.546ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法B)に付して精製し、(S)-2-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゾニトリル・2TFA(9mg、0.015ミリモル、19%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 418.2[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:418.2];LC/MS保持時間(方法H):t<sub>R</sub>=1.78分;LC/MS保持時間(方法I):t<sub>R</sub>=1.37分;<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール):8.74(d, J=4.40Hz, 1H)、8.52-8.56(m, 2H)、7.53(d, J=8.80Hz, 1H)、7.42(d, J=4.40Hz, 1H)、7.16(s, 1H)、4.36-4.42(m, 2H)、1.90-2.01(m, 2H)、1.73-1.78(m, 1H)、1.58(s, 3H)、1.07-1.11(m, 6H)ppm

30

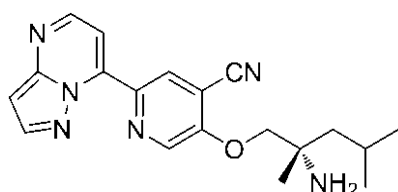
【0903】

実施例486

(S)-5-((2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)イソニコチノニトリル

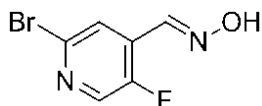
40

【化468】



【0904】

【化469】



パートA：2-ブロモ-5-フルオロイソニコチンアルデヒド オキシム

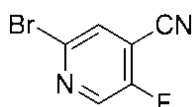
【0905】

2-ブロモ-5-フルオロイソニコチンアルデヒド (2 g、9.80ミリモル) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.022 g、14.71ミリモル) をメタノール (20 mL) および水 (20 mL) に溶かした。反応混合物を60 で5時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で希釈し、該溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して2-ブロモ-5-フルオロイソニコチンアルデヒド オキシム (1.8 g、8.22ミリモル、84%収率) をオフホワイトの固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 219.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>Oとしての計算値：219.0]；LC/MS保持時間 (方法A1)：t<sub>R</sub> = 1.63分

10

【0906】

【化470】



パートB：2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノニトリル

【0907】

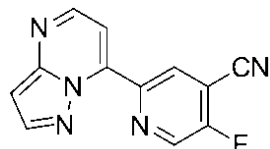
2-ブロモ-5-フルオロイソニコチンアルデヒド オキシム (1 g、4.57ミリモル) /クロロホルム (20 mL) を0 に冷却した。POCl<sub>3</sub> (2.128 mL、22.83ミリモル) を滴下して加え、反応混合物を0 で5分間攪拌した。該反応混合物を65 で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、褐色の残渣を得た。その残渣を氷水で希釈し、飽和水性炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。酢酸エチル層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノニトリル (0.8 g、3.98ミリモル、87%収率) を褐色の固体として得、さらに精製することなく次の工程に適用した。<sup>1</sup>H NMR 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>：8.81 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.41 - 8.43 (m, 1H) ppm

20

30

【0908】

【化471】



パートC：5-フルオロ-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)イソニコチノニトリル

【0909】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.05 g、0.326ミリモル)、2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノニトリル (0.065 g、0.326ミリモル) および1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタナン (0.107 g、0.326ミリモル) の1,4-ジオキサン (2 mL) 中溶液に窒素気体を10分間パージした。Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.038 g、0.033ミリモル) を添加し、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物をマイクロ波にて150 で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) に溶かした。その二相の混合物を珪藻土 (ダイアトマセウス・アース (登録商標)) に通して濾過し、該床を酢酸エチル (25 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、

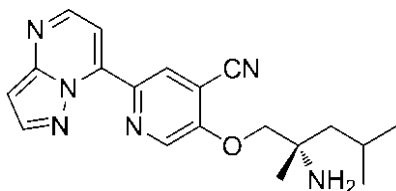
40

50

濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得た。該固体をシリカゲルクロマトグラフィー（0 - 40 % EtOAc / 石油エーテル）に付して精製し、5 - フルオロ - 2 - （ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル）イソニコチノニトリル（30 mg、0.125 ミリモル、39 % 収率）を明黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 240.0 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>5</sub>としての計算値：240.1 ] ; LC/MS 保持時間（方法 A 1）：t<sub>R</sub> = 1.97 分

【0910】

【化472】



10

パート D : (S) - 5 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 2 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) イソニコチノニトリル

【0911】

(S) - 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンタン - 1 - オール（0.016 g、0.125 ミリモル）の DMF（4 mL）中溶液を 0 に冷却し、5 - フルオロ - 2 - （ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル）イソニコチノニトリル（0.030 g、0.125 ミリモル）を加え、つづいて NaH（9.03 mg、0.376 ミリモル）を少しずつ添加し、該混合物を 0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を 25 で 4 時間攪拌した。該反応混合物を 0 に冷却し、水（20 mL）でクエンチさせ、酢酸エチル（20 mL）で抽出した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS（方法 A）に付して精製し、(S) - 5 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 2 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) イソニコチノニトリル（5 mg、0.014 ミリモル、95 % 収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 351.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O としての計算値：351.2 ] ; LC/MS 保持時間（方法 H）：t<sub>R</sub> = 2.50 分 ; LC/MS 保持時間（方法 I）：t<sub>R</sub> = 2.50 分 ; <sup>1</sup>H NMR（400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>）： 9.46 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.58 (d, J = 4.80 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、3.58 - 3.82 (m, 2H)、1.85 - 1.92 (m, 2H)、1.77 - 1.82 (m, 1H)、1.52 (s, 3H)、0.98 - 1.02 (m, 6H) ppm

20

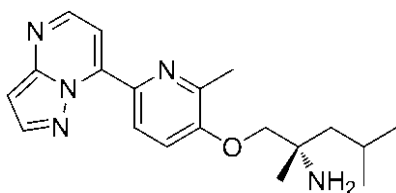
30

【0912】

実施例 488

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - メチル - 6 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) ペンタン - 2 - アミン

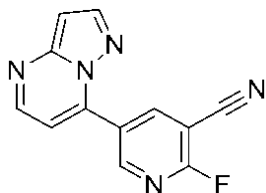
【化473】



40

【0913】

## 【化474】



パートA：2-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ニコチ  
ノニトリル

## 【0914】

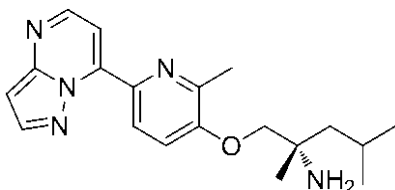
7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.1g、0.651ミリモル)、5-  
ブromo-2-フルオロニコチノニトリル(実施例487の記載に従って調製した)(0.  
131g、0.651ミリモル)および1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(0.  
213g、0.651ミリモル)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に窒素気体を  
10分間パージした。Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(0.075g、0.065ミリモル)を反応混  
合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物をマイクロ波に  
て150℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(20m  
L)および水(20mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土(ダイアトマセウス・  
アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(25mL)で洗浄した。酢酸  
エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得  
た。該固体をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40%EtOAc/石油エーテル)に  
付して精製し、2-フルオロ-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ニ  
コチノニトリル(0.032g、0.134ミリモル、21%収率)を明黄色の固体として  
得た。LCMS(ESI) m/e 239.0[(M)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>5</sub>としての  
計算値：239.1]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.33分

10

20

## 【0915】

## 【化475】



30

パートB：(S)-2,4-ジメチル-1-((2-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]  
]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン

## 【0916】

(S)-2-アミノ-2,4-ジメチルペンタン-1-オール(0.019g、0.14  
5ミリモル)のDMF(4mL)中溶液を0℃に冷却した。NaH(3.47mg、0.1  
45ミリモル)を加え、つづいて7-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.033g、0.145ミリモル)をゆっくりと添  
加し、該混合物を0℃で5分間攪拌した。反応混合物を室温までの加温に供し、60℃  
で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチさせ、酢酸エチ  
ル(20mL)で抽出した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で  
濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、(S)-2,4-ジメ  
チル-1-((2-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリ  
ジン-3-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(23mg、0.068ミリモル、47  
%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 340.2[(M+  
H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値：340.2]；LC/MS保持時間(方法  
H)：t<sub>R</sub> = 1.99分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 1.66分；<sup>1</sup>H NMR  
(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：9.03(d, J = 8.40Hz, 1H)、

40

50



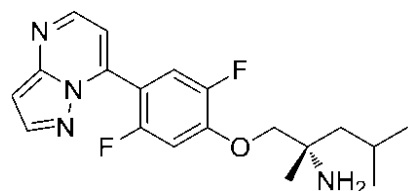
8.61 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.27 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 8.80 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、4.12 - 4.20 (m, 2H)、2.65 (s, 3H)、1.80 - 1.90 (m, 2H)、1.66 - 1.70 (m, 1H)、1.47 (s, 3H)、1.02 - 1.07 (m, 6H) ppm

【0917】

実施例 489

(S)-1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

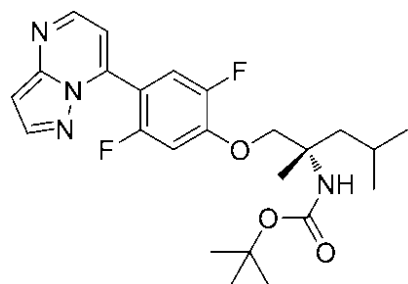
【化476】



10

【0918】

【化477】



20

パートA：(S)-tert-ブチル (1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート

【0919】

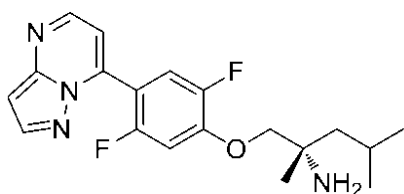
7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(25mg、0.163ミリモル)、(S)-tert-ブチル (1-(2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(実施例285の記載に従って調製した)(76mg、0.163ミリモル)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(106mg、0.326ミリモル)、およびKBr(19.37mg、0.163ミリモル)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に窒素気体を30分間パージした。PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>アダクト(13.29mg、0.016ミリモル)を該反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物をマイクロ波にて88℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(30mL)および水(30mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土(ダイアトマセウス・アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(50mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(40mg、0.087ミリモル、53%収率)を褐色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 461.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：461.2]；LC/MS保持時間(方法A1)：t<sub>R</sub> = 2.73分

30

40

【0920】

## 【化478】



パートB：(S)-1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

## 【0921】

(S)-tert-ブチル(1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(0.04g、0.087ミリモル)の0でのDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.134mL、1.737ミリモル)を添加し、該混合物を0で5分間攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌させ、次に減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)に付して精製し、((S)-1-(2,5-ジフルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン・TFA(7mg、0.015ミリモル、17%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 361.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：361.2]；LC/MS保持時間(方法H)：t<sub>R</sub> = 2.04分；LC/MS保持時間(方法I)：t<sub>R</sub> = 1.71分；<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>)：

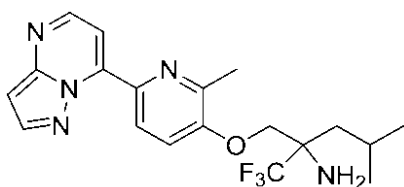
8.59(d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.20(d, J = 2.40 Hz, 1H)、7.76 - 7.81(m, 1H)、7.27 - 7.32(m, 1H)、7.11 - 7.13(m, 1H)、6.83(d, J = 2.40 Hz, 1H)、4.15 - 4.25(m, 2H)、1.79 - 1.92(m, 2H)、1.65 - 1.70(m, 1H)、1.47(s, 3H)、1.04 - 1.08(m, 6H)

## 【0922】

実施例490

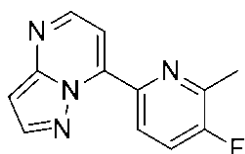
1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-((2-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ペンタン-2-アミン

## 【化479】



## 【0923】

## 【化480】



パートA：7-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

## 【0924】

7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.1g、0.651ミリモル)、6-ブromo-3-フルオロ-2-メチルピリジン(0.124g、0.651ミリモル)および1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(0.213g、0.651ミリモル)の

10

20

30

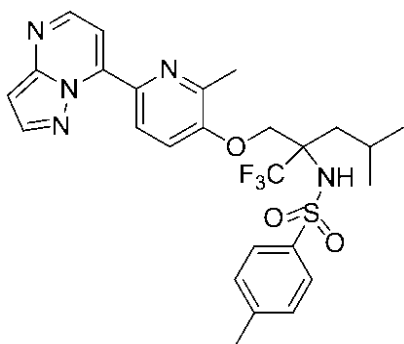
40

50

1,4-ジオキサン(2 mL)中溶液に窒素気体を10分間パージした。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.075 g、0.065ミリモル)を反応混合物に加え、その溶液に再び窒素気体を10分間パージした。反応混合物をマイクロ波にて150℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(20 mL)および水(20 mL)に溶かした。その二相の混合物を珪藻土(ダイアトマセウス・アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(25 mL)で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色の固体を得た。該固体をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、7-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.06 g、0.263ミリモル、40%収率)明黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 228.22 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>としての計算値: 229.2]; LC/MS 保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 2.20分

【0925】

【化481】



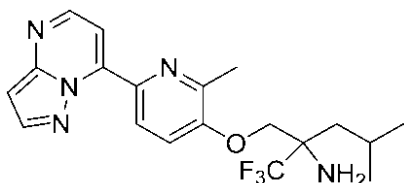
パートB: 4-メチル-N-(1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-((2-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ペンタン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0926】

4-メチル-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルペンタン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(53.5 mg、0.158ミリモル)(実施例273の記載に従って調製した)(53.5 mg、0.158ミリモル)のDMF(4 mL)中溶液を0℃に冷却した。NaH(3.15 mg、0.131ミリモル)を加え、つづいて7-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(30 mg、0.131ミリモル)をゆっくりと添加し、該混合物を0℃で5分間攪拌した。反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水(20 mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。酢酸エチル層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-メチル-N-(1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-((2-メチル-6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ペンタン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(45 mg、0.082ミリモル、63%収率)をオフホワイトの半固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に持ち越した。LCMS(ESI) m/e 547.59 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sとしての計算値: 548.2]; LC/MS 保持時間(方法A1): t<sub>R</sub> = 1.22分

【0927】

【化482】



パートC: 1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-((2-メチル-6-(ピラゾ

10

20

30

40

50

ロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) メチル ) ペンタン - 2 - アミン

【 0 9 2 8 】

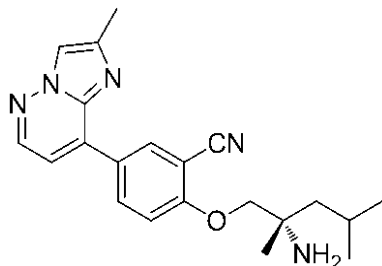
4 - メチル - N - ( 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - ( ( ( 2 - メチル - 6 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) メチル ) ペンタン - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド ( 45 mg、0.082 ミリモル ) を 0 に冷却し、硫酸 ( 2 mL、37.5 ミリモル ) を滴下して加え、次に該混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却炭酸水素ナトリウム飽和溶液 ( pH 約 8 - 9 ) で塩基性にした。反応混合物を酢酸エチル ( 3 x 20 mL ) で抽出した。酢酸エチル層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC / MS ( 方法 A ) に付して精製し、1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - ( ( ( 2 - メチル - 6 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) オキシ ) メチル ) ペンタン - 2 - アミン ( 11 mg、0.028 ミリモル、95 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 393.40 [ (M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  としての計算値 : 394.3 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 H ) :  $t_R = 2.04$  分 ; LC / MS 保持時間 ( 方法 I ) :  $t_R = 1.45$  分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) : 9.03 ( d, J = 8.80 Hz, 1 H)、8.60 ( d, J = 4.40 Hz, 1 H)、8.26 ( d, J = 2.40 Hz, 1 H)、7.76 ( d, J = 4.40 Hz, 1 H)、7.54 ( d, J = 8.80 Hz, 1 H)、6.80 ( d, J = 2.40 Hz, 1 H)、4.25 - 4.31 ( m, 2 H)、2.59 - 0.00 ( m, 3 H)、1.98 - 2.04 ( m, 1 H)、1.71 - 1.92 ( m, 2 H)、1.01 - 1.09 ( m, 6 H) ppm

【 0 9 2 9 】

実施例 4 9 2

( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ベンゾニトリル

【 化 4 8 3 】



【 0 9 3 0 】

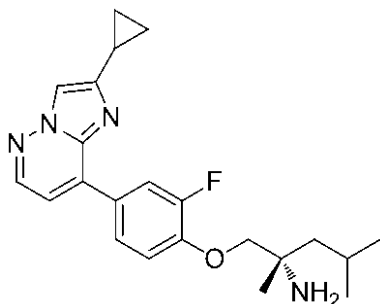
実施例 4 5 2 に記載されるのと同様の方法にて調製され、( S ) - 2 - ( ( 2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル ) オキシ ) - 5 - ( 2 - メチルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) ベンゾニトリル ( 16.6 mg、0.045 ミリモル、64 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 364.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$  としての計算値 : 364.2 ] ; LC / MS 保持時間 ( 方法 D ) :  $t_R = 1.34$  分 ; LC / MS 保持時間 ( 方法 E ) :  $t_R = 1.01$  分 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) : 8.50 ( d, J = 2.00 Hz, 1 H)、8.37 - 8.41 ( m, 2 H)、7.97 ( d, J = 0.80 Hz, 1 H)、7.37 ( d, J = 9.20 Hz, 1 H)、7.31 ( d, J = 4.80 Hz, 1 H)、4.05 - 4.10 ( m, 2 H)、2.50 ( s, 3 H)、1.83 - 1.90 ( m, 1 H)、1.56 - 1.70 ( m, 2 H)、1.33 ( s, 3 H)、1.00 - 1.03 ( m, 6 H) ppm

【 0 9 3 1 】

実施例 4 9 3

( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - シクロプロピルイミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル ) - 2 - フルオロフェノキシ ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

## 【化 4 8 4】



## 【0932】

10

実施例 4 5 2 に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S)-1-(4-(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-フルオロフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(37mg、0.091ミリモル、88%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 383.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>Oとしての計算値:383.2]; LC/MS 保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.65分; LC/MS 保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.20分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.37(d, J = 5.20Hz, 1H)、8.11-8.15(m, 1H)、8.00-8.03(m, 1H)、7.93(s, 1H)、7.29-7.34(m, 2H)、4.03-4.10(m, 2H)、2.14-2.21(m, 1H)、1.86-1.88(m, 1H)、1.58-1.70(m, 2H)、1.37(s, 3H)、1.02-1.08(m, 8H)、0.95-0.98(m, 2H) ppm

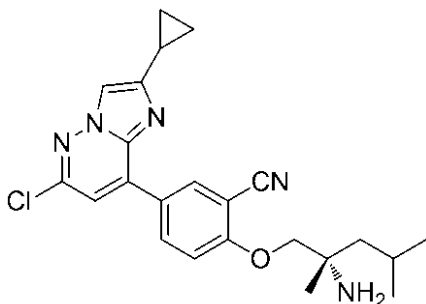
20

## 【0933】

## 実施例 4 9 4

(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル

## 【化 4 8 5】



30

## 【0934】

実施例 4 5 2 に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S)-2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル(11mg、0.026ミリモル、67%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 424.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>5</sub>Oとしての計算値:424.2]; LC/MS 保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 2.00分; LC/MS 保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.59分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 8.80-8.84(m, 2H)、8.21(s, 1H)、7.75(s, 1H)、7.46(d, J = 8.80Hz, 1H)、3.98-3.99(m, 2H)、2.09-2.15(m, 1H)、1.80-1.84(m, 1H)、1.40-1.50(m, 2H)、1.17(s, 3H)、0.99-1.06(m, 2H)、0.88-0.95(m, 8H) ppm

40

## 【0935】

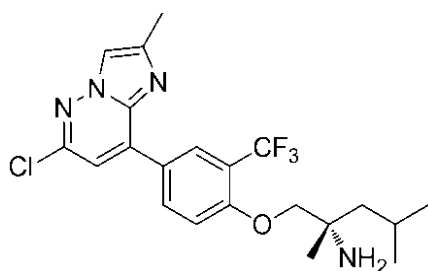
## 実施例 4 9 5

(S)-1-(4-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-ア

50

ミン

【化486】



10

【0936】

実施例452に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S)-1-(4-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(14mg、0.031ミリモル、57%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 441.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:441.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 2.15分; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.49分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.55(d, J = 2.00Hz, 1H)、8.42 - 8.44(m, 1H)、7.99(s, 1H)、7.44 - 7.46(m, 2H)、4.20 - 4.27(m, 2H)、2.52(s, 3H)、1.82 - 1.89(m, 2H)、1.68 - 1.72(m, 1H)、1.49(s, 3H)、1.03 - 1.08(m, 6H) ppm

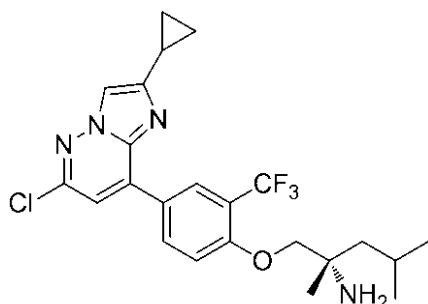
20

【0937】

実施例496

(S)-1-(4-(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化487】



30

【0938】

実施例452に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S)-1-(4-(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン(6.1mg、0.013ミリモル、29%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 467.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値:467.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 2.44分; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.75分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 8.94(d, J = 2.00Hz, 1H)、8.69 - 8.72(m, 1H)、8.23(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.50 - 7.52(m, 1H)、4.18(s, 2H)、2.09 - 2.15(m, 1H)、1.81 - 1.84(m, 1H)、1.57 - 1.65(m, 2H)、1.33(s, 3H)、1.02 - 1.04(m, 2H)、0.96 - 1.02(m, 8H) ppm

40

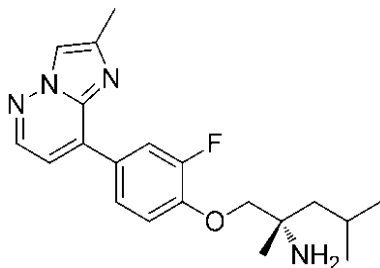
【0939】

50

## 実施例 497

(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化 488】



10

【0940】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 452 にて記載される方式と同様にして調製される) (40 mg、0.088 ミリモル) の 0 での DCM (1 mL) 中溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 N HCl (0.219 mL、0.876 ミリモル) を添加した。混合物を室温への加温に供し、5 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS (方法 C) に付して精製し、(S) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン (3.8 mg、9.81 マイクロモル、11% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O としての計算値：357.2]；LC/MS 保持時間 (方法 D)：t<sub>R</sub> = 1.43 分；LC/MS 保持時間 (方法 E)：t<sub>R</sub> = 0.78 分；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>)：8.40 (d, J = 5.20 Hz, 1H)、8.02 - 8.06 (m, 1H)、7.92 - 7.97 (m, 2H)、7.29 - 7.34 (m, 2H)、4.00 - 4.07 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、1.86 - 1.92 (m, 1H)、1.66 - 1.71 (m, 2H)、1.34 (s, 3H)、1.01 - 1.05 (m, 6 H) ppm

20

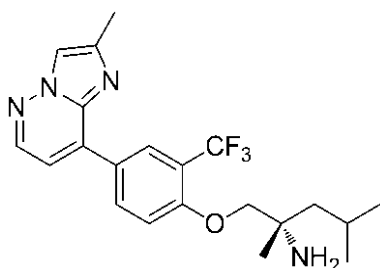
30

【0941】

## 実施例 498

(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン

【化 489】



40

【0942】

実施例 452 に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S) - 2, 4 - ジメチル - 1 - (4 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 8 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ペンタン - 2 - アミン (11.2 mg、0.027 ミリモル、35% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 407.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O としての計算値：407.2]；LC/MS 保持時

50

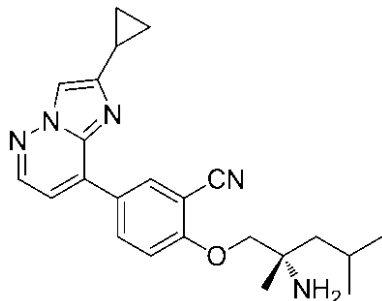
間 (方法 D) :  $t_R = 1.78$  分 ; LC / MS 保持時間 (方法 E) :  $t_R = 0.97$  分 ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) : 8.34 - 8.43 (m, 3H)、7.96 (d,  $J = 0.80$  Hz, 1H)、7.38 (d,  $J = 8.80$  Hz, 1H)、7.30 (d,  $J = 4.80$  Hz, 1H)、4.04 - 4.10 (m, 2H)、2.49 (d,  $J = 0.80$  Hz, 3H)、1.81 - 1.86 (m, 1H)、1.55 - 1.69 (m, 2H)、1.34 (s, 3H)、0.98 - 1.02 (m, 6H) ppm

【0943】

実施例 499

(S)-2-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル

【化490】



【0944】

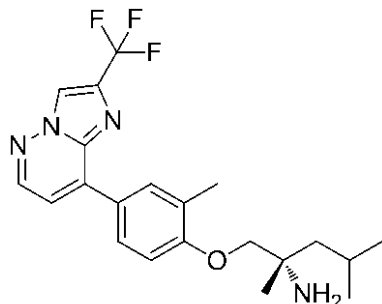
実施例 452 に記載されるのと同様の方法にて調製され、(S)-2-(2-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-5-(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ベンゾニトリル (4.9 mg、0.012 ミリモル、25% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 390.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O としての計算値 : 390.2] ; LC / MS 保持時間 (方法 D) :  $t_R = 1.70$  分 ; LC / MS 保持時間 (方法 E) :  $t_R = 1.08$  分 ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) : 8.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、8.53 - 8.49 (m, 1H)、8.40 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.41 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H)、7.34 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H)、4.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H)、2.19 - 2.11 (m, 1H)、1.93 - 1.86 (m, 1H)、1.79 - 1.73 (m, 1H)、1.67 - 1.61 (m, 1H)、1.40 (s, 3H)、1.09 - 1.02 (m, 8H)、0.98 - 0.94 (m, 2H) ppm

【0945】

実施例 500

(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【化491】



【0946】

10

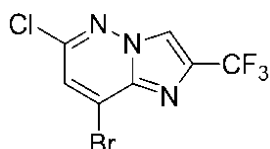
20

30

40



## 【化492】



パートA：8 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン

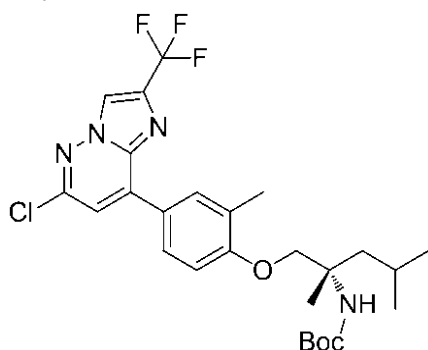
## 【0947】

4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1 g、4.80ミリモル) および 3 - ブロモ - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - オン (2.75 g、14.39ミリモル) の混合物を圧力管において90 で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 20% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、8 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン (600 mg、1.917ミリモル、40%収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 300.0 (プロモパターン) [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>としての計算値：300.0] ; LC/MS 保持時間 (方法A2) : t<sub>R</sub> = 2.05分

10

## 【0948】

## 【化493】



20

パートB：(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート

30

## 【0949】

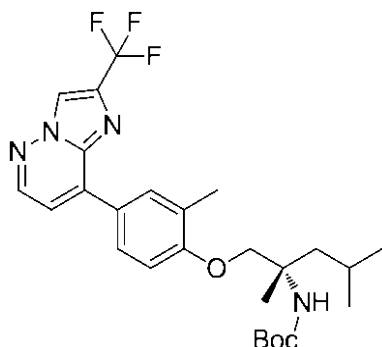
8 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン (50 mg、0.166ミリモル) および (S) - tert - ブチル (2,4 - ジメチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ペンタン - 2 - イル)カルバマート (74.5 mg、0.166ミリモル) の1,4 - ジオキサン (1 mL) 中の攪拌した溶液に、水中3 Mリン酸三カリウム (0.166 mL、0.499ミリモル) を添加した。混合物にアルゴンを5分間バージし、Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (19.23 mg、0.017ミリモル) を添加した。反応混合物を100 で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。混合物を珪藻土 (ダイアトマセウス・アース (登録商標)) に通して濾過し、該床を酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 20% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン - 8 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2,4 - ジメチルペンタン - 2 - イル)カルバマート (50 mg、0.091ミリモル、55%収率) を黄色の半固体として得た。LCMS (ESI) m/e 541.2 [(M + H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：541.2] ; LC/MS 保持時間 (方法C) : t<sub>R</sub> = 1.71分

40

## 【0950】

50

## 【化494】



10

パートC：(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート

## 【0951】

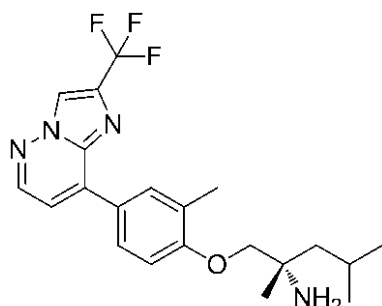
(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-イル)カルバマート(50 mg、0.092ミリモル)のMeOH(2 mL)中の攪拌した溶液に、ギ酸アンモニウム(23.31 mg、0.370ミリモル)を、つづいてパラジウム/炭素(19.67 mg、0.018ミリモル)を添加した。反応混合物を1 atmのH<sub>2</sub>気体の下にて70 で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、珪藻土(ダイアトマセウス・アース(登録商標))に通して濾過し、該床を酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(25 mL)に溶かした。酢酸エチル層を水(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(40 mg、0.060ミリモル、65%収率)を黄色の半固体として得た。LCMS(ESI) m/e 507.3[(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>としての計算値：507.3]；LC/MS保持時間(方法B)：t<sub>R</sub> = 1.34分

20

## 【0952】

30

## 【化495】



パートD：(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

40

## 【0953】

(S)-tert-ブチル (2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-イル)カルバマート(35 mg、0.053ミリモル)の0 でのMeOH(1 mL)中溶液に、1,4-ジオキサン中4 M HCl(0.263 mL、1.050ミリモル)を添加した。混合物を室温までの加温に供し、6時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を分取性LC/MS(方法A)

50

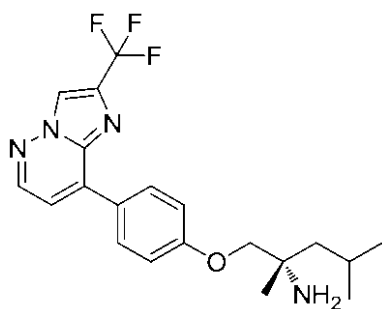
に付して精製し、(S)-2,4-ジメチル-1-(2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン(14.2 mg、0.034ミリモル、64%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 407.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 407.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.85分; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.58分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.57(d, J = 0.80 Hz, 1H)、8.52(d, J = 4.80 Hz, 1H)、8.18-8.21(m, 1H)、8.07(d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.47(d, J = 5.20 Hz, 1H)、7.10(d, J = 8.40 Hz, 1H)、3.92-3.98(m, 2H)、2.38(s, 3H)、1.81-1.90(m, 1H)、1.65-1.70(m, 1H)、1.55-1.60(m, 1H)、1.33(s, 3H)、1.01-1.02(m, 6H) ppm

【0954】

実施例501

(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン

【化496】



【0955】

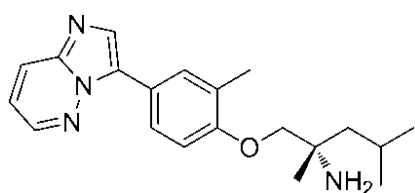
実施例500の記載と同様の方法にて調製され、(S)-2,4-ジメチル-1-(4-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)フェノキシ)ペンタン-2-アミン(23.5 mg、0.059ミリモル、96%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 393.0 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値: 393.1]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 1.71分; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 1.44分; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 8.54-8.59(m, 2H)、8.30-8.32(m, 2H)、7.50(d, J = 4.80 Hz, 1H)、7.20-7.22(m, 2H)、4.02-4.12(m, 2H)、1.70-1.90(m, 2H)、1.60-1.65(m, 1H)、1.41(s, 3H)、1.00-1.05(m, 6H) ppm

【0956】

実施例502

(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン-2-アミン

【化497】



【0957】

実施例473の記載と同様の方法にて調製され、(S)-1-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-メチルフェノキシ)-2,4-ジメチルペンタン

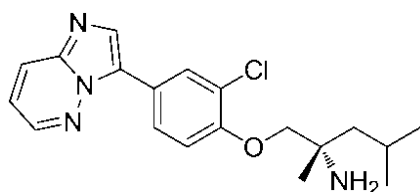
- 2 - アミン ( 3 m g 、 8 . 7 8 マイクロモル 、 1 0 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。  
 LCMS (ESI) m/e 339.3 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Oとしての計算値：339.2 ] ; LC/MS 保持時間 (方法D) : t<sub>R</sub> = 1.36分 ; LC/MS 保持時間 (方法E) : t<sub>R</sub> = 0.95分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.56 - 8.57 (m, 1H)、8.09 (d, J = 1.60Hz, 1H)、8.06 (d, J = 1.60Hz, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.99 (d, J = 2.00Hz, 1H)、7.26 - 7.30 (m, 1H)、7.09 (d, J = 8.80Hz, 1H)、3.98 - 4.05 (m, 2H)、2.39 (s, 3H)、1.76 - 1.93 (m, 2H)、1.62 - 1.67 (m, 1H)、1.42 (s, 3H)、1.02 - 1.07 (m, 6H) ppm

【0958】

実施例503

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン

【化498】



【0959】

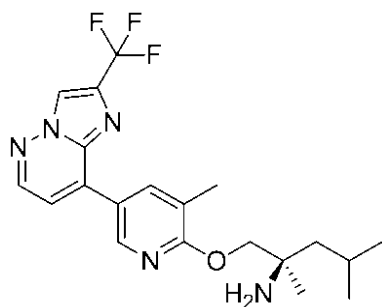
実施例473の記載と同様の方法にて調製され、(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - アミン ( 6 m g 、 0 . 0 1 6 ミリモル 、 2 1 % 収率 ) を淡黄色の固体として得た。  
 LCMS (ESI) m/e 359.2 [ (M+H)<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>Oとしての計算値：359.1 ] ; LC/MS 保持時間 (方法D) : t<sub>R</sub> = 2.02分 ; LC/MS 保持時間 (方法E) : t<sub>R</sub> = 1.42分 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) : 8.58 - 8.59 (m, 1H)、8.28 (d, J = 2.00Hz, 1H)、8.03 - 8.10 (m, 3H)、7.28 - 7.31 (m, 1H)、7.24 (d, J = 8.80Hz, 1H)、4.00 - 4.06 (m, 2H)、1.83 - 1.91 (m, 1H)、1.71 - 1.76 (m, 1H)、1.58 - 1.63 (m, 1H)、1.37 (s, 3H)、1.00 - 1.03 (m, 6H) ppm

【0960】

実施例504

(R) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 2 - アミン

【化499】



【0961】

実施例500の記載と同様の方法にて調製され、(R) - 2, 4 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ [ 1, 2 - b ] ピリダジン - 8

10

20

30

40

50

-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-アミン(11mg、0.026ミリモル、17%収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI) m/e 408.2 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>Oとしての計算値:408.2]; LC/MS保持時間(方法D): t<sub>R</sub> = 2.51分; LC/MS保持時間(方法E): t<sub>R</sub> = 2.16分; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>): 9.00-9.01(m, 1H)、8.63(d, J = 1.20Hz, 1H)、8.58(d, J = 4.80Hz, 1H)、8.39-8.40(m, 1H)、8.55(d, J = 4.80Hz, 1H)、4.47(s, 2H)、2.40(s, 3H)、1.86-1.91(m, 1H)、1.77-1.82(m, 1H)、1.62-1.67(m, 1H)、1.45(s, 3H)、1.02-1.07(m, 6H) ppm

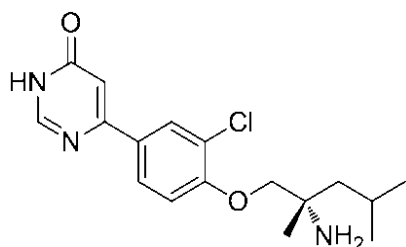
10

【0962】

実施例509

(S)-6-(4-(2-アミノ-2,4-ジメチルペンチル)オキシ)-3-クロロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オン

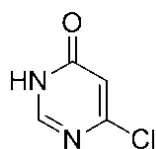
【化500】



20

【0963】

【化501】



パートA: 6-クロロピリミジン-4(3H)-オン

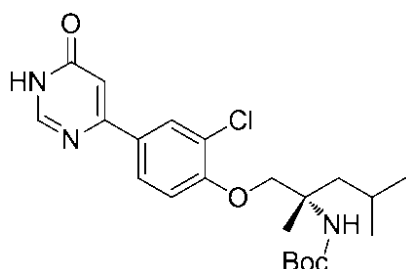
【0964】

4,6-ジクロロピリミジン(2g、13.42ミリモル)の4N HCl(10.49mL、121ミリモル)-1,4-ジオキサン(10mL)-水(10mL)の混合液中溶液を70℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して桃色の固体を得た。エタノール(25mL)を該固体に加え、該混合物を50℃で該固体が溶解するまで加熱した。得られた桃色の溶液を室温で一夜放置し、形成した沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させ、6-クロロピリミジン-4(3H)-オン(1g、7.51ミリモル、56%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(ESI) m/e 130.8 [(M+H)<sup>+</sup>、C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>2</sub>Oとしての計算値:130.9]; LC/MS保持時間(方法C): t<sub>R</sub> = 0.51分

30

【0965】

【化502】



40

パートB: (S)-tert-ブチル (1-(2-クロロ-4-(6-オキソ-1,6-ジ

50

ヒドロピリミジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート

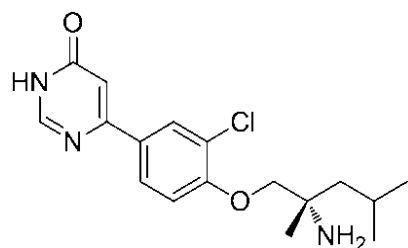
【0966】

6 - クロロピリミジン - 4 (3H) - オン (25 mg、0.192ミリモル)、(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 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) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (実施例 260、パートAおよびBの記載に従って調製した) (90 mg、0.192ミリモル)、 $K_2CO_3$  (79 mg、0.575ミリモル) および  $Pd(Ph_3P)_4$  (11.07 mg、9.58マイクロモル) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) - 水 (0.1 mL) 中混合物を 100 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その pH が 4 に達するまで 1.5 N HCl で酸性にした。該溶液を酢酸エチルで抽出し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ 減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (120 mg、0.066ミリモル、35% 収率) を黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次に持ち越した。LCMS (ESI) m/e 436.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{22}H_{31}ClN_3O_4$  としての計算値: 436.2]; LC/MS 保持時間 (方法E):  $t_R = 1.13$  分

10

【0967】

【化503】



20

パートC: (S) - 6 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン

【0968】

(S) - tert - ブチル (1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) フェノキシ) - 2, 4 - ジメチルペンタン - 2 - イル) カルバマート (30 mg、0.069ミリモル) の MeOH (1 mL) 中の攪拌した溶液に、1, 4 - ジオキサン中 1 M HCl (0.172 mL、0.688ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を分取性 LC/MS (方法C) に付して精製し、(S) - 6 - (4 - ((2 - アミノ - 2, 4 - ジメチルペンチル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (2 mg、5.42マイクロモル、8% 収率) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 336.2 [(M+H)<sup>+</sup>、 $C_{17}H_{23}ClN_3O_2$  としての計算値: 336.1]; LC/MS 保持時間 (方法D):  $t_R = 1.66$  分; LC/MS 保持時間 (方法E):  $t_R = 1.47$  分;  $^1H$  NMR (400 MHz、メタノール -  $d_4$ ): 7.25 (d, J = 0.80 Hz, 1H)、8.16 (d, J = 2.40 Hz, 1H)、7.98 - 8.01 (m, 1H)、7.26 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 3.20 Hz, 1H)、4.17 - 4.25 (m, 2H)、1.85 - 1.95 (m, 2H)、1.68 - 1.73 (m, 1H)、1.52 (s, 3H)、1.01 - 1.07 (m, 6H) ppm

30

40

【0969】

生物学的データ

方法

AAK1キナーゼアッセイ

該アッセイはU字型底の384ウェルプレートで行われた。最終アッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (10 mM トリス - HCl pH 7.4、10 mM  $MgCl_2$ 、0.01% ツ

50

ウン20および1.0 mM DTT)に15  $\mu$ lの酵素と基質(蛍光標識されたペプチド(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSGQIGWR-NH<sub>2</sub>およびATP)および試験化合物を添加して調製した、30  $\mu$ lであった。細菌を用いて発現されたGST-Xa-hAAK1を基質および試験化合物と合わせることで反応を開始させた。反応物を室温で3時間インキュベートし、60  $\mu$ lの35 mM EDTA緩衝液を各サンプルに添加することで反応を終わらせた。反応体を、Caliper Lab Chip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)を用い、蛍光基質とリン酸化生成物を電気泳動で分離することで分析した。100%阻害としてEDTAでクエンチさせた対照反応、および0%阻害としてピヒクルだけの反応を比較することで、阻害データを計算した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、22  $\mu$ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSGQIGWR-NH<sub>2</sub>、1.5  $\mu$ M; GST-Xa-hAAK1、3.5 nM; およびDMSO、1.6%である。用量応答曲線を作成し、キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な濃度(IC<sub>50</sub>)を決定した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に10 mMで溶かし、11種の濃度で評価した。IC<sub>50</sub>値は非線形回帰分析によって誘導された。結果を表1に示す。

【0970】

表1

【表 1】

| 実施例 | AAK1 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|----------------------------|
| 251 | 310                        |
| 252 | 285                        |
| 253 | 537                        |
| 254 | 22                         |
| 255 | 42                         |
| 256 | 0.82                       |
| 257 | 0.45                       |
| 258 | 0.47                       |
| 259 | 229                        |
| 260 | 0.48                       |
| 261 | 0.36                       |
| 262 | 1.9                        |
| 264 | 79                         |
| 265 | 55                         |
| 266 | 265                        |
| 267 | 362                        |
| 269 | 3.4                        |
| 270 | 8.4                        |
| 271 | 4.1                        |
| 272 | 0.8                        |
| 275 | 2.2                        |
| 276 | 0.9                        |
| 277 | 1.8                        |
| 281 | 3.4                        |
| 282 | 36                         |
| 283 | 0.4                        |
| 284 | 0.6                        |
| 286 | 47                         |
| 287 | 0.5                        |
| 288 | 0.9                        |
| 289 | 58                         |
| 291 | 34                         |
| 292 | 0.4                        |
| 293 | 14                         |
| 294 | 120                        |
| 295 | 22                         |
| 296 | 132                        |
| 302 | 5.3                        |
| 303 | 0.6                        |
| 321 | 162                        |
| 322 | 0.4                        |
| 332 | 94                         |
| 333 | 99                         |
| 334 | 15                         |

10

20

30

40



【表 2】

|     |      |
|-----|------|
| 335 | 262  |
| 336 | 15   |
| 338 | 35   |
| 339 | 17   |
| 340 | 110  |
| 341 | 212  |
| 342 | 39   |
| 345 | 5.2  |
| 346 | 23   |
| 347 | 964  |
| 351 | 0.40 |
| 353 | 0.20 |
| 358 | 385  |
| 361 | 1.7  |
| 362 | 1.0  |
| 363 | 0.40 |
| 364 | 24   |
| 365 | 98   |
| 366 | 60   |
| 368 | 0.30 |
| 369 | 1.7  |
| 371 | 0.20 |
| 376 | 0.8  |
| 377 | 7.4  |
| 380 | 1.0  |
| 381 | 1.5  |
| 389 | 0.3  |
| 390 | 0.5  |
| 391 | 0.5  |
| 392 | 0.7  |
| 393 | 7.3  |
| 394 | 2.0  |
| 395 | 0.7  |
| 396 | 1.6  |
| 397 | 0.7  |
| 398 | 1.0  |
| 399 | 5.9  |
| 400 | 0.3  |
| 401 | 0.6  |
| 402 | 0.5  |
| 403 | 0.5  |
| 404 | 0.7  |
| 405 | 2.0  |
| 406 | 0.3  |
| 407 | 0.8  |

10

20

30

40

【表 3】

|     |      |
|-----|------|
| 408 | 0.5  |
| 409 | 0.7  |
| 410 | 3.6  |
| 411 | 1.1  |
| 412 | 6.4  |
| 413 | 765  |
| 414 | 47   |
| 415 | 3.1  |
| 416 | 94   |
| 417 | 3.6  |
| 418 | 29   |
| 419 | 1138 |
| 420 | 1.1  |
| 421 | 0.5  |
| 423 | 862  |
| 424 | 1.2  |
| 425 | 1.4  |
| 426 | 7.2  |
| 427 | 1738 |
| 428 | 13   |
| 429 | 36   |
| 430 | 67   |
| 448 | 399  |
| 449 | 352  |
| 452 | 11   |
| 453 | 0.4  |
| 455 | 391  |
| 456 | 1.0  |
| 457 | 160  |
| 459 | 1271 |
| 460 | 0.6  |
| 461 | 2.9  |
| 463 | 184  |
| 464 | 495  |
| 466 | 64   |
| 467 | 0.4  |
| 468 | 54   |
| 470 | 138  |
| 471 | 6.3  |
| 472 | 0.5  |
| 473 | 112  |
| 475 | 15   |
| 476 | 125  |
| 477 | 50   |
| 478 | 11   |

10

20

30

40

【表 4】

|     |      |
|-----|------|
| 481 | 52   |
| 482 | 1.4  |
| 483 | 2.7  |
| 485 | 4.5  |
| 486 | 1370 |
| 488 | 4.0  |
| 489 | 278  |
| 490 | 37   |
| 492 | 1.8  |
| 493 | 15   |
| 494 | 222  |
| 495 | 66   |
| 496 | 297  |
| 497 | 11   |
| 498 | 0.5  |
| 499 | 1.2  |
| 500 | 30   |
| 501 | 69   |
| 502 | 144  |
| 503 | 62   |
| 504 | 606  |
| 509 | 6.1  |

10

20

30

40

50

## A A K 1 ノックアウトマウス

A A K 1 遺伝子の破壊についてホモ接合性 (- / -) のマウスを 2 種の方法：遺伝子トラッピング法および相同組換え技法により調製した。

## 【0971】

遺伝子トラッピング法は、レポーターまたは選択的マーカー遺伝子をコードする DNA のフラグメントを変異源として用いる、ランダム挿入変異誘発の方法である。遺伝子トラップベクターは、細胞スプライシング機構がベクターコード化されたエクソンを細胞 mRNA にスプライスすることを可能とする方法で、イントロンまたは遺伝子に組み込まれるように設計された。一般に、遺伝子トラップベクターは、強力なスプライス受容体配列によって先行され、プロモータが先行していない、選択可能なマーカー配列を含有する。このように、かかるベクターが遺伝子に組み込まれると、細胞スプライシング機構はエクソンを捕捉された遺伝子から選択可能なマーカー配列の 5' 末端にスプライスする。典型的には、かかる選択可能なマーカー遺伝子は、遺伝子をコードするベクターがイントロンに組み込まれた場合にのみ発現され得る。得られた遺伝子トラップ事象は、選択的培養に耐え得る細胞を選択することでその後で同定される。

## 【0972】

胚幹細胞 (マウス系統 A 1 2 9 より由来の Lex - 1 細胞) を、遺伝子操作されたベクター配列の少なくとも一部を目的とする遺伝子に挿入することを含む方法により変異させ、その変異した胚幹細胞を胚盤胞に微小注射し、それをその後で偽妊娠の雌宿主に導入し、確立された方法で出産させた。例えば、「マウス変異誘発 (Mouse Mutagenesis)」、1998, Zambrowiczら編、Lexicon Press, The Woodlands, TXを参照のこと。次に得られたキメラ動物を繁殖させ、目的とする遺伝子において遺伝子操作された変異を含有する対立遺伝子の生殖細胞系伝達能を有する子孫を産生した。

## 【0973】

A A K 1 遺伝子破壊のマウスを相同組換え技法によっても作製した。この場合、マウス

AAK1 遺伝子の第 2 コード化エキソン (GenBank Accession Number NM\_177762 を参照) が当該分野にて公知の方法により除去された。例えば、米国特許第 5,487,992 号、第 5,627,059 号および第 5,789,215 号を参照のこと。

【0974】

AAK1 遺伝子の破壊についてホモ接合性 (-/-) のマウスを、AAK1 遺伝子の破壊についてヘテロ接合性 (+/-) のマウス、および野生型 (+/+) の同腹子と併せて研究した。この分析の間に、哺乳動物の対象における主要な器官系の機能を評価するように設計された一連の統合医療診断操作を用い、該マウスを医学的精密検査に供した。ホモ接合性 (-/-) の「ノックアウト」マウスを、そのヘテロ接合性 (+/-)、および野生型 (+/+) の同腹子と併せて研究した。AAK1 遺伝子の破壊がサザン分析によって確認された。AAK1 のマウス相同体の発現が、RT-PCR によって、マウスの脳；脊髄；眼；胸腺；脾臓；肺；腎臓；肝臓；骨格筋；骨；胃、小腸および大腸；心臓；脂肪；喘息肺；LPS 肝臓；血液；帯状の心臓；大動脈ツリー；前立腺；および乳腺 (5 週バージン、成熟バージン、12DPC、出産の 3 日後 (乳分泌期)、離乳した 3 日後 (初期退縮) および離乳した 7 日後 (後期退縮)) にて検出された。

10

【0975】

激痛および持続的侵害応答を評価するためにホルマリン足試験を用いて AAK1 ホモ接合性 (-/-) のマウスおよびその野生型 (+/+) の同腹子を試験した。これらの試験のために、自動侵害アナライザー (サンディエゴ、カリフォルニア大学のオザキ研究室より入手) を使用した。試験する 30 分前に、各マウスの左後足に金属バンドを取り付けた。30 分の順応期間の経過後、20  $\mu$ l の 5%ホルマリンをその左後足の背面に皮下注射した。マウスを 45 分間個々に円筒形チャンパーに収容した。ホルムアルデヒド (ホルムアルド (Formalde) - フレッシュ 20%、フィッシャー・サイエンティフィック、フェアローン、NJ) を蒸留水で希釈することにより新たな 5%ホルマリン溶液を調製した。調査化合物をホルマリン注射の 30 分前に投与した。

20

【0976】

コンピューターにより、1 分当たりの振り回しの回数、フェーズ I での振り回しの総数 (急性期 = 最初の 8 分間)、フェーズ II での振り回しの総数 (強直期 = 20 分と 40 分間の期間) を電磁場を通して記録した。Yaksh TL、Ozaki G、Mc Cumber D、Rathbun M、Svensson C、Malkmus S、Yaksh MC. ホルマリン侵害バイオアッセイにて用いるための自動振り回し検出システム (An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay)、J Appl Physiol.、2001;90:2386-402 を参照のこと。図 1 に示されるように、フェーズ I およびフェーズ II のデータを、ホモ接合性 (-/-) の雌マウス (n = 16)、野生型の雌マウス (n = 15)、ホモ接合性 (-/-) の雄マウス (n = 9) および野生型の雄マウス (n = 18) を用いて得た。あらゆる群にて、および両方のフェーズにて、AAK1 ホモ接合性 (-/-) のマウスは、野生型 (+/+) の同腹子よりも記録された足の振り回しの回数が有意に少ないことを示した。

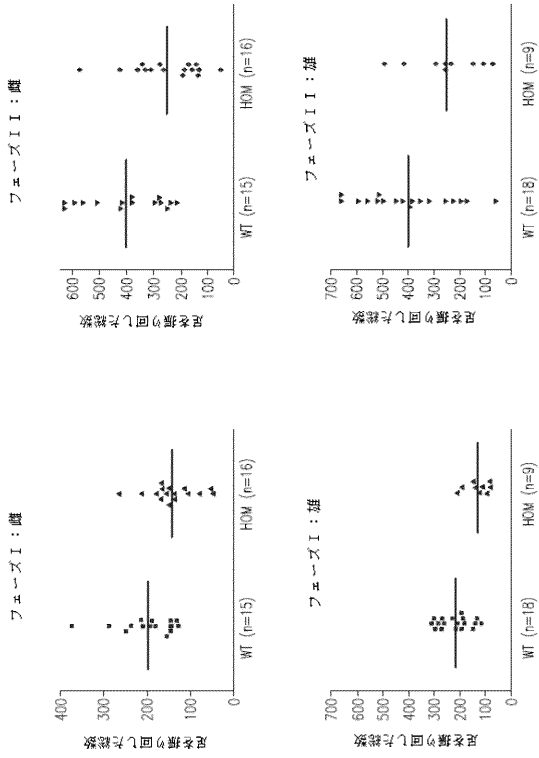
30

【0977】

当業者であれば、本開示が上記の例示的な実施例に限定されないこと、その本質的な属性から逸脱することなく他の特定の形態で実現され得ることは明らかであろう。従って、実施例はあらゆる点で例示的なものであり、限定するものではないと考え、その上記した実施例よりもむしろ添付した特許請求の範囲に言及するのが望ましく、特許請求の範囲の意義およびその均等な範囲内にあるあらゆる変形は、本開示に含まれるものとする。

40

【 図 1 】



【 配列表 】

[2018529731000001.app](#)

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2016/054464 |
|---|

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |  |  |
|---|--|--|
| INV.  | C07D231/12   | C07D213/74   |
|   | C07D405/12   | C07D239/36   |
|   | C07D413/12   | C07D417/04   |
|   |  | C07D213/75   |
|   |  | C07D239/42   |
|   |  | C07D401/04   |
|   |  | C07D409/12   |
|   |  | C07D239/72   |
|   |  | C07D417/12   |
|   |  | C07D471/04   |
|   |  | C07D487/04   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |  |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D   |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| A   | WO 2013/134036 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 12 September 2013 (2013-09-12)<br>claims 1,6-13; examples<br>1,5-16,18,21-23,44,...<br>-----            | 1-12   |
| A   | WO 2014/022167 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 6 February 2014 (2014-02-06)<br>claims 1,5-12; examples 1-20,28,...<br>-----                            | 1-12   |
| X,P   | WO 2015/153720 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 8 October 2015 (2015-10-08)<br>claims 1-15; examples<br>69-89,96,98,99,102,104,109,110,215,...<br>----- | 1-12   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>20 January 2017  |  | Date of mailing of the international search report<br><br>03/02/2017 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |  | Authorized officer<br><br>Ladenburger, Claude                        |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/054464

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |                  |            |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------|
| WO 2013134036 A1                       | 12-09-2013       | AR 090293 A1            | 05-11-2014       |                  |            |
|  |                  | CA 2866671 A1           | 12-09-2013       |                  |            |
|  |                  | CN 104144932 A          | 12-11-2014       |                  |            |
|  |                  | EA 201491647 A1         | 30-12-2014       |                  |            |
|  |                  | EP 2822952 A1           | 14-01-2015       |                  |            |
|  |                  | JP 2015510881 A         | 13-04-2015       |                  |            |
|  |                  | TW 201341387 A          | 16-10-2013       |                  |            |
|  |                  | US 2013237555 A1        | 12-09-2013       |                  |            |
|  |                  | US 2014179725 A1        | 26-06-2014       |                  |            |
|  |                  | UY 34666 A              | 30-09-2013       |                  |            |
|  |                  | WO 2013134036 A1        | 12-09-2013       |                  |            |
|  |                  | WO 2014022167 A1        | 06-02-2014       | AR 093758 A1     | 24-06-2015 |
|  |                  |                         |                  | CA 2880523 A1    | 06-02-2014 |
| CN 104507941 A                         | 08-04-2015       |                         |                  |                  |            |
| EA 201590268 A1                        | 29-05-2015       |                         |                  |                  |            |
| EP 2880032 A1                          | 10-06-2015       |                         |                  |                  |            |
| JP 2015528018 A                        | 24-09-2015       |                         |                  |                  |            |
| TW 201410676 A                         | 16-03-2014       |                         |                  |                  |            |
| US 2014038999 A1                       | 06-02-2014       |                         |                  |                  |            |
| WO 2014022167 A1                       | 06-02-2014       |                         |                  |                  |            |
| WO 2015153720 A1                       | 08-10-2015       |                         |                  | AU 2015240869 A1 | 17-11-2016 |
|  |                  | CA 2944466 A1           | 08-10-2015       |                  |            |
|  |                  | EP 3126351 A1           | 08-02-2017       |                  |            |
|  |                  | KR 20160132491 A        | 18-11-2016       |                  |            |
|  |                  | SG 11201608195Q A       | 28-10-2016       |                  |            |
|  |                  | WO 2015153720 A1        | 08-10-2015       |                  |            |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |                   | F I     |         | テーマコード(参考) |
|-------------|-------------------|---------|---------|------------|
| A 6 1 P     | 29/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 29/00   | 4 C 0 7 2  |
| A 6 1 P     | 25/16 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/16   | 4 C 0 8 6  |
| A 6 1 P     | 25/18 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/18   |            |
| A 6 1 P     | 25/02 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/02   |            |
| A 6 1 P     | 21/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 21/00   |            |
| C 0 7 D     | 231/12 (2006.01)  | C 0 7 D | 231/12  | C S P B    |
| A 6 1 K     | 31/415 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/415  |            |
| C 0 7 D     | 471/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 471/04  | 1 1 6      |
| A 6 1 K     | 31/4985 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4985 |            |
| A 6 1 K     | 31/437 (2006.01)  | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 7 A    |
| C 0 7 D     | 417/12 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/437  |            |
| A 6 1 K     | 31/4439 (2006.01) | C 0 7 D | 417/12  |            |
| C 0 7 D     | 487/04 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4439 |            |
| A 6 1 K     | 31/519 (2006.01)  | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 2      |
| C 0 7 D     | 417/04 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/519  |            |
| C 0 7 D     | 513/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 417/04  |            |
| A 6 1 K     | 31/444 (2006.01)  | C 0 7 D | 513/04  | 3 5 1      |
| A 6 1 K     | 31/5025 (2006.01) | A 6 1 K | 31/444  |            |
| C 0 7 D     | 401/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 4      |
| A 6 1 K     | 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/5025 |            |
| C 0 7 D     | 213/74 (2006.01)  | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 7 Z    |
| A 6 1 K     | 31/4418 (2006.01) | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 6 C    |
| C 0 7 D     | 405/12 (2006.01)  | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 4 Z    |
| A 6 1 K     | 31/4433 (2006.01) | C 0 7 D | 401/04  |            |
| A 6 1 K     | 31/443 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/506  |            |
| C 0 7 D     | 239/42 (2006.01)  | C 0 7 D | 213/74  |            |
| A 6 1 K     | 31/505 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4418 |            |
| C 0 7 D     | 213/75 (2006.01)  | C 0 7 D | 405/12  |            |
| C 0 7 D     | 409/12 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4433 |            |
| A 6 1 K     | 31/4436 (2006.01) | A 6 1 K | 31/443  |            |
| C 0 7 D     | 401/12 (2006.01)  | C 0 7 D | 487/04  | 1 4 0      |
| A 6 1 K     | 31/497 (2006.01)  | C 0 7 D | 239/42  | Z          |
| C 0 7 D     | 213/82 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/505  |            |
| A 6 1 K     | 31/501 (2006.01)  | C 0 7 D | 213/75  |            |
| C 0 7 D     | 413/12 (2006.01)  | C 0 7 D | 409/12  |            |
| C 0 7 D     | 405/14 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4436 |            |
| A 6 1 K     | 31/4545 (2006.01) | C 0 7 D | 401/12  |            |
| C 0 7 D     | 239/74 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/497  |            |
| A 6 1 K     | 31/517 (2006.01)  | C 0 7 D | 213/82  |            |
| C 0 7 D     | 495/04 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/501  |            |
| C 0 7 D     | 239/36 (2006.01)  | C 0 7 D | 413/12  |            |
| A 6 1 K     | 31/513 (2006.01)  | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 4 H    |
| C 1 2 N     | 9/99 (2006.01)    | C 0 7 D | 405/14  |            |
| A 0 1 K     | 67/027 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4545 |            |
|             |                   | C 0 7 D | 239/74  |            |
|             |                   | A 6 1 K | 31/517  |            |
|             |                   | C 0 7 D | 495/04  | 1 0 5 Z    |



C 0 7 D 239/36  
 A 6 1 K 31/513  
 C 1 2 N 9/99  
 A 0 1 K 67/027 Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジョアン・ジェイ・ブロンソン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リン・チェン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョナサン・エル・ディッタ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キャロリン・ダイアン・ジアーバ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブラサダ・ラオ・ジャラガム

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 グアンリン・ルオ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・イー・マコー

アメリカ合衆国 1 8 9 7 7 ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、コマンダーズ・ドライブ 5 5 番

(72)発明者 タルン・クマール・メイシャル

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 スシール・ジェタナンド・ナラ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ラムクマール・ラジャマニ  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラメシュ・クマール・シストラ  
インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボ  
マサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイス、バイオコン・スペシャル・エコノ  
ミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナ  
ショナル・リミテッド内

(72)発明者 スーダマニ・タンガベル  
インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボ  
マサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイス、バイオコン・スペシャル・エコノ  
ミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナ  
ショナル・リミテッド内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 FF03 FF05 GG01 GG02 GG04  
HH01 HH04  
4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA13 BA52 BA53 BB02 BB03 BB04  
BB07 BB10 CA01 CA02 CA06 CA27 CA58 CB04 CB10 DA01  
DA08 DA16 DA29 DB02 DB08 DB10 EA01 FA32  
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC12 CC22 CC28 CC29 CC34 CC42  
CC51 CC62 CC73 CC75 CC78 CC81 CC92 DD10 DD12 DD29  
EE01  
4C065 AA04 BB04 BB05 BB06 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH04  
HH05 JJ01 KK01 KK02 KK04 KK09 LL01 LL04 LL07 PP03  
QQ05  
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG03 JJ01 KK14 LL01  
4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE13 FF09 GG01 HH02 JJ03 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC41 BC42 BC46 BC48  
BC60 BC67 BC82 BC84 CB05 CB06 CB09 CB26 CB27 GA02  
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 MA52 MA55 MA66  
NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA20 ZA94 ZC20