

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6434989号
(P6434989)

(45) 発行日 平成30年12月5日 (2018. 12. 5)

(24) 登録日 平成30年11月16日 (2018. 11. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

C O 7 D 471/20 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 2

C O 7 D 498/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/20

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

C O 7 D 498/10 C S P A

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 8 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-559366 (P2016-559366)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月10日 (2015. 3. 10)
 (65) 公表番号 特表2017-510590 (P2017-510590A)
 (43) 公表日 平成29年4月13日 (2017. 4. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/000528
 (87) 国際公開番号 W02015/144290
 (87) 国際公開日 平成27年10月1日 (2015. 10. 1)
 審査請求日 平成30年3月9日 (2018. 3. 9)
 (31) 優先権主張番号 14001145.3
 (32) 優先日 平成26年3月27日 (2014. 3. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

最終頁に続く

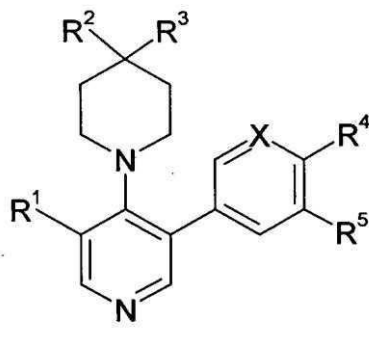
(54) 【発明の名称】 ピリジルピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式中：

X は、C H または N であり、

R¹ は、L A、H a l または C N であり、

R²、R³ は、それらが付着した C 原子と一緒に、O、S および N から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員環または 6 員環の非芳香族複素環を形成し、それは、1 つまたは 2 つのオキソ基によって置換されており、当該複素環はさらに、L A または O H によって単置換されていてもよく、かつ当該複素環は、フェニルまたはピリジル基と縮合環系

を形成してもよく、

R^4 は、C y cであり、

R^5 は、Hであり、

C y c は、O、S および N から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員環または 6 員環の単環式、脂肪族または芳香族の単素環または複素環であり、それは、オキソ、L A、 NH_2 、 $NH(LA)$ 、 $N(LA)_2$ 、 $HO(LA)-$ によって単置換もしくは二置換されていてもよいが、または C A によって単置換されていてもよく、

L A は、1、2、3、4 または 5 個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、それは、飽和であるか、または部分的に不飽和であってもよく、ここで 1、2 もしくは 3 個の H 原子は、H a l によって置き換えられていてもよいが、ならびに / または 1 つの CH_3 基は、C N によって置き換えられていてもよいが、または 1 つの CH_2 基は、 $-O-$ 、 $-NH-$ もしくは $-SO_2-$ によって置き換えられていてもよいが、ならびに / または

1 つの CH 基は、N によって置き換えられていてもよく、

C A は、3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは 3、4、5 もしくは 6 個の環の炭素原子および 1 個もしくは 2 個の環でない炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、当該シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルにおいて、1 個の環原子は、O によって置き換えられていてもよく、当該シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルは、OH によって単置換されていてもよく、

H a l は、F、Cl、Br または I である、

で表される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記のものの各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

化合物が下記：

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、CHであり、

R^2 、 R^3 は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1, 3 - ジオン - イル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン - イル、1 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - イル、4 - ヒドロキシ - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - イル、1, 2, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン - イル、4 - メチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、(S) - 3 - トリフルオロメチル - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - イル、(R) - 3 - トリフルオロメチル - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - イル、4 - エチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、4 - トリフルオロメチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、スピロ [1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - オン - イルまたはスピロ [インドリン - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - オン - イルを形成する、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されるとおりである、

で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、CHであり、

R^2 、 R^3 は、それらが付着した C 原子と一緒に、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 -

10

20

30

40

50

オン - 3 - イルまたは 4 - アザ - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン - 3 - イルを形成する、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されたとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R⁴ は、ピリジニル、1 H - ピラゾリルまたは 1 H - イミダゾリルであり、

その各々は、非置換であるか、または L A、O H もしくは H O (L A) - によって単置換もしくは独立して二置換されており、または C A によって単置換されていてもよく、

R⁵ は、H である、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されたとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R¹ は、C l、F または C F₃ である、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されたとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R¹ は、C l である、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されたとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、
1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2
- メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル
)- 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、
1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルまたは (2 - シアノエチル)
- 1 H - ピラゾール - 4 - イルであり、

R⁵ は、H である、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されたとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジオン - 8 - イル、2 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン - 8 - イル、1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン - 9 - イルまたは 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イルを形成する、

10

20

30

40

50

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されるとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R¹ は、C l または C F₃ であり、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1, 3 - ジオン - 8 - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - 8 - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 8 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン - 9 - イルまたは 2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イルを形成する、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されるとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R¹ は、C l または C F₃ であり、

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルまたは (2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルであり、

R⁵ は、H である、

ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されるとおりである、
で表される化合物；

または、

請求項 1 に記載の式 (I) において

X は、C H であり、

R¹ は、C l または C F₃ であり、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1, 3 - ジオン - 8 - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - 8 - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 8 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン - 9 - イルまたは 2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イルを形成し、

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルまたは (2 - シアノエチル) - 1 H

10

20

30

40

50

- ピラゾール - 4 - イルであり、
R⁵ は、Hである、
ここで、指定されていない残基は請求項 1 において定義されるとおりである、
で表される化合物；

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記のものの各々の薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

化合物が以下のもの：

8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 10

、
 8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、

8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、

8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - (2 - メタンシルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、 20

8 - { 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、

8 - { 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、

8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン、

8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン、および 30

9 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン、

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記のものの各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記の各々の薬学的に許容し得る塩、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を、活性成分として、薬学的に許容し得る担体と一緒に含む、医薬組成物。 40

【請求項 5】

過剰増殖、炎症性または変性疾患を処置するための請求項 4 に記載の医薬組成物であって、前記疾患が脳がん、肺がん、結腸がん、類表皮がん、扁平細胞がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、乳房がん、頭頸部がん、腎臓部がん、腎臓がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮がん、食道がん、精巣がん、婦人科がん、甲状腺がん、黒色腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、骨髄細胞白血病およびカポジ肉腫からなる群から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 6】

過剰増殖、炎症性または変性疾患の処置のための医薬の調製のための方法であって、前記疾患が脳がん、肺がん、結腸がん、類表皮がん、扁平細胞がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、乳房がん、頭頸部がん、腎臓部がん、腎臓がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、子宮がん、食道がん、精巣がん、婦人科がん、甲状腺がん、黒色腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、骨髄細胞白血病およびカボジ肉腫からなる群から選択され、医薬に請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記の各々の薬学的に許容し得る塩、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を包含させることを含む、前記方法。

【請求項 7】

a) 有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは互変異性体、あるいは前記の各々の薬学的に許容し得る塩、あるいはすべての比率でのそれらの混合物、ならびに

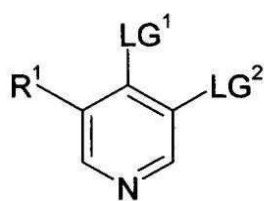
10

b) 有効量のさらなる医薬活性成分
の個別のパックからなる、キット。

【請求項 8】

式 (I) で表される請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、式 (V)

【化 2】

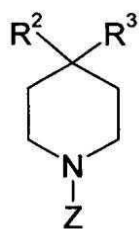


(V),

20

で表される化合物を、式 (IV)

【化 3】



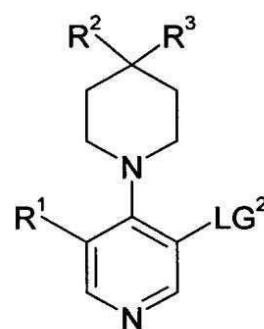
(IV),

30

で表される化合物と反応させて、

式 (III)

【化 4】



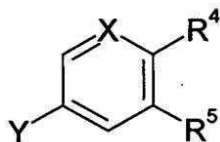
(III),

40

で表される化合物を得、

それを次に、式 (I)

【化 5】



式中

LG^1 、 LG^2 は、独立して Hal であり、

Z は、 H またはアミン保護基であり、

Y は、ボロン酸またはボロンエステルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および X は、請求項 1 において定義された通りである、

で表される化合物とさらに反応させて、

式 (I) で表される化合物を得る、

前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、哺乳動物における過剰増殖疾患、例えばがん、ならびに炎症性疾患または変性疾患の処置において有用である、一連の新規な置換ピリジルピペリジン化合物に関する。また、かかる化合物の、哺乳動物、特にヒトにおける過剰増殖疾患、炎症性疾患または変性疾患の処置における使用、およびかかる化合物を含む医薬組成物も、本発明に包含される。

【背景技術】

【0002】

関連技術の概要

Wnt タンパク質は、種のあいだで高度に保存されるシステインリッチな分泌リガンドの大ファミリーを含む。現在、3つの異なる経路が、 Wnt シグナル伝達によって活性化されると考えられる：標準 Wnt / β -カテニカスケード、非標準平面状細胞極性経路、および Wnt / Ca^{2+} 経路。これらの3つの中で、標準経路が最も理解され、最も高いがん関連性を有する。したがって、本プロジェクトは、標準 Wnt / β -カテニンシグナル伝達に注目している。

【0003】

標準経路において、 β -カテニンは、 Wnt シグナル伝達の重要なメディエーターである。 Wnt リガンドの非存在下で、 $Axin$ 、大腸腺腫症 (APC)、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 ($GSK3$) およびカゼインキナーゼ 1 ($CK1$) を含むタンパク質複合体は、 β -カテニンをリン酸化するにあたって機能し、それによってそれをユビキチン化による破壊およびプロテアソームによる分解のためにマークする。7種の膜貫通 $Frizzled$ (Fz) ファミリーのメンバーから構成される受容体複合体に結合する Wnt に続いて、セルペンチン受容体および低密度リボタンパク質受容体関連タンパク質 5/6 ($LRP5/6$)、Disheveled (Dsh) および $Axin$ は、細胞膜にリクルートされる。

【0004】

その後、 $Axin$ - APC - $GSK3$ 複合体は阻害され、リン酸化されていない β -カテニンは細胞質中に蓄積し、次に核中に移行し、ここでそれは DNA 結合 T 細胞因子 / リンパ系エンハンサー因子 (TCF / LEF) ファミリーのメンバーと組み合わせて、標的遺伝子の発現を調節する。細胞成長、遊走および生存に關与する標準 Wnt / β -カテニンシグナル伝達の多くの様々な標的遺伝子が、記載されている (例えば $c-Myc$ 、サイクリン D1、VEGF、サバイピン) (Logan & Nusse, Annu Rev Cell Dev Biol. 2004; 20: 781-810)。

【0005】

10

20

30

40

50

W n t / - カテニンシグナル伝達カスケードは、しばしば種々の腫瘍タイプにおいて過剰活性化され、経路の数種のタンパク質は、がん遺伝子または腫瘍抑制因子として作用する(Giles et al., Biochim Biophys Acta. 2003 Jun 5;1653(1):1-24, van Es et al., Curr Opin Genet Dev. 2003 Feb;13(1):28-33)。

【 0 0 0 6 】

最も顕著にも、腫瘍抑制因子 A P C は、すべての結腸癌の 6 0 % 近くにおいて変異する。さらに、多くの結腸癌が、リン酸化されることができず、したがって安定化される変異 - カテニンを発現する。さらに、腫瘍抑制因子 A x i n の機能変異の喪失は、肝細胞癌、肺癌および結腸癌において検出された。

【 0 0 0 7 】

したがって、W n t / - カテニンシグナル伝達での干渉は、がんの処置のための考えられる方略である(Dihlmann & von Knebel Doeberitz, Int. J. Cancer: 113, 515-524 (2005)、Luu et al., Curr Cancer Drug Targets. 2004 Dec;4(8):653-71中で調査された)。

【 0 0 0 8 】

WO 2010/041054には、W n t 経路に対して作用する一連の化合物が開示されている。

しかしながら、この経路を対象とする療法は、未だ商業化されておらず、重大な満たされていない医学的必要性が未だに存在し、したがってさらなる有望なW n t 経路阻害剤を同定し、開発しなければならない。

【 0 0 0 9 】

例えば、WO 2010/041054の 7 3 頁に開示されている化合物「E 6 0」は、有望な阻害活性を示す一方で(9 3 頁の表 A を参照)、同時に高いヒト肝臓ミクロソーム固有クリアランス(C L i n t)を有する。これは、低いC L i n tを有する化合物と比較して、より高くかつ/またはより頻繁な投薬を生じさせるため、薬学的活性成分にとっては好ましくない特性である。

他のW n t 経路阻害剤は、PCT/EP2013/002966に記載されている。

【発明の概要】

【 0 0 1 0 】

発明の説明

したがって、本発明の目的は、活性ならびに可溶性、代謝クリアランスおよび生物学的利用能特性の両方に関する優れた薬理学的特性を有する、炎症性疾患または過剰増殖疾患、例えば哺乳動物におけるがんの処置に有用な、新規なW n t 経路阻害剤を提供することにある。

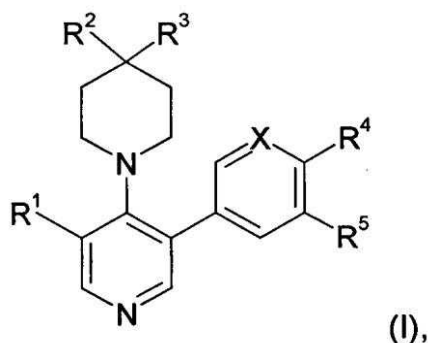
【 0 0 1 1 】

その結果、本発明は、W n t 経路阻害剤であり、特に本明細書中で述べた疾患の処置において、医薬として有用である、新規の置換ピリジルピペリジン化合物またはそれらの立体異性体もしくは互変異性体、または薬学的に許容し得る塩を提供する。

【 0 0 1 2 】

化合物は、式 (I) :

【化 1】



10

20

30

40

50

式中：

Xは、CHまたはNであり、

R¹は、LA、Hal、CNであり、

【0013】

R²は、H、Hal、NH₂、LA、HO(LA)-、NH(LA)であり、

R³は、CN、CONH₂、CONH(LA)であるか、

あるいは

R²、R³は、それらが付着したC原子と一緒に、O、SおよびNから選択された1～3個のヘテロ原子を有する5員環または6員環の非芳香族複素環を形成し、それは、1つまたは2つのオキシ基によって置換されており、当該複素環はさらに、LAまたはOHによって単置換されていてもよく、かつ当該複素環は、フェニルまたはピリジル基と縮合環系を形成してもよく、

【0014】

R⁴は、Cyc、CONH₂、COO(LA)またはCONH(LA)であり、

R⁵は、Hであるか、

あるいは

R⁴、R⁵は、それらが付着した原子と一緒に、O、SおよびNから選択された1～3個のヘテロ原子を有する5員環または6員環の複素環を形成し、それは、独立して、オキシ、OH、LA、NH₂、NH(LA)、N(LA)₂、NHCOO(LA)またはHO(LA)-によって任意に単置換、二置換または三置換されており、

【0015】

Cycは、O、SおよびNから選択された1～3個のヘテロ原子を有する5員環または6員環の単環式、脂肪族または芳香族の単素環または複素環であり、それは、オキシ、LA、NH₂、NH(LA)、N(LA)₂、HO(LA)-によって単置換もしくは二置換されていてもよい、またはCAによって単置換されていてもよく、

【0016】

LAは、1、2、3、4または5個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、それは、飽和であっても、または部分的に不飽和であってもよく、ここで1、2もしくは3個のH原子は、Halによって置き換えられていてもよい、ならびに/または1つのCH₃基は、CNによって置き換えられていてもよい、または1つのCH₂基は、-O-、-NH-もしくは-SO₂-によって置き換えられていてもよい、ならびに/または

1つのCH基は、Nによって置き換えられていてもよく、

【0017】

CAは、3、4、5もしくは6個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは3、4、5もしくは6個の環の炭素原子および1個もしくは2個の環でない炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、当該シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルにおいて、1個の環原子は、Oによって置き換えられていてもよく、当該シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルは、OHによって単置換されていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIである、

により定義される。

【0018】

一般的に、1回よりも多く出現するすべての残基は、同一であっても異なってもよく、つまり互いに独立している。本明細書中で、残基およびパラメーターは、他に明確に示さない限り式(I)に対して示した意味を有する。

したがって、本発明は特に、前記残基の少なくとも1つが以下に示す好ましい意味の1つを有する式(I)で表される化合物に関する。

【0019】

Halは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特にフッ素または塩素および好ましくは塩素を示す。

10

20

30

40

50

「L A」は、例えばメチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、メトキシエチル、ジメチルアミノメチル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたはtert - ブチル、イソプロペニル、エテニル、エチニルまたはプロパ - 1 - イニルを示す。

「C A」は、例えばシクロプロピル、(シクロプロピル)メチル、シクロブチル、オキセタニル、ヒドロキシシクロペンチルまたは(シクロペンチル)エチルを示す。

【0020】

「C y c」は、例えばフェニル、オキサゾリジン - 2 -, 3 -, 4 - または 5 - イル、イソキサゾリジン - 2 -, 3 -, 4 - または 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - フリル、テトラヒドロ - 1 -, - 2 - または - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 - または - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 -, - 5 - または - 6 - ピリジル、1 -, 2 -, 3 -, 1 -, 5 - または 6 - ピペリジニル、2 -, 3 - または 4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 -, - 3 - または - 4 - ピラニル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 2 -, - 4 - または - 5 - ピリミジニル、1 -, 2 - または 3 - ピペラジニル、2 - または 3 - フリル、1 -, 2 - または 3 - ピロリル、1 -, 2 - または 3 - ピロリジニル、1 -, 2, 4 - または 5 - イミダゾリル、1 -, 3 -, 4 - または 5 - ピラゾリル、2 -, 3 - または 4 - ピリジル、2 -, 4 -, 5 - または 6 - ピリミジニル、ピラジン - 2 - または 3 - イル、ピリダジン - 3 - または 4 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 -, - 4 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 -, - 3 - または 5 - イル、1 - または 5 - テトラゾリルを示す。

【0021】

好ましい態様において、本発明の化合物は、式(I)の副次式1~15に適合し、ここで、

副次式1において、

Xは、CHであり、

R²、R³は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、2, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 1 - オン - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 1, 3 - ジオン - イル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 2 - オン - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカン - 2, 4 - ジオン - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ[5. 5]ウンデカン - 5 - オン - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカン - 4 - オン - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカ - 2 - エン - 4 - オン - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ[5. 5]ウンデカン - 2, 5 - ジオン - イル、1 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカン - 2, 4 - ジオン - イル、4 - ヒドロキシ - 2, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 1 - オン - イル、1, 2, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカン - 3 - オン - イル、4 - メチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、(S) - 3 - トリフルオロメチル - 2, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 1 - オン - イル、(R) - 3 - トリフルオロメチル - 2, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 1 - オン - イル、4 - エチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、4 - トリフルオロメチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4. 5]デカ - 3 - エン - 1 - オン - イル、スピロ[1, 3 - ジヒドロ - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - オン - イル、スピロ[インドリン - 3, 4' - ピペリジン] - 2 - オン - イル、4 - メチル - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ[4. 5]デカン - 2 - オン - 8 - イルを形成する、

【0022】

副次式2において、

10

20

30

40

50

X は、C H であり、

R²、R³ は、それらが付着したC原子と一緒に、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン - 3 - イルまたは4 - アザ - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン - 3 - イルを形成する、

副次式3において、

X は、C H であり、

R⁴ は、ピリジニル、1 H - ピラゾリル、1 H - イミダゾリルであり、

その各々は、非置換であっても、またはL A、C A、O HもしくはH O (L A) - によって単置換もしくは独立して二置換されていてもよく、

R⁵ は、H である、

10

【0023】

副次式4において、

R⁴、R⁵ は、それらが付着したフェニル環と一緒に、2 H - インダゾリル、1 H - インダゾリル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル、3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[c]イソチアゾリル、1, 1 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[b]チオフェニル、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン - イル、イソキノリニル、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - [1, 8]ナフチリジン - 2 - オン - イル、2 - tert - ブチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[d]イソチアゾール 1, 1 - ジオキシド - 5 - イル、1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]チオフェン 2, 2 - ジオキシド - 5 - イルを形成し、

20

その各々は、非置換であっても、またはL A、O H、N H₂、H O (L A) - もしくはN H (L A) - 、N H C O O (L A) によって置換されていてもよい、

【0024】

副次式5において、

X は、C H であり、

R¹ は、C l、F またはC F₃ である、

副次式6において、

X は、C H であり、

30

R¹ は、C l である、

副次式7において、

X は、C H であり、

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルであり、

40

R⁵ は、H である、

【0025】

副次式8において、

R⁴、R⁵ は、それらが付着したフェニル環と一緒に、2 - エチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、(3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン) - 5 - イル、1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジ

50

ヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、(3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン) - 7 - イル、1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インドール - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール - 5 - イル、3 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル、イソキノリン - 6 - イル、2 - t e r t - ブチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オン - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、(3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン) - 5 - イル、(3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン) - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル、(1 H - インダゾール - 3 - イル) - カルバミン酸メチルエステル - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン - 6 - イル、1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド - 5 - イル、メチル - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン - 6 - イルを形成する、

【 0 0 2 6 】

副次式 9 において、

X は、CH であり、

R² は、LA、Hal、NH₂ であり、

R³ は、CN、CONH₂ である、

副次式 10 において、

X は、CH であり、

R² は、NH₂、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、F であり、

R³ は、CN、CONH₂ である、

副次式 11 において、

X は、CH であり、

R² は、NH₂ であり、

R³ は、CONH₂ である、

【 0 0 2 7 】

副次式 12 において、

X は、CH であり、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジオン - 8 - イル、2 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - 8 - イル、1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン - 8 - イル、1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン - 9 - イル、2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イル、4 - メチル - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イルを形成する、

【 0 0 2 8 】

副次式 13 において、

X は、CH であり、

R¹ は、Cl または CF₃ であり、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジ

10

20

30

40

50

オン - 8 - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - 8 - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 8 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン - 9 - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イル、4 - メチル - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イルを形成する、

【 0 0 2 9 】

副次式 1 4 において、

X は、C H であり、

R¹ は、C₁ または C F₃ であり、

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルであり、

R⁵ は、H であるか、

あるいは、

R⁴、R⁵ は、それらが付着したフェニル環と一緒に、1 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル、2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルを形成する、

【 0 0 3 0 】

副次式 1 5 において、

X は、C H であり、

R¹ は、C₁ または C F₃ であり、

R² は、N H₂ であり、

R³ は、C O N H₂ であるか、

あるいは、

R²、R³ は、それらが付着したピペリジン環と一緒に、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン - 8 - イル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1, 3 - ジオン - 8 - イル、2 - メチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 4 - オン - 8 - イル、1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 8 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 5 - オン - 9 - イル、1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン - 9 - イル、2, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン - 8 - イル、4 - メチル - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン - 8 - イルを形成し、

【 0 0 3 1 】

R⁴ は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル、1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、(2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルであり、

R⁵ は、Hであるか、

あるいは、

R⁴、R⁵ は、それらが付着したフェニル環と一緒に、1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル、2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル、3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドル - 5 - イル、2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルを形成する、

【 0 0 3 2 】

ならびに残りの残基は、式 (I) に対して示した意味を有する。

【 0 0 3 3 】

式 (I) で表される化合物は、1 つまたは2 つ以上のキラリティーの中心を有し得る。したがってそれらは、様々な鏡像異性体形態で存在し得るか、ラセミ体または光学的に活性な形態にあり得る。それゆえ本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、まとめて：立体異性体、に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明の化合物のラセミ体または立体異性体の医薬活性が異なり得るので、鏡像異性体を使用することが望ましい場合がある。これらの場合において、最終生成物またはさらに中間体を、鏡像異性体化合物に、当業者に知られている化学的もしくは物理的手段によって分離するか、またはさらに合成においてそれ自体で使うことができる。

【 0 0 3 5 】

ラセミ体アミンの場合において、ジアステレオマーが、光学的に活性な分割剤との反応によって混合物から生成する。好適な分割剤の例は、光学的に活性な酸、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適に N 保護されたアミノ酸 (例えば N - ベンゾイルプロリンもしくは N - ベンゼンスルホニルプロリン)、または様々な光学的に活性な樟脳スルホン酸の R 体および S 体である。また有利なのは、光学的に活性な分割剤 (例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロースまたはシリカゲル上で固定化された炭水化物もしくはキラル的に誘導体化されたメタクリレートポリマーの他の誘導体) を用いたクロマトグラフィー的鏡像異性体分割である。この目的のために好適な溶離剤は、例えばヘキサン / イソプロパノール / アセトニトリルの、例えば比率 8 2 : 1 5 : 3 での水性またはアルコール性溶媒混合物である。

【 0 0 3 6 】

エステル基 (例えばアセチルエステル) を含むラセミ体の分割のための的確な方法は、酵素、特にエステラーゼの使用である。

【 0 0 3 7 】

天然において通常、発生する原子の原子質量または質量数と異なる、原子質量または質量数を原子が有し得ることは周知である。容易に商業的に入手でき、周知の方法によって本発明の化合物中に包含させることができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ ² H、³ H、¹³ C、¹⁴ C、¹⁵ N、¹⁸ O、¹⁷ O、³¹ P、³² P、³⁵ S、¹⁸ F および ³⁶ C I を含む。より重い同位体、特に重水素 (² H) の本発明の化合物中への包含は、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性のために治療的利点を有する。より高い代謝安定性は、増加した *in vivo* での半減期またはより低い投与量に直接的に変換可能である。したがって、これらの同位体は、本発明の化合物において使用するよう原子 H、C、N などの定義に含まれる。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物は、プロドラッグ化合物の形態にあり得る。「プロドラッグ化合物」は

10

20

30

40

50

、生体中の生理学的条件下で、例えば酸化、還元、加水分解などによって、本発明の生物学的に活性な化合物に変換される誘導体を意味し、その各々は酵素的に、または酵素関与を伴わずに行われる。

【0039】

プロドラッグの例は、本発明の化合物中のアミノ基がアシル化、アルキル化もしくはリン酸化されている化合物、例えばエイコサノイルアミノ、アラニルアミノ、ピバロイルオキシメチルアミノ、または水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化されているかもしくはホウ酸塩に変換されている化合物、例えばアセチルオキシ、パルミトイルオキシ、ピバロイルオキシ、スクシニルオキシ、フマリルオキシ、アラニルオキシ、またはカルボキシル基がエステル化もしくはアミド化されている化合物、またはスルフヒドリル基が担体分子とジスルフィド架橋を形成する化合物、例えばペプチドであり、それは薬物を標的および/または細胞の細胞質ゾルに選択的に送達する。

10

【0040】

これらの化合物を、本発明の化合物から周知の方法によって生産することができる。プロドラッグの他の例は、本発明の化合物中のカルボキシレートが例えばアルキル、アリール、コリン、アミノ、アシルオキシメチルエステル、リノレノイル-エステルに変換されている化合物である。

【0041】

本発明の化合物またはそれらのプロドラッグの互変異性、例えばケト-エノール互変異性が生じ得る場合には、個々の形態、例えばケト型またはエノール型を、あらゆる比率における混合物として別個に、および一緒にクレームする。同一のことは、立体異性体、例えば鏡像異性体、シス/トランス異性体、配座異性体などにあてはまる。

20

【0042】

所望により、異性体を、当該分野において周知の方法によって、例えば、液体クロマトグラフィーによって分離することができる。同一のことは、例えばキラルの固定相の使用によって鏡像異性体にあてはまる。さらに、鏡像異性体を、それらをジアステレオマーに変換すること、つまり鏡像異性体的に純粋な補助的化合物とのカップリング、得られたジアステレオマーのその後の分離および補助的残基の切断により単離してもよい。あるいはまた、本発明の化合物の任意の鏡像異性体を、光学的に純粋な出発物質を使用して、立体選択的合成から得てもよい。

30

【0043】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩、薬学的に許容し得る溶媒和物、または薬学的に許容し得る塩の薬学的に許容し得る溶媒和物の形態にあり得る。

【0044】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、無機塩基または無機酸および有機塩基または有機酸などの、薬学的に許容し得る塩基または酸から製造された塩を指す。本発明の化合物が1つまたは2つ以上の酸性基または塩基性基を含む場合において、本発明はまた、それらの対応する薬学的に許容し得る塩を含む。したがって、酸性基を含む本発明の化合物は、塩の形態において存在し得、本発明において、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩として使用することができる。

40

【0045】

かかる塩のより正確な例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはアンモニウムもしくは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸との塩を含む。1つまたは2つ以上の塩基性基、つまりプロトン化することができる基を含む本発明の化合物は、塩形態において存在し得、本発明において無機酸または有機酸とのそれらの付加塩の形態において使用することができる。

【0046】

好適な酸の例は、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレン二スルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチ

50

ル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に知られている他の酸を含む。

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物が酸性基および塩基性基を分子中に同時に含む場合には、本発明はまた、述べた塩形態に加えて、内塩またはベタイン（両性イオン）を含む。それぞれの塩を、当業者に知られている慣習的な方法によって、例えばこれらを有機または無機の酸または塩基とともに溶媒または分散体中で接触させることにより、あるいは他の塩とのアニオン交換またはカチオン交換によって得ることができる。本発明はまた、低い生理学的適合性のために医薬において使用するには直接適していないが、例えば化学反応のための、または薬学的に許容し得る塩の製造のための中間体として使用することができる、本発明の化合物のすべての塩を含む。

10

【 0 0 4 8 】

用語「薬学的に許容し得る溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有する、薬学的に許容し得る溶媒との付加形態を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捕捉する傾向を有し、そのようにして溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合には、生成する溶媒和物は水和物、例えば一水和物または二水和物である。溶媒がアルコールである場合には、生成する溶媒和物はアルコールート、例えばメタノレートまたはエタノレートである。溶媒がエーテルである場合には、生成する溶媒和物はエーテレート、例えばジエチルエーテレートである。

20

【 0 0 4 9 】

したがって、以下の項目がまた、本発明によるものである：

- a) 化合物のすべての立体異性体または互変異性体、およびすべての比率でのそれらの混合物、
- b) 化合物のプロドラッグ、またはこれらのプロドラッグの立体異性体もしくは互変異性体、
- c) 化合物の、ならびに (a) および (b) のもとで述べた項目の薬学的に許容し得る塩、
- d) 化合物の、ならびに (a) 、 (b) および (c) のもとで述べた項目の薬学的に許容し得る溶媒和物。

30

【 0 0 5 0 】

本明細書中の化合物へのすべての言及は、これらの項目、特に化合物の薬学的に許容し得る溶媒和物、またはそれらの薬学的に許容し得る塩の薬学的に許容し得る溶媒和物を含むことを意味することを理解すべきである。

【 0 0 5 1 】

さらに、本発明は、本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前記の各々の薬学的に許容し得る塩、およびすべての比率でのそれらの混合物を、活性成分として、薬学的に許容し得る担体と一緒に含む、医薬組成物に関する。

【 0 0 5 2 】

40

「医薬組成物」は、1種または2種以上の活性成分、および担体を構成する1種または2種以上の不活性成分、ならびに、成分の任意の2種または3種以上の組み合わせ、錯体形成または凝集から、あるいは成分の1種または2種以上の解離から、あるいは成分の1種または2種以上の他のタイプの反応または相互作用から直接、または間接的に生じる任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容し得る担体を混合することにより作製されたいかなる組成物をも包含する。

【 0 0 5 3 】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての1種または2種以上の他の化合物、例えば本発明の1種または2種以上の追加の化合物、または他のW n t 経路阻害剤をさらに含んでもよい。

50

【 0 0 5 4 】

医薬組成物は、経口、直腸内、局所的、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）、眼の(ocular)（眼科的(ophthalmic)）、肺内（経鼻もしくは口腔吸入）、または鼻腔内投与に適している組成物を含むが、任意の所与の場合における最も好適な経路は、処置する状態の性質および重篤度、ならびに活性成分の性質に依存する。それらは、単位投薬形態において便宜的に提示され、薬学の分野において周知のいずれの方法によって調製してもよい。

【 0 0 5 5 】

一態様において、前記化合物および医薬組成物は、がん、例えば脳、肺、結腸、類表皮、扁平細胞、膀胱、胃、脾臓、乳房、頭頸部、腎臓部、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、子宮、食道、精巣、婦人科、甲状腺癌、黒色腫、ならびに血液系腫瘍、例えば急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、骨髄細胞白血病、カポジ肉腫、または任意の他のタイプの固形もしくは液体腫瘍の処置のためである。好ましくは、処置するべきがんは、結腸、肺、乳房および血液腫瘍タイプから選択される。

10

【 0 0 5 6 】

さらに、前記化合物および医薬組成物は、炎症性疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ、全身性ループス、炎症性腸疾患または変性疾患、例えば骨関節炎およびアルツハイマー病の処置のためである。

【 0 0 5 7 】

本明細書中に定義した抗がん処置は、単剤療法として適用してもよく、または式（I）で表される本明細書中に開示した化合物に加えて、慣用の手術または放射線療法または薬物療法を含んでもよい。かかる薬物療法、例えば化学療法または標的療法は、1種以上、しかし好ましくは1種の以下の抗腫瘍剤を含んでもよい：

20

【 0 0 5 8 】

- アルキル化剤、例えばアルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファン、トシル酸、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン、アパジコン、ホテムスチン、グルホスファミド(glufosfamide)、パリホスファミド(palifosfamide)、ピボプロマン、トロホスファミド、ウラムスチン(uramustine)；

30

【 0 0 5 9 】

- 白金化合物、例えばカルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン(eptaplatin)、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン；

- DNA変化剤、例えばアムルピシン、ビスアントレン(bisantrene)、デシタピン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン、アムサクリン、ブロスタリシン(brostallicin)、ピクサントロン、ラロムスチン(laromustine)。

【 0 0 6 0 】

- トポイソメラーゼ阻害剤、例えばエトポシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニボシド、トポテカン；アモナフィド(amonafide)、ベロテカン(belotecan)、酢酸エリプチニウム(elliptinium acetate)、ボレロキシン。

- 微小管変性剤、例えばカバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン；フォスブレタブリン、テセタキセル(tesetaxel)。

40

【 0 0 6 1 】

- 代謝拮抗薬、例えばアスパラギナーゼ、アザシチジン、カルシウムレボホリナート、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ベメトレキセド、プララトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモフ

50

ール；ドキシフルリジン、エラシタラピン(elacytarabine)、ラルチトレキセド、サパシ
タピン(sapacitabine)、テガフル、トリメトレキセート；

- 抗がん抗生物質、例えばブレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エビ
ルピシン、イダルピシン、レバミソール、ミルテホシン、マイトマイシンC、ロミデプシ
ン、ストレプトゾシン、バルルピシン、ジノスタチン、ゾルピシン、ダウノルピシン、ブ
リカマイシン；アクラルピシン、ペプロマイシン、ピラルピシン。

【0062】

- ホルモン/アンタゴニスト、例えばアバレリックス、アビラテロン、ビカルタミド、
ブセレリン、カルステロン、クロロトリアニセン、デガレリクス、デキサメタゾン、エス
トラジオール、フルオコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラ
ント、ゴセレリン、ヒストレリン、リユープロレリン、メゲストロール、ミトタン、ナファ
レリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、プレドニゾロン、ラロキシフェン
、タモキシフェン、サイロトロピンアルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレ
リン、ジエチルスチルベストロール；アコルピフェン(acolbifene)、ダナゾール、デスロ
レリン(deslorelin)、エピチオスタノール、オルテロネル(orterone)、エンザルタミド

10

- アロマターゼ阻害薬、例えばアミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタ
ン、ファドロゾール、レトロゾール、テストラクトン；ホルメスタン。

【0063】

- 小分子キナーゼ阻害剤、例えばクリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニ
ブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェ
ニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシ
チニブ；アフアチニブ、アリセルチブ(alisertib)、ダブラフェニブ、ダコミチニブ(daco
mitinib)、ジナシクリブ(dinaciclib)、ドビチニブ(dovitinib)、エンザスタウリン、ニ
ンテダニブ、レンパチニブ、リニファニブ、リンシチニブ(linsitinib)、マシチニブ(mas
itinib)、ミドスタウリン(midostaurin)、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ(orant
inib)、ペリフォシン、ポナチニブ、ラドチニブ(radotinib)、リゴセルチブ(rigosertib)
、ティピファニブ、チパンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチブ(pimaserti
b)、ブリバニブアラニネート、セジラニブ、アパチニブ(apatinib)、カボザンチニブS -
マレート、カーフィルゾミブ、イブルチニブ、イコチニブ(icotinib)、

20

30

【0064】

- 光線感作物質、例えばメトキサレン；ポルフィマーナトリウム、タラポルフィン、テ
モポルフィン；

- 抗体、例えばアレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシ
マブ、デノスマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシ
ツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、カツマキシマブ、エロツズマブ、エブラツズ
マブ、ファーレツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ(nimotuzumab)
、オビヌツズマブ、オカラツズマブ(ocaratuzumab)、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロ
ツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、
ダロツズマブ(dalotuzumab)、オナルツズマブ(onartuzumab)、ベルツズマブ、ラコツモマ
ブ(racotumomab)、タバルマブ(tabalumab)；

40

【0065】

- サイトカイン、例えばアルデスロイキン、インターフェロンアルファ、インターフェ
ロンアルファ2a、インターフェロンアルファ2b、タソネルミン、テセロイキン、オプ
レルベキン；

- 薬物抱合体、例えばデニロイキンジフチトクス、イブリツモマブチウキセタン、イオ
ベングアン(iobenguane) I 123、プレドニムスチン、トラスツズマブエムタンシン(tra
stuzumab emtansine)、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベル
セプト；シントレデキンベスドトックス(cintredekin besudotox)、エドトレオチド(edot
reotide)、イノツズマブオゾガマイシン、ナブツモマブエスタフェナトクス、オポルツズ

50

マブモナトックス(oportuzumab monatox)、テクネチウム(99mTc) アルシツモマブ、ピンタフォリド。

【0066】

- ワクチン、例えばシプロイセル；ピテスペン、エメペピムト(emepepimut) - S、oncovaX、リンドベピムト(rindopepimut)、trovaX、スティムバックス(stimuvax)；

- 様々な剤、例えばアリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファムルチド、パミドロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、シプロイセル、シゾフィラン、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸、サリドマイド、ボリノスタット；セレコキシブ、シレングチド(cilengitide)、エンチノスタット(entinostat)、エタニダゾール、ガネテスピブ(ganetespib)、イドロノキシル(idronoxil)、イニパリブ(iniparib)、イキサゾミブ(ixazomib)、ロニダミン、ニモラゾール、パノピノスタット、ペレチノイン、プリチデプシン(plitidepsin)、ボマリドミド、プロコダゾール(procodazol)、リダフォロリムス、タスキニモド(tasquinimod)、テロトリスタット(telotristat)、チマルファシン(thymalfasin)、チラパザミン、トセドスタット(tosedostat)、トラベデルセン、ウベニメクス、バルスポダル(valspodar)、ゲンジシン(gendicine)、ピシバニール、レオリシン(reolysin)、レタスピマイシン塩酸塩、トレバナニブ(trebananib)、ビルリジン(virulizin)。

【0067】

特に、本発明は、哺乳動物における異常な細胞成長を抑制するか、または過剰増殖障害を処置するための方法であって、哺乳動物に、ある量の本発明の化合物または医薬組成物を、放射線療法と組み合わせて投与することを含み、ここで当該量の化合物または医薬組成物を、哺乳動物において異常な細胞成長を抑制するかまたは過剰増殖障害を処置するにあたって有効な放射線療法と組み合わせる、前記方法に関する。

【0068】

放射線療法を施すための手法は、当該分野において知られており、これらの手法を、本明細書中に記載した併用療法において使用することができる。この併用療法における本発明の化合物または医薬組成物の投与を、本明細書中に記載したように決定することができる。本発明の化合物は、異常な細胞を、かかる細胞を死滅させ、かつ/または成長を抑制する目的のための放射線での処置に対してより感受性にすることができると考えられる。

【0069】

したがって、本発明はさらに、哺乳動物における異常な細胞を放射線での処置に対して感作するための方法であって、哺乳動物に、ある量の本発明の化合物または医薬組成物を投与することを含み、当該量が異常な細胞を放射線での処置に対して感作するにあたって有効である、前記方法に関する。この方法における化合物の量を、本明細書中に記載したかかる化合物の有効量を確認するための手段に従って決定することができる。

【0070】

実用において、本発明の化合物を、活性成分として、医薬担体との密な混合において、慣用の医薬配合手法に従って組み合わせることができる。担体は、投与のために所望される製剤の形態に依存して幅広い種類の形態、例えば経口または非経口（静脈内を含む）を採ってもよい。経口投薬形態のための組成物を調製するにあたって、通常の医薬媒体のいずれも、例えば水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などを使用してもよい。

【0071】

経口液体製剤の場合において、通常の医薬媒体のいずれも、例えば懸濁液、エリキシル剤および溶液；または担体、例えばデンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを使用してもよい。経口固体制剤の場合において、組成物は、例えば散剤、硬質および軟質カプセルおよび錠剤のような形態をとってもよく、固体の経口製剤が、液体製剤よりも好ましい。

【0072】

それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセルは、最も有利な経口投薬単位形態を表し、この場合において固体の医薬担体を、明らかに使用する。所望により、錠剤を、標準的な水性または非水性手法によって被覆してもよい。かかる組成物および製剤は、少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含むべきである。これらの組成物中の活性化合物の百分率はもちろん、変化させてもよく、便宜的にはユニットの重量の約2パーセント～約60パーセントであってもよい。かかる治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量が得られる程度である。活性化合物をまた、鼻腔内に、例えば液滴またはスプレーとして投与することができる。

【0073】

10

錠剤、丸剤、カプセルなどはまた、結合剤、例えばトラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばスクロース、ラクトースまたはサッカリンを含んでもよい。投薬単位形態がカプセルである場合には、それは、上記のタイプの材料に加えて、液体担体、例えば脂肪油を含んでもよい。

【0074】

様々な他の材料が、コーティングとして、または投薬単位の物理的形態を修正するために存在してもよい。例えば、錠剤を、セラック、糖または両方で被覆してもよい。シロップまたはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、染料および風味剤、例えばサクランボ風味剤またはオレンジ風味剤を含んでもよい。

20

【0075】

本発明の化合物をまた、非経口的に投与してもよい。これらの活性化合物の溶液または懸濁液を、界面活性剤、例えばヒドロキシ-プロピルセルロースと好適に混合した水中に調製することができる。分散体をまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中のそれらの混合物中に調製することができる。保存および使用の通常の条件下で、これらの製剤は、微生物の生育を防止するための防腐剤を含む。

【0076】

注射可能な使用に適している医薬形態は、無菌の水溶性または分散体および無菌の注射可能な溶液または分散体の即座の調製のための無菌の散剤を含む。すべての場合において、当該形態は無菌でなければならず、容易なシリンジ可能性(syringability)が存在する程度に流動性でなければならない。それは製造および保存の条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌および菌類の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、それらの好適な混合物および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。

30

【0077】

任意の好適な投与の経路を、哺乳動物、特にヒトに本発明の化合物の有効な用量を提供するために使用してもよい。例えば、経口、直腸内、局所的、非経口、点眼、肺内、経鼻などを、使用してもよい。投薬形態は、錠剤、トローチ、分散体、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアゾールなどを含む。好ましくは、本発明の化合物を、経口的に投与する。

40

【0078】

使用する活性成分の有効な投与量は、使用する特定の化合物、投与の様式、処置する状態および処置する状態の重篤度に依存して変化し得る。かかる投与量は、当業者によって容易に確認され得る。

【0079】

本発明の化合物が必要を示される炎症性疾患、変性疾患または過剰増殖疾患を処置する場合には、一般的に満足のいく結果は、本発明の化合物を、好ましくは単一の1日用量と

50

して施与して、体重 1 キログラムあたり約 0 . 0 1 ミリグラム～約 1 0 0 ミリグラムの 1 日投与量で投与する場合に得られる。ほとんどの大型哺乳動物について、合計の 1 日投与量は、約 0 . 1 ミリグラム～約 1 0 0 0 ミリグラム、好ましくは約 0 . 2 ミリグラム～約 5 0 ミリグラムである。7 0 k g の成人のヒトの場合において、合計 1 日用量は、一般的に約 0 . 2 ミリグラム～約 2 0 0 ミリグラムである。この投薬計画を調整して、最適な治療応答を提供してもよい。

【 0 0 8 0 】

本発明はまた、

a) 有効量の本発明の化合物またはその立体異性体もしくは互変異性体、あるいは前記の各々の薬学的に許容し得る塩、およびすべての比率でのそれらの混合物、ならびに

b) 有効量のさらなる医薬活性成分

の個別のバックからなるセット（キット）に関する。

【 0 0 8 1 】

当該セットは、好適な容器、例えば箱、個々のボトル、バッグまたはアンプルを含む。

例として、当該セットは、有効量の本発明の化合物、および溶解形態または凍結乾燥形態での有効量のさらなる医薬活性成分をそれぞれ含有する、別々のアンプルを含んでもよい。

【 0 0 8 2 】

実験セクション

本出願中に出現し得るいくつかの略語は、以下のとおりである：

【表 1】

略号

表示	
aq.	水性
ATP	アデノシン三リン酸
b	ブロードピーク
Boc	tert-ブチルカルバメート
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート
calc	計算値
CDCl ₃	重水素クロロホルム(Deutero-Chloroforme)
cHec, CyHex	シクロヘキシル
cHex	シクロヘキサン
d	二重項
dba	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DMAP	4-(ジメチルアミノ)-ピリジン

【 0 0 8 3 】

【表 2】

DME	エチレングリコールジメチルエーテル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
Eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	10
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h, hr	時間(単数、複数)	
HMDS	ヘキサメチルジシラザン	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
LC/MS	質量分析に連結した液体クロマトグラフィー	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m	多重項	20
m/z	質量対電荷比	
min	分	
MS	質量分析	
MTBE	メチルtert. -ブチルエーテル	
N	規定(濃度の単位)	
nd	決定されず	
NMP	N-メチル-2-ピロリジノン	
NMR, ¹ H	核磁気共鳴、プロトン	30
PMB	パラメキシベンジル	
q	四重項(quartette)(または四重項(quartet))	
R _f	保持因子	
RT	室温	
R _t	保持時間	
s	一重項	
sat.	飽和	
t	三重項	
TBAF	テトリブチルアンモニウムクロリド	40
tert	第三	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシラン	
UV	紫外線	
Xphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル	

【0084】

本発明の化合物を、以下のスキームおよび例の手順に従って、好適な材料を使用して製造することができ、以下の特定の例によってさらに例示する。

【 0 0 8 5 】

さらに、本明細書中に記載した手順を当該分野における通常の技術と併せて利用することによって、本出願においてクレームした本発明の追加の化合物を、容易に製造することができる。しかしながら、実施例において例示した化合物を、本発明として考慮される唯一の属を形成するものと解釈するべきではない。当該例はさらに、本発明の化合物の製造のための詳細を例示する。当業者は、以下の製造手順の条件およびプロセスの既知の変法を使用してこれらの化合物を製造することができることを容易に理解する。

【 0 0 8 6 】

本化合物を、一般的にそれらの薬学的に許容し得る塩、例えば上に記載したものの形態において単離する。単離した塩に対応するアミン非含有塩基を、好適な塩基、例えば水性炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムでの中和、ならびに遊離したアミン非含有塩基の有機溶媒中への抽出、続いて蒸発によって発生させることができる。このようにして単離したアミン非含有塩基を、別の薬学的に許容し得る塩に、有機溶媒への溶解、続いて適切な酸の添加およびその後の蒸発、沈殿または結晶化によってさらに変換することができる。

10

【 0 0 8 7 】

本発明を、以下の例に記載する特定の態様への参照によって説明するが、それらには限定されない。スキームにおいて他に示さない限り、変数は、上に記載したのと同じの意味を有する。

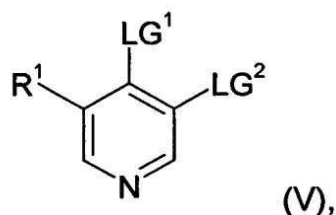
他に特定しない限り、すべての出発物質を、商業的な供給者から得、さらに精製せずに使用する。他に特定しない限り、すべての温度を で表現し、すべての反応を R Tで行う。化合物を、シリカクロマトグラフィーまたは分取 H P L C のいずれかによって精製した。

20

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、式 (I) で表される化合物の製造方法であって、式 (V)

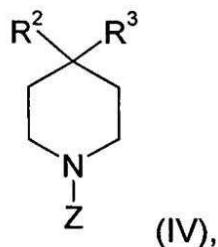
【 化 2 】



30

で表される化合物を、式 (I V)

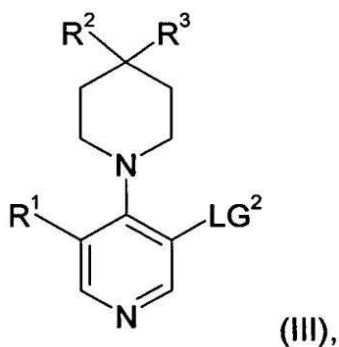
【 化 3 】



40

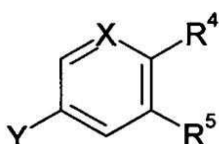
で表される化合物と反応させて、
式 (I I I)

【化 4】



で表される化合物を得、
それを次に、式 (I I)

【化 5】



で表される化合物とさらに反応させて、
式 (I) で表される化合物を得る、
前記方法に関する。

【0089】

LG¹ は、求核芳香族置換において典型的に使用する脱離基、好ましくは Hal、例えば F、Cl または Br である。LG² は、金属触媒反応 (例えば鈴木反応) において反応することができる反応性基、例えば Cl、Br または I である。

Z は、H、または典型的なアミン保護基、例えば Boc であり、それは、反応条件下で切断される。Y は、ボロン酸またはボロン酸エステルである。

【実施例】

【0090】

以下に提示する実施例は、本発明の特定の態様を示すことを意図し、いかなる様式においても明細書または特許請求の範囲の範囲を限定することを意図しない。

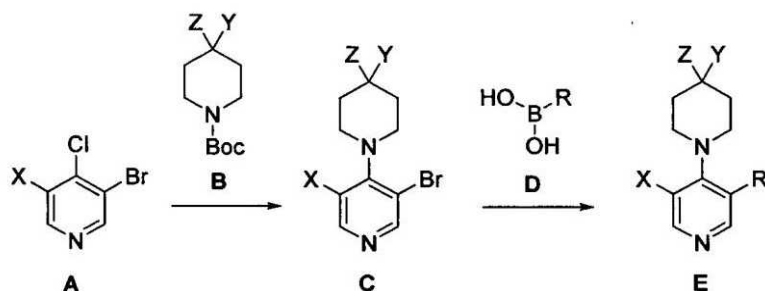
【0091】

化学合成

このセクションにおいて、実験の詳細を、式 (I) による多数の例化合物およびそれらの合成中間体に関して提供する。

一般的スキーム：

【化 6】



【0092】

一般的手順：

一般的手順 A：芳香族求核置換

ピリジン A (1 当量) およびアミン誘導体 B (1 当量) を、マイクロ波バイアル中に投入した。ふたをしたバイアルを、高度の真空を使用して排気し、窒素でパージした (各々

10

20

30

40

50

3回)。トリエチルアミン(3当量)および乾燥NMP(または乾燥1-メトキシ-2-プロパノール)(0.44 mol/L)を加え、混合物を、高度の真空を使用して脱気し、窒素でバージした(各々3回)。反応混合物を、マイクロ波照射下、220℃で1時間(または完了まで)加熱し、その後それを、水中に滴加した(10×量のNMP)。得られた沈殿物をろ別し、水で洗浄して、粗生成物を得た。生成物が沈殿しなかった場合、混合物をEtOAcで希釈し、有機層を分離した。水層を、EtOAcで2回抽出した。併合した有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた油、または上記のろ過から得られた沈殿物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(biotage、DCM/EtOH)によって精製して、生成物を白色固体として得た。

【0093】

10

1-メトキシ-2-プロパノールを溶媒として使用する場合、混合物を真空下で直接濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製した。

【0094】

一般的手順B：鈴木クロスカップリング

ブロモピリジンC(1当量)、ボロン酸D(1当量)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂またはPd(PPh₃)₄(0.05当量)を、マイクロ波バイアル中に投入した。ふたをしたバイアルを、高度の真空を使用して排気し、窒素でバージした(各々3回)。脱気したアセトニトリル(0.15 mol/L)および脱気した水性炭酸ナトリウム(0.5M、1.4当量)を加えた。混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間加熱し、その後減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(biotage、DCM/EtOH)によって精製して、生成物を得た。

20

【0095】

後処理および精製方法A～R：

A - 反応物をDCMおよび水で希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出し、併合した有機層を次にMgSO₄で乾燥した。

B - 反応物をEtOAcおよび水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出し、併合した有機層を次にMgSO₄で乾燥した。

【0096】

C - 溶媒の蒸発(rotavaporまたはbiotage V10、トルエンでの水の共沸除去または必要な場合に高度の真空中で乾燥すること)

30

D - 反応混合物を水へと注ぎ、固体をろ過によって採集した。

【0097】

E - SCX2カートリッジを使用することによる精製

F - 分取HPLC(Gilson、アセトニトリル/水勾配+0.1%ギ酸)による精製。

G - DCM/EtOHでの分取TLCによる精製。

H - 分取HPLC(アセトニトリル/水勾配)による精製。

【0098】

I - DCM/EtOHでのシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製

J - DCM/MeOHでのシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製

K - CyHex/EtOAcでのシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製

40

L - DCM/EtOAcでのシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製

【0099】

M - DCM/Et₂Oとともに粉末にすることによる精製

N - アセトニトリルとともに粉末にすることによる精製

O - CHCl₃/CyHexとともに粉末にすることによる精製

P - EtOAcとともに粉末にすることによる精製

【0100】

Q - 反応混合物をアセトニトリルで希釈し、ろ過し、濾液を蒸発乾固させた。

R - 反応混合物をEtOAcで希釈し、ろ過し、濾液を蒸発乾固させた。

50

【 0 1 0 1 】

H P L C 方法 A ~ G :

H P L C 方法 (A)

溶媒 A : 水 + 0 . 0 5 % ギ酸

溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 4 % ギ酸

流量 : 2 . 0 m L / m i n 、 波長 : 2 2 0 n m

勾配 : 0 . 0 m i n 4 % B

2 . 8 m i n 1 0 0 % B

3 . 3 m i n 1 0 0 % B

カラム : Chromolith Performance RP-18e 100-3

10

【 0 1 0 2 】

H P L C 方法 (B)

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % T F A

溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 1 % T F A

流量 : 2 . 0 m L / m i n 、 波長 : 2 2 0 n m

勾配 : 0 . 0 m i n 1 % B

0 . 2 m i n 1 % B

3 . 8 m i n 1 0 0 % B

4 . 2 m i n 1 0 0 % B

カラム : Chromolith Performance RP-18e 1 0 0 × 3 m m

20

【 0 1 0 3 】

H P L C 方法 (C)

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 8 % ギ酸

流量 : 0 . 9 m L / m i n 、 波長 : 2 2 0 n m

勾配 : 0 . 0 m i n 2 % B

1 . 0 m i n 1 0 0 % B

1 . 3 m i n 1 0 0 % B

カラム : Acquity UPLC (登録商標) BEH C18 1 . 7 μ M

【 0 1 0 4 】

H P L C 方法 (D)

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : M e O H + 0 . 1 % ギ酸

流量 : 2 . 0 m L / m i n 、 波長 : 2 5 4 n m

勾配 : 0 . 0 m i n 1 0 % B

2 . 5 m i n 9 0 % B

3 . 5 m i n 9 0 % B

3 . 8 m i n 1 0 % B

4 . 0 m i n 1 0 % B

カラム : Chromolith SpeedROD RP-18e 5 0 × 4 . 6 m m (Merck KGaA)

40

【 0 1 0 5 】

H P L C 方法 (E)

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : M e O H + 0 . 1 % ギ酸

流量 : 1 . 5 m L / m i n 、 波長 : 2 5 4 n m

勾配 : 0 . 0 m i n 1 0 % B

2 . 5 m i n 9 0 % B

3 . 5 m i n 9 0 % B

3 . 8 m i n 1 0 % B

4 . 0 m i n 1 0 % B

50

カラム：Purospher STAR RP-18e 30 × 4 mm (Merck KGaA)

【0106】

HPLC方法(F)

溶媒A：水 + 0.1% ギ酸

溶媒B：MeOH + 0.1% ギ酸

流量：1.5 mL/min、波長：220 nm

勾配：0.0 min 10% B

2.5 min 90% B

3.5 min 90% B

3.8 min 10% B

4.0 min 10% B

10

カラム：Purospher STAR RP-18e 30 × 4 mm (Merck KGaA)

【0107】

HPLC方法(G)

溶媒A：水 + 0.1% ギ酸

溶媒B：MeOH + 0.1% ギ酸

流量：1.5 mL/min、波長：254 nm

勾配：0.0 min 10% B

1.0 min 90% B

3.5 min 90% B

3.8 min 10% B

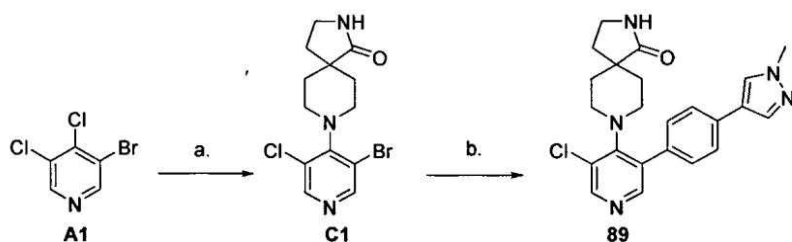
4.0 min 10% B

20

カラム：Purospher STAR RP-18e 30 × 4 mm (Merck KGaA)

【0108】

8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン の 合 成
【化7】



30

a. 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン C 1

一般的手順Aに従って合成した。1 - メトキシ - 2 - プロパノール (11 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロピリジン A 1 (1.0 g、4.41 mmol)、boc - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1.35 g、5.29 mmol) およびトリエチルアミン (1.8 mL、13.22 mmol) から、表題生成物 (1.14 g、75%) を、精製方法CおよびIを使用して単離した。

40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.41-3.32 (m, 6H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.68 min - 346 (M+H)⁺ (HPLC 方法 E).

【0109】

b. 8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 8 9

一般的手順Bに従って合成した。脱気したアセトニトリル (13 mL) および水性炭酸ナトリウム (0.5 M、2.0 mL、1.0 mmol) 中の 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロ

50

ロピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン C 1 (2 5 0 m g 、 0 . 7 2 5 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール (2 6 8 m g 、 0 . 9 4 3 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ . C H ₂ C l ₂ (3 0 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) から、表題生成物 (2 3 3 m g 、 7 6 %) を、精製方法 A および I を使用して単離した。

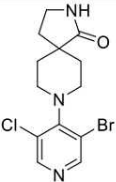
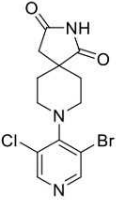
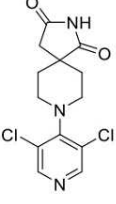
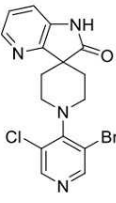
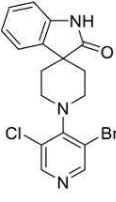

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3, 2H), 7.28 (d, J=8.3, 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (t, J=6.8, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₃H₂₅ClN₅O, calc 422.1742, found 422.1730, Rt = 2.37 min (H P L C 方法 E).

10

【 0 1 1 0 】


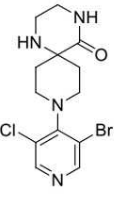
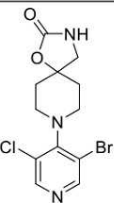
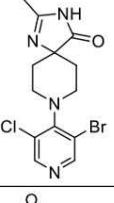
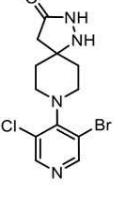
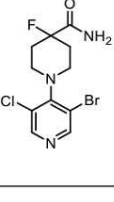
【表 3】

表1：一般的手順Aにより製造した中間体C1～C15

No	構造	出発物質		精製方法	NMR	MS	RT
C1		3-ブロモ-4,5-ジクロロピリジン	boc-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	C, I	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.00 (bs, 1H), 3.41-3.32 (m, 6H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H)	344/346	2.68 (E)
C2		3-ブロモ-4,5-ジクロロピリジン	2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン	D	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.18 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H)	358/360	2.50 (E)
C3		3,4,5-トリクロロピリジン	2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン	E, P	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.27 (s, 2H), 8.26 (bs, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H)	314/316	2.43 (D)
C4		3-ブロモ-4,5-ジクロロピリジン	スピロ[ピペリジン-4,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2'-(1'H)-オン]二塩酸塩	D, J	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.8, 1.5, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.19 (dd, J=7.8, 1.5, 1H), 7.15 (dd, J=7.8, 4.8, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.10 (m, 4H)	393/395	2.91 (E)
C5		3-ブロモ-4,5-ジクロロピリジン	2-オキソスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル	C, J	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6, 1H), 7.26 (td, J=7.8, 1.1, 1H), 7.09 (td, J=7.6, 1.1, 1H), 6.94 (d, J=7.8, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H)	394/396	3.21 (E)
C6		3-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロピリジン	boc-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	C, I	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J=3.6, 1H), 6.88 (bs, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.8, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.58-1.53 (m, 2H)	328/330	2.55 (E)

【 0 1 1 1 】

【表 4】

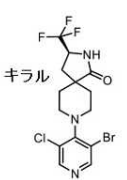
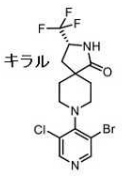
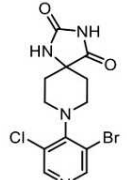
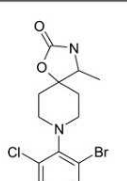
C7		3-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロピリジン	1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-2-オン 酢酸塩	C, I	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.3, 1H), 6.22 (bs, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H)	330/ 332	2.32 (E)
C8		3-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン	tert-ブチル-5-オキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン-9-カルボキシレート	D, I	1H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.56 (td, J=11.0, 2.2, 2H), 3.15 (td, J=11.0, 2.2, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.85 (t, J=4.6, 2H), 2.36 (bs, 1H), 2.12 (td, J=12.8, 4.6, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).	359/ 361	1.44 (E)
C9		3-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン	1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-2-オン 酢酸塩	D		346/ 348	1.91 (B)
C10		3-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン	2-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-1-エン-4-オン 二塩酸塩	A	-	359/ 361	1.65 (A)
C11		3-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン	1, 2, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-オン	C, A, J	-	345/ 347	1.66 (A)
C12		3-ブロモ-4, 5-ジクロロピリジン	4-カルバモイル-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	C, A J	-	336/ 338	1.93 (A)

10

20

30

【表 5】

C13		3-ブロモ- 4, 5-ジクロロ ピリジン	(S)-1-オキソ- 3-トリフルオ ロメチル-2, 8- ジアザスピロ [4. 5]デカン-2 -カルボン酸 tert-ブチルエス テル	C, B	-	412/ 414	2.26 (A)
C14		3-ブロモ- 4, 5-ジクロロ ピリジン	(R)-1-オキソ- 3-トリフルオ ロメチル-2, 8- ジアザスピロ [4. 5]デカン-2 -カルボン酸 tert-ブチルエス テル	C, B	-	412/ 414	2.24 (A)
C15		3-ブロモ- 4, 5-ジクロロ ピリジン	1, 3, 8-トリア ザースピロ[4. 5]デカン-2, 4 -ジオン 塩酸塩	D	-	359/ 361	1.75 (A)
C16		3-ブロモ- 4, 5-ジクロロ ピリジン	4-メチル-1- オキサ-3, 8- ジアザスピロ [4. 5]デカン-2 -オン	D	-	360/ 362	1.93 (A)

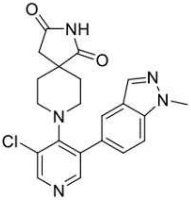
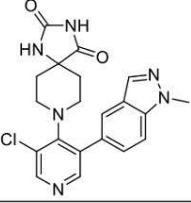
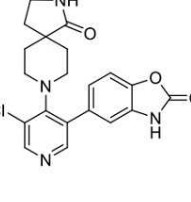
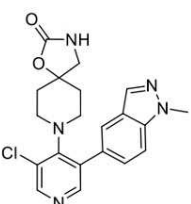
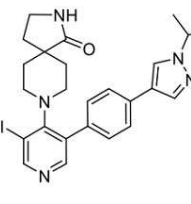
10

20

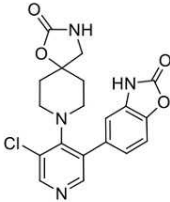
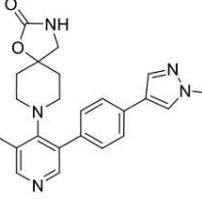
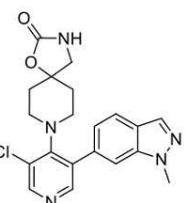
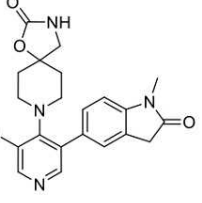
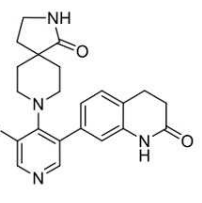
【 0 1 1 3 】

【表 6】

表2: 一般的手順Bに従って製造した例E。

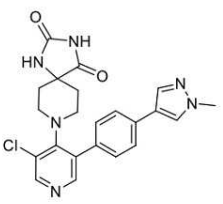
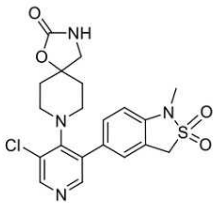
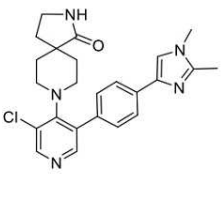
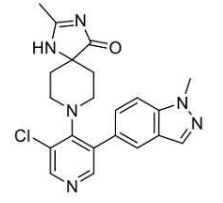
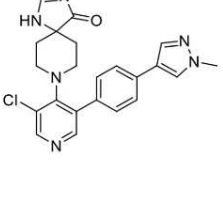
No	構造	出発物質	精製方法	NMR	MS	RT
1		C2 1-メチル-1 H-インダゾ ル-5-イルボ ロン酸	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.36 (dd, J=8.5, 1.6, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.77 (td, J=12.3, 4.1, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H).	410	1.81 (B)
2		C15 1-メチル-1 H-インダゾ ル-5-イルボ ロン酸	R, H	-	411	1.71 (B)
3		C1 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	C, J, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.2, 1H), 7.09 (d, J=1.7, 1H), 7.05 (dd, J=8.2, 1.8, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 2H).	399	1.84 (B)
4		C9 1-メチル-1 H-インダゾ ル-5-イルボ ロン酸	R, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.7, 1.5, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H).	398	1.76 (B)
6		C1 1-イソプロピル-4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	Q, J	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 4.52 (hept, J=6.7, 1H), 3.11 (t, J=6.8, 2H), 3.04 (dt, J=12.7, 3.8, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.72 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.46 (d, J=6.7, 6H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).	450	2.08 (B)

【表 7】

8		C9	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	R, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2, 1H), 7.10 (d, J=1.7, 1H), 7.05 (dd, J=8.2, 1.8, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 4H).	401	1.62 (B)
9		C9	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 4H)	424	1.92 (B)
10		C9	(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.9, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 1.3, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 4H), 1.76 - 1.67 (m, 4H).	398	1.89 (B)
11		C9	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.0, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 4H), 1.80 - 1.69 (m, 4H).	413	1.70 (B)
12		C1	7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 2.45 (t, J=7.6, 2H), 1.90 (t, J=6.8, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H).	412	1.78 (B)

【 0 1 1 5 】

【表 8】

13		C15	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.61 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).	437	1.83 (B)
16		C9	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール 2,2-ジオキシド	Q, J, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.2, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 4H).	449	1.75 (B)
18		C1	1,2-ジメチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール	Q, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 4H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.83 (t, J=6.8, 2H), 1.69 (td, J=12.7, 4.2, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 2H).	437	1.64 (B)
19		C10	1-メチル-1H-インダゾール-5-イルボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 - 8.11 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.7, 1H), 7.40 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 2H).	409	1.53 (A)
20		C10	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 2H).	435	1.63 (A)

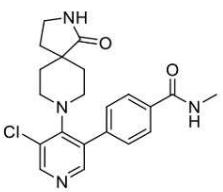
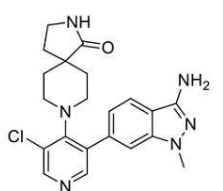
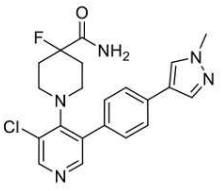
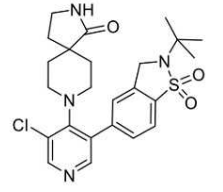
10

20

30

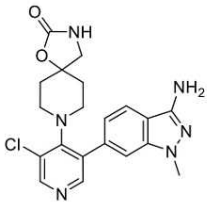
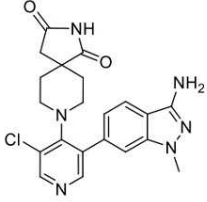
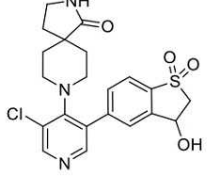
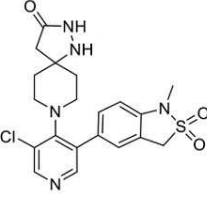
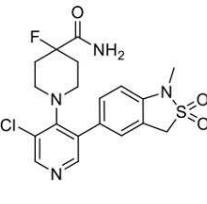
40

【表 9】

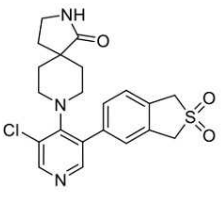
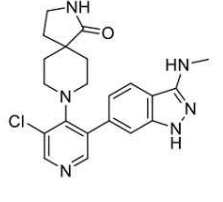
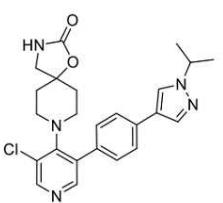
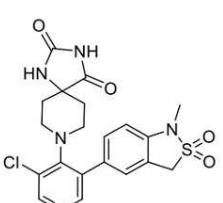
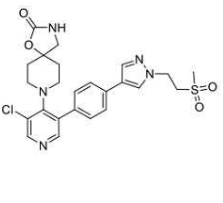
22		C1	4-(N-メチル アミノカルボニ ル)フェニルポ ロン酸	C, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (q, J=4.4, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 3.11 (t, J=6.8, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.81 (d, J=4.5, 3H), 2.62 (t, J=11.7, 2H), 1.82 (t, J=6.8, 2H), 1.69 (td, J=12.3, 4.2, 2H), 1.23 (d, J=12.9, 2H).	399	1.34 (A)	10
24		C1	3-アミノ-1- メチル-1H- インダゾール- 6-ボロン酸	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.2, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.80 (t, J=6.8, 2H), 1.70 (td, J=12.4, 4.1, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).	412	1.64 (B)	
25		C12	1-メチル-4- -(4-(4, 4, 5, 5-テトラメ チル-1, 3, 2- ジオキサスポ ラン-2-イ ル)フェニル)- 1H-ピラゾー ル	C, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.81 (t, J=12.1, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 2H), 1.65 (t, J=12.3, 2H).	414	1.61 (A)	20
26		C1	2-tert-ブチ ル-1, 1-ジ オキソ-2, 3 -ジヒドロ-1 H-ベンゾ[d] イソチアゾー ル-5-ボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.1, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.88 (t, J=6.8, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 2H)	489	2.05 (B)	30

【 0 1 1 7 】

【表 10】

27		C9	3-アミノ-1- メチル-1H- インダゾール- 6-ボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.3, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 4H).	413	1.59 (B)
28		C2	3-アミノ-1- メチル-1H- インダゾール- 6-ボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.2, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.3, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.70 (t, J=11.9, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).	425	1.61 (B)
29		C1	3-ヒドロキシ- 1,1-ジオキソ- 2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[b]チ オフエン-5- ボロン酸	R, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (d, J=7.9, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.19 (dd, J=7.9, 1.5, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.07 (t, J=6.4, 1H), 4.51 (dd, J=13.4, 6.9, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, J=13.4, 5.9, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H).	448	1.64 (B)
30		C11	1-メチル-5- (4,4,5,5- -テトラメチル- 1,3,2-ジ オキサボロラン -2-イル)- 1,3-ジヒドロ ベンゾ[c]イソ チアゾール 2,2-ジオキ シド	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.54 - 9.12 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.2, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H).	448	1.35 (A)
31		C12	1-メチル-5- (4,4,5,5- -テトラメチル- 1,3,2-ジ オキサボロラン -2-イル)- 1,3-ジヒドロ ベンゾ[c]イソ チアゾール 2,2-ジオキ シド	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (dd, J=8.2, 1.8, 1H), 7.06 (d, J=8.2, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.63 (t, J=12.5, 2H).	439	1.53 (A)

【表 1 1】

32		C1	2-(2,2-ジ オキソ-2,3 -ジヒドロ-1 H-ベンゾ[c] チオフェン-5 -イル)-4, 4,5,5-テト ラメチル-[1, 3,2]ジオキサ ボロラン	Q, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, J=7.8, 1.7, 1H), 4.57 (s, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 1.86 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H).	432	1.71 (B)
34		C1	[3-(メチルア ミノ)-1H-イン ダゾール-6 -イル]ボロン 酸	Q, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 1.80 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H).	411	1.61 (B)
36		C9	1-イソプロピ ル-4-(4- (4,4,5,5-テ トラメチル- 1,3,2-ジオ キサボロラン- 2-イル)フェ ニル)-1H-ピラ ゾール	Q, J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, J=0.8, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.72 (d, J=8.2, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.2, 2H), 4.52 (hept, J=6.6, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (d, J=6.7, 6H).	452	2.04 (B)
37		C15	1-メチル-5 -(4,4,5,5- -テトラメチ ル-1,3,2-ジ オキサボロラ ン-2-イル)- 1,3-ジヒドロ ベンゾ[c]イソ チアゾール 2,2-ジオキサ シド	C, J, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 10.63 (s, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.1, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 5H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).	462	1.46 (A)
39		C9	1-(2-メタン スルホニル-エ チル)-4-[4- (4,4,5,5- -テトラメチ ル-[1,3,2]ジ オキサボロラ ン-2-イル)- フェニル]-1H -ピラゾール	Q, H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.59 (t, J=6.9, 2H), 3.75 (t, J=6.9, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 7H), 1.78 - 1.70 (m, 4H).	516	1.57 (A)

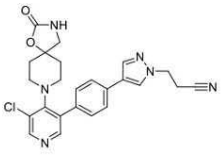
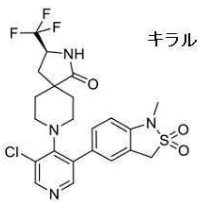
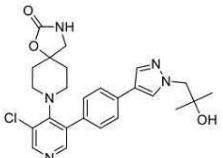

10

20

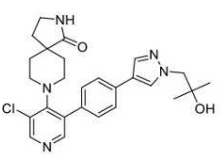
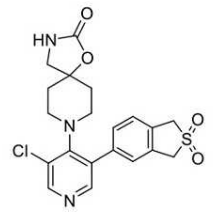
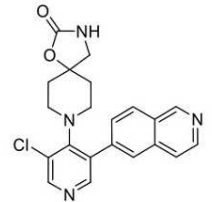
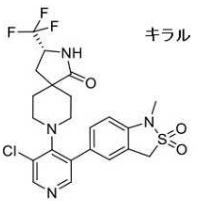
30

40

【表 1 2】

40		C9	3-[4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル]-プロピオニトリル	Q, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.4, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.12 (t, J=6.4, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 4H).	463	1.62 (A)
42		C13	1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール 2, 2-ジオキシド	Q, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.1, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (dd, J=13.8, 8.9, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.62 (td, J=12.0, 4.2, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H).	515	1.80 (A)
43		C9	2-メチル-1-[4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール	C, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.10 (s, 6H).	482	1.62 (A)
46		C10	1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール 2, 2-ジオキシド	Q, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.2, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H).	460	0.74 (C)

【表 1 3】

47		C1	2-メチル-1- -〔4-〔4- (4, 4, 5, 5- テトラメチル- 〔1, 3, 2〕ジオ キサボロラン- 2-イル)-フェ ニル〕-ピラゾ ール-1-イ ル〕-プロパン -2-オール	B, J	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.11 (t, J=6.8, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 1.84 (t, J=6.8, 2H), 1.72 (td, J=12.3, 4.2, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.11 (s, 6H).	480	1.91 (B)
48		C9	2-(2,2-ジ オキソ-2,3- -ジヒドロ-1 H-ベンゾ〔c〕 チオフェン-5 -イル)-4, 4,5,5-テト ラメチル-〔1, 3,2〕ジオキサ ボロラン	Q, H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.9, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.9, 1.7, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 1.78 - 1.64 (m, 4H).	434	1.65 (B)
50		C9	イソキノリン-6 -イル-ボロン 酸	C, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 9.39 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.7, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J=5.7, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 4H).	395	1.31 (A)
53		C14	1-メチル-5- -(4, 4, 5, 5- -テトラメチル- 1, 3, 2-ジ オキサボロラン -2-イル)- 1, 3-ジヒドロ ベンゾ〔c〕イソ チアゾール 2, 2-ジオキ シド	B, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.2, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.24 (dd, J=13.8, 8.9, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.62 (td, J=12.2, 4.2, 1H), 1.35 - 1.22 (m, 2H).	515	1.84 (A)

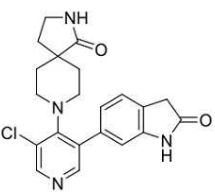
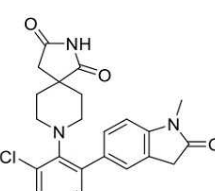
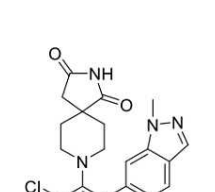
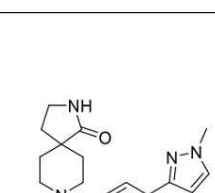
【 0 1 2 1 】

【表 1 4】

55		C9	1-(オキセタン -3-イル)- 4-(4-(4, 4, 5, 5-テ トラメチル-1, 3, 2-ジオキ サボロラン-2 -イル)フェニ ル)-1H-ピラ ゾール	B, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.49 - 8.44 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.0, 2H), 5.60 (p, J=7.0, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 1.76 - 1.70 (m, 4H).	466	1.64 (A)
56		C1	(rac)-2-[4 -[4-(4, 4, 5, 5-テトラメ チル-1, 3, 2]ジオキサボ ロラン-2-イル ル)-フェニル] -ピラゾール- 1-イル]-シ クロペンタノ ール	C, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 2H).	492	1.65 (A)
57		C9	(rac)-2-[4 -[4-(4, 4, 5, 5-テトラメ チル-1, 3, 2]ジオキサボ ロラン-2-イル ル)-フェニル] -ピラゾール- 1-イル]-シ クロペンタノ ール	C, H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.10 (t, J=6.8, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 2H).	494	1.70 (A)
60		C9	1-シクロプロ ピル-4-(4 -(4, 4, 5, 5 -テトラメチル -1, 3, 2-ジ オキサボロラン -2-イル)フェ ニル)-1H- ピラゾール	B, H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).	450	1.70 (A)

【 0 1 2 2 】

【表 15】

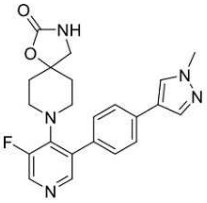
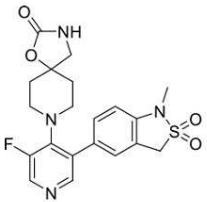
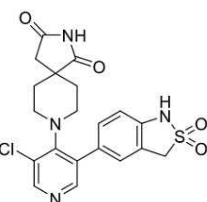
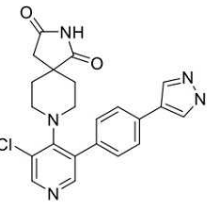
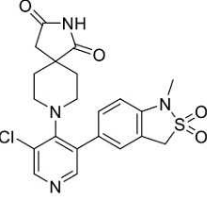
64		C1	6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ オキサボロラン -2-イル)イ ンドリン-2- オン	C, I	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.31 (d, J=7.5, 1H), 6.90 (dd, J=7.5, 1.4, 1H), 6.77 (d, J=1.4, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.13 (t, J=6.8, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.84 (t, J=6.8, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H)	397	1.98 (E)	10
65		C2	1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ オキサボロラン -2-イル)イ ンドリン-2- オン	C, I	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.10 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0, 1H), 7.09 (d, J=8.0, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H)	425	1.96 (E)	
66		C2	(1-メチル-1 H-インダゾ ール-6-イル) ボロン酸	C, I	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11.07 (bs, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.7, 1H), 7.86 (dd, J=8.2, 0.7, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 1.1, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 2H)	410	2.27 (E)	20
67		C1	1-メチル-3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ オキサボロ ラン-2-イ ル)フェニル)- 1H-ピラゾ ール	C, I	1H NMR (500 MHz, CDCl3) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.2, 2H), 7.43 (d, J=2.2, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 2H), 6.61 (d, J=2.2, 1H), 6.10 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.27 (t, J=6.9, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.97 (t, J=6.9, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 2H)	422	1.58 (G)	30

【 0 1 2 3 】

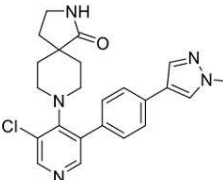
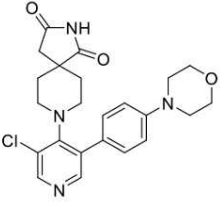
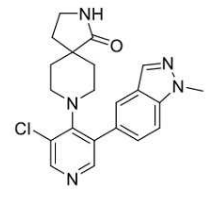
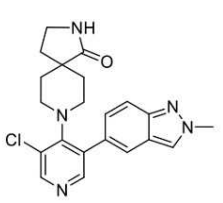
【表 16】

68		C4	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, I	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.23 (dd, J=4.6, 1.9, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1, 2H), 7.41 (d, J=8.1, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.49-3.30 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H)	471	2.61 (E)	
69		C5	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, I, P	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.2, 1.72H), 7.40 (d, J=8.2, 2H), 7.33 (bs, 1H), 7.30 (d, J=7.4, 1H), 7.22 (td, J=7.4, 1.2, 1H), 7.04 (td, J=7.4, 0.9, 1H), 6.86 (d, J=7.4, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 4H)	470	3.01 (E)	10
71		C8	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, I, E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2, 2H), 7.32 (d, J=8.2, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 6H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H)	437	1.78 (E)	20
72		C8	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	C, I, E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.0, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 1.6, 1H), 6.14 (bs, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.15 (t, J=10.5, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 4H), 2.18 (t, J=10.5, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H)	414	1.27 (E)	30
76		C6	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール	C, I, E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.27 (d, J=4.4, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.2, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.2, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.33 (t, J=6.9, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.05 (t, J=6.9, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H)	431	1.7 (E)	40

【表 17】

79		C7	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, I	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.28 (d, J=4.0, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.2, 2H), 7.41 (d, J=8.2, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H)	408	2.07 (E)
80		C7	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール	C, I, E	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.27 (d, J=4.0, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.2, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.2, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H)	433	1.7 (E)
84		C2	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール	C, I, E	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.10 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0, 1H), 6.87 (d, J=8.0, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H)	447	1.83 (E)
86		C2	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	C, I	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 11.12 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.8, 1H), 7.69 (d, J=8.2, 1H), 7.34 (d, J=8.2, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.85-1.7 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H)	436	2.31 (E)
87		C2	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール	C, I, P	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6, 1H), 7.06 (d, J=8.6, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H)	461	2.04 (E)

【表 18】

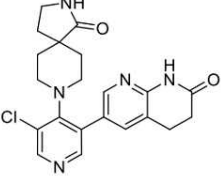
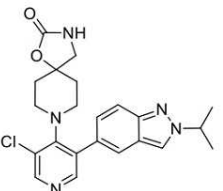
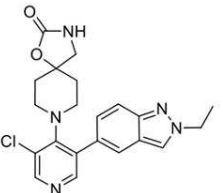
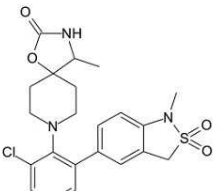
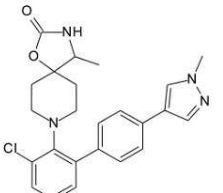
89		C1	1-メチル-4-(4-(4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール	A, I	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3, 2H), 7.28 (d, J=8.3, 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (t, J=6.8, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)	422	2.37 (E)
90		C3	4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン	C, I, F	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.44 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.18 (d, J=8.7, 2H), 6.99 (d, J=8.7, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 4H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.51-1.79 (m, 2H)	441	2.20 (D)
91		C1	1-メチル-1H-インダゾール-5-イルボロン酸	C, I	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J=0.9, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.6, 1H), 7.32 (dd, J=8.6, 1.5, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.25 (t, J=6.9, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 2H)	396	2.11 (E)
92		C1	2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾール	C, J, H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.9, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 1.6, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 1.81 (t, J=6.8, 2H), 1.70 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H).	396	1.81 (B)

10

20

30

【表 19】

93		C1	7-オキソ 5, 6, 7, 8-テ トラヒドロ- [1, 8]ナフチリジン -3-ボロン酸	Q, F	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.2, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 2.97 (t, J=7.6, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.88 (t, J=6.8, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H).	412	1.64 (B)	10
94		C9	2-イソプロピ ル-5-(4, 4, 5, 5-テ トラメチル- [1, 3, 2]ジオキサ ボロラン-2- イル)-2H-イ ンダゾール	B, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.50 - 8.44 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.9, 1.7, 1H), 4.86 (hept, J=6.3, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.6, 6H).	426	1.60 (A)	
95		C9	2-エチル-5- -(4, 4, 5, 5- -テトラメチル -1, 3, 2-ジ オキサボロラン -2-イル)- 2H-インダゾ ール	B, H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.48 - 8.44 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.8, 1.8, 1H), 4.49 (q, J=7.3, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.54 (t, J=7.3, 3H).	412	1.52 (A)	20
96		C16	1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テ トラメチル-1, 3, 2-ジオキサ ボロラン-2-イ ル)-1, 3-ジ ヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2, 2-ジオキシ ド	フラッシュ クロマトグラフィー (MeOH/EtOA c)	-	463	1,59 (A)	30
97		C16	8-[3-クロロ -1-メチル-4 -(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチ ル-1, 3, 2- ジオキサボロラ ン-2-イル)フェ ニル)-1H- ピラゾール	フラッシュ クロマトグラフィー (MeOH/EtOA c)	-	438	1,70 (A)	40

【表 20】

98		96		キラルHPLC	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.45 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	463	1,59 (A)
99		96		キラルHPLC	-	463	1,59 (A)
100		97		キラルHPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	438	1,69 (A)

10

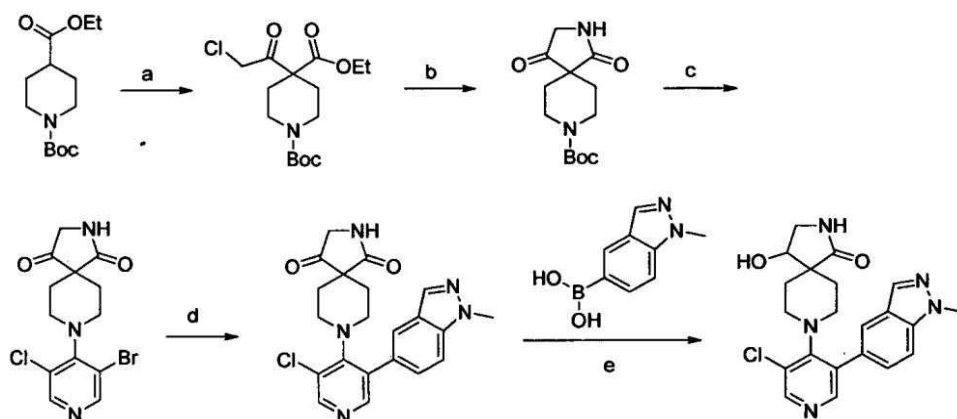
20

【0128】

一般的スキームによらない化合物の製造

1. 8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 70 の製造

【化 8】

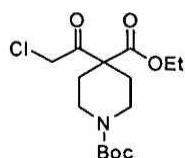


30

40

1 a. 4 - エチル 4 - (2 - クロロアセチル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル

【化 9】



50

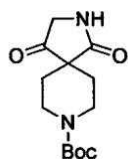
ジイソプロピルアミン (1.318 mL、9.33 mmol) を THF (50 mL) に溶解した溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、5.46 mL、8.74 mmol) を、窒素下、-78 で加えた。10 min 後、4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル (2.0 g、7.77 mmol) を THF (5 mL) に溶解した溶液を滴加し、反応混合物を 30 min 撹拌し、次に塩化クロロアセチル (3.53 mL、44.3 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液へと、カニューレによって移した。混合物を RT へと温まるようにし、白色の濁った懸濁液を RT で 20 min 撹拌し、その後 sat. NaHCO₃ および EtOAc を加えた。層を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。併合した有機層を、プラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (EtOAc / CyHex, 1:20 ~ 1:4、0.1% の Et₃N で) によって精製して、生成物 (2.3 g、89%、不純) を薄茶色油として得、それを、さらに精製せず、次のステップで使した。

10

【0129】

1b. 1,4-ジオキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル

【化10】



20

4-(2-クロロアセチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 4-エチル (0.5 g、1.498 mmol) を DMF (3 mL) に溶解した溶液に、アジ化ナトリウム (0.107 g、1.648 mmol) を加え、混合物を RT で 3 hr 撹拌し、その後それを水で希釈した。水層を EtOAc / CyHex (1:1) で 3 回抽出し、併合した有機層をプラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を EtOH (50 mL) に溶解し、Pd/C (10 wt%、100 mg、1.498 mmol) を加えた。フラスコを H₂ でパージし、次に 16 hr にわたって H₂ 雰囲気下、40 で反応させた。残留物をろ別し、得られた溶液を還流で 2 時間撹拌し、その後溶媒を蒸発させた。シリカゲル上のクロマトグラフィー (DCM / EtOH、99:1 ~ 97:3) による精製によって、生成物 (150 mg、37%) が淡黄色固体として得られた。

30

【0130】

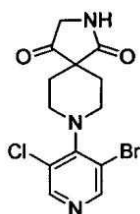
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 6.77 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 - 3.83 (m, 2H), 3.58 (ddd, J=13.2, 8.2, 3.7, 2H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 1.66 - 1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). HRMS m/z (ESI⁺) [M-Boc+H]⁺ C₈H₁₂N₂O₂, calc 169.0972, found 169.0975, Rt = 2.44 min (HPLC 方法 E).

【0131】

1c. 8-(3-ブromo-5-クロロピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン

40

【化11】



1,4-ジオキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル および 3-ブromo-4,5-ジクロロピリジンを一般的手順 A に従って反応させ

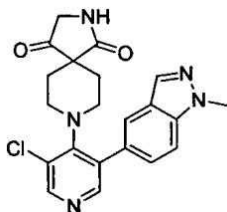
50

ることにより、表題化合物を製造し、精製方法 C および I によって精製した。1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 4H), 2.03 - 2.11 (m, 2H), 1.90 (td, J=13.5, 4.6, 2H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrClN}_3\text{O}_2$, calc 357.9952, found 357.9944, Rt = 2.6 min (HPLC方法 E).

【 0 1 3 2 】

1 d . 8 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 , 4 - ジオン

【 化 1 2 】



10

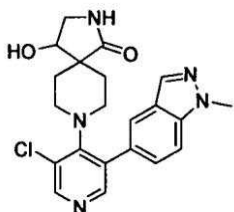
8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 , 4 - ジオンおよび 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - ボロン酸を一般的手順 B に従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法 C、J および N によって精製した。1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD}/\text{CDCl}_3$, 1:1) ppm = 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.9, 1H), 7.71 (dd, J=1.5, 0.9, 1H), 7.62 (td, J=8.8, 0.9, 1H), 7.38 (dd, J=8.8, 1.5, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 4H), 1.81 - 1.86 (m, 2H), 1.59 - 1.66 (m, 2H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2$, calc 410.1378, found 410.1370, Rt = 2.2 min (HPLC方法 E).

20

【 0 1 3 3 】

1 e . 8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 7 0

【 化 1 3 】



30

8 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] - デカン - 1 , 4 - ジオン (1 0 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) を MeOH (0 . 5 m L) および CHCl_3 (0 . 5 m L) に溶解した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2 . 7 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) を加え、混合物を RT で 3 0 m i n 撪拌し、その後 $\text{sat. NH}_4\text{Cl}$ (0 . 5 m l) を加え、懸濁液を真空中で濃縮した。残留物を水および CHCl_3 で溶解し、層を分離した。水層をクロロホルムで 2 回抽出し、併合した有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた茶色油を、分取 TLC (DCM/MeOH) によって精製して、生成物 (9 . 6 m g 、 9 6 %) を白色固体として得た。

40

【 0 1 3 4 】

1H NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J=0.9, 1H), 7.74 (dd, J=1.5, 0.7, 1H), 7.67 (td, J=8.6, 0.7, 1H), 7.39 (dd, J=8.7, 1.6, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10 - 4.13 (m, 1H), 3.51 (dd, J=11.0, 5.2, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 2H), 3.08 (dd, J=11.0, 2.3, 1H), 2.85 - 2.97 (m, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 2H), 1.66 (dd, J=13.4, 9.4, 4.0, 1H), 1.37 - 1.44 (m, 1H). HRMS m/z (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$, calc 412.1535, found 412.1527, Rt = 1.85 min (HPLC方法 E).

50

この手順と類似して、化合物 51 をまた、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - ボロン酸の代わりに 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソ - チアゾール 2 , 2 - ジオキシドを使用して、合成した。

【 0 1 3 5 】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 51

【 化 1 4 】

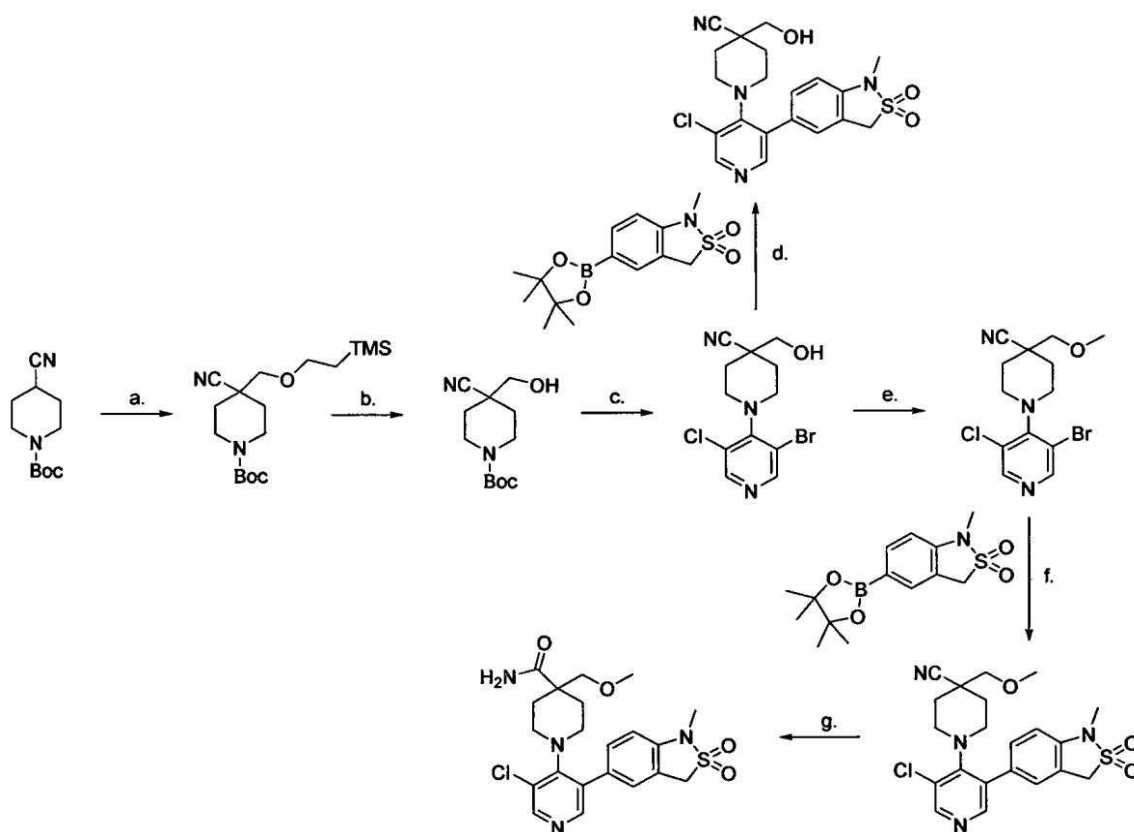


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 5H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H). LCMS (方法 A): Rt 1.31 min, (M+H) 463.

【 0 1 3 6 】

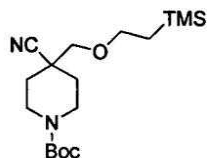
2 . (1 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール誘導体 77、85 の製造

【 化 1 5 】



2 a . 4 - シアノ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 6】



N - b o c - 4 - シアノピペリジン (8 . 5 g 、 4 0 . 4 m m o l) を T H F (1 3 0 m L) に溶解した溶液に、L i H M D S (T H F 中 1 M 、 6 0 . 6 m L 、 6 0 . 6 m m o l) を、0 、窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を R T へと温まるようにし、R T で 1 h r 撹拌した。2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル塩化物 (1 0 . 7 3 m L 、 6 0 . 6 m m o l) を滴加し、混合物を R T で一晩撹拌し、その後混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。併合した有機層を、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。得られた油を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、C y H e x / E t O A c 、 1 0 0 : 0 ~ 8 5 : 1 5) によって精製して、生成物 (8 . 3 g 、 6 0 %) を白色固体として得た。

10

【 0 1 3 7】

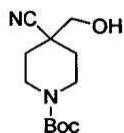
¹H NMR (500 MHz, C D C l ₃) ppm = 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.60 (t, J=9.2, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.05 (dd, J=10.8, 10.8, 2H), 1.93 (dd, J=12.8, 4.5, 2H), 1.51 (dd, J=12.8, 4.5, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (t, J=9.2, 2H), 0.03 (s, 9H). HRMS m/z (E S I ⁺) [M - B o c + H] ⁺ C ₁₂H ₂₅N ₂O S i, calc 241.1731, found 241.1740, R_t = 3.33 min (HPLC 方法 E).

20

【 0 1 3 8】

2 b . 4 - シアノ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 1 7】



4 - シアノ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 0 g 、 2 . 9 4 m m o l) を T H F (5 m L) に溶解した溶液に、T B A F (T H F 中 1 M 、 5 . 8 7 m L 、 5 . 8 7 m m o l) を加え、混合物を 8 0 で 3 h r 加熱した。追加的な T B A F (T H F 中 1 M 、 5 . 8 7 m L 、 5 . 8 7 m m o l) を反応混合物に加え、暗い黄色の溶液を 8 0 で 4 8 時間撹拌し、その後それを水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。併合した有機層を、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。得られた油を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、D C M / E t O H 、 1 0 0 : 0 ~ 9 6 : 4) によって精製して、生成物 (5 3 0 m g 、 7 5 %) を白色固体として得た。

30

【 0 1 3 9】

¹H NMR (500 MHz, M e O D) ppm = 4.14 (dd, J=13.8, 3.5, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.50 (dd, J=13.8, 3.5, 2H), 1.47 (s, 9H). HRMS m/z (E S I ⁺) [M - B o c + H] ⁺ C ₇H ₁₃N ₂O, calc 141.1022, found 141.1025, R_t = 2.43 min (非 U V アクティブ) (HPLC 方法 E).

40

【 0 1 4 0】

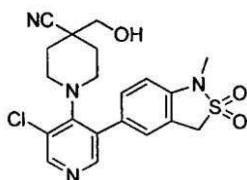
2 c . 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

NC1(CO)CCCN1c2cc(Cl)nc(Br)c2

10

2 d . 5 ' - クロロ - 4 - ヒドロキシメチル - 3 ' - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6
- テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ビピリジニル - 4 - カルボニトリル 85

20



30

2 e . 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル)
 ピペリジン - 4 - カルボニトリル

COC1(C#N)CCCN1c2cc(Cl)nc(Br)c2

40

age、C y H e x / E t O A c、9 5 : 5 ~ 7 0 : 3 0) によって精製して、生成物 (9 1 m g、8 7 %) を無色の結晶性油として得た。

【 0 1 4 3 】

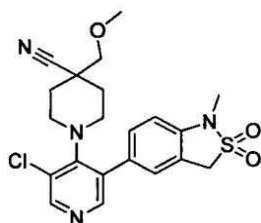
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.62 (dt, J=12.5, 3.1, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.79 (dt, J=12.5, 3.1, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₆BrClN₃O, calc 344.0160, found 344.0147, Rt = 2.91 min (HPLC方法 E).

【 0 1 4 4 】

2 f . 1 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

10

【 化 2 1 】



1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリルおよび 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソ - チアゾール 2 , 2 - ジオキシドを一般的手順 B に従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法 C および L によって精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.2, 1.5, 1H), 7.22 (d, J=1.5, 1H), 6.85 (d, J=8.2, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (dt, J=12.9, 3.1, 2H), 2.97 (t, J=12.9, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.64 (td, J=12.7, 4.2, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₄ClN₄O₃S, calc 447.1252, found 447.1248, Rt = 2.58 min (HPLC方法 E).

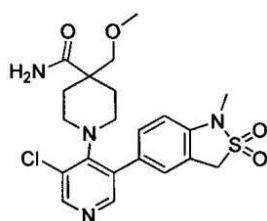
20

【 0 1 4 5 】

2 g . 5 ' - クロロ - 4 - メトキシメチル - 3 ' - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸アミド 7 7

30

【 化 2 2 】



1 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (3 0 m g、0 . 0 6 7 m m o l) に、水 (3 0 μ l) および濃 H₂SO₄ (7 1 7 μ l、1 3 . 4 2 m m o l) の氷冷混合物を、0 で加え、黄色溶液を、5 0 で 3 h r 攪拌した。混合物を、氷冷した水中に滴下し、固体 NaOH を加えた (pH 1 4)。混合物を中和するために、s a t . N a H C O₃ を加え (pH 9)、混合物を E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。併合した有機層を水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、D C M / E t O H、1 0 0 : 0 ~ 9 3 : 7) によって、および S C X 2 - カートリッジ (D C M / M e O H、9 : 1 と共に投入、M e O H 中の D C M / 1 N N H₃、9 : 1 の溶出) を使用することによって精製

40

50

して、生成物 (1 4 m g 、 4 5 %) を白色固体として得た。

【 0 1 4 6 】

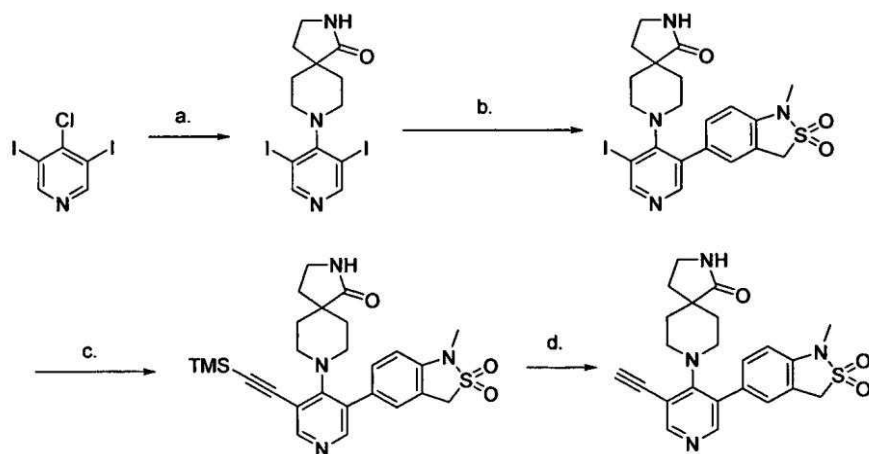
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J=1.5, 1H), 6.82 (d, J=8.2, 1H), 6.37 (bs, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 1.95 (dt, J=13.6, 4.2, 2H), 1.51 (ddd, J=13.6, 9.3, 4.2, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₆ClN₄O₄S, calc 465.1358, found 465.1356, Rt = 2.04 min (HPLC方法 E).

【 0 1 4 7 】

3 . 8 - [3 - エチニル - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 8 1 の製造

10

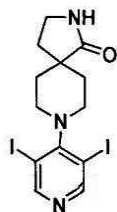
【 化 2 3 】



20

3 a . 8 - (3 , 5 - ジヨードピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

【 化 2 4 】



30

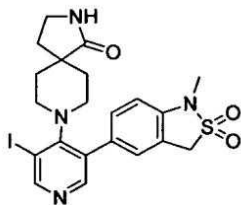
4 - クロロ - 3 , 5 - ジヨードピリジン (1 . 0 g 、 2 . 7 4 m m o l) および 8 - b o c - 2 , 8 - ジアザ - スピロ - [4 . 5] デカン - 1 - オンを一般的手順 A に従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法 D および L によって精製した。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.78 (bs, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.45 (td, J=12.0, 3.1, 2H), 3.21 (t, J=6.7, 2H), 2.95 (dt, J=12.0, 3.1, 2H), 2.03 (t, J=6.7, 2H), 1.98 (td, J=13.0, 3.5, 2H), 1.46 (dt, J=13.0, 3.5, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₆I₂N₃O, calc 483.9377, found 483.9382, Rt = 2.85 min (HPLC方法 E).

40

【 0 1 4 8 】

3 b . 8 - (3 - ヨード - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

【化 2 5】



8 - (3 , 5 - ジョードピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンおよび 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシドを一般の手順 B に従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法 C および G によって精製した。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.2, 1H), 6.59 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.30 (t, J=6.8, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.91 (t, J=6.8, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₁H₂₄IN₄O₃S, calc 539.0608, found 539.0618, Rt = 2.20 min (HPLC 方法 E).

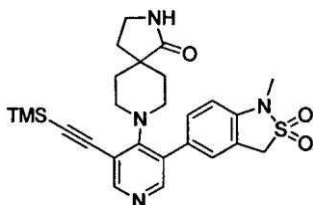
10

【 0 1 4 9】

3 c . 8 - (3 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

20

【化 2 6】



8 - (3 - ヨード - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (47 mg、0.087 mmol)、TMS - アセチレン (0.015 mL、0.105 mmol)、ヨウ化銅 (1.663 mg、8.73 μmol) およびトリエチルアミン (0.017 mL、0.131 mmol) の乾燥 DMF (1.0 mL) 中の混合物を、脱気した。Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (6.13 mg、8.73 μmol) を加え、混合物を 50 で 1 hr 攪拌し、その後水および EtOAc を加えた。層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。併合した有機層を、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた茶色油を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / MeOH、100 : 0 ~ 94 : 6) によって、および SCX2 カートリッジ (DCM / MeOH、10 : 1 で投入した、MeOH 中の DCM / 1N NH₃、9 : 1 の溶出) を使用することによって精製し、分取 HPLC (Gilson、アセトニトリル / 水勾配 + 0.1 % ギ酸勾配) によってさらに精製して、生成物 (18 mg、41 %) を、脂肪族不純物および少量のアルキン脱保護生成物を含む結晶性無色油として得た。

30

40

【 0 1 5 0】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.9, 1H), 6.81 (d, J=7.9, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.00 (t, J=5.5, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (dt, J=13.8, 5.5, 2H), 0.28 (s, 9H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₆H₃₃N₄O₃SSi, calc 509.2037, found 509.2060, Rt = 2.48 min (HPLC 方法 E).

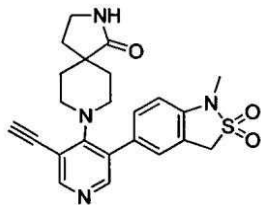
【 0 1 5 1】

3 d . 8 - [3 - エチニル - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシソ - 2 , 3 - ジヒドロ

50

- 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジ
アザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 8 1

【化 2 7】



8 - (3 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチ
アゾール - 5 - イル) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) -
2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (18 . 7 mg、0 . 037 mmol)
を MeOH (0 . 5 mL) に溶解した溶液に、炭酸カリウム (5 . 59 mg、0 . 04
0 mmol) を加え、混合物を RT で 1 hr 撹拌し、その後水および DCM を加えた。層
を分離し、水層を DCM で 3 回抽出した。併合した有機層を、MgSO₄ で乾燥し、真空
中で濃縮した。得られた茶色油を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DC
M / MeOH、100 : 0 ~ 93 : 7) によって、SCX2 カートリッジ (DCM / Me
OH、10 : 1 で投入した、MeOH 中の DCM / 1 N NH₃、9 : 1 での溶出) を使用
することによって、および分取 TLC (DCM / MeOH、35 : 1) によって精製し
て、生成物 (9 mg、56%) を結晶性無色油として得た。

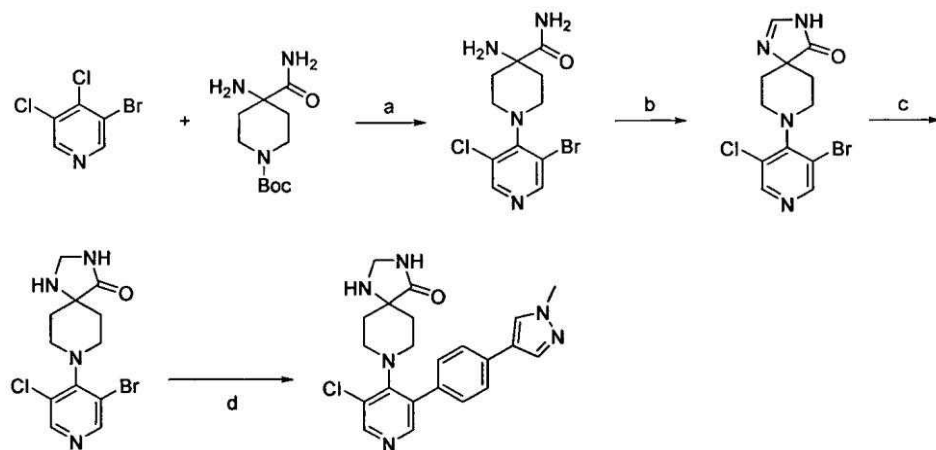
【0152】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/MeOD, 1:1) ppm = 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (d, J=1
.8, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.8, 1H), 6.91 (d, J=8.2, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.73 (s,
1H), 3.39 (dt, J=13.7, 3.5, 2H), 3.30 (t, J=6.9, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.02 - 2.92
(m, 2H), 2.03 (t, J=6.9, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.35 (dt, J=13.7, 3.5, 2H). H
RMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₄O₃S, calc 437.1642, found 437.1644, Rt = 1.76 min
(HPLC方法 E).

【0153】

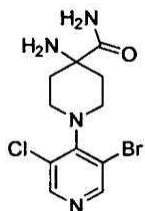
4 . 8 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5]
デカン - 4 - オン誘導体 88 の製造

【化 2 8】



4 a . 4 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン -
4 - カルボキサミド

【化 29】



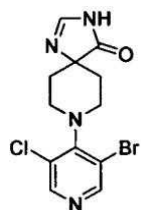
3 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロピリジンおよびtert - ブチル - 4 - アミノ - 4 - カルバモイルピペリジン - 1 - カルボキシレートを一一般的手順 A に従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法 D および I によって精製した。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.53 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.54 (td, J=12.2, 3.0, 2H), 3.09 (td, J=12.2, 3.0, 2H), 2.08 (td, J=12.9, 4.3, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅BrClN₄O, calc 333.0112, found 333.0110, Rt = 1.12 min (HPLC方法 E).

10

【0154】

4b. 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカ - 1 - エン - 4 - オン

【化 30】



20

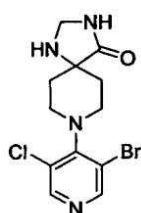
4 - アミノ - 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (150 mg、0.450 mmol) を、オルトギ酸トリエチル (0.6 mL、0.450 mmol) および酢酸 (0.3 mL、0.450 mmol) に、ヒートガンでの穏やかな加熱を使用して溶解した。バイアルにアルゴンをフラッシュし、密閉し、マイクロ波中で100 °Cで5 min加熱した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / EtOH) によって精製して、生成物 (124 mg、80%) を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₂H₁₃BrClN₄O, calc 342.956, found 342.9952, Rt = 2.46 min (HPLC方法 E).

30

【0155】

4c. 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン

【化 31】



40

8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカン - 1 - エン - 4 - オン (173 mg、0.503 mmol) を MeOH (5 mL) および DCM (3 mL) に溶解した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (38.1 mg、1.007 mmol) を、窒素雰囲気下に加え、混合物を RT で 3 hr 攪拌した。反応を 0.5 M NaOH で停止させ、EtOAc を加えた。層を分離し、水層を EtOAc

50

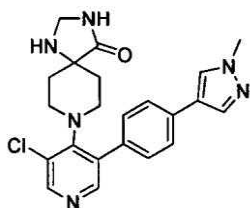
c で 3 回抽出した。併合した有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた茶色油を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / EtOH) によって精製して、生成物 (150 mg、86%) を白色固体として得た。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm = 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.20 (bs, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.57 (td, J=12.7, 3.2, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.19 (td, J=12.7, 3.2, 2H), 1.96 (bs, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H). HRMS m/z (ESI^+) $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}BrClN_4O$, calc 345.0112, found 345.0107, Rt = 1.78 min (HPLC方法 E).

【0156】

4d. 8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 88

10

【化32】



8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オンおよび 1 - メチル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールを一般的手順 B に従って反応させることにより、表題生成物を製造し、精製方法 C、I、E および M によって精製した。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.2, 2H), 7.30 (d, J=8.2, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.96 (t, J=10.5, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.45 (t, J=10.5, 2H). HRMS m/z (ESI^+) $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_6O$, calc 423.1695, found 423.1691, Rt = 1.94 min (HPLC方法 E).

20

【0157】

同じ手順を使用して、化合物 74、75、78、82 を、それぞれのボロン酸：1 - メチル 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オン；1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド；1 - イソプロピル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールまたは 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - ボロン酸を使用して合成した。

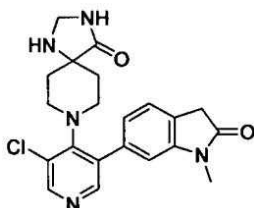
30

【0158】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 74

【化33】

40



1H -NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.36 (d, J=7.5, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (dd, J=7.5, 1.4, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (t, J=12.1, 2H), 1.69 (td, J=12.1, 4.3, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H). HRMS m/z (ESI^+)

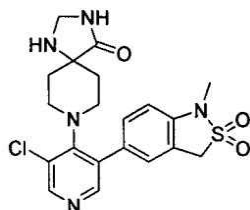
50

[M+H]⁺ C₂₁H₂₃ClN₅O₂, calc 412.1535, found 412.1530, Rt = 1.59 min (HPLC方法E)

【0159】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 7 5

【化34】



10

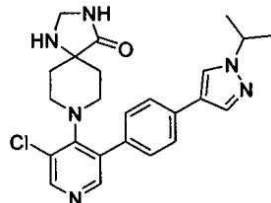
¹H-NMR (500 MHz, MeOD) ppm = 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₀H₂₂ClN₅O₃S, calc 448.1205, found 448.1193, Rt = 1.58 min (HPLC方法E)

【0160】

8 - {3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル} - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 7 8

20

【化35】



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.8, 1H), 7.76 (d, J=0.8, 1H), 7.60 (d, J=8.2, 2H), 7.30 (d, J=8.2, 2H), 6.47 (bs, 1H), 4.57 (p, J=6.7, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.13 (dt, J=12.4, 3.2, 2H), 2.95 (dt, J=12.4, 3.2, 2H), 2.04 (dt, J=12.8, 4.4, 2H), 1.59 (d, J=6.7, 3H), 1.57 (d, J=6.7, 3H), 1.46 - 1.40 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺)

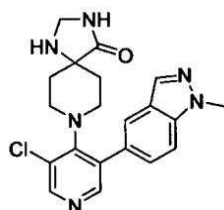
30

[M+H]⁺ C₂₄H₂₈ClN₆O, calc 451.2008, found 451.1997, Rt = 2.33 min (HPLC方法E).

【0161】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 8 2

【化36】



40

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=0.6, 1H), 7.67 (d, J=0.6, 1H), 7.51 (d, J=8.6, 1H), 7.34 (dd, J=8.6, 0.6, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.13 (dt, J=13.1, 4.3, 2H), 2.92 (t, J=11.4, 2H), 2.00 (td, J=13.1, 4.3, 2H), 1.45 - 1.38 (m,

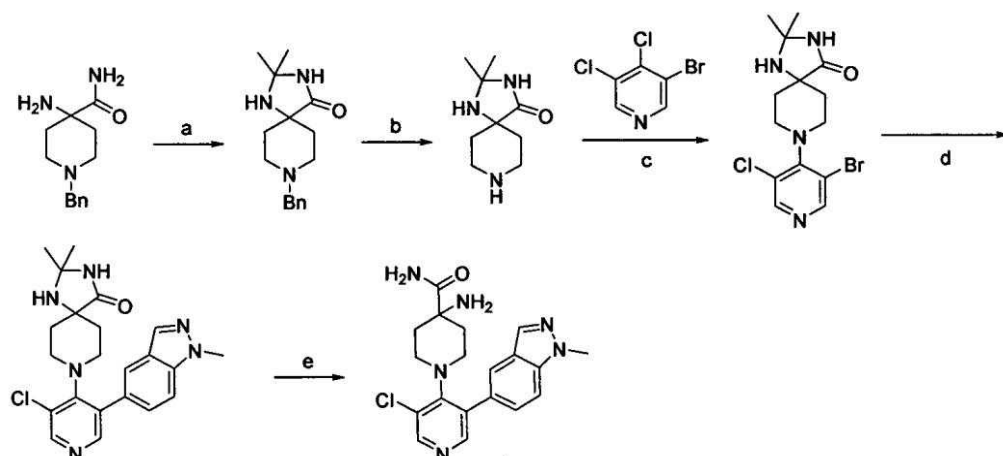
2H). LCMS (方法A): Rt 1.31 min, (M+H) 463. HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₀H₂₁ClN₆O,

50

calc 397.1538, found 397.1519, Rt = 1.86 min (HPLC方法 E)

【 0 1 6 2 】

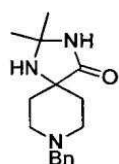
5 . 4 - アミノ - 1 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド 83 の製造
【 化 3 7 】



10

5 a . 8 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン
【 化 3 8 】

20



N - ベンジル - 4 - アミノ - ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 6 g 、 6 . 8 6 m m o l) 、 2 - ジメトキシプロパン (2 6 m L 、 6 . 8 6 m m o l) および酢酸 (1 3 m L 、 6 . 8 6 m m o l) の溶液を、マイクロ波照射下、150 で 2 5 m i n 加熱した。溶媒を、トルエンとの共沸的除去によって蒸発させ、粗製物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / MeOH 中の 2 5 % a q . N H ₄ O H (1 / 9)) によって精製して、生成物 (1 . 6 g 、 8 5 %) を白色固体として得た。

30

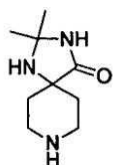
【 0 1 6 3 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.42 - 7.21 (m, 5H), 6.93 (bs, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (dt, J=10.0, 4.0 2H), 2.42 (t, J=10.0, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 6H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₇H₂₃N₃O, calc 274.1914, found 274.1924, Rt = 0.60 min (HPLC方法 E).

【 0 1 6 4 】

5 b . 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン
【 化 3 9 】

40



8 - ベンジル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 5 g 、 5 . 4 9 m m o l) を EtOH (2 5 m L) に溶解した溶液に、濃酢酸 (0 . 9 4 1 m L 、 1 6 . 4 6 m m o l) および水酸化パラジウム (炭素上 2 0 w t % 、 1 6 5 m g 、 2 . 1 4 0 m m o l) を加え、懸濁液を、H₂ 雰囲気下、40 で 8 h r 攪拌した。混合物をセライト (Celite) 上でろ過し、残留物を MeOH (2 5 0 m L) で洗

50

浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残留物を、SCX2カートリッジ(DCM/MeOH、9:1で投入した、MeOH中のDCM/1N NH₃、9:1での溶出)を使用して精製して、生成物(850mg、85%)を白色固体として得た。

【0165】

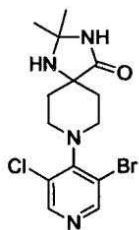
¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.16 (s, 1H), 2.77 (dt, J=12.0, 2.8, 2H), 2.66 (dt, J=12.0, 2.8, 2H), 1.62 (td, J=12.5, 4.4, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₉H₁₈N₃O, calc 184.1444, found 184.1444, Rt = 0.22 min (HPLC方法E).

【0166】

5c. 8-(3-ブロモ-5-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン

10

【化40】



3-ブロモ-4,5-ジクロロピリジンおよび2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンを一般的手順Aに従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法DおよびIによって精製した。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 3.46 (td, J=12.3, 2.1, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.87 (bs, 1H), 1.95 (td, J=12.3, 4.3, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.31 (s, 6H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₁₈BrClN₄O, calc 373.0425, found 373.0420, Rt = 1.95 min (HPLC方法E).

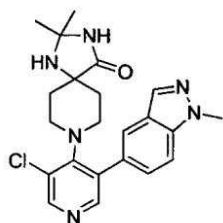
20

【0167】

5d. 8-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン

30

【化41】



8-(3-ブロモ-5-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンおよび1-メチル-1H-インダゾール-5-ボロン酸を一般的手順Bに従って反応させることにより、表題化合物を製造し、精製方法C、IおよびEによって精製した。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.0, 1H), 7.75 (d, J=8.7, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (dd, J=8.7, 1.0, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.82 (t, J=12.0, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.76 (td, J=12.0, 4.0, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₂H₂₆ClN₆O, calc 425.1851, found 425.1846, Rt = 1.95 min (HPLC方法E).

40

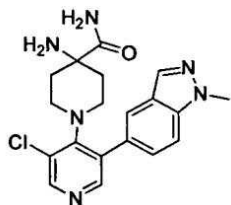
【0168】

5e. 4-アミノ-5'-クロロ-3'-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-カルボン

50

酸アミド 8 3

【化 4 2】



8 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (16 mg , 0 . 038 mmol) を MeOH (1 . 2 mL) に溶解した溶液に、HCl (1 M , 0 . 075 mL , 0 . 151 mmol) を窒素雰囲気下に加え、混合物を、マイクロ波照射下、100 で 2 hr 加熱し、その後混合物を、sat . NaHCO₃ 溶液および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出し、併合した有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた茶色固体を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / EtOH) によって精製して、淡黄色油を得、それを、SCX2 カートリッジ (DCM / MeOH、9 : 1 で投入した、MeOH 中の DCM / 1 N NH₃、5 : 1 で溶出) を使用してさらに精製して、生成物 (5 mg , 35%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.1, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.8, 1H), 7.34 (dd, J=8.8, 1.1, 1H), 6.98 (bs, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.96 - 2.79 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₉H₂₂ClN₆O, calc 385.1538, found 385.1540, Rt = 1.34 min (HPLC 方法 E).

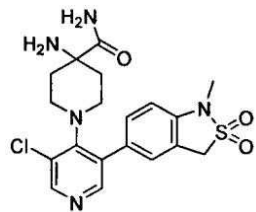
【 0 1 6 9 】

同じ経路を使用して、化合物 44 および 73 を、それぞれのボロン酸 . . . 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシドまたは 1 - メチル 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オンを使用して合成した。

【 0 1 7 0 】

4 - アミノ - 5 ' - クロロ - 3 ' - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボン酸アミド 44

【化 4 3】

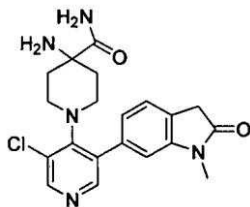


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.90 (d, J=1.2, 1H), 8.49 (d, J=1.2, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.2, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.36 - 3.18 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). LCMS (方法 A): Rt 1.12 min, (M+H) 436.

【 0 1 7 1 】

4 - アミノ - 5 ' - クロロ - 3 ' - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボン酸アミド 73

【化 4 4】



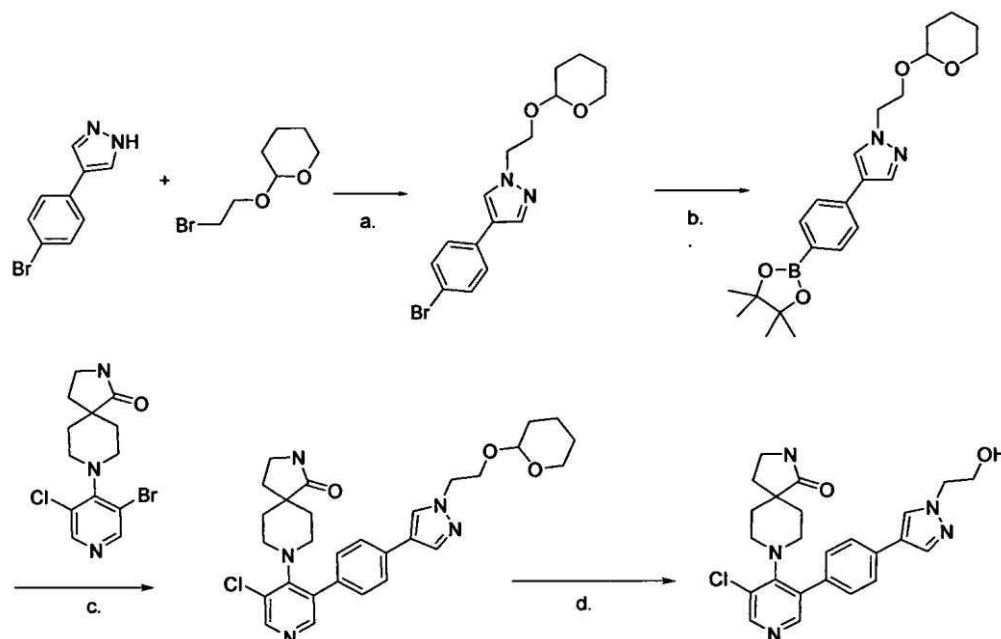
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.4, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (dd, J=7.4, 1.3, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.97 (t, J=11.4, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.66 (bs, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H). LCMS (方法E): Rt 1.27 min, (M+H) 400.

10

【 0 1 7 2】

6 . 8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 5 の製造

【化 4 5】

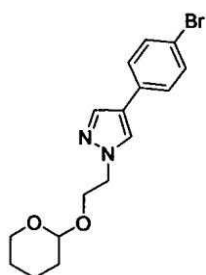


20

30

6 a . 4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 1 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル オキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール

【化 4 6】



40

4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール (2 . 0 0 g 、 8 . 9 7 m m o l) を、アセトニトリル (3 0 0 m L) に溶解した。炭酸セシウム (4 . 3 8 g 、 1 3 . 4 m m o l) および 2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - テトラヒドロピラン (9 6 % 、 2 . 5 4 g 、 1 1 . 7 m m o l) を加え、RTで15 hr 攪拌した。その後、混合物を、70 で24 hr 攪拌した。淡黄色反応混合物を珪藻土でろ過し、EtOAcで洗浄した。濾液を蒸発乾固させ、さらに精製せずに次のステップで使用して、黄色油 (9 4 % 純度、3 . 1 0 g 、 8 .

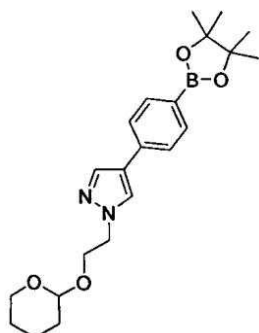
50

31 mmol、93%)を得た。LC/MS (方法B): Rt 2.52 min、(M+H) 353。

【0173】

6b. 1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール

【化47】



10

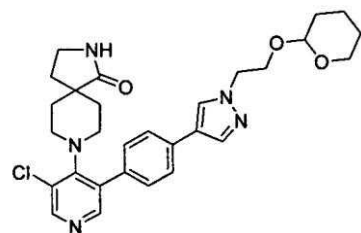
4-(4-ブromo-フェニル)-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール(94%、3.10g、8.31 mmol)を、THF(100 mL)に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(4.22g、16.6 mmol)、酢酸カリウム(2.45g、24.9 mmol)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(664 mg、0.83 mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下、70℃で15 hr 撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ろ過し、蒸発させた。暗褐色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、2.35g(94%純度、5.55 mmol、67%)の黄色の粘性油で得た。LC/MS (方法B): Rt 3.17 min、(M+H) 399。

20

【0174】

6c. 8-[3-クロロ-5-(4-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-フェニル)-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン

【化48】



30

8-(3-ブromo-5-クロロ-ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン(1.20g、3.10 mmol)を、アセトニトリル(100 mL)に懸濁させた。1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール(94%純度、1.97g、4.65 mmol)、炭酸ナトリウム溶液(0.5 M、12.4 mL、6.20 mmol)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(127 mg、0.16 mmol)を、加えた。反応混合物を、70℃で15 hr 撹拌した。反応混合物を、EtOAcで処理し、減圧下でセライトによってろ過し、蒸発乾固させた。茶色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、1.00g(60%)の表題化合物を蜂蜜色固体として得た。LC/MS (方法B): Rt 2.22 min、(M+H) 536。

40

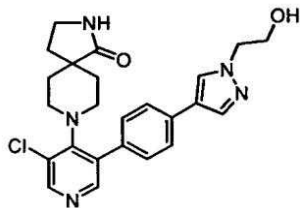
【0175】

6d. 8-(3-クロロ-5-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラ

50

ゾール - 4 - イル } - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 5

【化 4 9】



8 - [3 - クロロ - 5 - (4 - { 1 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 . 0 0 g 、 1 . 8 7 m m o l) を、DCM SeccoSolv (登録商標) (4 0 m L) に溶解し、ジオキサン中の H C l (4 M 、 1 . 8 5 m L 、 7 . 3 9 m m o l) で処理した。ベージュ色沈殿が生成し、懸濁液を R T で 1 5 h r 撹拌した。得られた溶液をろ過し、残留物を D C M で洗浄した。残留物を水に溶解し、炭酸ナトリウムで処理した。茶色沈殿が生成した。D C M を加え、混合物を相分離器によってろ過した。溶媒を蒸発乾固させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H) によって精製した。固体残留物を、ジエチルエーテル / アセトニトリルから結晶させ、ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイト固体 (4 4 9 m g 、 5 5 %) を得た。

【 0 1 7 6 】

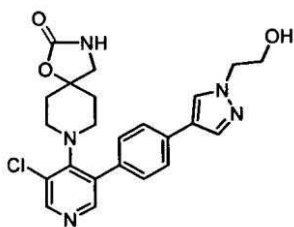
¹H NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.95 (d, J=1.0, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J=12.8, 2H). LC/MS (方法 B): R_t 1.80 min, (M+H) 452.

この手順と類似して、化合物 1 5 をまた、中間体 C 9 から合成した。

【 0 1 7 7 】

8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン

【化 5 0】

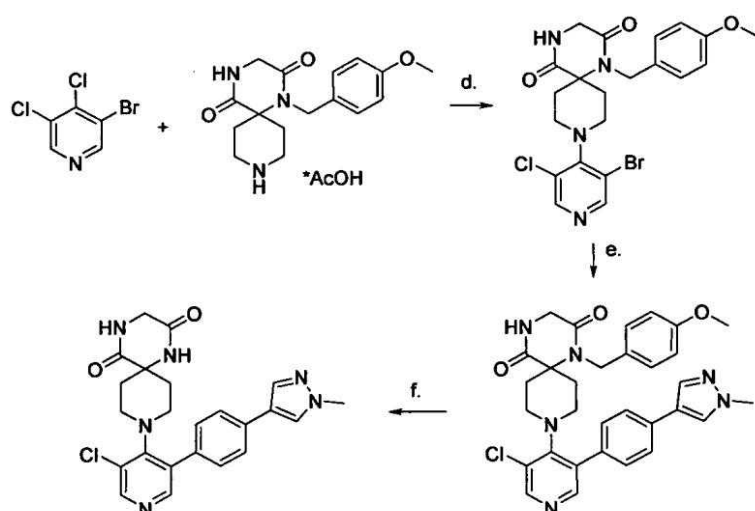


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.17 (t, J=5.6, 2H), 3.78 (t, J=5.6, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.03 - 2.86 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 4H). LCMS (方法 B): R_t 1.75 min, (M+H) 454.

【 0 1 7 8 】

7 . 9 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン 1 7 の製造

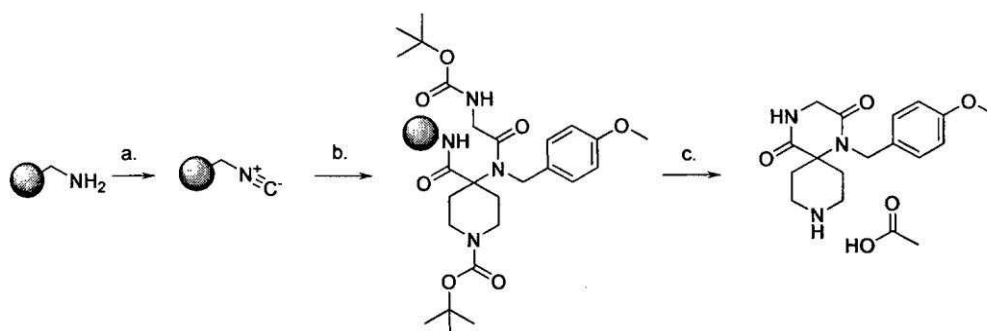
【化 5 1】



10

1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1, 4, 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン
- 2, 5 - ジオンアセテートの製造

【化 5 2】



20

Habashita, Hiromu ; Kokubo, Masaya ; Hamano, Shin-ichi ; Hamanaka, Nobuyuki ; Toda, Masaaki ; Shibayama, Shiro ; Tada, Hideaki ; Sagawa, Kenji ; Fukushima, Daikichi ; Maeda, Kenji ; Mitsuya, Hiroaki, J. Med. Chem. 2006, 4140-4144に報告されている方法と類似のものによる。

30

【 0 1 7 9 】

7 a . メチレン - イソニトリル樹脂

【化 5 3】



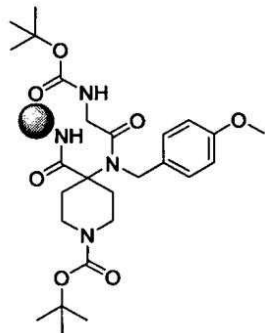
アミノメチルポリスチレン樹脂 (2 . 0 0 g、2 . 8 6 m m o l) を D M F (2 0 m L × 2) で洗浄し、D M F (2 0 m L) およびギ酸エチル (3 0 m L) の混合物に懸濁させた。懸濁液を、攪拌せずに 1 5 h、7 0 °C へと加熱した。R T へと冷ました後、樹脂をろ過し、D M F (2 × 2 5 m L)、D C M (4 × 2 5 m L)、M e O H (4 × 2 5 m L) および D C M (4 × 2 5 m L) で洗浄した。樹脂を減圧下で乾燥して、N - ホルミル化アミノメチル樹脂を得た。樹脂を D C M (5 0 m L) に懸濁させ、トリエチルアミン (2 . 3 8 m L、1 7 . 2 m m o l)、四塩化炭素 (1 . 6 7 m L、1 7 . 2 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (4 . 5 0 g、1 7 . 2 m m o l) で連続的に処理した。混合物を、5 0 °C に攪拌せずに 2 h 加熱した。R T へと冷ました後、樹脂をろ過し、D C M (4 × 5 0 m L)、M e O H (2 × 5 0 m L) および D C M (4 × 5 0 m L) で洗浄した。樹脂を減圧下で乾燥して、黄色メチレン - イソニトリル樹脂 (2 . 7 0 g、2 . 8 6 m m o l) を得た。

40

【 0 1 8 0 】

50

7b. ポリマー結合4 - [(2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - アセチル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - 4 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル
【化54】



10

メチレン - イソニトリル樹脂 (2 . 7 0 g 、 2 . 8 6 m m o l) を、T H F / M e O H (1 : 1 、 4 0 m L) で洗浄し、樹脂を、T H F / M e O H (1 : 1 、 4 0 m L) に懸濁させた。1 - B o c - 4 - ピペリドン (2 . 8 5 g 、 1 4 . 3 m m o l) 、 4 - メトキシベンジルアミン (1 . 9 6 g 、 1 4 . 3 m m o l) および N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - グリシン (2 . 5 1 g 、 1 4 . 3 m m o l) を、加えた。混合物を、70 で攪拌せずに2日間加熱した。RTへと冷ました後、樹脂をろ過し、M e O H / T H F (1 : 1 、 3 × 5 0 m L) および D C M (4 × 5 0 m L) で洗浄した。樹脂を減圧下で乾燥して、表題化合物 (4 . 0 g 、 1 0 0 %) を黄色樹脂として得た。

20

【0181】

7c. 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオンアセテート
【化55】



30

ポリマー結合4 - [(2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - アセチル) - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - 4 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 . 5 0 g 、 2 . 5 0 m m o l) を、D C M に懸濁させた。0 で、トリフルオロ酢酸 (7 m L) を加え、混合物をRTまで放置して加温し、振盪を4h継続した。ろ過後、樹脂を、D C M (3 × 4 0 m L) 、トルエン (2 × 4 0 m L) およびトルエン中の1 . 2 5 M 酢酸 (5 0 m L) で洗浄した。樹脂を、トルエン中の1 . 2 5 M 酢酸 (5 0 m L) に懸濁させ、2日間還流で加熱した。

【0182】

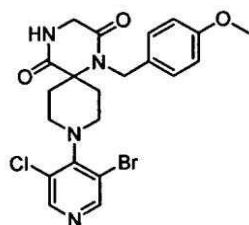
40

樹脂をろ過し、D C M / M e O H (1 : 1 、 2 × 4 0 m L) で洗浄した。濾液を採集し、蒸発乾固させた。残留物をM e O H に溶解し、ジエチルエーテルでゆっくり処理した。得られた沈殿を、減圧下でろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物 (5 6 0 m g 、 5 4 %) をオフホワイト固体として得た。L C / M S (方法 B) : R t 1 . 6 9 m i n 、 (M + H) 3 0 4 。

【0183】

7d. 9 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン

【化56】

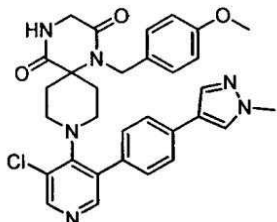


3 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロ - ピリジン (250 mg、1.10 mmol) および酢酸 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン (400 mg、1.10 mmol) を、NMP (8 mL) およびトリエチルアミン (0.46 mL、3.31 mmol) に溶解し、220 °C で 1 hr、マイクロ波照射下で撹拌した。混合物を水 (80 mL) 中に注ぎ、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発乾固させた。油性残留物 (NMP を含む) を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製した。溶媒を蒸発乾固させた。残留物を DCM (3 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (35 mL) で処理した。得られた沈殿をろ過し、減圧下で乾燥して、表題化合物 (180 mg、33%) をオフホワイト固体として得た。LC / MS (方法 B) : Rt 2.43 min、(M + H) 495。

【0184】

7e. 9 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン

【化57】

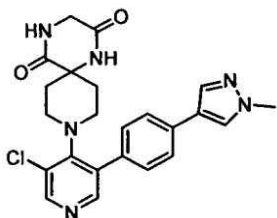


9 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン (90.0 mg、0.18 mmol) および 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール (77.7 mg、0.27 mmol) を、アセトニトリル (4 mL) に溶解した。炭酸ナトリウム溶液 (0.5 M、0.73 mL、0.36 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (7.44 mg、0.01 mmol) を、加えた。マイクロ波容器を閉鎖し、脱気し、窒素でフラッシュし、マイクロ波照射下、120 °C で 1 hr 撹拌した。混合物をろ過し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製した。生成物含有画分を併合し、蒸発させて、表題化合物 (61.0 mg、59%) を白色固体として得た。LC / MS (方法 B) : Rt 2.38 min、(M + H) 685。

【0185】

7f. 9 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン 17

【化 5 8】



9 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
ル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 , 4 , 9 - トリアザ
- スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン (6 1 . 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の
混合物を、トリフルオロ酢酸 (4 m L) に溶解し、R T で 1 5 h 撹拌した。混合物を蒸発
させ、分取 H P L C (M e C N / 水) によって精製した。生成物含有画分を併合し、凍結
乾燥して、表題化合物 (3 2 . 2 m g 、 5 2 %) を白色フレークとして得た。1H NMR (4 0
0 M H z , D M S O - d 6) p p m = 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 7 .
9 7 - 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 9 3 (d , J = 0 . 8 , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m , 2 H)
 , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 7 1 (d , J = 2 . 3 , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 0 4 (m , 4 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1
 . 6 7 - 1 . 5 6 (m , 2 H) . L C / M S (方法 B) : R t 1 . 7 3 m i n , (M + H) 4 5 1 .

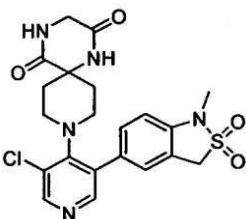
【 0 1 8 6 】

この手順に従って、化合物 2 1 をまた、1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テ
トラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾ
ールの代わりに 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキ
サボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオ
キシドを使用して、合成した。

【 0 1 8 7 】

9 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ
ンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 1 , 4 , 9 - トリアザ
- スピロ [5 . 5] ウンデカン - 2 , 5 - ジオン 2 1

【化 5 9】

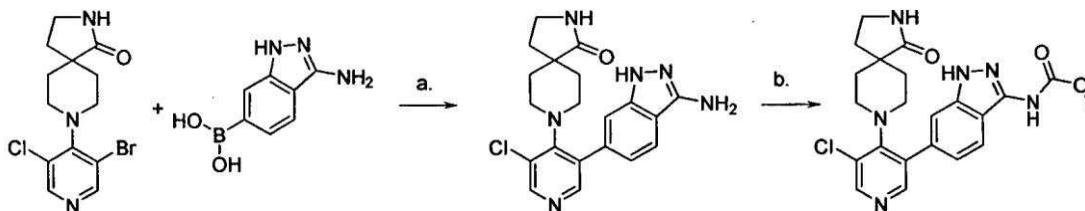


1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m = 8 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 .
0 0 (s , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (d , J = 8 . 2 , 1 H) , 4 . 7 3 (s , 2 H) , 3 . 7 3 - 3
 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 5 (m , 7 H) , 1 . 9 9 - 1 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 3 (m , 2 H) .)
 . L C / M S (方法 B) : R t 1 . 6 3 m i n , (M + H) 4 7 6 .

【 0 1 8 8 】

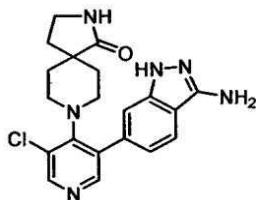
8 . { 6 - [5 - クロロ - 4 - (1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ
- 8 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - カルバミン酸
メチルエステル 2 3 の製造

【化 6 0】



8 a . 8 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 7

【化 6 1】



スクリーキャップ容器中で、8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 . 5 0 g 、 4 . 0 9 m m o l) および (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ボロン酸塩酸塩 (1 . 1 0 g 、 4 . 9 1 m m o l) を、アセトニトリル (7 5 m L) に溶解した。炭酸ナトリウム溶液 (0 . 5 M 、 2 4 . 6 m L 、 1 2 . 3 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ . C H ₂ C l ₂ (1 6 7 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を、加えた。

【 0 1 8 9 】

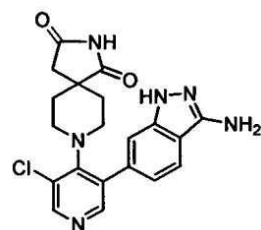
窒素を、混合物を通過させて 1 0 m i n フラッシュし、混合物を 8 0 ° で 2 日間撹拌した。混合物をアセトニトリル (1 0 0 m L) で希釈し、ろ過し、蒸発乾固させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H) によって精製した。油性残留物を、D C M / M e O H (3 : 1 、 2 0 m L) に溶解し、ジエチルエーテル (1 0 0 m L) でゆっくり処理した。得られたベージュ色沈殿を、ろ過し、ジエチルエーテル (2 0 m L) で洗浄し、5 0 ° 、減圧下で 1 5 h r 乾燥して、表題化合物 (3 4 6 m g 、 2 1 %) において薄茶色固体として得た。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 11.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 1.3, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 1.78 (t, J=6.8, 2H), 1.70 (td, J=12.4, 4.2, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 1.59 min, (M+H) 397.

【 0 1 9 0 】

この手順に従って、中間体 C 2 から化合物 1 4 を合成した。

8 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジオン

【化 6 2】



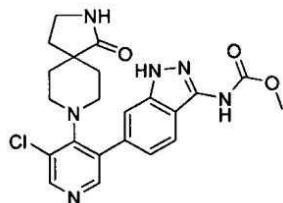
1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 12.71 - 11.46 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.3, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 1.4, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.79 (td, J=12.3, 4.1, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H).

LC/MS (方法 B): Rt 1.54 min, (M+H) 411.

【0191】

8b. { 6 - [5 - クロロ - 4 - (1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } - カルバミン酸メチルエステル 23

【化63】



10

8 - [3 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (30 . 0 mg、0 . 076 mmol) をピリジン (1 mL) に溶解した溶液に、スクリーキャップ容器中で、クロロギ酸メチル (5 . 86 μ l、0 . 076 mmol) を、氷冷下で加えた。反応混合物を、冷却下で 3 h 撹拌した。追加的なクロロギ酸メチル (5 . 90 μ l、0 . 076 mmol) を加え、反応混合物を RT でさらに 17 hr 撹拌した。追加的なクロロギ酸メチル (10 . 0 μ l、0 . 13 mmol) を加え、撹拌を RT で 4 hr 継続した。追加的なクロロギ酸メチル (2 . 00 mL) を加え、撹拌を 4 日間継続した。赤色反応混合物を蒸発乾固させ、分取 HPLC (MeCN、水) によって直接精製して、表題化合物 (11 mg、25 %) をオフホワイト固体として得た。

20

【0192】

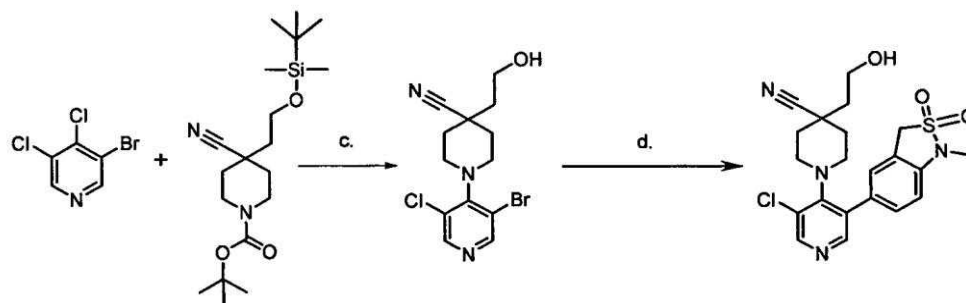
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 12.75 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 1.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.8, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.80 (t, J=6.8, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 1.82 min, (M+H) 455.

【0193】

9. 5' - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3' - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4'] ピピリジニル - 4 - カルボニトリル 33 の製造

30

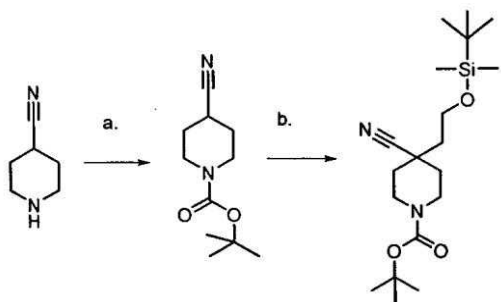
【化64】



40

4 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

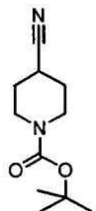
【化 6 5】



9 a . 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

10

【化 6 6】



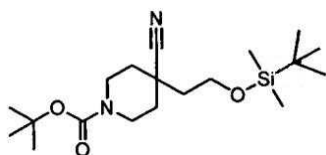
4 - シアノピペリジン (5 . 0 0 g 、 0 . 0 4 4 m o l) を、1 , 4 - ジオキサン (5 0 m L) に溶解し、ジ - tert - ブチルジカーボネート (1 0 . 4 m L 、 0 . 0 4 9 m o l) を、反応混合物に R T で滴加した。混合物を、同じ温度で一晩撹拌した。反応混合物を D C M で希釈し、N a H C O ₃ 溶液および N a C l 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて、表題化合物 (9 . 0 0 g 、 9 7 %) を淡黄色油として得、それを、さらに精製せずに使用した。L C / M S (方法 B) : R t 2 . 0 0 m i n 、 (M + N a) 2 3 3 。

20

【 0 1 9 4 】

9 b . 4 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 6 7】



30

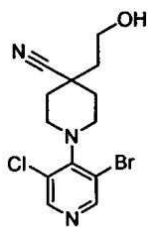
4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 . 0 0 g 、 9 . 5 1 m m o l) を、THF SeccoSolv (登録商標) (4 0 m L) に溶解した。 - 1 0 で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (T H F / エチルベンゼンに溶解した 1 . 0 6 M 溶液、1 3 . 5 m L 、 1 4 . 3 m m o l) を、滴加した。この溶液に、(2 - ブロモ - エトキシ) - tert - ブチル - ジメチル - シラン (3 . 0 9 m L 、 1 4 . 3 m m o l) を THF SeccoSolv (登録商標) (2 0 m L) に溶解した溶液を、 - 1 0 で滴加した。反応混合物を、R T へと温まるようにし、さらに 4 h 撹拌した。反応混合物を、水および E t O A c で処理し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。黄色油を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / D C M) によって精製して、表題化合物 (2 . 0 0 g 、 4 1 %) を無色油として得た。L C / M S (方法 B) : R t 3 . 6 2 m i n 、 (M + N a) = 3 9 1 。

40

【 0 1 9 5 】

9 c . 3 ' - ブロモ - 5 ' - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボニトリル

【化 6 8】



マイクロ波容器中で、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロ - ピリジン (5 1 5 m g 、 2 . 2 7 m m o l) を、N M P (6 m L) に溶解した。4 - [2 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t -
 ブチルエステル (1 . 1 0 g 、 2 . 2 7 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 9 4 m l 、 6 . 8 0 m m o l) を、R T で加えた。混合物を、2 2 0 °C で 2 h r 、マイクロ波照射下で撹拌した。暗褐色反応混合物を、1 0 0 m L の水および E t O A c (1 0 0 m L) で処理した。有機層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。併合した有機層を乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。油性残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H) によって精製して、表題化合物 (2 5 0 m g 、 7 0 % 純度、2 2 %) を白色固体として得た。L C / M S (方法 B) : R t 2 . 3 8 m i n 、(M + H) 3 4 4 / 3 4 6

10

【0 1 9 6】

さらに、シリル保護誘導体 3 ' - ブロモ - 4 - [2 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 5 ' - クロロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボニトリルを、3 4 % の収率 (3 5 0 m g) で単離した。L C / M S (方法 B) : R t 3 . 7 8 m i n 、(M + H) 4 5 8 / 4 6 0 。

20

【0 1 9 7】

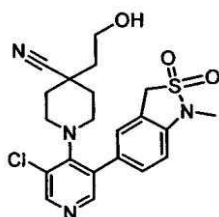
スクリーキャップガラス中で、3 - ブロモ - 4 - [2 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 5 ' - クロロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボニトリル (3 5 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) を、THF SeccoSolv (登録商標) (1 0 m L) に溶解し、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド三水合物 (3 9 7 m g 、 1 . 5 2 m m o l) を加えた。反応混合物を、R T で 1 5 h r 撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、油性残留物を E t O A c および水で処理した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固させた。茶色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H) によって精製して、表題化合物 (2 4 1 m g 、 9 2 %) において白色固体として得た。L C / M S (方法 B) : R t 2 . 3 9 m i n 、(M + H) 3 4 4 / 3 4 6 。

30

【0 1 9 8】

9 d . 5 ' - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 ' - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボニトリル 3

【化 6 9】



マイクロ波バイアル中で、3 ' - ブロモ - 5 ' - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニル - 4 - カルボニトリル (7 0 % 純度、1 2 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を、アセトニトリル (3 m L) に溶解した。1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサ

40

50

ボロラン - 2 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[c] イソチアゾール 2, 2 - ジオキシド (78.5 mg, 0.25 mmol)、炭酸ナトリウム溶液 0.5 M (1.02 mL、0.51 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (10.4 mg, 0.013 mmol) を、加えた。閉鎖したバイアルを、窒素で 2 回フラッシュし、120 でマイクロ波照射下で 1 hr 加熱した。反応混合物を、EtOAc および水で処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。茶色残留物を、分取 HPLC (MeCN / 水) によって精製して、表題化合物 (27.2 mg, 19%) をベージュ色固体として得た。

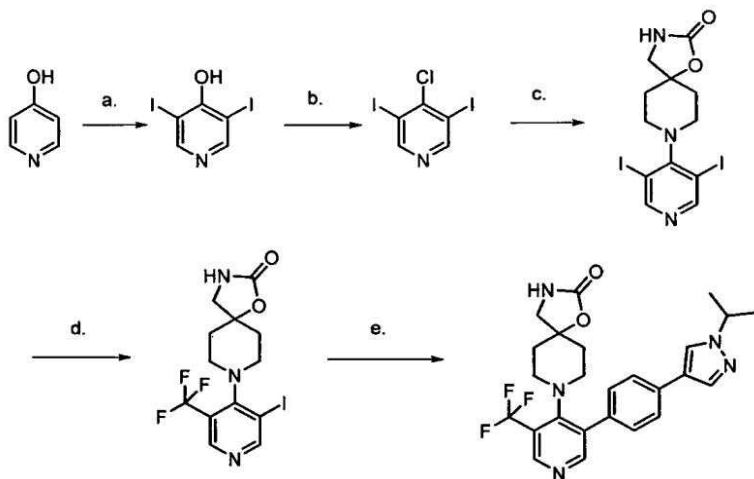
【0199】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.0, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58 (t, J=6.8, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.7, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 2.51 min, (M+H) 447.

【0200】

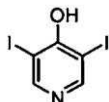
10. 8 - { 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2 - オン 38 の製造

【化70】



10 a. 3, 5 - ジヨード - ピリジン - 4 - オール

【化71】

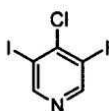


3 L の 3 つ口丸底フラスコ中に、1, 4 - ジヒドロピリジン - 4 - オン (50.0 g, 0.50 mol) および N - ヨードスクシンイミド (232 g, 1.00 mmol) を、アセトニトリル (1 L) に懸濁させた。反応混合物を 3 h 還流させた。混合物を氷浴で冷却し、次にろ過し、アセトニトリル (150 mL) で洗浄した。淡黄色固体を、60、減圧下で 15 hr 乾燥して、165 g (95%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。LC / MS (方法 B): Rt 1.34 min, (M + H) 348.

【0201】

10 b. 4 - クロロ - 3, 5 - ジヨード - ピリジン

【化72】



10

20

30

40

50

3 Lの3つ口丸底フラスコ中に、3, 5 - ジヨード - ピリジン - 4 - オール (150 g、432 mmol) を、DMF (1 L) に懸濁させた。この混合物に、70 で、ホスホリルクロリド (39.7 mL、432 mmol) を、滴加した (わずかに発熱反応)。

【0202】

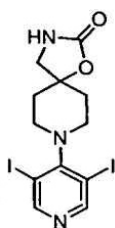
混合物を、95 に30 minさらに加熱した。暗褐色混合物をRTへと冷まし、6 Lの氷水中に注いだ。ベージュ色沈殿が、形成した。NaHCO₃を、もはやガス生成が観察されなくなるまでゆっくり加えた。固体をろ過し、水 (2 L) で洗浄した。残留物をアセトニトリル (800 mL) に懸濁させ、再びろ過した。残留物をアセトニトリル (100 mL) で洗浄し、60、減圧下で15 hr乾燥して、142 g (95%純度、85%) の黄色固体において得、それを、さらに精製せずに使用した。LC/MS (方法B) : Rt 3.06 min、(M+H)⁺ 366。

10

【0203】

10c. 8 - (3, 5 - ジヨード - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2 - オン

【化73】



20

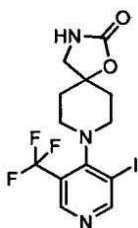
マイクロ波容器中で、4 - クロロ - 3, 5 - ジヨード - ピリジン (95%純度、1.00 g、2.63 mmol) および1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2 - オン酢酸塩 (0.68 g、3.15 mmol) を、NMP (10 mL) およびトリエチルアミン (1.10 mL、7.88 mmol) に懸濁させた。混合物を、マイクロ波照射下で8回、220 で2 hr攪拌した。混合物を、水 (1 L) 中に注いだ。得られた沈殿をろ過し、水 (100 mL) で洗浄した。それをDCM (80 mL) に再度溶解し、蒸発乾固させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製した。蒸発の後に得られた残留物を、DCM (15 mL) に懸濁させ、ジエチルエーテル (50 mL) で希釈した。沈殿をろ別し、ジエチルエーテル (30 mL) で洗浄した。それを、60、減圧下で3 hr乾燥して、表題化合物 (2.12 g、20%) において白色固体として得た。LC/MS (方法B) : Rt 2.19 min、(M+H)⁺ 486。

30

【0204】

10d. 8 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2 - オン

【化74】



40

フッ化銀 (I) (281 mg、2.21 mmol) を含むSchlenckバイアルを、蒸散させ、窒素で3回パーズした。DMF (35 mL) および(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (98%、0.40 mL、2.65 mmol) を、RTで加え、得られた茶色懸濁液を、RTで15 min攪拌した。微細な粉末の銅 (粒子サイズ < 63 μm、212 mg、3.33 mmol) を加え、得られた暗赤色懸濁液を、RTでさらに3 hr攪拌した。反応混合物は緑色に変化し、銀色沈殿が容器の壁上で形成した。8 - (3, 5 - ジヨード - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2

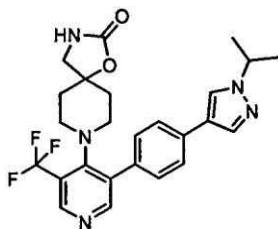
50

-オン (1.00 g、1.99 mmol) を加え、懸濁液を 90 で 3 h 撹拌した。緑色懸濁液を DMF (20 mL) で希釈し、セライトでろ過し、DMF (5 mL) で洗浄した。濾液を蒸発乾固させた。得られた残留物を、DCM (5 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (25 mL) で処理した。得られたオレンジ色沈殿をろ過し、ジエチルエーテル (8 mL) で洗浄した。沈殿を廃棄した。濾液を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によってさらに精製して、表題化合物 (498 mg、46%) をオレンジ色油性結晶として得た。LC/MS (方法 B): Rt 2.58 min、(M+H) 428。

【0205】

10e. 8 - { 3 - [4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン 38

【化75】



マイクロ波容器中で、1 - イソプロピル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール (144 mg、0.46 mmol)、(1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) - パラジウム (II) 塩化物 (8.49 mg、0.01 mmol) および 8 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン (124 mg、0.23 mmol) を、アセトニトリル (4 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム溶液 (0.5 M、1.38 mL、0.69 mmol) を加えた。バイアルを閉鎖し、脱気し、窒素で流し、マイクロ波照射下、120 で 1 h 撹拌した。混合物をアセトニトリル (5 mL) で希釈し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製した。純粋な固体を、1 N HCl (2 mL) に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物の塩酸塩 (45.4 mg、38%) を黄色結晶性油として得た。

【0206】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.1, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1, 2H), 4.52 (hept, J=6.7, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.7, 6H). LC/MS (方法 C): Rt 1.03 min, (M+H) 486.

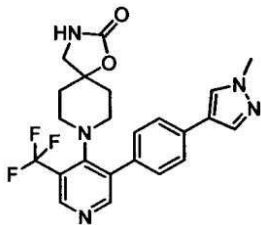
【0207】

この手順に従って、化合物 35 および 45 を、重要な中間体 1 - メチル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールまたは boc - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン および 1 - メチル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールをそれぞれ使用して合成した。

【0208】

8 - { 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン 35

【化 76】



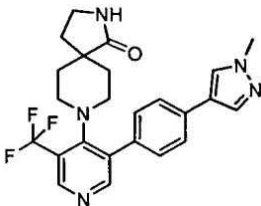
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 1.70 - 1.56 (m, 4H). LC/MS (方法 B): Rt 1.98 min, (M+H) 458.

10

【0209】

8 - { 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル } - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 45

【化 77】



20

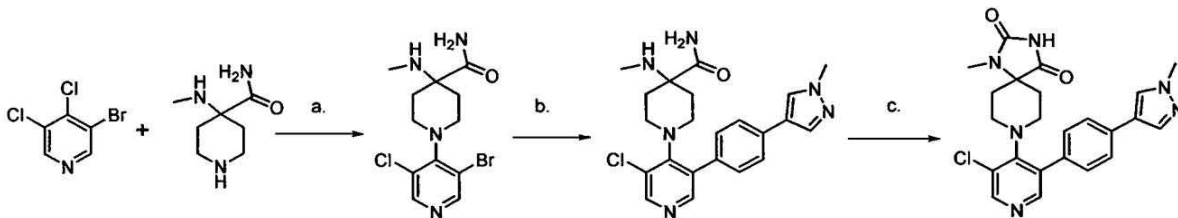
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.8, 2H), 1.63 (td, J=12.4, 4.1, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 2H). LC/MS (方法 C): Rt 0.93 min, (M+H) 456.

【0210】

11 . 8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 1 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 , 4 - ジオン 49 の製造

30

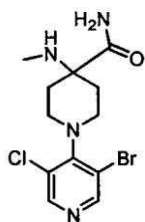
【化 78】



11 a . 3' - ブロモ - 5' - クロロ - 4 - メチルアミノ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4'] ピピリジニル - 4 - カルボン酸アミド

40

【化 79】



マイクロ波容器中で、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロ - ピリジン (400 mg、1 . 76 mmol) を、NMP (5 mL) に溶解した。4 - メチルアミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド (416 mg、2 . 64 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 73 m

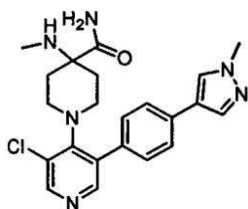
50

L、5.29 mmol)を、加えた。閉鎖したバイアルを、220 で1hr、マイクロ波照射下で撹拌した。茶色の反応混合物を、水で処理した。結晶が生成しなかったので、混合物を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、表題化合物(467 mg、72%)を薄茶色固体として得た。LC/MS(方法B): Rt 1.24 min、(M+H) 347/349。

【0211】

11b. 5'-クロロ-4-メチルアミノ-3'-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-カルボン酸アミド

【化80】

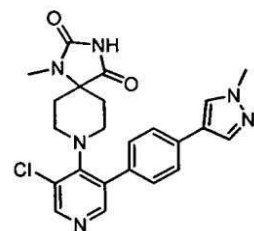


マイクロ波容器中で、3'-ブromo-5'-クロロ-4-メチルアミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-カルボン酸アミド(233 mg、0.637 mmol)および1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール(300 mg、0.96 mmol)を、アセトニトリル(5 mL)に溶解した。炭酸ナトリウム溶液(0.5 M、2.60 mL、1.27 mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド、99%(47.0 mg、0.064 mmol)を、加えた。閉鎖したバイアルを、120 で1hr、マイクロ波照射下で撹拌した。反応混合物を、減圧下で蒸発乾固させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、表題化合物(59.3 mg、21%)をベージュ色固体として得た。LC/MS(方法B): Rt 1.33 min、(M+H) 425。

【0212】

11c. 8-{3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル}-1-メチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン 49

【化81】



スクリーキャップ容器中で、5'-クロロ-4-メチルアミノ-3'-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-カルボン酸アミド(20.0 mg、0.047 mmol)を、THF SeccoSolv(登録商標)(3 mL)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(16.0 μL、0.094 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(7.63 mg、0.047 mmol)を加え、反応混合物を60 で15hr撹拌した。変換は、LC/MSによって観察されなかった。反応混合物に、固体水素化ナトリウム(パラフィン油に懸濁させた60%懸濁液、4.52 mg、0.113 mmol)を加え、反応混合物をRTで3日間撹拌した。7%の変換が、LC/MSによって観察された。追加的な水素化ナトリウム(パラフィン油に懸濁させた60%懸濁液、5.00 m

10

20

30

40

50

g、0.125 mmol) および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (4.00 mg、0.025 mmol) を加え、撹拌を 70 で 15 hr 継続した。反応混合物を蒸発乾固させた。水をゆっくり加えた。混合物を蒸発させ、次に分取 HPLC (MeCN / 水) によって精製して、表題化合物 (4.04 mg、16%) において白色の、けばのある (fuffy) 固体として得た。

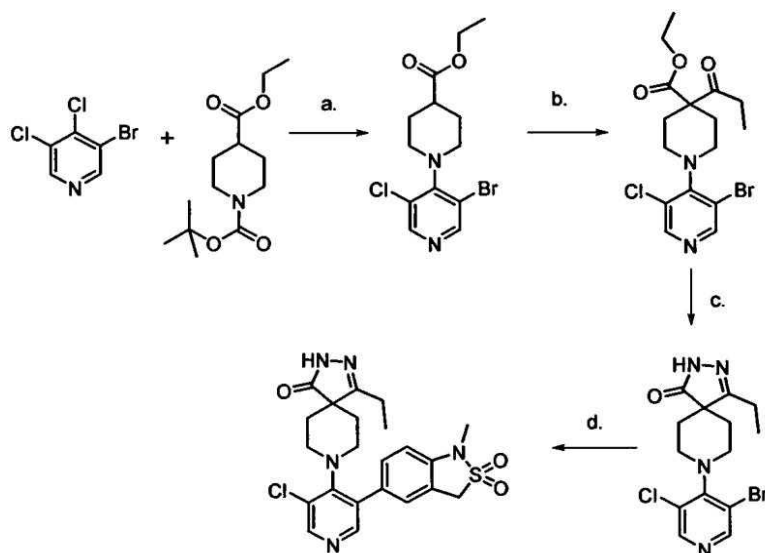
【0213】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.56 (d, J=13.1, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 1.88 min, (M+H) 451.

【0214】

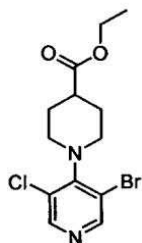
12. 8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - エチル - 2, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 1 - オン 52 の製造

【化82】



12 a. 3' - ブロモ - 5' - クロロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 4'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化83】



マイクロ波容器中で、3 - ブロモ - 4, 5 - ジクロロ - ピリジン (1.00 g、4.41 mmol) および 1 - boc - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (99%、1.68 mL、6.61 mmol) を、NMP (10 mL) に溶解した。トリエチルアミン (1.83 mL、13.2 mmol) を加え、マイクロ波照射下、220 で 1 hr 撹拌した。撹拌している間、混合物を水 (200 mL) 中に注いだ。生成物を、EtOAc (2 x 250 mL) で抽出した。有機層を併合し、水 (2 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、蒸発乾固させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc) によってさらに精製して、450 mg (29%) の表題化合物を無色油として得た。LC / MS (方法 B): Rt 2.77 min, (M+H) 347.

【0215】

10

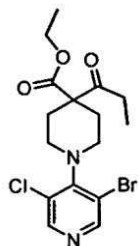
20

30

40

50

12b. 3'-ブromo-5'-クロロ-4-プロピオニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル
【化84】



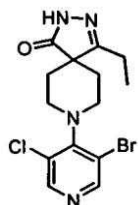
10

Schlenk管中に、3'-ブromo-5'-クロロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル(450mg、1.29mmol)を、THF SeccoSolv(登録商標)(10mL)に溶解した。混合物を、0℃に冷却し、THF SeccoSolv(登録商標)(10mL)に懸濁させたリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、20%(1.34mL、1.20mmol)を、シリンジを介して15minにわたって0℃で加えた。20min後、塩化プロピオニル(149μL、1.68mmol)を、RTで加えた。混合物を、RTで15hr攪拌し、その後追加的部分の塩化プロピオニル(149μL、1.68mmol)をRTで加えた。攪拌を、同じ温度で1hr継続した。混合物をMeOH(10mL)で反応停止し、蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、表題化合物(80%純度、35.7mg、6%)を無色油として得た。LC/MS(方法B): Rt 2.95min、(M+H)⁺ 403。

20

【0216】

12c. 8-(3'-ブromo-5'-クロロ-ピリジン-4-イル)-4-エチル-2,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン
【化85】



30

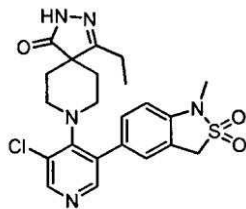
マイクロ波容器中に、3'-ブromo-5'-クロロ-4-プロピオニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、80%(35.7mg、0.09mmol)を、1-ブタノール(2mL)に溶解し、水酸化ヒドラジニウム(2.00mL)を加え、混合物を、100℃で1hr、マイクロ波照射下、攪拌した。混合物を蒸発乾固させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、表題化合物(16.0mg、49%)を無色油として得た。LC/MS(方法B): Rt 2.27min、(M+H)⁺ 371。

【0217】

40

12d. 8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-エチル-2,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン 52

【化 8 6】



マイクロ波容器中で、1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド (26 . 6 mg、0 . 09 mmol) および (1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) - パラジウム (II) 二塩化物 (1 . 59 mg、0 . 002 mmol) を、DMF (2 mL) に懸濁させた。この懸濁液に、DMF (2 mL) および炭酸ナトリウム溶液 (0 . 5 M、0 . 26 mL、0 . 13 mmol) に溶解した 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - エチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン (16 . 0 mg、0 . 04 mmol) を、加えた。バイアルを閉鎖し、脱気し、窒素で流し、120 で 1 hr、マイクロ波照射下で撹拌した。混合物を DMF (5 mL) で希釈し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗製残留物を、分取 HPLC (MeCN / 水) によって精製して、表題化合物 (10 . 8 mg、43 %) を白色固体として得た。

【 0 2 1 8 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 11.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.0, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.24 (q, J=7.3, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2, 3H). LC/MS (方法 B): Rt 1.97 min, (M+H) 474.

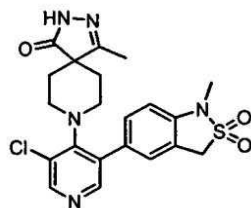
【 0 2 1 9 】

この手順によって、それぞれ重要な中間体、塩化アセチルを塩化プロピオニルの代わりに、および 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾールを 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシドの代わりに使用して、化合物 41 および 54 を合成した。

【 0 2 2 0 】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン 41

【化 8 7】



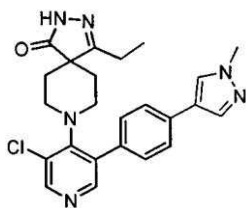
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H). LC/MS (方法 A): Rt 1.62 min, (M+H) 460.

【 0 2 2 1 】

8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 4 - エチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ

- 3 - エン - 1 - オン 5 4

【化 8 8】

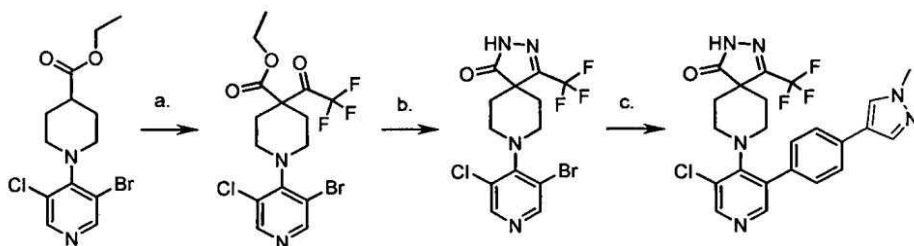


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10.96 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.22 (q, J=7.3, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.3, 3H). LC/MS (方法 B): Rt 2.04 min, (M+H) 449.

【 0 2 2 2】

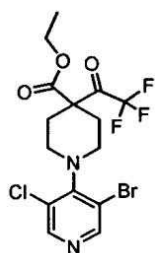
1 3 . 8 - { 3 - クロロ - 5 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピリジン - 4 - イル } - 4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン 5 9 の製造

【化 8 9】



1 3 a . 3' - ブロモ - 5' - クロロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4'] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化 9 0】



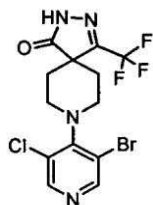
3' - ブロモ - 5' - クロロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4'] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 . 9 0 g , 5 . 4 7 m m o l) を、THF SeccoSolv (登録商標) (3 5 m L) に溶解した。混合物を 0 に冷却し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (2 0 % 純度、6 . 6 7 m L , 7 . 1 1 m m o l) を、0 で 3 0 m i n にわたって滴加した。2 0 m i n 後、無水トリフルオロ酢酸 (1 . 1 4 m L , 8 . 2 0 m m o l) を、加えた。反応混合物を、0 で 2 h r および R T でさらに 1 5 h r 撈拌した。混合物を M e O H (1 5 m L) で希釈し、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。粗製残留物を E t O A c (1 5 0 m L) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / E t O A c) によってさらに精製して、3 5 0 m g (1 4 %) の表題化合物を無色油として得た。LC / MS (方法 B) : R t 2 . 6 9 m i n , (M + H) 3 4 7 / 3 4 9 .

【 0 2 2 3】

1 3 b . 8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメ

チル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン

【化 9 1】



マイクロ波容器中で、3'-ブromo-5'-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル(350mg、0.47mmol)を、1-ブタノール(3mL)に溶解し、水酸化ヒドラジニウム(2mL)を加え、反応混合物を100℃で1hr、マイクロ波照射下で撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、粗製残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc)によって精製して、表題化合物(180mg、92%)を白色固体として得た。LC/MS(方法B): Rt 2.45min、(M+H)⁺ 411/413。

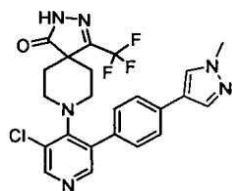
10

【0224】

13c. 8-{3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル}-4-トリフルオロメチル-2,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン 59

20

【化 9 2】



マイクロ波容器中で、1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾール(62.1mg、0.22mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-パラジウム(II)二塩化物(5.38mg、0.01mmol)および8-(3-ブromo-5-クロロ-ピリジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-2,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン(60.0mg、0.15mmol)を、DMF(4mL)に溶解し、炭酸ナトリウム溶液(0.5M、0.58mL、0.29mmol)を加えた。バイアルを閉鎖し、脱気し、窒素でフラッシュし、120℃で1hr、マイクロ波照射下で撹拌した。反応混合物をアセトニトリル(5mL)で希釈し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗製残留物を、分取HPLC(MeCN/水)によって精製して、TFA塩として25.0mg(28%)の表題化合物を白色固体として得た。

30

【0225】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 12.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J=0.8, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H). LC/MS (方法B): Rt 2.26 min, (M+H)⁺ 489.

40

【0226】

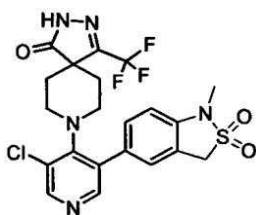
この手順に従って、化合物58および61を、1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾールをそれぞれ1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]イソチアゾール2,2-ジオキシドまたは1-メチル-1H-インダゾール-5-ボロン酸で置き換えることにより合成した。

50

【 0 2 2 7 】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] イソチアゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン 5 8

【 化 9 3 】



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 12.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.0, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 2.22 min, (M+H) 514.

【 0 2 2 8 】

8 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 3 - エン - 1 - オン 6 1

【 化 9 4 】



20

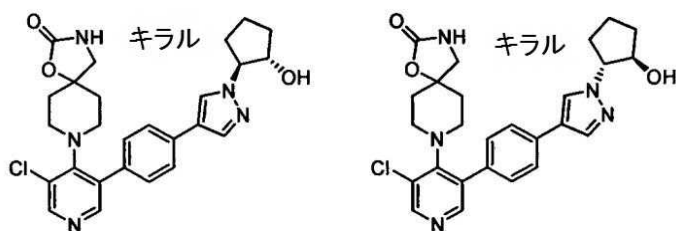
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 12.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 - 8.10 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.6, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 1.6, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H). LC/MS (方法 B): Rt 2.19 min, (M+H) 463.

30

【 0 2 2 9 】

1 4 . 8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - ((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン 6 2 および 8 - (3 - クロロ - 5 - { 4 - [1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル } - ピリジン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン 6 3 の製造

【 化 9 5 】



40

MeOH (1 mL) に溶解した 4 2 . 6 mg (0 . 0 8 5 mmol) のラセミ混合物を、含まれた鏡像異性体的に純粋な物質に、40 μL / ラン部分でのキラル HPLC によって分離して、62 としての 1 4 . 4 mg (3 4 %) の淡黄色結晶、および 63 としての 1 4 . 3 mg (3 4 %) の淡黄色結晶で、組み合わせで得た。HPLC / MS (キラル): Rt 8 . 7 8 min (以下の方法、6 2)、Rt 1 1 . 2 1 min (以下の方法、6

50

3)。

機器：SFC Berger Minigram；カラム：ChiralPak AD-H；溶離剤：CO₂ / MeOH + 0.5% ジエチルアミン 60 : 40、アイソクラチック；流量：5 mL / min；検出：220 nm。

【0230】

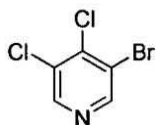
62: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 5.09 (d, J=5.0, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 1H). LC/MS: Rt 1.80 min, (M+H) 494. 63: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 5.10 (d, J=4.9, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 6H), 1.61 - 1.53 (m, 1H).

【0231】

化合物 A の製造

3 - プロモ - 4 , 5 - ジクロロピリジン A 1

【化96】



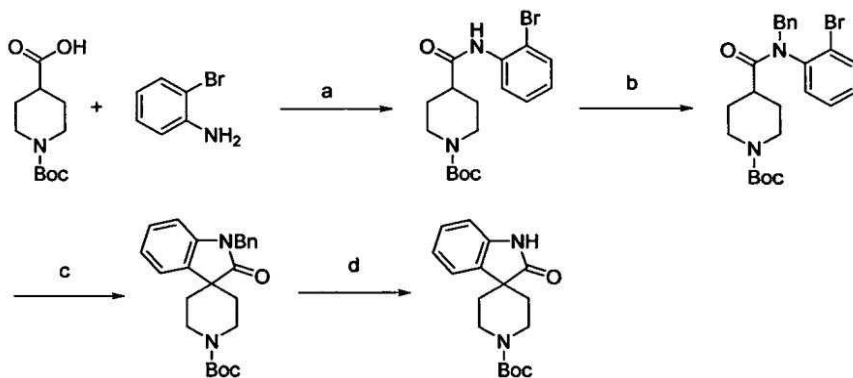
nブチルリチウム (hex 中 1.6 M、7.15 mL、11.43 mmol) を、ジイソプロピルアミン (1.689 mL、11.95 mmol) を THF (30 mL) に溶解した溶液に、-78 で加えた。反応物を 30 min 攪拌し、次に THF (10 mL) 中の 3 - プロモ - 5 - クロロピリジン (2 g、10.39 mmol) を、7 min にわたって滴加した。反応物を 45 min 攪拌し、黄色 / 茶色懸濁液を得た。THF (7 mL) 中のヘキサクロロエタン (4.92 g、20.79 mmol) を、-78 で加え、暗褐色反応混合物を、-78 で 75 min 攪拌した。冷却槽を取り外し、茶色懸濁液を RT へと温まるようにした (約 30 min)。クリアな茶色溶液を、次に sat. aq. NH₄ Cl (100 mL) で反応停止し、水層を、エーテル (3 x 70 mL) で抽出した。併合した有機層を、水 (2 x 100 mL) およびブライン (70 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗製物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / CyHex 1 : 4 ~ 1 : 3、粗製、溶離剤に可溶) によって精製して、生成物 (2.05 g、87%) を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LCMS (方法 E): Rt 3.01 min, (M+H) 225/227.

【0232】

置換ピペリジン (B) の製造

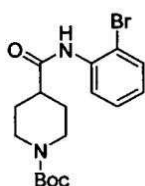
1. 2 - オキソスピロ [インドリン - 3 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【化 97】



1 a . 4 - ((2 - ブロモフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 98】



E D C I (1 . 5 6 8 g 、 8 . 1 8 m m o l) を、1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 2 5 g 、 5 . 4 5 m m o l)、2 - ブロモアニリン (0 . 9 3 8 g 、 5 . 4 5 m m o l) および D M A P (0 . 1 3 3 g 、 1 . 0 9 0 m m o l) を D C M (2 0 m L) に溶解した溶液に加えた。反応を R T で 2 4 h r 攪拌した。より多量の 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を加え (3 0 0 m g)、反応物を R T でさらに 2 4 h 攪拌した。合計で 4 8 h r 後、反応混合物を D C M (1 5 0 m L) で希釈し、水性 H C l (0 . 5 M 、 7 5 m L)、水 (7 5 m L)、N a H C O ₃ (7 5 m L) およびブライン (7 5 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を少量のクロロホルムに溶解し、等しい容積の C y H e x で希釈した。生成物をシリカゲルカラム上に満たし、E t O A c / C y H e x (1 : 1 0 ~ 1 : 5) + 1 % E t ₃ N で溶出させて、表題化合物を白色固体 (1 . 5 g 、 7 2 %) として得た。

【0233】

¹H NMR (500 MHz, C D C l ₃) ppm = 8.35 (d, J=8.1, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.4, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.98 (ddd, J=8.1, 7.5, 1.6, 1H), 4.20 (bs, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.47 (tt, J=11.6, 3.8, 11.6, 1H), 1.97 (bd, J=12.1, 2H), 1.75 (dq, J = 4.3, 12.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0234】

1 b . 4 - (ベンジル (2 - ブロモフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 99】



水素化ナトリウム (0 . 1 8 8 g 、 4 . 7 0 m m o l) を D M F (1 0 m L) に懸濁させた攪拌し、冷却した懸濁液に、D M F (1 0 m L) に溶解した 4 - ((2 - ブロモフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 5 g 、 3 . 9

10

20

30

40

50

1 mmol)を加えた。反応混合物を、0 で15 minおよびRTで30 min 撪拌した。この時点において、沸騰が停止し、反応混合物を0 に冷却した。臭化ベンジル (0.562 mL、4.70 mmol)を加え、溶液をRTへとゆっくりと温まるようにした。2 hr 後、反応は完了した。水を、反応混合物に注意深く加え、白色スラリーを得た。スラリーを水 (250 mL) 中に注ぎ、エーテル (3 x 100 mL) で抽出した。併合した有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / CyHex 1 : 10 ~ 1 : 5) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (1.63 g、88%)。

【0235】

10

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.71 (dd, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.27-7.15 (m, 7H), 6.76 (dd, J=7.5, 1.7, 1H), 5.63 (d, J=14.3, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.98 (d, J=14.3, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.37 (bs, 1H), 2.07 (tt, J=11.3, 3.9, 1H), 1.86 (ddd, J=15.8, 12.8, 4.4, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.51 (d, J=12.9, 1H), 1.43 (s, 9H). No LCMS found

【0236】

1c. 1 - ベンジル - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル

【化100】



20

ナトリウム tert - ブトキシド (0.469 g、4.88 mmol)、酢酸パラジウム (0.037 g、0.163 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (0.046 g、0.163 mmol) を、丸底フラスコ中に投入し、空気を3つの真空/窒素サイクルによって除去した。ジオキサン (23 mL) を加え、5 min 撪拌した後に、4 - (ベンジル (2 - ブロモフェニル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.54 g、3.25 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶解した溶液を、加えた。反応を60 に3 hr 加熱し、その後RTへと冷ました。反応を飽和アンモニア水中に注ぎ、エーテル (3 x 60 mL) で抽出した。併合した有機層を、ブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / CyHex 1 : 40 ~ 1 : 3) による精製によって、表題化合物がクリーム白色固体として得られた (674 mg、53%)。

30

【0237】

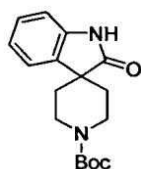
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.33-7.29 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.17 (dt, J = 7.7, 1.2, 1H), 7.03 (dt, J=7.6, 1.0, 7.6, 1H), 6.74 (d, J=7.8, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.90 (ddd, J =13.0, 9.0, 3.8, 2H), 3.82 (bs, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.30 min - 293 (M-Boc+H)⁺ (HPLC 方法 E)。

40

【0238】

1d. 2 - オキソスピロ [インドリン - 3, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル

【化101】



50

アンモニア (1 7 m L) を、 1 0 0 m L の 3 つ口フラスコ中、 - 7 8 で窒素雰囲気下で凝縮させた。ナトリウム (1 7 3 m g 、 7 . 5 3 m m o l) 金属を加え、混合物を - 7 8 で 5 分間撹拌した。tert - ブチル - 1 - ベンジル - 2 - オキソスピロ [インドリン - 3 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート (6 3 3 m g 、 1 . 6 1 3 m m o l) を T H F (3 . 5 m L) に溶解した溶液を、混合物に加え、得られた溶液を、 1 h 撹拌した。反応を 5 . 5 m L の M e O H で反応停止し、過剰の N H ₃ を R T で一晩空気に開放させて蒸発させた。溶媒を蒸発させ、粗製の試料を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 E t O A c / C y H e x 1 : 3 ~ 1 : 1) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (3 9 7 m g 、 8 1 %) 。

【 0 2 3 9 】

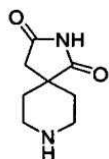
10

¹H NMR (500 MHz, C D C l ₃) ppm = 8.10 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.3, 1H), 7.23 (dt, J=7.7, 1.2, 1H), 7.04 (dt, J=7.6, 1.0, 1H), 6.91 (d, J=7.7, 1H), 3.86 (ddd, J=12.9, 8.8, 3.8, 2H), 3.82-3.72 (bs, 2H), 1.88 (td, J=13.3, 4.7, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). LC - MS (ESI, m/z) R_t = 2.96 min - 203 (M-Boc+H)⁺ (H P L C 方法 E) .

【 0 2 4 0 】

2 . 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジオンの製造

【 化 1 0 2 】



20

8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 , 3 - ジオン (1 . 2 g 、 4 . 6 5 m m o l) および濃酢酸 (0 . 2 6 6 m L 、 4 . 6 5 m m o l) をエタノール (2 0 m L) に懸濁させた懸濁液に、水酸化パラジウム (炭素上 2 0 w t % 、湿潤、 3 6 0 m g 、 4 . 6 5 m m o l) を加え、混合物を、 H ₂ 雰囲気下で R T で 2 4 h r 撹拌した。混合物を、セライトでろ過し、 E t O H および M e O H 中の 1 M N H ₃ で洗浄した。濾液を、 S C X 2 カートリッジ (D C M と共に投入、 D C M / M e O H 9 / 1 での副産物溶出、 D C M / M e O H / N H ₃ 9 / 1 / 0 . 0 1 での生成物の溶出) 上で濃縮して

30

精製して、生成物 (7 5 4 g 、 9 7 %) を白色固体として得た。

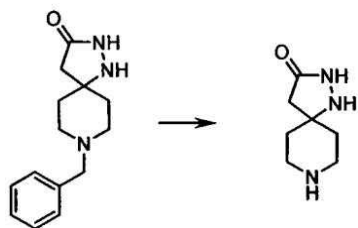
【 0 2 4 1 】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO) ppm = 2.86 (dt, J=12.5, 3.9, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 1.65 (td, J=12.5, 3.9, 2H), 1.41 (dd, J=12.5, 1.4, 2H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H⁺] C₈H₁₂N₂O₂, calc.169.0972, found 169.0971, R_t= 0.17 (H P L C 方法 E)

【 0 2 4 2 】

3 . 1 , 2 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンの製造

【 化 1 0 3 】



40

1 . 0 0 g (3 . 8 7 m m o l) の 8 - ベンジル - 1 , 2 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (9 5 %) を、 M e O H (1 0 m L) に溶解し、 0 . 5 0 g の P d / C (5 % 、 E 1 0 1 R) を、次に加え、反応混合物を、水素下、 R T で 1 5 h r 撹拌した。混合物をろ過し、溶媒を蒸発させて、 6 6 8 m g (1 0 0 %) の薄茶色油を得、それを、さらに精製せずに、次のステップに対して使用した。 LC / MS (方法 A) : R_t

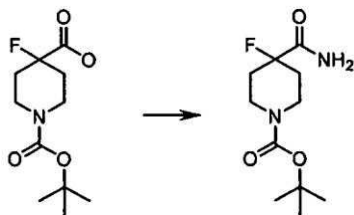
50

= 0.43 min、(M+H) 156。

【0243】

4. 4-カルバモイル-4-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化104】



10

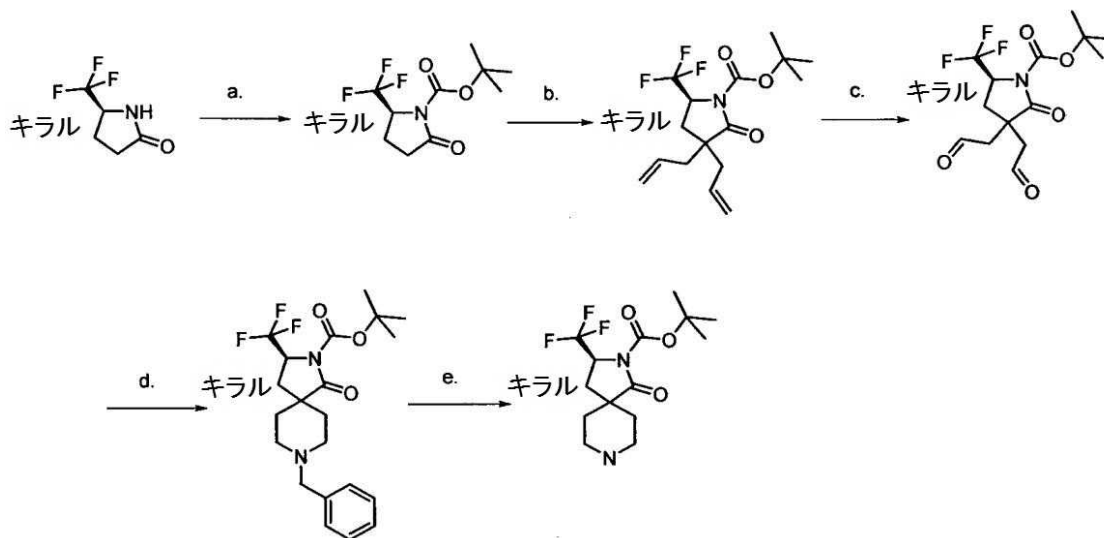
1-boc-4-フルオロ-4-ピペリジンカルボン酸(300mg、1.15mmol)をエチレングリコールジメチルエーテル(15mL)に溶解した溶液を、4-メチルモルホリン(0.13mL、1.15mmol)およびクロロギ酸イソプロピル(トルエンに溶解した1M溶液、1.38mL、1.38mmol)で、-15℃で処理した。10min攪拌した後に、アンモニア溶液(ジオキサン中0.5M、3.50mL、1.75mmol)を、加えた。反応混合物を、RTで18h攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をEtOAcに溶解し、1N NaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて、185mg(65%)の白色粉末を得た。生成物を、さらに精製せずに、次のステップに対して使用した。LC/MS(方法A): Rt = 1.79 min、(M+H) 173。

20

【0244】

5. (S)-1-オキソ-3-トリフルオロメチル-2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化105】

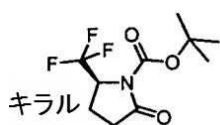


30

40

5a. (S)-2-オキソ-5-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化106】



(S)-5-トリフルオロメチル-ピロリジン-2-オン(4.02g、26.3mmol)およびトリエチルアミン(4.37mL、31.5mmol)を、DCM(15mL)に溶解した。この混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(6.88g、3

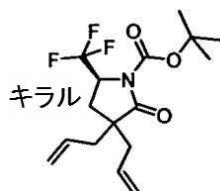
50

1.5 mmol) を DCM (20 mL) に溶解した溶液を、RT で 20 min 以内に滴加した。混合物を、RT でさらに 24 hr 攪拌した。反応混合物を、DCM で希釈し、水で、および次にブラインで 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。油性生成物は、RT へと冷ましたときに結晶化して、6.50 g (98%) の表題化合物を白色固体として得た。LC/MS (方法 A): Rt 2.13 min、(M + H - 56) 198。

【0245】

5b. (S) - 3, 3 - ジアリル - 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化107】

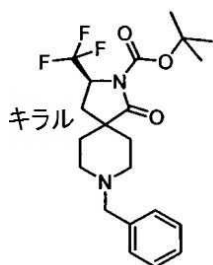


- 65 で窒素下で攪拌した THF SeccoSolv (登録商標) (100 mL) 中の (S) - 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.00 g, 11.7 mmol) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF に溶解した 1 M 溶液、29.3 mL, 29.3 mmol) を加えた。15 min 攪拌した後、1, 3 - ジメチル 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン (9.02 g, 70.4 mmol) および次に 3 - ブロモ - 1 - プロペン (7.09 g, 58.6 mmol) を、シリンジを介して加えた。- 60 で 30 min 攪拌した後に、温度を、- 30 にゆっくり上昇させ、反応混合物を、さらに 90 min 攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止し、DCM で抽出した。有機相を、水で 2 回、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾燥させた。黄色の粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc) によって精製して、2.58 g (65%) の表題化合物を無色油として得た。LC/MS (方法 A): Rt 2.72 min、(M + H - 56) 278。

【0246】

5c ~ d. (S) - 2 - オキソ - 3, 3 - ビス - (2 - オキソ - エチル) - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル / (S) - 8 - ベンジル - 1 - オキソ - 3 - トリフルオロメチル - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化108】



(S) - 3, 3 - ジアリル - 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.58 g, 7.74 mmol) を、DCM (60 mL) に溶解した。クリアな無色の溶液を、- 70 に冷却した (ドライアイス / iPrOH)。酸素 (75 l/h) を溶液に通過させ、オゾン発生器 (Fischer M503) を起動させた (15 min 後に淡青色溶液)。15 min 後、オゾン流を窒素によって置き換え、クリアな無色の溶液が得られ、トリフェニルホスフィンポリマーバウンド (200 ~ 400 メッシュ、~ 3 mmol/g, 5.20 g, 15.6 mmol) を加えた。ドライアイ

ス / i P r O H 浴を外し、溶液を R T で 1 h 放置して撹拌した。ポリマーをろ別し、濾液をさらに精製せずに、次のステップで直接使用した。L C / M S (方法 A) : R t 1 . 6 1 m i n 、 (M + H) 3 3 7 。

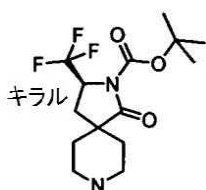
【 0 2 4 7 】

(S) - 2 - オキソ - 3 , 3 - ビス - (2 - オキソ - エチル) - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを D C M (1 0 0 m L) に溶解した粗製物質の溶液に、ベンジルアミン (9 0 0 m g 、 8 . 4 0 m m o l) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (1 . 3 8 m L 、 8 . 0 9 m m o l) およびモレキュラーシーブ (0 . 4 n m ビーズ、 1 . 5 0 g) を加え、溶液を 5 m i n 撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 . 9 0 g 、 2 3 . 1 m m o l) を加え、混合物を R T で 1 6 h 10
r 撹拌した。混合物を D C M で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルに懸濁させ、超音波処理して、白色沈殿を生成し、それをろ別し、乾燥して、 9 8 0 m g (3 1 % 、 2 ステップ) の表題化合物を白色固体として得た。L C / M S (方法 A) : R t 1 . 7 5 m i n 、 (M + H) 4 1 3 。

【 0 2 4 8 】

5 e . (S) - 1 - オキソ - 3 - トリフルオロメチル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 1 0 9 】



(S) - 8 - ベンジル - 1 - オキソ - 3 - トリフルオロメチル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (9 8 0 m g 、 2 . 3 8 m m o l) を、 M e O H (1 0 m L) および酢酸 (1 m L) に溶解した。 0 . 5 0 g の P d / C (5 %) を加え、反応混合物を水素下、 R T で 1 5 h r 撹拌した。

【 0 2 4 9 】

追加的な 0 . 5 0 g の P d / C (5 %) を加え、水素下での撹拌を 1 5 h r 継続した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を E t O A c に懸濁させ、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、混合物を E t O A c で 2 回抽出して、遊離塩基を得た。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させて、表題化合物 (5 1 2 m g 、 6 7 %) を淡黄色油として得た。L C / M S (方法 A) : R t 1 . 4 4 m i n 、 (M + H) 3 2 3 。

【 0 2 5 0 】

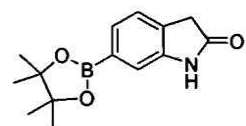
対応する鏡像異性体を、同じ経路を使用して、(R) - 5 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 2 - オンで開始して合成した。

【 0 2 5 1 】

ボロン酸エステル中間体 (D) の製造

1 . 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オンの製造

【 化 1 1 0 】



以下のように 4 つのマイクロ波バイアルをロードした : 6 - プロモインドリン - 2 - オン (5 0 0 m g 、 2 . 3 6 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (8 9 8 m g 、 3 . 50

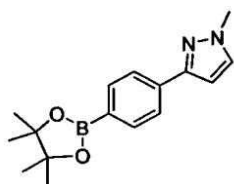
5.4 mmol)、酢酸カリウム(6.94 g、7.07 mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(96.0 mg、0.118 mmol)を、DME(17 mL)に溶解した。反応物を、80℃で一晩加熱した。4つのバイアルの内容物を、次に併合し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(2.27 g、75%、純度80%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm = 8.57 (bs, 1H), 7.48 (d, J=7.3, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.3, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.33 (s, 12H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.75 min - 260 (M+H)⁺ (HPLC方法E)。

【0252】

2. 1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾールの製造

10

【化111】



3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(500 mg、2.11 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(876 mg、3.45 mmol)、酢酸カリウム(621 mg、6.33 mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(86 mg、0.105 mmol)を、マイクロ波バイアル中に投入し、次にDME(15 mL)を加えた。反応混合物を、油浴中、80℃で一晩撹拌し、次に濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(551 mg、92%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.83 (d, J=8.3, 2H), 7.80 (d, J=8.3, 2H), 7.37 (d, J=2.2, 1H), 6.57 (d, J=2.2, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)⁺ (HPLC方法E)。

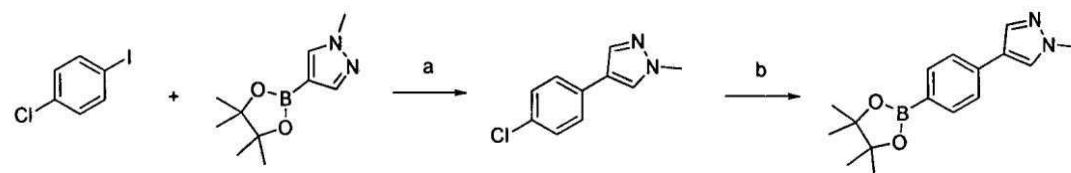
20

【0253】

3. 1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾールの製造

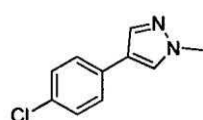
30

【化112】



3a. 4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

【化113】



40

1-クロロ-4-ヨードベンゼン(6.39 g、26.8 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(5.58 g、26.8 mmol)、炭酸ナトリウム(6.25 g、59.0 mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(2.20 g、2.68 mmol)をフラスコ中に投入し、次にTHF/H₂O 3/1(117 mL)の混合物を加えた。反応混合物を油浴中、80℃で一晩加熱した。次にそれを真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(3.80 g、74%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.72 (

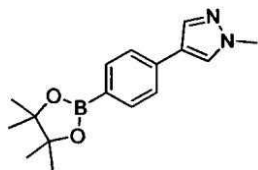
50

s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.7, 2H), 7.31 (d, J=8.7, 2H), 3.93 (s, 3H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.88 min - 193 (M+H)⁺ (HPLC 方法 E).

【0254】

3b. 1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール

【化114】



10

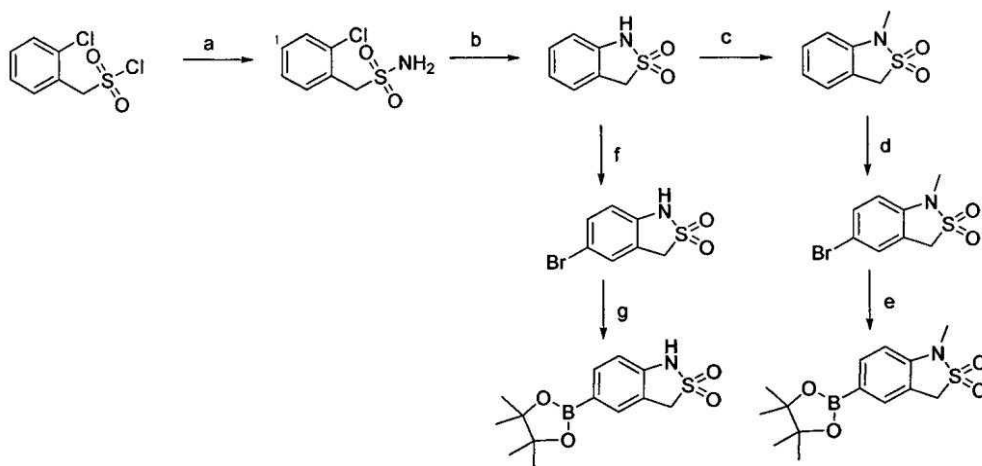
4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (3.30 g, 17.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.20 g, 20.6 mmol)、酢酸カリウム (5.00 g, 51.4 mmol)、Xphos (650 mg, 1.37 mmol) および Pd₂dba₃ (310 mg, 0.343 mmol) をフラスコ中に投入し、次にジオキサン (34.3 mL) を加えた。反応混合物を、油浴中、85 °C で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CyHex / EtOAc) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (3.9 g, 10% の 1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾールによって汚染された、補正した収率 75%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.79 (d, J=8.3, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (s, 12H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 3.06 min - 285 (M+H)⁺ (HPLC 方法 E).

20

【0255】

4. 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール 2,2-ジオキドおよび 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾール 2,2-ジオキドの製造

【化115】

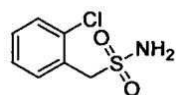


30

40

4a. (2-クロロフェニル)メタンスルホンアミド

【化116】



塩化 2-クロロベンジルスルホニル (1.86 g, 8.26 mmol) をアセトン (27 mL) に溶解し、次に水酸化アンモニウム (18.0 mL, 158 mmol) を加えた。反応物を RT で 2.5 hr 撹拌し、溶媒を蒸発させた。反応混合物を EtOAc で希釈し、水を加えた。2つの層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。併合した有機層を硫

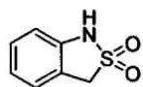
50

酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（D C M / E t O H）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た（1.50 g、88%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.66 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H); Rt = 1.77 min (HPLC方法 F)。

【0256】

4 b . 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2, 2 - ジオキシド

【化117】



10

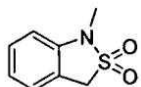
（2 - クロロフェニル）メタンスルホンアミド（450 mg、2.19 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（100 mg、0.109 mmol）、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリ - イソプロピルピフェニル（186 mg、0.438 mmol）および炭酸カリウム（605 mg、4.38 mmol）をマイクロ波バイアル中に投入し、THF（8.8 mL）を加えた。反応混合物を80℃で13 hr 攪拌し、その後 sat. NH₄Cl 溶液で反応停止した。次に溶媒を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー（CyHex / アセトン）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た（296 mg、80%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (td, J=7.6, 0.9, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 6.48 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H); Rt = 1.69 min (HPLC方法 F)。

20

【0257】

4 c . 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 2, 2 - ジオキシド

【化118】



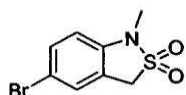
1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 2, 2 - ジオキシド（280 mg、1.655 mmol）および炭酸カリウム（229 mg、1.66 mmol）を DMF（5 mL）に懸濁させた懸濁液に、ヨードメタン（414 μL、6.62 mmol）を加えた。反応物を RT で 6 hr 攪拌し、次に sat. NH₄Cl 溶液で反応停止した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（CyHex / アセトン）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た（270 mg、89%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.02 (td, J=7.6, 1.0, 1H), 6.73 (d, J=8.0, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.14 (s, 3H); Rt = 2.07 min (HPLC方法 F)。

30

【0258】

4 d . 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 2, 2 - ジオキシド

【化119】



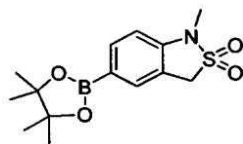
40

1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 2, 2 - ジオキシド（272 mg、1.49 mmol）を DMF（1.5 mL）に溶解し、次に N - ブロモスクシンイミド（264 mg、1.49 mmol）を加えた。反応混合物を RT で 4 h 攪拌した。水の添加の後、反応混合物を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（CyHex / アセトン）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た（330 mg、85%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.5, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.09 (s, 3H); Rt = 2.46 min (HPLC方法 E)。

【0259】

50

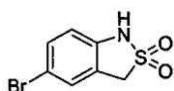
4 e . 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド
【化 1 2 0】



5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール - 2 , 2 - ジオキシド (2 6 7 m g 、 1 . 0 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (3 8 8 m g 、 1 . 5 3 m m o l) 、 酢酸カリウム (3 0 0 m g 、 3 . 0 6 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (4 2 . 0 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l) をマイクロ波バイアル中に投入し、D M E (7 . 4 m L) を加えた。反応物を、油浴中、8 0 で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (C y H e x / アセトン) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (2 9 0 m g 、 9 2 %) 。 ¹H NMR (500 MHz, C DCl₃) ppm = 7.80 - 7.77 (m , 1H) , 7.69 - 7.67 (m , 1H) , 6.71 (d , J=8.0 , 1H) , 4.32 (s , 2H) , 3.15 (s , 3H) , 1.33 (s , 12H) ; LC - MS (ESI , m/z) R_t = 2.82 min - 310 (M+H) ⁺ (H P L C 方法 E) .

【 0 2 6 0 】

4 f . 5 - ブロモ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド
【化 1 2 1】



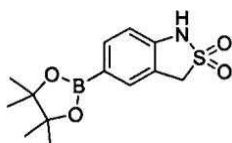
1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド (0 . 5 0 g 、 3 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 0 e q .) を、R T 、窒素雰囲気下で酢酸 (5 m L) に溶解した。

【 0 2 6 1 】

酢酸 (5 m L) 中の臭素 (0 . 4 5 g 、 3 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 0 e q .) を、5 分にわたって滴加し、反応混合物を 0 . 5 h 撹拌した。酢酸カリウム (0 . 2 8 g 、 3 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 0 e q .) を加え、反応混合物を濃縮して乾燥させた。残留物を 2 % N a H C O ₃ 溶液中に吸収させ、1 0 分間撹拌した。この溶液を、濃 H C l (2 . 5 m L) を使用して p H 2 に酸性化し、M T B E (5 0 m L) で抽出した。M T B E 層を、水 (5 0 m L) 、ブライン溶液 (2 5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮して、粗生成物を茶色固体として得た。粗生成物を、石油エーテル (1 0 m L) で粉末にし、ろ過して薄茶色固体 (H P L C 純度約 8 6 %) とし、これを 6 0 ~ 1 2 0 メッシュシリカゲル、溶離剤としての石油エーテル中の 1 5 % 酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、黄色固体 (H P L C 純度約 9 0 %) を得た。次に、得られた生成物をエタノール (5 m L) で粉末にし、ろ過し、乾燥して、表題化合物を淡黄色固体として得た (0 . 3 5 g 、 4 7 . 7 % 、 9 4 % 純度) 。

【 0 2 6 2 】

4 g . 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド
【化 1 2 2】



5 - ブロモ - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシド (5 0 0 m g 、 2 . 0 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (7 6 8 m g 、 3 . 0 2 m

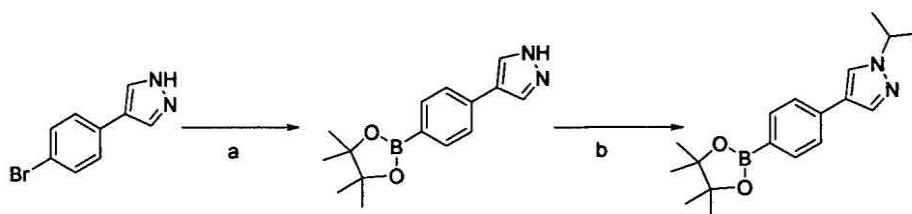
mol)、酢酸カリウム(593mg、6.05mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(82mg、0.10mmol)を、マイクロ波バイアル中に投入し、DME(14.6mL)を加えた。反応混合物を、80℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(CyHex/アセトン)によって精製して、表題化合物(580mg、23%のピナコールによって汚染された、補正した収率75%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.72 (d, J=7.9, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.33 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.67 min - 232 (M-SO₂+H)⁺ (HPLC方法E).

【0263】

5. 1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾールの製造

10

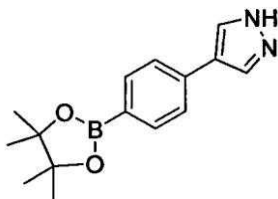
【化123】



5a. 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール

20

【化124】



4-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール(1.00g、4.48mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(1.70g、6.72mmol)、酢酸カリウム(1.32g、13.45mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(183mg、0.224mmol)をフラスコ中に投入し、DME(32.5mL)を加えた。反応物を、80℃で一晩加熱した。さらに170mgのPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂を加え、反応混合物を30h加熱した。水およびDCMの添加の後、水層をDCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製して、表題化合物(820mg、68%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, J= 8.2, 2H), 7.54 (d, J= 8.2, 2H), 1.38 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z) Rt = 2.94 min - 271 (M+H)⁺ (HPLC方法E).

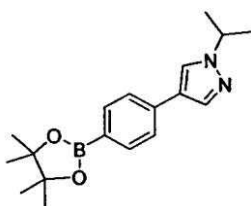
30

【0264】

5b. 1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール

40

【化125】



4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール(390mg、1.43mmol)をDMF(7.1

50

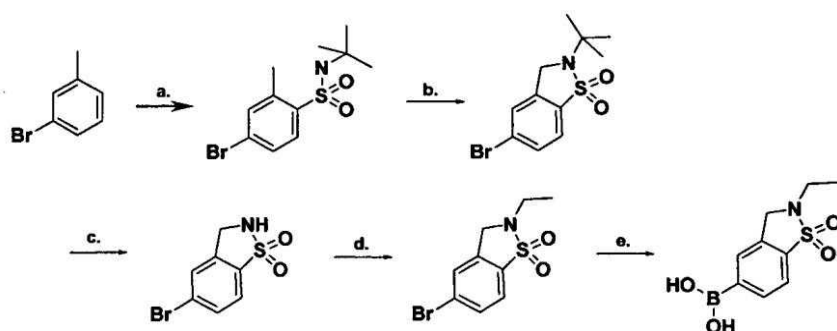
mL)に溶解した溶液に、炭酸カリウム(515mg、3.72mmol)および2-ヨードプロパン(180μL、1.80mmol)を加えた。反応物をRTで一晩撹拌した。さらに180μLの2-ヨードプロパンを加え、反応混合物をRTで1日間撹拌した。変換はこの段階で完了しておらず、したがってさらに360μLの2-ヨードプロパンを加え、反応混合物をRTで2日間撹拌した。次にそれをろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CyHex/EtOAc)によって精製して、表題化合物(150mg、34%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.2, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.2, 2H), 4.54 (septuplet, J=6.7, 1H), 1.56 (d, J=6.7, 6H), 1.37 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.20 min - 313 (M+H)⁺ (HPLC方法E).

10

【0265】

6. ジヒドロキシボリル-2-エチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシドの製造

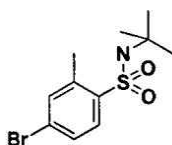
【化126】



20

6a. 4-ブロモ-N-(tert-ブチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【化127】



無水DCM(50mL)に溶解した3-プロモトルエン(3.55mL、29.2mmol)を含む、N₂下の100mLの3つ口フラスコ中に、-20℃(CH₃CNを有するドライアイス浴)で、クロロスルホン酸(13.7mL、205mmol)を15minにわたって滴加した。反応混合物をN₂雰囲気下、0℃で2hrおよびRTで4hr撹拌した。反応混合物を氷上に注意深く注ぎ、得られた懸濁液をDCM(3×80mL)で抽出した。併合した有機相を低温飽和ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、50mLに到達するまで濃縮した。無水DCM(30mL)に溶解したトリエチルアミン(4.27mL、30.7mmol)およびtert-ブチルアミン(3.23mL、30.7mmol)を含む、N₂下の100mLの3つ口フラスコ中に、RTで、上で製造した塩化スルホニルの溶液を加えた。添加は、温度を20℃より低く保って20分にわたって行った。反応混合物をRTで15hr、完了するまで撹拌した。混合物をHCl(0.1N、100mL)、NaHCO₃の飽和溶液およびブラインで洗浄した。次に、有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物(8.09g、90%)を帯黄色固体として得た。

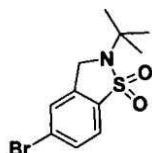
30

40

【0266】

6b. 5-ブロモ-2-tert-ブチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシド

【化 1 2 8】



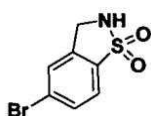
CHCl₃ (40 mL) 中の 4 - ブロモ - N - (t e r t - ブチル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド (8 . 0 9 g 、 2 6 . 4 m m o l) を含む 1 5 0 m L フラスコ中に、RT で、N - ブロモスクシンイミド (4 . 7 0 g 、 2 6 . 4 m m o l) を 1 ポーションで、続いて、' - アゾイソブチロニトリル (8 6 . 8 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を加えた。反応混合物を、還流で 1 6 h r 撹拌した。濃縮および MeOH (4 0 m L) での希釈の後、水酸化ナトリウム (2 . 1 1 g 、 5 2 . 8 m m o l) を加え、反応混合物を、RT で激しいかき混ぜの下で 3 h r 撹拌した。混合物を水中に注ぎ、得られた懸濁液をろ過して、白色固体を得、それをジエチルエーテルで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、表題化合物 (1 . 7 2 g 、 2 1 . 4 %) を白色固体として得た。

10

【 0 2 6 7】

6 c . 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【化 1 2 9】



20

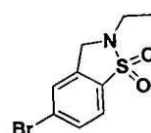
スクリーキャップバイアル中で、5 - ブロモ - 2 - t e r t - ブチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド (3 8 8 m g 、 1 . 2 8 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (6 m L) に溶解し、混合物を 5 0 で 1 6 h 撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、淡いベージュ色の残留物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘプタン / D C M) によって精製して、オフホワイト固体 (3 1 6 m g 、 1 . 2 8 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。R t = 2 . 0 6 3 m i n (H P L C 方法 B)

【 0 2 6 8】

30

6 d . 5 - ブロモ - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【化 1 3 0】



1 2 m L のスクリーキャップ容器中で、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド (3 1 6 m g 、 1 . 2 8 m m o l) を DMF (8 m L) に溶解し、炭酸カリウム (0 . 4 4 g 、 3 . 2 0 m m o l) およびヨードエタン (3 9 9 m g 、 2 . 5 6 m m o l) を加え、反応混合物を RT で 2 日間撹拌した。混合物を 5 0 m L の水で処理した。生成した白色沈殿を真空下でろ過し、水で洗浄した。固体を D C M に溶解し、相分離器によってろ過し、蒸発乾固させて、2 4 6 m g (6 0 %) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。R t = 2 . 4 7 7 m i n (H P L C 方法 B) 。

40

【 0 2 6 9】

6 e . 5 - ジヒドロキシボリル - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

【化 1 3 1】



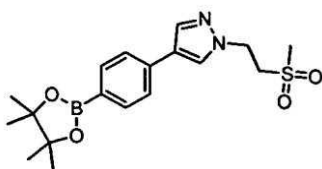
50 mL のスクリーキャップ容器中で、5 - ブロモ - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド (2 4 6 m g 、 0 . 8 9 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 5 m L) に溶解した。ビス (ピナコラト) ジボロン (3 3 9 m g 、 1 . 3 4 m m o l) 、酢酸カリウム (2 6 2 m g 、 2 . 6 7 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (7 2 . 7 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を加えた。赤色反応混合物を、70 で16 h 撹拌した。暗褐色反応混合物を、E t O A c で処理し、ろ過し、蒸発させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (n - ヘプタン / D C M) によって精製して、1 0 7 m g (4 5 %) の表題化合物を白色固体として得た。R t = 1 . 8 2 m i n (H P L C 方法 B) 。

10

【 0 2 7 0 】

7 . 1 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾールの製造

【化 1 3 2】



20

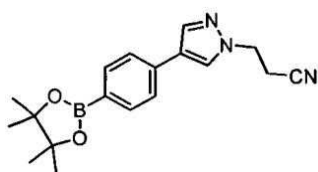
スクリーキャップ容器に、4 - ブロモ - 1 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール (5 0 6 m g 、 1 . 5 0 m m o l) 、炭酸カリウム (2 0 7 m g 、 1 . 5 0 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (3 0 . 7 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) 、アセトニトリル (1 0 m L) および水 (2 m L) を満たした。反応混合物を90 で1 h r 、マイクロ波照射下で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をアセトニトリルと共に超音波処理し、可溶性でない部分をろ別した。濾液を蒸発乾固させ、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / ヘプタン) によって精製して、1 0 8 m g (2 7 %) のオフホワイト生成物を約70%の推定純度で得た。L C / M S (方法 A) : R t = 2 . 3 0 m i n 、 (M + H) ⁺ 3 7 7 。

30

【 0 2 7 1 】

8 . 3 - { 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - ピラゾール - 1 - イル } - プロピオニトリルの製造

【化 1 3 3】



40

1 0 m L のスクリーキャップ容器に 3 - (4 - ブロモ - ピラゾール - 1 - イル) - プロピオニトリル (2 5 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール (8 4 2 m g 、 2 . 5 0 m m o l) 、炭酸カリウム (3 4 5 m g 、 2 . 5 0 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (5 1 . 0 3 m g ; 0 . 0 6 2

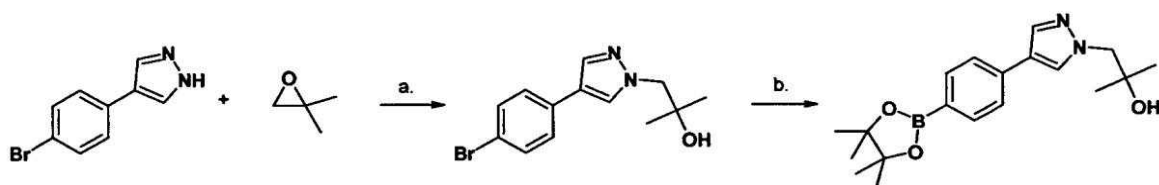
50

mmol ; 5.00 mol %) を満たし、次にアセトニトリル (10 mL) および水 (2 mL) を加えた。混合物を 120 で 1 hr、電子レンジ中で加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をアセトニトリル中で超音波処理し、可溶性でない部分をろ別した。濾液を蒸発させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン / DCM) によって精製して、117 mg (29%) の無色油を得た。

【0272】

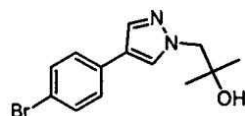
9. 2-メチル-1-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール

【化134】



9a. 1-[4-(4-ブromo-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール

【化135】

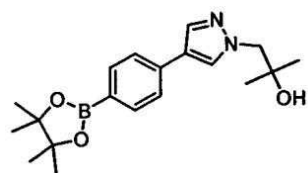


4-(4-ブromo-フェニル)-1H-ピラゾール (500 mg、2.24 mmol) を DMF (5 mL) に、肉厚反応管中で溶解した。炭酸カリウム (435 mg、3.14 mmol) および 2,2-ジメチル-オキシラン (0.40 mL、4.48 mmol) を加え、管をテフロン (登録商標) スクリューキャップで密閉し、100 に 15 h 加熱した。RT へと冷ました後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。併合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させて、639 mg (96%) の表題化合物を白色固体として得た。LC/MS (方法 B): Rt 2.17 min、(M+H) 295 / 297。

【0273】

9b. 2-メチル-1-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール

【化136】

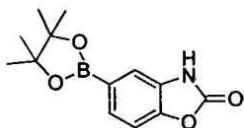


スクリューキャップガラス中で、1-[4-(4-ブromo-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール (639 mg、2.16 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.10 g、4.33 mmol)、酢酸カリウム (636 mg、6.48 mmol) および 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)二塩化物 (99%, 158 mg、0.22 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に懸濁させた。混合物を 70 で 15 hr 撹拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc) によって精製して、表題化合物 (280 mg、73% 純度、25%) を黄色固体として得た。LC/MS (方法 B): Rt = 2.37 min、(M+H) 243。

【 0 2 7 4 】

10 . 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オンの製造

【 化 1 3 7 】



5 - ブロモ - 2 - ベンゾキサゾリノン (200 mg、0.935 mmol)、ビス (ピナコール) ジボラン (309 mg、1.215 mmol)、酢酸カリウム (275 mg、2.80 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (153 mg、0.187 mmol) をマイクロ波バイアル中に投入した。ふたをしたバイアルを、高度の真空を使用して排気し、窒素でパージした (各々 3 回)。乾燥 THF (4 mL) を加え、混合物を高度の真空を使用することにより再び脱気し、再び窒素でパージした (各々 3 回)。混合物を、慣用的に、80 ° で 3 日間加熱し、その後それをセライトでろ過し、残留物を CHCl₃ / MeOH で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた茶色油をシリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、DCM / EtOH) によって精製して、生成物 (40 mg、16 %、純度 76 %) をビス (ピナコール) ジボランを含む淡黄色の粘性固体として得た。

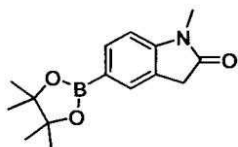
【 0 2 7 5 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.99 (bs, 1H), 7.62 (dd, J=8.0, 1.0, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.0, 1H), 1.36 (s, 12H). HRMS m/z (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₆BN₂O₄, calc 261.1281, found 261.1284, Rt = 2.89 min (HPLC 方法 E)。

【 0 2 7 6 】

11 . 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オンの製造

【 化 1 3 8 】

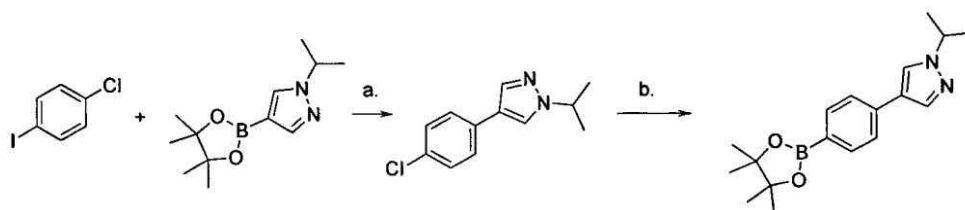


5 - ブロモ - 1 - メチルインドリン - 2 - オン (537 mg、2.375 mmol)、ビス (ピナコレート) ジボラン (987 mg、3.89 mmol)、酢酸カリウム (636 mg、6.48 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (88 mg、0.108 mmol) をマイクロ波バイアル中に投入し、DME (15.6 mL) を加えた。反応混合物を 80 ° で一晩加熱し、次いで濃縮した。粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (biotage、CyHex / EtOAc) によって精製して、生成物 (500 mg、85 %) を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm = 7.78 (d, J=7.7, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.7, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z) Rt = 2.90 min - 274 (M+H)⁺ (HPLC 方法 E)。

【 0 2 7 7 】

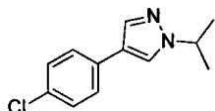
12 . 1 - イソプロピル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾールの製造

【化 1 3 9】



12 a . 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

【化 1 4 0】

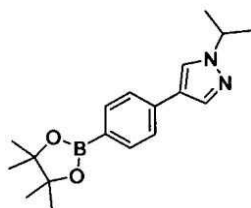


50 mL スクリューキャップジャー中に、1 - クロロ - 4 - ヨード - ベンゼン (500 mg、2.08 mmol) および 1 - イソプロピル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (500 mg、2.12 mmol) を、アセトニトリル (20 mL) に溶解した。炭酸ナトリウム溶液 (0.5 M、8.30 mL、4.15 mmol) および 1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) - パラジウム (II) 塩化物 DCM 複合体 (0.17 g、0.21 mmol) を、加えた。反応混合物を、90 で 1 hr 撹拌し、次にアセトニトリル (30 mL) で希釈し、ろ過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / DCM) によって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、379 mg (83 %) の薄茶色固体を得た。LC / MS (方法 B) : R_t 3.04 min、(M + H) 221。

【0278】

12 b . 1 - イソプロピル - 4 - [4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール

【化 1 4 1】



4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (379 mg、1.72 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (872 mg、3.43 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',4',6' - トリイソプロピルビフェニル (98 %、65.5 mg、0.14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (47.2 mg、0.05 mmol) および酢酸カリウム (506 mg、5.15 mmol) を、アセトニトリル (12 mL) に懸濁させた。容器を閉鎖し、脱気し、窒素でフラッシュした。反応混合物を、90 で 15 h 撹拌した。ビス (ピナコラト) ジボロン (872 mg、3.43 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',4',6' - トリイソプロピルビフェニル (98 %、65.5 mg、0.14 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (47.2 mg、0.05 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 2 日間、さらに撹拌した。次に混合物をアセトニトリル (15 mL) で希釈し、ろ過し、蒸発乾固させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / DCM) によって精製して、250 mg (47 %) の無色油を得た。LC / MS (方法 B) : R_t 3.29 min、(M + H) 313。

【0279】

1,2 - ジメチル - 4 - (4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール、1 - (オキセタン - 3 - イル

10

20

30

40

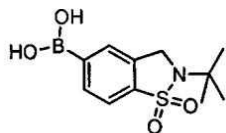
50

) - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールおよび 1 - シクロプロピル - 4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾールを、同じ手順を使用して合成した。

【 0 2 8 0 】

1 3 . 2 - t e r t - ブチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - ボロン酸の製造

【 化 1 4 2 】



10

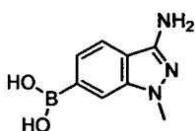
スクリーキャップ容器中で、5 - ブロモ - 2 - t e r t - ブチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキソ (5 0 0 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を、THF SeccoSolv (登録商標) (2 5 m L) に溶解した。ビス (ピナコラト) ジボロン (8 3 5 m g 、 3 . 2 9 m m o l) 、酢酸カリウム (4 8 4 m g 、 4 . 9 3 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (1 3 4 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を加え、赤色反応混合物を 7 0 ° で 1 5 h r 撹拌した。黒色反応混合物を E t O A c で処理し、ろ過し、減圧で蒸発乾固させた。暗褐色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / D C M) によって精製して、表題化合物 (4 4 2 m g 、 1 0 0 %) をオフホワイト固体として得た。L C / M S (方法 B) : R t = 2 . 0 4 m i n 、 (M + N a) ⁺ 2 9 2 .

20

【 0 2 8 1 】

1 4 . 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - ボロン酸の製造

【 化 1 4 3 】



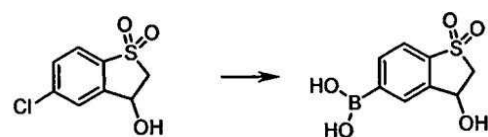
スクリーキャップ容器中で、3 - アミノ - 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール (1 0 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) をテトラヒドロフラン SeccoSolv (登録商標) (4 m L) に溶解した。ビス (ピナコラト) ジボロン (2 2 5 m g 、 0 . 8 9 m m o l) 、酢酸カリウム (1 3 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (3 6 . 1 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l) を加え、赤色反応混合物を 7 0 ° で 3 日間撹拌した。暗い色の反応混合物を E t O A c で処理し、ろ過し、濾液を減圧で蒸発乾固させた。暗褐色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H) によって精製して、表題化合物 (1 1 3 m g 、 5 5 % 純度、7 4 %) を淡黄色固体として得た。L C / M S (方法 B) : R t = 1 . 3 8 m i n 、 (M + H) ⁺ 1 9 2 .

30

【 0 2 8 2 】

1 5 . 3 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - ボロン酸の製造

【 化 1 4 4 】



スクリーキャップ容器中で、5 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 { 6 } - ベンゾチオフェン - 1 , 1 - ジオン (3 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) に溶解した。ビス (ピナコラト) ジボロン (5 2 3 m g 、 2 . 0 6 m m o l) 、酢酸カリウム (4 0 4 m g 、 4 . 1 2 m m o l) 、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル、9 8 % (5 2 . 3 m g 、 0

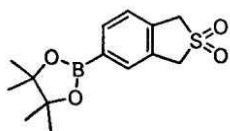
40

50

、 1.1 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、 99% (25.1 mg 、 0.027 mmol) を加え、赤色反応混合物を 85°C で2日間撹拌した。暗褐色残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製して、 312 mg (100%) の表題化合物を黄色固体として得た。LC/MS (方法B) : $R_t = 1.00\text{ min}$ 、 $M+H-18 = 211$ 。

【0283】

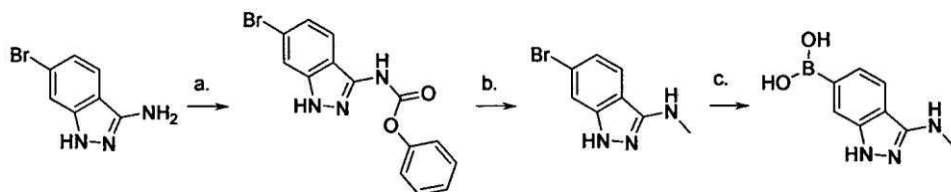
16. 2 - (2, 2 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] チオフェン - 5 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロランの製造
【化145】



スクリーキャップ容器中で、5 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [c] チオフェン 2, 2 - ジオキソ (100 mg 、 0.40 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (206 mg 、 0.81 mmol)、酢酸カリウム (119 mg 、 1.21 mmol) および Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (33.1 mg 、 0.04 mmol) を、THF SeccoSolv (登録商標) (5 mL) に懸濁させた。窒素を、混合物に 5 min バブリングした。反応混合物を 70°C で 15 h 撹拌した。混合物を THF (7 mL) で希釈し、ろ過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/DCM) によって精製して、 89.0 mg (75%) の表題化合物でオフホワイト固体として得た。LC/MS (方法B) : $R_t = 2.53\text{ min}$ 、 $(M+Na) = 317$ 。

【0284】

17. [3 - (メチルアミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル] ボロン酸の製造
【化146】



17a. (6 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル

【化147】



スクリーキャップ容器中で、6 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (95% 、 1.00 g 、 4.48 mmol) をピリジン SeccoSolv (登録商標) (20 mL) に溶解した。 0°C で、クロロギ酸フェニル、 99% (0.62 mL 、 4.93 mmol) を滴加した。混合物を 0°C で 4 hr 撹拌し、その後混合物を DCM (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/DCM) によって精製して、表題化合物 (54 mg 、 3%) を白色固体として得た。LC/MS (方法B) : $R_t = 2.62\text{ min}$ 、 $(M+H) = 332/334$ 。

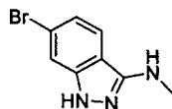
【0285】

さらに、346 mg (17%) の 3 - アミノ - 6 - ブロモ - インダゾール - 1 - カルボン酸フェニルエステルを、白色固体として単離した。

【0286】

17b. (6 - ブロモ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - メチル - アミン

【化148】

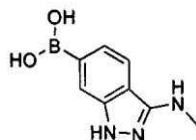


スクリーキャップ容器中で、(6 - ブロモ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル (54.0 mg、0.16 mmol) を THF SeccoSolv (登録商標) (3 mL) に溶解した。水素化リチウムアルミニウム溶液 (THF 中 1.0 M、325 μ l、0.33 mmol) を溶液に RT で (発熱反応!) N_2 雰囲気下で滴加した。溶液は、無色から黄色に変化した。混合物を RT で 2 hr 攪拌し、次に水 (2 mL) で処理し、THF (8 mL) で希釈した。懸濁液を、セライトでろ過した。濾液を蒸発乾固させて、41.1 mg (99%) の表題化合物を黄色固体として得、それを、さらに精製せずに使用した。LC/MS (方法 B): R_t 1.95 min、(M+H) 226。

【0287】

17c. [3 - (メチルアミノ) - 1H - インダゾール - 6 - イル] ボロン酸

【化149】

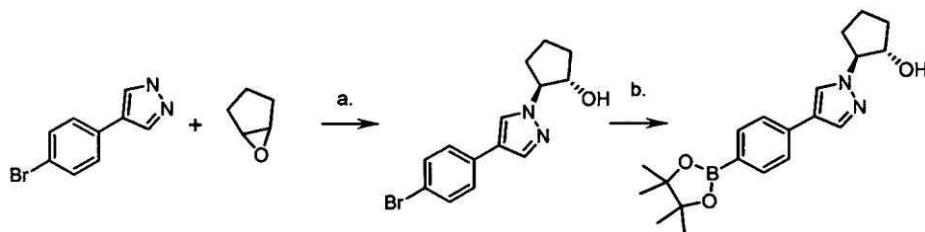


マイクロ波容器中で、(6 - ブロモ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - メチル - アミン (41.0 mg、0.16 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (82.0 mg、0.32 mmol)、酢酸カリウム (47.5 mg、0.48 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (13.2 mg、0.02 mmol) をアセトニトリル (4 mL) に懸濁させた。バイアルを閉鎖し、脱気し、窒素でフラッシュし、電子レンジ中で 120 ° で 1 hr 攪拌した。混合物をアセトニトリル (10 mL) で希釈し、ろ過し、濾液を蒸発乾固させた。粗製残留物 (230 mg、13% 純度、100%) をさらに精製せずに使用した。LC/MS (方法 B): R_t = 1.83 min、(M+H) 192。

【0288】

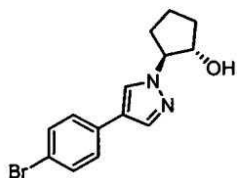
18. (rac) - 2 - {4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - ピラゾール - 1 - イル} - シクロペンタノールの製造

【化150】



18a. (rac) - 2 - [4 - (4 - ブロモ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - シクロペンタノール

【化 1 5 1】



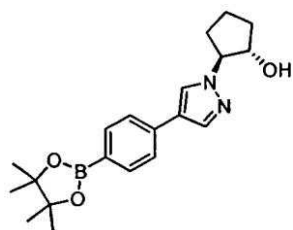
4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (5 0 0 m g 、 2 . 2 4 m m o l) を、D M F (5 m L) に、肉厚反応管中で溶解した。炭酸カリウム (4 6 5 m g 、 3 . 3 6 m m o l) および 1 , 2 - エポキシシクロペンタン (3 9 0 m g 、 4 . 4 8 m m o l) を加え、管をテフロン (登録商標) スクリューキャップで密閉し、1 4 0 ° で 3 日間撹拌した。RT へと冷ました後、反応物を水で希釈し、得られた沈殿をろ過し、減圧下で乾燥して、6 0 6 m g (8 7 %) の表題化合物を白色結晶として得た。L C / M S (方法 A) : R t = 2 . 2 7 m i n 、 (M + H) = 3 0 7 / 3 0 9 。

10

【 0 2 8 9】

1 8 b . (r a c) - 2 - { 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - ピラゾール - 1 - イル } - シクロペンタノール

【化 1 5 2】



20

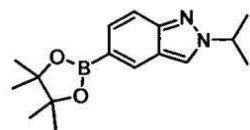
マイクロ波容器中で、(r a c) - 2 - [4 - (4 - ブロモ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - シクロペンタノール (2 5 5 m g 、 0 . 8 2 m m o l) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (4 1 5 m g 、 1 . 6 3 m m o l) 、酢酸カリウム (2 4 0 m g 、 2 . 4 5 m m o l) および 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) 二塩化物 (9 9 % 、 6 0 . 0 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) をアセトニトリル (1 0 m L) に懸濁させた。閉鎖したバイアルを、マイクロ波照射下で 1 h r 、7 0 ° で 4 回撹拌した。次に、反応混合物を、8 0 ° で 1 5 h r 再び撹拌した。反応混合物をろ過し、蒸発させた。粗製残留物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (9 3 % 純度、1 6 8 m g 、 5 4 %) を淡黄色油として得た。L C / M S (方法 A) : R t = 2 . 4 3 m i n 、 (M + H) = 3 5 5 。

30

【 0 2 9 0】

1 9 . 2 - イソプロピル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - インダゾールの製造

【化 1 5 3】



40

マイクロ波容器を、5 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - インダゾール (9 7 % 、 1 5 9 m g 、 0 . 6 7 m m o l) 、酢酸カリウム (1 9 6 m g 、 2 . 0 0 m m o l) および 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) 二塩化物 D C M 複合体 (2 7 . 2 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l) で満たし、アセトニトリル (8 0 m L) を加えた。混合物を、マイクロ波照射下、1 0 0 ° で 9 0 m i n 撹拌した。混合物を E t O A c で希釈し、水で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。暗い赤色の残留物を、分取クロマトグラフィーによって精

50

製して、表題化合物（90%純度、25.3mg、12%）を無色油として得た。LC/MS（方法A）：Rt = 2.36、(M+H)⁺ 287。

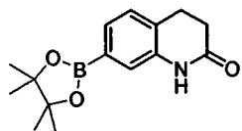
【0291】

2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾールおよび2-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾールを、同じ手順を使用して合成した。

【0292】

20. 7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの製造

【化154】

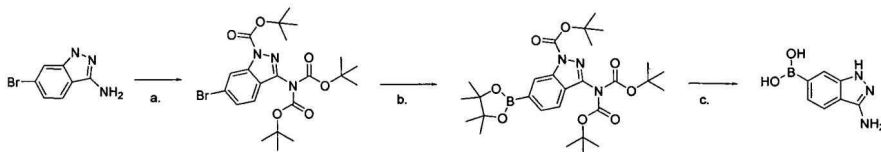


スクリーキャップ容器中で、7-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン（100mg、0.44mmol）を、THF SeccoSolv（登録商標）（3mL）に溶解した。ビス（ピナコラト）ジボロン（225mg、0.89mmol）、酢酸カリウム（130mg、1.33mmol）および1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）二塩化物DCM複合体（18.1mg、0.022mmol）を加え、赤色反応混合物を70℃で一晩撹拌した。暗い色の反応混合物を水（30mL）で処理した。茶色沈殿をろ過し、水で洗浄して、92.0mg（86%純度、65%）の茶色がかった固体で得、表題化合物であると確認した。LC/MS（方法B）：Rt 2.70min、(M+H)⁺ 274。

【0293】

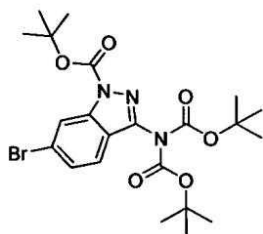
21. (3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)ボロン酸の製造

【化155】



21a. 3-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-ブromo-インダゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化156】

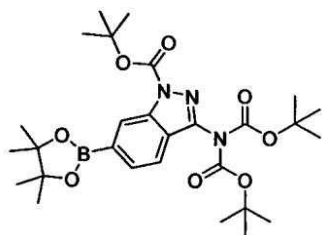


スクリーキャップ容器中で、6-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン（95%純度、500mg、2.36mmol）および4-(ジメチルアミノ)-ピリジン（57.6mg、0.47mmol）を、THF SeccoSolv（登録商標）（10mL）に溶解した。二炭酸ジ-tert-ブチル（2.52mL、11.8mmol）およびトリエチルアミン（3.27mL、23.6mmol）を加え、反応溶液をRTで3日撹拌した。反応混合物を100mLの水で処理した。油性残留物は結晶しなかった。混合物をEtOAc中に吸収させ、水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固させて、表題化合物（1.01g、73%純度、86%）を無色油として得、それを、さらに精製せずに使用した。LC/MS（方法B）：Rt 3.87min、(M+Na)⁺ 534/536。

【 0 2 9 4 】

21b. 3 - [ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化157】



10

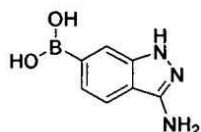
スクリーキャップ容器中で、3 - [ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 6 - プロモ - インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (73%純度、980mg、1.91)をTHF SeccoSolv (登録商標) (16mL)に溶解した。ビス(ピナコラト)ジボロン (486mg、1.91mmol)、酢酸カリウム (375mg、3.83mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (78.1mg、0.096mmol)を加え、赤色反応混合物を70℃で15hr撹拌した。ビス(ピナコラト)ジボロン (486mg、1.91mmol)、酢酸カリウム (130mg、1.33mmol)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (78.1mg、0.096mmol)を加え、撹拌を70℃でさらに4h継続した。黒色反応混合物をEtOAcで処理し、ろ過し、減圧下で蒸発乾固させた。暗褐色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/DCM)によって精製して、表題化合物 (1.00g、90%純度、84%)を黄色固体として得た。LC/MS (方法B): Rt 3.82min、(M+H)⁺ 560。

20

【 0 2 9 5 】

21c. (3 - アミノ - 1H - インダゾール - 6 - イル)ボロン酸塩酸塩

【化158】



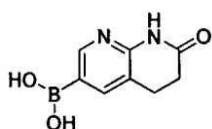
30

3 - [ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (90%純度、1.00g、1.79mmol)を、ジオキサン中のHCl (25mL)で処理した。淡黄色溶液をRTで15hr撹拌した。溶液を蒸発乾固させ、残留物をジエチルエーテルで処理して、ベージュ色固体を得た。混合物をろ過し、残留物をジエチルエーテルで洗浄した。390mg (97%)の表題化合物をベージュ色固体として得た。LC/MS (方法B): Rt 1.32min、(M+H)⁺ 178。

【 0 2 9 6 】

22. 7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8]ナフチリジン - 3 - ボロン酸

【化159】



40

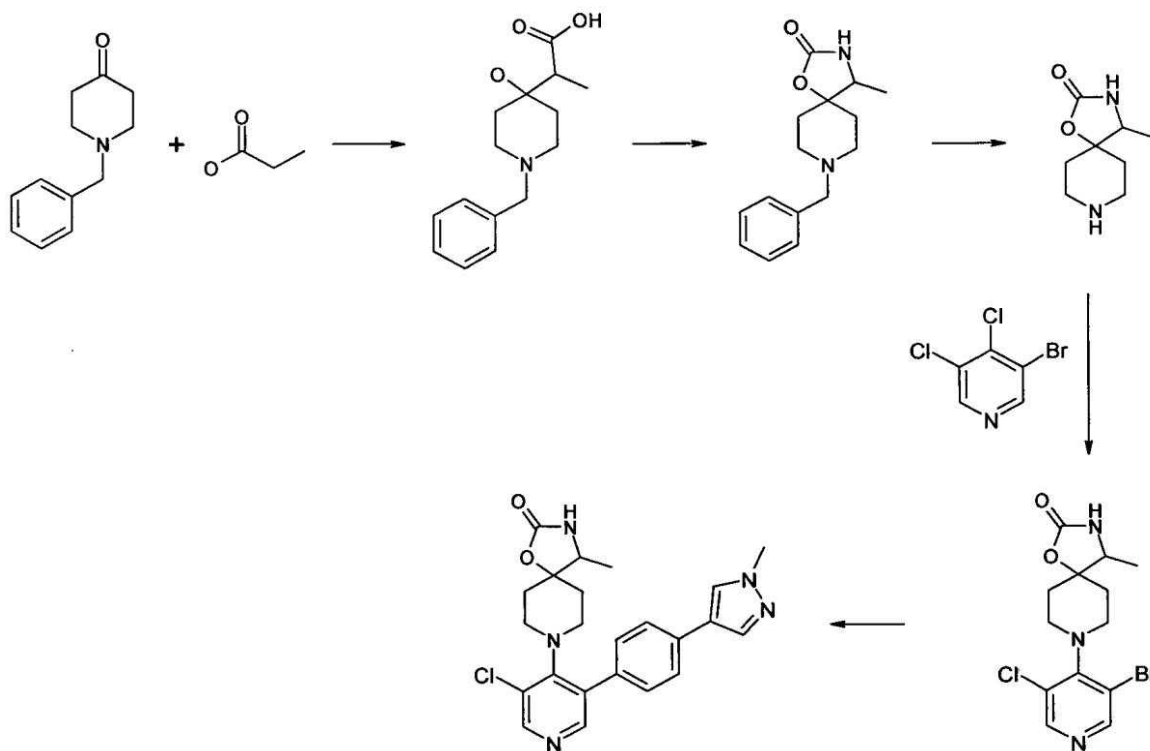
スクリーキャップ容器中で、6 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - [1, 8]ナフチリジン - 2 - オン (100mg、0.44mmol)を、テトラヒドロフランSeccoSolv (登録商標) (3mL)に溶解した。ビス(ピナコラト)ジボロン (145mg、0.44mmol)を加え、撹拌を70℃でさらに4h継続した。黒色反応混合物をEtOAcで処理し、ろ過し、減圧下で蒸発乾固させた。暗褐色残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/DCM)によって精製して、表題化合物 (1.00g、90%純度、84%)を黄色固体として得た。LC/MS (方法B): Rt 3.82min、(M+H)⁺ 560。

50

57 mmol)、酢酸カリウム(130 mg、1.32 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドDCM複合体(18.0 mg、0.022 mmol)を加え、赤色反応混合物を80℃で一晩撹拌した。粗製の混合物をろ過し、溶媒を蒸発乾固させ、暗い色の残留物をクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、100 mg(84%純度、99%収率)のオフホワイト固体を得、表題化合物であると確認された。LC/MS(方法B): Rt 1.29 min、(M+H)⁺ 193。

【0297】

23. 8-{3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル}-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン 97の製造
【化160】



23a. 8-ベンジル-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン

アルゴン下に維持した100 mLのフラスコに、ジイソプロピルアミン(3.20 mL、22.8 mmol)およびテトラヒドロフラン(30 mL)を加える。フラスコの内容物を0℃に冷却し、当該温度で維持する。N-ブチルリチウム溶液の溶液(14.3 mL、22.8 mmol)を加え、温度を20℃に上昇させ、続いてこの温度で5分間撹拌した。プロピオン酸(0.76 mL、10.1 mmol)を加え、混合物を20℃で15分間撹拌した。混合物を-70℃に冷却し、1-ベンジル-ピペリジン-4-オン(2.40 g、12.7 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解した溶液を、温度を-50℃より低く維持するような速度で加えた。混合物を室温に放置して加温し、ジエチルエーテルおよび水中に注いだ。有機層を廃棄した。水相を蒸発させ、メタノールで粉末にし、ろ過し、濾液を蒸発乾固させて、2.48 g(74%)の表題化合物で淡黄色結晶として得た。

【0298】

23b. 2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン 2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-プロピオン酸(2.48 g、9.42 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(1.70 mL、7.53 mmol)、トリエチルアミン(1.00 mL、7.53 mmol)およびトルエン(80

10

20

30

40

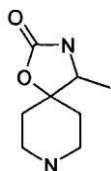
50

m L) の混合物を、18 h 加熱還流した。溶媒の蒸発によって残留物が得られ、それをジクロロメタン中に吸収させ、1 N 塩酸および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を蒸発乾固させ、続いてジエチルエーテルで粉末にして、834 mg (34%) の表題化合物で淡黄色固体として得た。

【0299】

23c. 4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン

【化161】



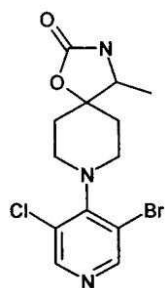
10

2,2-ジメチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(834 mg、3.20 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解した。1.00 gのPd/C(5%)を加え、反応混合物を水素下、RTで15 h 撹拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。併合した有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させて、表題化合物(486 mg、89%)を無色固体として得た。

【0300】

23d. 8-(3-ブロモ-5-クロロ-ピリジン-4-イル)-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン

【化162】



30

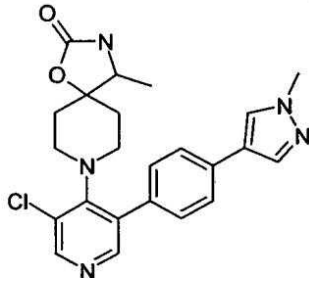
マイクロ波容器中で、3-ブロモ-4,5-ジクロロ-ピリジン(430 mg、1.90 mmol)を1-メチル-2-ピロリドン(5 mL)に溶解した。4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン(484 mg、2.84 mmol)およびトリエチルアミン(0.79 mL、5.69 mmol)を加えた。閉鎖したバイアルを220 °Cで1 h、マイクロ波照射下で撹拌した。茶色反応混合物を水で処理した。ベージュ色沈殿をろ別し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、293 mg(43%)の表題化合物で茶色がかった固体として得た。

【0301】

23e. 8-{3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル}-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン 97

40

【化 1 6 3】



マイクロ波容器中で、8 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メ
チル - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン (1 4 5 m g 、
0 . 4 0 m m o l) および 1 - メチル - 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール (2 8 0 m
g 、 0 . 8 0 m m o l) を、アセトニトリル (5 m L) に溶解した。炭酸ナトリウム溶液
、 0 . 5 M (1 . 6 0 m L 、 0 . 8 0 m m o l) および 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフ
ィノ) フェロセンジクロロパラジウム (I I) (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を加
えた。閉鎖したバイアルを 1 2 0 で 1 h 、マイクロ波照射下で撹拌した。反応混合物を
蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール)
によって精製して、1 1 3 m g (6 4 %) の表題化合物で白色固体として得た。R t = 1
. 7 0 m i n (H P L C 方法 A) 。

10

20

【 0 3 0 2 】

ラセミ体混合物を、キラル H P L C によって鏡像異性体に分離して、例 1 0 0 を得た。
同じ経路を使用して、化合物 9 6 を、それぞれのボロン酸 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5
、 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ
- ベンゾ [c] イソチアゾール 2 , 2 - ジオキシドを使用して合成し、その鏡像異性体
9 8 および 9 9 に分離した。

【 0 3 0 3 】

生物活性

1 . W n t 経路活性に関する細胞アッセイ

化合物を、それらの W n t 経路阻害活性に関し、ルシフェラーゼレポーター細胞ベース
のアッセイを使用して試験した。エストロゲン受容体ディシブルド (E R - D S H) 構築
物および T 細胞因子 (T C F) 依存性遺伝子プロモータールシフェラーゼ構築物を含む、
H E K 2 9 3 ルシフェラーゼレポーター細胞系を使用した。

30

【 0 3 0 4 】

化合物を、3 0 μ M から 1 n M に下降する濃度で、細胞上で 2 4 時間インキュベートし
、それを、エストロゲン (1 μ M) の添加による T C F 依存性転写のために誘発させた。
ルシフェラーゼ活性を、ONE GLO Luciferase Assay System (Promega) および ENVISION マ
イクロプレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して決定した。

【 0 3 0 5 】

分析のために、得られたデータを、未処理のビヒクル対照に対して標準化し、Assay Ex
plorer ソフトウェア (Accelrys) を使用して I C ₅₀ 値の決定のためにフィットさせた。

40

【 0 3 0 6 】

追加的な試験を行って、化合物の W n t 経路に対する特異性を確認した：化合物を、A
T P 定量リードアウトを使用して、細胞生存能の阻害に関し、T C F 依存性遺伝子プロモ
ーターを含む H E K 2 9 3 細胞において試験した。本発明の化合物は、この試験において
不活性であり、W n t 経路特異的活性を暗示する。

【 0 3 0 7 】

W n t 経路に対する化合物の阻害ポテンシャルを評価するために、I C ₅₀ 値を以下の
表 3 に示すように決定した。

【 0 3 0 8 】

50

2. C L i n t (固有クリアランス) アッセイ

器具類

Tecan Genesisワークステーション(RWS ASY 150/8)を使用して、ミクロソームインキュベーションを行った。分析を、ABSciex API3000質量分析計に連結させたWaters ACQUITY UPLCシステムを使用して行った。データ分析をAssay Explorer (Symyx)を使用して行った。

【 0 3 0 9 】

U P L C 条件

【表 2 1】

10

カラム: Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7 um (Waters)

移動相: A = 0.1 % ギ酸、水中

B = アセトニトリル

勾配:	時間	%A	%B
	初期	90	10
	0.47	5	95
	0.65	5	95
	0.66	90	10

20

流量: 0.750 mL/min

検出: ESI, MRM

注入: 10 uL

カラム温度: 50°C

【 0 3 1 0 】

30

化学品

1 mM $MgCl_2$ を含む 0.1 M リン酸カリウム緩衝液 pH 7.4

リン酸緩衝液中の 15 mM NADPH

リン酸緩衝液中の 5.0 mg タンパク質 / mL 肝臓ミクロソーム

アセトニトリル

水中の 20 % DMSO

【 0 3 1 1 】

ミクロソームインキュベーション

各実験は、12種の試験および2種の基準化合物からなる。基準化合物を、カクテルとしてインキュベートする。

40

試験化合物の希釈を、10 mM DMSO原液から2ステップで行った。まず、4 μ Lの原液を196 μ Lのリン酸カリウム緩衝液中の20 % DMSO、pH 7.4に加えた。第2ステップにおいて、10 μ Lの最初の希釈物を1890 μ Lのリン酸カリウム緩衝液および100 μ Lの内部標準液に加えて、0.8 μ Mの最終濃度とした。

【 0 3 1 2 】

100 μ Lの最終的な化合物希釈物を、96個の深いウェルプレートに等分した。12.5 μ Lの肝臓ミクロソームを各ウェルに加え(0.5 mg / mL 最終タンパク質濃度)、試料を、37 および800 rpmの撹拌で、5 min プレインキュベートした。

プレインキュベーション後、250 μ Lの低温アセトニトリルを、0 minの試料に加えて、反応を阻止した。これに続いて、12.5 μ LのNADPH溶液をすべてのウェル

50

に加えてインキュベーションを開始したが、ここで例外として0 minおよび30 min対照において補酵素は用いず、ここにおいてはNADPHをリン酸緩衝液に置き換えた。

【0313】

インキュベーションを、5、10、20および30 min後に、250 μLの冷アセトニトリルを個々のウェルに加えることにより停止した。

次いで反応停止した試料を、4000 g、4 で1 h遠心分離した。100 μLの上清を、96ウェルプレート中に分析のために移した。

【0314】

データ分析

各化合物の代謝的安定性を、LC-MS/MSピーク面積の経時的な変化の測定によって決定した。Assay Explorerソフトウェアを使用して、降下の勾配kを自動的に計算した。次に、各化合物の固有のクリアランス(CLint)を、式：

$CLint (\mu l / min / mg \text{ タンパク質 }) = k \cdot 1000 / \text{タンパク質濃度}$
に従って計算した。

【0315】

各化合物に関し、CLintを以下の表3に示す。

【表22】

表3: 化合物1~100の効力および安定性

例番号	化学名	7df3 IC50 (uM)	ヒト Clint[μL/min/mg]
1	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン	0.0034	11
2	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン	0.046	15
3	5-[5-クロロ-4-(1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ピリジン-3-イル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン	0.0044	35
4	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	0.01	23
5	8-[3-クロロ-5-[4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	0.0046	40
6	8-[3-クロロ-5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	0.0062	90
7	8-[3-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン	0.014	27
8	8-[3-クロロ-5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	0.0097	16
9	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	0.015	40
10	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	0.028	13
11	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン	0.033	<10
12	7-[5-クロロ-4-(1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン	0.043	27
13	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン	0.023	<10
14	8-[3-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン	0.018	<10

【0316】

【表 2 3】

15	8-[3-クロロ-5-[4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.017	<10	10
16	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.0014	18	
17	9-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1, 4, 9-トリアザ-スピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン	0.011	11	
18	8-[3-クロロ-5-[4-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.019	13	
19	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2-メチル-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカ-2-エン-4-オン	0.021	<10	
20	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2-メチル-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカ-2-エン-4-オン	0.022	24	
21	9-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 4, 9-トリアザ-スピロ[5. 5]ウンデカン-2, 5-ジオン	0.031	<10	
22	4-[5-クロロ-4-(1-オキソ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカ-8-イル)-ピリジン-3-イル]-N-メチル-ベンズアミド	0.046	27	
23	[6-[5-クロロ-4-(1-オキソ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカ-8-イル)-ピリジン-3-イル]-1H-インダゾール-3-イル]-カルバミン酸メチルエステル	0.039	49	
24	8-[3-(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0018	78	20
25	5'-クロロ-4-フルオロ-3'-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ピピリジニル-4-カルボン酸アミド	0.007	23	
26	8-[3-(2-tert-ブチル-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-1H-ベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.02	30	
27	8-[3-(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.002	58	
28	8-[3-(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-5-クロロ-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.0013	60	
29	8-[3-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-1H-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.016	12	
30	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 2, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-3-オン	0.013	27	
31	5'-クロロ-4-フルオロ-3'-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ピピリジニル-4-カルボン酸アミド	0.0028	51	
32	8-[3-クロロ-5-(2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]チオフェン-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0047	70	
33	5'-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エチル)-3'-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ピピリジニル-4-カルボニトリル	0.0006	88	40
34	8-[3-クロロ-5-(3-メチルアミノ-1H-インダゾール-6-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0029	52	
35	8-[3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.024	<10	
36	8-[3-クロロ-5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.022	40	

【表 2 4】

37	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオン	0.036	11	10
38	8-[3-[4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.033	16	
39	8-(3-クロロ-5-[4-[1-(2-メタンシルホニル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.014	12	
40	3-(4-[4-[5-クロロ-4-(2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-8-イル)-ピリジン-3-イル]-フェニル]-ピラゾール-1-イル)-プロピオニトリル	0.0039	61	
41	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-メチル-2, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.000075	85	
42	(S)-8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-3-トリフルオロメチル-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0024	57	20
43	8-(3-クロロ-5-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.05	11	
44	4-アミノ-5'-クロロ-3'-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジン-4-カルボン酸アミド	0.0051	<10	
45	8-[3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-5-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0035	81	
46	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2-メチル-1, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-1-エン-4-オン	0.034	16	
47	8-(3-クロロ-5-[4-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.013	23	30
48	8-[3-クロロ-5-(2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]チオフェン-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.042	23	
49	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-メチル-1, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオン	0.00069	20	
50	8-(3-クロロ-5-イソキノリン-6-イル-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.023	28	
51	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0024	38	
52	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-エチル-2, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.00002	70	40
53	(R)-8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2i6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-3-トリフルオロメチル-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.015	42	
54	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-4-エチル-2, 3, 8-トリアザースピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.00092	82	
55	8-[3-クロロ-5-[4-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.02	23	
56	8-(3-クロロ-5-[4-[1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザースピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0076	44	

【表 25】

57	8-(3-クロロ-5-[4-[1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.018	32	10
58	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-トリフルオロメチル-2, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.0033	89	
59	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-4-トリフルオロメチル-2, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.017	43	
60	8-[3-クロロ-5-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.0061	23	
61	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-トリフルオロメチル-2, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-3-エン-1-オン	0.017	38	
62	8-(3-クロロ-5-[4-[1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.034	37	20
63	8-(3-クロロ-5-[4-[1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピリジン-4-イル)-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.03	29	
64	8-[3-クロロ-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.019	49	
65	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.021	<10	
66	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.015	<10	
67	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.041	30	30
68		0.0014	65	
69		0.0011	89	
70	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-ヒドロキシ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.02	24	
71	9-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1, 4, 9-トリアザ-スピロ[5. 5]ウンデカン-5-オン	0.012	49	
72	9-[3-クロロ-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 4, 9-トリアザ-スピロ[5. 5]ウンデカン-5-オン	0.035	<10	
73	4-アミノ-5'-クロロ-3'-(1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-4-カルボン酸アミド	0.012	17	40
74	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-4-オン	0.02	20	
75	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-4-オン	0.0047	20	
76	8-[3-フルオロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0091	36	
77	5'-クロロ-4-メトキシメチル-3'-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル-4-カルボン酸アミド	0.00043	75	

【表 2 6】

78	8-[3-クロロ-5-[4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-4-オン	0.0038	30
79	8-[3-フルオロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.043	24
80	8-[3-フルオロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.012	18
81	8-[3-エチル-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.00066	66
82	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-4-オン	0.0073	47
83	4-アミノ-5'-クロロ-3'-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ピピリジニル-4-カルボン酸アミド	0.0071	37
84	8-[3-クロロ-5-(2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.015	<10
85	5'-クロロ-4-ヒドロキシメチル-3'-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ピピリジニル-4-カルボニトリル	0.0007	51
86	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.0022	21
87	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.00016	13
88	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-1, 3, 8-トリアザ-スピロ[4. 5]デカン-4-オン	0.0032	<10
89	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0062	83
90	8-[3-クロロ-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1, 3-ジオン	0.0088	66
91	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.0082	79
92	8-[3-クロロ-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-1-オン	0.014	33
93	6-[5-クロロ-4-(1-オキソ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカ-8-イル)-ピリジン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8]ナフチリジン-2-オン	0.034	48
94	8-[3-クロロ-5-(2-イソプロピル-2H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.028	<10
95	8-[3-クロロ-5-(2-エチル-2H-インダゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.0045	<10
96	8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.0042	39
97	8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジン-4-イル]-4-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.042	26
98	(S)-8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2, 2-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2I6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デカン-2-オン	0.0043	35

10

20

30

40

【表 27】

99	(R)-8-[3-クロロ-5-(1-メチル-2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2H-ベンゾ [c]イソチアゾール-5-イル)-ピリジン-4-イル]-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ -スピロ[4.5]デカン-2-オン	0.0052	39
100	(R)-8-[3-クロロ-5-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピリジ ン-4-イル]-4-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2-オン	0.037	31

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/499 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/499	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 35/02	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(73)特許権者 598176569

キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド
 CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
 イギリス・イーシー１ヴィー・４エーディー・ロンドン・セント・ジョン・ストリート・４０７・
 エンジェル・ビルディング

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 シーマン, カイ

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム、 アム レーダーグラーベン 8

(72)発明者 スティーバー, フランク

ドイツ連邦共和国 6 4 6 8 3 アインハウゼン、 リードローダー ヴェーク 8

(72)発明者 カルデリーニ, ミシェル

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット、 シュテューリンガーヴェーク 3

(72)発明者 ブラッグ, ユリアン

イギリス国 サリー エスエム５ ４イーエー、 カーショールトン ピーチズ、 ウェルフィールド
 ガーデنز 1 9

(72)発明者 マリンジャー, オーレリー

フランス国 エフ - 5 4 8 0 0 アフレヴィル、 リュ ド ヴュー ムーラン 6

(72)発明者 ワールボエル, デニス

オランダ国 エヌエル - 1 9 7 4 ピーエイチ エイマイデン、 ゼーウェイクブレイン 1 8 0

(72)発明者 リンク, クリスチャン

ドイツ連邦共和国 5 3 1 2 5 ボン、 ゲーラシュトラッセ 7

(72)発明者 クランブラー, サイモン ロス

イギリス国 エスジー 1 0 6 エイチジー ハートフォードシャー、 マッチ ハダム、 ウィブロー
 コテージ 3

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 4 5 9 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 9 9

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

C 0 7 D 4 7 1 / 2 0

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0

C 0 7 B 6 1 / 0 0

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