

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

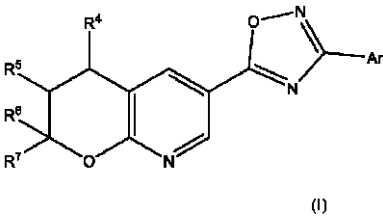
(11)公表番号
特表2024-506387
(P2024-506387A)

(43)公表日 令和6年2月13日(2024.2.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	491/052 (2006.01)	C 0 7 D	491/052	C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 K	31/436 (2006.01)	A 6 1 K	31/436		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全67頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-548877(P2023-548877)	(71)出願人	514038856	アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント サイナイ Icahn School of Medicine at Mt. Sinai アメリカ合衆国, ニューヨーク州 10 029, ニューヨーク, ワン ギュスター ーヴ エル. レヴィ プレイス, ボックス 1675	
(86)(22)出願日	令和4年2月9日(2022.2.9)				
(85)翻訳文提出日	令和5年10月6日(2023.10.6)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/015767				
(87)国際公開番号	WO2022/173795				
(87)国際公開日	令和4年8月18日(2022.8.18)				
(31)優先権主張番号	63/147,859				
(32)優先日	令和3年2月10日(2021.2.10)			519376579 ザ ユナイテッド ステイツ ガバメント アズ リプレゼンティッド バイ ザ デパー トメント オブ ヴェテランズ アフェア ーズ アメリカ合衆国 ディストリクト オブ 最終頁に続く	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人			
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 腎線維症を治療するためのオキサジアゾリルジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン系H I P K 2 阻害剤

(57)【要約】
Sma d 3 活性化の選択的阻害剤である化合物が開示される。該化合物は、構造 (I) (A r はアリール又はヘテロアリールである) の (3 - アリール - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジンである。開示された化合物は、線維性疾患、特に腎線維症、及びH I P K 2 / Sma d 3 シグナル伝達経路の調節異常に関連した類似の疾患の治療に有用である。

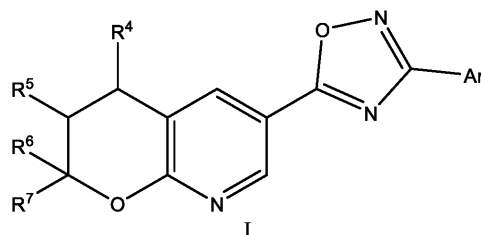


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

(式中、

Ar は、

(a) 水素、 $-(C_1 - C_8)$ ヒドロカルビル、OH、 $-O(C_1 - C_8)$ ヒドロカルビル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_3)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 - C_3)$ アシルアミノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキルスルホニル、 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシ、5員又は6員のヘテロシクリル、及び $-B(OH)_2$ から独立して選択された1以上の置換基で、メタ位及び／又はパラ位において置換されたフェニル；又は

20

(b) 水素、 $-(C_1 - C_3)$ アルキル、OH、 $-O(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロゲン、アミノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_3)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、及び $(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシから選択された1個の置換基で置換された5員のヘテロアリール

であり；

R^4 は、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノ、及び $(C_1 - C_3)$ ジアルキルアミノから選択され；

R^5 は、水素、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、アミノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノ、及び $(C_1 - C_3)$ ジアルキルアミノから選択され；

30

R^6 は、水素及び $(C_1 - C_6)$ ヒドロカルビルから選択され；かつ

R^7 は、水素及び $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され；

ただし R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 のすべてが水素であることはない

で表される化合物。

【請求項 2】

Ar はフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

フェニルは、ブromo、クロロ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、及びメチルから選択された置換基でパラ位において置換されている、請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

Ar は5員のヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Ar は、チオフエン、ピラゾール、オキサゾール、及びチアゾールから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

Ar は、非置換であるか、又は $-(C_1 - C_3)$ ヒドロカルビル、ブromo、クロロ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルから選択された置換基で置換されている、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R⁴ は、水素、ヒドロキシ及びアミノから選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁵ は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、及びアミノから選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁶ 及び R⁷ は、水素及びメチルから独立して選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

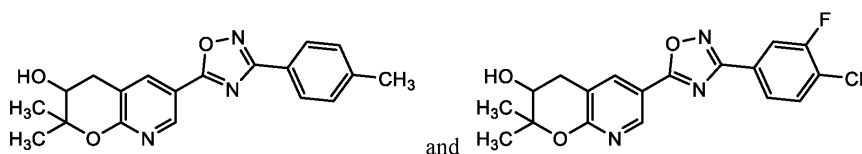
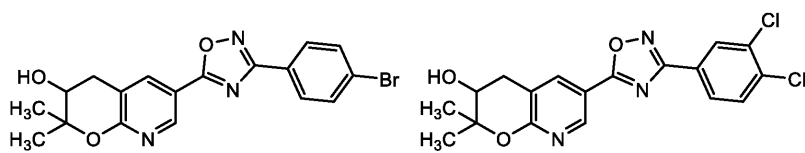
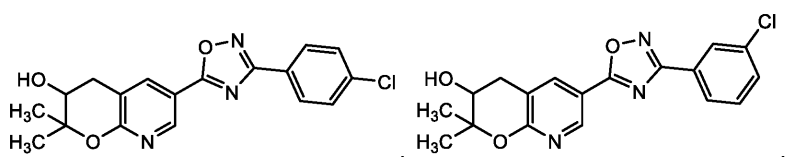
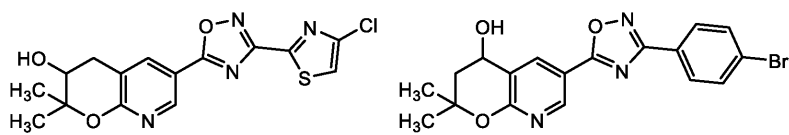
【請求項 10】

R⁶ 及び R⁷ はメチルであり、R⁴ 及び R⁵ のうち一方はヒドロキシルである、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

【化 2】



20

30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

Ar は、クロロ又はメチルで 3 位又は 4 位において置換されたチアゾール - 2 - イルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

薬学的に許容可能な担体及び請求項 1～6 又は 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 14】

ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ 2 (HIPK2) と Smad3 との相互作用を阻害する方法であって、前記方法は HIPK2 を請求項 1～6 又は 11 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【請求項 15】

Smad3 の活性化を阻害する方法であって、前記方法は Smad3 を請求項 1～6 又は 11 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【請求項 16】

請求項 14 に記載の *in vitro* の方法。

【請求項 17】

50

請求項 14 に記載の *in vivo* の方法。

【請求項 18】

請求項 15 に記載の *in vitro* の方法。

【請求項 19】

請求項 15 に記載の *in vivo* の方法。

【請求項 20】

請求項 1～6 又は 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を線維性疾患に罹患している対象者に投与することを含む、線維性疾患を治療する方法。

【請求項 21】

前記疾患は腎線維症である、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

前記疾患は心臓線維症である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記疾患は肝線維症である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

前記疾患は肺線維症である、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、2021 年 2 月 10 日に出願された米国仮特許出願第 63 / 147, 859 号の優先権を主張し、米国仮特許出願第 63 / 147, 859 号の開示内容はここで参照により本出願に組み込まれる。

20

【0002】

〔本発明の技術分野〕

本発明は、ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ 2 (homeodomain interacting protein kinase 2) (HIPK2) のオキサジアゾリルジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン系阻害剤に関する。開示された化合物は、線維性疾患、特に腎線維症の治療に有用である。

【0003】

〔背景〕

30

線維症は、細胞外マトリックスタンパク質の過剰生産及び蓄積を特徴とし、進行性の組織機能喪失、及び最終的には臓器の機能不全をもたらす。慢性腎疾患は、初発の傷害とは関係なく、通常は腎臓の間質線維化を伴う。慢性腎疾患の治療戦略には、腎機能の低下を止めるために、高血糖症、高血圧症、及び HIV 感染症のような病因の除去のみならず、正常な腎臓の構造及び機能を回復するための抗線維化療法も要求される。腎線維症に加えて、多くの他の臓器特異的な線維性の障害、例えば肝臓、心臓及び肺の線維症が知られている。

【0004】

腎線維症は、進行性の慢性腎疾患が該疾患のもとの病因にかかわらず最終的に行き着く道筋と考えられている。腎臓の線維形成の根底にある分子機構については多くのことが突き止められてきたが、この知識の臨床応用への適用に関しては未だ成功に乏しい。HIPK2 が TGF- β / Smad3 経路、NF- κ B 経路、及び p53 経路の多機能活性化因子であること、並びにマウスにおける HIPK2 の全身ノックアウトでは *in vivo* で腎線維症が軽減したことは実証済みである。米国特許第 10, 669, 266 号明細書は、TGF- β / Smad3 経路を特異的に遮断して全身性の副作用を引き起こすことなく腎線維症を軽減する、小分子 HIPK2 阻害剤を開示している。しかしながら、米国特許第 10, 669, 266 号明細書に開示された化合物には溶解性及び効力の問題が残っている。

40

【0005】

形質転換増殖因子 β 1 (TGF- β 1) は、腎疾患に関する最も重要な線維形成促進因

50

子であると確認されている。TGF- β 1はII型TGF- β 受容体に結合して該受容体とI型TGF- β 受容体との二量体化を可能とし、かつSmad2及びSmad3のリン酸化をもたらす。リン酸化Smad3は核内へ移行することによりプロモータのSmad結合エレメントに結合し、コラーゲンI、フィブロネクチン、及びアルファ平滑筋アクチン(α -SMA)のような線維化促進性の遺伝子を含む標的遺伝子の転写を活性化する。Smad3は線維性の腎臓において高度に活性化されること、及びSmad3のノックアウトにより腎疾患の動物モデルにおいて腎線維症が軽減されることが知られている。したがって、TGF- β 1/Smad3経路の遮断は腎線維症の治療戦略を提供する。

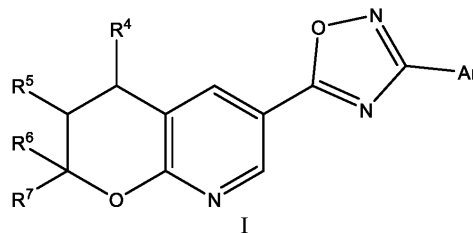
【0006】

〔発明の概要〕

下記に記載されたある種の化合物がSmad3の活性化を選択的に阻害することが今回見出された。

1つの態様では、本発明は一般式I

【化1】



(式中、

Arは、

(a) 水素、-(C₁-C₈)ヒドロカルビル、OH、-O(C₁-C₈)ヒドロカルビル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、(C₁-C₃)アルキルアミノ、(C₁-C₃)ジアルキルアミノ、(C₁-C₃)アシルアミノ、(C₁-C₃)アルキルスルホニル、(C₁-C₃)ハロアルキル、(C₁-C₃)ハロアルコキシ、5員又は6員のヘテロシクリル、及び-B(OH)₂から独立に選択された1以上の置換基で、メタ位及び／又はパラ位において置換されたフェニル；又は

(b) 水素、-(C₁-C₃)アルキル、OH、-O(C₁-C₃)アルキル、ハロゲン、アミノ、(C₁-C₃)アルキルアミノ、(C₁-C₃)ジアルキルアミノ、(C₁-C₃)ハロアルキル、及び(C₁-C₃)ハロアルコキシから選択された1個の置換基で置換された5員のヘテロアリール

であり；

R⁴は、水素、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、アミノ、(C₁-C₃)アルキルアミノ、及び(C₁-C₃)ジアルキルアミノから選択され；

R⁵は、水素、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、アミノ、(C₁-C₃)アルキルアミノ、及び(C₁-C₃)ジアルキルアミノから選択され；

R⁶は、水素及び(C₁-C₆)ヒドロカルビルから選択され；かつ

R⁷は、水素及び(C₁-C₃)アルキルから選択され；

ただしR⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷の全てが水素であることはない)

で表される化合物に関する。

【0007】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容可能な担体及び式Iで表される化合物を含んでいる医薬組成物に関する。

【0008】

別の態様では、本発明は、ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ2(HIPK2)とSmad3との相互作用を阻害する方法に関する。該方法は、HIPK2を式Iで表

10

20

30

40

50

される化合物と接触させることを含む。

別の態様では、本発明は S m a d 3 の活性化を阻害する方法に関する。該方法は、S m a d 3 を式 I で表される化合物と接触させることを含む。

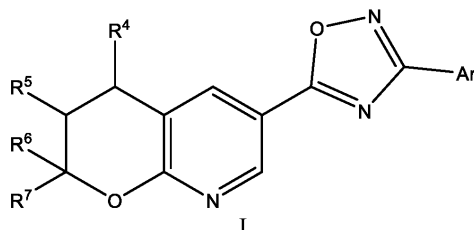
別の態様では、本発明は、式 I で表される化合物を投与することを含む、線維性疾患を治療する方法に関する。

【0009】

〔発明の詳細な説明〕

1 つの態様では、本発明は、上述のような一般式 I :

【化 2】



10

を有する化合物に関する。

【0010】

式 I のいくつかの実施形態では、A r はフェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、ブromo、クロロ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、オキセタニル、及び - B (O H) ₂ から選択された置換基で、パラ位において置換されていてもよい。フェニルはパラ位の置換基に加えて他の置換基で置換されてもよい。

20

【0011】

いくつかの実施形態では、A r は 5 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、5 員のヘテロアリールは、オキサゾール、チオフェン、ピラゾール、及びチアゾールから選択され、非置換であってもよいし、- (C ₁ - C ₃) ヒドロカルビル、ブromo、クロロ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルから選択された置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、A r は、クロロ又はメチルで 3 位又は 4 位において置換されたチアゾール - 2 - イルである。

30

【0012】

式 I のいくつかの実施形態では、R ⁴ は、水素、ヒドロキシ及びアミノから選択される。いくつかの実施形態では、R ⁵ は、水素、ヒドロキシ及びアミノから選択される。いくつかの実施形態では、R ⁶ 及び R ⁷ は独立に、水素及びメチルから選択される。特定の実施形態では、A r はクロロフェニルであり、R ⁴ は水素であり、R ⁵ はヒドロキシルであり、かつ R ⁶ 及び R ⁷ はいずれもメチルである。別の特定の実施形態では、A r はクロロフェニルであり、R ⁴ はヒドロキシルであり、R ⁵ は水素であり、かつ R ⁶ 及び R ⁷ はいずれもメチルである。

【0013】

便宜上、かつ明確にするために、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲において使用される一定の用語についてここで説明する。置換基 R ⁿ は一般に導入される時に定義され、かつその定義は明細書全体及びすべての独立請求項において保持される。

40

【0014】

別段の定めがない限り、アルキル（又はアルキレン）は、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素構造物及びこれらの組み合わせを含むように意図されている。「アルキル」は 1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル基を指す。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチルなどが挙げられる。

【0015】

シクロアルキルは炭化水素の一部であり、3 ~ 8 個の炭素原子の環式炭化水素基が含ま

50

れる。シクロアルキル基の例には、c - プロピル、c - ブチル、c - ペンチル、ノルボルニルなどが挙げられる。

【0016】

炭化水素又はヒドロカルビルには、アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びこれらの組み合わせが含まれる。例としては、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシルメチル、アダマンチル、カンフォリル及びナフチルエチルが挙げられる。炭化水素又はヒドロカルビルは、元素成分として水素及び炭素のみから成っている任意の置換基を指す。脂肪族炭化水素又は脂肪族ヒドロカルビルは、芳香族ではない炭化水素又はヒドロカルビルであって；飽和でも不飽和であってもよく、環式でも、直鎖でも分岐鎖であってもよい。脂肪族炭化水素又は脂肪族ヒドロカルビルの例には、イソプロピル、2 - ブテニル、2 - ブチニル、シクロペンチル、ノルボルニルなどが挙げられる。芳香族炭化水素又は芳香族ヒドロカルビルには、ベンゼン（フェニル）、ナフタレン（ナフチル）、アントラセンなどが挙げられる。

10

【0017】

オキサアルキルは、1以上の炭素（及びその炭素に結合した水素）が酸素によって置き換えられたアルキル残基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、メトキシプロポキシ、3, 6, 9 - トリオキサデシルなどが挙げられる。オキサアルキルという用語は、当分野で理解されているとおり「米国化学会から出版された "Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts" の第196段落を参照、ただし第127段落（a）の制約は受けない」であるものと意図されている、すなわち、該用語は酸素がその隣接した原子に対して単結合で結合している（エーテル結合を形成している）化合物を指し；カルボニル基に見られるような二重結合した酸素は指していない。アルコキシはオキサアルキルの一部であり、アルコキシには直鎖構造又は分岐鎖構造の基が含まれる。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが挙げられる。低級アルコキシは、1～4個の炭素を含有する基を指す。

20

【0018】

いくつかの実施形態では、1個、2個又は3個の水素原子が指定された基で置き換えられる。アルキル及びシクロアルキルの場合、4個以上の水素原子をフッ素で置き換えることが可能であり；実際に、置換可能な全ての水素原子がフッ素で置き換えられることも考えられる。そのような化合物（例えばペルフルオロアルキル）は「ハロ炭化水素」及び「ハロアルキル」の部類に入る。

30

用語「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。

【0019】

別段の定めがない限り、アシルは、ホルミル、並びに直鎖、分岐鎖、環式の構造の、飽和、不飽和及び芳香族並びにこれらの組み合わせである、炭素原子が1、2、3、4、5、6、7及び8個の基であって、カルボニル官能基によって親構造に結合したものを指す。例としては、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリルなどが挙げられる。低級アシルは、1～4個の炭素を含有する基を指す。二重結合した酸素は、それ自体が置換基として言及される時は「オキソ」と呼ばれる。

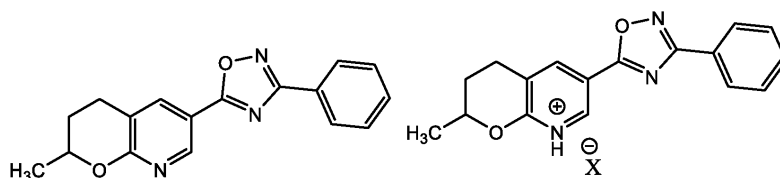
40

【0020】

本明細書中で使用されるように、かつ当業者には理解されるであろうように、「化合物」と述べる場合、さらに限定されることが明白でないかぎり、その化合物の塩を含むように意図される。よって、例えば、上記に示されたように「式Iで表される化合物」と述べるときは、（3 - アリール - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジンの塩：

50

【化 3】



(式中、Xは対イオン、好ましくは薬学的に許容可能なアニオンである)を含むことになる。特定の実施形態では、用語「式Iで表される化合物」は、該化合物又はその薬学的に許容可能な塩を指す。

10

【0021】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、その対イオンが薬学的に許容可能な無毒の酸及び塩基に由来している塩を指す。本発明の化合物の塩に適した薬学的に許容可能な酸には、例えば、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸(ベシル酸)、安息香酸、ホウ酸、ラク酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフチレンスルホン酸、硝酸、オレイン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、ピバル酸、ポリガラクトン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクラティック(teoclastic)、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩には、限定するものではないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られた金属塩、又はリジン、アルギニン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインから作られた有機塩が挙げられる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、無毒のアモンニウムカチオン並びにカルボキシラート、スルホナート及びホスホナートのアニオンであって1~20個の炭素原子を有するアルキルに結合したものが挙げられる。

20

30

【0022】

「治療上有効な量」とは、障害又は状態を治療するために対象者に投与された時にそのような治療を達成するのに十分な量を意味する。

【0023】

本発明の化合物は放射性同位元素で標識された形態で存在することができる、すなわち該化合物は自然界で通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含む1以上の原子を含みうる、ということは認識されよう。別例として、単一の構造の複数の分子が、自然界で見出される同位元素存在比とは異なる同位元素存在比で存在する少なくとも1つの原子を含んでもよい。水素、炭素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の放射性同位体には、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 、 ^{124}I 及び ^{131}I が挙げられる。それらの放射性同位体及び/又は他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は、本発明の範囲内にある。トリチウムすなわち ^3H 、及び炭素 14 すなわち ^{14}C の放射性同位体は、その調製の容易さ及び可検出性から特に好ましい。同位元素 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{124}I 及び ^{18}F を含有する化合物は、陽電子射出断層撮影によく適している。放射性同位元素で標識された本発明の式Iで表される化合物は一般に、当業者によく知られた方法で調製することができる。好都合なことに、そのような放射性同位元素で標識された化合物は、容易に入手可能な放射性同位元素標識試薬を放射性同位元素で標識されていない試薬の代わりに用いることにより、実施例及びスキームに開示された手順を実行することで調製することができる。

40

【0024】

50

当業者は、本明細書中に記載された化合物が上述のように適切に標識された場合はH I P K 2を識別する（すなわち標識する）方法に使用可能であることを容易に認識するであろう。当業者に良く知られた方法を使用して、組織、細胞及び細胞小器官においてH I P K 2の位置を特定することが可能である。

【0025】

式Iで表される化合物はそのままの化学物質として投与されることが可能な場合もあるが、該化合物を医薬組成物として提供することが望ましい。さらなる態様によれば、本発明は、式Iで表される化合物を、1以上の薬学的に許容可能な該化合物の担体及び場合により1以上の他の治療成分と共に含む、医薬組成物を提供する。担体は、調合物の他の成分と混合可能でありかつ該調合物の被投与者にとって有害ではないという意味において「許容可能」でなければならない。

10

【0026】

調合物には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内及び関節内など）、直腸内及び局所（経皮、口腔内、舌下及び眼内など）の投与に適した調合物が挙げられる。化合物は経口又は注射（静脈内又は皮下）によって投与されることが好ましい。患者に投与される化合物の正確な量は担当医師の責任となる。しかしながら、使用される用量は、患者の年齢及び性別、治療されるその病気、並びにその重症度などの多くの要因に応じて様々となる。同様に、投与経路は病態及びその重症度に応じて変化してよい。調合物は、便利のように単位剤形で提供されてもよく、薬学の分野で良く知られた方法のうち任意の方法で調製されてよい。一般に、調合物は、活性成分を液体担体又は微粉固体担体又は両方とともに均一かつ徹底的に合わせ、次いで必要ならばその生成物を成形して所望の調合物とすることにより、調製される。

20

【0027】

経口投与に適した本発明の調合物は、所定量の活性成分を各々含有しているカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別の構成単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性の液体若しくは非水性の液体に含めた溶液若しくは懸濁液として；又は、水中油型の乳濁液若しくは油中水型の乳濁液として、提供可能である。活性成分は、巨丸剤、舐剤又はパスタ剤として提供されてもよい。

【0028】

上記に具体的に述べた成分に加えて、本発明の調合物が、問題の調合物の種類を考慮して当分野で従来使用される他の作用物質を含む場合があること、例えば経口投与向けの調合物は香料を含みうることは、理解されるはずである。

30

【0029】

本明細書中で使用されるように、「治療（treatment）」又は「治療（treating）」又は「緩和（palliating）」又は「軽減（ameliorating）」は本明細書中で互換的に使用される。これらの用語は、治療されている原因疾患の根除又は軽減という形での治療的有用性を得るための手法を指す。さらに、治療的有用性は、患者が依然としてその原因疾患に罹患したままであるとしても患者に改善が観察されるような、原因疾患に関連した生理的症状のうち1以上の根除又は軽減によって、達成される。組成物は、たとえその疾患の診断がなされていないとしても、特定の疾患を発症するリスクを有する患者、又は疾患の生理的症状のうち1以上を訴えている患者に対して、投与される場合がある。

40

【0030】

官能基の「保護（protecting）」、「脱保護（deprotecting）」及び「保護された（protected）」官能基に関連する専門用語が本願において用いられている。そのような専門用語は当業者にはよく理解されており、一連の試薬を用いた連続処理を伴う反応工程の文脈において使用される。その文脈では、保護基とは、反応が生じることは望ましくないがそのままでは反応するであろう反応工程ステップにおいて、官能基をマスキングするために使用される基を指す。保護基はそのステップにおいて反応を防止するが、その後除去されて元の官能基を露にすることができる。除去すなわち「脱保護」は、官能性が妨げとなる1又は複数の反応が完了した後に行われる。よって、本明細書中に記載された反

50

応工程におけるように一連の試薬が指定されたとき、当業者は「保護基」として適切であろう基を容易に想定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的な教科書、例えばT.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, [John Wiley and Sons, New York, 1991]において議論されており、前記文献は参照により本願に組み込まれる。

【0031】

有機化学者が利用する略語の総覧は、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に掲載されている。典型的には「略語の標準リスト (Standard List of Abbreviations)」と題した表で提示されるこのリストは、参照により本願に組み込まれる。

【0032】

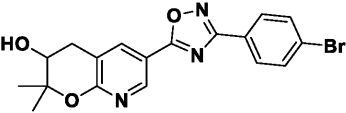
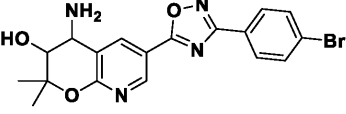
一般に、本発明の化合物は、例えば後述のような一般反応スキームに例証された方法によって、又はその改変法によって、容易に入手可能な出発物質、試薬及び従来の合成手順を使用して調製可能である。これらの反応において、それ自体は既知であるが本明細書中では言及されていない変法を利用することも可能である。出発物質は、市販されているか実施例に記載されるようにして合成されるかのいずれかであるが、当業者に良く知られた方法によって得られる場合もある。

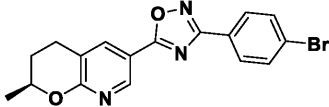
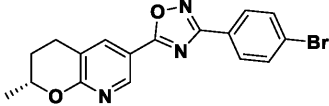
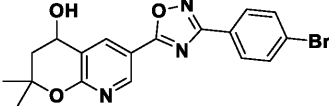
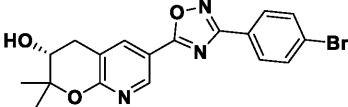
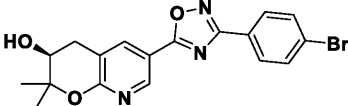
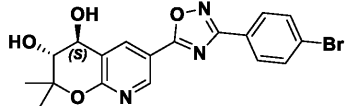
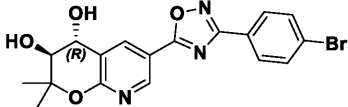
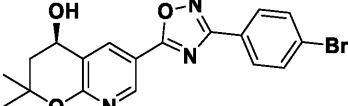
【0033】

上記スキームによって作製された本発明の化合物の具体的実施例、及び後述のルシフェラーゼスクリーニングにおける該化合物の試験結果は、表1に示されている。

【0034】

【表1】

Example #	Structure	Luciferase IC50 nM	ID NUMBER SMS21032-0
1		43	097
2		8147	098

Example #	Structure	Luciferase IC50 nM	ID NUMBER SMS21032-0
3		234	130
4		126	131
5		86	143
6		27	151
7		37	152
8		11298	164
9		2421	165
10		233	171

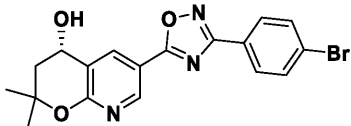
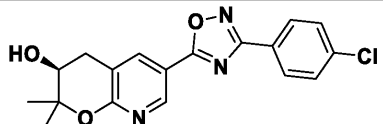
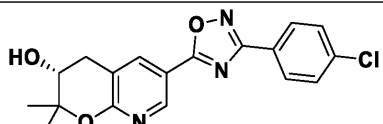
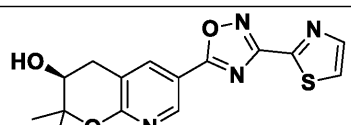
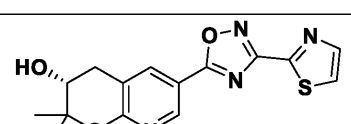
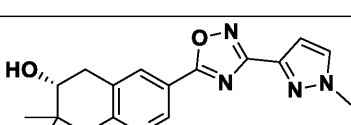
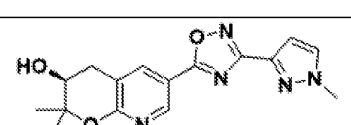
10

20

30

40

50

Example #	Structure	Luciferase IC ₅₀ nM	ID NUMBER SMS21032-0
11		57	172
12		89	173
13		156	174
14		1374	182
16		1112	183
17		18	184
18		28	185

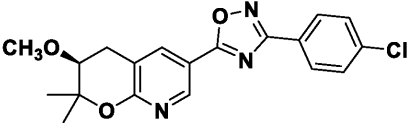
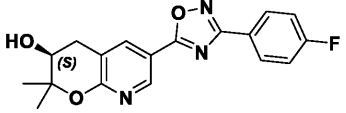
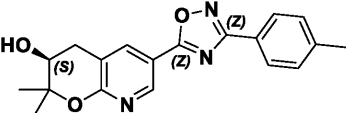
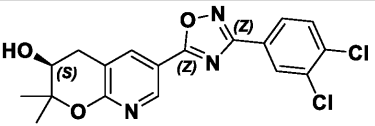
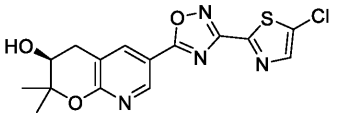
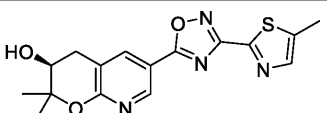
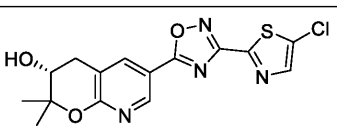
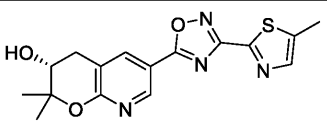
10

20

30

40

50

Example #	Structure	Luciferase IC ₅₀ nM	ID NUMBER SMS21032-0
19		340	187
20		223	190
21		17	191
22		43	192
23		242	193
24		822	194
25		206	197
26		708	198

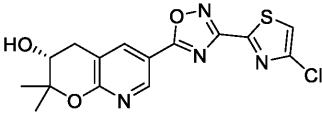
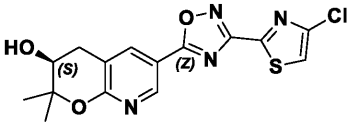
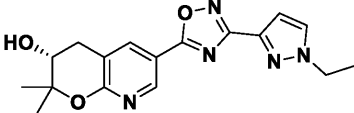
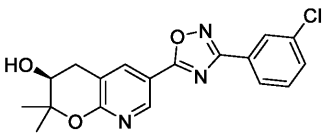
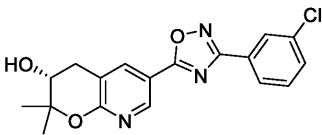
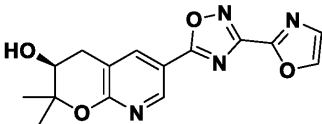
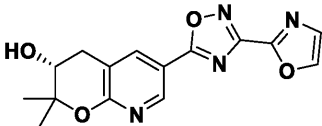
10

20

30

40

50

Example #	Structure	Luciferase IC ₅₀ nM	ID NUMBER SMS21032-0
27		705	199
28		13	200
29		56	201
30		136	211
31		152	212
32		65	213
33		76	214

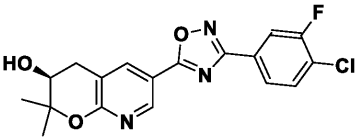
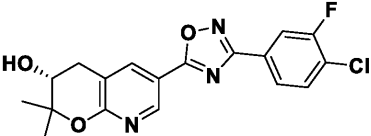
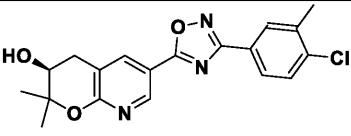
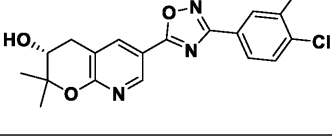
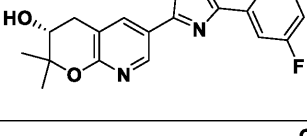
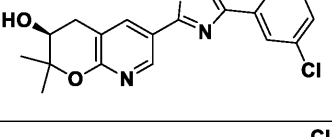
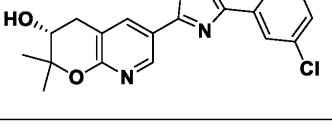
10

20

30

40

50

Example #	Structure	Luciferase IC50 nM	ID NUMBER SMS21032-0
34		39	215
35		22	216
36		52	217
37		50	218
38		148	259
39		1253	260
40		843	261

代表的な合成については以降に示す。

【0035】

〔実験の部〕

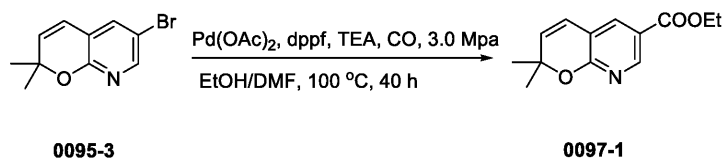
＜一般事項＞：蒸発はすべて、ロータリー・エバポレータを用いて真空中で実行した。分析試料は、室温（rt）にて真空（1～5 mmHg）で乾燥させた。薄層クロマトグラフィー（TLC）はシリカゲルプレート上で実施し、スポットをUV光（214及び254 nm）によって視覚化した。カラムクロマトグラフィー及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製はシリカゲル（200～300メッシュ）を使用して実行した。溶剤系は体積比の混合物として示す。NMRスペクトルは全てブルカー（Bruker）400（400 MHz）分光計で記録した。¹Hの化学シフトは、内部標準として重水素化溶媒を用いたppm単位のδ値で報告されている。データは以下すなわち：化学シフト、多重度（s＝一重線、d＝二重線、t＝三重線、q＝四重線、br＝幅広線、m＝多重線）、結合定数（Hz）、積分値、のように報告される。LCMSスペクトルは、アジレント（Agilent）1200シリーズ6110又は6120質量分析計にてエレクトロスプレーイオン化法

を用いて得て、かつ別段の指示がある場合を除き、一般的なLCMS条件は以下すなわち：ウォーターズ（Waters）X Bridge（商標）C18カラム（50mm×4.6mm×3.5μm）、流量：2.0ml/分、カラム温度：40℃とした。

＜実施例1＞：エチル2,2-ジメチル-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート（0097-1）の合成。

【0036】

【化4】



10

0095-3（2g、8.4mmol）、Pd(OAc)₂（190mg、0.84mmol）、dppf（932mg、1.68mmol）、TEA（3.4g、33.6mmol）のEtOH/DMF（1/1（v/v）、20mL）中の溶液を、CO雰囲気下（3Mpa）にて100℃で40時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、該溶液を真空で濃縮し、カラムで精製（PE：EA＝15：1）して生成物0097-1（1g、収率51%）を白色固形物として得た。

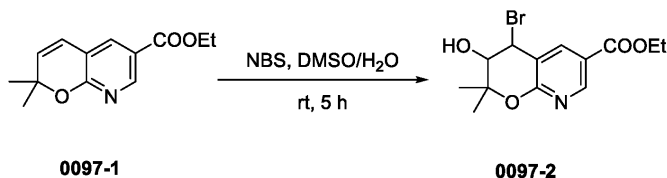
【0037】

エチル4-ブロモ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート（0097-2）の合成。

20

【0038】

【化5】



化合物0097-1（700mg、3mmol）のDMSO/H₂O（10mL）中の攪拌溶液にNBS（1.6g、9mmol）を添加した。該混合物を室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮し、カラム（PE：EA＝3：1）で精製して0097-2（750mg、収率76%）を白色固形物として得た。

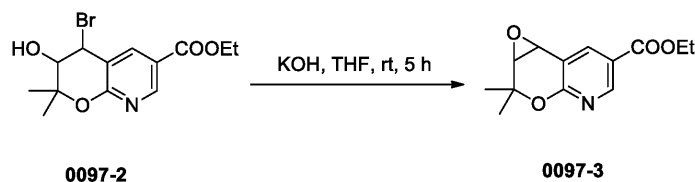
30

【0039】

エチル2,2-ジメチル-2,7b-ジヒドロ-1aH-オキシレノ[2',3':4,5]ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート（0097-3）の合成。

【0040】

【化6】



40

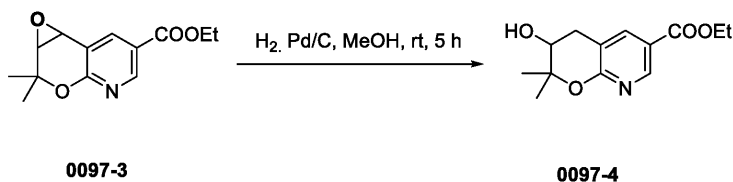
0097-2（750mg、2.28mmol）及びKOH（255mg、4.56mmol）のTHF（10mL）中の溶液を室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）に、該溶液を真空で濃縮し、カラム（PE：EA＝3：1）で精製して生成物0097-3（500mg、収率88%）を白色固形物として得た。

50

エチル 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシラート (0097 - 4) の合成。

【0041】

【化7】



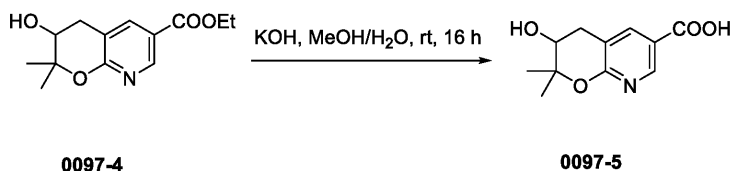
10

化合物 0097 - 3 (300 mg、1.2 mmol) の MeOH (10 mL) 中の攪拌溶液に、Pd/C (30 mg、10% (w/w)) を添加した。該混合物を H₂ 雰囲気下 (1.0 気圧) にて室温で 5 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、反応混合物を濾過し、MeOH で洗浄し、濾液を真空で濃縮し、カラム (PE:EA = 2:1) で精製して生成物 0097 - 4 (280 mg、収率 93%) を無色の油状物として得た。

3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (0097 - 5) の合成。

【0042】

【化8】



20

0097 - 4 (280 mg、1.12 mmol) 及び KOH (314 mg、5.6 mmol) の MeOH/H₂O (4/1、10 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで該反応混合物を、pH が 6.0 に達するまで 1 M HCl で中和した。得られた混合物を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 0097 - 5 (200 mg、収率 80%) を白色固形物として得た。

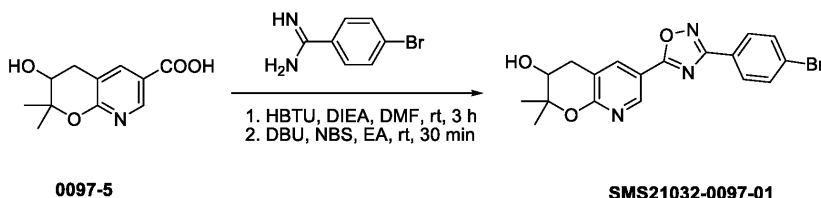
30

【0043】

6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032 - 0097 - 01) の合成。

【0044】

【化9】



40

化合物 0097 - 5 (150 mg、0.67 mmol)、4 - ブロモ - N' - ヒドロキシベンズイミドアミド (160 mg、0.81 mmol) 及び HBTU (384 mg、1.01 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (173 mg、1.34 mmol) を添加した。該混合物を室温で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル (5 mL) 中の粗製物に DBU (204 mg、1.34 mmol) 及び NBS (240 mg、1.34 mmol) を添加した。該混合溶液を室温で 30 分間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該

50

反応混合物を真空で濃縮し、分取HPLCで精製して所望の生成物SMS21032-0097-01 (30mg、収率11%)を白色固形物として得た。

【0045】

アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0mL/分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度：100%、R_t=2.197分；MS (計算値)：402.24；MS (実測値)：402.2 [M+H]⁺。

10

【0046】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0mL/分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度：99.59%、R_t=10.582分。

【0047】

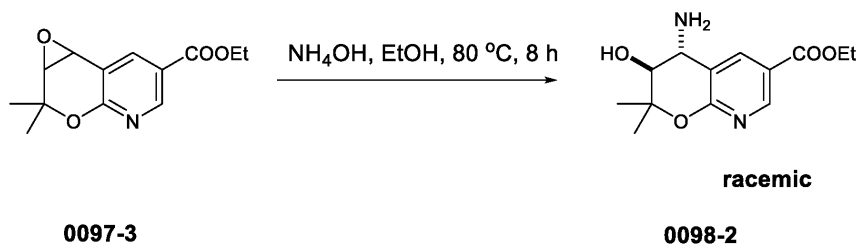
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H)。

20

【0048】

<実施例2>：エチル4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート(0098-2)の合成。

【化10】



30

化合物0097-3 (330mg、1.33mmol)のEtOH (10ml)中の攪拌溶液に、NH₄OH (12ml)を添加した。該混合物を80℃で8時間攪拌した。出発物質が消費された後(LCMSで確認)、反応溶液を真空で濃縮して粗製生成物0098-2 (350mg、収率98.9%)を黄色固形物として得た。

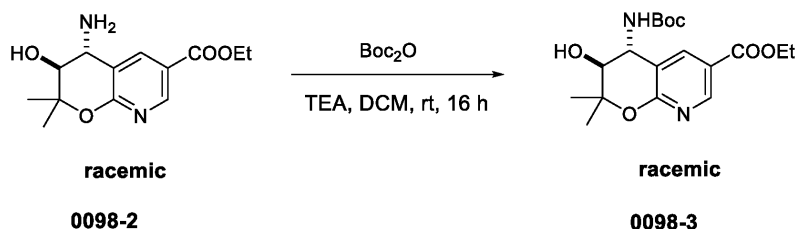
【0049】

エチル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシレート(0098-3)の合成。

40

【0050】

【化11】



50

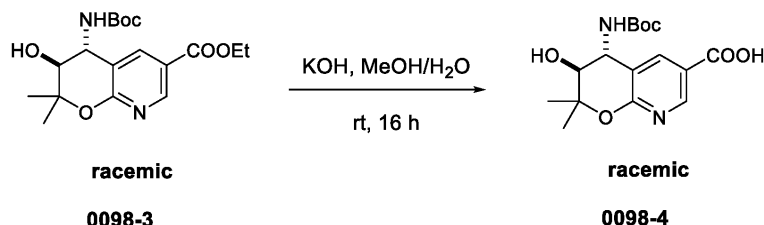
化合物 0098-2 (350 mg、1.32 mmol) 及び TEA (267 mg、2.64 mmol) の DCM (10 ml) 中の攪拌溶液に、Boc₂O (432 mg、1.98 mmol) を添加した。該混合物を室温で一晩攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、反応溶液を真空で濃縮し、カラム (PE : EA = 3 : 1) で精製して生成物 0098-3 (170 mg、収率 35.2%) を無色の油状物として得た。

【0051】

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸 (0098-4) の合成。

【0052】

【化12】



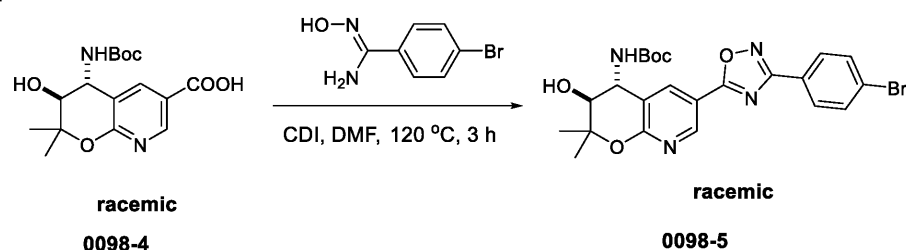
0098-3 (170 mg、0.46 mmol) 及び KOH (130 mg、2.3 mmol) の MeOH / H₂O (4 / 1、5 mL) 中の溶液を室温で一晩攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応混合物を pH が 6 に達するまで 1 M HCl で中和した。該溶液を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 0098-4 (120 mg、収率 77%) を白色固形物として得た。

【0053】

tert-ブチル-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イルカルバマート (0098-5) の合成。

【0054】

【化13】



化合物 0098-4 (120 mg、0.36 mmol) の DMF (10 ml) 中の攪拌溶液に、CDI (121 mg、0.72 mmol) を添加した。室温で 30 分攪拌し、次に 4-ブロモ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (154 mg、0.72 mmol) を添加した。該混合物を 120 °C で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、カラム (DCM : MeOH = 50 : 1) で精製して生成物 0098-5 (150 mg、収率 80.6%) を白色固形物として得た。

【0055】

4-アミノ-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0098-01) の合成。

【0056】

10

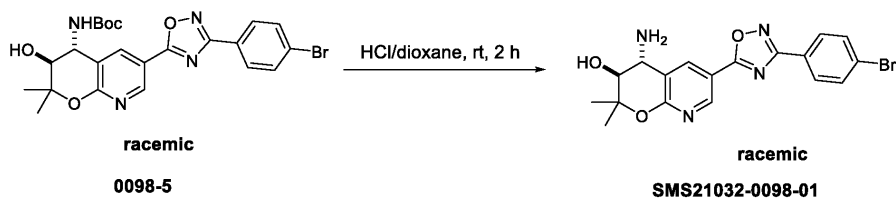
20

30

40

50

【化 1 4】



化合物 0098-5 (100 mg、0.2 mmol) の HCl / ジオキサン (4 M、5 ml) 中の溶液を室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応溶液を真空中で濃縮し、分取 HPLC で精製して所望の生成物 SMS21032-0098-01 (21 mg、収率 25.3%) を白色固形物として得た。

10

【0057】

アジレント LCMS 1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL / 分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：96.20%、R_t = 2.061 分；MS (計算値)：417.26；MS (実測値)：417.2 [M+H]⁺。

20

【0058】

アジレント HPLC 1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL / 分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：98.49%、R_t = 9.810 分。

【0059】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.55-8.56 (m, 1 H), 8.02-8.04 (m, 2 H), 7.64-7.66 (m, 2 H), 3.79 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.43 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3.02 (br., 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H)

30

【0060】

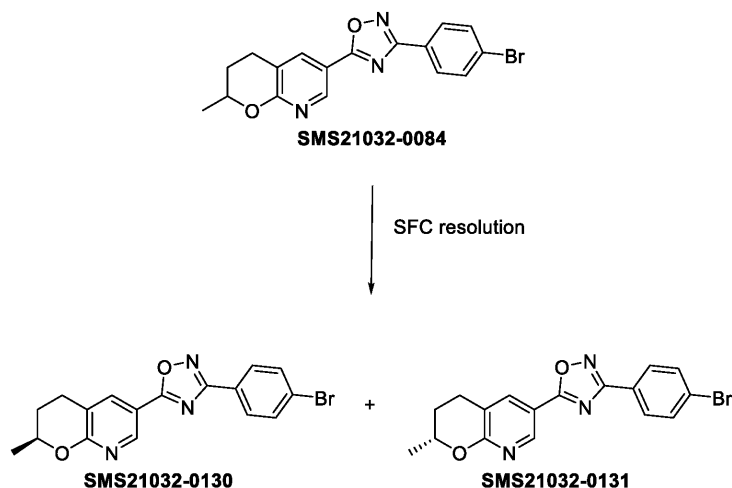
<実施例 3 及び 4>：エチル (S) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン (SMS21032-0130) 及び エチル (R) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン (SMS21032-0131) の合成

【0061】

40

50

【化 15】



10

《SMS21032-0130》:

アジレントLCMS1200-6120、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 2.0mL/分; 移動相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度は99.3%である。R_t=2.496分; MS (計算値): 371.0; MS (実測値): 371.8 [M+H]⁺。

20

【0062】

アジレントHPLC1200、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 1.0mL/分; 移動相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度は98.0%である。R_t=11.975分。

30

【0063】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.53-4.44 (m, 1 H), 3.03-2.88 (m, 2 H), 2.17-2.09 (m, 1 H), 1.87-1.75 (m, 1 H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

【0064】

《SMS21032-0131》:

アジレントLCMS1200-6120、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 2.0mL/分; 移動相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度は99.4%である。R_t=2.491分; MS (計算値): 371.0; MS (実測値): 372.2 [M+H]⁺。

40

【0065】

アジレントHPLC1200、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 1.0mL/分; 移動

50

相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度は97.0%である。R_t=11.972分。

【0066】

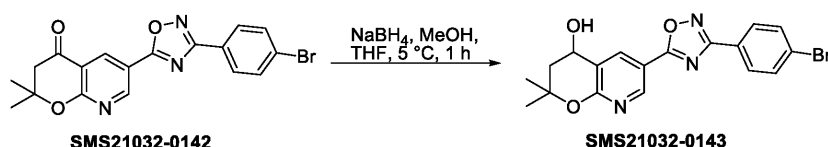
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.52-4.43 (m, 1 H), 3.02-2.87 (m, 2 H), 2.16-2.08 (m, 1 H), 1.87-1.75 (m, 1 H), 1.53 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

10

【0067】

<実施例5>：6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オール (SMS21032-0143) の合成

【化16】



20

SMS21032-0142 (40mg、0.1mmol) のMeOH (1mL) / THF (2mL) 中の溶液に、NaBH₄ (4mg、0.1mmol) を5℃で添加し、次いで該混合物を5℃で1時間攪拌した。濃縮して油状物とし、これを分取HPLCで精製してSMS21032-0143 (8mg、収率：20%) を白色固形物として得た。

【0068】

LC-MS (アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0mL/分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間)。純度100%、R_t=2.245分；MS (計算値)：401.0；MS (実測値)：402.2 [M+H]⁺。

30

【0069】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0mL/分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度99.3%、R_t=10.808分；MS (計算値)：401.0；MS (実測値)：402.2 [M+H]⁺。

40

【0070】

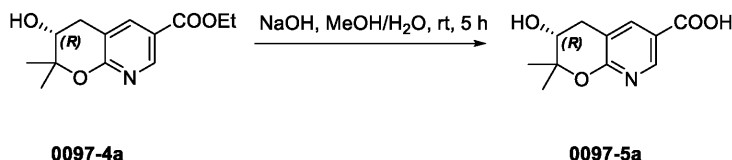
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.98-5.06 (m, 1 H), 2.33 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 1 H), 2.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 1.96 (dd, J = 13.4, 10.2 Hz, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

【0071】

<実施例6>：(R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸 (0097-5a) の合成。

50

【化 1 7】



0097-4a (180 mg、0.72 mmol) 及び NaOH (144 mg、3.6 mmol) の MeOH/H₂O (4/1、10 mL) 中の溶液を室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応混合物を pH が6に達するまで 1 M HCl で中和した。該溶液を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 0097-5a (130 mg、収率 81%) を白色固形物として得た。

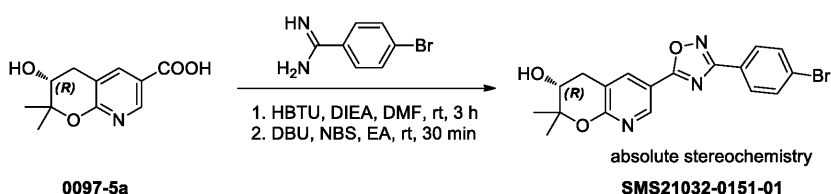
10

【0072】

(R)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0151-01) の合成。

【0073】

【化 1 8】



20

化合物 0097-5a (70 mg、0.32 mmol)、4-ブロモベンズイミドアミド (77 mg、0.39 mmol) 及び HBTU (183 mg、0.48 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (83 mg、0.64 mmol) を添加した。該混合物を室温で3時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル (5 mL) に含めた粗製物に DBU (98 mg、0.64 mmol) 及び NBS (114 mg、0.64 mmol) を添加した。該混合溶液を室温で30分間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して所望の生成物 SMS21032-0151-01 (27 mg、収率 21%) を白色固形物として得た。

30

【0074】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：96.88%、R_t = 2.212 分；MS (計算値)：402.24；MS (実測値)：401.8 [M+H]⁺。

40

【0075】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：96.03%、R_t = 10.749 分。

【0076】

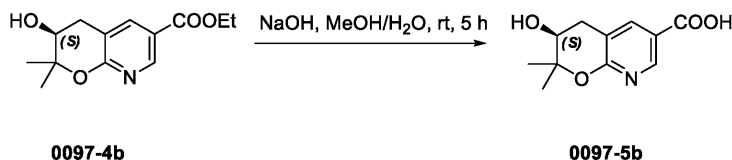
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

【0077】

<実施例7>：(S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(0097-5b)の合成。

【化19】



10

0097-4b (190 mg、0.76 mmol) 及び NaOH (152 mg、3.8 mmol) の MeOH/H₂O (4/1、10 mL) 中の溶液を室温で一晩攪拌した。出発物質が消費された後(LCMSで確認)、該反応混合物を pH が 6 に達するまで 1 M HCl で中和した。該溶液を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 0097-5b (140 mg、収率 82.3%) を白色固形物として得た。

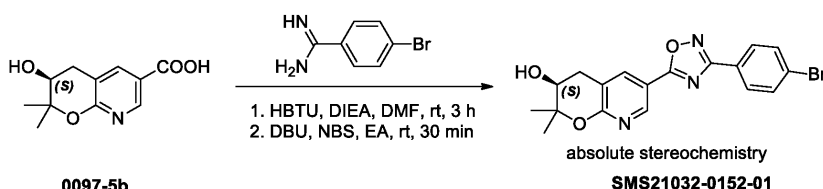
【0078】

(S)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0152-01) の合成。

20

【0079】

【化20】



30

化合物 0097-5b (70 mg、0.32 mmol)、4-ブロモベンズイミドアミド (77 mg、0.39 mmol) 及び HBTU (183 mg、0.48 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (83 mg、0.64 mmol) を添加した。該混合物を室温で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後(LCMSで確認)、該反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル (5 mL) に含めた粗製物に DBU (98 mg、0.64 mmol) 及び NBS (114 mg、0.64 mmol) を添加した。該混合溶液を室温で 30 分間攪拌した。出発物質が消費された後(LCMSで確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して所望の生成物 SMS21032-0152-01 (25 mg、収率 19.5%) を白色固形物として得た。

40

【0080】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：100%、 $R_t = 2.214$ 分；MS (計算値)：402.24；MS (実測値)：401.8 [M+H]⁺。

【0081】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (15

50

0 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度 : 40 °C ; 流量 : 1.0 mL / 分 ; 移動相 : 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] から 0 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100 % [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度 : 99.30 %、R_t = 10.750 分。

【0082】

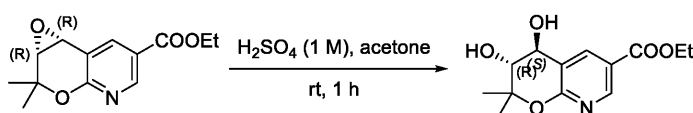
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.96-3.02 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H).

10

【0083】

<実施例 8> : (3R, 4S) - エチル 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシラート (0164 - 2) の合成。

【化 2 1】



0164-1

0164-2

20

化合物 0164 - 1 (120 mg、0.48 mmol) のアセトン中の攪拌溶液に H₂SO₄ (1 M、3 mL) を添加した。該混合物を室温で 1 時間攪拌した。該反応混合物を、NaHCO₃ を使用して pH = 7 に中和した。ジクロロメタンを反応混合物に添加し、有機相を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラム (PE / EA = 2 : 1) で精製して生成物 0164 - 2 (80 mg、収率 62.5 %) を黄色油状物として得た。

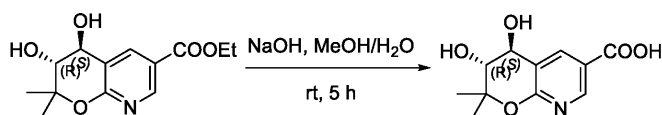
【0084】

(3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (0164 - 3) の合成。

30

【0085】

【化 2 2】



0164-2

0164-3

0164 - 2 (80 mg、0.3 mmol) 及び NaOH (60 mg、1.5 mmol) の MeOH / H₂O (4 / 1、5 mL) 中の溶液を室温で 5 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応混合物を pH が 6 に達するまで 1 M HCl で中和した。該溶液を真空中で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 0164 - 3 (55 mg、収率 76.7 %) を白色固形物として得た。

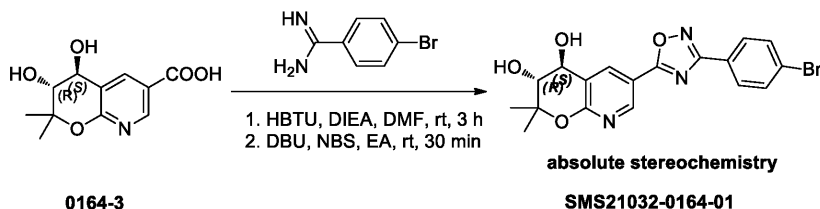
40

【0086】

(3R, 4S) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3, 4 - ジオール (SMS21032 - 0164 - 01) の合成。

【0087】

50



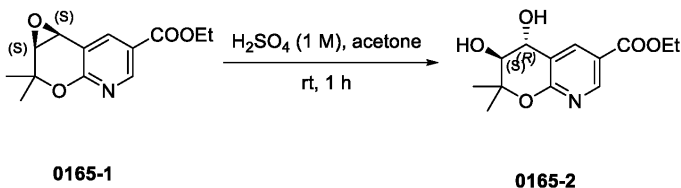
10

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H).

40



50

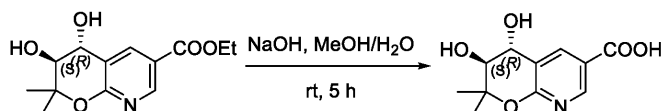
を、 NaHCO_3 を使用して $\text{pH} = 7$ に中和した。ジクロロメタンを反応混合物に添加し、有機相を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラム（ $\text{PE} : \text{EA} = 2 : 1$ ）で精製して生成物0165-2（90 mg、収率64.7%）を黄色油状物として得た。

【0092】

（3S, 4R）- 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸（0165-3）の合成。

【0093】

【化25】



0165-2

0165-3

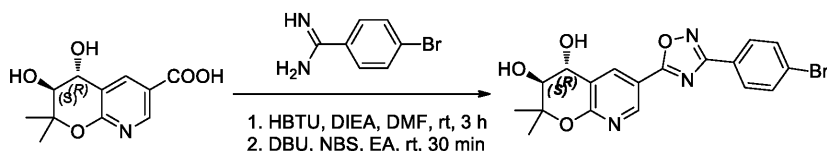
0165-2（90 mg、0.34 mmol）及び NaOH （68 mg、1.7 mmol）の $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ （4 / 1、5 mL）中の溶液を、室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、該反応混合物を pH が6に達するまで1M HCl で中和した。該溶液を真空中で濃縮し、分取HPLCで精製して生成物0165-3（60 mg、収率73.8%）を白色固形物として得た。

【0094】

（3S, 4R）- 6 - （3 - （4 - ブロモフェニル） - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル） - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3, 4 - ジオール（SMS21032-0165-01）の合成。

【0095】

【化26】



0165-3

absolute stereochemistry

SMS21032-0165-01

化合物0165-3（60 mg、0.25 mmol）、4 - ブロモベンズイミドアミド（60 mg、0.3 mmol）及びHBTU（143 mg、0.38 mmol）のDMF（5 mL）中の攪拌溶液に、DIEA（65 mg、0.5 mmol）を添加した。該混合物を室温で3時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、該反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。酢酸エチル（5 mL）中の粗製物にDBU（76 mg、0.5 mmol）及びNBS（89 mg、0.5 mmol）を添加した。該混合溶液を室温で30分間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、該反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCで精製して所望の生成物SMS21032-0165-01（27 mg、収率26%）を白色固形物として得た。

【0096】

アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX - Bridge C18（50 mm * 4.6 mm * 3.5 μm ）；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL / 分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度：97.44%、 $R_t = 2.076$ 分；MS（計算値）：418.24；MS（実測値）：418.2 [M + H]

10

20

30

40

50

+。

【0097】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（150mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0mL／分；移動相：95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]から0％[水+10mM NH₄HCO₃]及び100％[CH₃CN]まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度：100％、R_t=9.858分。

【0098】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.75 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H).

10

【0099】

<実施例10及び11>：(R)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オール(SMS21032-0171)及び(S)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オール(SMS21032-0172)の合成

【0100】

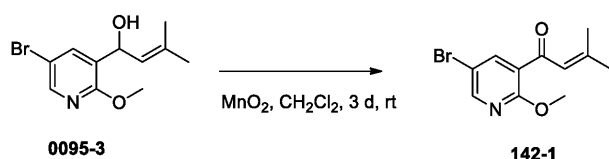
6-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4(3H)-オン(SMS21032-0142)の合成

20

1-(5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチルブタ-2-エン-1-オン(142-1)の合成

【0101】

【化27】



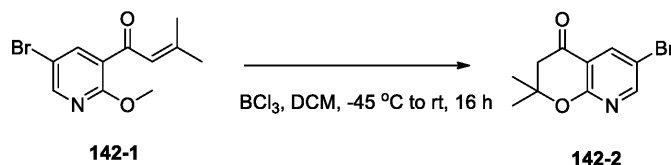
30

0095-3 (1 g、3.67 mmol) のDCM (160 mL) 中の溶液に、MnO₂ (6.71 g、77.17 mmol) を室温で添加し、次いで該混合物を室温で3日間攪拌した。濾過及び濃縮して油状物とし、これをc.c. (EA:PE=1:30) で精製して142-1 (0.71 g、収率：72%) を黄色の液体として得た。

6-プロモ-2,2-ジメチル-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4(3H)-オン(142-2)の合成

【0102】

【化28】



40

142-1 (2.9 g、10.74 mmol) のDCM (150 mL) 中の溶液にBCl₃ (55 mL) を-45℃で滴下にて添加し、添加が完了したら該混合物を室温で16時間攪拌した。次いで反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、DCM (20 mL) で希釈し、塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。濾過及び濃縮して油状物とし、これをc.c. (EA:PE=1:3) で精製して142-2 (1.3 g、収率：47

50

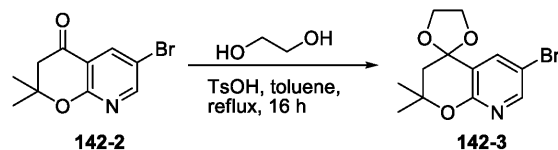
%)を黄色固形物として得た。

【0103】

6'-ブromo-2',2'-ジメチル-2',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,4'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](142-3)の合成

【0104】

【化29】



10

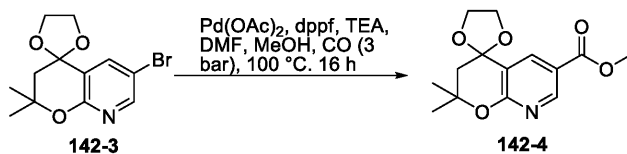
142-2 (200 mg、0.78 mmol) のトルエン (10 mL) 中の溶液に、エチレングリコール (97 mg、1.56 mmol)、TsOH (8 mg、0.16 mmol) を添加し、次いで該混合物を16時間還流した。該混合物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。濾過及び濃縮して固体とし、142-3 (100 mg、収率：43%) を黄色固形物として得た。

【0105】

メチル 2',2'-ジメチル-2',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,4'-ピラノ[2,3-b]ピリジン]-6'-カルボキシラート (142-4) の合成

【0106】

【化30】



20

142-3 (400 mg、1.33 mmol) の DMF (6 mL) / MeOH (6 mL) 中の溶液に、TEA (674 mg、6.66 mmol)、dppf (111 mg、0.20 mmol)、Pd(OAc)₂ (45 mg、0.20 mmol) を添加し、次いで該混合物をCO中(3バール)で100 °Cに16時間加熱した。濾過して濾液を濃縮し、残留物をEA (50 mL) で希釈し、塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。濾過して濾液を濃縮して油状物とし、これをc.c. (EA:PE=1:4) で精製して142-4 (330 mg、収率：89%) を黄色油状物として得た。

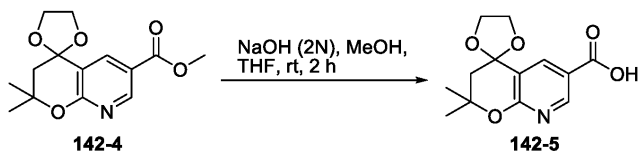
30

【0107】

2',2'-ジメチル-2',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,4'-ピラノ[2,3-b]ピリジン]-6'-カルボキシル酸 (142-5) の合成

【0108】

【化31】



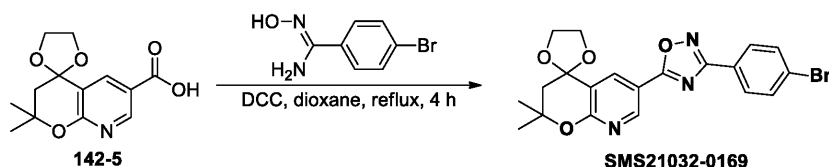
40

142-4 (110 mg、0.4 mmol) の MeOH (2 mL) / THF (1 mL) 中の溶液に NaOH (40 mg、0.99 mmol) の H₂O (0.5 mL) 中の溶液を添加し、次いで該混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮して固体とし、HCl (2 N) で pH=5 に酸性化し、次いで濃縮して142-5を粗製固形物として得た。

【0109】

6'-(3-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2',2'-ジメチル-2',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,4'-5

ラノ [2, 3 - b] ピリジン] (SMS21032-0169) の合成
 【0110】
 【化32】



142-5 (粗製物)、4-ブロモ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン (105 mg、0.50 mmol) のジオキサン (15 mL) 中の溶液に DCC (131 mg、0.64 mmol) を室温で添加し、次いで該混合物を 4 時間還流した。濃縮して油状物とし、残留物を分取 HPLC でさらに精製して SMS21032-0169 (10 mg、2 ステップの収率 5.6%) を白色固形物として得た。

10

【0111】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間)、純度：96.6%、R_t = 2.481 分；MS (計算値)：399.0；MS (実測値)：400.2 [M+H]⁺。

20

【0112】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：97.0%、R_t = 11.932 分。MS (計算値)：399.0；MS (実測値)：400.2 [M+H]⁺。

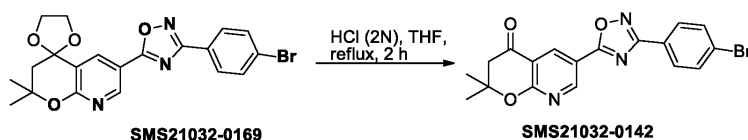
30

【0113】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.03-8.07 (m, 2 H), 7.63-7.68 (m, 2 H), 4.30-4.36 (m, 2 H), 4.12-4.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 2 H), 1.56 (s, 6 H)。

【0114】

【化33】



40

SMS21032-0169 (粗製物) の THF (3 mL) 中の溶液に HCl (2 N、0.2 mL) を添加し、次いで該混合物を 2 時間還流した。濃縮して油状物とし、DCM (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。濾過して濾液を濃縮して固形物とした。該粗製物を MeOH で洗浄して SMS21032-0142 (25 mg、収率：16%) を白色固形物として得た。

【0115】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN]

50

N] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間)、純度: 96.6%、R_t = 2.481 分; MS (計算値): 399.0; MS (実測値): 400.2 [M + H]⁺。

【0116】

アジレント HPLC 1200、カラム: ウォータース X - Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm); カラム温度: 40 °C; 流量: 1.0 mL / 分; 移動相: 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度は 96.4% である。R_t = 7.558 分。純度: 97.0%、R_t = 11.932 分。MS (計算値): 399.0; MS (実測値): 400.2 [M + H]⁺。

10

【0117】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.87 (s, 2 H), 1.59 (s, 6 H)。

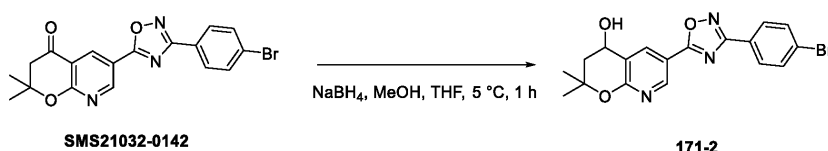
【0118】

6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オール (171 - 2) の合成

20

【0119】

【化 3 4】



SMS21032 - 0142 (70 mg、0.17 mmol) の MeOH / THF (2 mL / 2 mL) 中の溶液に NaBH₄ (13.2 mg、0.35 mmol) を 0 °C で添加し、次いで該反応混合物を 5 °C でさらに 1 時間攪拌した。反応が完了した後 (LCMS で確認)、水 (10 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) を該溶液に添加し、有機相を分離し、水相をジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出し、有機溶液を合わせて水で、次に塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して分取 HPLC により精製して 171 - 2 (30 mg、収率: 43%) を白色固形物として得た。

30

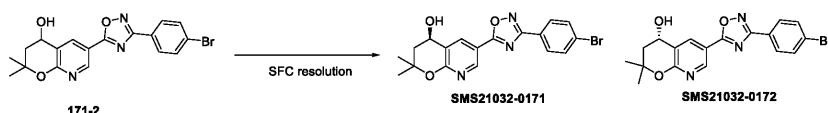
【0120】

(R) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オール (SMS21032 - 0171) 及び (S) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オール (SMS21032 - 0172) の合成

40

【0121】

【化 3 5】



SMS21032 - 0171 及び SMS21032 - 0172 を、移動相として MeO

50

Hを用いてCHIRALCEL（登録商標）OX-10カラム（30×250mm、10μm）を使用するキラルHPLCにより分離した。SMS21032-0171（10mg）が最初の溶出化合物であり、SMS21032-0172（10mg）は第2の溶出化合物であった。

【0122】

《SMS21032-0171》

LC-MS（アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（50mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：2.0mL／分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間）。純度100%、R_t=2.200分；MS（計算値）：401.0；MS（実測値）：402.0 [M+H]⁺。

10

【0123】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（150mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0mL／分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度100%、R_t=10.607分；MS（計算値）：401.0；MS（実測値）：402.2 [M+H]⁺。

20

【0124】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.90-4.99 (m, 1 H), 2.33-2.48 (m, 1 H), 2.25 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 1 H), 1.86-1.92 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H).

【0125】

《SMS21032-0172》

LC-MS（アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（50mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：2.0mL／分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間）。純度100%、R_t=2.206分；MS（計算値）：401.0；MS（実測値）：402.0 [M+H]⁺。

30

【0126】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（150mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0mL／分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度100%、R_t=10.599分；MS（計算値）：401.0；MS（実測値）：402.2 [M+H]⁺。

40

【0127】

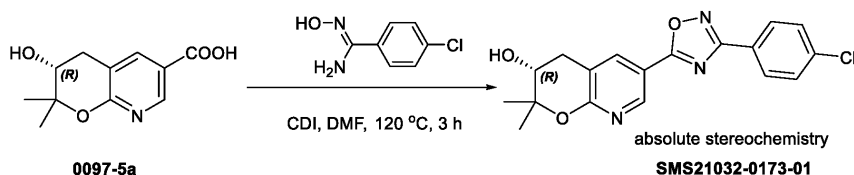
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.97-5.07 (m, 1 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 2.32 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1 H), 1.93-1.99 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

50

【0128】

<実施例12>：(R)-6-(3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0173-01)の合成

【化36】



10

化合物0097-5a(50mg、0.22mmol)のDMF(5mL)中の攪拌溶液にCDI(72mg、0.44mmol)を添加した。室温で30分間攪拌し、次に4-クロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(88mg、0.44mmol)を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。出発物質が消費された後(LCMSで確認)、該反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCで精製して生成物SMS21032-0173-01(14mg、収率17.8%)を白色固形物として得た。

【0129】

アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(50mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0mL/分；移動相：95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]から0%[水+10mM NH₄HCO₃]及び100%[CH₃CN]まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度：98.55%、R_t=2.191分；MS(計算値)：357.79；MS(実測値)：358.4[M+H]⁺。

20

【0130】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(150mm×4.6mm×3.5μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0mL/分；移動相：95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]から0%[水+10mM NH₄HCO₃]及び100%[CH₃CN]まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度：99.77%、R_t=10.470分。

30

【0131】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.91(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.97(t, J=4.4 Hz, 1H), 3.18-3.23(m, 1H), 2.93-2.99(m, 1H), 2.23(s, 1H), 1.52(s, 3H), 1.46(s, 3H)。

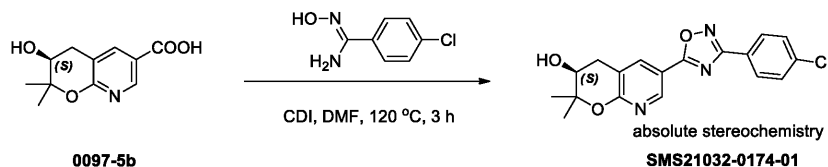
【0132】

<実施例13>：(S)-6-(3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0174-01)の合成

40

【0133】

【化37】



化合物0097-5b(60mg、0.27mmol)のDMF(5mL)中の攪拌溶液にCDI(88mg、0.54mmol)を添加した。室温で30分間攪拌し、次いで

50

4 - クロロ - N' - ヒドロキシベンズイミドアミド (96 mg、0.54 mmol) を添加した。該混合物を 120℃ で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 SMS21032-0174-01 (21 mg、収率 21.8%) を白色固形物として得た。

【0134】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：98.47%、R_t = 2.191 分；MS (計算値)：357.79；MS (実測値)：358.3 [M+H]⁺。

10

【0135】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：99.79%、R_t = 10.470 分。

20

【0136】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.18-3.23 (m, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 1.97 (br, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

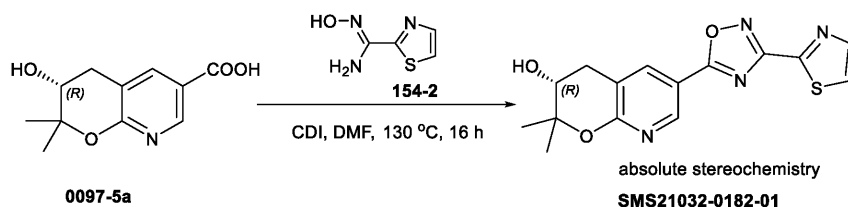
【0137】

<実施例 14>：(R)-2,2-ジメチル-6-(3-(チアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0182-01) の合成。

【0138】

30

【化 38】



化合物 0097-5a (40 mg、0.18 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に CDI (59 mg、0.36 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌し、次いで 154-2 (52 mg、0.36 mmol) を添加した。該混合物を 130℃ で 16 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 SMS21032-0182-01 (7.2 mg、収率 12%) を白色固形物として得た。

40

【0139】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：98.63%、R_t =

50

1.598分; MS (計算値): 330.36; MS (実測値): 331.3 [M+H]⁺。

【0140】

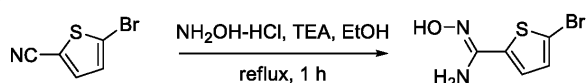
アジレントHPLC1200、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 1.0mL/分; 移動相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度: 96.44%、R_t=7.244分。

【0141】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.31-8.32 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.93-2.98 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H).

<実施例15>: 5-ブromo-N'-ヒドロキシチオフエン-2-カルボキシイミドアミドの合成

【化39】



0123-1

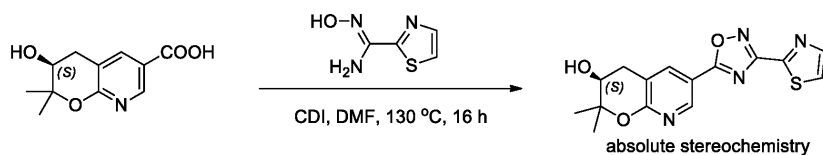
0123-2

化合物0123-1 (200mg、1.07mmol) 及び塩酸ヒドロキシルアミン (150mg、2.14mmol) のEtOH (10mL) 中の攪拌溶液に、TEA (325mg、3.21mmol) を添加した。該混合物を1時間還流した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、反応溶液を真空で濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮して、生成物0123-2 (200mg、収率85%) を白色固形物として得た。

【0142】

<実施例16>: (S)-2,2-ジメチル-6-(3-(チアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0183-01) の合成。

【化40】



0097-5b

SMS21032-0183-01

化合物0097-5b (40mg、0.18mmol) のDMF (5mL) 中の攪拌溶液にCDI (59mg、0.36mmol) を添加した。室温で30分間攪拌し、次いでN'-ヒドロキシチアゾール-2-カルボキシイミドアミド (52mg、0.36mmol) を添加した。該混合物を130℃で16時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取HPLCで精製して生成物SMS21032-0183-01 (22mg、収率37%) を白色固形物として得た。

【0143】

アジレントLCMS1200-6120、カラム:ウォーターズX-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); カラム温度: 40℃; 流量: 2.0mL/分; 移動相: 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH

3 CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：99.02%、Rt = 1.597 分；MS（計算値）：330.36；MS（実測値）：331.4 [M+H]⁺。

【0144】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18（150 mm×4.6 mm×3.5 μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：94.10%、Rt = 7.258 分。

10

【0145】

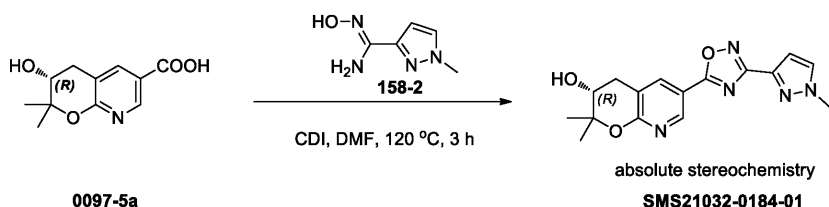
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.30-8.31 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H)

【0146】

<実施例 17>：(R)-2,2-ジメチル-6-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0184-01) の合成。

【化 4 1】

20



化合物 0097-5a（40 mg、0.18 mmol）の DMF（5 mL）中の攪拌溶液に CDI（59 mg、0.36 mmol）を添加した。室温で 30 分間攪拌し、次いで 158-2（51 mg、0.36 mmol）を添加した。該混合物を 120℃で 3 時間攪拌した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、該反応混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 SMS21032-0184-01（16 mg、収率 27%）を白色固形物として得た。

30

【0147】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18（50 mm×4.6 mm×3.5 μm）；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：97.38%、Rt = 1.492 分；MS（計算値）：327.34；MS（実測値）：328.3 [M+H]⁺。

40

【0148】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18（150 mm×4.6 mm×3.5 μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、Rt = 6.715 分。

【0149】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.31-8.32 (m, 1

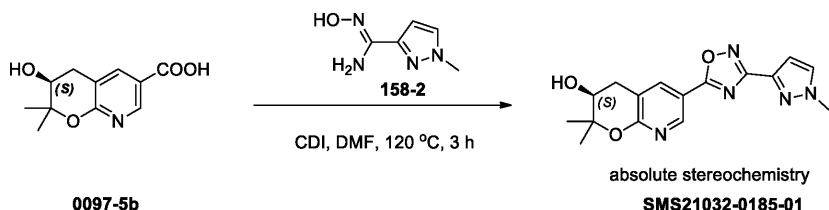
50

H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.15-3.21 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

【0150】

<実施例18>: (S)-2,2-ジメチル-6-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0185-01) の合成。

【化42】



化合物0097-5b (40 mg、0.18 mmol) のDMF (5 mL) 中の攪拌溶液にCDI (59 mg、0.36 mmol) を添加した。室温で30分間攪拌し、次いで158-2 (51 mg、0.36 mmol) を添加した。該混合物を120 °Cで3時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCで精製して生成物SMS21032-0185-01 (11 mg、収率18.6%) を白色固形物として得た。

【0151】

アジレントLCMS1200-6120、カラム: ウォーターズX-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm); カラム温度: 40 °C; 流量: 2.0 mL/分; 移動相: 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度: 97.12%、R_t = 1.492分; MS (計算値): 327.34; MS (実測値): 328.4 [M+H]⁺。

【0152】

アジレントHPLC1200、カラム: ウォーターズX-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm); カラム温度: 40 °C; 流量: 1.0 mL/分; 移動相: 95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度: 100%、R_t = 6.701分。

【0153】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.30-8.31 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.93-3.98 (m, 1 H), 3.15-3.21 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 1.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

【0154】

<実施例19>: (S)-6-(3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン (SMS21032-0187-01) の合成。

10

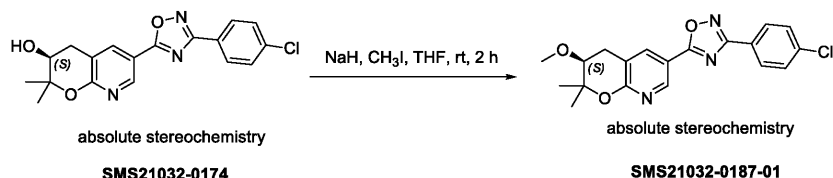
20

30

40

50

【化 4 3】



化合物 SMS 2 1 0 3 2 - 0 1 7 4 (60 mg、0.17 mmol) 及び CH₃I (121 mg、0.85 mmol) の THF 中の攪拌溶液に、NaH (13 mg、0.51 mmol) を徐々に添加した。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMS で確認)、水を添加し、該反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過を行い、真空で濃縮し、分取 HPLC で精製して生成物 SMS 2 1 0 3 2 - 0 1 8 7 - 0 1 (37 mg、収率 59%) を白色固形物として得た。

10

【0155】

アジレント LCMS 1200 - 6120、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：100%、R_t = 2.461 分；MS (計算値)：371.82；MS (実測値)：372.2 [M+H]⁺。

20

【0156】

アジレント HPLC 1200、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、R_t = 11.848 分。

30

【0157】

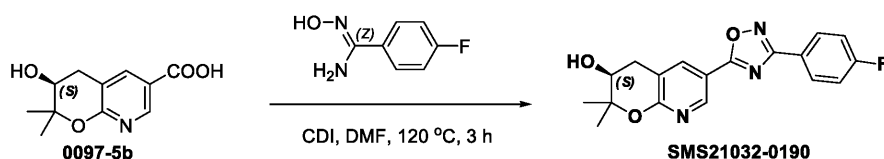
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.23-8.24 (m, 1 H), 8.09-8.11 (m, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.44-3.45 (m, 1 H), 3.14-3.19 (m, 1 H), 2.93-2.99 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)。

【0158】

<実施例 20>：(S)-6-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS 2 1 0 3 2 - 0 1 9 0) の合成

【0159】

【化 4 4】



40

0097-5b (120 mg、0.54 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に CDI (174.39 mg、1.08 mmol) を添加した。得られた溶液を rt で 30 分間攪拌し、次いで (Z)-4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (124.29 mg、0.81 mmol) をこの混合物に添加した。この混合物を 120℃ に 3 時間加熱した。出発物質が消費された後、該混合物を濾過して濃縮した。残留物を分取 HPLC で精製して SMS 2 1 0 3 2 - 0 1 9 0 (43 mg、収率 23.41%) を白色固形物として得た。

50

として得た。

【0160】

アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（50mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：2.0mL／分；移動相：95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]から0％[水+10mM NH₄HCO₃]及び100％[CH₃CN]まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間、純度：99.10％、R_t=2.041分；MS（実測値）：342.3[M+H]⁺。

【0161】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18（150mm×4.6mm×3.5μm）；カラム温度：40℃；流量：1.0mL／分；移動相：95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]から0％[水+10mM NH₄HCO₃]及び100％[CH₃CN]まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95％[水+10mM NH₄HCO₃]及び5％[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で5分間、純度：99.14％、R_t=9.643分。

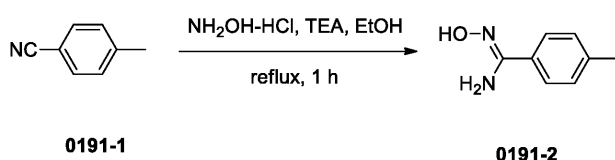
【0162】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.95（d, J = 2.4 Hz, 1 H）, 8.21-8.22（m, 1 H）, 8.13-8.17（m, 2 H）, 7.17-7.22（m, 2 H）, 3.97（s, 1 H）, 3.18-3.23（m, 1 H）, 2.93-2.99（m, 1 H）, 2.08（s, 1 H）, 1.51（s, 3 H）, 1.46（s, 3 H）。

【0163】

<実施例21>：N'-ヒドロキシ-4-メチルベンズイミドアミド（0191-2）の合成。

【化45】



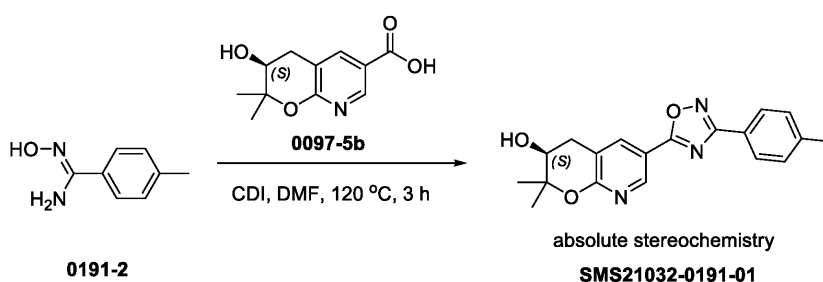
化合物0191-1（500mg、4.27mmol）及び塩酸ヒドロキシルアミン（594mg、8.54mmol）のEtOH（10mL）中の攪拌溶液に、TEA（1.3g、12.81mmol）を添加した。該混合物を1時間還流した。出発物質が消費された後（LCMSで確認）、反応溶液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過を行い、真空中で濃縮して生成物0191-2（510mg、収率79.7％）を淡黄色の液体として得た。

【0164】

（S）-2,2-ジメチル-6-（3-p-トリル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール（SMS21032-0191-01）の合成。

【0165】

【化46】



化合物0097-5b（50mg、0.23mmol）のDMF（5mL）中の攪拌溶

液にCDI (75 mg、0.46 mmol) を添加した。室温で30分間攪拌し、次いで0191-2 (69 mg、0.46 mmol) を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、該反応混合物を真空で濃縮し、分取HPLCで精製して生成物SMS21032-0191-01 (45 mg、収率58%) を白色固形物として得た。

【0166】

アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (50 mm×4.6 mm×3.5 μm) ; カラム温度：40℃; 流量：2.0 mL/分; 移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間。純度：100%、R_t=2.155分; MS (計算値) : 337.37; MS (実測値) : 338.1 [M+H]⁺。

10

【0167】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (150 mm×4.6 mm×3.5 μm) ; カラム温度：40℃; 流量：1.0 mL/分; 移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度：99.74%、R_t=10.194分。

20

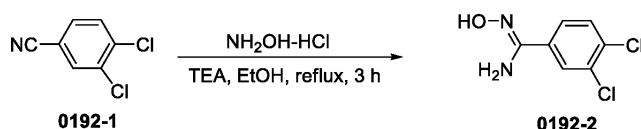
【0168】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.21-8.22 (m, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)。

【0169】

<実施例22> : (Z)-3,4-ジクロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (0192-2) の合成。

【化47】



30

0192-1 (1 g、5.81 mmol) のエタノール (15 mL) 中の溶液に、NH₂OH·HCl (808 mg、11.63 mmol) 及びTEA (3.2 mL) を添加した。該混合物を加熱して3時間還流した。出発物質が消費された後 (LCMSで確認)、溶媒を除去し、水 (100 mL) を添加し、次いでジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過を行い、真空で濃縮して0192-2 (600 mg、収率：50%) を白色固形物として得た。

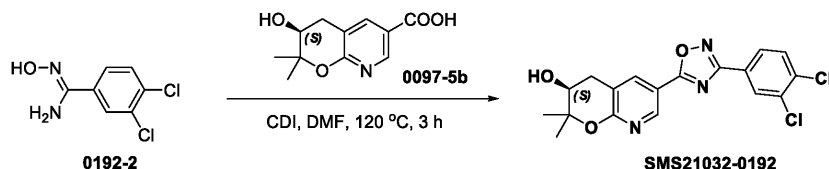
【0170】

40

(S)-6-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0192-01) の合成。

【0171】

【化48】



50

化合物 0097-5b (22 mg、97.54 μmol) の DMF (4 mL) 中の溶液に、CDI (800 mg、4.93 mmol) を添加した。該混合物を約 30 分間攪拌し、次いで 0192-2 (40 mg、185.08 μmol) を添加した。該混合物を 120 °C に 3 時間加熱した。rt まで冷却した後、該混合物を抽出して分取 HPLC で精製し、所望の生成物 SMS21032-0192-01 (13 mg、収率：33.8%) を白色固形物として得た。

【0172】

アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：2.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：99.18%、 R_t = 2.359 分 ; MS (計算値) : 391.1 ; MS (実測値) : 392.2 [M+H]⁺。

10

【0173】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：1.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：99.38%、 R_t = 11.393 分。

20

【0174】

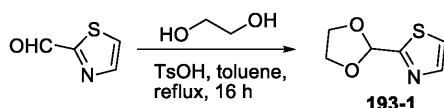
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.76-3.80 (m, 1 H), 3.13 (dd, J = 16.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 17.2 Hz, 6.0 Hz, 1 H), 1.34 (s, 6 H)。

【0175】

<実施例 23> : (S)-6-(3-(5-クロロチアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0193) の合成

30

【化 49】



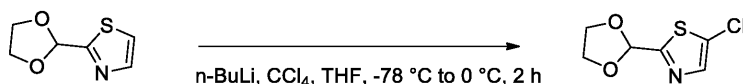
193-1

エチレングリコール (2.2 g、35.36 mmol)、チアゾール-2-カルバルデヒド (2.0 g、17.68 mmol) のトルエン (20 mL) 中の溶液に TsOH (92.08 mg、1.77 mmol) を添加し、次いで該混合物を 16 時間還流した。EA (50 mL) で希釈し、塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮し、193-1 (2.5 g、収率：90%) を黄色の液体として得た。

40

【0176】

【化 50】



193-1

193-2

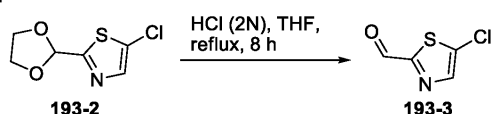
193-1 (1 g、6.36 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に n-BuLi (3.1 mL、2.5 M ヘキサン溶液) を -78 °C で滴下にて添加し、添加が完了したら

50

該混合物を -78°C で30分間攪拌し、次いで CCl_4 (3.1 mL) を5分間で滴下にて添加し、次いで該混合物を 0°C で2時間攪拌した。水 (20 mL) でクエンチし、EA (35 mL * 2) で抽出し、EA相を Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮して油状物とし、CC (EA : PE = 1 : 4) で精製して193-2 (0.9 g、収率 : 75%) を黄色の液体として得た。

【0177】

【化51】

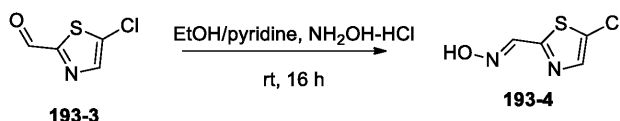


10

193-2 (0.91 g、4.75 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液にHCl (2 N、5 mL) を添加し、次いで該混合物を8時間還流した。EA (40 mL) を添加し、水 (30 mL)、飽和 NaHCO_3 (40 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮して油状物とし、CC (EA : PE = 1 : 10) で精製して193-3 (0.35 g、収率 : 50%) を黄色の液体として得た。

【0178】

【化52】

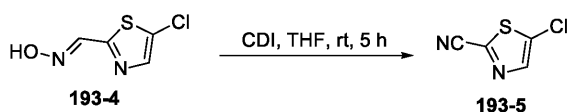


20

193-3 (350 mg、2.37 mmol) のEtOH (10 mL) 中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (247 mg、3.56 mmol)、ピリジン (1.88 g、23.72 mmol) を室温で添加し、次いで該混合物を室温で16時間攪拌した。濃縮して油状物とし、EA (20 mL) で希釈し、次いで塩水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮し、193-4 (371 mg、収率 : 96%) を褐色固形物として得た。

【0179】

【化53】

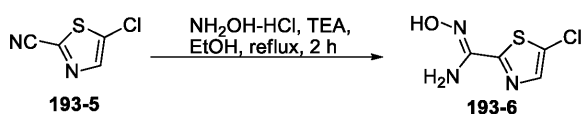


30

193-4 (340 mg、2.09 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液に、CDI (452 mg、3.14 mmol) を室温で添加し、次いで該混合物を室温で5時間攪拌した。EA (40 mL) で希釈し、塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮し、193-5 (250 mg、収率 : 83%) を黄色油状物として得た。

【0180】

【化54】



40

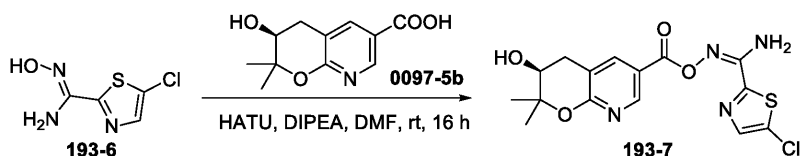
193-5 (250 mg、1.73 mmol) のEtOH (15 mL) 中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (144 mg、2.07 mmol)、TEA (700 mg、6.92 mmol、964.02 μL) を添加し、次いで該混合物を2時間還流した。濃縮して固形物とし、EA (80 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮し、193-6 (235 mg、収率 : 77%) を褐色固形物と

50

して得た。

【0181】

【化55】

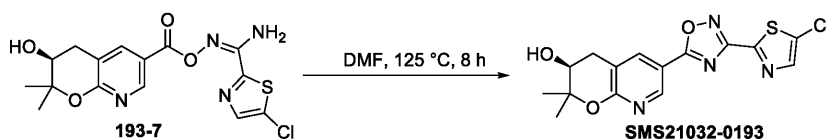


0097-5b (60 mg、269 μmol) のDMF (3 mL) 中の溶液にHATU (112 mg、296 μmol) を室温で添加し、次に193-6 (53 mg、296 μmol) DIPEA (52 mg、403 μmol) を添加し、該混合物を室温で16時間攪拌した。水 (20 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過及び濃縮して193-7 (70 mg、収率：68%) を黄色油状物として得た。

10

【0182】

【化56】



20

193-7 (24 mg、62.69 μmol) のDMF (3 mL) 中の溶液を125 °Cに8時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過及び濃縮して油状物とし、分取HPLCで精製してSMS21032-0193 (8 mg、収率：35%) を白色固形物として得た。

【0183】

LC-MS (アジレントLCMS1200-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (50 mm×4.6 mm×3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：2.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで1.6分で、次にこの条件下で1.4分間、最後に95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で0.7分間)、純度：100%、 R_t = 1.866分 ; MS (計算値) : 364.0 ; MS (実測値) : 365.0 [M+H]⁺。

30

【0184】

アジレントHPLC1200、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (150 mm×4.6 mm×3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：1.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで10分で、次にこの条件下で5分間、最後に95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で5分間。純度：100%、 R_t = 8.528分。MS (計算値) : 364.0 ; MS (実測値) : 365.2 [M+H]⁺。

40

【0185】

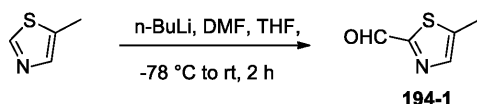
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 17.0, 5.8 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

【0186】

<実施例24> : (S) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラ

50

ノ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - オール (S M S 2 1 0 3 2 - 0 1 9 4) の合成
【化 5 7】

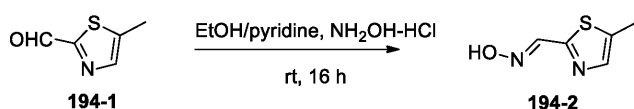


5 - メチルチアゾール (5 0 0 m g 、 5 . 0 m m o l) の T H F (5 m L) 中の溶液に n - B u L i (2 m L) を - 7 8 ° C で滴下にて添加し、次いで該混合物を - 7 8 ° C で 1 0 分間攪拌し、D M F (5 5 3 m g 、 7 . 6 m m o l) を添加し、該混合物を - 7 8 ° C で 1 0 分間攪拌し、次いで室温に暖めて 2 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l でクエンチし、E A (3 0 m L) で抽出し、E A 相を N a ₂ S O ₄ で脱水した。濾過して濾液を濃縮して油状物とし、C C (E A : P E = 1 : 8) で精製して 1 9 4 - 1 (3 2 m g 、収率 : 5 0 %) を黄色油状物として得た。

10

【 0 1 8 7 】

【化 5 8】

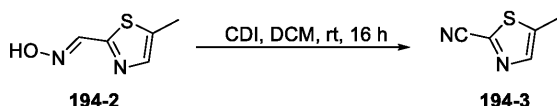


1 9 4 - 1 (5 0 m g 、 3 9 3 u m o l) の E t O H (1 m L) 中の溶液に、ピリジン (0 . 2 m L) 、塩酸ヒドロキシルアミン (5 5 m g 、 7 8 6 u m o l) を室温で添加し、次いで該混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。水 (1 0 m L) で希釈し、E A (1 5 m L * 2) で抽出し、E A 相を N a ₂ S O ₄ で脱水した。濾過を行い濾液を濃縮して 1 9 4 - 2 (5 1 m g 、収率 : 9 1 %) を白色固形物として得た。

20

【 0 1 8 8 】

【化 5 9】

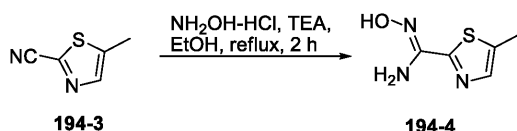


30

1 9 4 - 2 (5 0 m g 、 3 5 2 u m o l) の D C M (3 m L) 中の溶液に C D I (6 8 m g 、 4 2 2 u m o l) を添加し、次いで該混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。水 (1 0 m L) で希釈し、D C M (2 0 m L) で抽出し、N a ₂ S O ₄ で脱水した。濾過を行い濃縮して 1 9 4 - 3 (3 0 m g 、収率 : 6 9 %) を黄色の液体として得た。

【 0 1 8 9 】

【化 6 0】



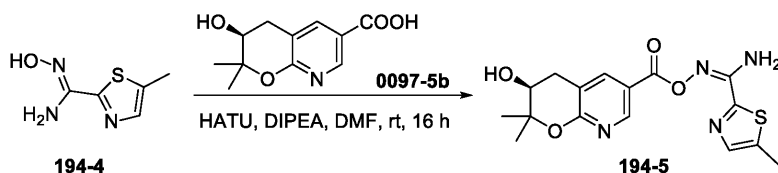
40

1 9 4 - 3 (4 0 m g 、 3 2 2 u m o l) の E t O H (5 m L) 中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (4 5 m g 、 6 4 4 u m o l) 、T E A (3 3 m g 、 3 2 2 u m o l) を添加し、次いで該混合物を 2 時間還流した。濃縮して固形物とし、E A (1 0 m L) で希釈し、次に濾別して固形物を E A で洗浄し、濾液を濃縮して 1 9 4 - 4 (2 5 m g 、収率 : 4 9 %) を白色固形物として得た。

【 0 1 9 0 】

50

【化 6 1】

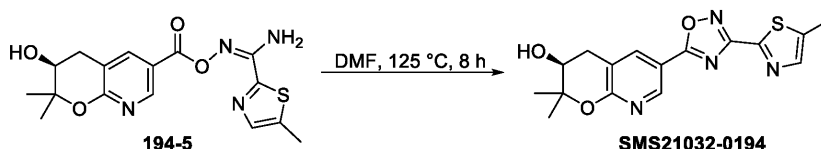


0097-5b (60 mg、269 μmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に HATU (112 mg、296 μmol) を室温で添加し、次いで 194-4 (47 mg、296 μmol)、DIPEA (52 mg、403 μmol) を添加し、該混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して 194-5 (80 mg、収率：82%) を黄色油状物として得た。

10

【0191】

【化 6 2】



194-5 (80 mg、221 μmol) の DMF (2 mL) 中の溶液を 125 °C に 8 時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して油状物とし、分取 HPLC で精製して SMS21032-0194 (10 mg、収率：13%) を白色固形物として得た。

20

【0192】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間)、純度：100%、 $R_t = 1.705$ 分；MS (計算値)：344.1；MS (実測値)：345.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

30

【0193】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、 $R_t = 7.587$ 分。MS (計算値)：344.1；MS (実測値)：345.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

40

【0194】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

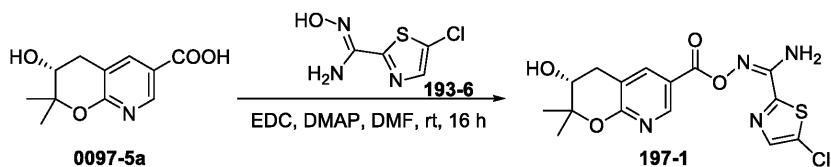
【0195】

<実施例 25>：(R)-6-(3-(5-クロロチアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0197) の合成

50

【0196】

【化63】

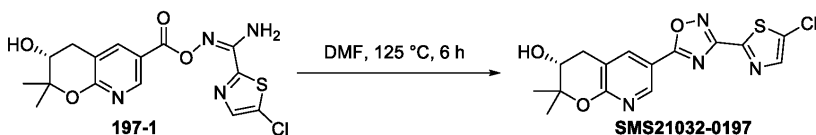


DMF (3 mL) に含めた 0097-5a (50 mg、224 μmol) に EDC (56 mg、291 μmol) DMAP (3 mg、22 μmol) を室温で添加し、次いで 193-6 (44 mg、246 μmol) を添加し、該混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して 197-1 (55 mg、収率：64%) を黄色油状物として得た。

10

【0197】

【化64】



197-1 (55 mg、144 μmol) の DMF (2 mL) 中の溶液を 125 °C に 6 時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して油状物とし、分取 HPLC で精製して SMS21032-0197 (10 mg、収率：19%) を黄色固形物として得た。

20

【0198】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間)、純度：100%、 $R_t = 1.909$ 分；MS (計算値)：364.0；MS (実測値)：365.1 [$M+H$]⁺。

30

【0199】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、 $R_t = 8.516$ 分。MS (計算値)：364.0；MS (実測値)：365.2 [$M+H$]⁺。

40

【0200】

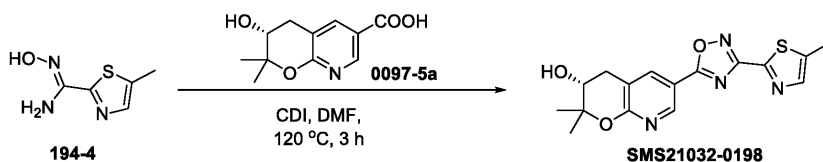
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 17.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

【0201】

<実施例 26>：(R)-2,2-ジメチル-6-(3-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0198) の合成

50

【化 6 5】



0097-5a (50 mg、224 μmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に CDI (44 mg、269 μmol) を添加し、次いで 194-4 (35 mg、224 μmol) を添加し、該混合物を 120 °C に 3 時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して油状物とし、分取 HPLC で精製して SMS21032-0198 (7 mg、収率：9%) を白色固形物として得た。

【0202】

アジレント LCMS1200-6110、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 0.05% TFA] 及び 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] から 0% [水 + 0.05% TFA] 及び 100% [CH_3CN + 0.05% TFA] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 0.05% TFA] 及び 5% [CH_3CN + 0.05% TFA] へと 0.05 分で変更し、この条件下で 0.7 分間。純度：99.6%、 $R_t = 1.583$ 分；MS (計算値)：344.1；MS (実測値)：345.3 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【0203】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、 $R_t = 7.548$ 分。MS (計算値)：344.1；MS (実測値)：345.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

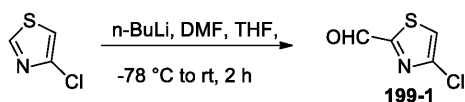
【0204】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

【0205】

<実施例 27>：(R)-6-(3-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0199) の合成

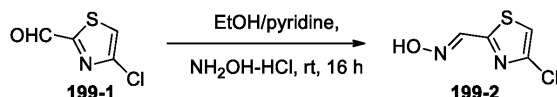
【化 6 6】



4-クロロチアゾール (1.0 g、8.36 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液に n-BuLi (4 mL) を -78 °C で滴下にて添加し、次いで該混合物を -78 °C で 10 分間攪拌し、DMF (673 mg、9.20 mmol) を添加し、該混合物を -78 °C で 10 分間攪拌し、次いで室温に暖めて 2 時間攪拌した。水 (20 mL) でクエンチし、EA (35 mL × 2) で抽出し、EA 相を Na_2SO_4 で脱水した。濾過して濾液を濃縮して油状物とし、CC (EA：PE = 1：10) で精製して 199-1 (371 mg、収率：30%) を白色固形物として得た。

【0206】

【化67】

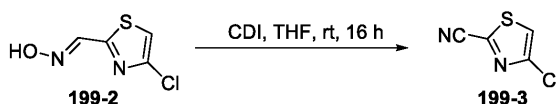


199-1 (370 mg、2.51 mmol) の EtOH (10 mL) 中の溶液に塩酸ヒドロキシルアミン (261 mg、3.76 mmol)、ピリジン (1.98 g、25.07 mmol) を室温で添加し、次いで該混合物を室温で16時間攪拌した。濃縮して油状物とし、EA (50 mL) で希釈し、次いで塩水 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濾液を濃縮して199-2 (270 mg、収率：66%) を白色固形物として得た。

10

【0207】

【化68】

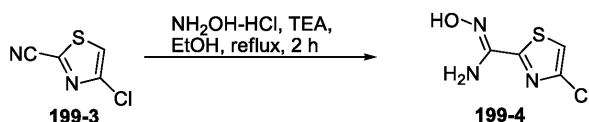


199-2 (240 mg、1.48 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に CDI (359 mg、2.21 mmol) を添加し、次いで該混合物を室温で16時間攪拌した。EA (35 mL) で希釈し、塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濾液を濃縮して199-3 (200 mg、収率：94%) を黄色の液体として得た。

20

【0208】

【化69】

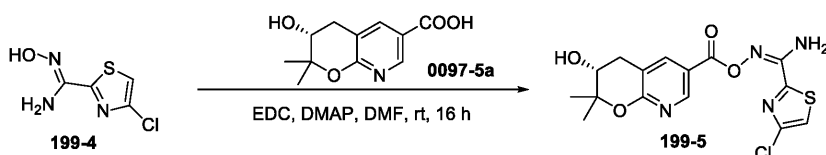


199-3 (200 mg、1.38 mmol) の EtOH (10 mL) 中の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (115 mg、1.66 mmol)、TEA (560 mg、5.53 mmol) を添加し、次いで該混合物を2時間還流した。濃縮して固形物とし、EA (80 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、EA 相を Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濾液を濃縮して199-4 (210 mg、収率：85%) を黄色固形物として得た。

30

【0209】

【化70】



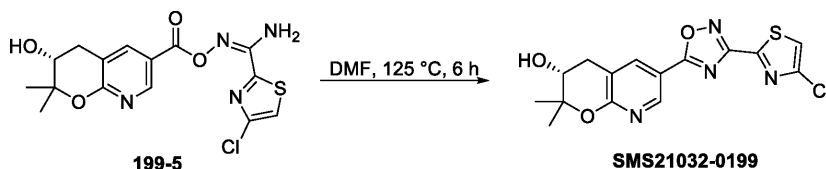
40

0097-5a (60 mg、269 μmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、EDC (62 mg、323 μmol)、DMAP (3 mg、27 μmol) を室温で添加し、該混合物を室温で15分間攪拌し、次いで199-4 (46 mg、296 μmol) を添加し、該混合物を室温で16時間攪拌した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して199-5 (65 mg、収率：67%) を黄色油状物として得た。

【0210】

50

【化 7 1】



199-5 (65 mg、179 μmol) の DMF (3 mL) 中の溶液を 125 °C に 6 時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して油状物とし、分取 HPLC で精製して SMS21032-0199 (10 mg、収率：16%) を白色固形物として得た。

10

【0211】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：2.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間、純度：100%、 $R_t = 1.826$ 分；MS (計算値)：364.0；MS (実測値)：365.0 [M + H]⁺。

20

【0212】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、 $R_t = 8.140$ 分。MS (計算値)：364.0；MS (実測値)：365.2 [M + H]⁺。

【0213】

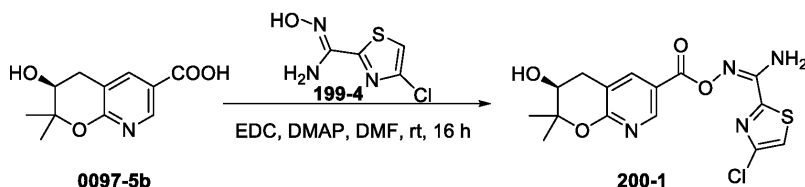
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

30

【0214】

<実施例 28>：(S, E)-4-クロロ-N'-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニルオキシ)チアゾール-2-カルボキシイミドアミド (200-1) の合成

【化 7 2】



40

0097-5b (60 mg、269 μmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、EDC (62 mg、323 μmol)、DMAP (3 mg、27 μmol) を室温で添加し、該混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで 199-4 (46 mg、296 μmol) を添加し、該混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して 200-1 (60 mg、収率：62%) を黄色油状物として得た。

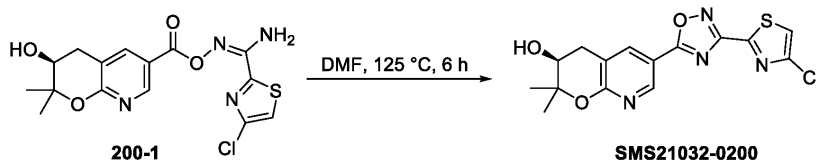
【0215】

50

(S) - 6 - (3 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032-0200) の合成

【0216】

【化73】



10

199-5 (60 mg、165 μmol) の DMF (3 mL) 中の溶液を 125 °C に 6 時間加熱した。水 (10 mL) で希釈し、EA (20 mL) で抽出し、EA 相を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾過を行い濃縮して油状物とし、分取 HPLC で精製して SMS21032-0200 (9 mg、収率：16%) を白色固形物として得た。

【0217】

LC-MS (アジレント LCMS1200-6120、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：2.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間、純度：100%、 $R_t = 1.833$ 分 ; MS (計算値) : 364.0 ; MS (実測値) : 365.0 [M+H]⁺。

20

【0218】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X-Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：1.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間。純度：100%、 $R_t = 8.135$ 分。MS (計算値) : 364.0 ; MS (実測値) : 365.2 [M+H]⁺。

30

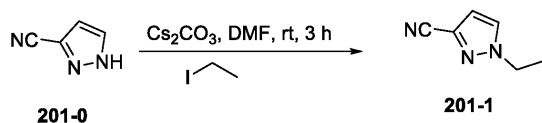
【0219】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 17.0, 5.8$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

【0220】

<実施例29>：1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (201-1) の合成

【化74】



40

201-0 (1.0 g、10.74 mmol) の DMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、ヨードエタン (2.01 g、12.89 mmol) 及び Cs_2CO_3 (6.99 g、21.48 mmol) を添加した。該混合物を rt で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、該混合物を水でクエンチし、次いで EA (30 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) で精製して 201-1 (1.1 g、収率 84.62%) を白色

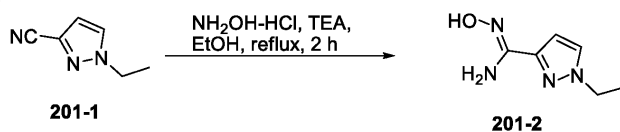
50

固形物として得た。

(Z) - 1 - エチル - N' - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミド (201 - 2) の合成

【0221】

【化75】



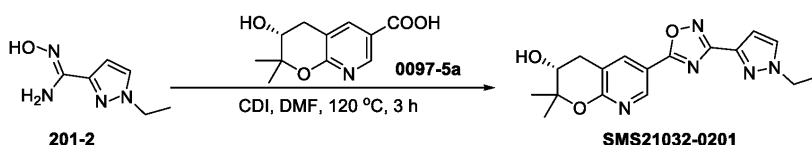
201 - 1 (1.1 g、9.08 mmol) の EtOH (10 mL) 中の溶液に、NH₂OH · HCl (946.45 mg、13.62 mmol) 及び TEA (2.76 g、27.24 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。次いで水 (30 mL) を加え、水相を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせて水 (50 mL × 3) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過を行い、真空で濃縮して 201 - 2 (1.3 g、収率 92.92%) を白色固形物として得た。

【0222】

(R) - 6 - (3 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032 - 0201) の合成

【0223】

【化76】



0097 - 5a (50 mg、223.98 μmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、CDI (72.63 mg、447.96 μmol) 及び 201 - 2 (51.80 mg、335.97 μmol) を添加した。得られた溶液を rt で 30 分間攪拌し、次いでこの混合物を 120 °C に 3 時間加熱した。出発物質が消費された後、該混合物を濾別した。濾物を分取 HPLC で精製して SMS21032 - 0201 (20.5 mg、収率 26.81%) を白色固形物として得た。

【0224】

アジレント LCMS1200 - 6120、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (50 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：2.0 mL / 分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 1.6 分で、次にこの条件下で 1.4 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 0.7 分間、純度：99.62%、R_t = 1.660 分；MS (実測値)：342.3 [M + H]⁺。

【0225】

アジレント HPLC1200、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)；カラム温度：40 °C；流量：1.0 mL / 分；移動相：95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] から 0% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100% [CH₃CN] まで 10 分で、次にこの条件下で 5 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5% [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 5 分間、純度：100%、R_t = 7.583 分。

【0226】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.29-8.30 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.32 (q, J = 7.2

10

20

30

40

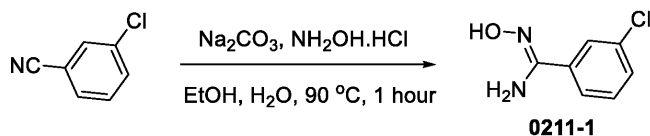
50

Hz, 2 H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.17 (dd, J = 11.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 16.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.00 (br, 1 H), 1.54 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.47 (d, J = 12.8 Hz, 6 H).

【0227】

<実施例30>：(S)-6-(3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0211-01)の合成

【化77】



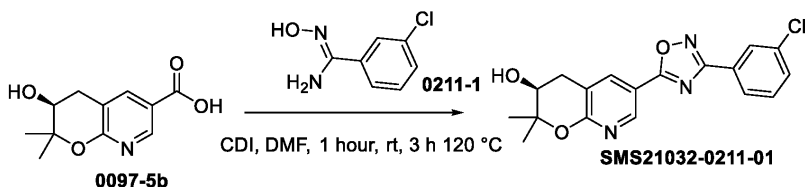
10

3-クロロベンゾニトリル(500.0mg、3.63mmol、438.60 μ L)及びNH₂OH・HCl(1.00g、14.54mmol)の、EtOH(10mL)及びH₂O(5mL)中の混合物に、Na₂CO₃(847.59mg、8.00mmol)を添加した。該混合物を90℃で1時間攪拌した。LCMSにより、NBK0071-2-R1が完全に消費されることが示された。LCMS上の純度は~87%であった。該混合物を濾過して濾液を真空で濃縮した。3-クロロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(1.65g、3.63mmol、収率99.79%、純度37.5%)が淡黄色固形物として得られた。この中には若干の塩が残存していた。該生成物を精製せずに次のステップの反応に使用した。

20

【0228】

【化78】



30

(3S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(60.0mg、268.79 μ mol)のDMF(3mL)中の混合物に、CDI(77.38mg、537.57 μ mol)を添加した。該混合物を20℃で1時間攪拌した。次いで3-クロロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(244.56mg、537.57 μ mol)を上記混合物に添加した。温度を120℃まで上昇させ、この温度で3時間攪拌した。LCMS(NBK0071-6-P1-1)により、所望の生成物が生成されることが示された。該混合物をNBK0071-4と合わせた。該混合物を濾過し、濾過(filtration)を分取HPLCで精製した。淡黄色固体として(3S)-6-[3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(38mg、106.21 μ mol、純度100%)が得られた。収率：29.6%。

40

【0229】

アジレントLCMS21500-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(50mm*4.6mm*3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流量：1.5mL/分；移動相：95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]から0%[水+10mM NH₄HCO₃]及び95%[CH₃CN]まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：96.35%、R_t=1.942分；MS(実測値)：357.8[M+H]⁺。

50

【0230】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 X 100 mm 3.5 μ m；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL / 分；移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：99.85%、 $R_t=10.279$ 分。

【0231】

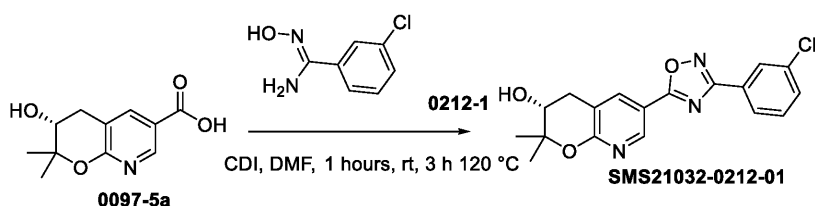
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 3.97 (dd, $J=10.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=17.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=17.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ESI-MS ($M+H$): 357.8

10

【0232】

<実施例31>：(R)-6-(3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (SMS21032-0212-01) の合成

【化79】



20

(3R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸 (80 mg、358.38 μ mol) 及び次にCDI (103.18 mg、716.77 μ mol) をDMF (1.5 mL) に溶解した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。その後、3-クロロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン (326.07 mg、716.77 μ mol) を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。その後、該反応物をLC-MSで試験した。その結果から、出発物質が完全に反応したことが示された。次いで該混合物をフィルタ処理した。該粗製生成物を分取HPLCで精製した。(3R)-6-[3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール (50 mg、139.75 μ mol、収率38.99%) が得られた。

30

【0233】

アジレントLCMS21500-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (50 mm * 4.6 mm * 3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流量：1.5 mL / 分；移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び95% [CH_3CN] まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：98.42%、 $R_t=1.970$ 分；MS (実測値)：357.8 [$M+H$]⁺。

40

【0234】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 X 100 mm 3.5 μ m；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL / 分；移動相：95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10 mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：99.85%、 $R_t=10.27$

50

9 分。

【0235】

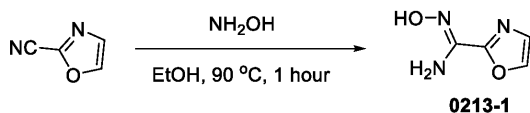
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.03 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

【0236】

<実施例32>：(Z)-N'-ヒドロキシオキサゾール-2-カルボキシイミドアミド(0213-1)の合成

10

【化80】



オキサゾール-2-カルボニトリル(0.2g、2.13mmol)のEtOH(5mL)中の混合物に NH_2OH (561.28mg、8.50mmol、純度50%)を添加した。該混合物を封管内にて90℃で1時間攪拌した。LCMS(NBK0071-52-P1-1)から、所望の生成物が生成されて純度は100%であることが示された。該混合物を真空で濃縮した。白色固形物としてN'-ヒドロキシオキサゾール-2-カルボキサミジン(260mg、2.05mmol、収率96.22%、純度100%)を得た。

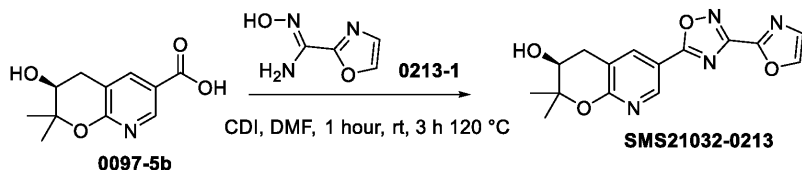
20

【0237】

(S)-2,2-ジメチル-6-(3-(オキサゾール-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0213-01)の合成

【0238】

【化81】



30

(3S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(60mg、268.79 μmol)のDMF(3mL)中の混合物に、ジ(イミダゾール-1-イル)メタノン(87.17mg、537.57 μmol)を添加した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。次いでN'-ヒドロキシオキサゾール-2-カルボキサミジン(47.83mg、376.30 μmol)を上記混合物に添加して120℃で3時間攪拌した。LCMSから、所望の生成物が生成されたことが示された。生成物を分取HPLC(塩基)で精製した。白色固形物として(3S)-2,2-ジメチル-6-(3-オキサゾール-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(35mg、106.91 μmol 、純度96%)が得られた。収率：41.4%。

40

【0239】

アジレントLCMS290520-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(150mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.5mL/分；移動相：95%[水+0.05FA]及び5%[CH_3CN]から0%[水+0.05FA]及び95%[CH_3CN]まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95%[水+0.05FA]及び5%[CH_3CN]へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：100%、 $R_t = 1.901$ 分；MS(実測値)：314.9[M+H] $^+$

50

。

【0240】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 X 100 mm 3.5 μ m；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL／分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：96.35%、R_t=8.279分

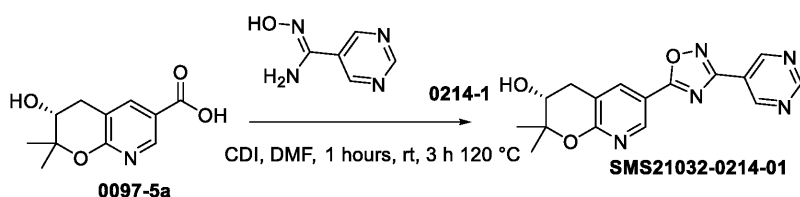
【0241】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.19 (dd, J = 17.0, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 17.0, 5.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

【0242】

<実施例33>：(R)-2,2-ジメチル-6-(3-(ピリミジン-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(0214)の合成

【化82】



(R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(80 mg、446.39 μ mol)及びCDI(128.52 mg、892.78 μ mol)をDMF(2 mL)に溶解した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。N'-ヒドロキシオキサゾール-2-カルボキサミジン(113.47 mg、892.78 μ mol)を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。その後、反応物をLC-MSによって試験した。その結果から、出発物質が完全に反応して目標化合物が形成されたことが示された。

【0243】

(3R)-2,2-ジメチル-6-(3-オキサゾール-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(35 mg、111.36 μ mol、収率24.95%)を分取HPLCで精製した。

【0244】

アジレントLCMS21500-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(50 mm×4.6 mm×3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流量：1.5 mL／分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び95% [CH₃CN] まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：98.85%、R_t=1.804分；MS(実測値)：314.9 [M+H]⁺。

【0245】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 X 100 mm 3.5 μ m；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL／分；移動相：95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10 mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN]

〕へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：98.58%、 $R_t = 8.283$ 分。

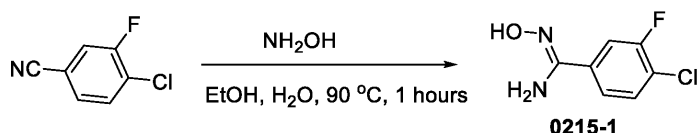
【0246】

H-NMRの分析： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 17.2, 6.1$ Hz, 1H), 1.34 (s, 6H).

【0247】

<実施例34>：(Z)-4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(0215-1)の合成

【化83】



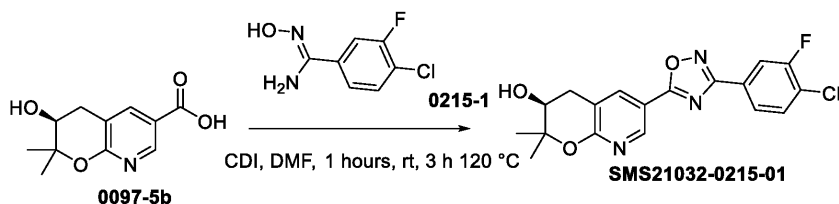
4-クロロ-3-フルオロ-ベンゾニトリル(200mg、1.29mmol)をEtOH(5mL)に溶解し、次に NH_2OH (339.73mg、5.14mmol、純度50%)を添加した。該混合物を90℃で1時間攪拌した。その後、反応をLC-MSによって試験した。結果から、原料が消失したことが示された。その後、該混合物を真空中で濾過した。粗製生成物4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(230mg、1.16mmol、純度95%)を得た。該生成物を精製せずに次のステップの反応に使用した。

【0248】

(S)-6-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(0215-1)の合成

【0249】

【化84】



(3S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(60mg、268.79 μmol)及びCDI(38.69mg、268.79 μmol)をDMF(1.5mL)に溶解した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(60.83mg、322.54 μmol)を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。その後、反応をLC-MSによって試験した。結果から、出発物質が完全に反応したことが示された。次に該混合物を真空中で濾過した。粗製生成物を分取HPLCで精製した。(3S)-6-[3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(25mg、66.53 μmol 、収率24.75%)を得た。

【0250】

アジレントLCMS21500-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(50mm*4.6mm*3.5 μm)；カラム温度：40℃；流量：1.5mL/分；移動相：95%[水+10mM NH_4HCO_3]及び5%[CH_3CN]から0%[水+10mM NH_4HCO_3]及び95%[CH_3CN]まで2分で、次にこの条

件下で4分間、最後に95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：100%、 $R_t = 2.839$ 分；MS（実測値）：375.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0251】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6X100mm 3.5 μm ；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：97.68%、 $R_t = 10.378$ 分。

10

【0252】

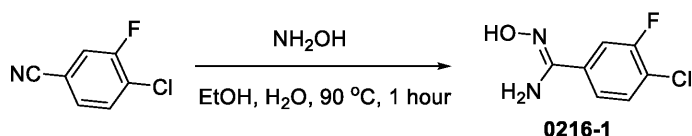
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

【0253】

<実施例35>：(Z)-4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(0216-1)の合成

20

【化85】



4-クロロ-3-フルオロ-ベンズニトリル(200mg、1.29mmol)をEtOH(5mL)に溶解した。 NH_2OH (339.73mg、5.14mmol、純度50%)を添加した。該混合物を90℃で1時間攪拌した。その後、反応をLC-MSによって試験した。結果から、出発物質が完全に反応したことが示された。次いで該混合物を濾過し、粗製生成物4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(230mg、1.16mmol、純度95%)を得た。該生成物を精製せずに次のステップの反応に使用した。

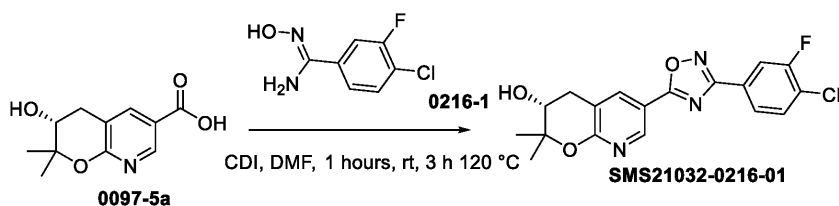
30

【0254】

(S)-6-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0216-01)の合成

【0255】

【化86】



40

(3S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキシル酸(60mg、268.79 μmol)及びCDI(38.69mg、268.79 μmol)をDMF(1.5mL)に溶解した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで4-クロロ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-ベンズアミジン(60.83mg、322.54 μmol)を添加した。該混合物を120℃で3時間攪拌した。その後、反応をLC-MSによって試験した。結果から、出発物質が完全

50

に反応したことが示された。次に該混合物を濃縮し、粗製生成物を分取HPLCで精製して(3S)-6-[3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(25mg、66.53 μ mol、収率24.75%)を得た。

【0256】

アジレントLCMS21500-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18(50mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3.5 μ m)；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；流量：1.5mL/分；移動相：95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]から0%[水+10mM NH₄HCO₃]及び95%[CH₃CN]まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：100%、R_t=2.839分；MS(実測値)：375.8[M+H]⁺。

10

【0257】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 $\times$ 100mm 3.5 μ m；カラム温度：40 $^{\circ}$ C；流量：1.0mL/分；移動相：95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]から0%[水+10mM NH₄HCO₃]及び100%[CH₃CN]まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95%[水+10mM NH₄HCO₃]及び5%[CH₃CN]へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：96.39%、R_t=10.364分。

20

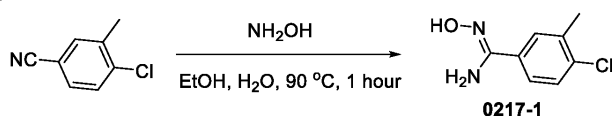
【0258】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.92(d, J=2.3 Hz, 1H), 8.24-8.17(m, 1H), 7.93(dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 3.97(dd, J=10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.21(dd, J=17.0, 4.8 Hz, 1H), 2.96(dd, J=17.0, 5.7 Hz, 1H), 2.14(d, J=6.2 Hz, 1H), 1.51(s, 3H), 1.46(s, 3H)。

【0259】

<実施例36>：(Z)-4-クロロ-N'-ヒドロキシ-3-メチルベンズイミドアミド(0217-1)の合成

【化87】



30

4-クロロ-3-メチル-ベンゾニトリル(200.0mg、1.32mmol)のEtOH(5mL)中の混合物に、NH₂OH(348.62mg、5.28mmol、480.19 μ L、純度50%)を添加した。該混合物を90 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。LCMSから、所望の生成物が生じて1個の主ピークが検出されたことが示された。該混合物を真空中で濃縮した。白色固形物として4-クロロ-N'-ヒドロキシ-3-メチル-ベンズアミジン(240.0mg、1.27mmol、純度98%)を得た。

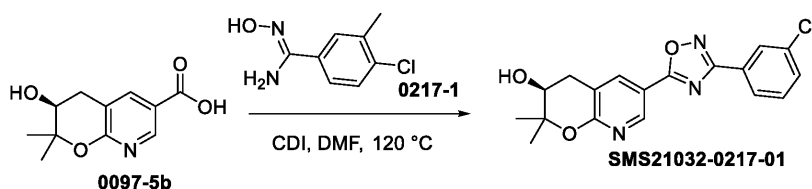
【0260】

40

(S)-6-(3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-3-オール(SMS21032-0217-01)の合成

【0261】

【化88】



50

(3S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (40.0 mg、179.19 μmol) の DMF (2 mL) 中の混合物に、ジ (イミダゾール - 1 - イル) メタノン (58.11 mg、358.38 μmol) を添加した。該混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。次に、4 - クロロ - N' - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンズアミジン (39.70 mg、215.03 μmol) を該混合物に添加して 120℃ で 3 時間攪拌した。LCMS (NBK0071 - 39 - P1 - 1) から、所望の生成物が生じたことが示された。該混合物を NBK0071 - 034 と合わせた。生成物を分取 HPLC (塩基) で精製した。溶離液を凍結乾燥により脱水した。白色固形物として (3S) - 6 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ

10

【0262】

アジレント LCMS200520 - 6120、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40℃ ; 流量：1.5 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 0.05 FA] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 0.05 FA] 及び 95% [CH_3CN] まで 2 分で、次にこの条件下で 4 分間、最後に 95% [水 + 0.05 FA] 及び 5% [CH_3CN] へと 2 分で変更し、この条件下で 2 分間、純度：100%、 $R_t = 2.803$ 分 ; MS (実測値) : 372.8 [M + H]⁺

20

【0263】

アジレント HPLC1260 - 03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 × 100 mm 3.5 μm ; カラム温度：40℃ ; 流量：1.0 mL / 分 ; 移動相：95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] から 0% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100% [CH_3CN] まで 14 分で、次にこの条件下で 8 分間、最後に 95% [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5% [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 6 分間、純度：98.54%、 $R_t = 10.70$ 2 分。

【0264】

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ESI(M+H)⁺ = 372.8.

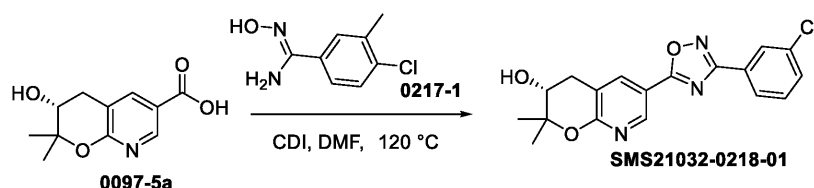
30

【0265】

<実施例 37> : (R) - 6 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032 - 0218 - 01) の合成

【化 89】

40



(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (60.00 mg、268.79 μmol) の DMF (3 mL) 中の混合物に、ジ (イミダゾール - 1 - イル) メタノン (87.17 mg、537.57 μmol) を添加した。該混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。次いで 4 - クロロ

50

- N' - ヒドロキシ - 3 - メチル - ベンズアミジン (59.55 mg、322.54 μ mol) を該混合物に添加し、120℃で3時間攪拌した。LCMS (NBK0071-40-P1-1) から所望の生成物が生じたことが示された。該生成物を分取HPLC (塩基) で精製した。溶離液を凍結乾燥により脱水した。白色固形物として (3R) - 6 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (33 mg、87.87 μ mol、収率32.69%、純度99%) を得た。収率：32.69%。

【0266】

アジレントLCMS200520-6120、カラム：ウォーターズX-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5 μ m)；カラム温度：40℃；流量：1.5 mL/分；移動相：95% [水+0.05FA] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+0.05FA] 及び95% [CH₃CN] まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95% [水+0.05FA] 及び5% [CH₃CN] へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：100%、R_t=2.802分；MS (実測値)：373.8 [M+H]⁺。

10

【0267】

アジレントHPLC1260-03、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6×100mm 3.5 μ m；カラム温度：40℃；流量：1.0 mL/分；移動相：95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] から0% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び100% [CH₃CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10mM NH₄HCO₃] 及び5% [CH₃CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：99.22%、R_t=10.701分。

20

【0268】

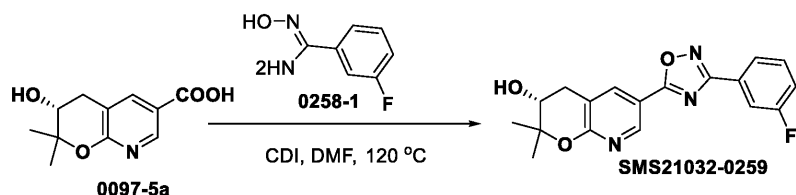
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 17.0, 4.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ESI (M+H)⁺=372.8.

30

【0269】

<実施例38>：(R) - 6 - (3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032-0259) の合成

【化90】



40

(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (80 mg、358.38 μ mol) のDMF (3 mL) 中の混合物に、N, N' - カルボニルジイミダゾール (116.12 mg、716.77 μ mol) を添加した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで3 - フルオロ - N' - ヒドロキシ - ベンズアミジン (55.24 mg、358.38 μ mol) を上記混合物に添加し、120℃で4時間攪拌した。LCMS (NBK0071-184-P1-1) から、所望の生成物が生じたことが示された。該生成物を分取HPLC (塩基) で精製した。白色固形物として (3R) - 6 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 -

50

b] ピリジン - 3 - オール (23 mg、67.38 μmol) を得た。

【0270】

アジレント LCMS 6120、カラム：ウォーターズ X - Bridge C18 (150 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度：40 °C ; 流量：1.5 mL / 分 ; 移動相：95 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5 % [CH_3CN] から 0 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 95 % [CH_3CN] まで 2 分で、次にこの条件下で 4 分間、最後に 95 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5 % [CH_3CN] へと 2 分で変更し、この条件下で 2 分間、純度：99.10 %、 $R_t = 2.406$ 分 ; MS (実測値) : 341.9 [M + H]⁺。

【0271】

アジレント HPLC 1260、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 × 100 mm 3.5 μm ; カラム温度：40 °C ; 流量：1.0 mL / 分 ; 移動相：95 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5 % [CH_3CN] から 0 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 100 % [CH_3CN] まで 14 分で、次にこの条件下で 8 分間、最後に 95 % [水 + 10 mM NH_4HCO_3] 及び 5 % [CH_3CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 6 分間、純度：97.65 %、 $R_t = 9.849$ 分。

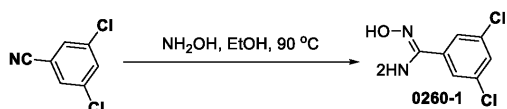
【0272】

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.85 (ddd, $J = 9.5, 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 7.23 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 5.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.86 (s).

【0273】

<実施例 39> : (Z) - 3, 5 - ジクロロ - N' - ヒドロキシベンズイミドアミド (0260 - 1) の合成

【化 91】



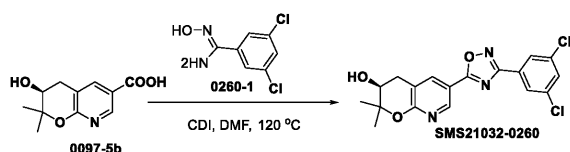
3, 5 - ジクロロベンゾニトリル (0.5 g、2.91 mmol、882.61 μL) の EtOH (10 mL) 中の混合物に、ヒドロキシルアミン (768.09 mg、11.63 mmol) を添加した。該混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。LCMS (NBK0071 - 180 - P1 - 1) から、所望の生成物が生じたことが示された。該混合物を真空中で濃縮し、生成物を凍結乾燥により脱水した。白色固形物として 3, 5 - ジクロロ - N' - ヒドロキシ - ベンズアミジン (590 mg、2.88 mmol) を得た。

【0274】

(S) - 6 - (3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032 - 0260 - 01) の合成

【0275】

【化 92】



(3S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (80 mg、358.38 μmol) の DMF (3 mL) 中の混合物に、N, N' - カルボニルジイミダゾール (116.12 mg、716.7

10

20

30

40

50

7 μmol) を添加した。該混合物を 25℃で1時間攪拌した。次いで3, 5 - ジクロロ - N' - ヒドロキシ - ベンズアミジン (110.22mg、537.57 μmol) を上記混合物に添加し、120℃で4時間攪拌した。LCMS (NBK0071-185-P1-1) から、所望の生成物が生じたことが示された。該生成物を分取HPLC (塩基) で精製した。白色固形物として (3S) - 6 - [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (9mg、22.95 μmol) を得た。

【0276】

アジレントLCMS6120、カラム：ウォーターズX - Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5 μm) ; カラム温度：40℃; 流量：1.5mL/分; 移動相：95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び95% [CH_3CN] まで2分で、次にこの条件下で4分間、最後に95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと2分で変更し、この条件下で2分間、純度：98.79%、 R_t = 2.874分; MS (実測値) : 393.8M+H]⁺。

10

【0277】

アジレントHPLC1260、カラム：アジレント Eclipse C18 Plus 4.6×100mm 3.5 μm ; カラム温度：40℃; 流量：1.0mL/分; 移動相：95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] から0% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び100% [CH_3CN] まで14分で、次にこの条件下で8分間、最後に95% [水+10mM NH_4HCO_3] 及び5% [CH_3CN] へと0.1分で変更し、この条件下で6分間、純度：96.01%、 R_t = 11.281分。

20

【0278】

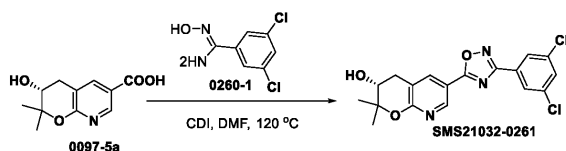
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 17.0, 4.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 17.0, 5.7 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

【0279】

<実施例40> : (R) - 6 - (3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (SMS21032-0261-01) の合成

30

【化93】



(3R) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキシル酸 (80mg、358.38 μmol) のDMF (3mL) 中の混合物に、N, N' - カルボニルジイミダゾール (116.12mg、716.77 μmol) を添加した。該混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで3, 5 - ジクロロ - N' - ヒドロキシ - ベンズアミジン (110.22mg、537.57 μmol) を該混合物に添加し、120℃で4時間攪拌した。LCMS (NBK0071-186-P1-1) から、所望の生成物が生じたことが示された。該生成物を分取HPLC (塩基) で精製した。白色固形物として (3R) - 6 - [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - オール (32mg、81.58 μmol) を得た。QCにより、これが送達に適していることが示された。

40

【0280】

アジレントLCMS6120、カラム：ウォーターズX - Bridge C18 (15

50

0 mm × 4.6 mm × 3.5 μm) ; カラム温度 : 40 °C ; 流量 : 1.5 mL / 分 ; 移動相 : 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] から 0 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 95 % [CH₃CN] まで 2 分で、次にこの条件下で 4 分間、最後に 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] へと 2 分で変更し、この条件下で 2 分間、純度 : 97.45 %、R_t = 2.877 分 ; MS (実測値) : 393.8 [M + H]⁺。

【0281】

アジレント HPLC 1260、カラム : アジレント Eclipse C18 Plus 4.6 × 100 mm 3.5 μm ; カラム温度 : 40 °C ; 流量 : 1.0 mL / 分 ; 移動相 : 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] から 0 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 100 % [CH₃CN] まで 14 分で、次にこの条件下で 8 分間、最後に 95 % [水 + 10 mM NH₄HCO₃] 及び 5 % [CH₃CN] へと 0.1 分で変更し、この条件下で 6 分間、純度 : 96.92 %、R_t = 11.233 分。

【0282】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 17.0, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 17.0, 5.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

具体的に上述されていない他の実施例も同様にして作製した。

【0283】

システム生物学及び実験的手法を組み合わせ使用して、これまでに本発明者らは、ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ 2 (HIPK2) を、TGF-β1 / Smad3 経路など多数の線維化促進経路の極めて重要な調節因子であると同定した。HIPK2 は Smad3 との物理的会合によって経路を調節し、それにより Smad3 の活性を調整する。ヒト初代尿細管細胞において HIPK2 をノックダウンすると、TGF-β1 によって引き起こされる TGF-β1 / Smad3 経路の活性化が抑制される。in vivo では、HIPK2 のノックアウトにより、HIV1 トランスジェニックマウス (Tg26) 及び片側尿管閉塞 (UUO) マウスの両方において TGF-β1 / Smad3 の活性及び腎線維症が抑止される。したがって、HIPK2 の阻害による TGF-β1 / Smad3 経路の抑制は、腎疾患の抗線維化療法のための手法を提供する。

【0284】

HIPK2 阻害剤は十分に開発されてきておらず、市販されていない。最近、Cozza ら [PLoS One, 2014, Vol. 9, e89176] は、キナーゼドメインにおける ATP 結合について競合する選択的 HIPK2 阻害剤について報告した。しかしながら、HIPK2 は p53 の調節など多数のシグナル伝達経路を調節するので、HIPK2 の幅広い阻害は全ての細胞状況において有益とはならないかもしれないという懸念がある。ここで本発明者らは、HIPK2 のキナーゼ活性の著しい阻害又は p53 活性化の阻害を伴うことなく HIPK2 - Smad3 タンパク質間相互作用の妨害により TGF-β1 / Smad3 経路を阻害する化合物について述べる。下記に示す試験において、本発明の化合物の実施例は、培養されたヒト腎尿細管上皮細胞 (RTEC) において in vitro で、また腎線維症ネズミ科動物モデル (Tg26 マウス及び UUO マウス) において in vivo で、線維化促進経路を阻害した。

【0285】

HEK293T (293T) 細胞 (ATCC) を、10 % のウシ胎児血清 (FBS)、0.5 % のペニシリン及びストレプトマイシンを含有するダルベッコ改変イーグル培地 (インビトロジェン (Invitrogen)) において 37 °C 及び 5 % CO₂ の加湿環境で培養する。ヒト初代尿細管細胞 (プロモセル社 (PromoCell GmbH)、ドイツ連邦共和国ハイデンベルグ) を、製造業者のプロトコールに従い添加剤を含む腎上皮細胞増殖培地 2 (Renal Epithelial Cell Growth Medium-2、プロモセル社) において培養する。継代 < 5 のヒト初代腎尿細管上皮細胞を全ての研究に使用する。hRTEC の HIV 感染に

10

20

30

40

50

ついで、g a g のオープンリーディングフレーム内に E G F P を含む g a g / p o l 欠失型 H I V - 1 構築物である p N L 4 - 3 : Δ G / P - E G F P、及び対照の E G F P 構築物である p H R - I R E S - E G F P を使用して、V S V - G シュードタイプウイルスを生成する。細胞を、試験化合物を用いる処理の前に 2 日間、H I V シュードタイプウイルス又は対照のウイルスに感染させる。

【0286】

4 × S m a d 結合エレメント駆動型ホタルルシフェラーゼ (S B E 4 - L u c) プラスミド及びウミシイタケルシフェラーゼレポータープラスミド (p R L) は市販されている。活性ドメインを欠失させた H I P K 2 についてはすでに Jin ら [Nat Med, Vol. 18, p. 580-588] によって報告されている。H i s 6 - H I P K 2 構築物を、ヒト H I P K 2 遺伝子を含むプラスミド (G e n e C o p o e i a (商標)) を鋳型として使用してコード領域の P C R 増幅によって生成させる。

【0287】

12 ウェルプレートに播種した 293 T 細胞 (~60% コンフルエント) を、P o l y J e t (商標) トランスフェクションキットを使用して製造業者の説明書 (シグナジェンラボラトリーズ (SignaGen Laboratories)、米国メリーランド州) に従い、S B E 4 - L u c プラスミド (0.5 μg) 及び p R L プラスミド (0.2 μg) でコトランスフェクションする。トランスフェクションの 48 時間後に、指定の濃度の試験化合物で、10 ng / m l の T G F - β 1 と共に、又は T G F - β 1 無しで、細胞を 16 時間処理する。ルシフェラーゼ活性は、D u a l - L u c i f e r a s e (登録商標) レポーターアッセイキット (プロメガ (Promega)、# E 1910) を使用して計測する。データは、ウミシイタケルシフェラーゼ活性に対するホタルルシフェラーゼ活性の比率として表される。H I P K 2 のドミナントネガティブ実験については、S B E 4 - ホタルルシフェラーゼプラスミド及び p R L (ウミシイタケルシフェラーゼ) プラスミドと共に、p c D N A 3.1 の空ベクター (0.5 μg) 又は H I P K 2 K D プラスミド (0.5 μg) のいずれかを 293 T 細胞にコトランスフェクションする。トランスフェクションの 48 時間後に、ルシフェラーゼ活性を計測する。

【0288】

表 1 のデータについては、プロメガ製の B i g h t - G l o (商標) ルシフェラーゼアッセイシステムを、ビービーエスバイオサイエンス (BPSbioscience) 製の T G F / S M A D シグナル伝達経路 S B E レポーター H E K 293 細胞株と共に使用した。1 日目に、S B E レポーター H E K 293 細胞を 1 ウェルあたり 25,000 個の細胞密度で、白色・透明底の 96 ウェルマイクロプレートに、g e n e t i c i n (登録商標) を含まない増殖培地 100 μl に含めて播種した。プレートを C O 2 インキュベータにて 37℃ で 24 時間インキュベートした。ウェルに 60 μL のアッセイ培地を補充し、培地に含めた化合物 5 μL を加えることにより試験化合物で処理した。培地に含めた試験化合物の濃度は、5 μL で所望のモル濃度の溶液が提供されるように調整される。例えば、所望の試験濃度が 30 μM である場合、660 μM の化合物が 5 μL 添加される。4 時間後、T G F β を添加して 10 ng / m l とした。プレートを、C O 2 インキュベータにて 37℃ で一晩 (18 時間) インキュベートした。アッセイの 1 時間前に、全ての培地を交換した。ルシフェラーゼアッセイは、O N E - S t e p (商標) ルシフェラーゼアッセイシステムを使用して、1 ウェル当たり 100 μl の O N E - S t e p (商標) ルシフェラーゼ試薬を添加し、室温でおよそ 15~30 分間揺動し、かつ照度計を用いて発光を計測することにより、実行した。シグナルを、T G F 未処理の細胞を 100% 阻害として阻害率 (%) に標準化し、データを G r a p h p a d P r i s m で処理した。

【0289】

本発明の化合物の活性を i n v i v o で確認した。2 つの慢性腎疾患モデルを使用した、すなわち (1) H I V 関連腎症のモデルである T g 26 マウス、及び (2) アルポート症候群のモデルである C o l 4 a 3 マウスである。いずれの C K D モデルも重度の糸球体硬化症及び尿細管間質線維症を特徴とし、およそ 12~20 週齢で腎不全及び死に

10

20

30

40

50

至る。

【0290】

FVB／Nを遺伝的背景としてgag-polを欠く不完全なHIV-1プロウイルスを有するTg26マウスは、Fengら[J Am Soc Nephrol 2009, Vol. 20, p. 2138-2146]により報告された。6週齢のヘテロ接合のTg26マウスを使用する。野生型の同腹のマウスを対照として使用する。治療群のマウスには、20%NMP、60%PEG400、及び20%H₂Oに溶解した試験化合物を1日に30、60、又は90mg/kg（体重）の用量で強制経口投与する。対照群のマウスには同体積のビヒクルを投与する。マウスに合計4週間投与を行い、10週齢で殺処分する。実施例13の化合物を用いたTg26マウスの4週間の治療により、生存率の改善（ビヒクル群[マウス数n=25]の64%生存に対し、実施例13で治療された群[マウス数n=20]では100%生存；ビヒクルと実施例13での治療とを比較するハザード比=7.2；ログ-ランク・マンテル-コックス検定によるp値：0.003）；尿中アルブミン・クレアチニン比における平均倍率変化の～65%低減（ビヒクル群[マウス数n=9]の第0週から第4週までの平均倍率変化1.057に対し、実施例13の群[マウス数n=8]では0.352；ウェルチのt検定によるp値=0.0001）、及び腎線維化領域の～43%低減（ビヒクル群[マウス数n=9]の平均領域4.492（%）に対し、実施例13の群[マウス数n=8]では2.540、p値=0.008）がもたらされた。別の試験では、5～6週齢のTg26マウスを、実施例13（1日当たり90mg/kg、PO）又はビヒクルで4週間治療し：対照群では38%（マウス数で8/21）が腎不全で実験期間内に死亡し；HIPK2i-174群の死亡は0%（マウス数で0/18）であった。糸球体の機能の尺度として尿中アルブミン・クレアチニン比（UCAR）を比較すると、ビヒクル群ではベースライン値から～16%の増大（倍率変化：1.16±0.47、n=15）が示されたが、HIPK2i-174群では～57%の低減（倍率変化：0.43±0.28、n=17、ウェルチの補正を用いた対応のない両側t検定によるp=0.0001）が示された。[5～6週齢のTg26マウスにおけるベースラインのUCARの著しい相互変動のため、治療効果は各々のマウスについてのベースラインに対する倍率変化に基づいて計算されている。]ピクロシリウスレッドを用いた組織染色により評価された腎線維化の比較から、実施例13を用いて治療された群（2.8±1.2%、n=18、p=0.008）における、ビヒクル群（4.44±1.2%、n=16）と比較して～37%の線維化の低減が示された。

10

20

30

【0291】

3週齢のCol4a3欠損マウスを、実施例13（1日当たり60mg/kg、PO）又はビヒクルで6週間治療した。ビヒクル群の生存期間中央値は56日であり、治療群では68日に延長された（21%増加）。尿中アルブミン・クレアチニン比（UCAR）の比較から、6週間の治療後に治療群において～45%低減（73.9±34.9に対して41.4±14.2mg/mg）が示された。ピクロシリウスレッドを用いた組織染色により評価された腎線維化の比較から、治療群（13.7±6.3%、n=9、p=0.0001）において、ビヒクル群（28.3±4.4%、n=8）と比較して～51%の線維化の低減が示された。

40

【0292】

本発明の化合物の作用機序を考慮すると、当業者は、腎臓以外の臓器における線維性疾患の治療も同じように成功するであろうことを認識するであろう。本発明の化合物は現在、肺、心臓、及び肝臓の線維症を治療するためのモデルにおいて試験中である。

【0293】

典型的な実施形態について例証の目的で述べてきたが、前述の説明及び実施例は本発明の範囲に対する限定であると思なされるべきではない。従って、本発明の思想及び範囲から逸脱することなく、当業者は様々な改変形態、適合形態、及び代替形態を発想することができる。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/15767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/4245; C07D 271/06; C07D 491/044; C07D 491/052; A61K 31/4433; C07D 491/04; A61P 43/00 (2021.01)
CPC - A61K 31/4245; C07D 271/06; A61K 31/4433; C07D 491/044; C07D 491/052; C07D 491/04; A61P 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/231745 A1 (TREVENA, INC.) 20 December 2018; abstract; page 31, first paragraph; page 36, first paragraph; page 44, first paragraph; page 52, first paragraph; claim 119	1-24
A	US 2011/0274657 A1 (IZQUIERDO, NA et al.) 10 November 2011; paragraphs [0301]-[0302]	1-24
A	US 2010/0168005 A1 (BOLLI, M et al.) 1 July 2010; paragraph [0080]	1-24
A	US 2010/0174065 A1 (HEER, PJ et al.) 8 July 2010; paragraphs [0578]-[0579]	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2022 (30.04.2022)

Date of mailing of the international search report

MAY 17 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
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,N E,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,IT,JO,JP,K E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM, TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
コロンビア 2 0 4 0 2 ワシントン ヴァーモント アベニュー ノースウエスト 8 1 0		
(74)代理人	100139594	
弁理士 山口 健次郎		
(72)発明者	ベレシス, リチャード ティ.	
アメリカ合衆国, 1 0 0 2 9 ニューヨーク州, ニューヨーク, ワン ギュスターヴ エル. レヴィ		
プレイス, ボックス 1 6 7 5, アイカーン スクール オブ メディスン アット マウント サイナイ内		
(72)発明者	ヘ, ジョン ツウジアン	
アメリカ合衆国, 1 0 0 2 9 ニューヨーク州, ニューヨーク, ワン ギュスターヴ エル. レヴィ		
プレイス, ボックス 1 6 7 5, アイカーン スクール オブ メディスン アット マウント サイナイ内		
(72)発明者	イ, ギョン	
アメリカ合衆国, 1 0 0 2 9 ニューヨーク州, ニューヨーク, ワン ギュスターヴ エル. レヴィ		
プレイス, ボックス 1 6 7 5, アイカーン スクール オブ メディスン アット マウント サイナイ内		
F ターム (参考)	4C050 AA01 BB07 CC18 EE01 FF02 FF10 GG03 HH04	
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA59		
ZA81 ZC20		