

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5658274号
(P5658274)

(45) 発行日 平成27年1月21日 (2015. 1. 21)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 20 (全 224 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-546092 (P2012-546092)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月17日 (2010. 12. 17)
 (65) 公表番号 特表2013-515729 (P2013-515729A)
 (43) 公表日 平成25年5月9日 (2013. 5. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/061146
 (87) 国際公開番号 W02011/079051
 (87) 国際公開日 平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
 審査請求日 平成25年12月10日 (2013. 12. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/289, 969
 (32) 優先日 平成21年12月23日 (2009. 12. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/386, 964
 (32) 優先日 平成22年9月27日 (2010. 9. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

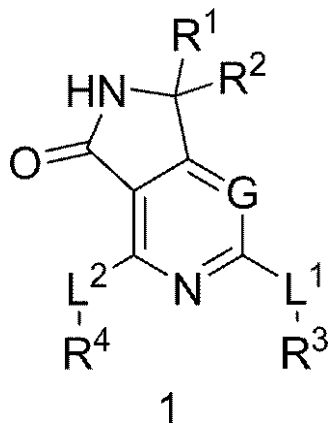
(54) 【発明の名称】 S Y K阻害剤としての縮合複素芳香族ピロリジノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物、

【化1】



又はその薬剂的に許容できる塩、式中：

Gは、 $\underline{C(R^5)}$ であり；L¹及びL²は、各々独立して、NH及び結合から選択され；

R¹及びR²は、各々独立して、水素、ハロ、C₁ - ₃アルキル、及びC₁ - ₃ハロアルキルから選択されるか、又は、R¹及びR²は、それらが結合する原子と共にC₃ - ₆

シクロアルキルを形成し；

R^3 は、独立して、ハロ、オキソ、 NO_2 、 CN 、 R^6 、及び R^7 から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、 C_{2-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-5} ヘテロシクリル、及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択され；

R^4 は、独立して、ハロ、オキソ、 CN 、 R^6 、及び R^7 から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-5} ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される；

R^5 は、水素、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-5} ヘテロシクリル、 C_{1-5} ヘテロアリール、及び R^{10} から選択され、式中、前記アルキル、アルケニル、アルキニル部分が、独立して、ハロ、 CN 、オキソ、及び R^{10} から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換され、ならびに前記ヘテロシクリル部分が 3 ~ 6 環原子を有し、ならびに前記ヘテロアリール部分が 5 又は 6 環原子を有し、ならびに前記ヘテロシクリル及びヘテロアリール部分が、独立して、ハロ、 NO_2 、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び R^{10} から選択される 1 ~ 4 つの置換基で、各々、随意に置換され；

各 R^6 は、独立して、 OR^8 、 $N(R^8)R^9$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $C(O)N(R^8)R^9$ 、 $C(O)N(R^8)OR^9$ 、 $C(O)N(R^8)S(O)_2R^9$ 、 $N(R^8)S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_nR^8$ 、及び $S(O)_2N(R^8)R^9$ から選択され；

各 R^7 は、独立して、ハロ、オキソ、 NO_2 、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^{10} から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル (CH_2)_m、 C_{6-14} アリール - (CH_2)_m、 C_{2-5} ヘテロシクリル (CH_2)_m、及び C_{1-9} ヘテロアリール - (CH_2)_m - から選択され；

各 R^8 及び R^9 は、独立して、水素から、又は独立して、ハロ、オキソ、 NO_2 、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び R^{10} から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル (CH_2)_m、 C_{6-14} アリール - (CH_2)_m、 C_{2-5} ヘテロシクリル (CH_2)_m、及び C_{1-9} ヘテロアリール - (CH_2)_m - から選択され；

各 R^{10} は、独立して、 OR^{11} 、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $C(O)N(R^{11})OR^{12}$ 、 $C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_nR^{11}$ 、及び $S(O)_2N(R^{11})R^{12}$ から選択され；

各 R^{11} 及び R^{12} は、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され；

各 n は、独立して、0、1 及び 2 から選択され；ならびに

各 m は、独立して、0、1、2、3、及び 4 から選択され；

式中、前述したヘテロアリール部分の各々は、独立して、 N 、 O 、及び S から選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を有し、ならびに前述したヘテロシクリル部分の各々は、飽和又は部分的に不飽和であり、及び独立して、 N 、 O 、及び S から選択される 1 また 2 つのヘテロ原子を有する。

【請求項 2】

L^1 が NH である、請求項 1 に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 3】

L^2 が結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 4】

R^1 及び R^2 が両方とも水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 5】

R^3 が、独立して、ハロ、オキソ、 NO_2 、 CN 、 R^6 、及び R^7 から選択される 1 ~

10

20

30

40

50

4つの置換基で、各々、随意に置換される、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 6】

R³ が、独立して、ハロ、オキソ、NO₂、CN、R⁶、及び R⁷ から選択される、1 ~ 4つの置換基で、随意に置換される、3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 7】

R⁴ が、独立して、ハロ、オキソ、CN、R⁶、及び R⁷ から選択される、1 ~ 5つの置換基で、随意に置換される、C₁ - ₉ ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

10

【請求項 8】

R⁴ が、独立して、ハロ、CN、R⁶、及び R⁷ から選択される、1 ~ 3つの置換基で、各々、随意に置換される、ピロリル、フラニル、チオフォンイル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチオクロメン、及びチアゾリルから選択される、請求項 7 に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 9】

R⁴ が、独立して、ハロ、CN、R⁶、及び R⁷ から選択される、1 ~ 3つの置換基で、随意に置換される、ピラゾール - 4 - イルである、請求項 8 に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 10】

20

R⁴ が、メチル、エチル、シクロプロピル又は C₁ - ₂ ハロアルキルで置換される、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 11】

R⁵ が、水素及びハロから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 12】

以下の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

30

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

40

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスル

50

ホニル)フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロペンチルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスル
 ホニル)フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ) - 3 -
 オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペ
 ンタンアミド ;
 (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 -
 オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペ
 ンタンアミド ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3
 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (イ
 ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3
 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾ [b] チオ
 フェン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H)
 - オン ;
 6 - ((1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1
 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2
 H) - オン ;
 (R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ
) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 (R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m
 - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - (2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルア
 ミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 (R) - 4 - メチル - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド ;
 6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルア
 ミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2
 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H)
 - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロ
 メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c]
 ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジ
 ン - 3 (2 H) - オン ;
 シス - 6 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) -
 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 ,
 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

6 - (シス - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロシクロペンチルアミノ) - 7 - フルオロ
- 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリ
ジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ
- 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリ
ジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

7 - アクリロイル - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - ヨ - ド - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピ

10

20

30

40

50

リジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(S) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

7 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (5 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (4 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (イソチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタ
ンアミド ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタ
ンアミド ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

前述した化合物のいずれかの立体異性体 ; 及び

前述した化合物のいずれか又は立体異性体の薬剂的に許容できる塩。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に定義されるような化合物又は薬剂的に許容できる塩 ;
及び

薬剂的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 14】

薬剤としての使用される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に定義されるような化合物又は薬剂的に許容できる塩。

【請求項 15】

アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、全身エリテマトーデス、乾癬、免疫性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、慢性閉塞

10

20

30

40

50

性肺疾患、血栓症、血液悪性疾患、及び上皮性癌から選択される疾患又は病態の治療のための薬剤として使用される、請求項 1 4 記載の化合物又は薬剤的に許容できる塩。

【請求項 1 6】

血液悪性疾患及び上皮性癌から選択される疾患又は病態の治療に使用される請求項 1 5 記載の化合物又は薬剤的に許容できる塩。

【請求項 1 7】

前記血液悪性疾患が、急性脊髄性白血病、B 細胞慢性リンパ性白血病、B 細胞リンパ腫、及び T 細胞リンパ腫から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物又は薬剤的に許容できる塩。

【請求項 1 8】

前記上皮性癌が、肺癌、膵癌、及び結腸癌から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物又は薬剤的に許容できる塩。

【請求項 1 9】

アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、全身エリテマトーデス、乾癬、免疫性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、血栓症、血液悪性疾患、及び上皮性癌から選択される疾患又は病態の治療のための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に定義されるような化合物又は薬剤的に許容できる塩の使用。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に定義されるような化合物又は薬剤的に許容できる塩及び少なくとも 1 つのさらなる薬理活性薬剤の有効量の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、縮合複素芳香族ピロリジノン化合物、それらを含有する医薬組成物、ならびに関節リウマチなどの免疫系及び炎症にかかわる障害及び病態を治療するためのその化合物の使用に関する。複素芳香族ピロリジノンは、脾臓チロシンキナーゼの阻害剤である。

【背景技術】

【0002】

脾臓チロシンキナーゼ (SYK) は、72 kDa の非受容体細胞質チロシンキナーゼである。SYK は、ゼータ関連タンパク質 - 70 (ZAP - 70) の配列に類似した一次アミノ酸配列を有し、受容体により媒介されるシグナル伝達にかかわる。SYK の N 末端領域は、2 つの Src 相同領域 2 (SH2) を含有し、それは、多くの免疫受容体複合体の細胞質シグナリング領域に見い出されるニリン酸化された免疫受容体活性化チロシンモチーフ (ITAM) に結合する。その C 末端は触媒領域を含有し、受容体により誘導される SYK 活性化及びそれに続く下流シグナル伝播に参与する幾つかの触媒ループ自己リン酸化サイトを含む。SYK は、例えば、リンパ球 (B 細胞、T 細胞、及び NK 細胞)、顆粒球 (好塩基球、好中球、及び好酸球)、単球、マクロファージ、樹状細胞、ならびにマスト細胞を含む、適応免疫及び自然免疫にかかわる多くの細胞タイプに発現する。SYK は、例えば、上部呼吸器系における気道上皮及び線維芽細胞を含むその他の細胞タイプに発現する。例えば、Martin Turner et al., Immunology Today (2000) 21(3): 148 - 54; and Michael P. Sanderson et al., Inflammation & Allergy - Drug Targets (2009) 8: 87 - 95 を参照のこと。

【0003】

多くの細胞タイプにおける SYK の ITAM 依存的なシグナリング及びその発現の役割は、SYK 活性を阻害する化合物が、免疫系及び炎症にかかわる障害の治療に有用であり得ることを示唆している。そのような障害として、I 型過敏性反応 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、及びアトピー性皮膚炎) ; 自己免疫疾患 (関節リウマチ、多発性硬化症、全身エリテマトーデス、乾癬、及び免疫性血小板減少性紫斑病) ; ならびに肺の炎症

10

20

30

40

50

(慢性閉塞性肺疾患)が挙げられる。例えば、Brian R. Wong et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7):743-62; Sanderson et al. (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, Drug News Perspective (2009) 22(3):146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2008) 21:461-67; Malini Bajpai et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 17(5):641-59; and Anna Podolanczuk et al., Blood (2009) 113:3154-60を参照のこと。他の障害としては、急性脊髄性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫(例えば、マントル細胞リンパ腫)、及びT細胞リンパ腫(例えば、末梢T細胞リンパ腫)などの血液悪性疾患;ならびに肺癌、膵癌、及び結腸癌などの上皮性癌が挙げられる。例えば、Cynthia K. Hahn et al., Cancer Cell (2009) 16:281-294; D. H. Chu et al., Immunol. Rev. (1998) 165:167-180; A. L. Feldman et al., Leukemia (2008) 22:1139-43; A. Rinaldi et al., Br. J. Haematol. (2006) 132:303-316; B. Streubel et al., Leukemia (2006) 20:313-18; Maïke B uchner et al., Cancer Research (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot et al., Oncogene (2009) 28:3261-73; and Anurag Singh et al., Cancer Cell (2009) 15:489-500を参照のこと。

10

20

【0004】

さまざまなSYK阻害剤が、公開特許出願において記載されており、例えば、欧州特許出願公開第1184376A1号;国際公開第01/83485A1号;同第03/057695A1号;同第2006/129100A1号;同第01/09134A1号;同第03/063794A1号;同第2005/012294A1号;同第2004/087699A2号;同第2009/026107A1号;同第2009136995A2号;及び同第2009/145856A1号を参照のこと。

30

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

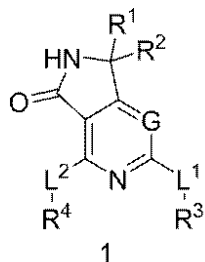
本発明は、例えば、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン、1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オンを含む、縮合複素芳香族ピロリジノン、ならびにその薬剂的に許容できる複合体、塩、溶媒和物、及び水和物を提供する。また、本発明は、複素芳香族ピロリジノン誘導体を含有する医薬組成物、及び、関節リウマチなどの免疫系及び炎症にかかわる障害を治療するための複素芳香族ピロリジノン誘導体の使用も提供する。

40

【0006】

本発明の1つの態様は、式1の化合物を提供する:

【化 1】



又はその薬剂的に許容できる塩、式中：

G は、N 及び C (R ⁵) から選択され；

L ¹ 及び L ² は、各々独立して、NH 及び結合から選択され；

R ¹ 及び R ² は、各々独立して、水素、ハロ、C ₁ - ₃ アルキル、及び C ₁ - ₃ ハロアルキルから選択されるか、又は、R ¹ 及び R ² は、それらが結合する原子と共に C ₃ - ₆ シクロアルキルを形成し；

R ³ は、独立して、ハロ、オキソ、NO₂、CN、R ⁶、及び R ⁷ から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、C ₂ - ₆ アルキル、C ₃ - ₈ シクロアルキル、C ₂ - ₅ ヘテロシクリル、及び C ₁ - ₉ ヘテロアリールから選択され；

R ⁴ は、独立して、ハロ、オキソ、CN、R ⁶、及び R ⁷ から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、C ₃ - ₈ シクロアルキル、C ₂ - ₅ ヘテロシクリル、C ₆ - ₁₄ アリール、及び C ₁ - ₉ ヘテロアリールから選択され；

R ⁵ は、水素、ハロ、CN、C ₁ - ₄ アルキル、C ₂ - ₄ アルケニル、C ₂ - ₄ アルキニル、C ₂ - ₅ ヘテロシクリル、C ₁ - ₅ ヘテロアリール、及び R ¹⁰ から選択され、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル部分が、独立して、ハロ、CN、オキソ、及び R ¹⁰ から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換され、ならびに前記ヘテロシクリル部分が 3 ~ 6 環原子を有し、ならびに前記ヘテロアリール部分が 5 又は 6 環原子を有し、ならびに前記ヘテロシクリル及びヘテロアリール部分が、独立して、ハロ、NO₂、CN、C ₁ - ₄ アルキル、C ₂ - ₄ アルケニル、C ₂ - ₄ アルキニル、C ₁ - ₄ ハロアルキル、及び R ¹⁰ から選択される 1 ~ 4 つの置換基で、各々、随意に置換され；

各 R ⁶ は、独立して、-OR⁸、-N(R⁸)R⁹、-NR⁸C(O)R⁹、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹、-C(O)N(R⁸)OR⁹、-C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁹、-N(R⁸)S(O)₂R⁹、-S(O)_nR⁸、及び -S(O)₂N(R⁸)R⁹ から選択され；

各 R ⁷ が、独立して、ハロ、オキソ、-NO₂、-CN、C ₁ - ₆ アルキル、C ₁ - ₆ ハロアルキル、及び R ¹⁰ から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、C ₁ - ₆ アルキル、C ₂ - ₆ アルケニル、C ₂ - ₆ アルキニル、C ₃ - ₆ シクロアルキル (CH₂)_m-、C ₆ - ₁₄ アリール - (CH₂)_m-、C ₂ - ₅ ヘテロシクリル (CH₂)_m-、及び C ₁ - ₉ ヘテロアリール - (CH₂)_m- から独立して選択され；

各 R ⁸ 及び R ⁹ は、独立して、水素又はハロ、オキソ、-NO₂、-CN、C ₁ - ₆ アルキル、C ₁ - ₆ ハロアルキル、及び R ¹⁰ から選択される 1 ~ 5 つの置換基で、各々、随意に置換される、C ₁ - ₆ アルキル、C ₂ - ₆ アルケニル、C ₂ - ₆ アルキニル、C ₃ - ₆ シクロアルキル (CH₂)_m-、C ₆ - ₁₄ アリール - (CH₂)_m-、C ₂ - ₅ ヘテロシクリル (CH₂)_m-、及び C ₁ - ₉ ヘテロアリール - (CH₂)_m- から独立して選択され；

各 R ¹⁰ は、独立して、-OR¹¹、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)C(O)R¹²、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)OR¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹²、-NR¹¹S(O)₂R¹²、-S(O)_nR¹¹、及び -S(O)₂N(R¹¹)R¹² から選択され；

各 R ¹¹ 及び R ¹² は、独立して、水素及び C ₁ - ₆ アルキルから選択され；

各 n は、独立して、0、1 及び 2 から選択され；ならびに

10

20

30

40

50

各mは、独立して、0、1、2、3、及び4から選択され；

式中、前述したヘテロアリアル部分の各々は、独立して、N、O、及びSから選択される1～4つのヘテロ原子を有し、ならびに前述したヘテロシクリル部分の各々は、飽和又は部分的に不飽和であり、及び独立して、N、O、及びSから選択される1つ又は2つのヘテロ原子を有する。

【0007】

本発明の別の態様は、以下の群の化合物及びそれらの薬剂的に許容できる塩から選択される化合物を提供する：

- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ; 10
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ; 20
- シス - 2 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- シス - 2 - (2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ; 30
- 2 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ; 40
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;
- 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - ベンジル - 1 50

H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

2 - (2 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロペンチルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド ;

(R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (メチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 ' - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 ' - (m - トリルアミノ) スピロ [シクロプロパン - 1 , 7 ' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5 ' (

10

20

30

40

50

6' H) - オン ;

2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) アセトアミド ;

2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - (ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

2 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 4 - メチル - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド ;

6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H)

10

20

30

40

50

- オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

シス - 6 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロシクロペンチルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

7 - アクリロイル - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - ヨ - ド - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (3 - オキソ - 7 - フェニル - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマ - ト ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(S) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

7 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン ;

(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

10

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

20

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

30

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

40

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド ;

(R) - 2 - (4 - (5 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メ

50

チルペンタンアミド；

(R) - 2 - (4 - (4 - シアノチオフエン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド；

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チアゾール - 5 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド；

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (イソチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド；

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフエン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メ

10

20

30

40

50

チルペンタンアミド；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；

6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン；ならびに上述した化合物のいずれかの立体異性体及びそれらの薬剂的に許容できる塩。

【 0 0 0 8 】

本発明のさらなる態様は、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は前述の段落で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、及び薬剂的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 0 9 】

本発明のさらなる態様は、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は上記で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩の、薬剤としての使用を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の別の態様は、S K Y 阻害剤がその治療に適応される疾患又は病態の治療用薬剤の製造のための、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は上記で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩の使用を提供する。

20

【 0 0 1 1 】

本発明のさらなる態様は、S Y K 阻害剤がその治療に適応される対象における疾患又は病態を治療する方法であって、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくは上記で定義された化合物の群から選択される化合物、又はその薬剂的に許容できる塩の有効量を対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明のさらなる態様は、対象における疾患又は病態を治療する方法であって、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は上記で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩の有効量を対象に投与することを含む方法であって、式中、その疾患又は病態が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、全身エリテマトーデス、乾癬、免疫性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、及び血栓症から選択される方法を提供する。

30

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様は、対象における疾患又は病態を治療する方法であって、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は上記で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩の有効量を対象に投与することを含む方法であって、式中、その疾患又は病態が、血液悪性疾患及び上皮性癌から選択される方法を提供する。

40

【 0 0 1 4 】

本発明のさらなる態様は、上記で定義したような式 1 の化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、又は上記で定義された化合物の群から選択される化合物、もしくはその薬剂的に許容できる塩、及び少なくとも 1 つのさらなる薬理活性薬剤の有効量の組み合わせを提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

特に指定のない限り、本開示は以下の定義を使用する。

【 0 0 1 6 】

50

「置換された」とは、化学置換基又は部分と結合して用いられる場合（例えばアルキル基）、置換基又は部分の１つ以上の水素原子が原子価の要件を満たしており及び化学的に安定した化合物が前記置換から生ずるのであれば、１つ以上の水素以外の原子又は基に置換されたことを意味する。

【 0 0 1 7 】

「約」又は「おおよそ」とは、測定可能な数値変数とともに用いられる場合、変数の指示値、及び指示値の実験誤差以内又は指示値の ± 10 パーセント以内にある変数の全ての値のどちらか大きい方を指す。

【 0 0 1 8 】

「アルキル」とは、一般的に特定の数の炭素原子を有する、直鎖及び分枝飽和炭化水素基を指す（例えば C_{1-3} アルキルは、１～３つの炭素原子を有するアルキル基、 C_{1-6} アルキルは１～６つの炭素原子を有するアルキル基を指す、など）。アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンタ-１-イル、ペンタ-２-イル、ペンタ-３-イル、３-メチルブタ-１-イル、３-メチルブタ-２-イル、２-メチルブタ-２-イル、２，２，２-トリメチルエタ-１-イル、*n*-ヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

「アルキ-１-イル」とは、上で定義したように、１位のアルキル基に位置する炭素原子を通して、親基又は親基質に結合されたアルキル基を指す。

【 0 0 2 0 】

「アルケニル」とは、１つ以上の炭素-炭素二重結合を有し、及び一般的に特定の数の炭素原子を有する直鎖及び分枝炭化水素基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、１-プロペン-１-イル、１-プロペン-２-イル、２-プロペン-１-イル、１-ブテン-１-イル、１-ブテン-２-イル、３-ブテン-１-イル、３-ブテン-２-イル、２-ブテン-１-イル、２-ブテン-２-イル、２-メチル-１-プロペン-１-イル、２-メチル-２-プロペン-１-イル、１，３-ブタジエン-１-イル、１，３-ブタジエン-２-イルなどが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

「アルキニル」とは、１つ以上の三重の炭素-炭素結合を有し、及び一般的に特定の数の炭素原子を有する直鎖及び分枝炭化水素基を指す。アルキニル基としては、例えば、エチニル、１-プロピン-１-イル、２-プロピン-１-イル、１-ブチン-１-イル、３-ブチン-１-イル、３-ブチン-２-イル、２-ブチン-１-イルなどが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

「ハロ」、「ハロゲン」及び「ハロゲノ」は互換的に用いられ得、及びフルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを指す。

【 0 0 2 3 】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルキニル」とは、各々、１つ以上のハロゲン原子に置換されたアルキル、アルケニル、及びアルキニル基を指し、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは上で定義され、及び一般的に特定の数の炭素原子を有する。ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルなどが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

「シクロアルキル」とは、飽和単環式及び二環式炭化水素基を指し、前記環を含む一般的に特定の数の炭素原子を有する（例えば、 C_{3-8} シクロアルキルは環員として、３～８つの炭素原子を有するシクロアルキル基を指す）。二環式炭化水素基は孤立環（炭素原子を共有しない２つの環）、スピロ環（１つの環を共有する炭素原子２つの環）、縮合環（２つの炭素原子及び前記２つの共通の炭素原子の間に結合を共有する２つの環）、及び架橋環（２つの炭素原子を共有するが、共通の結合を共有しない２つの環）を含み得る。前記シクロアルキル基は、結合が原子価の要件を違反しない限り、いずれかの環原子で親基又は親基質に結合され得る。加えて、前記シクロアルキル基は、置換が原子価の要件を

10

20

30

40

50

違反しない限り、1つ以上の水素原子以外の置換基を含み得る。

【0025】

単環式シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。縮合二環式シクロアルキル基としては、例えば、ビスクロ[2.1.0]ペンタニル(いわゆるビスクロ[2.1.0]ペンタン-1-イル、ビスクロ[2.1.0]ペンタン-2-イル、及びビスクロ[2.1.0]ペンタン-5-イル)、ビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビスクロ[3.2.0]ヘプタニル、ビスクロ[4.1.0]ヘプタニル、ビスクロ[3.3.0]オクタニル、ビスクロ[4.2.0]オクタニル、ビスクロ[4.3.0]ノナニル、ビスクロ[4.4.0]デカニルなどが挙げられる。架橋シクロアルキル基としては、例えば、ビスクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビスクロ[2.2.2]オクタニル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、ビスクロ[4.1.1]オクタニル、ビスクロ[3.3.1]ノナニル、ビスクロ[4.2.1]ノナニル、ビスクロ[3.3.2]デカニル、ビスクロ[4.2.2]デカニル、ビスクロ[4.3.1]デカニル、ビスクロ[3.3.3]ウンデカニル、ビスクロ[4.3.2]ウンデカニル、ビスクロ[4.3.3]ドデカニルなどが挙げられる。スピロシクロアルキル基としては、例えば、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[2.4]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[2.5]オクタニル、スピロ[3.5]ノナニルなどが挙げられる。孤立二環式シクロアルキル基としては、例えば、ビ(シクロブタン)、シクロブタネシクロペンタン、ビ(シクロペンタン)、シクロブタネシクロヘキサン、シクロペンタネシクロヘキサン、ビ(シクロヘキサン)などから由来するものが挙げられる。

【0026】

「シクロアルキ-1-イル」とは、上で定義したように、1位のシクロアルキル基に位置した炭素原子を通して、親基又は親基質に結合された、シクロアルキル基を指す。

【0027】

「シクロアルケニル」とは、部分的に不飽和の単環式及び二環式炭化水素基を指し、前記環を含む一般的に特定の数の炭素原子を有する。シクロアルキル基と同様に、前記二環式シクロアルケニル基は孤立、スピロ、縮合又は架橋環を含み得る。同様に、いずれかの環原子で前記シクロアルケニル基は親基又は親基質に結合され得、及び、結合又は置換基が原子価の条件に反しない限り、1つ以上の水素以外の置換基を含み得る。シクロアルケニル基としては、例えば、シクロブテニル(いわゆるシクロブテン-1-イル及びシクロブテン-3-イル)、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニルなどのような、上述のシクロアルキル基の部分的に不飽和の類似体が挙げられる。

【0028】

「アリール」とは、環員(例えば、 C_{6-14} アリールは、環員として、6~14個の炭素原子を有するアリール基を指す)を含む一般的に特定の数の炭素原子を有する、少なくとも1つの芳香族環で、単環式及び二環式の双方のアリール基を有する、十分に不飽和の単環式の芳香族の炭化水素、及び多環式炭化水素を指す。前記アリール基は、いずれの環原子で、親基又は親基質に結合され得、及び、結合又は置換基が原子価の条件に反しない限り、1つ以上の水素以外の置換基を含み得る。アリール基としては、例えば、フェニル、ビフェニル、シクロブタベンゼニル、インデニル、ナフタレニル、ベンゾシクロヘプタニル、ビフェニレニル、フルオレニル、シクロヘプタトリエンカチオンから由来する基などが挙げられる。

【0029】

「ヘテロサイクル」及び「ヘテロシクリル」は互換的に用いられ得、及び窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される炭素原子及び1~4つのヘテロ原子を含む環原子を有する、飽和又は部分的に不飽和の単環式又は二環式基を指す。単環式及び二環式基の双方は、一般的に、前記環の中に、特定の数の炭素原子を有する(例えば、 C_{2-5} ヘテロシク

リルは、環員として2～5つの炭素原子及び1～4つのヘテロ原子を有するヘテロシクリル基を指す)。二環式シクロアルキル基と同様に、二環式ヘテロシクリル基は、孤立環、スピロ環、縮合環、及び架橋環を含み得る。前記ヘテロシクリル基は、いずれかの環原子で、親基又は親基質に結合され得、及び、結合又は置換が原子価の要件を違反せず、又は不安定な化合物を生じない限り、1つ以上の水素以外の置換基を含み得る。単環式ヘテロシクリル基としては、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジリジニル(例えばアジリジン-1-イル及びアジリジン-2-イル)、オキセタニル、チアタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエンイル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、1,4-アザチアニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、1,4-ジオキセパニル、1,4-オキサチエパニル、1,4-オキサアゼパニル、1,4-ジチエパニル、1,4-チアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル、及び1,2,5,6-テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

【0030】

「ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの芳香族基を有する不飽和単環式芳香族基及び多環式基を指し、前記基は各々、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される炭素原子及び1～4つのヘテロ原子を含む環原子を有する。単環式及び多環式基の双方とも、環員(例えば、C₁₋₉ヘテロアリールは、環員として1～9つの炭素原子及び1～4つのヘテロ原子を有するヘテロアリール基を指す)として、一般的に特定の数の炭素原子を有し、及び、上に挙げた単環式複素環のいずれもがベンゼン環に縮合される、二環式基のいずれも含み得る。前記ヘテロアリール基は、いずれの環原子で親基又は親基質に結合され得、及び、結合又は置換基が原子価の条件に反さず、又は不安定な化合物を生じない限り、1つ以上の水素以外の置換基を含み得る。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロリル(例えば、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、及びピロール-3-イル)、フラニル、チオフエンイル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルのような単環式基が挙げられる。

【0031】

ヘテロアリール基としては、また、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエンイル、ベンゾ[c]チオフエンイル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリル、1H-イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、7H-プリニル、インドリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-c]ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、1,6-ナフチリジニル、1,7-ナフチリジニル、1,8-ナフチリジニル、1,5-ナフチリジニル、2,6-ナフチリジニル、2,7-ナフチリジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[4,3-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリ

10

20

30

40

50

ド[3, 4 - b]ピラジニル、ピリミド[5, 4 - d]ピリミジニル、ピラジノ[2, 3 - b]ピラジニル、及びピリミド[4, 5 - d]ピリミジニルのような二環式基が挙げられる。

【0032】

「オキシ」とは二重結合酸素(=O)を指す。

【0033】

「脱離基」とは、置換反応、脱離反応及び付加脱離反応を含むフラグメンテーションプロセス中に分子を脱離するいずれかの基を指す。脱離基は、前記基は事前に脱離基と分子の間で結合を為した一対の電子と共に脱離する離核性であり得、又は前記基は一対の電子を有せずに脱離する離電子性であり得る。離核性の脱離する能力は、塩基の強さに依存し、塩基が強ければ弱い脱離基となる。共通の離核性脱離基として、窒素(例えばジアゾニウム塩からの); アルキルスルホン酸類(例えばメシル酸)を含むスルホン酸、フルオロアルキルスルホン酸類(例えばトリフレート、ヘキサフレート、ノナフレート、及びトシレート)、及びアリールスルホン酸類(例えばトシレート、プロシレート、クロシレート及びノシレート)が挙げられる。他には、炭酸塩、ハロゲンイオン類、カルボン酸アニオン類、フェノレートイオン類、及びアルコキシド類が挙げられる。 NH_2 及び OH のようないくつかのより強い塩基は、酸で処理することにより、より良好な脱離基となる可能性がある。共通の離電子性脱離基として、陽子、 CO_2 、及び金属が挙げられる。

10

【0034】

「反対の鏡像異性体」とは、参照の分子の重ねることができない鏡像である分子を指し、参照の分子の全ての不斉中心を逆転することにより得ることができる。例えば、参照の分子がS絶対立体化学的配置を有するならば、そのとき、反対の鏡像異性体はR絶対立体化学的配置を有する。同様に、参照の分子がS, S絶対立体化学的配置を有するならば、そのとき、反対の鏡像異性体はR, R立体化学的配置などを有する。

20

【0035】

一定の立体化学的配置での化合物の「立体異性体」又は「立体異性体」とは、前記化合物の反対の鏡像異性体、及び前記化合物の幾何異性体(Z/E)を含むすべてのジアステレオマーを指す。例えば、化合物がS, R, Z立体化学的配置を有するならば、その立体異性体はR, S, Z配置を有する反対の鏡像異性体、及びS, S, Z配置、R, R, Z配置、S, R, E配置、R, S, E配置、S, S, E配置及びR, R, E配置を有するジアステレオマーを含むだろう。化合物の立体化学的配置が特定されないならば、そのとき「立体異性体」は、化合物のあり得る立体化学的配置のいずれか1つを指す。

30

【0036】

「実質的に純粋な立体異性体」及びその変異体は、特定の立体化学的配置を有する化合物を含むサンプルを指し、サンプルの少なくとも約95%を含む。

【0037】

「純粋な立体異性体」及びその変異体は、特定の立体化学的配置を有する化合物を含むサンプルを指し、サンプルの少なくとも約99.5%を含む。

【0038】

「対象」とはヒトを含む哺乳類を指す。

40

【0039】

「薬剤的に許容し得る」物質とは、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、対象の細胞に接触して用いることに適した医学的判断と思われる範囲内にあり、理にかなった利益/リスク比に釣り合い、及び使用目的に対して効果のある物質のことを指す。

【0040】

「治療すること」とは、このような用語が当てはまる障害、疾病又は病態の進行を逆戻りさせること、緩和すること、抑制すること、又は前記障害、疾病又は病態を予防すること、又は、このような障害、疾病、病態の1つ以上の症状の進行を逆戻りさせること、緩和すること、抑制すること、又は前記障害、疾病、病態の1つ以上の症状を予防することを指す。

50

【 0 0 4 1 】

「治療」とは直ぐ上で定義した「治療すること」の行為を指す。

【 0 0 4 2 】

「薬」、「原薬」、「医薬品原料」、などとは、治療を必要とする対象を治療するために用いられ得る化合物（例えば、式 1 の化合物及び上で具体的に名付けられた化合物）を示す。

【 0 0 4 3 】

薬の「治療有効量」とは、対象を治療するために用いられ得る薬の量及びその中でも、対象の体重及び年齢及び投与の経路に依存し得る。

【 0 0 4 4 】

「賦形剤」とは、薬物のバイオアベイラビリティに影響を与える可能性があるが、一方、薬理学的に不活性である任意の物質を指す。

【 0 0 4 5 】

「医薬組成物」とは、1つ以上の薬剤物質及び1つ以上の賦形剤の組み合わせを指す。

【 0 0 4 6 】

「医薬品」、「医薬剤形」、「剤形」、「最終剤形」などとは、治療を必要とする対象に投与する医薬組成物を指し、及び一般的には、錠剤、カプセル、粉又は顆粒を含んでいる袋、液剤又は懸濁剤、パッチ、フィルムなどの形状であり得る。

【 0 0 4 7 】

本明細書全体にわたって以下の略語を使用する。

A c (アセチル) ; A C N (アセトニトリル) ; A I B N (アゾ - ビス - イソブチロニトリル) ; A P I (活性医薬成分) ; a q (水溶液) ; B o c (t e r t - ブトキシカルボニル) ; B S A (ウシ血清アルブミン) ; C b z (カルボベンジルオキシ) ; d b a (ジベンジリデンアセトン) ; D C C (1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド) ; D C M (ジクロロメタン) ; D I P E A (N , N - ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニッヒ塩基) ; D M A (N , N - ジメチルアセトアミド) ; D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) ; D M A R D (疾患修飾性抗リウマチ薬) ; D M E (1 , 2 - ジメトキシエタン) ; D M F (N , N - ジメチルホルムアミド) ; D M S O (ジメチルスルホキシド) ; d p p f (1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ; D T T (ジチオスレイトール) ; E D A (エトキシ化ドデシルアルコール、 B r j (登録商標) 3 5) ; E D C I (N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド) ; E D T A (エチレンジアミン四酢酸) ; e e (鏡像体過剰率) ; e q (当量) ; E t (エチル) ; E t ₃ N (トリエチル - アミン) ; E t O A c (酢酸エチル) ; E t O H (エタノール) ; F A M (5 - カルボキシフルオレセイン) ; H A T U (2 - (3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (V)) ; H E P E S (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - エタンスルホン酸) ; H O A c (酢酸) ; H O B t (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - オール) ; I C ₅₀ (5 0 % 阻害濃度) ; I P A (イソプロパノール) ; I P A c (イソプロピルアセタート) ; I P E (イソプロピルエーテル) ; L D A (リチウムジイソプロピルアミド) ; L i H M D S (リチウムビス (トリメチルシリル) アミド) ; m C P B A (m - クロロペルオキシ安息香酸) ; M e (メチル) ; M e O H (メタノール) ; M T B E (メチル t e r t - プチル エーテル) ; M O I (感染多重度) ; m p (融点) ; N a O t - B u (ナトリウム t e r t - ブトキシド) ; N B S (N - ブロモスクシンイミド) ; N C S (N - クロロスクシンイミド) ; N I S (N - ヨードスクシンイミド) ; P E (石油エーテル) ; P h (フェニル) ; p I C ₅₀ (- l o g ₁₀ (I C ₅₀)、 I C ₅₀ がモル (M) 単位で与えられたとき) ; P r (プロピル) ; i - P r (イソプロピル) ; P T F E (ポリテトラフルオロエチレン) ; R T (室温、およそ 2 0 ° C ~ 2 5 ° C) ; S Y K (脾臓チロシンキナーゼ) ; T C E P (トリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン) ; T F A (トリフルオロ酢酸) ; T F A A (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸無水物) ; T H F (テトラヒドロフラン) ; 及びトリス緩衝

10

20

30

40

50

液 (2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール バッファー) 。

【 0 0 4 8 】

本開示は、式 1 の化合物に関するもので、具体的に上記に示した化合物、及びそれらの薬剤的に許容できる複合体、塩類、溶媒化合物類、並びに水和物類を含む。また、本開示は、式 1 の化合物の材料及び方法、それらを含む医薬品組成物、並びに障害、疾病、及び、関節リウマチ、血液悪性腫瘍、上皮癌 (つまり癌) 、及び S Y K の障害が必要を示す他の障害、疾患、及び症状を含む、免疫系と炎症に関する症状を治療するためのそれらの使用に関する。

【 0 0 4 9 】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 は結合、及び L^2 が、 $-NH-$; L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、結合 ; L^1 及び L^2 は共に結合 ; 又は L^1 及び L^2 は共に $-NH-$ を表す化合物である。

10

【 0 0 5 0 】

また、式 1 の化合物は、式中、 R^1 は水素、及び R^2 は C_{1-3} アルキル、具体的には、メチル、又はエチル ; R^1 及び R^2 が共に C_{1-3} アルキル基、特にメチル ; R^1 及び R^2 が、炭素原子に結合すると共に、シクロプロピル基を形成し ; 又は R^1 及び R^2 が共に水素原子を表す化合物である。

【 0 0 5 1 】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ; G が、N ; R^1 及び R^2 が共に水素 ; 並びに R^3 は、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 NO_2 、 CN 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択された 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換される化合物である。

20

【 0 0 5 2 】

また、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ; G が、N ; R^1 及び R^2 が共に水素 ; 並びに R^3 が、2 - アミノ - C_{2-6} アルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノエタン - 1 - イル、又は 2 - アミノ - 2 - オキソエタン - 1 - イルを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1 ~ 5 つ、1 ~ 4 つ、又は 1 ~ 2 つの置換基で任意に置換される化合物である。

30

【 0 0 5 3 】

更に、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ; G が、N ; R^1 及び R^2 が共に水素 ; 並びに R^3 が、 C_{2-5} ヘテロシクリル、さらに詳細には、3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルなどのアミノ - C_{2-5} ヘテロシクリルを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1 ~ 5 つ、又は 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換され、ヘテロシクリル部分は、5 又は 6 環原子を有する化合物である。

【 0 0 5 4 】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ; G が、N ; R^1 及び R^2 が共に水素 ; R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 5 の置換基で任意に置換される化合物である。

40

【 0 0 5 5 】

また、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ; G が、N ; R^1 及び R^2 が共に水素 ; 並びに R^4 が、 C_{1-9} ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1 ~ 5 つ、又は 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換される化合物である。

【 0 0 5 6 】

また、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合 ;

50

Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハ口、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～3つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0057】

更に、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、ハ口、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基で任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール-4-イル）を表す化合物である。

10

【0058】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^5 が、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハ口アルキル、及び R^{10} から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換される C_{1-5} ヘテロアリールを表す化合物である。

【0059】

また、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^5 が、水素、又はハ口、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロを表す化合物である。

20

【0060】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハ口、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4の置換基で任意に置換される化合物である。

【0061】

また、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^3 が、2-アミノ- C_{2-6} アルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノエタン-1-イル、若しくは2-アミノ-2-オキソエタン-1-イルであり、それぞれ、ハ口、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立してそれぞれ選択される1～5つ、1～4つ、又は1～2つの置換基で任意に置換される化合物である。

30

【0062】

更に、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^3 が、 C_{2-5} ヘテロシクリル、又はさらに詳細には、3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルなどのアミノ- C_{2-5} ヘテロシクリルを表し、ハ口、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 からそれぞれ独立して選択された1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換され、ヘテロシクリル部分が、5又は6環原子を有する化合物である。

40

【0063】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハ口、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～5つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0064】

また、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、 C_{1-9} ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハ口、オキソ、

50

- CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0065】

また、式1の化合物は、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～3つの置換基で任意に置換される化合物である。

10

【0066】

更に、式1の化合物は、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素；並びに R^4 が、ハロ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基で任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール-4-イル）を表す化合物である。

【0067】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、-NO₂、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4の置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハロ、オキソ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つの置換基で任意に置換される化合物である。

20

【0068】

また、式1の化合物、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表しハロ、オキソ、-NO₂、-CN、 R^6 、 R^7 から独立して選択される1～4の置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 C_{1-9} ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールであり、それぞれ、ハロ、オキソ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換される化合物である。

30

【0069】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表しハロ、オキソ、-NO₂、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～3つの置換基で任意に置換される化合物である。

40

【0070】

更に、式1の化合物は、式中、 L^1 が、-NH-、及び L^2 が、-NH-、又は結合；Gが、N； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、-NO₂、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、ハロ、-CN、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基で任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール-4-イル）を表す化合物である。

【0071】

50

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 5 つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0072】

また、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 C_{1-9} ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1 ~ 5 つ、又は 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換される化合物である。

10

【0073】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基でそれぞれ任意に置換される化合物である。

20

【0074】

更に、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、 $-NH-$ 、又は結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^3 が、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、ハロ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール - 4 - イル）を表す化合物である。

30

【0075】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ 、及び L^2 が、結合である、任意の前記の実施形態が含まれる。

【0076】

従って、式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ ； L^2 が、結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^3 が、2 - アミノ - C_{3-8} シクロアルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノ - シクロヘキサ - 1 - イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される 1 ~ 4 つの置換基で任意に置換される化合物である。

40

【0077】

式 1 の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ ； L^2 が、結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 は、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^3 が、2 - アミノ - C_{2-6} アルカ - 1 - イル、又はさらに詳細には、2 - アミノエタン - 1 - イル、若しくは 2 - アミノ - 2 - オキソエタン - 1 - イル

50

であり、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、1～4つ、又は1～2つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0078】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^3 が、 C_{2-5} ヘテロシクリル、又はさらに詳細には、3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルなどのアミノ- C_{2-5} ヘテロシクリルを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換され、ヘテロシクリル部分が、5又は6環原子を有する化合物である。

10

【0079】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0080】

また、式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^4 が、 C_{1-9} ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールであり、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換される化合物である。

20

【0081】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される、単環式 C_{2-4} ヘテロアリールであり、それぞれ、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基で任意に置換される化合物である。

30

【0082】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ；並びに R^4 が、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基から任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール-4-イル）を表す化合物である。

【0083】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ； R^3 が、2-アミノ- C_{3-8} シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 C_{6-14} アリール、又はさらに詳細には、フェニルを表し、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～5つの置換基で任意に置換される化合物である。

40

【0084】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-\text{NH}-$ ； L^2 が、結合；Gが、 $\text{C}(\text{R}^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若し

50

くはフルオロ； R^3 が、2-アミノ- $C_3 \sim 8$ シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換され；並びに R^4 が、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、又はさらに詳細には、単環式 $C_2 \sim 4$ ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される、1～5つ、又は1～4つの置換基で任意に置換される化合物である。

【0085】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ ； L^2 が、結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ； R^3 が、2-アミノ- $C_3 \sim 8$ シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換される；並びに R^4 が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択され、又はさらに詳細には、チオフェニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリルから選択される、単環式 $C_2 \sim 4$ ヘテロアリールを表し、それぞれ、ハロ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基でそれぞれ任意に置換される化合物である。

10

【0086】

式1の化合物は、式中、 L^1 が、 $-NH-$ ； L^2 が、結合； G が、 $C(R^5)$ ； R^1 及び R^2 が、共に水素； R^5 が、水素、若しくはハロ、又はさらに詳細には、クロロ、若しくはフルオロ； R^3 が、2-アミノ- $C_3 \sim 8$ シクロアルカ-1-イル、又はさらに詳細には、2-アミノ-シクロヘキサ-1-イルを表し、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～4つの置換基で任意に置換される；並びに R^4 が、ハロ、 $-CN$ 、 R^6 、及び R^7 から独立して選択される1～3つの置換基で任意に置換されるピラゾール部分（例えば、ピラゾール-4-イル）を表す化合物である。

20

【0087】

また、式1の化合物は、1又は複数の R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 置換基が、任意の置換基を有さない上記の実施形態が含まれる。

【0088】

式1の化合物、及び明細書において示した化合物を含む化合物に対する全ての言及には、一般に、化合物の複合体、塩類、溶媒和物類、水和物類、及び液晶が全て含まれる。同様に、化合物に対する全ての言及には、化合物の塩類の複合体、溶媒和物類、水和物類、及び液晶が全て含まれる。

30

【0089】

式1の化合物は、具体的に上記に示した化合物を含み、薬剂的に許容できる複合体、塩類、溶媒和物類、及び水和物類を形成しても良い。これらの塩類には、酸付加塩類（二価酸を含む）及び塩基性塩類が含まれる。薬剂的に許容できる酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、及び亜リン酸などの無機酸に由来の非毒性塩類と同様に、脂肪族モノ及びジカルボン酸類、フェニル置換アルカン酸類、ヒドロキシアルカン酸類、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸に由来の非毒性塩類が含まれる。このような塩類には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、カンシラート、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシレートギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素酸/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びキシノホ酸塩が挙げられる。

40

50

【0090】

薬剤的に許容できる塩基性塩類には、塩基由来の非毒性塩類が含まれ、アルカリ金属カチオン又はアルカリ土類金属カチオンなどの金属カチオンと同様に、アミン類がある。適切な金属カチオンとしては、例えば、ナトリウム (Na^+)、カリウム (K^+)、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、亜鉛 (Zn^{2+})、及びアルミニウム (Al^{3+}) が挙げられる。適切なアミン類としては、例えば、アルギニン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、グリシン、リジン、N-メチルグルカミン、オラミン、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール、及びプロカインが挙げられる。有用な酸性付加塩類及び塩基性塩類の議論については、S. M. Bergeらの文献 J. Pharm. Sci. (1977) 66: 1-19を参照のこと；また、Stahl及びWermuthの薬理学的塩、特性及び利用のハンドブック(2002)を参照のこと。

10

【0091】

薬剤的に許容できる塩は、様々な方法を用いて調整してもよい。例えば、式1の化合物を適切な酸又は塩基と反応させて、所望の塩を得てもよい。また、式1の化合物の前駆体を酸若しくは塩基と反応させて、酸若しくは塩基に不安定な保護基を除去するか、又は前駆体のラクトン若しくはラクタム基を開いてもよい。更に、式1の化合物の塩を、適切な酸若しくは塩基で処理を行い、又はイオン交換樹脂と接触させることで、別の塩に転換してもよい。次いで、反応後、溶液から沈殿する場合には、濾過により、又は蒸発させて塩を回収することにより、塩を単離してもよい。塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々であってよい。

20

【0092】

式1の化合物は、完全に非結晶性から完全に結晶性に及ぶ固体の連続体で存在してもよい。用語「非結晶性」用語は、物質が分子レベルで長距離秩序を欠く状態を指し、温度に応じて、固体又は液体の物理的特性を示すことができる。一般的に、このような物質は特有のX線回折パターンを生じず、固体の特性を示すが、より正式には液体とみなされる。加熱すると、状態変化、一般的には二次(「ガラス転移」)を特徴とする、固体から液体特性への変化が起こる。用語「結晶」は、物質が分子レベルで規則正しい内部構造を有し、明確なピークを持つ特有のX線回折パターンを生じる固相を指す。また、このような物質も、十分に加熱すると液体の特性を示すが、固体から液体への変化は、相変化、一般的には一次(「融点」)を特徴とする。

30

【0093】

また、式1の化合物は、非溶媒和及び溶媒和形態で存在することができる。用語「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物、及び、1又は複数の薬剤的に許容できる溶媒分子(例えばエタノール)を含む分子複合体について記述する。用語「水和物」は、溶媒が水である溶媒和物である。薬剤的に許容できる溶媒和物類には、溶剤を同位体的に置換することができるもの(例えば、 D_2O 、アセトン- d_6 、 DMSO-d_6)が挙げられる。

【0094】

有機化合物の溶媒和物類及び水和物類について現在認められている分類体系は、単離部位、チャンネル、及び溶媒和物類及び水和物類を配位した金属イオンとを識別するものである。例えば、Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995)、K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) 著を参照のこと。単離部位の溶媒和物類及び水和物類は、有機化合物の分子を介在させることにより、溶媒(例えば、水分子)が互いの直接接触から単離されているものである。チャンネル溶媒和物類では、溶媒分子は、格子チャンネルに存在し、他の溶媒分子に隣接している。溶媒和物類を配位した金属イオンにおいて、溶媒分子は金属イオンに結合される。

40

【0095】

50

溶媒又は水が密接に結合しているとき、複合体は湿度とは無関係に明確な化学量論を有するであろう。しかしながら、チャンネル溶媒和物類及び吸湿性化合物のような、溶媒又は水の結合が弱いとき、水又は溶媒含有量は、湿度及び乾燥条件に依存することになる。このような場合、非化学量論が、一般的に認められるであろう。

【0096】

また、式1の化合物は、多成分複合体（塩類及び溶媒和物類以外）として存在し、化合物（薬剤）及び少なくとも1つの他の成分が、化学量論的、又は非化学量論的な量で存在する。この種の複合体には、クラスレート（薬物-宿主包接複合体）及び共結晶が含まれる。後者は、非共有結合の相互作用を通じて供に結合された中性分子成分の結晶性の複合体として一般的に定義されるが、塩を備えた中性分子の複合体でも可能である。共結晶は、溶融結晶化によって、溶媒からの再結晶によって、又は成分と供に物理的に粉碎することによって作成してもよい。例えば、Chem. Commun. (2004) 17:1889-1896、O. Almarsson及びM. J. Zaworotko著を参照のこと。多成分複合体の一般的な総説については、J. Pharm. Sci. (1975) 64(8):1269-88、J. K. Haleblan著を参照のこと。

10

【0097】

適切な条件下に置かれたとき、式1の化合物は、中間状態（中間相又は液晶）で存在してもよい。中間状態は、真の結晶の状態と真の液体状態（溶融体又は溶液のいずれか）との間にある。温度変化の結果として発生する液晶性は「サーモトロピック」とみなされ、水又は別の溶媒などの第二の成分の添加から生じる液晶性は「リオトロピック」とみなされる。リオトロピック中間相を形成する可能性を有する化合物は「両親媒性」とみなされ、極性のイオン部分（例えば、 $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^- \text{K}^+$ 、 $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ ）、又は極性の非イオン部分（ $-\text{N}^- \text{N}^+ (\text{CH}_3)_3$ など）を持つ分子を含む。例えば、Crystals and the Polarizing Microscope (4th ed, 1970)、N. H. Hartshorne及びA. Stuart著を参照のこと。

20

【0098】

式1の化合物、及び明細書において示された化合物を含む化合物に対する全ての言及には、一般に、多形、晶癖、プロドラッグ、代謝物質、立体異性体、及びそれらの互変異性体と同様に、それらの同位体標識された化合物の全てが含まれる。

30

【0099】

「プロドラッグ」とは、薬理活性がほとんどない、又はまったくない化合物を指し、生体内で代謝させるとき、所望の薬理活性を有する化合物に転換を起こす化合物を指す。プロドラッグは、例えば、Design of Prodrugs (1985)、H. Bundgaard著に記載されたとおり、「プロ成分」を持つ薬理的に活性な化合物に存在する適切な官能基の置換により調整してもよい。プロドラッグとしては、例えば、エステル、エーテル、又は、カルボン酸、水酸基、若しくはアミノ官能基をそれぞれ有する式1の化合物のアミド誘導体が挙げられる。プロドラッグに関する更なる議論については、例えば、“Prodrugs as Novel Delivery Systems” ACS Symposium Series 14 (1975)、T. Higuchi及びV. Stella著、並びにBioreversible Carriers in Drug Design (1987)、E. B. Rocheら著を参照のこと。

40

【0100】

「代謝物質」とは、薬理的に活性な化合物の投与で生体内に形成された化合物を指す。例として、ヒドロキシメチル、水酸基、二級アミノ、一級アミノ、フェノール、並びにメチル基、アルコキシ基、三級アミノ基、二級アミノ基、フェニル基、及びアミド基をそれぞれ有する式1の化合物のカルボン酸誘導体が挙げられる。

【0101】

本明細書に記載される特定の化合物は、立体異性体を有してもよい。これらの化合物は

50

、単一の光学異性体（エナンチオピュアな化合物）、又は光学異性体の混合物（富化されたラセミ化合物の試料）として存在してもよく、試料中の別の光学異性体に対して、相対的に過剰な特定の1つの光学異性体に応じて、光学活性を示してもよい。このような立体異性体は、重ねることができない鏡像であるが、不斉軸、又は1つ若しくは複数の不斉中心（つまりキラリティー）を有する。他の化合物は鏡像ではない立体異性体であってもよい。このような立体異性体は、ジアステレオ異性体として知られているが、キラル、又はアキラル（不斉中心を含まない）であってもよい。それらには、シス/トランス（又は、Z/E）立体異性体が可能なようなアルケニル、若しくは環式基を含有する分子、又は単一の立体中心の反転が、対応するジアステレオ異性体を生じる2つ以上の立体中心を含有する分子が含まれる。記述のない限り、又は明らかではない限り（例えば、立体結合、立体中心記述子などの使用を介して）、本発明の範囲、及び開示には、一般的に、それらが各々、純粋である（例えば、エナンチオピュアである）か、又は混合物である（例えば、鏡像異性的に富化された、又はラセミの）かにかかわらず、参照化合物、及びその立体異性体が含まれる。

10

【0102】

幾何（シス/トランス）異性体は、クロマトグラフィー及び分別再結晶のような従来技術によって分離してもよい。

【0103】

化合物の個々の光学異性体は、適切な光学的に純粋な前駆体からキラル合成によって作成してもよく、又は、例えば、キラルのHPLCを用いて、ラセミ化合物（又は塩、若しくは誘導体のラセミ化合物）の分割によって単離してもよい。或いは、ラセミ化合物（又はラセミ化合物の前駆体）は、適切な鏡像異性的に純粋な化合物（例えば、酸又は塩基）と反応させて、1組のジアステレオ異性体を得てもよく、それぞれ単一の光学異性体から構成され、例えば、分別再結晶又はクロマトグラフィーによって分離してもよい。所望の光学異性体は、その後、適切なジアステレオ異性体から再生される。しばしば、所望の光学異性体は、十分な量（例えば、一般的に少なくとも約85% ee、ある場合では、少なくとも約90% ee）で利用可能なとき、適切な溶媒中（例えば、ACN）で再結晶によって更に富化されてもよい。立体異性体を分離するための技術に関する更なる議論については、Stereochemistry of Organic Compounds（1994）、E. L. Eliel及びS. H. Wilen著を参照のこと。

20

30

【0104】

「互変異性体」とは、低いエネルギー障壁によって相互転換できる構造異性体を指す。互変体の異性（互変異性）は、例えば、イミノ、ケト若しくはオキシム基を含有する化合物において陽子互変異性の形態、又は芳香族部分を含有する化合物において原子価互変異性の形態をとってもよい。

【0105】

また、本明細書に記載された化合物には、少なくとも1つの原子が、同じ原子番号を有するが、通常自然界にある原子質量と異なる原子質量を有する原子によって置換される、薬剂的に許容できる全ての同位体変異が含まれる。式1の化合物に含有に適している同位体には、例えば、 ^2H と ^3H などの水素の同位体； ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C などの炭素の同位体； ^{13}N 及び ^{15}N などの窒素の同位体； ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O などの酸素の同位体； ^{35}S などの硫黄の同位体； ^{18}F などのフッ素の同位体； ^{36}Cl などの塩素の同位体、並びに ^{123}I 及び ^{125}I などのヨウ素の同位体が挙げられる。同位体変異（例えば、重水素、 ^2H ）の使用は代謝安定性の向上、例えば生体内での半減期の増加、又は必要投薬量の減少の結果として生じるいくつかの治療上の利点をもたらす得る。更に、開示された化合物のある同位体変異は、放射性同位体（例えば、トリチウム、 ^3H 、又は ^{14}C ）を取り込むことができ、薬剤、及び/又は基質組織分布の研究に有用となり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体を用いた置換は、基質受容体占有率を検査するための陽電子放出断層撮影（PET）研究において有用となり得る。同位体標識化合物は、非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、本開

40

50

示の他の箇所に記載したプロセスと類似したプロセスによって作成することができる。

【0106】

化学式1の化合物は、以下に記載する技術を使用して調製し得る。スキーム及び例の幾つかでは、例えば、酸化、還元などを含む一般の反応、分離技術（抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉碎、結晶化など）、及び分析手順の詳細を省略し得る。それら詳細は、有機化学分野の当業者に公知である。そのような反応及び技術詳細は、例えば、Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations (1999)、及びMichael B. Smith and others編の複数巻からなるシリーズ、Compendium of Organic Synthetic Methods (1974 et seq.)を含む、多くの論文に見出すことができる。出発物質及び試薬は、商業的な供給元から入手するか、又は文献の方法を使って調製し得る。反応スキームの幾つかでは、化学変換によって生ずる微量の生成物（例えば、エステル加水分解からのアルコール、二塩基酸の脱炭酸からのCO₂など）を省略し得る。くわえて、幾つかの例では、反応中間体を、分離又は精製すること無しに（すなわち、そのまま）、それに続く工程で使用し得る。

10

【0107】

以下の反応スキーム及び例の幾つかでは、特定の化合物を、保護基を使用して調製することができ、それらは、保護基を使用しなければ反応する部位での望ましくない化学反応を防止する。また、保護基を、溶解度を増すため、又は別の面では化合物の物理的性質を変更するために使用し得る。保護基戦略の考察、保護基を導入及び除去するための材料及び方法についての説明、ならびに、例えばアミン基、カルボン酸基、アルコール基、ケトン基、アルデヒド基など、一般の官能基に対する有用な保護基について編集したものに関しては、T. W. Greene and P. G. Wuts, Protecting Groups in Organic Chemistry (1999) and P. Kocienski, Protective Groups (2000)を参照のこと。

20

【0108】

一般に、本明細書全体にわたって記載された化学変換は、特定の反応では1つ以上の反応物質を過度に使用することから恩恵を受け得るが、反応物質の実質的な化学量論量を使用して実施してよい。くわえて、本明細書の全体にわたって開示された反応の多くは、大体、室温(RT)及び常圧で実施し得るが、反応速度論、収率などに依存して、幾つかの反応は、高圧で行なったり、より高い温度（例えば、還流条件）、又はより低い温度（例えば、-78 ~ 0）を用いてよい。本開示中の、化学量論量の範囲、温度範囲、pH範囲などに対するいかなる参照は、「範囲」という語が明示的に使用されるか否かのいずれにせよ、その示された端点を含む。

30

【0109】

また、化学変換の多くは、1つ以上の適合溶媒を用いてよく、それらは、反応速度及び収率に影響を与え得る。反応物質の特質に依存して、1つ以上の溶媒は、極性プロトン性溶媒（例えば、水）、極性非プロトン性溶媒、非極性溶媒、又は幾つかの組合せであり得る。代表的な溶媒としては、飽和脂肪族炭化水素（例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン）；芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素）；脂肪族アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパン-1-オール、プロパン-2-オール、ブタン-1-オール、2-メチル-プロパン-1-オール、ブタン-2-オール、2-メチル-プロパン-2-オール、ペンタン-1-オール、3-メチル-ブタン-1-オール、ヘキサン-1-オール、2-メトキシ-エタノール、2-エトキシ-エタノール、2-ブトキシ-エタノール、2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタノール、2-(2-エトキシ-エトキシ)-エタノール、2-(2-ブトキシ-エトキシ)-エタノール）；エーテル（例えば、ジエチルエーテル、ジ-イソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1,2-ジメトキシ-エタン、1,2-ジエトキシ-エタン、1-メエトキシ-

40

50

2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エタン、1 - エトキシ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン) ; ケトン (例えば、アセトン、メチルエチルケトン) ; エステル (酢酸メチル、酢酸エチル) ; 窒素含有溶媒 (例えば、ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N - メチル - ピロリドン、ピリジン、キノリン、ニトロベンゼン) ; 硫黄含有溶媒 (例えば、二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロ - チオフェン - 1, 1, - ジオキシド) ; 及びリン含有溶媒 (例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド) が挙げられる。

【 0 1 1 0 】

以下のスキームでは、置換基識別子 (例えば、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 L^1 及び L^2) は、式 1 について上記で定義したものである。しかしながら、前述のように、出発物質及び中間体の幾つかは、保護基を含み、それは、最終の生成物を得る前に除去される。そのような場合、置換基識別子とは、式 1 で定義される部分、及び適当な保護基をもつそれらの部分を指す。例えば、スキームにおける出発物質又は中間体としては、反応する可能性のあるアミンを有する部分 R^3 を含んでもよい。そのような場合、 R^3 は、例えば、アミンに結合した Boc 基又は Cbz 基を含有する部分又は含有しない部分を含むことになる。

【 0 1 1 1 】

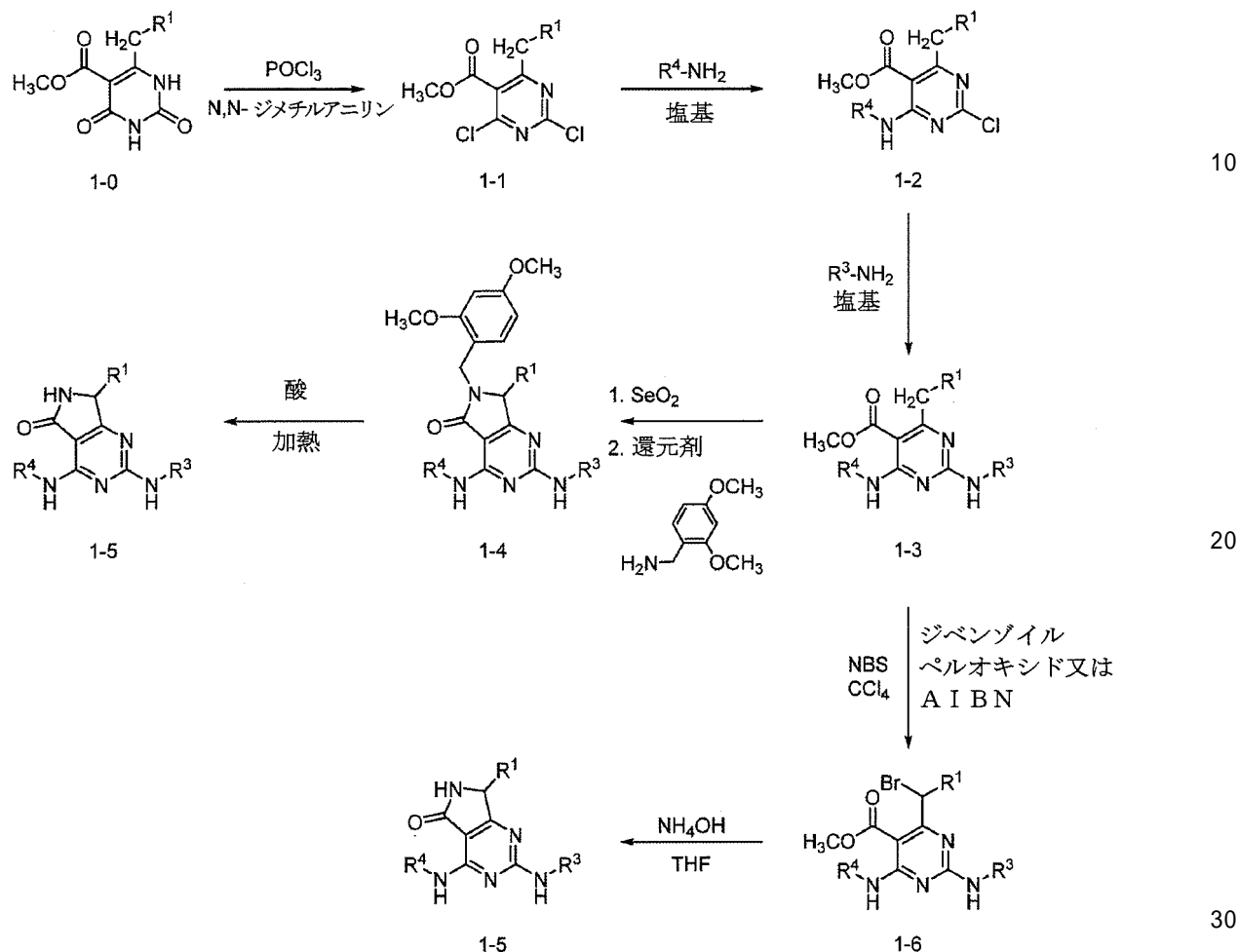
スキーム 1 は、化合物 1 - 5 を調製する方法を説明する。出発物質 1 - 0 (例えば、メチル 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシレート) を、高温 (例えば、95 ~ 105) にて、触媒量の N, N - ジメチルアニリンの存在下において、反応性溶媒として三塩化ホスホリルを使用して塩素化し、メチルピリミジンカルボキシレート 1 - 1 を得る。続いて、中間体 1 - 1 の 2 - クロロ基及び 4 - クロロ基を、適切な置換アミンでの処理を介して置換する。スキーム 1 に示すように、2 - クロロ基を、極性非プロトン有機溶媒 (例えば、ACN 又は THF) 中で、 Et_3N 又は DIPEA (2 eq) などのヒンダード塩基の存在下において、 $R^4 - NH_2$ (例えば、置換アニリン) と反応させ、中間体 1 - 2 を得る。反応は、高温 (例えば、90 又は還流条件) にて実施してよい。類似の方法では、4 - クロロ基を $R^3 - NH_2$ で置換し、中間体 1 - 3 を得る。2 番目の置換を、高温 (例えば、90 又は還流条件) にて、極性非プロトン有機溶媒 (例えば、DMA 又は DMF) 中で、ヒンダード塩基 (例えば、 Et_3N 又は DIPEA) の存在下において実施する。

10

20

30

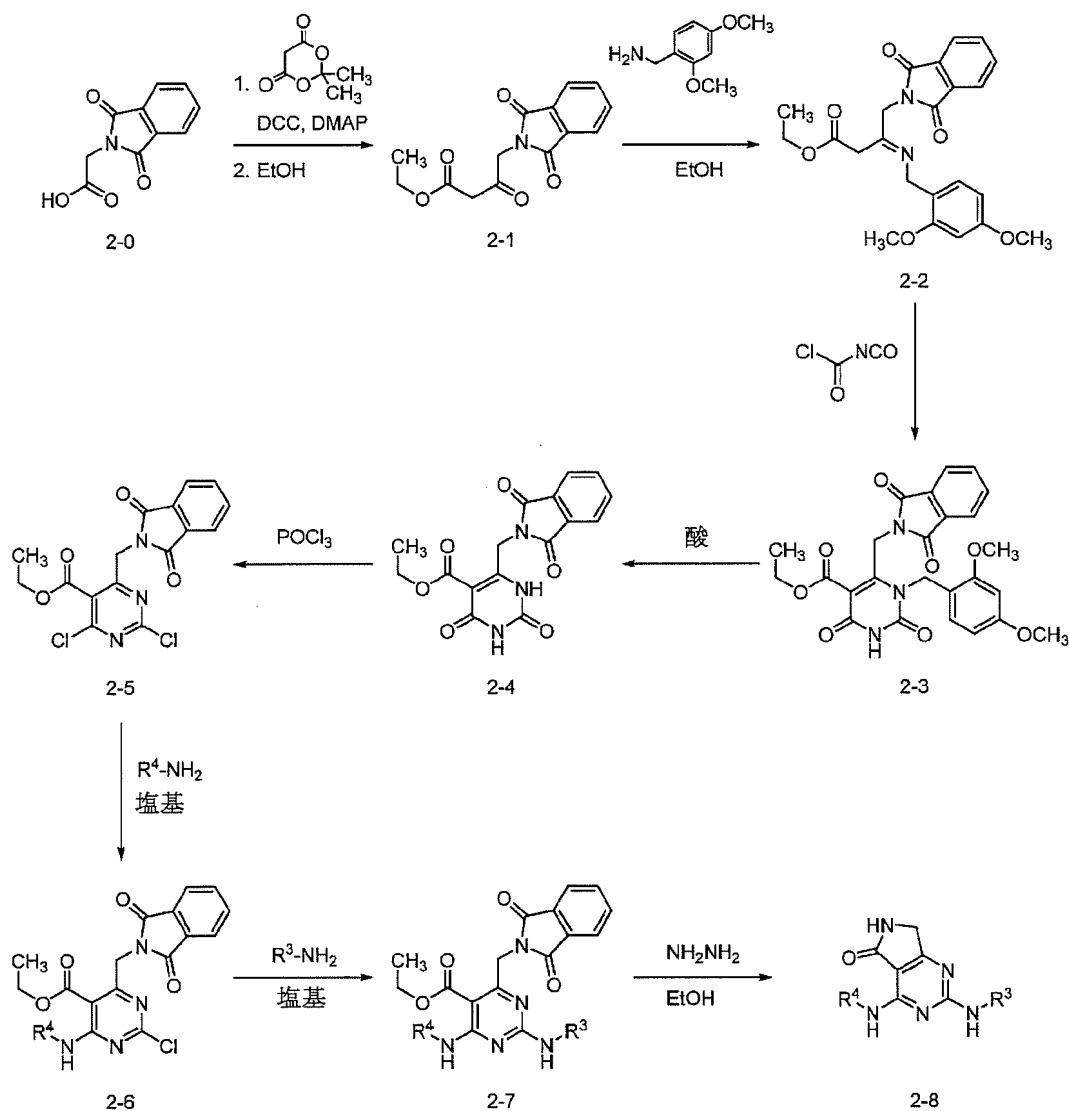
【化 2】
スキーム 1



【 0 1 1 2 】

スキーム 1 は、中間体 1 - 3 を環化する 2 つの方法を示す。1 つの方法では、中間体 1 - 3 を SeO_2 (2 ~ 4 eq) で、1, 4 - ジオキサンなどの有機溶媒中で、還流条件下 (例えば、約 100) において酸化し、ケトン (又はアルデヒド) 中間体を得る (図示せず)。それに続いて、MeOH 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.5 eq) 又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの弱い還元剤の存在下における 2, 4 - ジメトキシベンジルアミンとの反応によって、還元的アミノ化を介して、直ちに又は約 50 の加熱のいずれかで、1 - 4 に環化するアミノ中間体を得る。中間体 1 - 4 を 60 にて、酸 (例えば、TFA) で処理することによって、ジメトキシベンジル基を除去することができ、所望の化合物 1 - 5 を得る。第 2 の方法では、中間体 1 - 3 を、 CCl_4 中で反応開始剤 (例えば、過酸化ジベンゾイル又は AIBN) の存在下において、NBS などの臭素化剤で処理する。反応混合物を還流することによって、中間体 1 - 6 を得て、それを、THF 中でアンモニアの供給源 (例えば、水酸化アンモニウム) で処理し、1 - 5 を得る。

【化 3】
スキーム 2

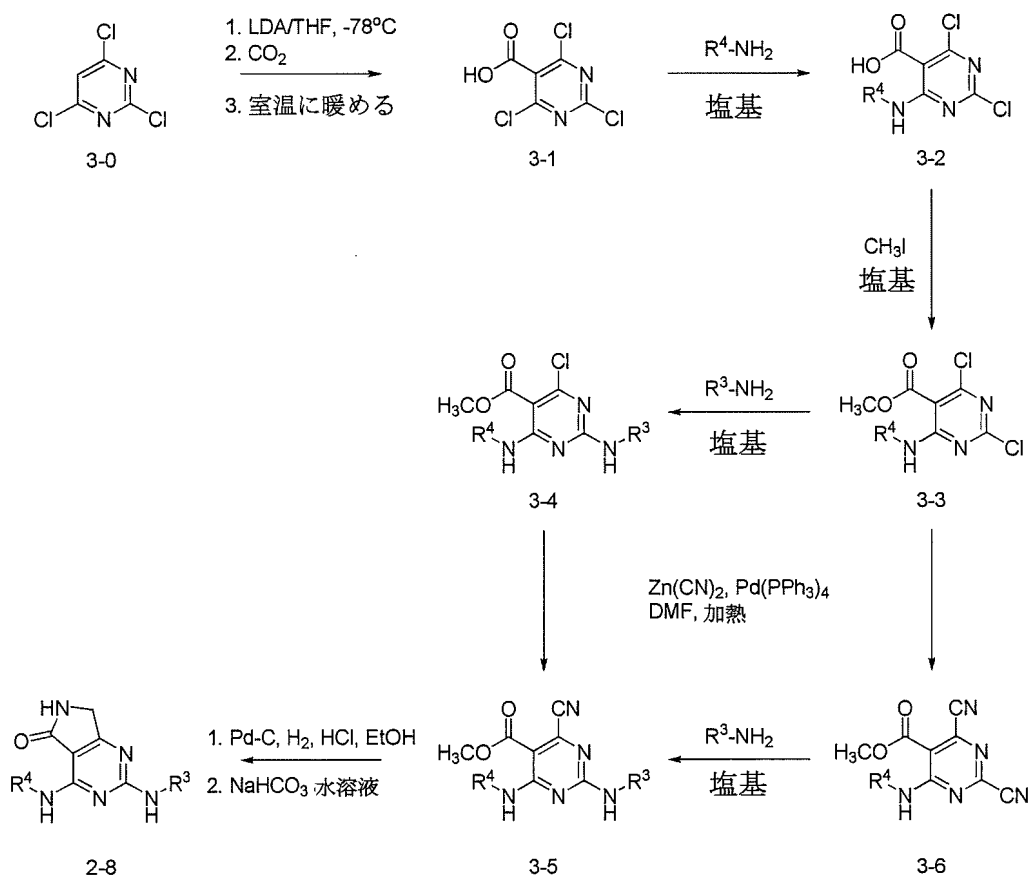


【 0 1 1 3 】

スキーム 2 は、化合物 2 - 8 を調製する方法を提供する。出発物質 2 - 0 (2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 酢酸) を、DCC (1 ~ 1 . 5 e q) 及びジクロロメタンなどの有機溶媒の存在下において、2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (1 ~ 1 . 5 e q) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1 ~ 1 . 5 e q) と反応させ、中間体 2 - 1 を得る。それに続いて、約 50 における、EtOH 中の 2 , 4 - ジメトキシベンジルアミン (1 e q) での 2 - 1 の処理によって、イミン 2 - 2 を得て、それを、有機溶媒 (例えば、THF) 中に再溶解させて分離し、約 80 で活性化してカルボニルイソシアネート酸塩 (例えば、カルボニルイソシアネートクロリド (carbon isocyanatidic chloride) 、 1 e q) で処理し、中間体 2 - 3 を得る。2 - 3 を酸 (例えば、室温 ~ 60 にて TFA) で処理することによって、ジメトキシベンジル基を除去し、中間体 2 - 4 を得て、続いて、それを、還流条件 (例えば、約 100) にて、塩素化剤 (例えば、POCl₃) と反応させ、中間体 2 - 5 を得る。適切な置換アミン (R⁴ - NH₂ 及び R³ - NH₂) との 2 つのクロロ基の段階的置換によって、中間体 2 - 6 及び 2 - 7 を得る。EtOH 中のヒドラジン水和物 (4 ~ 5 e q) での、中間体 2 - 7 の加熱 (例えば、約 65) を伴う処理によって、化合物 2 - 8 を得る。

40

【化 4】
スキーム 3



10

20

【 0 1 1 4 】

スキーム 3 は、化合物 2 - 8 を調製する別の方法を提供する。出発物質 3 - 0 (2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン) を、 - 7 8 にて、乾燥 T H F 中で、(ジイソプロピルアミン及び n - B u L i から新たに作製するか、又は購入した) L D A などの強塩基で処理し、続いてドライアイスで急冷する。混合物を室温に暖め、攪拌して、中間体 3 - 1 を得る。適切な置換アミン (R ⁴ - N H ₂ 、 1 e q) での、ヒンダード塩基 (例えば、E t ₃ N 又は D I P E A 、 2 e q) 及び極性非プロトン有機溶媒 (例えば、D M F) の存在下における処理を介するクロロ基の置換によって、中間体 3 - 2 を得る。それに続く、M e I (1 ~ 1 . 5 e q) 及び塩基 (例えば、重炭酸ナトリウム、 1 . 5 ~ 3 e q) での、3 - 2 の処理によって、エステル 3 - 3 を生じ、それを、2 つの異なる経路を通して化合物 2 - 8 に処理し得る。1 つの経路では、中間体 3 - 3 は、例えば、適切な置換アミン (R ³ - N H ₂ 、 1 ~ 1 . 1 e q) での、ヒンダード塩基 (例えば、D I P E A) 及び極性非プロトン有機溶媒 (例えば、T H F) の存在下における処理を受け、中間体 3 - 4 及び異性体を得る。分離に続いて、中間体 3 - 4 を、D M F 中で、約 9 0 にて、シアン化亜鉛 (0 . 5 ~ 1 e q) 及び触媒量 (1 0 %) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と反応させ、ニトリル 3 - 5 を得る。E t O H 中の、炭素 (5 ~ 1 0 %) に接する P d 及び触媒量の H C l を使用した水素化を介する、ニトリル基のアミンへの還元によって、重炭酸ナトリウムでの処理で 2 - 8 を得る。

30

40

【 0 1 1 5 】

代替的な経路では、最初に、シアン化亜鉛 (0 . 5 ~ 1 e q) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 e q) 、及び極性非プロトン溶媒 (例えば、D M F) の混合物を、電子レンジで、約 1 2 0 にて、約 1 時間加熱することによるパラジウム触媒シアン化を介して、中間体 3 - 3 をニトリル 3 - 6 に変換する。分離に続いて、中間体 3 - 6 を、室温にて、適切な置換アミン (R ³ - N H ₂ 、 1 ~ 1 . 5 e q) での

50

、極性非プロトン溶媒（例えば、DMF）中での、ヒンダード塩基（例えば、DIPEA）の存在下における反応を介して、3 - 5に変換する。上記のように、3 - 5のニトリル基の還元及びそれに続く環化によって、化合物2 - 8を得る。

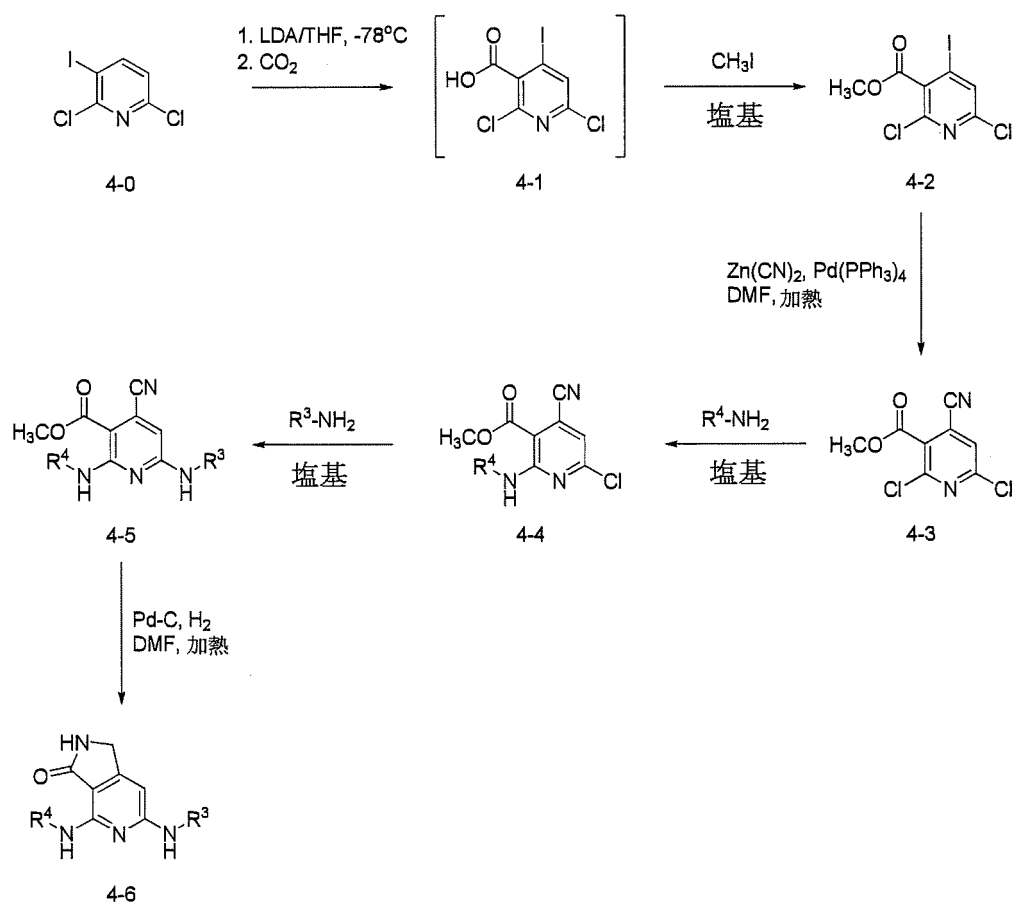
【0116】

スキーム4は、化合物4 - 6を調製する方法を示す。出発物質4 - 0（2, 6 - ジ - ハロ - 3 - ヨードピリジン）の、- 78℃のTHF中のLDA、それに続くドライアイスでの急冷による指向性オルト - リチオ化を介するリチオ化によって、4 - 1を得て、続いて、室温にて、MeI及び塩基（例えば、炭酸カリウム）を使用してエステル化する。スキーム3のように、中間体4 - 2のヨード基を、パラジウム触媒シアン化を介して、ニトリル基に変換し、4 - 3を得る。適切な置換アミン（ $R^4 - NH_2$ 及び $R^3 - NH_2$ ）との2つのクロロ基の段階的置換によって、中間体4 - 4及び4 - 5を得る。スキーム3に示した閉環工程のように、水素化、それに続く環化によって、化合物4 - 6を得る。

【0117】

【化5】

スキーム4



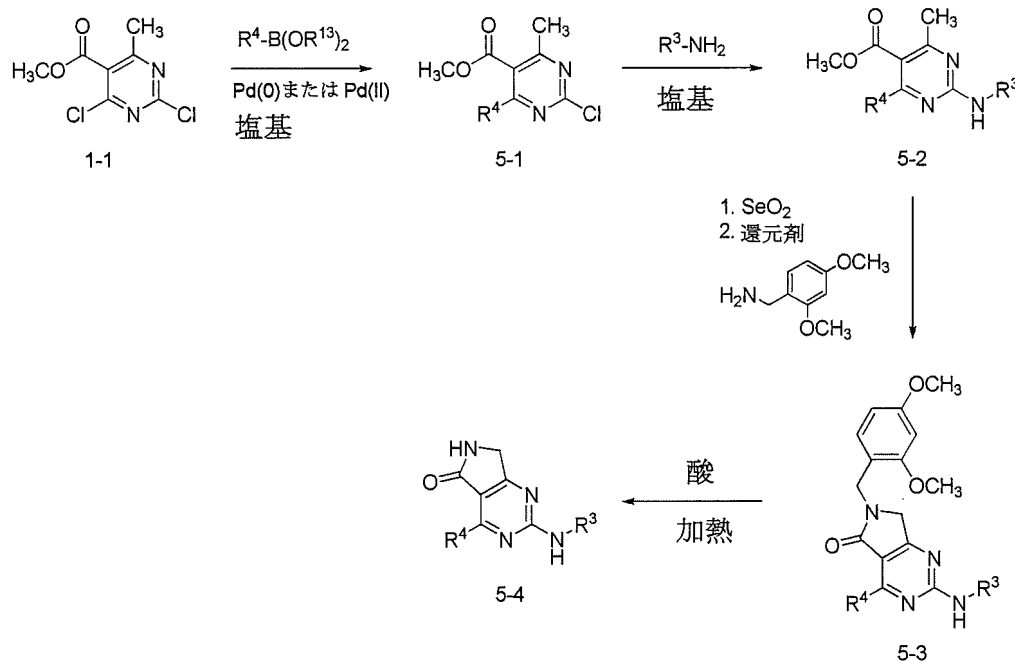
【0118】

スキーム5は、化合物5 - 4を調製する方法を示す。出発物質1 - 1（メチル2, 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレート）を、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄、(PPh₃)₂PdCl₂など）、塩基（例えば、KF又はNa₂CO₃）、及び有機溶媒（例えば、ジオキサン、DMFなど）の存在下において、芳香族ボロン酸又はホウ酸塩（例えば、 $R^4 - B(OR^{13})_2$ 、式中、 R^4 は、C₆₋₁₄アリール又はC₁₋₉ヘテロアリール、及び例えば、 R^{13} は、各々、H又はC₁₋₄アルキル）と反応させる。鈴木型カップリングを高温（例えば、約90℃）にて実施し、中間体5 - 1を得る。適切な置換アミン（ $R^3 - NH_2$ ）でのクロロ基の置換によって、中間体5 - 2を得る。スキーム1のように、ピリミジン上のメチル基を、有機溶媒（例えば

、 1 , 4 - ジオキサン) 中で、還流条件下において、 SeO_2 (2 ~ 4 eq) で酸化し、アルデヒド中間体を得て、続いて、それを、弱い還元剤 (例えば、約 1 . 5 eq の NaCNBH_3 又は NaBH(OAc)_3) の存在下において、 MeOH 中で、2 , 4 - ジメトキシベンジルアミンと反応させ、還元的アミノ化を介して、直ちに又は約 50 の加熱のいずれかで、5 - 3 に環化するアミノ中間体を得る。中間体 5 - 3 を酸 (例えば、 TFA) で約 60 にて処理することによって、化合物 5 - 4 を得る。

【化 6】

スキーム 5



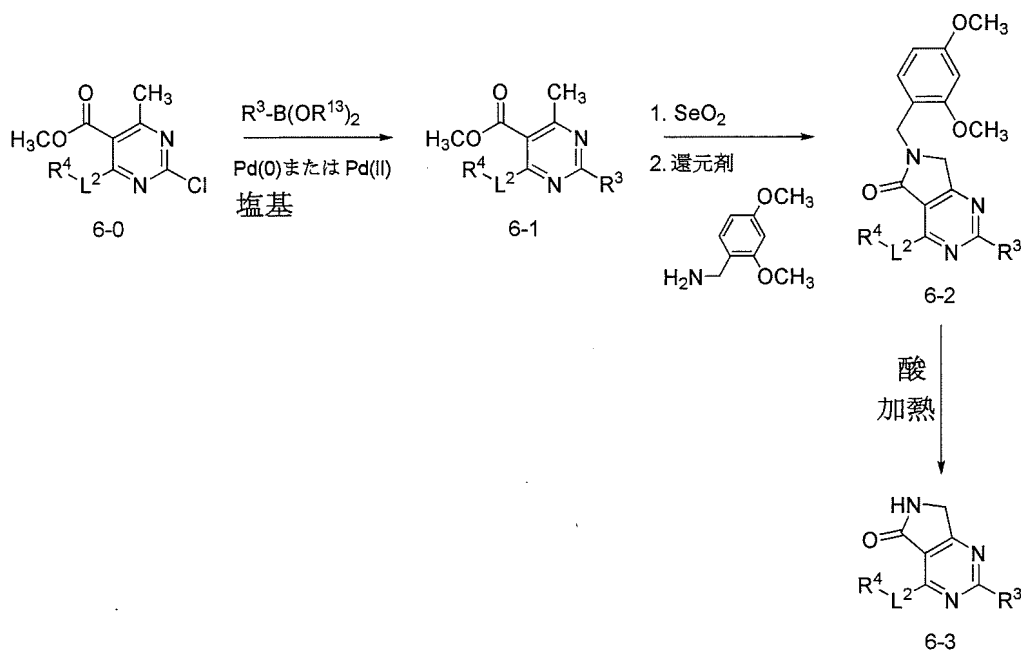
【 0 1 1 9 】

スキーム 6 は、化合物 6 - 3 を調製する方法を示す。上記の方法を使用して (メチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレート) から調製し得る出発物質 6 - 0 を、パラジウム触媒 (例えば、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ など)、塩基 (例えば、 KF 又は Na_2CO_3)、及び有機溶媒 (例えば、ジオキサン、 DMF 、 DME など) の存在下において、芳香族ボロン酸又はホウ酸塩 (例えば、 $\text{R}^3\text{-B(OR}^{13})_2$ 、式中、 R^3 は、 C_{6-14} アリール又は C_{1-9} ヘテロアリール、及び例えば、 R^{13} は、 H 又は C_{1-4} アルキル) と反応させる。鈴木型カップリングを高温 (例えば、約 90) にて実施し、中間体 6 - 1 を得る。ピリミジン上のメチル基を、有機溶媒 (例えば、1 , 4 - ジオキサン) 中で、還流条件下において、 SeO_2 (2 ~ 4 eq) で酸化し、アルデヒド中間体を得て、続いて、それを、弱い還元剤 (例えば、約 1 . 5 eq の NaCNBH_3 又は NaBH(OAc)_3) の存在下において、 MeOH 中で、2 , 4 - ジメトキシベンジルアミンと反応させ、中間体 6 - 2 を得る。6 - 2 を酸 (例

30

40

【化 7】
スキーム 6



10

20

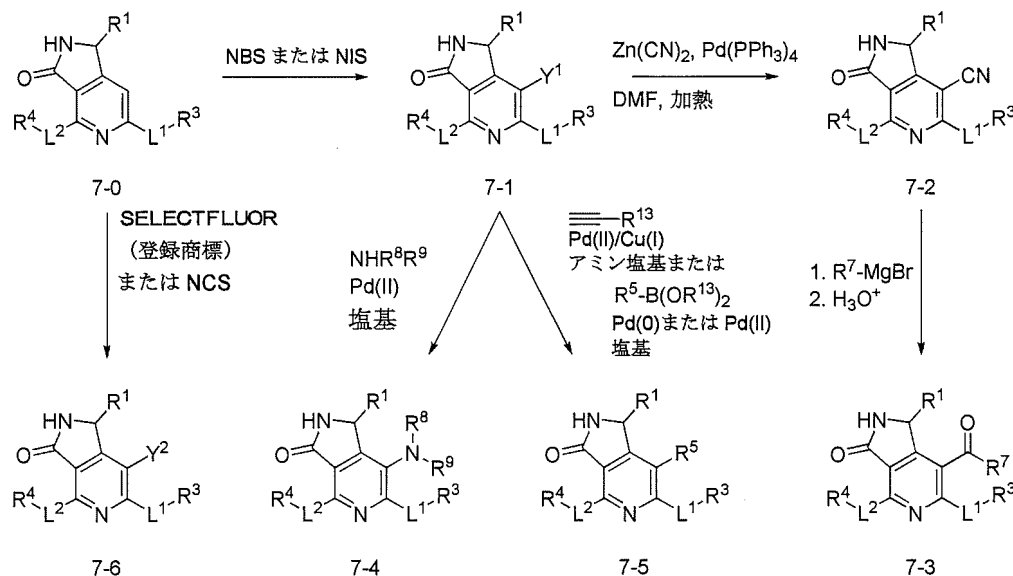
【0120】

スキーム 7 は、化合物 7 - 2、7 - 3、7 - 4、7 - 5、及び 7 - 6 を調製する方法を説明する。上記の方法を使用して調製し得る、出発物質 7 - 0 を、NBS 又は NIS と反応させ、ハロ - ピリジン中間体 7 - 1 (Y^1 は Br 又は I) を得ることができる。スキーム 3 のように、中間体 7 - 1 のハロ基を、パラジウム触媒シアン化を介して、ニトリル基に変換し、7 - 2 を得る。続いて、化合物 7 - 2 を、グリニャール試薬 (R^7-MgBr) と反応し、イミン中間体 (図示せず) を得て、それを酸加水分解し、化合物 7 - 3 を生じる。代替的に、ハロ - ピリジン中間体 7 - 1 を、パラジウム (II) 触媒 (例えば、 $PdCl_2(dppf)$)、化学量論量の塩基 (例えば、 $NaOt-Bu$)、及び有機溶媒 (例えば、ジオキサン、トルエンなど) の存在下で、高温 (例えば、約 100) にて、 NHR^8R^9 と反応させ得る。ブッフバルト - ハートウィッグカップリングにより、ヘテロアリールアミン 7 - 4 を得る。くわえて、7 - 1 は、パラジウム (II) 触媒 (例えば、 $(PPh_3)_2PdCl_2$)、銅 (I) 助触媒 (例えば、 CuI)、及びアミン塩基 (例えば、 Et_3N) の存在下において、室温にて、末端アルキン ($HC-R^{13}$ 、例えば、 R^{13} が H 又は C_{1-4} アルキル) と反応し得る。菌頭カップリングに続いて、アルキン部分の還元によって、例えば、 C_{1-5} アルキルである R^5 をもつ化合物 7 - 5 を生ずる。出発物質 7 - 1 を、パラジウム触媒 (例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ など)、塩基 (例えば、KF 又は Na_2CO_3)、及び有機溶媒 (例えば、ジオキサン、DMF など) の存在下において、芳香族ボロン酸又はホウ酸塩 (例えば、 $R^5-B(OR^{13})_2$ 、式中、 R^5 は、 C_{1-9} ヘテロアリール、及び R^{13} は、H 又は C_{1-4} アルキル) と反応させ得る。鈴木型カップリングを高温 (例えば、約 90) にて実施し、 C_{1-9} ヘテロアリールである R^5 をもつ化合物 7 - 5 を得る。

30

40

【化 8】
スキーム 7



10

【 0 1 2 1 】

20

スキーム 7 に示すように、代替的に、化合物 7 - 0 を、有機溶媒（例えば、DCM）又は有機溶媒の混合物（例えば、DCM 及び MeOH）中で、SELECTFLUOR（登録商標）（1 - （クロロメチル） - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート）などのフッ素化剤で処理し、フルオロ - ピリジン誘導体 7 - 6（Y² は F）を得ることができる。同様に、7 - 0 を、非プロトン溶媒（例えば、DCM）中で、NCS などの塩素化剤で処理し、クロロピリジン誘導体 7 - 6（Y² は Cl）を得ることができる。

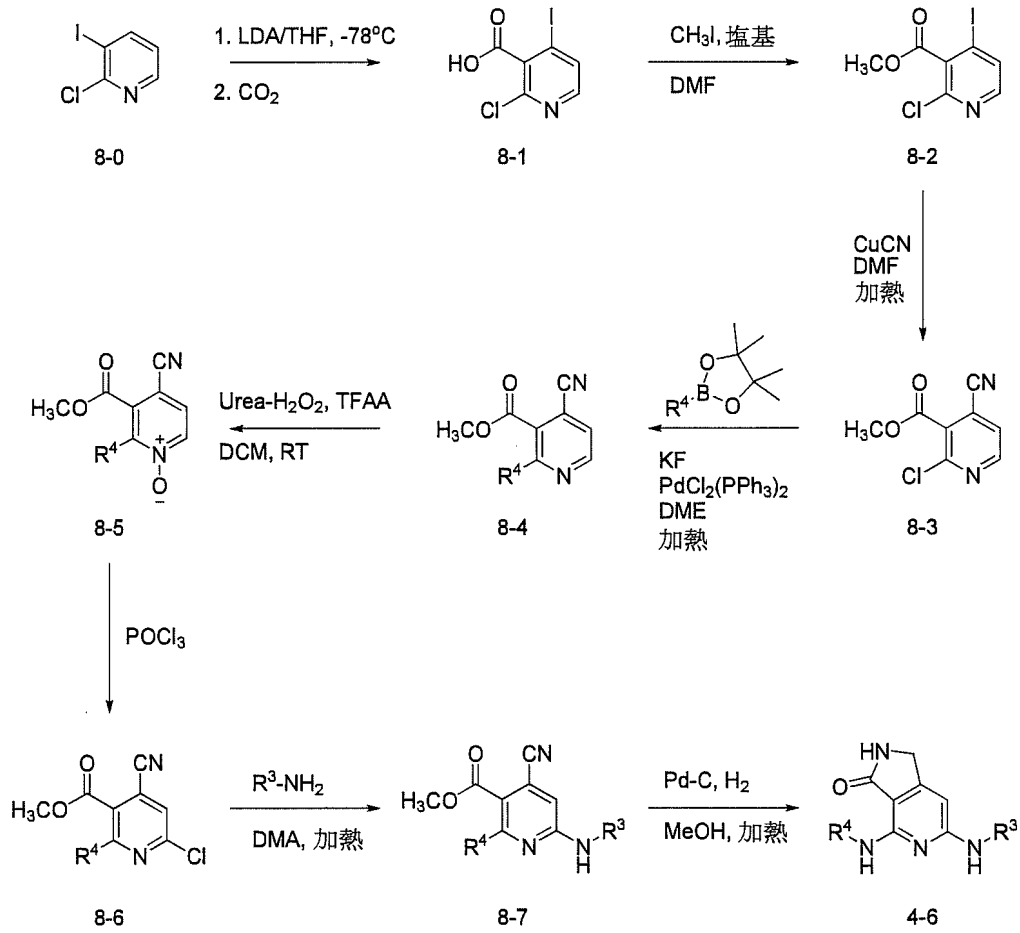
【 0 1 2 2 】

スキーム 8 は、化合物 4 - 6 を調製する代替的な方法を示す。出発物質 8 - 0（2 - クロロ - 3 - ヨードピリジン）は、THF 中の、78 における LDA との処理を介して、オルト指向性リチオ化を受ける。ドライアイスでの急冷により 8 - 1 を得て、続いて、室温にて、ヨードメタン及び塩基（例えば、炭酸カリウム）を使用してエステル化する。スキーム 4 のように、中間体 8 - 2 のヨード基を、パラジウム触媒シアン化を介するか、又は適した溶媒（例えば、DMF、DMA など）中の、高温における、シアノ銅もしくはシアノ化亜鉛での処理を通して、ニトリル基に変換する。R⁴ 置換基を鈴木反応を使用して 8 - 3 に付加し、中間体 8 - 4 を得る。過酸化水素 / 尿素複合体での処理を介するピリジン部分の N - 酸化によって、活性化した中間体 8 - 5 を得て、それを、高温（例えば、90 - 100）にて、リンオキシ塩素との反応を通して塩素化する。適切な置換アミン（R³ - NH₂）との反応を介する 8 - 6 上のクロロ基の置換によって、中間体 8 - 7 を得る。それに続く、パラジウム接触水素化を通じた還元及び環化によって、化合物 4 - 6 を得る。

30

40

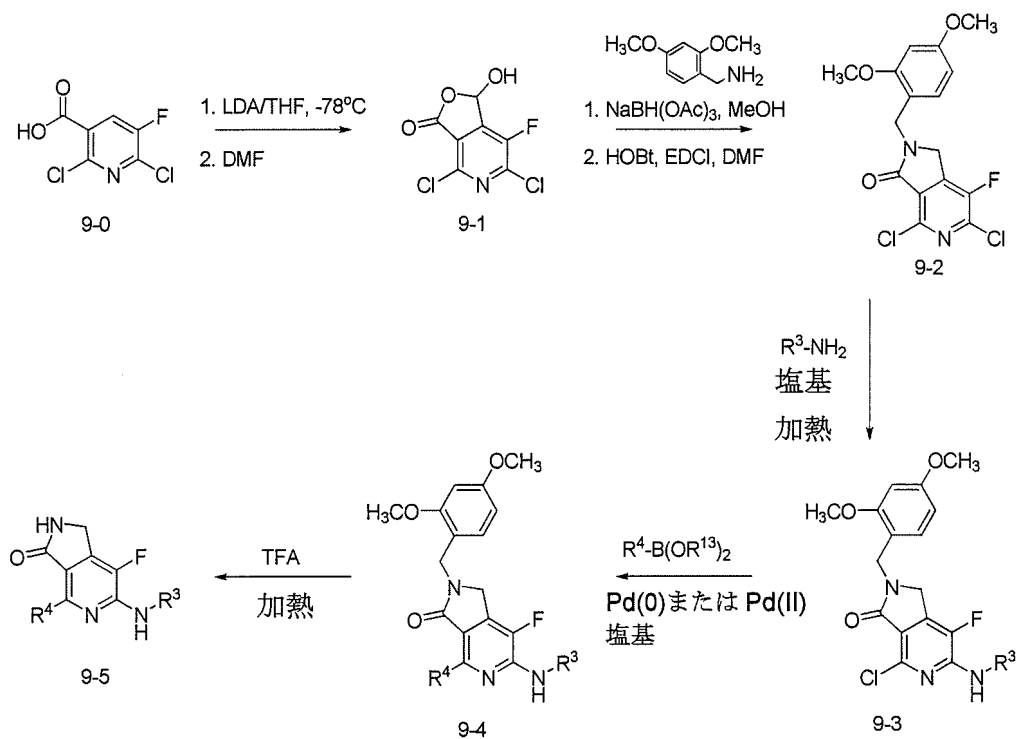
【化 9】
スキーム 8



10

20

【化 10】
スキーム 9



40

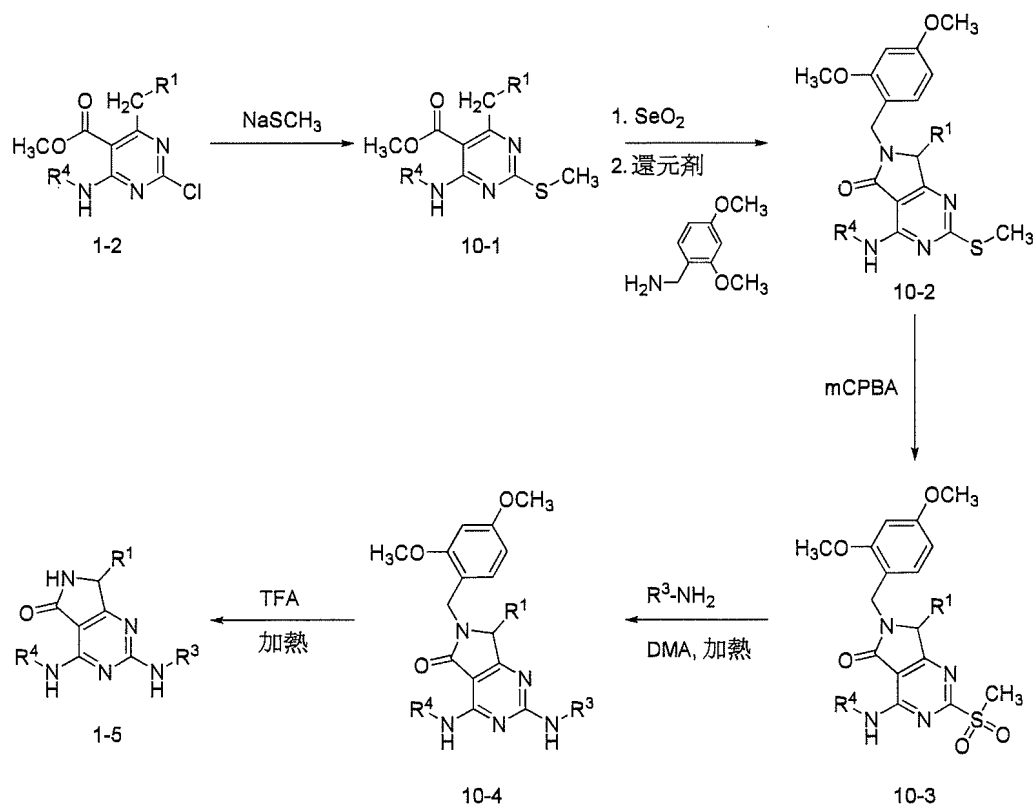
50

【 0 1 2 3 】

スキーム 9 は、合成物 9 - 5 の合成を示す。出発物質 9 - 0 (2 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸) を、THF 中の、78 °C における LDA との処理を介して、リチオ化する。DMF での急冷によって、アルデヒド中間体 9 - 1 を得て、それは、アミン (例えば、2 , 4 - ジメトキシフェニルメタンアミン) 及び還元剤 (例えば、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) との反応を通して、還元的アミノ化を受ける。結果として生じるアミノ酸 (図示せず) を、アミドカップリングを介して環化し、そのカップリングには、適したカップリング剤 (例えば、EDCI、DCC など)、触媒 (HOBt、DMAP など)、及び溶媒 (例えば、DMF、DMSO、ACN、THF、DCM など) を用いる。前述のスキームのように、適切なアミン ($\text{R}^3 - \text{NH}_2$) での、化合物 9 - 2 クロロ基の置換によって、中間体 9 - 3 を得て、続いて、それを、パラジウム触媒 (例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ など)、塩基 (例えば、KF 又は Na_2CO_3)、及び有機溶媒 (例えば、ジオキサン、DMF など) の存在下において、芳香族ボロン酸又はホウ酸塩 (例えば、 $\text{R}^4 - \text{B}(\text{OR}^1)_2$) と反応させる。鈴木カップリングに続いて、高温 (例えば、40 ~ 60 °C) における TFA での 9 - 4 の処理によって、9 - 5 を作り出す。

【 化 1 1 】

スキーム 1 0

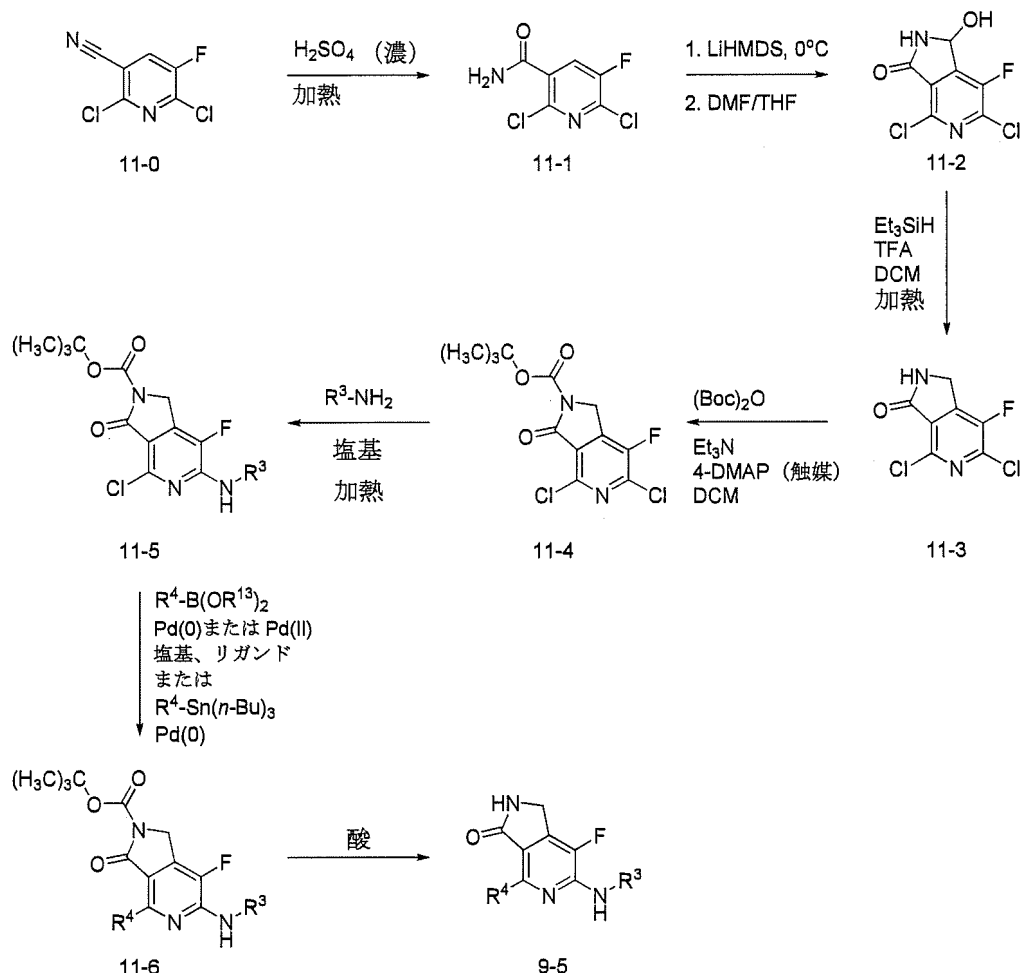


【 0 1 2 4 】

スキーム 10 は、化合物 1 - 5 を調製する別の方法を示す。最初に、化合物 1 - 2 のクロロ基を、ナトリウムメタンチオレートで置換して、10 - 1 を得る。スキーム 1 のように、中間体 10 - 1 を、 SeO_2 で酸化し、ケトン (又はアルデヒド) 中間体を得て (図示せず)、それを、還元剤の存在下において、2 , 4 - ジメトキシベンジルアミンと反応させ、還元的アミノ化を介して、10 - 2 に環化するアミノ酸中間体を得る。メチルチオ基を、mCPBA (m - クロロ過安息香酸) を使用して、メチルスルホニルに変換し、それを、適切なアミン ($\text{R}^3 - \text{NH}_2$) で置換し、中間体 10 - 4 を得る。10 - 4 を酸 (例えば、TFA) で高温 (例えば、40 ~ 60 °C) にて処理することによって、化合物 1 - 5 を得る。

【化 1 2】

スキーム 1 1



10

20

【0 1 2 5】

スキーム 1 1 は、合成物 9 - 5 の代替的な合成を示す。出発物質 1 1 - 0 (2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノニトリル) を、高温 (例えば、約 65) における、濃硫酸での処理によって、加水分解し、アミド 1 1 - 1 を得て、それを、約 0 における LiHMDS での処理、又は - 78 における THF 中での LDA での反応を介して、リチオ化する。DMF での急冷によって、アルデヒド中間体 1 1 - 2 を得て、それを、有機溶媒 (例えば、DCM) 中の、還元剤 (例えば、トリエチルシラン) 及び酸 (例えば、TFA) での処理によって、ラクタム 1 1 - 3 に還元する。ラクタム 1 1 - 3 上の Boc 保護基の付加に続いて、適切なアミン (R³ - NH₂) との反応を介する化合物 1 1 - 4 上のクロロ基の置換によって、中間体 1 1 - 5 を得る。続いて、中間体を、パラジウム触媒 (例えば、Pd (PPh₃)₄、(PPh₃)₂PdCl₂、Pd₂(dba)₃ など)、随意のリガンド (例えば、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル)、塩基 (例えば、KF 又は Na₂CO₃)、及び有機溶媒 (例えば、ジオキサン、DMF など) の存在下において、芳香族ボロン酸又はホウ酸塩 (例えば、R⁴ - B (OR¹³)₂) と反応させ、化合物 1 1 - 6 を得る。鈴木反応を、高温 (例えば、90 ~ 160) にて、従来の加熱をするか、マイクロ波照射を介するかのいずれかで、実施する。代替的に、化合物 1 1 - 5 を、パラジウム触媒 (例えば、Pd (PPh₃)₄) 及び有機溶媒 (例えば、トルエン) の存在下において、高温 (例えば、約 100) にて、芳香族スズ試薬 (例えば、R⁴ - Sn (n - Bu)₃) と反応し得る。鈴木又はスティルカップリングに続いて、酸 (例えば、TFA 又は HCl) での、室温もしくは上記 (例えば、約 20 ~ 60) における、1 1 - 6 の処理によって、9 - 5 を作り出す。

30

40

50

【0126】

上記で名前を挙げた化合物を含む、式1の化合物、及びそれらの薬剂的に許容できる複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、それらのpH全域にわたる溶解度及び溶液安定性、浸透性などを含む生物薬学的性質について評価し、適切な剤形及び投与の経路を選択しなければならない。薬剤使用を意図する化合物は、結晶質又は非晶質生成物として投与することができ、例えば沈殿、結晶化、凍結乾燥、スプレー乾燥、蒸発乾燥、マイクロ波乾燥又は高周波乾燥などの方法によって、例えば固体プラグ剤(solid plugs)、粉末又はフィルムとして得ることができる。

【0127】

式1の化合物は、単独で、又は互いに組み合わせて、もしくは化学式1の化合物と異なる薬理活性化合物の1つ以上と組合せて投与され得る。一般に、1つ以上のこれら化合物は、1つ以上の薬剂的に許容できる賦形剤を伴う医薬組成物(製剤)として投与される。賦形剤の選択は、とりわけ、特定の投与形態、溶解度及び安定性へのその賦形剤の影響、ならびに剤形の特質に依存する。有用な医薬組成物及びそれらを調製する方法は、例えば、A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000)に見い出され得る。

【0128】

式1の化合物は、経口的に投与され得る。経口投与は、嚥下を含み、その場合は、化合物は消化管を経て血流に入り得る。代替的に又はくわえて、経口投与は、化合物が口の粘膜を通して血流に入るように、粘膜投与(例えば、口腔、舌下、舌上投与)を含み得る。

【0129】

経口投与に適した製剤としては、錠剤、多粒子もしくはナノ粒子、液体又は粉末を含有する軟又は硬カプセル剤、液体が充填され得るトローチ剤、咀嚼剤(chews)、ゲル剤、急速分散剤形、フィルム剤、オビュール剤(ovules)、スプレー剤、ならびに口腔もしくは粘膜付着性貼付剤などの固体、半固体及び液体系が挙げられる。液体製剤としては、懸濁剤、液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。そのような製剤は、軟又は硬カプセル剤(例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから作られた)中の充填剤として用いられてよく、典型的には、担体(例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、又は好適な油)と、1つ以上の乳化剤、懸濁化剤又はその両方を含む。また、液体製剤は、(例えばサシェからの)固体の再構成によって調製され得る。

【0130】

また、式1の化合物は、Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6): 981-986に記載されているものなど、速溶性、速崩壊性の剤形でも使用し得る。

【0131】

錠剤剤形では、投与量に応じて、医薬品有効成分(API)は剤形の約1重量%~約80重量%、より典型的には剤形の約5重量%~約60重量%を占め得る。APIにくわえて、錠剤は、1つ以上の崩壊剤、結合剤、希釈剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、酸化防止剤、着色剤、香料、防腐剤、及び矯味剤を含み得る。崩壊剤の例としては、グリコール酸ナトリウムデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、C₁₋₆アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化でんぷん、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の約1重量%~約25重量%、好ましくは約5重量%~約20重量%を占めることになる。

【0132】

結合剤は、一般に、錠剤製剤に粘着性の性質を付与するために使用される。好適な結合剤としては、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然及び合

10

20

30

40

50

成ガム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。また、錠剤は、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥した一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン及びリン酸水素カルシウム二水和物などの賦形剤も含有し得る。

【0133】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素及びタルクなどの流動促進剤も含み得る。存在する場合、界面活性剤は錠剤の約0.2重量%～約5重量%を占め、流動促進剤は錠剤の約0.2重量%～約1重量%を占め得る。

10

【0134】

また、錠剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤も含有し得る。滑沢剤は、錠剤の約0.25重量%～約10重量%、好ましくは約0.5重量%～約3重量%を占め得る。

【0135】

錠剤配合を、直接又はローラー圧縮によって固めて、錠剤を形成し得る。代替的に、錠剤配合又は配合の一部を、湿式造粒、乾式造粒、もしくは熔融造粒、溶解凝固又は押出した後、錠剤化し得る。望ましい場合は、配合前に、1つ以上の成分をスクリーニング又は製粉又はその両方によってある大きさに形成し得る。最終的な剤形は、1つ以上の層を含んでよく、コーティングされていても、コーティングされていなくても、又はカプセル化されてもよい。例示的な錠剤は、最大約80%のAPI、約10重量%～約90重量%の結合剤、約0重量%～約85重量%の希釈剤、約2重量%～約10重量%の崩壊剤及び約0.25重量%～約10重量%の滑沢剤を含有し得る。配合、造粒、製粉、スクリーニング、錠剤化、コーティングについての考察、及び、薬品を調製する代替的な技術の説明に関して、A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); and D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997)を参照のこと。

20

30

【0136】

ヒト又は動物に使用するための摂取可能な経口フィルムは、速やかに溶解し得るか、又は粘膜附着性であり得る、柔軟で、水溶性又は水膨潤性である薄いフィルム剤形である。APIにくわえて、典型的なフィルムは、1つ以上のフィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤又は乳化剤、粘度変性剤及び溶媒を含む。他のフィルム成分としては、酸化防止剤、着色剤、香味剤及び調味料、防腐剤、唾液刺激剤(salivary stimulating agents)、冷却剤、共溶媒(co-solvents)(例えば、油)、軟化剤、充てん剤、消泡剤、界面活性剤、及び矯味剤が挙げられ得る。製剤の幾つかの成分は、1つより多い機能を果たし得る。

40

【0137】

投与量要件にくわえて、フィルム中のAPIの量は、その溶解度に依存し得る。水溶性の場合、典型的に、APIはフィルム中の非溶媒成分(溶質)の約1質量%～約80質量%、フィルム中の溶質の約20質量%～約50質量%を占めることになる。溶けにくいAPIは、より大きな割合の組成、典型的に、フィルム中の非溶媒成分の最大約88質量%まで含み得る。

【0138】

フィルム形成ポリマーは、天然の多糖類、タンパク質又は合成親水コロイドから選択さ

50

れ、典型的に、フィルムの約 0.01 質量% ~ 約 99 質量%、又は約 30 ~ 約 80 質量%を占め得る。

【0139】

フィルム剤形は、典型的に、剥離可能な基底支持体又は紙上にコーティングされた水性のフィルムを蒸発乾燥することによって製造され、それは、乾燥オープンもしくはトンネル（例えば、典型的に組合わせたコーティング乾燥装置）中で、凍結乾燥又は真空オープンによって行われ得る。

【0140】

経口投与用の有用な固体製剤は、即時放出製剤及び改良された放出をする製剤を含み得る。改良された放出をする製剤としては、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出及びプログラム化された放出が挙げられる。好適な改良された放出をする製剤についての一般的な記載に関しては、米国特許第 6,106,864 号を参照のこと。高エネルギー分散、ならびに浸透圧及びコーティング粒子などの他の有用な放出技術の詳細に関して、Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2): 1-14 を参照のこと。

【0141】

また、式 1 の化合物は、対象の血流、筋肉又は内臓に直接投与され得る。非経口投与に適した手法としては、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内及び皮下が挙げられる。非経口投与に適した装置としては、極微針を含む針注射、無針注射及び注入装置が挙げられる。

【0142】

非経口製剤は、典型的に、塩、炭水化物及び緩衝化剤（例えば、pH 約 3 ~ 約 9）などの賦形剤を含有し得る水溶液である。しかしながら、幾つかの適用に関して、式 1 の化合物は、滅菌非水溶液としてか、又は乾燥形態として、より好適に製剤化され、発熱物質を含まない滅菌水などの好適な媒剤とともに使用される。滅菌条件下における非経口製剤の調製（例えば、凍結乾燥による）は、標準製薬技術を使用して容易に達成され得る。

【0143】

非経口溶液の調製に使用される化合物の溶解度は、溶解度増強剤の取り込みなどの適切な製剤技術を通して増大させてもよい。非経口投与用の製剤は、即時放出又は改良された放出をするように製剤化され得る。改良された放出をする製剤としては、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出及びプログラム化された放出が挙げられる。よって、活性化合物の改良された放出を与える埋め込みデポ剤として投与するために、式 1 の化合物は、懸濁液、固体、半固体又はチキソトロップ液として製剤化され得る。そのような製剤の例として、薬物被覆ステント及び PGLA ポリ(DL-乳酸-コグリコール)酸(PGLA)ミクロスフェアを含む懸濁液が挙げられる。

【0144】

式 1 の化合物はまた、皮膚又は粘膜に、皮内又は経皮的に、局所投与され得る。この目的のための典型的な製剤としては、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散布剤、包帯、発泡体、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウエハー、インプラント、スポンジ、繊維、帯具及びマイクロエマルジョンが挙げられる。リポソームもまた、使用され得る。典型的な担体としては、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤もまた含まれ得る。例えば、Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10): 955-958 (1999) を参照のこと。

【0145】

局所投与の他の手段としては、エレクトロポレーション、イオントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシス及び極微針注射又は無針注射（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）など）による送達 that 挙げられる。局所投与用の製剤は、上記のように即時放出又は改良された放出をするように製剤化され得る。

【0146】

また、式1の化合物は、典型的には、乾燥粉末の形態、エアロゾルスプレー又は点鼻剤として、鼻腔内又は吸入によって投与され得る。吸入器を使用して、API単独か、APIとラクトースなどの希釈剤の粉末配合か、又はAPIとホスファチジルコリンなどのリン脂質を含む混合成分粒子を含む乾燥粉末を投与し得る。鼻腔内使用に関して、粉末は、生物接着剤(bioadhesive agent)、例えば、キトサン又はシクロデキストリンを含み得る。加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又はネブライザーを使用して、API、APIの分散、可溶化又は放出延長するための1つ以上の薬剤(例えば、含水エタノール又は無水エタノール)、高圧ガスとしての役割をする1つ以上の溶媒(1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなど)、及びソルビタントリオレート、オレイン酸もしくはオリゴ乳酸のような有意の界面活性剤を含む溶液又は懸濁液から、エアロゾルスプレーを作り出し得る。電気流体力学を使用するアトマイザーを使用して、細かいミストを作り出し得る。

10

【0147】

乾燥粉末又は懸濁剤に使用する前に、通常、薬品は、吸入によって送達するのに適したサイズ(典型的に、体積にして、90%の粒子が、最大でも5マイクロメートル未満)に粉砕する。これは、スパイラルジェット製粉、流動床ジェット製粉、超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーション又は噴霧乾燥などの、任意の適切な粉砕方法によって達成され得る。

【0148】

吸入器(inhaler)又は吸入器(insufflator)に使用するための、カプセル、プリスター及びカートリッジ(例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから作られる)は、活性化化合物の粉末混合物、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤及びL-ロイシン、マンニトール又は硫酸マグネシウムのような性能変性剤(performance modifier)を含有するように製剤化され得る。ラクトースは、無水物であっても、一水和物であってもよい。他の適切な賦形剤としては、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース及びトレハロースが挙げられる。

20

【0149】

微細ミストを作り出すための電気流体力学を使用するアトマイザーでの使用に適切な溶液製剤は、一作用あたり約1µg~約20mgのAPIを含有し、作用体積は、約1µL~約100µLで変わり得る。典型的な製剤は、1つ以上の式1の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール及び塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用され得る代替的な溶媒としては、グリセロール及びポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0150】

吸入投与、鼻腔内投与、又はその両方のための製剤は、例えば、PGLAを使用して即時放出又は改良された放出をするように製剤化され得る。メントール又はレボメントール(levomenthol)などの好適な香味剤、又はサッカリン又はサッカリンナトリウムのような甘味剤が、吸入/鼻腔内投与に意図された製剤に添加されてもよい。

【0151】

乾燥粉末吸入器及びエアロゾルの場合、投薬単位は、定量を送達するバルブによって決められる。単位は、典型的に、APIの約10µg~約1000µgを含有する定量又は「パフ(puff)」を投与するために用意される。一日総投与量は、典型的に、約100µg~約10mgの範囲であり、この量は、単回投与又は、より通常は、1日を通しての分割投与で投与され得る。

40

【0152】

活性化化合物は、例えば、坐剤、ペッサリー又は浣腸の形態で、直腸又は経膈的に投与され得る。ココアバターが昔ながらの坐剤基剤であるが、さまざまな代替物が、必要に応じて使用され得る。直腸又は経膈投与用の製剤は、上記のように即時放出又は改良された放出をするように製剤化され得る。

50

【 0 1 5 3 】

式 1 の化合物はまた、等張性 p H 調節滅菌生理食塩水中で微細化された懸濁液又は溶液の点滴剤の形態で、眼又は耳に直接投与され得る。眼及び耳への投与に適した他の製剤としては、軟膏、ゲル、生物分解性インプラント（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）、非生物分解性インプラント（例えば、シリコン）、ウエハー、レンズ及び微粒子又はニオソームもしくはリポソームのような小胞系が挙げられる。製剤は、1 つ以上のポリマー、及び塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を含み得る。例示的なポリマーとしては、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース）、及びヘテロ多糖類ポリマー（例えば、ジェランガム）が挙げられる。このような製剤はまた、イオントフォoresis によっても送達され得る。眼又は耳への投与のための製剤は、上記のように即時放出又は改良された放出をするように製剤化され得る。

10

【 0 1 5 4 】

それらの溶解度、溶解速度、矯味、生物学的利用能又は安定性を改善するために、式 1 の化合物を、シクロデキストリン及びその誘導体ならびにポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性高分子実体と組み合わせてもよい。例えば、A P I - シクロデキストリン複合体は、一般的に、ほとんどの投薬形態及び投与の経路に有用である。包接複合体及び非包接複体の両方が使用され得る。A P I との直接複合体化に代わるものとして、シクロデキストリンを、補助添加剤、すなわち、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用し得る。アルファ - シクロデキストリン、ベータ - シクロデキストリン及びガンマ - シクロデキストリンがこれらの目的のために一般的に使用される。例えば、国際公開第 9 1 / 1 1 1 7 2 号、同第 9 4 / 0 2 5 1 8 号及び同第 9 8 / 5 5 1 4 8 号を参照のこと。

20

【 0 1 5 5 】

上述したように、具体的に上記で名前を挙げた化合物を含む、式 1 の化合物、及びそれらの薬剂的に許容できる複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、互いに組み合わせられるか、1 つ以上の他の活性薬理活性化合物と組合せて、さまざまな疾患、病態及び障害を治療し得る。そのような場合、上記の単回投与形態において組み合わせられるか、組成物の同時投与に適したキットの形態で提供され得る。キットは、(1) 2 つ以上の別々の医薬組成物、そのうちの少なくとも 1 つが式 1 の化合物を含有し、及び (2) 容器、分包ボトル又は分包ホイル小包などの 2 つ組成物を別々に保持するための道具を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセルの包装に使用されるよく知られたブリスターパックである。キットは、異なったタイプの投薬形態（例えば、経口及び非経口）を投与したり、別々の投薬間隔で異なった組成物を投与したり、又は互いに反する異なった医薬組成物を漸増するのに適している。患者のコンプライアンスを支援するために、典型的に、キットは投与の説明書を含み、記憶を助けるものを提供し得る。

30

【 0 1 5 6 】

ヒト患者に投与には、特許請求及び開示された化合物の一日総投与量は、投与の経路に依存して、典型的に、約 0 . 1 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の範囲である。例えば、経口投与では、約 1 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の一日総投与量を必要とする一方、静脈内投与では、約 0 . 1 m g ~ 約 3 0 0 m g の一日総投与量のみを必要とし得る。一日総投与量は、単回投与又は分割投与で投与されえ、医師の判断で、上記に与えられた典型的な範囲から外れてもよい。これらの投薬量は、約 6 0 ~ 約 7 0 k g の質量を有する平均的なヒト対象に基づいているが、医師は、その質量がこの体重範囲から外れる患者（例えば、乳幼児）に対して適切な投与量を決定することができるであろう。

40

【 0 1 5 7 】

上述したように、式 1 の化合物は、S Y K の障害がその治療に適応される障害、疾患及び病態を治療するために使用され得る。そのような障害、疾患及び病態は、一般に、S Y K の障害が治療の有用性をもたらす、対象における健康でない状態又は正常でない状態に関連する。より具体的に、そのような障害、疾患及び病態は、例えば、I 型過敏症（アレルギー）反応（アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、及びアトピー性皮膚炎）；自己免

50

疫疾患（関節リウマチ、多発性硬化症、全身エリテマトーデス、乾癬、及び免疫性血小板減少性紫斑病）；肺の炎症（慢性閉塞性肺疾患）ならびに血栓症を含む、免疫系及び炎症にかかわり得る。また、式1の化合物を使用して、例えば、急性脊髄性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫（例えば、マントル細胞リンパ腫）、及びT細胞リンパ腫（例えば、末梢T細胞リンパ腫）などの血液悪性疾患、ならびに肺癌（小細胞肺癌及び非小細胞肺癌）、膀胱癌、及び結腸癌などの上皮性癌（すなわち、上皮性悪性腫瘍）を含む異常な細胞増殖に関連する障害、疾患、及び病を治療し得る。

【0158】

また、上記の血液悪性疾患及び上皮性癌にくわえて、式1の化合物を使用して、とりわけ、例えば、白血病（慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ性白血病）；乳癌、泌尿生殖器癌、皮膚癌、骨癌、前立腺癌、及び肝癌；脳腫瘍；喉頭、胆嚢、直腸、副甲状腺、甲状腺、副腎、神経組織、膀胱、頭、首、胃、気管支、及び腎臓の癌；基底細胞癌、扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫（*reticulum cell sarcoma*）、及びカポジ肉腫；骨髄腫、巨細胞腫瘍、脾臓細胞腫瘍、急性及び慢性リンパ球及び顆粒球腫瘍、有毛細胞腫瘍、腺腫、髄様癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節神経腫、過形成性角膜神経腫瘍、マルファン体質腫瘍（*marfanoid habitus tumor*）、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫瘍（*leiomyomater tumor*）、頸部形成異常、神経芽細胞腫、網膜芽腫、骨髄異形成症候群、横紋筋肉腫、星状細胞腫、非ホジキンリンパ腫、悪性高カルシウム血症、真性赤血球増加症（*polycythemia vera*）、腺癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、リンパ腫、及び悪性黒色腫などの他のタイプの癌も治療し得る。

【0159】

また、癌にくわえて、式1の化合物を使用して、とりわけ、例えば、非悪性増殖性疾患、良性前立腺肥大、再狭窄（*restenosis*）、過形成、滑膜増殖障害、網膜症又は他の目の新生血管障害などの異常な細胞増殖に関連するその他の疾患も治療し得る。

【0160】

また、式1の化合物を使用して、上記に列挙したものにくわえて自己免疫障害も治療し得る。そのような障害、疾患、及び状態としては、とりわけ、クローン病、皮膚筋炎、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、混合性結合組織疾患、重症筋無力症、ナルコレプシー、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、及びウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【0161】

さらに、式1の化合物を使用して、例えば、喘息、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、炎症性腸疾患（クローン病にくわえて潰瘍性大腸炎）、骨盤内炎症性疾患、再灌流損傷、移植による拒否反応、血管炎、及び全身性炎症反応症候群を含む炎症性の障害を治療し得る。

【0162】

また、式1の化合物を使用して、例えば関節炎などの、上記の一般的な障害1つ以上に含まれる特異的疾患も治療し得る。小児及び青年における関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身エリテマトーデス、SLEにくわえて、式1の化合物を使用して、とりわけ、例えば、強直性脊椎炎、無腐性壊死、ベーチェット病、滑液包炎、ピロリン酸カルシウム二水和物（*dihydrate*）結晶沈着症（偽痛風）、手根管症候群、エーラー・ダンロス症候群、線維筋痛、第5病、巨細胞腫瘍、痛風、若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチ、若年性脊椎関節症（*spondyloarthritis*）、ライム病、マルファン症候群、筋炎、変形性関節症、骨形成不全症、骨粗鬆症、パジェット病、乾癬性関節炎、レイノー現象、反応性関節炎、反射交感神経ジストロフィー症候群、強皮症、脊髄の狭窄、スティル病、及び腱炎などの他の関節炎疾患も治療し得る。

【0163】

特許請求及び開示された化合物を、免疫系、炎症、及び異常細胞増殖にかかわる障害、

10

20

30

40

50

疾患及び病態を含む、S Y Kの障害が治療に適応される障害、疾患及び病態の1つ以上を治療するための薬理活性組成物又は治療の1つ以上と組み合わせ得る。例えば、具体的に上記で名前を挙げた化合物を含む、式1の化合物、及びそれらの薬剂的に許容できる複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、例えば、関節リウマチ及び変形性関節症を含む関節炎を治療するため、又は、例えば急性脊髄性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫などの血液悪性疾患、ならびにT細胞リンパ腫、及び肺癌、膵癌、及び結腸癌などの上皮性悪性腫瘍を含む癌を治療するための化合物又は治療の1つ以上と組み合わせ、同時に、連続的に、又は別々に投与され得る。そのような組み合わせは、例えば、より少ない副作用、十分な治療を受けられていない患者集団を治療する能力の改善、又は相乗的な活性といった、著しい治療上の利点を提供し得る。

10

【0164】

例えば、関節炎の治療に使用する場合、式1の化合物を、1つ以上の非ステロイド性の抗炎症(inflammatory)剤(NSAID)、鎮痛薬、コルチコステロイド、生物反応修飾物質、及びタンパク質A免疫吸着療法と組み合わせ得る。代替的に又はくわえて、関節リウマチを治療する場合、式1の化合物を、1つ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)と組み合わせ、変形性関節症を治療する場合、式1の化合物を、1つ以上の骨粗鬆症剤と組み合わせ得る。

【0165】

代表的なNSAIDとしては、アパゾン、アスピリン、セレコキシブ、ジクロフェナク(ミソプロストール含有及び非含有)、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸コリン及びサリチル酸マグネシウム、サルサレート、及びスリンダクが挙げられる。代表的な鎮痛薬としては、アセトアミノフェン及びモルヒネサルフェート、ならびにコデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、プロボキシフェン、及びトラマドール、(すべて、アセトアミノフェン含有又は非含有)が挙げられる。代表的なコルチコステロイドとしては、ベタメタゾン、コーチゾンアセテート、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、及びプレドニゾンが挙げられる。代表的な生物反応修飾物質としては、アダリムマブ、エタネルセプト、及びインフリキシマブなどのTNF- 阻害剤；リツキシマブなどの選択的B細胞阻害剤；アナキンラなどのIL- 1阻害剤、ならびにアバタセプトなどの選択的な共刺激調節剤が挙げられる。

20

30

【0166】

代表的なDMARDとしては、オーラノフィン(経口金製剤)、アザチオプリン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シクロスポリン、金チオリンゴ酸ナトリウム(注射用金製剤)、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノサイクリン、ミコフェノール酸モフェチル(myophenolatemoetil)、ペニシラミン、及びスルファサラジンが挙げられる。代表的な骨粗鬆症剤としては、アレンドロネート、イバンドロネート、リセドロネート、及びゾレドロン酸などのビスホスホネート；ドロキシフェン、ラソフォキシフェン、及びラロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節剤；カルシトニン、エストロゲン、及び副甲状腺ホルモンなどのホルモン；ならびにアザチオプリン、シクロスポリン、及びラパマイシンなどの免疫抑制剤が挙げられる。

40

【0167】

関節リウマチを治療するための特に役立つ組合せとしては、式1の化合物及びメトトレキサート；式1の化合物ならびにレフルノミド、エタネルセプト、アダリムマブ、及びインフリキシマブなどの1つ以上の生物反応修飾物質；又は式1の化合物、メトトレキサート、ならびにレフルノミド、エタネルセプト、アダリムマブ、及びインフリキシマブなどの1つ以上の生物反応修飾物質が挙げられる。

【0168】

50

血栓 (thrombosis) 及び再狭窄 (restenosis) の治療のために、式 1 の化合物を、カルシウムチャネル遮断剤、スタチン、フィブラート、ベータ遮断剤、ACE 阻害剤、及び血小板凝集阻害剤などの心臓血管剤の 1 つ以上と組み合わせ得る。

【0169】

また、式 1 の化合物を、癌を治療するための化合物又は治療の 1 つ以上と組み合わせ得る。これらのとしては、アルキル化剤、抗生物質、代謝拮抗剤、植物由来薬剤、及びトポイソメラーゼ阻害剤などの化学療法剤（すなわち、細胞毒性薬又は抗腫瘍薬）、ならびに腫瘍の増殖及び進行にかかわる特定の分子に干渉することによって癌の増殖及び広がりを阻止する分子目標薬が挙げられる。分子目標薬としては、小分子及び生物製剤の両方が挙げられる。

10

【0170】

代表的なアルキル化剤としては、ビスクロロエチルアミン（ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、及びウラルシルマスタード）；アジリジン（例えば、チオテパ）；アルキルアルカン（alkane）スルホネート（例えば、ブスルファン）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、及びストレプトゾシン）；非古典的アルキル化剤（例えば、アルトレタミン、ダカルバジン、及びプロカルバジン）；及び白金化合物（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、アクブラ、エルプラット、サトラプラチン、及び四硝酸トリプラチン）が挙げられる。

【0171】

20

代表的な抗生薬剤としては、アントラサイクリン（例えば、アクリルピシン、アムルピシン、ダウノマイシン、ドキソルピシン、エピルピシン、イダマイシン、ピラルピシン、バルルピシン、及びゾルピシン）；アントラセンジオン（例えば、ノバントロン及びピキサントロン）；ならびにストレプトミセス（例えば、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシンC、及びミトラマイシン）が挙げられる。

【0172】

代表的な代謝拮抗薬剤としては、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（例えば、アミノプテリン、メトトレキサート、及びアリムタ）；チミジル酸（thymidylate）合成酵素阻害剤（例えば、ラルチトレキセド及びアリムタ）；フォリン酸（例えば、ロイコボリン）；アデノシンデアミナーゼ抑制剤（例えば、ペントスタチン）；ハロゲン化されたノリボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、クラドリピン、クロファラビン、及びフルダラビン）；チオプリン（例えば、チオグアニン及びメルカプトプリン）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（例えば、フルオロウラシル、カベシタピン、テガフル、カルモフル、及びフロキシウリジン）；DNA ポリメラーゼ阻害剤（例えば、シタラビン）；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、ゲムシタピン）；低メチル化剤（例えば、アザシチジン及びデシタピン）；ならびにリボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、ヒドロキシ尿素）；ならびにアスパラギン枯渇剤（例えば、アスパラギナーゼ）が挙げられる。

30

【0173】

代表的な植物由来薬剤としては、ピンカアルカロイド（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン、及びビノレルピン）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、ならびにタキサン（例えば、タキソテール、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、及びテセタキセル）が挙げられる。

40

【0174】

代表的なI型トポイソメラーゼ阻害剤としては、ペロテカン、イリノテカン、ルビテカン、及びトポテカンなどのカンプトテシンが挙げられる。代表的なII型トポイソメラーゼ阻害剤としては、エピポドフィロトキシンの誘導体である、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、及びテニポシドが挙げられる。

【0175】

分子標的治療としては、サイトカイン及び他の免疫調節剤などの生物製剤が挙げられる。有用なサイトカインとしては、インターロイキン-2（IL-2、アルデスロイキン）

50

、インターロイキン - 4 (I L - 4)、インターロイキン - 12 (I L - 12)、及び23を超えるその関連したサブタイプを含む、インターフェロンが挙げられる。他のサイトカインとしては、顆粒球コロニー刺激因子 (C S F) (フィルグラスチム) 及び顆粒球マクロファージ C S F (サルグラモスチム) が挙げられる。他の免疫調節剤としては、カルメット - ゲラン桿菌、レバミゾール、及びオクトレオチド；トラスツズマブ (t r a s t r u z u m a b) 及びリツキシマブなどの腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体；ならびに腫瘍に対する免疫応答を誘導する癌ワクチンが挙げられる。

【 0 1 7 6 】

くわえて、腫瘍の増殖及び進行にかかわる特定の分子に干渉する分子標的薬としては、
 上皮成長因子 (E G F)、トランスフォーミング増殖因子 - アルファ (T G F)、T G F
 、ヘレグリン、インスリン様成長因子 (I G F)、線維芽細胞成長因子 (F G F)、
 ケラチノサイト成長因子 (K G F)、コロニー刺激因子 (C S F)、エリスロポエチン (E P O)、
 インターロイキン - 2 (I L - 2)、神経成長因子 (N G F)、血小板由来成長因子 (P D G F)、
 肝細胞 (h e t a p t o c y t e) 増殖因子 (H G F)、血管内皮成長因子 (V E G F)、
 アンギオポエチン、上皮成長因子受容体 (E G F R)、上皮成長因子受容体 2 (H E R 2)、
 H E R 4、インスリン様成長因子 1 受容体 (I G F 1 R)、I G F 2 R、線維芽細胞成長因子 1 受容体 (F G F 1 R)、
 F G F 2 R、F G F 3 R、F G F 4 R、血管内皮成長因子受容体 (V E G F R)、免疫グロブリン様及び上皮細胞成長
 因子様領域をもつチロシンキナーゼ 2 (T i e - 2)、血小板由来成長因子受容体 (P D G F R)、
 A b l、B c r - A b l、R a f、F M S 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)
 、c - K i t、S r c、プロテインキナーゼ C (P K C)、トロポミオシンレセプターキ
 ナーゼ (T r k)、R e t、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (m T O R)、オーロラ
 キナーゼ、ポロ様キナーゼ (P L K)、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (M A P K)、
 間充織上皮転換因子 (c - M E T)、サイクリン依存キナーゼ (C D K)、A k t、
 細胞外シグナル調節キナーゼ (E R K)、ポリ (A D P) リボースポリメラーゼ (P A R P)
 などの阻害剤が挙げられる。

【 0 1 7 7 】

特定の分子標的薬としては、タモキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、及び
 ラロキシフェンなどの選択的エストロゲンレセプター調節剤；ビカルタミド、ニルタミド
 、メゲストロール、及びフルタミドなどの抗アンドロゲン薬、；ならびにアロマシン、ア
 ナストロゾール、及びレトロゾールなどのアロマターゼ阻害剤が挙げられる。他の特定の
 分子標的薬としては、イマチニブ、スプリセル、ニロチニブ、トラスツズマブ、イレッサ
 、エルロチニブ、セツキシマブ、タイケルブ、パニツムマブ、及びテムシロリムスなどの
 シグナル伝達を阻害する薬剤；ベルケイドなどのアポトーシスを誘導する薬剤；ペバシズ
 マブ、ソラフェニブ、及びスニチニブなどの血管新生 (a n g i o g e n s i s) を阻止
 する薬剤；リツキシマブ及びアレムツズマブなどの免疫系が癌 (c a n c e l) 細胞を破壊
 するのを助ける薬剤；及びゲムツズマブ・オゾガミシン、トシツモマブ、131I - ト
 シツモマブ (t o s i t u m o a b)、及びイブリツモマブ・チウキセタンなどの癌細胞
 に有害分子を送達するモノクローナル抗体が挙げられる。

【 0 1 7 8 】

生物学的活性：S Y K 阻害

【 0 1 7 9 】

化合物の S Y K 活性を阻害する能力を、インビトロアッセイ及び生体内アッセイを含む
 さまざまな方法を使用して評価し得る。以下のインビトロアッセイは、S Y K により媒介
 される、F A M で標識した S Y K 特異的基質 (5 F A M - K K K K E E I Y F F F G - N H ₂) のリン酸化を阻害する、試験化合物の能力を測定する。

【 0 1 8 0 】

S Y K タンパク質を、ヒト脾臓チロシンキナーゼをコードする c D N A から調製し、バ
 キュロウイルス発現ベクターを使用して昆虫細胞中で発現させる。c D N A (I M A G E
 : 3 5 4 2 8 9 5) は、オープンバイオシステムズから購入する。S Y K キナーゼ領域 (

10

20

30

40

50

残基 356 - 635) を PCR を介して増幅し、プラスミド pFastBac1 (インビトロジェン) の BamHI / XbaI 部位にクローニングする。Met - Ala - Lys - SYK (356 - 635) - HHHHHH をコードする組換えプラスミドをシーケンシングして、大腸菌 DH10Bac 株に形質転換する。組換えバクミド DNA を単離し、Sf9 昆虫細胞にトランスフェクションする。トランスフェクションの 72 時間後に、組換えウイルスを集める。約 0.01 の感染の多重度 (MOI) で Sf9 細胞を感染することによって、高い力価のウィルスストックを調製する。Sf9 細胞の懸濁液 (10 L) を組換えウイルス (MOI = 5) で感染し、Wave Bioreactor (GE - ヘルスケア) 中で、48 時間、インキュベーションする。細胞を集め、-80 °C にて保存する。

【0181】

発現したタンパク質を精製するために、凍結 Sf9 細胞 (10 L) を、小さな (< 1 cm) 粒子に砕いて、20 mM Tris (pH 7.6)、0.25 mM TCEP、100 mM NaCl、5% グリセロール及びプロテアーゼ阻害剤を含有する溶解バッファー (300 mL) に懸濁する。その懸濁液を、室温にて完全に溶けるまでかき回し、さらに 2 ~ 4 分、回転刃ホモジナイザーで溶解する、次いで、4200 g で 1 時間遠心分離する。遠心分離に続いて、上澄みをチーズクロスを通して注ぎ、10 mM Tris (pH 7.6)、0.25 mM TCEP、300 mM NaCl、5% グリセロール、及び 20 mM イミダゾールを含有する洗浄バッファー中で前平衡化したニッケルキレート樹脂 (Probond Resin (商標)、インビトロジェン) と混ぜる。混合物を冷蔵庫で 3 時間攪拌し、次いで、900 g で 10 分間遠心分離する。樹脂を洗浄バッファー (50 mL) に分散し、10 分間 900 g で遠心分離し、少量の洗浄バッファー (5 mL) に再分散して、その後、使い捨て Poly - Prep クロマトグラフィーカラムに注ぐ。クマシーバッファー (約 120 mL の洗浄バッファー) でタンパク質が観察されなくなるまで、洗浄バッファーを重力によってそのカラムを通す。10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、10% グリセロール、5 mM DTT、及び 400 mM イミダゾールを含有する溶出バッファー (30 mL) を使用して、樹脂から SYK タンパク質を溶出する。溶出液を濃縮し (5 mL)、さらに Superdex 200 カラム (1.2 mL / 分、160 分間、10 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.1 mM EDTA、及び 0.25 mM TCEP) で精製する。クロマトグラフィーした画分を、SDS - PAGE に流し、必要な画分を溜めて、濃縮する。終送達バッファーは、10 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM Methionine、150 mM NaCl、10% グリセロール、5 mM DTT である。

【0182】

50 mM HEPES、10 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.2 mM EDTA、0.01% EDA (Brij (登録商標) 35)、1 mM DTT、及び 0.1 mg / mL BSA を含有する pH 7.3 のバッファーで黒色の 384 ウェルプレート形式を使用して、SYK 阻害を測定する。各試験化合物を、DMSO 中で連続 2 倍希釈して、11 個のデータ点について調製し、それに、バッファーを加え、各希釈液が 3% の DMSO 含有とする。各ウェルに、2 µL の 3 µM 5FAM - KKKKEE IYFFFG - NH₂ (バッファー中)、2 µL の希釈された試験化合物 (バッファー中 3% DMSO) ならびに 2 µL の 2.4 nM SYK 及び 45 µM ATP (バッファー中) を加える。反応混合物を室温にて 60 分間インキュベーションし、50 mM Hepes、30 mM EDTA、0.1% トリトン X - 100 (pH 7.3) を加えることによって反応を止める。蛍光標識基質及び反応後の生成物を定量するために、試験プレートを Caliper LC - 3000 に載せ、マイクロ流体ベースの分離によって変換の割合を測定する。対応 IC₅₀ 値を、標準 IC₅₀ 方程式対して化合物濃度及び阻害の割合を非線形曲線に当てはめて算出し、pIC₅₀、すなわち -log (IC₅₀) として出す。ここで、IC₅₀ はモル濃度である。

【実施例】

【0183】

以下の例は例示的であり限定されるものでなく、本発明の具体的な実施形態を示す。

【0184】

^1H 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、以下の例の多くの化合物に示される。特徴的な化学シフト () は、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項)、spt (七重項) 及びbr (ブロード) を含んで、メジャーピークを指定するために従来の略語を用いて、テトラメチルシランからppm低磁場の中で与えられる。質量スペクトル (m/z) は、エレクトロスプレー・イオン化 (ESI) 又は大気圧化学イオン化 (APCI) のいずれかを用いて記録される。以下の略語は共通の溶媒のために用いられる: CDCl_3 (ジューテロクロロホルム), $\text{DMSO}-d_6$ (ジューテロジメチルスルホキシド)、 CD_3OD (ジューテロメタノール)、及び $\text{THF}-d_8$ (ジューテロテトラヒドロフラン)。「アンモニア」とは、溶液比重 0.88 を有する水の中のアンモニアの濃縮溶液を指す。

10

【0185】

指定される場合、特定の調製物及び実施例の生成物は、マストリガー高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (例えば、ポンプ: Waters (商標) 2525; MS: ZQ (商標); ソフトウェア: Mass Lynx (商標))、フラッシュクロマトグラフィー又は分取薄層クロマトグラフィー (TLC) により精製される。分取HPLCは、酸性又は塩基性の条件のいずれかを用いて実施される。酸性の条件は、典型的には溶媒A (0.05%のTFAで水) 及び溶媒B (0.035%のTFAでアセトニトリル) 内の勾配であり; 塩基性の条件は、典型的には溶媒A (水の中に10mMの NH_4HCO_3) 及び溶媒B [水/アセトニトリル (20/80) (v/v) 中に10mMの NH_4HCO_3] 内の勾配にある。前記分取HPLC条件では、塩基性と指示がない限り、酸性の条件を用いる。分取薄層クロマトグラフィー (TLC) では、典型的には、シリカゲル 60F₂₅₄ プレート上で行った。クロマトグラフィーによる単離後、前記溶媒を取り除き、及び遠心エバポレーター [例えば GeneVac (商標)]、ロータリーエバポレータ、真空フラスコ、凍結乾燥器などの中で乾燥させることにより、前記生成物を得る。不活性 (例えば窒素) 又は反応性 (例えば H_2) 雰囲気内の反応を、典型的には、約1気圧 (14.7psi) 以上の圧力で実施した。

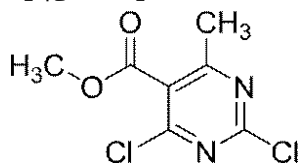
20

【0186】

調製1: メチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシラート

30

【化13】



【0187】

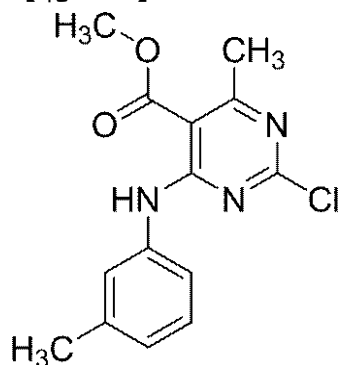
POCl_3 (10mL) 中のメチル 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシラート (1g, 5.43mmol) の懸濁液に、N, N - ジメチルアニリンを10滴添加した。反応混合物を透明溶液になるまで105で6時間加熱した。次いでそれを冷却し、減圧下で濃縮し、氷に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を緑がかった黄色固体として得た (940mg, 78%)。[M+H] $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ における計算値222; 実測値、221, 223。

40

【0188】

調製2: メチル 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート。

【化 14】



10

【0189】

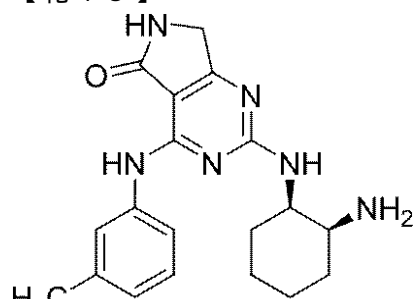
CH₃CN (30 mL) 中のメチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレート (940 mg、4.25 mmol)、m - トルイジン (0.461 mL、4.25 mmol) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (1.481 mL、8.51 mmol) の混合物を還流下で 3 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブライン及び水で洗浄した。有機抽出物を乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を薄黄色固体として得た (1.2 g、97%)。[M+H]⁺C₁₄H₁₄N₃ClO₂ における計算値 292；実測値、292。

【0190】

実施例 1：2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン

20

【化 15】

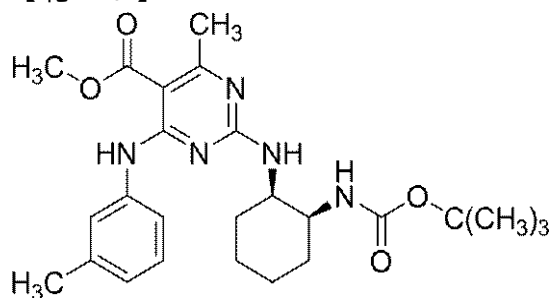


30

【0191】

A. メチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート

【化 16】



40

【0192】

DMA (10 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (1.2 g、4.11 mmol)、tert - ブチル ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (0.882 g、4.11 mmol) 及びトリエチルアミン (1.720 mL、12.34 mmol) の溶液を 90 ° で 4 時間加熱した。次いで、溶液を EtOAc で希釈し、ブライン及び水で洗浄した。有機抽出物を乾燥し、減圧下で濃縮し、薄黄色の残渣を得た。ACN (5 mL) と共に粉碎して

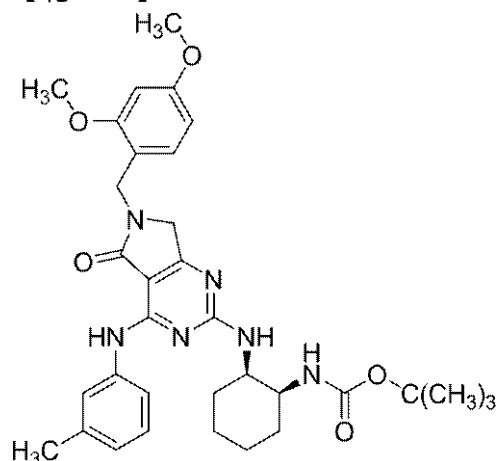
50

白色結晶を形成させた。得られた固体を、濾過し、A C Nで洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た（1.2 g、62%）。 $[M+H]C_{25}H_{35}N_5O_4$ における計算値470；実測値、470。

【0193】

B. tert - ブチル（1S, 2R）- 2 - （6 - （2, 4 - ジメトキシベンジル） - 5 - オキソ - 4 - （m - トリルアミノ） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 2 - イルアミノ）シクロヘキシルカルバマート

【化17】



10

20

【0194】

ジオキサン（10 mL）中のメチル 2 - （（1R, 2S）- 2 - （tert - ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシルアミノ） - 4 - メチル - 6 - （m - トリルアミノ）ピリミジン - 5 - カルボキシラート（500 mg、1.065 mmol）及び二酸化セレン（236 mg、2.130 mmol）の混合物を100 で24時間加熱した。次いで、溶液を冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、乾燥し、褐色の泡状物（534 mg；ジヒドロキシル形が質量分析で観察された）を得、これをさらに精製することなく次の工程に直接用いた。MeOH（10 mL）中の不純中間体（534 mg、1.065 mmol）及び（2, 4 - ジメトキシフェニル）メタンアミン（0.160 mL、1.065 mmol）の混合物を室温で10分間攪拌し、その後、水素化シアノほう素ナトリウム（100 mg、1.597 mmol）を添加し、室温で20時間攪拌した。反応混合物を50

30

まで温め、さらに2時間攪拌して反応を完成させた。混合物を室温まで冷却し、固体を濾過し、MeOHで洗浄し、表題化合物を桃色がかった固体として得た（237 mg、37%）。 $[M+H]C_{33}H_{42}N_6O_5$ における計算値603；実測値、603。

【0195】

C. 2 - （（1R, 2S）- 2 - アミノシクロヘキシルアミノ） - 4 - （m - トリルアミノ） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

【0196】

TFA（5 mL）中の粗 tert - ブチル（1S, 2R）- 2 - （6 - （2, 4 - ジメトキシベンジル） - 5 - オキソ - 4 - （m - トリルアミノ） - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 2 - イルアミノ）シクロヘキシルカルバマート（235 mg、0.390 mmol）の混合物を60 で2時間攪拌し、次いで逆相分取HPLCにより精製した。画分を回収し、減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液で塩基性にした。有機抽出物を乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た（60 mg、44%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm 1.33-1.60（m, 10 H），2.32（s, 3 H），3.16（m, 2 H），3.92（br s, 1 H），4.14（s, 2 H），6.88（d, J=7.07 Hz, 1 H），7.13（br s, 1 H），7.22（t, J=7.45 Hz, 1 H），7.34 - 7.55（m, 1 H），7.70（br s, 1 H），8.01（br s, 1 H），8.58（br s, 1 H）。 $[M+H]C_{19}H_{24}N_6O$ における計算値353；実測値、353。

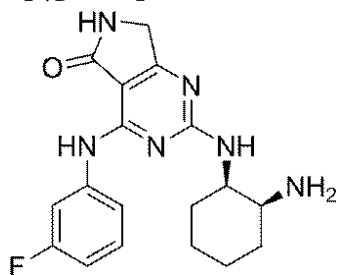
40

【0197】

50

実施例 2 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 1 8】



10

【 0 1 9 8】

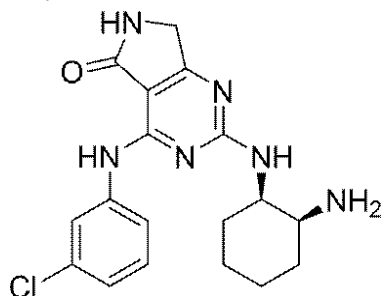
メチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシラートを m - トルイジンの代わりに 3 - フルオロアニリンと反応させて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。最終生成物を逆相分取 H P L C で精製した。凍結乾燥により表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29 - 1.56 (m, 2 H) , 1.56 - 1.73 (m, 4 H) , 1.77 -1.85 (br s, 2 H) , 4.22 (br s, 4 H) , 6.90 (br s, 1 H) , 7.25 - 7.44 (m, 2 H) , 7.48 (br s, 1 H) , 7.77 (br s, 3 H) , 8.20 (d, J=13.64 Hz, 1 H) , 8.83 (d, J=14.40 Hz, 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₈H₂₁FN₆O における計算値 357 ; 実測値、357。

20

【 0 1 9 9】

実施例 3 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 1 9】



30

【 0 2 0 0】

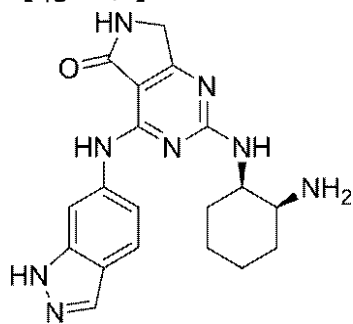
メチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシラートを m - トルイジンの代わりに 3 - クロロアニリンと反応させて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。最終生成物を逆相分取 H P L C で精製した。凍結乾燥により表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.43 (br s, 2 H) , 1.67-1.96 (m, 6 H) , 4.20 (br s, 3 H) , 7.13 (d, J=7.33 Hz, 1 H) , 7.36 (t, J=8.08 Hz, 1 H) , 7.48 (br s, 1 H) , 7.75 (br s, 2 H) , 8.16 (br s, 1 H) , 8.82 (br s, 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₈H₂₁ClN₆O における計算値 373 ; 実測値、373。

40

【 0 2 0 1】

実施例 4 : 4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 2 0】



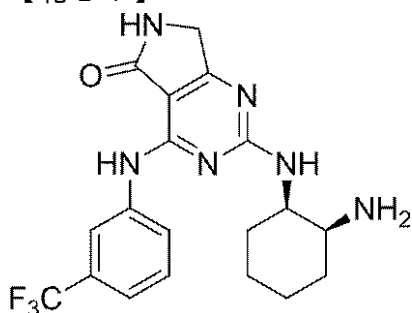
【 0 2 0 2】

メチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシラートを m - トルイジンの代わりに 1 H - インダゾール - 6 - アミンと反応させて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。最終生成物を逆相分取 H P L C で精製した。凍結乾燥により表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.43-1.92 (br s, 8 H), 2.33 (s, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 4.21 (br s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.71 (d, J=8.5 9 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.14 (br s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 12.99 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₂N₈Oにおける計算値379; 実測値、379。

【 0 2 0 3】

実施例 5: 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン

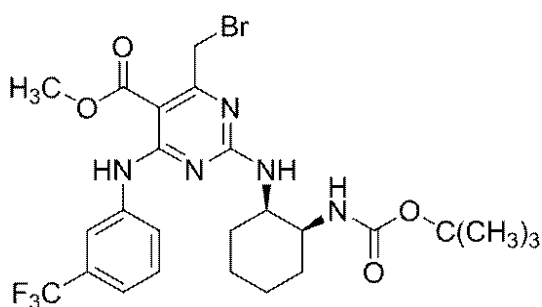
【化 2 1】



【 0 2 0 4】

A. メチル 4 - (ブromoメチル) - 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化 2 2】



【 0 2 0 5】

メチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシラート (104 mg、0.199 mmol) を例の工程 A での m - トルイジンの代わりに 3 - (トリフルオロメチル)アニリンを用いて、実施例 1 の工程 B でのメチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シク

10

20

30

40

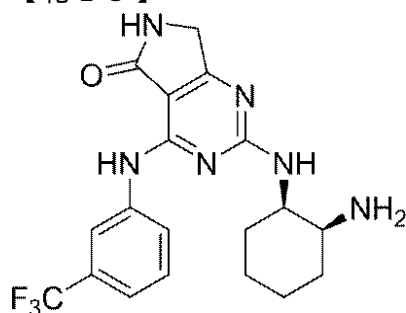
50

ロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートと同様の方法で調製し、 CCl_4 (10 mL) 中の 1 - プロモピロリジン - 2 , 5 - ジオン (53 . 0 mg 、 0 . 298 mmol) 及び安息香酸ペルオキシ無水物 (48 . 1 mg 、 0 . 199 mmol) と合わせ、得られた混合物を 70 で 18 時間撹拌した。反応を中止した。混合物を減圧下で濃縮し、水と EtOAc の間で分離した。有機抽出物を乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた。[M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_5\text{O}_4$ における計算値 603 ; 実測値、604。

【 0 2 0 6 】

B . 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 2 3】



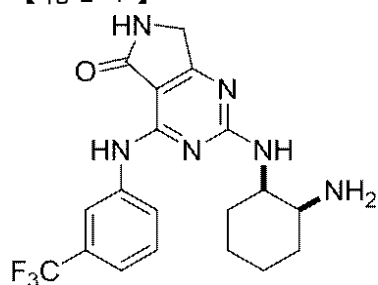
【 0 2 0 7 】

THF 中のメチル 4 - (プロモメチル) - 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (120 mg 、 0 . 199 mmol) の混合物を水酸化アンモニウムで処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、集成し、逆相分取 HPLC により精製した。画分を回収し、減圧下で濃縮し、残渣を得、これを TFA / DCM で処理した。最終生成物を再び分取 HPLC により精製した。凍結乾燥により表題化合物の TFA 塩を白色固体として得た (2 . 6 mg 、 3 %) 。[M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ における計算値 407 ; 実測値、407。

【 0 2 0 8 】

実施例 6 : シス - 2 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 2 4】



【 0 2 0 9 】

メチル 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの代わりにメチルシス - 2 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートを用いて、実施例 5 と同様の方法で表題化合物を調製した。最終生成物を逆相分取 HPLC で精製した。凍結乾燥により表題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。[M+H] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ における計算値 407 ; 実

10

20

30

40

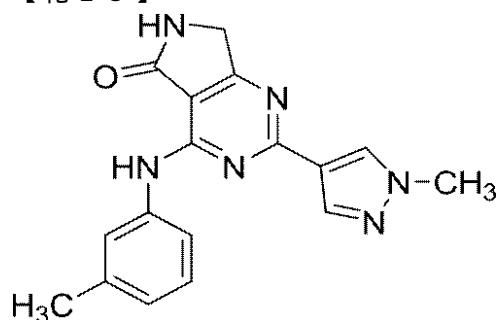
50

測値、407。

【0210】

実施例7：2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

【化25】



10

【0211】

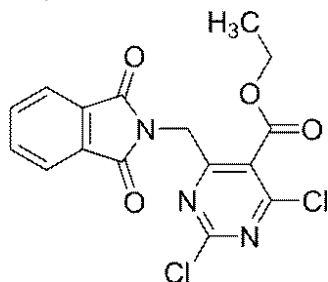
tert-ブチル(1S,2R)-2-アミノシクロヘキシルカルバマートの代わりに1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.37 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 6.95 (d, J = 7.32 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 7.81 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.30 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₁₆N₆Oにおける計算値321；実測値、321。

20

【0212】

調製3：エチル2,4-ジクロロ-6-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)ピリミジン-5-カルボキシレート

【化26】

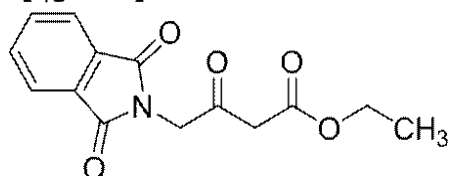


30

【0213】

A. エチル4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-オキソブタノアート

【化27】



40

【0214】

ジクロロメタン(150 mL)中の2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)酢酸(3.01 g、14.67 mmol)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(2.23 g、15.47 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(2.73 g、22.35 mmol)の溶液に、DCM(50 mL)中のDCC(3.36 g、16.28 mmol)の溶液を0 で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。不溶性物質を濾去し、濾液を5% NaHSO₄水溶液で洗浄し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOH(200 mL)で処理

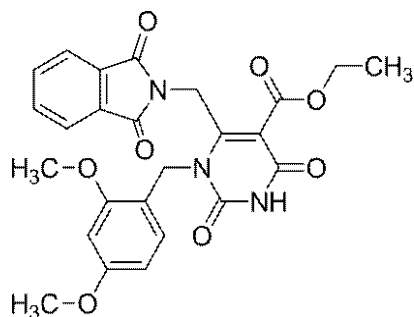
50

し、得られた混合物を 70 で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を IPE で洗浄し、表題化合物を無色固体として得た (3.43 g、85%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.24 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.86 - 7.91 (m, 2H)。

【0215】

B. エチル 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化28】



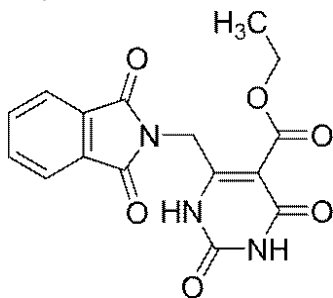
【0216】

EtOH (4 mL) 中のエチル 4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) - 3 - オキソブタノアート (249.8 mg、0.908 mmol) 及び (2, 4 - ジメトキシフェニル)メタンアミン (152 mg、0.908 mmol) の混合物を 50 で 16 時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、無色固体 (51.7 mg) を得た。THF (4 mL) 中の固体の懸濁液に、カルボンイソシアナチド酸クロリド (96 mg、0.908 mmol) を添加し、混合物を 80 で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン/EtOAc = 1/1) により精製し、表題化合物を得た (56.2 mg、13%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.18 (dd, $J=8.4, 6.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 4H), 8.23 (br s, 1H)。

【0217】

C. エチル 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化29】



【0218】

トリフルオロ酢酸 (2 mL、26.0 mmol) にエチル 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシラート (198.9 mg、0.403 mmol) を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室

10

20

30

40

50

温で6時間、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をIPE(5 mL)で洗浄し、表題化合物(183.3 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 4.45(q, J=7.2Hz, 2H), 4.98(s, 2H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.91-7.93(m, 2H), 8.19(br s, 1H), 8.96(br s, 1H)。

【0219】

D. エチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)ピリミジン - 5 - カルボキシラート

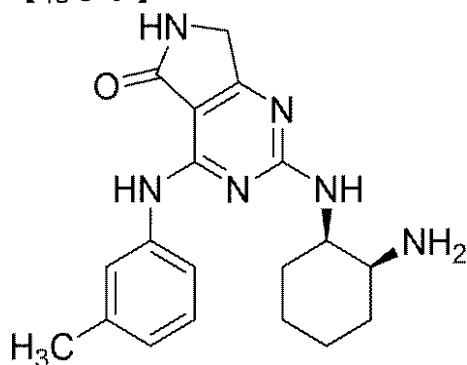
【0220】

エチル 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシラート(96.1 mg、0.280 mmol)及びオキシ塩化リン(1 mL、10.92 mmol)の混合物を100で12時間攪拌し、放冷した。混合物を減圧下で濃縮し、過剰POCl₃を除去した。残渣をNaHCO₃飽和水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機相をNaHCO₃飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、SiO₂を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/EtOAc = 4/1)により精製し、表題化合物(46.0 mg、43%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 4.45(q, J=7.2Hz, 2H), 5.05(s, 2H), 7.76-7.80(m, 2H), 7.89-7.93(m, 2H)。

【0221】

実施例 8 : 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン(遊離塩基)

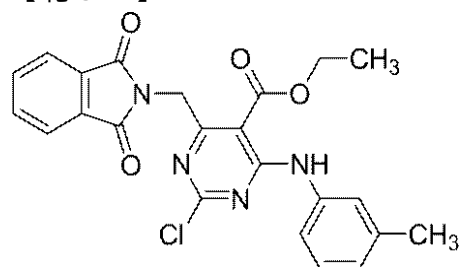
【化30】



【0222】

A. エチル 2 - クロロ - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 6 - (m - トリルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化31】



【0223】

MeCN(1 mL)中のエチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)ピリミジン - 5 - カルボキシラート(45.3 mg、0.119 mmol)の溶液に、m - トリルイジン(0.020 mL、0.187 mmol)及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.037 mL、0.212 mmol)を添加し

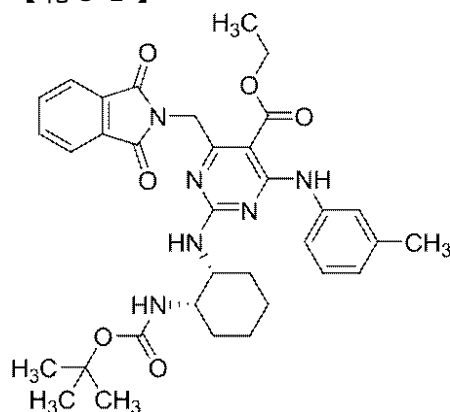
た。混合物を室温で12時間撹拌した。NaHCO₃飽和水溶液混合物に添加し、次いでこれをEtOAcで抽出した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液、水、及びブラインで再び洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、SiO₂を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をIPEで洗浄し、表題化合物を薄褐色固体(37.1mg、69%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.50 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.97 - 6.98 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.89 - 7.94 (m, 2H), 10.67 (br s, 1H)。

【0224】

B. エチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 6 - (m - トリルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシラート

10

【化32】



20

【0225】

DMA (2 mL) 中のエチル 2 - クロロ - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 6 - (m - トリルアミノ)ピリミジン - 5 - カルボキシラート (96.3 mg、0.214 mmol)、tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (58.14 mg、0.271 mmol) 及び Et₃N (0.030 mL、0.214 mmol) の混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。NaHCO₃飽和水溶液混合物に添加し、これを EtOAc で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / EtOAc = 3 / 1) により精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た (123.8 mg、92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.12 - 1.71 (m, 20H), 2.33 (s, 3H), 3.39 - 3.57 (m, 1H), 3.84 - 3.99 (m, 1H), 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.55 - 4.79 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.41 (br s, 1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H), 7.16 - 7.49 (m, 3H), 7.74 - 7.75 (m, 2H), 7.90 - 7.91 (m, 2H), 10.68 - 10.81 (m, 1H)。[M+H]⁺C₃₄H₄₁N₆O₆ における計算値 629; 実測値、629。

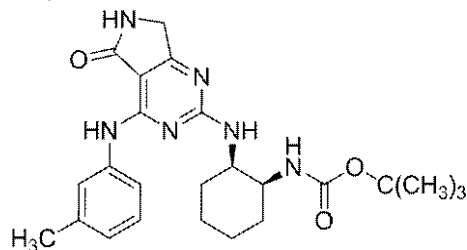
30

【0226】

C. tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

40

【化 3 3】



【 0 2 2 7】

EtOH (2 mL) 中のエチル 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - ((1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (109 mg、0.174 mmol) 及びヒドラジン水和物 (36.5 mg、0.729 mmol) の混合物を 65 で 12 時間撹拌した。冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で処理し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、SiO₂、を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサンから再結晶化し、濾過し、表題化合物を得た (34.8 mg)。濾液を濃縮し、IPE と共に粉碎し、表題化合物 (合計 65.1 mg、83%) の第 2 バッチを得た (20.3 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.24 - 1.79 (m, 17H), 2.32 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.55 - 6.70 (m, 1H), 6.87 - 7.04 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 8.56 - 8.59 (m, 1H)。[M+H]⁺C₂₄H₃₃N₆O₃ における計算値 453 ; 実測値、453。

【 0 2 2 8】

D. 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

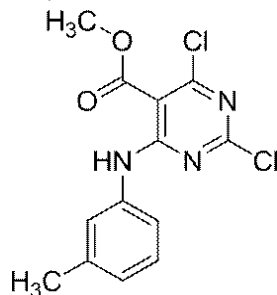
【 0 2 2 9】

HOAc (2 mL) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (50.4 mg、0.111 mmol) の溶液に、塩酸 (0.5 mL、16.46 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液で処理し、EtOAc で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / MeOH = 20 / 1) により精製し、表題化合物を白色粉末 (11.3 mg、29%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.48 - 1.80 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 3.24 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 5.55 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 1H), 7.22 - 7.24 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₅N₆O における計算値 353 ; 実測値、353。

【 0 2 3 0】

調製 4 : メチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

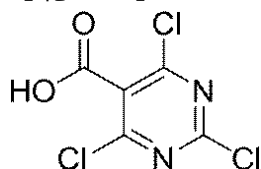
【化 3 4】



【 0 2 3 1】

A. 2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 5】



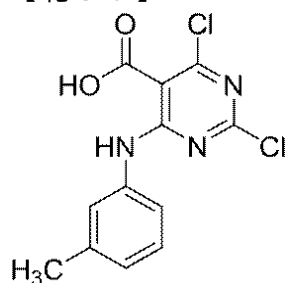
【 0 2 3 2】

THF (200 mL) 中のジイソプロピルアミン (23.42 mL、164 mmol) の溶液に、ブチルリチウム (100 mL、160 mmol) を -78 でゆっくりと添加した。混合物を -78 で15分間攪拌した。この混合物にTHF (50 mL) 中の2, 4, 6 - トリクロロピリミジン (20.06 g、109 mmol) の溶液を -78 でゆっくりと添加した。混合物を1時間攪拌した。ドライアイスを追加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に1N HClを添加し、次いでこれをEtOAcで抽出した。有機層をNaHCO₃水溶液で塩基性にし、EtOAcで洗浄した。水層を1N HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。有機層を1N HCl、水、及びブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、所望の生成物を薄褐色固体として得た (12.28 g、49%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.65 (br s, 1H)。

【 0 2 3 3】

B. 2, 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 6】



【 0 2 3 4】

DMF (60 mL) 中の2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - カルボン酸 (5.69 g、25.02 mmol) の溶液に、Et₃N (8 mL、57.4 mmol) 及びm - トリルイジン (3.2 mL、29.5 mmol) を0 で添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。混合物に1N HClを添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液で塩基性にし、水層をEtOAcで洗浄した。洗浄した水層を1N HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を1N HCl、水、及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサンと共に粉碎し、濾過し、表題化合物の第1バッチを得た。濾液を濃縮し、ヘキサンと共に粉碎し、濾過し、表題化合物の第2バッチ (0.36 g) を得た (合計

10

20

30

40

50

4.72 g、63%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.30 (s, 3H), 7.00 - 7.02 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.35 (m, 2H), 10.13 (s, 1H), 1H 検出されず。[M+H] $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値298; 実測値、298。

【0235】

C. メチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

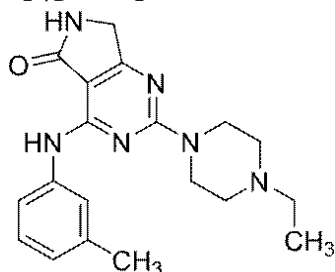
【0236】

DMF (80 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸 (7.67 g、25.7 mmol) の溶液に、 NaHCO_3 (3.30 g、39.3 mmol) 及びヨードメタン (1.605 mL、25.7 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温で 14 時間攪拌し、その後、 NaHCO_3 飽和水溶液を添加した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を NaHCO_3 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、 SiO_2 を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルと共に粉碎し、濾過し、表題化合物の第 1 バッチを得た (5.28 g)。濾液を濃縮し、IPE と共に粉碎し、濾過し、表題化合物の第 2 バッチ (0.66 g) を黄色固体として得た (合計 5.94 g、74%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 2.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.02 - 7.03 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 10.30 (br s, 1H)。[M+H] $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値312; 実測値、312。

【0237】

実施例 9: 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

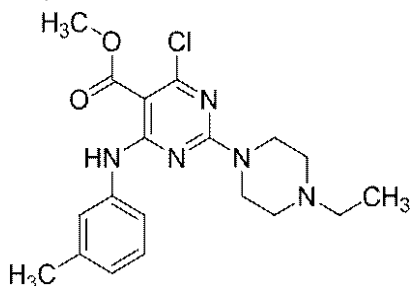
【化 37】



【0238】

A. メチル 4 - クロロ - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化 38】



【0239】

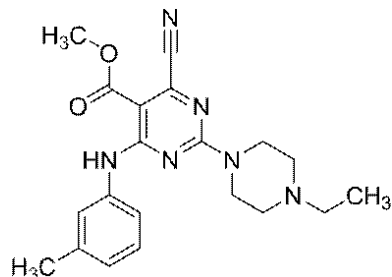
THF (8 mL) 中のメチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (502.6 mg、1.610 mmol)、N - エチルジイソプロピルアミン (0.3 mL、1.718 mmol) 及び N - エチルピペラジン (0.21 mL、1.653 mmol) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和水溶液を添加し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を NaHCO_3 飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、 SiO_2 を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサ

ン / EtOAc = 4 / 1) により精製し、表題化合物を得た (152.6 mg、24%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.12 (t, J=6.5Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (br s, 6H), 3.82 - 3.97 (m, 7H), 6.92 - 6.93 (m, 1H), 7.21 - 7.22 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 10.45 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₅ClN₅O₂における計算値390; 実測値、390。

【 0 2 4 0 】

B . メチル 4 - シアノ - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

【 化 3 9 】



10

【 0 2 4 1 】

DMF (3 mL) 中のメチル 4 - クロロ - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (152.6 mg、0.391 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (40.8 mg、0.035 mmol) 及びシアン化亜鉛 (II) (25.2 mg、0.215 mmol) の混合物を 90 ° で 3 時間撹拌した。水を添加し、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ ヘキサン / EtOAc = 5 / 1) により精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た (51.1 mg、34%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 6H), 3.81 - 3.98 (m, 7H), 6.95 - 6.96 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 10.46 (s, 1H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₅N₆O₂における計算値381; 実測値、381。

20

30

【 0 2 4 2 】

C . 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 0 2 4 3 】

EtOH (3 mL) 及び 1 N HCl (3 mL) 中のメチル 4 - シアノ - 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (49.8 mg、0.131 mmol) 及びパラジウム炭素 (10.1 mg) の混合物を水素雰囲気下で室温で 2 時間撹拌した。不溶性物質を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液及び EtOAc で 3 時間処理した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc、次いで DM1020 EtOAc / MeOH = 20 / 1) により 2 回精製し、表題化合物を白色固体として得た (19.8 mg、43%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.19 (br s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.5 (br s, 6H), 4.08 (br s, 4H), 4.23 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.91 - 6.92 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 8.44 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₅N₆Oにおける計算値353; 実測値、353。

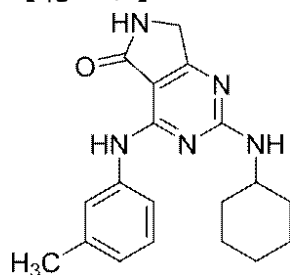
40

【 0 2 4 4 】

実施例 10 : 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

50

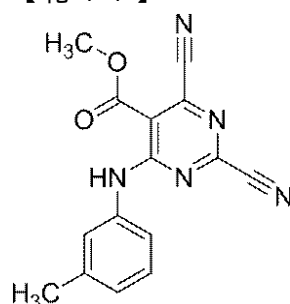
【化 4 0】



【 0 2 4 5】

A. メチル 2, 4 - ジシアノ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート 10

【化 4 1】



【 0 2 4 6】

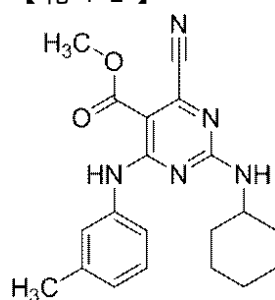
DMF (5 mL) 中のメチル 2, 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (500 . 5 mg、1 . 603 mmol)、シアン化亜鉛 (II) (100 . 7 mg、0 . 857 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (187 . 3 mg、0 . 162 mmol) の混合物を電子レンジで 120 で 1 時間攪拌し、冷却後、NaHCO₃ 飽和水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / EtOAc = 4 / 1) により精製し、黄色固体 (182 . 5 mg) を得、これを IPE で洗浄し、表題化合物を得た (117 . 5 mg)。 30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.41 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.10 - 7.12 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.42 - 7.43 (m, 1H), 10.65 (br s, 1H)。[M+H]⁺C₁₅H₁₂N₅O₂ における計算値 294 ; 実測値、294。

【 0 2 4 7】

B. メチル 4 - シアノ - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

【化 4 2】



【 0 2 4 8】

DMF (2 mL) 中のメチル 2, 4 - ジシアノ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (102 . 3 mg、0 . 349 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 075 mL、0 . 429 mmol) 及びシクロヘキシルアミン (0 . 05 mL、0 . 437 mmol) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。NaHCO₃ 50

飽和水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/EtOAc = 4/1) により精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た (114.7 mg、90%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.19 - 1.45 (m, 5H), 1.64 - 1.67 (m, 1H), 1.73 - 1.80 (m, 2H), 2.00 - 2.05 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.57 - 5.58 (br d, J=7.9Hz, 1H), 6.97 - 6.98 (m, 1H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 10.62 (br s, 1H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₄N₅O₂ における計算値 366; 実測値、366。

【0249】

10

C - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

【0250】

MeOH (2 mL) 及び HCl (1 N、2 mL) 中のメチル 4 - シアノ - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (112.6 mg、0.308 mmol) 及びパラジウム炭素 (26.4 mg、0.248 mmol) の混合物を水素雰囲気下で室温で 4 時間撹拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を添加し、混合物を 12 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製し、白色固体を得た (72.2 mg、69%)。白色固体 EtOH から再結晶化し、表題化合物を得た (35.2 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 - 1.17 (m, 1H), 1.24 - 1.34 (m, 4H), 1.62 - 1.63 (m, 1H), 1.73 - 1.78 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 4.12 - 4.17 (m, 2H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 8.53 - 8.57 (m, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₄N₅O における計算値 338; 実測値、338。

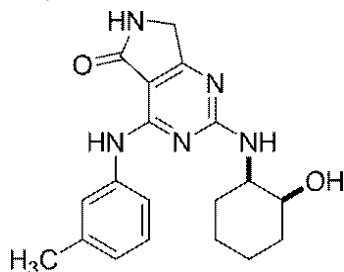
20

【0251】

実施例 11: シス - 2 - (2 - ヒドロキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

30

【化 43】



【0252】

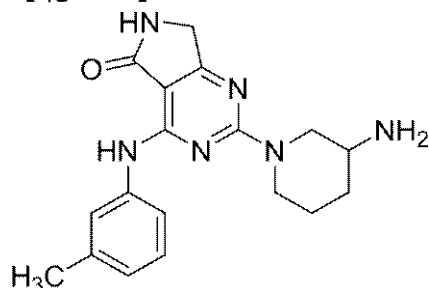
40

シクロヘキシルアミンの代わりにシス - 2 - アミノシクロヘキサノールを用いて、実施例 10 と同様の方法で上記の化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 - 1.37 (m, 2H), 1.46 - 1.78 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.82 - 3.96 (m, 2H), 4.13 - 4.17 (m, 2H), 4.66 - 4.71 (m, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 8.03 - 8.08 (m, 1H), 8.58 - 8.59 (m, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₄N₅O₂ における計算値 354; 実測値、354。

【0253】

実施例 12: 2 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

【化 4 4】



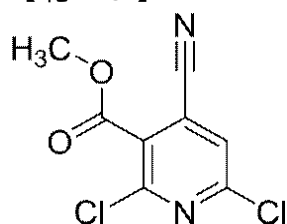
【0 2 5 4】

シクロヘキシルアミンの代わりに *tert*-ブチルピペリジン-3-イルカルバマートを用いて、実施例 10 と同様の方法で上記の化合物を調製した。環化後、*tert*-ブチル 1-(5-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-*d*]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(20.00 mg、0.046 mmol)をジオキサン(2 mL、8.00 mmol)中、室温で5時間4 M HCl で処理し、Boc 基を脱保護した。次いで混合物を2 N NaOH で塩基性にし、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を再結晶(EtOH-ヘキサン)により精製し、表題化合物を白色固体として得た(10 mg、収率64.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0.99 - 2.03 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.57 - 3.07 (m, 3 H), 4.16 (s, 2 H), 4.26 - 4.86 (m, 2 H), 6.88 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.42 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₂N₆Oにおける計算値339; 実測値、339。

【0 2 5 5】

調製 5: メチル 2, 6-ジクロロ-4-シアノニコチナート

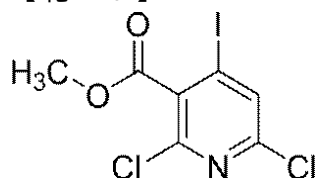
【化 4 5】



【0 2 5 6】

A. メチル 2, 6-ジクロロ-4-ヨードニコチナート

【化 4 6】



【0 2 5 7】

ヘキサン(1.6 M、120 mL、192 mmol)中の*n*-ブチルリチウムの溶液をTHF(200 mL)中のジイソプロピルアミン(31.2 mL、219 mmol)の溶液に-78℃で滴下し、混合物を30分間攪拌した。THF(100 mL)中の2,6-ジクロロ-3-ヨードピリジン(50.0 g、183 mmol)の溶液を反応混合物に-78℃で滴下し、得られた混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応混合物にドライアイスを追加した後、混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。得られた混合物をH₂Oで反応停止処理し、有機相をH₂Oで洗浄した。合わせた水相をHClで酸性にし、CHCl₃(3×)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をDMF(500 mL)の中へ溶解した後、K₂CO₃(39.2 g、28

4 mmol) 及び CH_3I (17.73 mL、284 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。得られた混合物に1N HCl 及び Et_2O を添加した。水相を Et_2O で抽出し、合わせた有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色固体として得た (7.24 g、11%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 3.99 (s, 3H), 7.77 (s, 1H)。[M+H] $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClINO}_2$ における計算値332; 実測値、332。

【0258】

B. メチル 2, 6 - ジクロロ - 4 - シアノニコチナート

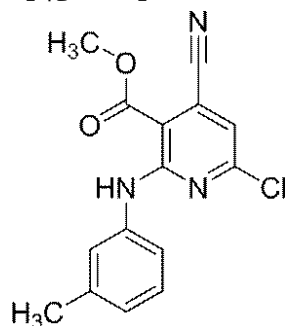
【0259】

DMF (2 mL) 中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (34.8 mg、0.03 mmol)、メチル 2, 6 - ジクロロ - 4 - ヨードニコチナート (100 mg、0.301 mmol) 及びジシアノ亜鉛 (38.9 mg、0.331 mmol) の混合物を N_2 雰囲気下で100℃一晩撹拌した。得られた混合物に H_2O 及び EtOAc を添加した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色固体として得た (28 mg、40%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.99 (s, 3H), 8.44 (s, 1H)。

【0260】

調製 6: メチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート

【化 47】



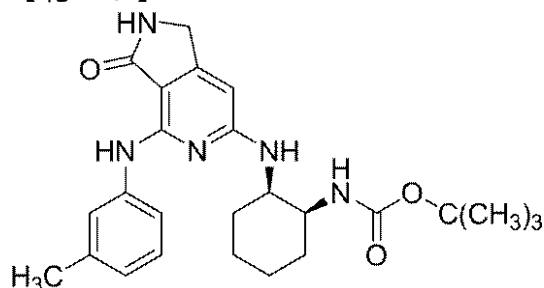
【0261】

THF (10 mL) 中のメチル 2, 6 - ジクロロ - 4 - シアノニコチナート (455 mg、1.97 mmol)、トリエチルアミン (0.549 mL、3.94 mmol) 及び m - トリルイジン (0.32 mL、2.95 mmol) の溶液を室温で3日間撹拌した。水を得られた混合物に添加し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、 H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を黄色固体として得た (198 mg、33.3%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 2.40 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.05 - 7.14 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.81$ Hz, 1H)。

【0262】

調製 7: tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

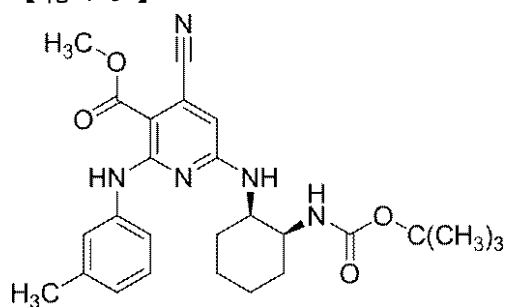
【化 4 8】



【 0 2 6 3】

A. メチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート

【化 4 9】



【 0 2 6 4】

メチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (198 mg、0.656 mmol)、tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (562 mg、2.62 mmol) 及び Et₃N (0.402 mL、2.89 mmol) の溶液を還流で一晩撹拌した。得られた混合物に H₂O 及び EtOAc を添加した。水相を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を EtOAc と共に粉碎した。得られた固体を濾過し、EtOAc ですすぎ、乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (250 mg、79%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.23 - 1.77 (m, 17 H), 2.34 (s, 3 H), 3.94 (br s, 3 H), 3.98 (br s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.91 (d, J=5.37 Hz, 1 H), 7.21 (t, J=7.81 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 10.64 (br s, 1 H)。

【 0 2 6 5】

B. tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2,3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3,4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

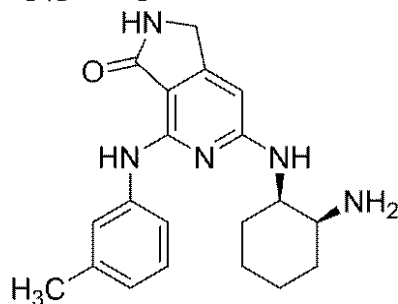
【 0 2 6 6】

メチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (100 mg、0.209 mmol) を DMF (5 mL) の中へ溶解した。溶液にパラジウム炭素 (22.19 mg、0.209 mmol) を添加し、及び得られた混合物を H₂ 雰囲気下で 80℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、残渣を H₂O 及び EtOAc で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を再結晶 (EtOH - ヘキサン) により精製し、表題化合物を白色固体として得た (70 mg、74.3%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.03 - 2.10 (m, 17 H), 2.34 (s, 3 H), 3.81 - 4.29 (m, 4 H), 5.03 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₅H₃₃N₅O₃ における計算値 452；実測値、452。

【 0 2 6 7 】

実施例 13 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 5 0 】



10

【 0 2 6 8 】

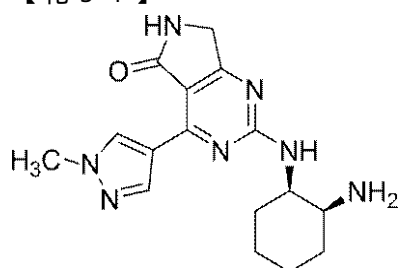
ジオキサン (2 m L 、 8 . 0 0 m m o l) 中の t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) 及び 4 N H C l の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相分取 H P L C により精製した。画分を回収し、濃縮し、E t O A c で希釈し、N a H C O ₃ 飽和水溶液で塩基性にした。有機抽出物を乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た (1 0 m g 、 2 5 . 7 %) 。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm 1.19 - 1.77 (m , 8 H) , 2.29 (s , 3 H) , 3.20 (b r s , 1 H) , 3.99 (b r s , 1 H) , 4.19 (s , 2 H) , 6.06 (s , 1 H) , 6.75 (d , J = 7.32 H z , 2 H) , 7.14 (t , J = 7.81 H z , 1 H) , 7.48 (d , J = 7.32 H z , 1 H) , 7.60 (s , 1 H) , 7.90 (s , 1 H) , 8 . 87 (s , 1 H) 。 [M + H] C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O における計算値 352 ; 実測値、352。

20

【 0 2 6 9 】

実施例 14 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 化 5 1 】

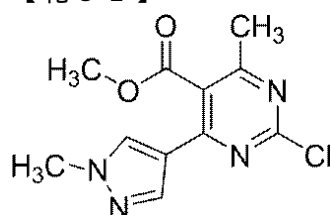


30

【 0 2 7 0 】

A . メチル 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

【 化 5 2 】



40

【 0 2 7 1 】

ジオキサン (5 m L) 中のメチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 7 9 g 、 3 . 5 7 m m o l) 、 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) - 1 H - ピラゾール (0 . 5

50

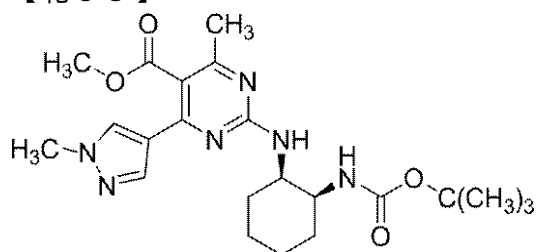
9.5 g、2.86 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド(0.050 g、0.071 mmol)の混合物を室温で10分間攪拌し、その後、フッ化カリウム(1.038 g、17.87 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下で攪拌し、90℃で12時間加熱した。反応混合物をセライト545の床を通して濾過し、DCM及び少量のMeOHですすいだ。溶媒を除去した後、残渣をDMSO/MeOH(1/1)に分散させ、逆相分取HPLCで精製し、表題化合物を得た(237 mg、25%)。[M+H]⁺C₁₁H₁₁ClN₄O₂における計算値267; 実測値、267。

【0272】

B. メチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート

10

【化53】



【0273】

20

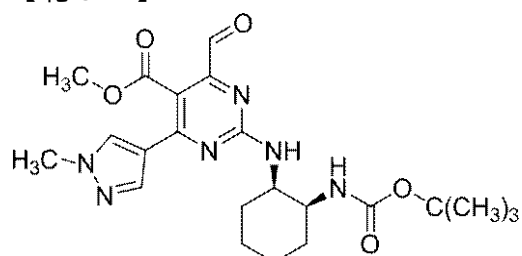
DMA (3 mL) 中のメチル 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート(0.227 g、0.851 mmol) 及び tert-ブチル(1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート(0.182 g、0.851 mmol)の混合物に、Et₃N (0.356 mL、2.55 mmol)を添加した。反応混合物を90℃で4時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷の上に注いだ。固体を濾過し、高真空下で乾燥し、表題化合物を淡白色泡状物として得た(170 mg)。[M+H]⁺C₂₂H₃₂N₆O₄における計算値445; 実測値、445。

【0274】

C. メチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - ホルミル - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート

30

【化54】



【0275】

40

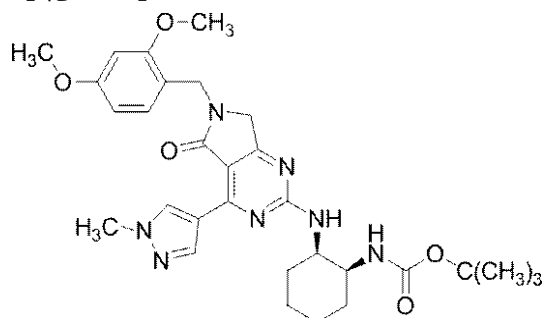
25 mL の丸底フラスコに、メチル 2 - ((1R, 2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート(0.17 g、0.382 mmol)、二酸化セレン(0.085 g、0.765 mmol) 及びジオキサンを添加した。反応混合物を100℃で一晩加熱し、室温まで冷却し、セライト545の床を通して濾過し、これをMeOHですすいだ。溶媒を除去し、表題化合物を黄色がかった褐色の泡状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた(245 mg)。

【0276】

D. tert-ブチル(1S, 2R) - 2 - (6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5

50

H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート
【化 5 5】



10

【 0 2 7 7 】

メチル 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - ホルミル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (0 . 1 7 5 g 、 0 . 3 8 2 m m o l) を D C M (2 m L) 及び M e O H (1 m L) に溶解した。この混合物に (2 , 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (0 . 0 5 7 m L 、 0 . 3 8 2 m m o l) 及び酢酸ナトリウム (0 . 0 9 4 g 、 1 . 1 4 5 m m o l) を添加した。混合物をキャップをした 2 0 m L バイアル中で 1 時間攪拌し、その後、水素化シアノほう素ナトリウム (0 . 0 6 0 g 、 0 . 9 5 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残渣を D M S O / M e O H (1 / 1) 溶液に溶解した。淡白色固体沈殿物を最初に形成し、これを真空濾過により単離し、M e O H ですすぎ、風乾し、表題化合物の第 1 バッチを得た (6 . 7 m g) 。母液を分取 H P L C で精製した。画分を減圧下で淡白色固体沈殿物が形成されるまで濃縮し、これを真空濾過により回収し、風乾し、表題化合物の第 2 バッチ (4 6 m g) を得た (合計 6 2 . 5 m g 、 2 8 %) 。[M+H] $C_{30}H_{39}N_7O_5$ における計算値 578 ; 実測値、578。

20

【 0 2 7 8 】

E . 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 0 2 7 9 】

tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (6 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (0 . 0 6 2 5 g 、 0 . 1 0 8 m m o l) を T F A (2 m L) に溶解し、7 0 ° で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を D M S O / M e O H (1 / 1) 溶液に分散させた。薄紫色の沈殿物が形成され、濾過により分離した。生成物に含まれた濾液逆相分取 H P L C で精製した。画分を凍結乾燥し、表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た (2 1 m g 、 5 9 %) 。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.28 - 1.52 (m , 2 H) 1.51 - 1.94 (m , 6 H) 3.93 (s , 3 H) 4.14 - 4.30 (m , 2 H) 4.29 - 4.58 (m , 1 H) 7.51 (d , J=6.83 Hz, 1 H) 7.71 (br s , 2 H) 8.29 (s , 1 H) 8.34 - 8.69 (m , 1 H) 9.11 (d , J=17.09 Hz, 1 H) 。[M+H] $C_{16}H_{21}N_7O$ における計算値 328 ; 実測値、328。

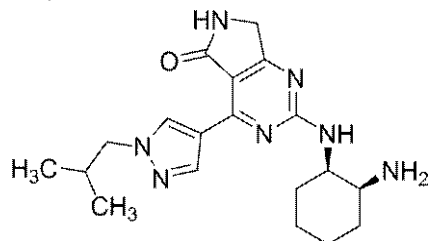
30

40

【 0 2 8 0 】

実施例 1 5 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 5 6】



【 0 2 8 1】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - イソブチル - 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) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 0.92 (d, J=1.00 Hz, 6 H), 0.87 - 1.00 (m, 6 H), 1.45 - 1.70 (m, 2 H), 1.46 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 2.00 (m, 6 H), 2.22 (spt, J=13.70 Hz, 1 H), 3.64 (br s, 1 H), 4.02 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.63 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.12 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₇N₇Oにおける計算値370; 実測値、370。

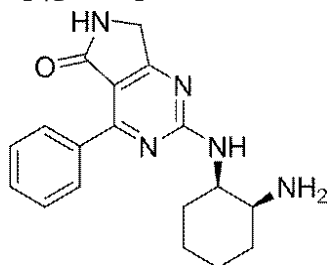
10

【 0 2 8 2】

実施例 1 6 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

20

【化 5 7】



【 0 2 8 3】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりにフェニルボロン酸を用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物を調製した。最終生成物を逆相分取 H P L C で精製した。画分を回収し、濃縮し、NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc に抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、表題化合物を淡白色フィルムとして得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.40 - 1.95 (m, 8 H), 3.27 (br s, 1 H), 4.18 - 4.54 (m, 3 H), 7.35 - 7.59 (m, 3 H), 8.12 (br s, 2 H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₁N₅Oにおける計算値324; 実測値、324。

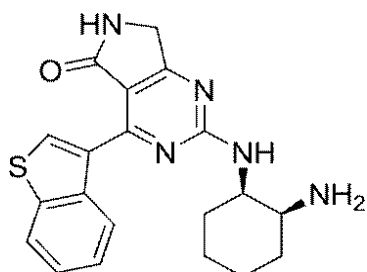
30

【 0 2 8 4】

実施例 1 7 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

40

【化 5 8】



50

【 0 2 8 5 】

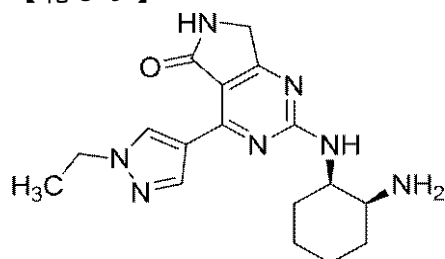
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりにベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルボロン酸を用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm 1.44 - 2.02 (m , 8 H) , 3.53 - 3.84 (m , 1 H) , 4.25 - 4.43 (m , 2 H) , 4.54 - 4.72 (m , 1 H) , 7.32 - 7.55 (m , 2 H) , 7.84 - 8.03 (m , 1 H) , 8.40 - 8.88 (m , 1 H) , 8.86 - 9.10 (m , 1 H) 。 [M+H]⁺C₂₀H₂₁N₅O⁺S⁻における計算値380 ; 実測値、380。

【 0 2 8 6 】

実施例 1 8 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

10

【 化 5 9 】



20

【 0 2 8 7 】

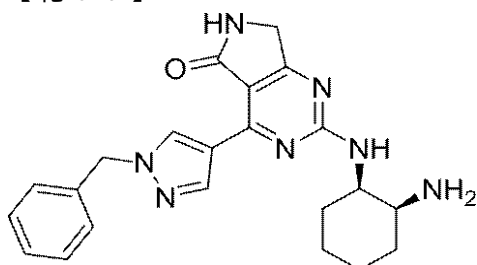
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - エチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm 1.47 - 1.55 (m , 3 H) , 1.54 - 1.99 (m , 8 H) , 3.64 (br s , 1 H) , 4.26 (q , J = 7.32 Hz , 2 H) , 4.30 (s , 2 H) , 4.63 (br s , 1 H) , 8.54 (br s , 1 H) , 9.14 (s , 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₇H₂₃N₇O⁺における計算値342 ; 実測値、342。

【 0 2 8 8 】

実施例 1 9 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

30

【 化 6 0 】



40

【 0 2 8 9 】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - ベンジル - 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 - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm 1.45 - 1.69 (m , 2 H) , 1.69 - 2.00 (m , 6 H) , 3.63 (br s , 1 H) , 4.29 (s , 2 H) , 4.61 (br s , 1 H) , 5.40 (s , 2 H) , 7.22 - 7.41 (m , 5 H) , 8.58 (s , 1 H) , 9.16 (br s , 1 H) 。 [M+H]⁺C₂₂H₂₅N₇O⁺における計算値404 ; 実測値、404。

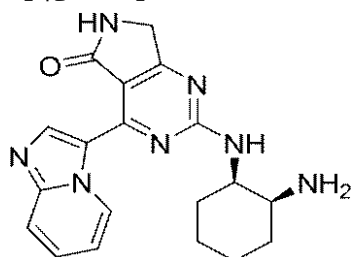
【 0 2 9 0 】

実施例 2 0 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (イミ

50

ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 6 1】



10

【 0 2 9 1】

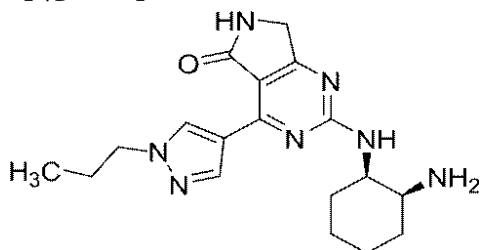
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりにイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イルボロン酸を用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.47 - 1.73 (m, 2 H) , 1.74 - 2.03 (m, 6 H) , 3.68 (b r s, 1 H) , 4.27 - 4.54 (m, 2 H) , 4.58 - 4.75 (m, 1 H) , 7.52 - 7.79 (m, 1 H) , 8.00 - 8.12 (m, 1 H) , 8.14 (t, J=7.57 Hz, 1 H) , 10.23 (b r s, 1 H) , 10.81 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₉H₂₁N₇Oにおける計算値364 ; 実測値、364。

【 0 2 9 2】

実施例 2 1 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

20

【化 6 2】



30

【 0 2 9 3】

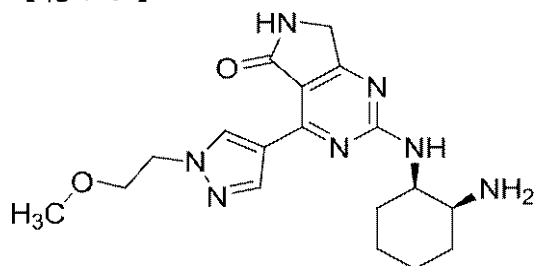
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - プロピル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 0.92 (t, J=1.00 Hz, 3 H) , 1.43 - 1.70 (m, 2 H) , 1.69 - 2.14 (m, 8 H) , 3.62 (b r s, 1 H) , 4.18 (t, J=6.83 Hz, 2 H) , 4.24 - 4.41 (m, 2 H) , 4.63 (b r s, 1 H) , 8.56 (b r s, 1 H) , 9.13 (b r s, 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₈H₂₅N₇Oにおける計算値356 ; 実測値、356。

【 0 2 9 4】

40

実施例 2 2 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 6 3】



【 0 2 9 5 】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - (2 - メトキシエチル) - 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) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.45 - 1.70 (m, 2 H) , 1.70 - 2.05 (m, 6 H) , 3.33 - 3.35 (m, 3 H) , 3.63 (br s, 1 H) , 3.73 - 3.90 (m, 2 H) , 4.30 (s, 2 H) , 4.33 - 4.47 (m, 2 H) , 4.63 (br s, 1 H) , 8.58 (br s, 1 H) , 9.13 (br s, 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₈H₂₅N₇O₂における計算値372；実測値、372。

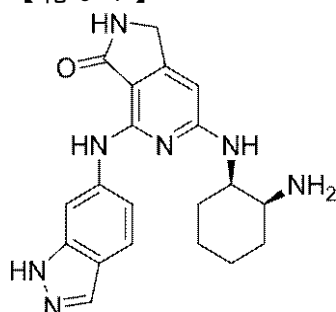
10

【 0 2 9 6 】

実施例 2 3 : 4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

20

【化 6 4】

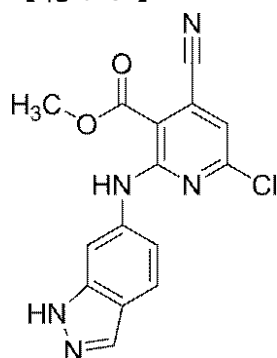


30

【 0 2 9 7 】

A . メチル 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - クロロ - 4 - シアノニコチナート

【化 6 5】



40

【 0 2 9 8 】

T H F (1 0 m L) 中のメチル 2 , 6 - ジクロロ - 4 - シアノニコチナート (2 5 0 m g 、 1 . 0 8 2 m m o l) 、 1 H - インダゾール - 6 - アミン (1 7 3 m g 、 1 . 2 9 9 m m o l) 及び E t ₃ N (0 . 2 2 6 m L 、 1 . 6 2 3 m m o l) の混合物を 8 0 ° で一晩撹拌した。水及び E t O A c を混合物に添加した。有機相を H ₂ O 及びブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を S i O ₂ 上クロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c = 5 / 1) により精製し、表題化合物を黄色固体として得た (1 2 0 m g

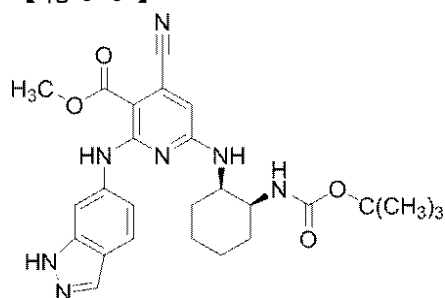
50

、38.5%)。

【0299】

B. メチル 2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノニコチナート

【化66】



10

【0300】

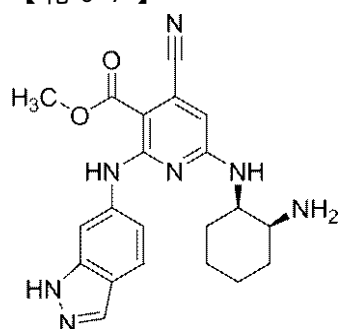
THF (1 mL) 中のメチル 2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - クロロ - 4 - シアノニコチナート (115 mg、0.351 mmol)、tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (90 mg、0.421 mmol) 及び Et₃N (0.073 mL、0.526 mmol) の溶液を還流で一晩攪拌した。水及び EtOAc を混合物に添加した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を EtOAc でそそぎ、表題化合物を黄色固体として得た (110 mg、62.0%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.00 - 1.86 (m, 17 H), 3.84 (s, 3 H), 3.91 (br s, 1 H), 4.12 (br s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.63 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 10.71 (br s, 1 H), 12.87 (br s, 1 H)。

20

【0301】

C. メチル 2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノニコチナート

【化67】



30

【0302】

DCM (1 mL) 中のメチル 2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノニコチナート (110 mg、0.218 mmol) 及び TFA (2 mL、26.9 mmol) の溶液を室温で3時間攪拌した。反応後、混合物を真空下で濃縮し、表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた。

40

【0303】

D. 4 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 1H - ピロロ[3,4-c]ピリジン - 3(2H) - オン

【0304】

MeOH (2 mL) 中のメチル 2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 6 - (

50

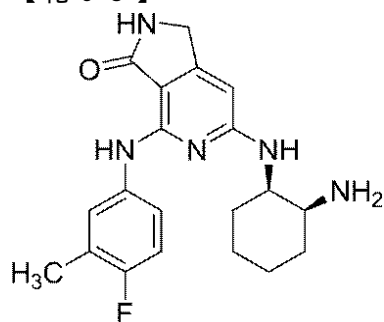
(1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノニコチナート (88 mg、218 mmol) の溶液に、パラジウム炭素を添加し、得られた混合物を H_2 雰囲気下で室温で一晩撹拌した。次いで混合物を濾過し、触媒を除去し、濾液を蒸発させた。残渣を $NaHCO_3$ 飽和水溶液及び $MeOH$ で希釈し、混合物を室温で30分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、沈殿物を $EtOAc$ で洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (15 mg、18.2%)。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 1.22 - 1.74 (m, 8H), 3.13 (br s, 1H), 3.94 - 4.07 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.02 - 6.14 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.13 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.93$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H)。[M+H] $C_{20}H_{23}N_7O$ における計算値378; 実測値、378。

10

【0305】

実施例24: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化68】

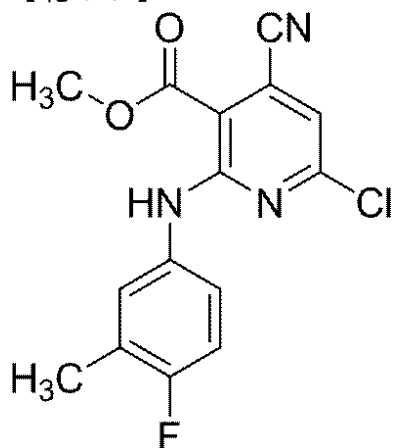


20

【0306】

A. メチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ)ニコチナート

【化69】



30

【0307】

ACN (5 mL) 中のメチル 2, 6 - ジクロロ - 4 - シアノニコチナート (500 mg、2.164 mmol)、4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (325 mg、2.60 mmol) 及び Et_3N (0.452 mL、3.25 mmol) の溶液を 50 で 24 時間撹拌した。水及び $EtOAc$ を混合物に添加し、水相を $EtOAc$ で抽出した。有機相を合わせ、 H_2O 及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得、これは特定の出発物質を含み、これをさらに精製することなく用いた (390 mg)。[M+H] $C_{15}H_{11}ClFN_3O_2$ における計算値320; 実測値、320。

40

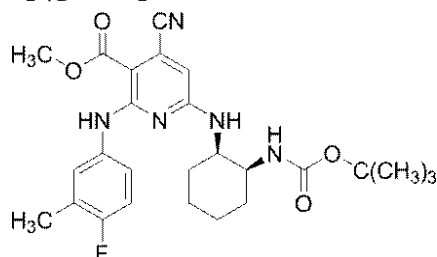
【0308】

B. メチル 6 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シク

50

ロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) ニ
コチナート

【化 7 0】



10

【 0 3 0 9 】

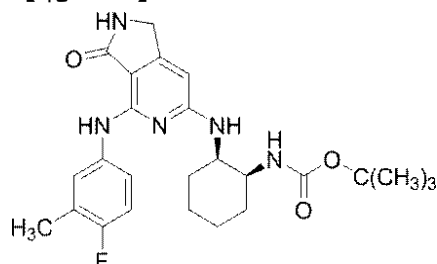
T H F (5 m L) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) ニコチナート (3 9 0 m g 、 1 . 2 2 0 m m o l) 、 E t ₃ N (0 . 2 0 4 m L 、 1 . 4 6 4 m m o l) 及び t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (3 9 2 m g 、 1 . 8 3 0 m m o l) の混合物 8 0 で一晩撹拌した。水及び E t O A c を次いで混合物に添加し、水相を E t O A c で抽出した。有機相を合わせ、H₂O 及びブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を E t O A c で希釈し、濾過し、表題化合物を黄色固体として得た (7 5 m g 、 1 2 . 3 6 %) 。¹H NMR (500 M H z , DMSO-d₆) ppm 1.03 - 1.71 (m , 17 H) , 2.22 (d , J=0.98 Hz , 3 H) , 3.80 - 3.82 (m , 3 H) , 3.83 (b r s , 1 H) , 4.01 - 4.09 (m , 1 H) , 6.48 (s , 1 H) , 6.62 (d , J=7.81 Hz , 1 H) , 7.06 (t , J=9.03 , 1 H) , 7.39 (d , J=4.39 Hz , 1 H) , 7.50 - 7.68 (m , 1 H) , 10.41 (b r s , 1 H) 。

20

【 0 3 1 0 】

C . t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化 7 1】



30

【 0 3 1 1 】

D C M (2 m L) 及び H O A c (0 . 5 m L) 中のメチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) ニコチナート (7 5 m g 、 0 . 1 5 1 m m o l) 及び酸化白金 (3 4 . 2 m g 、 0 . 1 5 1 m m o l) の混合物を H₂ 雰囲気下で室温で撹拌した。次いで、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取 H P L C により精製し、表題化合物を得た (5 0 m g 、 7 0 . 6 %) 。[M+H]⁺C₂₅H₃₂N₅O₃ における計算値 470 ; 実測値、470。

40

【 0 3 1 2 】

D . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 0 3 1 3 】

D C M (0 . 5 m L) 中の t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (5 0

50

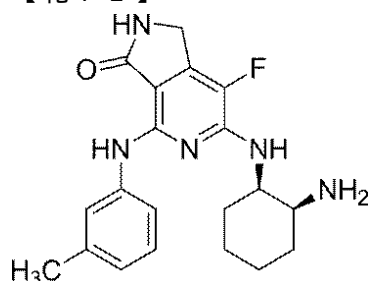
0 mg、0.106 mmol) 及び TFA (1 mL、12.98 mmol) の溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を白色固体として得た (1 mg、2.54%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.14 - 1.95 (m, 8 H), 2.28 (s, 3 H), 3.73 (br s, 1 H), 4.30 (s, 2H), 4.38 (s, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 7.00 (t, J=9.03 Hz, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 2 H)。

【0314】

実施例 25: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

10

【化72】

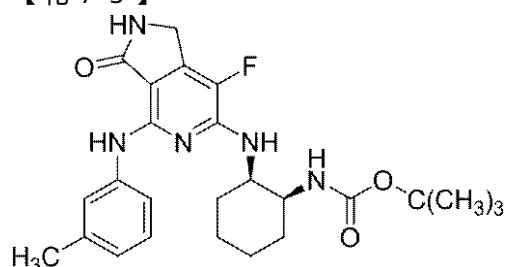


【0315】

20

A. tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化73】



30

【0316】

tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (94 mg、0.208 mmol) 及び SELECTFLUOR (登録商標) (73.7 mg、0.208 mmol) の溶液を 0 で5時間撹拌し、室温で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。画分を回収し、濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色固体として得た (45 mg、46.0%)。[M+H]⁺C₂₅H₃₂FN₅O₃ における計算値470; 実測値、470。

40

【0317】

B. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【0318】

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (40.0 mg、0.085 mmol) 及び TFA (2 mL、26.0 mmol) の溶液を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を白色固体として得た (20 mg、63.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.36 - 1.97 (m, 8 H),

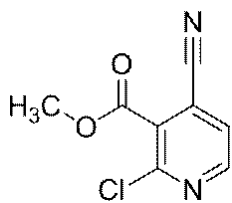
50

2.30 (s, 3 H), 3.70 (br s, 1 H), 4.27 (br s, 1 H), 4.33 - 4.46 (m, 2 H), 6.73 (d, J=6.35 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.57 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.76 (br s, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H)。[M+H] $C_{20}H_{24}FN_5O$ における計算値370；実測値、370。

【0319】

調製8：メチル2-クロロ-4-シアノニコチナート

【化74】

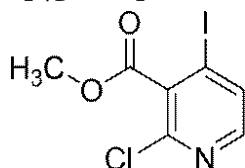


10

【0320】

A．メチル2-クロロ-4-ヨードニコチナート

【化75】



20

【0321】

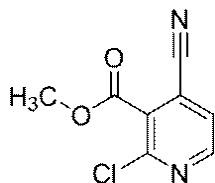
ヘキサン溶液(1.6 M、13.70 mL、21.93 mmol)中のブチルリチウムをTHF(100 mL)中のジイソプロピルアミン(3.57 mL、25.06 mmol)の溶液に-78℃で滴下し、混合物を30分間撹拌した。THF(50 mL)中の2-クロロ-3-ヨードピリジン(5.00 g、20.88 mmol)の溶液を反応混合物に-78℃で滴下し、得られた混合物を-78℃で2時間撹拌した。ドライアイスに反応混合物に添加し、これを室温まで温め、一晩撹拌した。得られた混合物をH₂Oで反応停止処理し、有機相をH₂Oで洗浄した。合わせた水相を濃HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させ、粗2-クロロ-4-ヨードニコチン酸を得、これをDMF(70 mL)中、炭酸カリウム(5.77 g、41.8 mmol)及びヨードメタン(1.567 mL、25.06 mmol)と合わせた。混合物を室温で1時間撹拌し、次いでこれにEt₂O及びH₂Oを添加した。有機相をH₂O及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をSiO₂上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色固体として得た(3.23 g、52.0%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm 4.01 (s, 3 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 7.97 - 8.11 (m, 1 H)。[M+H] $C_7H_5ClINO_2$ における計算値298；実測値、298。

30

【0322】

B．メチル2-クロロ-4-シアノニコチナート

【化76】



40

【0323】

DMA(40 mL)中のメチル2-クロロ-4-ヨードニコチナート(3.20 g、10.76 mmol)及びシアノ銅(0.963 g、10.76 mmol)の溶液を140℃で一晩撹拌した。反応後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液をH₂O及びEtOAcで希釈した。水相をEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、H₂O及びブラインで

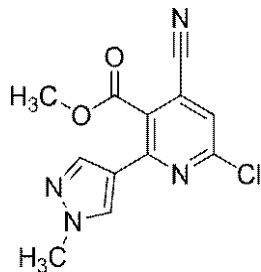
50

洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィー（ヘキサン / $\text{EtOAc} = 10 / 1$ ）により精製し、表題化合物を白色固体として得た（730 mg、34.5%）。 $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） ppm 4.07（s, 3 H），7.57（d, $J=5.37$ Hz, 1 H），8.66（d, $J=4.88$ Hz, 1 H）。

【0324】

調製9：メチル6-クロロ-4-シアノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ニコチナート

【化77】

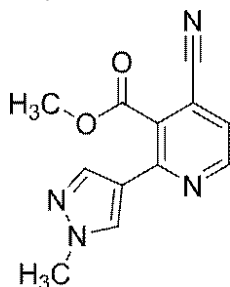


10

【0325】

A．メチル4-シアノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ニコチナート

【化78】



20

【0326】

DME （15 mL）中のメチル2-クロロ-4-シアノニコチナート（730 mg、3.71 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（927 mg、4.46 mmol）、トランス-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（261 mg、0.371 mmol）及びフッ化カリウム（2697 mg、14.85 mmol）の混合物をマイクロ波照射下120℃で1時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を H_2O 及び EtOAc で希釈した。有機相を H_2O 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を薄黄色固体として得た（470 mg、52.3%）。 $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） ppm 3.97（s, 3 H），4.03（s, 3 H），7.41（d, $J=4.88$ Hz, 1 H），7.82（s, 1 H），7.91（s, 1 H），8.79（d, $J=4.88$ Hz, 1 H）。 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ における計算値243；実測値、243。

30

40

【0327】

B．メチル6-クロロ-4-シアノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ニコチナート

【0328】

DCM （10 mL）中のメチル4-シアノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ニコチナート（470 mg、1.940 mmol）の混合物に、尿素-過酸化水素化合物（1/1、913 mg、9.70 mmol）、及び0℃で2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物（1.370 mL、9.70 mmol）添加した。混合物を室温で4時間撹拌した。さらに尿素-過酸化水素化合物（1/1、400 mg）を添加し、混合物を室温でさらに3時間撹拌し、その後、 NaHCO_3 飽和水溶液及び CHCl_3 を添加した。

50

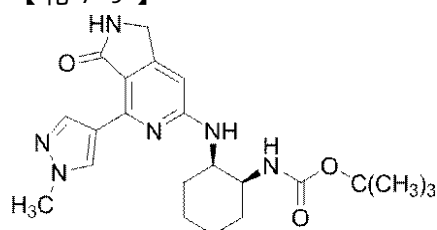
水相を CHCl_3 (3×)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて、粗4-シアノ-3-(メトキシカルボニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン1-オキシドを得、これをオキシ塩化リン(2 mL、21.46 mmol)と合わせた。得られた混合物を80℃で5時間攪拌し、次いで、残渣まで濃縮し、これを2N NaOH で中和した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc = 1/1)により精製し、表題化合物を白色固体として得た(155 mg、41.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 3.96 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$ における計算値277; 実測値、277。

10

【0329】

調製10: *tert*-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化79】

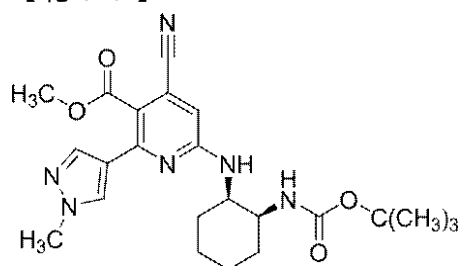


20

【0330】

A. メチル6-((1*R*, 2*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-4-シアノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート

【化80】



30

【0331】

DMA (2 mL) 中のメチル6-クロロ-4-シアノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート(155 mg、0.560 mmol)及び*tert*-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-アミノシクロヘキシルカルバマート(144 mg、0.672 mmol)の混合物を150℃でマイクロ波照射下1時間攪拌した。得られた混合物に H_2O 及び EtOAc を添加した。有機相を、 H_2O (3×)及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た(100 mg、39.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.34 - 1.95 (m, 17 H), 3.92 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.87 (br s, 1 H), 5.66 (br s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 2 H)。[M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ における計算値455; 実測値、455。

40

【0332】

B. *tert*-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【0333】

MeOH (5 mL) 及び HOAc (1 mL) 中のメチル6-((1*R*, 2*S*)-2-(

50

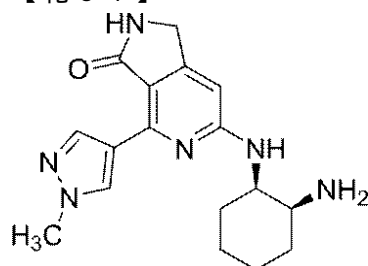
tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ニコチナート (110 mg、0.242 mmol) 及びパラジウム炭素 (2.58 mg、0.024 mmol) の溶液を H₂ 雰囲気下で室温で一晩撹拌した。反応後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させ、残渣を MeOH 及び NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈した。混合物を室温で 30 分間撹拌し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO₂ 上のクロマトグラフィー及び分取 HPLC により精製し、表題化合物を得た (60 mg、58.1%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.26 - 1.87 (m, 17 H), 3.91 (s, 3 H), 4.25 (br s, 2 H), 5.16 - 5.49 (m 2 H), 6.23 (br s, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 8.18 - 8.44 (m, 1 H), 8.76 - 9.05 (m, 1 H)。

10

【 0334 】

実施例 26 : 6 - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 8 1 】



20

【 0335 】

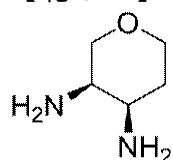
DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (94 mg、0.22 mmol) 及び TFA (1 mL、12.98 mmol) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで混合物を濃縮した。残渣を分取 HPLC (0.1 - 2.5 ; 5.45 min) により精製し、塩基性にし、表題化合物を黄色固体 (10 mg、14%) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.61 (m, 8 H), 3.63 (s, 3 H), 4.19 (s, 2 H), 6.46 (br s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₂₂N₆O における計算値 327 ; 実測値、327。

30

【 0336 】

調製 11 : (3 R, 4 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジアミン

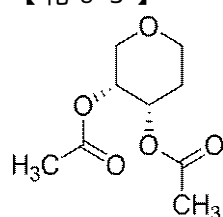
【 化 8 2 】



【 0337 】

A. (3 R, 4 S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセタート

【 化 8 3 】



【 0338 】

MeOH 中の (3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジア

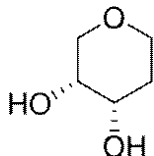
50

セタート (8 g、40 mmol) 及び Pd/C (10%、5.0 g) の混合物を H₂ 雰囲気下 (50 psi) で室温で 12 時間撹拌した。濾過後、残渣を濃縮し、表題化合物を得、さらに精製することなく用いた (7.5 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.06 (s, 6 H), 3.95-4.03 (m, 2 H), 4.84 (t, J=4.0 Hz, 1 H), 5.15-5.20 (m, 1 H), 5.43 (t, J=4.0 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=4.0 Hz, 1 H)。

【0339】

B. (3R, 4S) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジオール

【化84】



10

【0340】

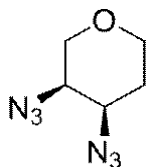
MeOH 中の (3R, 4S) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセタート (7.5 g、0.4 mmol) 及びナトリウムメチレート (8.64 g、0.16 mol) を一晩室温で撹拌した。次いで、反応混合物を 6N HCl で氷浴中で反応停止処理した。混合物を濃縮し、乾固した。残渣を EtOAc (500 mL) で処理し、激しく 45 で 30 分間撹拌した。濾過後、濾液を濃縮し、表題化合物を得、さらに精製することなく用いた (4.4 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.79-1.84 (m, 1 H), 2.00 (s, 6 H), 3.56-3.67 (m, 2 H), 3.88-3.97 (m, 2 H), 5.09-5.14 (m, 2 H)

20

【0341】

C. (3R, 4R) - 3, 4 - ジアジドテトラヒドロ - 2H - ピラン

【化85】



【0342】

(3R, 4S) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジオール (5.0 g、42.4 mmol) を DCM (50 mL) に溶解した。混合物にピリジン (2.5 eq) を、及び氷浴中でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (21.5 g、94.3 mmol) を添加した。反応を 15 分で完成させた。混合物に DMF (50 mL) 及びヘキサメチルホスホルアミド (1 mL) を添加し、続けてアジ化ナトリウム (25.0 g、385.0 mmol) を添加した。反応混合物を 50 で 3 時間撹拌した。DCM を減圧下で除去した。水を添加し、混合物を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、表題化合物を得、さらに精製することなく用いた (1.88 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.85-1.90 (m, 1 H), 2.05-2.09 (m, 1 H), 3.54-3.60 (m, 1 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.91-3.95 (m, 1 H)。

30

40

【0343】

D. (3R, 4R) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジアミン

【0344】

MeOH 中の (3R, 4R) - 3, 4 - ジアジドテトラヒドロ - 2H - ピラン (1.0 g、5.9 mmol)、ジ - tert - ブチルピロカルボナート (2.8 g、12.9 mmol) 及び Pd/C (10%、1.0 g) の混合物を H₂ 雰囲気下 (50 psi) で室温で 12 時間撹拌した。濾過後、残渣を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより EtOAc 及び石油エーテル (EtOAc / PE = 1 / 3) で溶出して精製し、中間体ジ - tert - ブチル N, N - ((3R, 4R) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイル

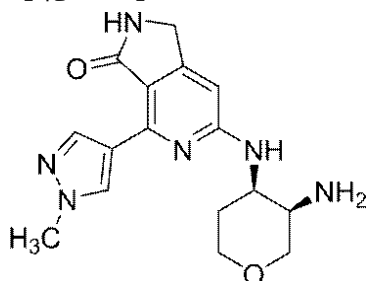
50

) - ビスカルバマート (1.2 g) を得た。中間体を 1 M HCl - EtOAc に溶解し、室温で一晩攪拌し、表題化合物を得た (400 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.93-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.22 (m, 1 H), 3.60-3.66 (m, 1 H), 3.76-3.79 (m, 2 H), 3.86-3.92 (m, 1 H), 4.04-4.15 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₅H₁₂N₂O における計算値 117; 実測値、117。

【0345】

実施例 27: 6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4-c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 86】



10

【0346】

tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマートの代わりに ((3R, 4R) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジアミン) を用いて、実施例 26 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。所望の立体異性体を分取 HPLC を用いて単離した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.52 (m, 2 H), 3.78 - 4.01 (m & s, 10 H), 4.21 - 4.42 (m & s, 3 H), 6.50 (s, 1 H), 7.91 (br s, 2 H), 8.29 - 8.39 (m, 1 H), 8.88 - 8.96 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₂₀N₆O₂ における計算値 329; 実測値、329。

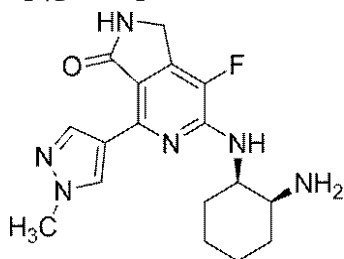
20

【0347】

実施例 28: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4-c]ピリジン - 3 (2H) - オン

30

【化 87】

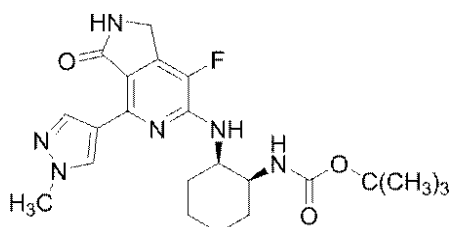


【0348】

tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - ((7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4-c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

40

【化 88】



【0349】

50

DCM (1 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (150 mg、0.352 mmol) 及び SELECTFLUOR (登録商標) (150 mg、0.422 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、水を添加し、混合物を CHCl₃ (3 ×) で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を得た (15 mg、9.60%)。[M+H]⁺C₂₂H₂₉N₆O₃ における計算値 445; 実測値、445。

【0350】

B. 6 - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

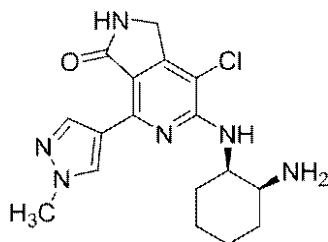
【0351】

DCM (0.5 mL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (15 mg、0.034 mmol) 及び TFA (0.5 mL、6.49 mmol) の溶液を室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物の TFA 塩を得た (7 mg、60.2%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.37 - 2.01 (m, 8 H), 3.67 (br s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.32 - 4.43 (m, 2 H), 4.45 (br s, 1 H), 6.77 (d, J=6.35 Hz, 1 H), 7.93 (br s, 3 H), 8.30 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₂₁N₆O における計算値 345; 実測値、345。

【0352】

実施例 29: 6 - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

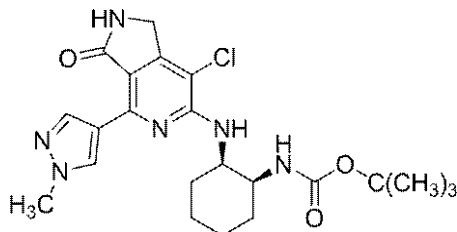
【化 89】



【0353】

A. tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化 90】



【0354】

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (30 mg、0.070 mmol)

mol) 及び N - クロロスクシンイミド (9 . 8 6 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l) の溶液を室温で一晩撹拌した。さらに N - クロロスクシンイミド (1 e q) を添加し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。水及び CHCl_3 を混合物に添加し、有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を得た (2 0 m g 、 6 1 . 7 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.18 - 2.09 (m , 17 H) , 4.02 (s , 3 H) , 4.28 - 4.45 (m , 2 H) , 5.80 (br s , 1 H) , 8.39 (br s , 1 H) , 9.03 (br s , 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3$ における計算値 461 ; 実測値、461。

【 0 3 5 5 】

B . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

10

【 0 3 5 6 】

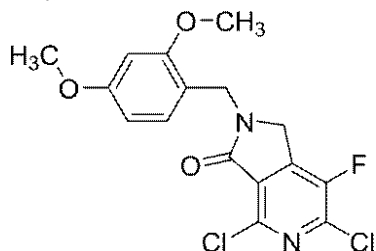
HCl (0 . 5 m L 、 1 6 . 4 6 m m o l) 及び HOAc (1 m L) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (1 0 . 0 0 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) の溶液を室温で 3 0 分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣 IPE で洗浄し、表題化合物の HCl 塩を得た (5 m g 、 6 3 . 9 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.48 - 1.97 (m , 8 H) , 3.72 - 3.78 (m , 1 H) , 3.96 (br s , 3 H) , 4.35 (d , $J=4.88$ Hz , 2 H) , 4.57 (br s , 1 H) , 6.29 (d , $J=6.83$ Hz , 1 H) , 7.93 (br s , 2 H) , 8 . 40 - 8.45 (m , 1 H) , 8.49 (s , 1 H) , 8.98 (s , 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ における計算値 361 ; 実測値、361。

20

【 0 3 5 7 】

調製 1 2 : 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 9 1 】

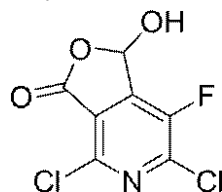


30

【 0 3 5 8 】

A . 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシプロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (1 H) - オン

【 化 9 2 】



40

【 0 3 5 9 】

THF (2 0 0 m L) 中のブチルリチウム - ヘキサン溶液 (1 0 0 m L 、 1 6 0 m m o l) に THF (1 5 m L) 中のジイソプロピルアミン (2 7 . 4 m L 、 1 9 2 m m o l) を - 7 8 でゆっくりと添加した。混合物を同じ温度で 1 5 分間撹拌した。 THF (1 5 m L) 中の 2 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸 (1 4 . 9 8 g 、 7 1 . 4 m m o l) の溶液を添加し、混合物を 2 時間撹拌した。次に、 DMF (2 9 . 3 m L 、 3 7 8 m m o l) を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。塩酸 (1 N 、 4 0 0 m L) を添加し、次いで混合物を EtOAc (2 x 3 0 0 m L) で抽出した。有機相を NaHCO_3 飽和水溶液

50

で塩基性にし、水相を分離させた。水相を1N HCl (300 mL) で再度酸性にした。EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。有機相をH₂O (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をヘキサン/EtOAc (1/8) で洗浄し、表題化合物を白色固体として得た (11.5 g、67.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.85 (br s, 1 H), 8.82 (br s, 1 H)。

【0360】

B. 4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

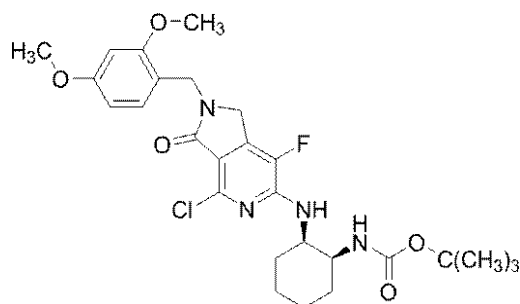
【0361】

MeOH (400 mL) 中の4, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシフロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (1 H) - オン (25.8 g、108 mmol) 及び (2, 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (34.2 mL、228 mmol) の混合物を室温で2時間撹拌した。トリアセトキシヒドロハウ酸ナトリウム (22.98 g、108 mmol) を混合物に添加し、これを室温で2時間撹拌した。次に、HCl (2 N、120 mL) を添加し、得られた固体 (17.3 g) を濾過により単離した。DMF (200 mL) 中の固体、N1 - ((エチルイミノ) メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩 (10.35 g、54 mmol) 及び1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール 水和物 (8.27 g、54 mmol) の混合物を室温で2時間撹拌した。次に、水を添加し、混合物をEtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。有機相を合わせ、NaHCO₃ 飽和水溶液 (300 mL)、H₂O (300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をEtOAcで洗浄し、表題化合物を薄黄色固体 (6.7 g、16.7%) として得た。[M+H]C₁₆H₁₃Cl₂FN₂O₃における計算値371; 実測値、371。

【0362】

調製13: tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化93】



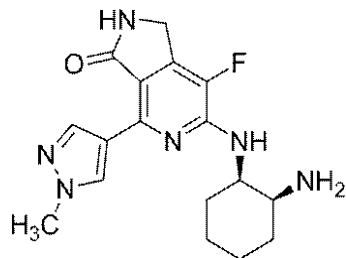
【0363】

ACN (20 mL) 中の4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (4.8 g、12.93 mmol) 及び tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (4.16 g、19.40 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (3.39 mL、19.40 mmol) の混合物を100 °Cで3日間撹拌した。水及びEtOAcを添加し、水相をEtOAcで抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をSiO₂ 上クロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/1) により精製し、表題化合物を褐色の無定形固体 (3.31 g、46.6%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.35 - 2.02 (m, 17 H), 3.80 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.01 (br s, 1 H), 4.20 (s, 2H), 4.23 (br s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.91 (br s, 1 H), 6.40 - 6.52 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H)。[M+H]C₂₇H₃₄ClFN₄O₅における計算値549; 実測値、549。

【0364】

実施例 30 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (HCl 塩)

【化 9 4】

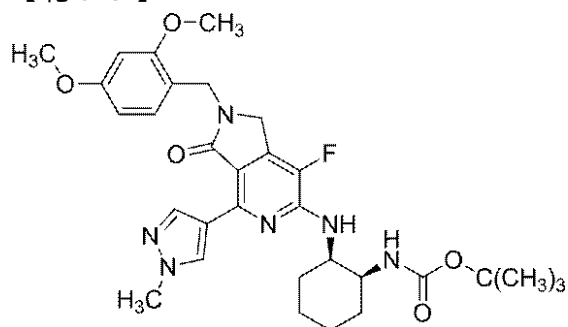


10

【 0 3 6 5】

A . tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化 9 5】



20

【 0 3 6 6】

DME (2 mL) 及び H₂O (0 . 667 mL) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (200 mg、0 . 364 mmol)、炭酸ナトリウム (77 mg、0 . 729 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) - 1 H - ピラゾール (91 mg、0 . 437 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (25 . 6 mg、0 . 036 mmol) の混合物を 85 で 2 時間攪拌した。得られた混合物に EtOAc を添加した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO₂ 上クロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 2 / 3) により精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た (88 mg、40 . 6 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.28 - 2.01 (m, 17 H), 3.80 (d, J=2.93 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.91 - 4.01 (m, 4 H), 4.23 (br s, 2 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.68 (d, J=1.95 Hz, 2 H), 5.36 (br s, 1 H), 6.36 - 6.54 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 8.26 (br s, 1 H), 9.02 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₃₁H₃₉FN₆O₅ における計算値 595 ; 実測値、595。

30

40

【 0 3 6 7】

B . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバ

50

マート (2.4 g、4.04 mmol) 及び TFA (5 mL、64.9 mmol) の溶液を 80 で 30 分間撹拌した。得られた懸濁液を EtOAc (5 mL) で希釈し、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣を H₂O (300 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈し、濾過した。沈殿物を EtOAc で洗浄し、乾燥し、表題化合物を TFA 塩 (900 mg) として得た。濾液を EtOAc (200 mL) で抽出した。水相 NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 400 mL) 及び THF (2 × 200 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を EtOAc で洗浄し、表題化合物の第 1 収集物 (400 mg) を遊離塩基として得た。上記で得られた TFA 塩を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) で希釈し、及び室温で一晩撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を EtOAc で洗浄し、表題化合物の第 2 収集物 (700 mg) を遊離塩基として得た (1.1 g、79%)。

10

【0368】

C. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン (HCl 塩)

【0369】

THF (300 mL) 中の 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン (2.300 g、6.68 mmol) の溶液に、EtOAc (20 mL、20.0 mmol) 中、1N HCl を滴下し、及び混合物を室温で 30 分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、沈殿物を回収し、EtOAc (10 mL) で洗浄し、表題化合物の粗 HCl 塩を得た (2.55 g)。粗化合物を EtOH (60 mL) 及び H₂O (16 mL) から再結晶化し、表題化合物の HCl 塩を白色固体として得た (1.5 g、59.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.34 - 1.99 (m, 8H), 3.67 (br s, 3H), 3.89 (br s, 3H), 4.32 - 4.43 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 6.76 (d, J=5.86 Hz, 1H), 7.88 (br s, 3H), 8.29 (d, J=4.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₇H₂₁N₆O における計算値 345; 実測値、345。

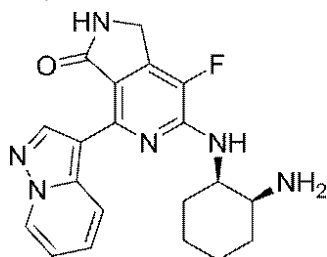
20

【0370】

実施例 31: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

30

【化 96】

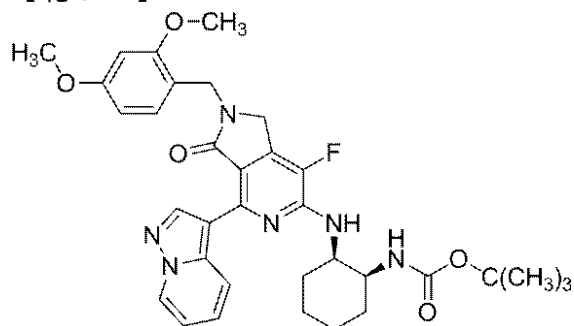


40

【0371】

A. tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化 97】



10

【0372】

DME (1 mL) 及び H_2O (0.333 mL) 中の *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1*H* - ピロロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (100 mg、0.182 mmol)、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾロ [1, 5 - *a*] ピリジン (53.4 mg、0.219 mmol)、炭酸ナトリウム (48.3 mg、0.455 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (21.05 mg、0.018 mmol) の混合物を 85 °C で 3 時間撹拌した。反応後、混合物を濾過し、濾液を EtOAc 及び H_2O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を SiO_2 上でクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た (53 mg、46.1%)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.17 - 2.03 (m, 17 H), 3.74 - 3.81 (m, 3 H), 3.84 - 3.89 (m, 3 H), 4.04 (br s, 1 H), 4.26 (br s, 2 H), 4.46 (br s, 1 H), 4.71 (br s, 2 H), 6.36 - 6.55 (m, 2 H), 6.83 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 2 H), 8.42 (br s, 1 H), 8.47 - 8.57 (m, 1 H), 9.42 (br s, 1 H)。

20

【0373】

B. 6 - ((1*R*, 2*S*) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - *a*] ピリジン - 3 - イル) - 1*H* - ピロロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 3 (2*H*) - オン

30

【0374】

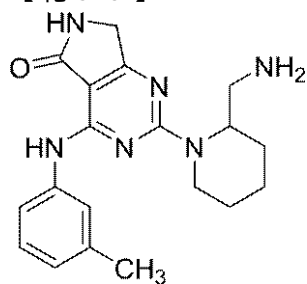
tert-ブチル (1*S*, 2*R*) - 2 - (2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (ピラゾロ [1, 5 - *a*] ピリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1*H* - ピロロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (52 mg、0.082 mmol) 及び TFA (1 mL、12.98 mmol) の混合物を 65 °C で 30 分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を白色固体として得た (15 mg、47.8%)。 1H NMR (500 MHz, $DM SO-d_6$) ppm 1.21 - 2.07 (m, 8 H), 3.31 (br s, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.46 (br s, 2 H), 6.61 (br s, 1 H), 7.09 (d, $J=6.35$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=7.32$, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 8.59 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.83 (d, $J=6.83$ Hz, 1 H), 9.56 (br s, 1 H)。[M+H] $C_{20}H_{21}FN_6O$ における計算値381; 実測値、381。

40

【0375】

実施例 32: 2 - (2 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5*H* - ピロロ [3, 4 - *d*] ピリミジン - 5 - オン

【化 9 8】

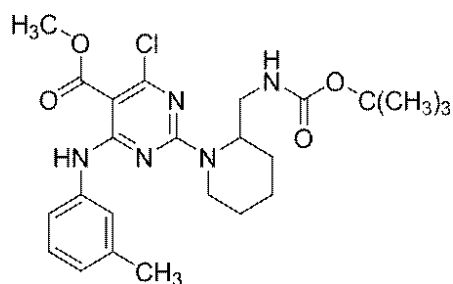


【 0 3 7 6】

10

A. メチル 2 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - クロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

【化 9 9】



20

【 0 3 7 7】

D M F (1 0 m L) 中のメチル 2 , 4 - ジクロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (6 0 0 . 6 m g 、 1 . 9 2 4 m m o l) 、 t e r t - ブチルピペリジン - 2 - イルメチルカルバマート (5 0 0 . 9 m g 、 2 . 3 3 7 m m o l) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 4 m L 、 2 . 2 9 6 m m o l) の混合物を 0 で 3 時間攪拌した。水 (5 0 m L) 混合物に添加し、これを E t O A c (2 × 4 0 m L) で抽出した。有機層を N a H C O ₃ 飽和水溶液 (2 0 m L) 、水 (2 0 m L) 及びブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、次いで、濾過した (D M 1 0 2 0) 。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 ヘキサン / E t O A c = 4 / 1) により精製し、表題化合物を透明油状物として得た (3 1 0 . 5 m g) 。 ¹H NMR (500 MHz, C D C l ₃) ppm 1.34-1.74 (m, 15H) , 2.35-2.37 (m, 3H) , 3.03-3.21 (m, 2H) , 3.60-3.71 (m, 1H) , 3.90 (s, 3H) , 4.43-5.04 (m, 3H) , 6.94-6.98 (m, 1H) , 7.23-7.46 (m, 3H) , 10.13-10.43 (m, 1H) 。 [M+H]⁺C₂₄H₃₃ClN₅O₄ における計算値 490 ; 実測値、 490。

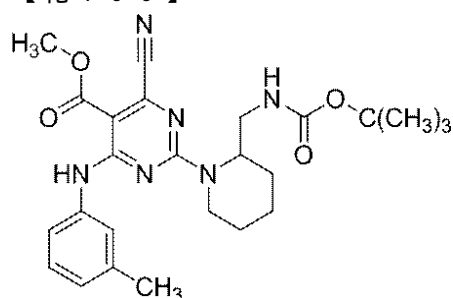
30

【 0 3 7 8】

B. メチル 2 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - シアノ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

40

【化 1 0 0】



【 0 3 7 9】

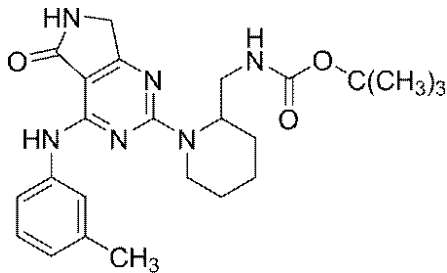
50

DMF (5 mL) 中のメチル 2 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - クロロ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (399.7 mg、0.816 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (96.3 mg、0.083 mmol)、及びシアン化亜鉛 (53.2 mg、0.453 mmol) の混合物をマイクロ波照射下 120 で 1 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL)、水 (50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、濾過した (DM1020)。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / EtOAc = 4 / 1) により精製し、表題化合物を無色油状物として得た (315.0 mg、80 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.34-1.77 (m, 15H), 2.36-2.39 (m, 3H), 3.00-3.21 (m, 2H), 3.49-3.69 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.49-5.10 (m, 3H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 10.14-10.45 (m, 1H)。[M+H]⁺C₂₅H₃₃N₆O₄ における計算値 481 ; 実測値、481。

【 0380 】

C . t e r t - ブチル (1 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) メチルカルバマート

【 化 101 】



【 0381 】

メチル 2 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - シアノ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (310.1 mg、0.645 mmol)、パラジウム炭素 (72.4 mg、0.680 mmol) の混合物を EtOH (8 mL) 中、及び 1 N HCl (4 mL) 中、室温で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、触媒を除去した。濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) で 3 時間処理した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物を無色固体として得た (213.4 mg、73 %)。¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm 1.28 (s, 9H), 1.35 (br s, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.53 (br s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)。[M+H]⁺C₂₄H₃₃N₆O₃ における計算値 453 ; 実測値、453.5。

【 0382 】

D . 2 - (2 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【 0383 】

HOAc (3 mL) 中の t e r t - ブチル (1 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) メチルカルバマート (207.1 mg、0.458 mmol) の溶液に、HCl (1 mL、32.9 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) で処理し、EtOAc

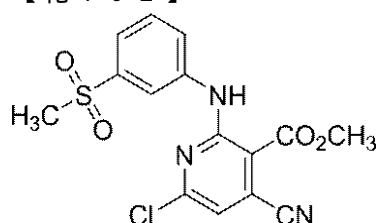
- THF (1 / 1、2 × 40 mL) で抽出した。有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をEtOHで洗浄し、表題化合物を薄黄色固体 (27.4 mg、17%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm 1.32-1.70 (m, 7H), 1.89-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.68-4.79 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₅N₆Oにおける計算値353; 実測値、353.5。

【0384】

調製14: メチル6-クロロ-4-シアノ-2-(3-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート

10

【化102】

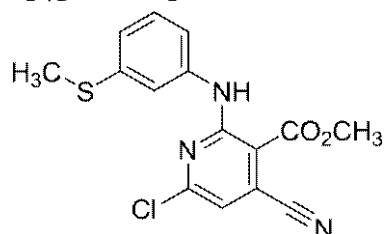


【0385】

A. メチル6-クロロ-4-シアノ-2-(3-(メチルチオ)フェニルアミノ)ニコチナート

20

【化103】



【0386】

CH₃CN (5 mL) 中のメチル2,6-ジクロロ-4-シアノニコチナート (340.8 mg、1.475 mmol)、DIPEA (0.3 mL、1.718 mmol) 及び3-(メチルチオ)アニリン (234.8 mg、1.687 mmol) の混合物を60で2日間撹拌した。混合物を冷却後、NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣IPEで洗浄し、及び濾過し、表題化合物を黄色固体 (157.8 mg) として得た。濾液をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/EtOAc = 8/1) により精製し、表題化合物の別の収集物 (135.5 mg) を黄色の油状物として得た (合計293 mg、60%)。¹H-NMR (CDCl₃) ppm 2.52 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 1H), 10.51 (br s, 1H)。[M+H]⁺C₁₅H₁₃ClN₃O₂Sにおける計算値334; 実測値、334。

30

40

【0387】

B. メチル6-クロロ-4-シアノ-2-(3-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート

【0388】

DMF (10 mL) 中のメチル6-クロロ-4-シアノ-2-(3-(メチルチオ)フェニルアミノ)ニコチナート (291.1 mg、0.872 mmol) の溶液に、m-クロロペルオキシ安息香酸 (538.9 mg、2.405 mmol) を0で添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。Na₂S₂O₃ 水溶液 (30 mL) を添加し、混合物を

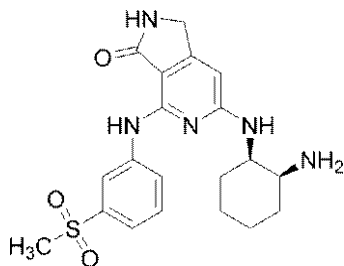
50

EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、濾過した (DM1020)。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を IPE で洗浄し、表題化合物を黄色固体として得た (158.2 mg、50%)。¹H-NMR (CDCl₃) ppm 3.11 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 10.73 (s, 1H)。

【0389】

実施例 33: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4-c]ピリジン - 3(2H) - オン

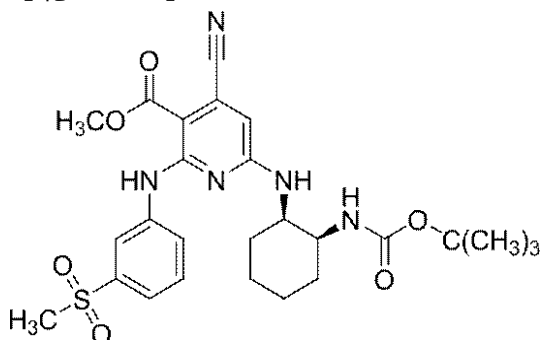
【化104】



【0390】

A. メチル 6 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート

【化105】



【0391】

THF (6 mL) 及び DMF (6.00 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート (162.8 mg、0.445 mmol)、tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (111.6 mg、0.521 mmol) 及び Et₃N (0.1 mL、0.717 mmol) の混合物を 60 °C で 12 時間撹拌した。混合物を冷却後、NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL)、水 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、及び SiO₂ を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を IPE で洗浄し、表題化合物を黄色固体 (182.2 mg、75%) として得た。¹H-NMR (CDCl₃) ppm 1.42-1.67 (m, 15H), 1.84-1.91 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.95-3.97 (m, 4H), 4.16-4.17 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 1H 検出されず。

【0392】

B. メチル 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート

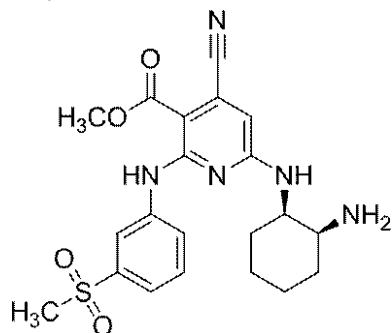
10

20

30

40

【化 106】



10

【0393】

H O A c (4 m L) 中のメチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート (178.3 mg、0.328 mmol) の溶液に、H C l (4 m L、132 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。水 (15 m L) 及び 1 M H C l (15 m L) を添加して濃縮し、水層を E t O A c (10 m L) で洗浄した。洗浄した水層を N a H C O₃ 飽和水溶液 (50 m L) で塩基性にし、E t O A c (2 × 30 m L) で抽出した。有機層を合わせ、N a H C O₃ 飽和水溶液 (20 m L)、水 (20 m L) 及びブライン (20 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物を褐色固体として得た (123.2 mg、85%)。¹H-NMR (C D C l₃) ppm 1.45-16.4 (m, 6H), 1.77-1.79 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.17-3.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 6.03-6.05 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

20

【0394】

C . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【0395】

M e O H (4 m L) 及び 1 N H C l (4 m L) 中のメチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート (117.3 mg、0.264 mmol) 及びパラジウム炭素 (23.6 mg、0.222 mmol) の混合物を水素雰囲気下で室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を N a H C O₃ 飽和水溶液 (20 m L) で処理し、及び室温で 20 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を E t O A c / T H F (2 / 1、2 × 30 m L) で抽出した。有機層を N a H C O₃ 飽和水溶液 (15 m L)、水 (15 m L) 及びブライン (15 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (D M 1020、E t O A c / M e O H = 20 / 1) により精製し、所望の生成物を得た (37.2 mg、34%)。生成物を E t O H から再結晶化し、表題化合物を無色固体として得た (13.2 mg、12%)。¹H-NMR (D M S O - d₆) ppm 1.31-1.41 (m, 4H), 1.55-1.68 (m, 6H), 3.05 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

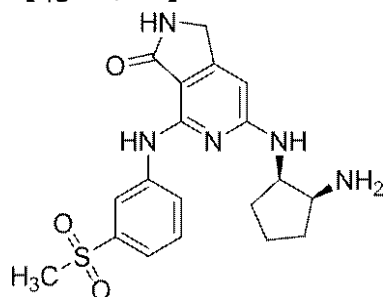
30

40

【0396】

実施例 34 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロペンチルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (H C l 塩)

【化 107】

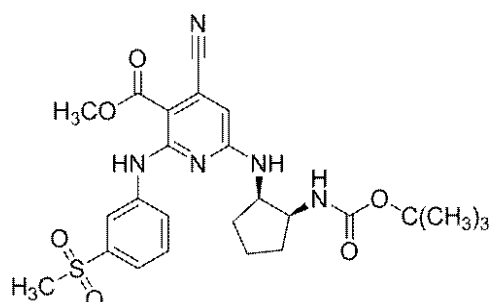


【0397】

10

A. メチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンチルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート

【化 108】



20

【0398】

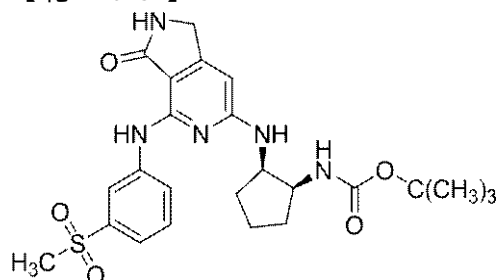
DMF (6 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート (165.0 mg、0.451 mmol)、Et₃N (0.15 mL、1.076 mmol)、及び tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロペンチルカルバマート (142.0 mg、0.709 mmol) の混合物を 60 で 12 時間撹拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) を混合物に添加し、次いでこれを、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、及び濾過した (DM1020)。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / EtOAc = 1 / 1) により精製し、次いで、IPE と共に粉碎し、表題化合物を得た (147 mg)。

30

【0399】

B. tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロペンチルカルバマート

【化 109】



40

【0400】

MeOH (10 mL) 及び HOAc (10 mL) 中のメチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンチルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート (141.1 mg、0.26

50

6 mmol) 及び水酸化パラジウム炭素 (43.2 mg、0.308 mmol) の混合物を水素雰囲気下で室温で12時間撹拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) 及びMeOH (20 mL) で処理した。混合物を室温で6時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) で処理し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DM1020、EtOAc) により精製し、所望の生成物を得た (46.5 mg)。生成物をIPE/EtOAcで洗浄し、表題化合物を薄褐色固体として得た (34.7 mg、26%)。

10

【0401】

C. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンチルアミノ) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン (HCl 塩)

【0402】

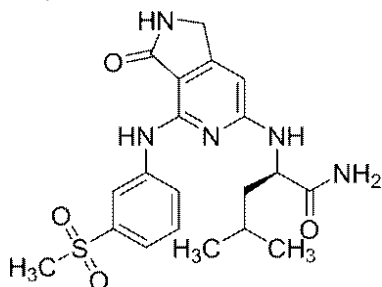
HOAc (2 mL) 中のtert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロペンチルカルバマート (16.5 mg、0.329 mmol) 及びHCl (1 mL、32.9 mmol) の混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEtOH - H₂Oから再結晶化し、表題化合物を得た (9.6 mg、67%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm 1.63-1.79 (m, 4H), 20.3-2.06 (m, 1H), 2.19-2.20 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.73 (br s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

20

【0403】

実施例35: (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド

【化110】



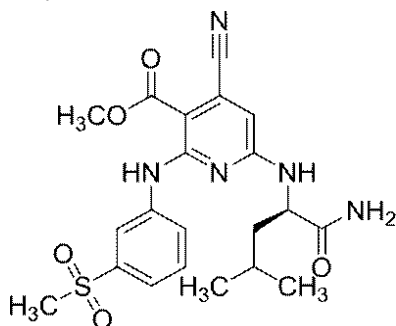
30

【0404】

A. (R) - メチル 6 - (1 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチナート

40

【化111】



50

【0405】

DMF (4 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート (120.7 mg、0.330 mmol)、(R) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド (67.1 mg、0.515 mmol)、及び Et₃N (0.1 mL、0.717 mmol) の混合物を 60 で 14 時間撹拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) 混合物に添加し、次いでこれを、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、及び濾過した (DM1020)。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / EtOAc = 1 / 2) により精製し、次いで、IPE と共に粉碎し、表題化合物を得た (76 mg、50%)。

10

【0406】

B. (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)ペンタンアミド

【0407】

MeOH (6 mL) 及び HOAc (3 mL) 中の (R) - メチル 6 - (1 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (3 - (メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチナート (73.2 mg、0.159 mmol) 及び水酸化パラジウム炭素 (23.2 mg、0.165 mmol) の混合物を水素雰囲気下で室温で 12 時間撹拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) 及び MeOH (20 mL) で処理した。得られた混合物を室温で 16 時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) で処理し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を EtOH から再結晶化し、表題化合物を白色固体として得た (18.8 mg、27%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm 0.87-0.94 (m, 6H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.50 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₆N₅O₄S における計算値 432; 実測値、432.5。

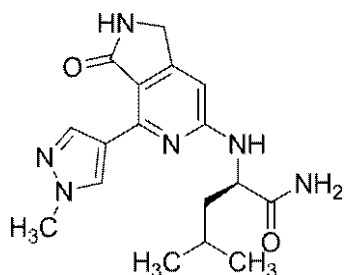
20

30

【0408】

実施例 36: (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)ペンタンアミド

【化 112】

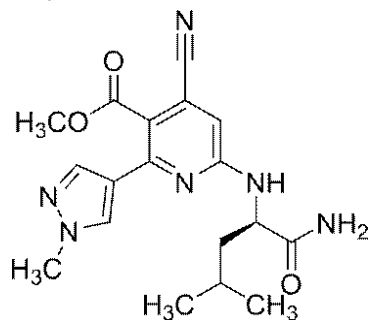


40

【0409】

A. (R) - メチル 6 - (1 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ニコチナート

【化 1 1 3】



【0 4 1 0】

10

DMA (2 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ニコチナート (82.9 mg, 0.300 mmol) 及び (R) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド (39.0 mg, 0.300 mmol) の混合物を 150 で 12 時間撹拌した。次いで、水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc) により精製し、表題化合物を黄色の油状物として得た (11.7 mg, 11%)。

【0 4 1 1】

20

B. (R) - 4 - メチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド

【0 4 1 2】

30

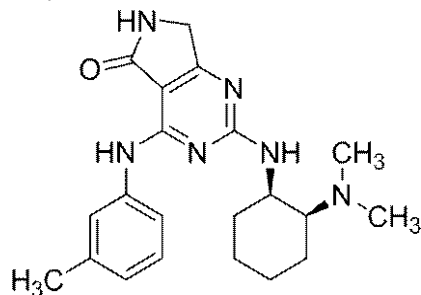
MeOH (2 mL) 及び HOAc (2 mL) 中の (R) - メチル 6 - (1 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ニコチナート (20.3 mg, 0.055 mmol) 及び水酸化パラジウム (10 mg, 0.094 mmol) の混合物を水素雰囲気下で室温で 3 時間撹拌した。混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) 及び EtOAc (20 mL) で 12 時間処理した。混合物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DM1020、EtOAc / MeOH = 15 / 1 - 10 / 1) により精製し、表題化合物を白色固体として得た (10.2 mg, 54%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm 0.88-0.95 (m, 6H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.48 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₇H₂₃N₆O₂ における計算値 343; 実測値、343。

【0 4 1 3】

40

実施例 37: 2 - ((1R, 2S) - 2 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリジン - 5 - オン

【化 1 1 4】



【 0 4 1 4】

10

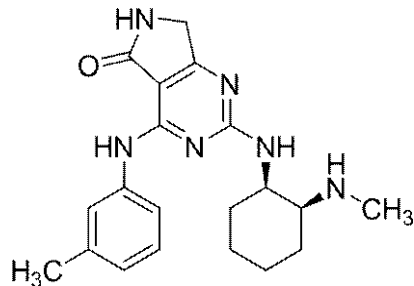
MeOH (2 mL) 中の 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン (10 mg、0.028 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.852 mg、0.028 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1.783 mg、0.028 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を逆相分取 HPLC により精製し、表題化合物の TFA 塩を得た (5 mg、46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.44 - 1.57 (m, 4 H), 1.85 (br s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.64 - 2.87 (2s, 6 H), 4.20 (d, J=4.55 Hz, 2 H), 6.91 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 2 H), 8.19 (br s, 1 H), 8.68 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₁H₂₈N₆O における計算値 381；実測値、381。

20

【 0 4 1 5】

実施例 38：2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (メチルアミノ)シクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 1 1 5】



30

【 0 4 1 6】

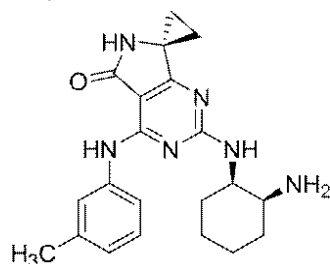
MeOH (2 mL) 中の 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン (17.7 mg、0.050 mmol)、パラホルムアルデヒド (1.508 mg、0.050 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (3.16 mg、0.050 mmol) を添加し、室温で 4 時間攪拌した。反応を中止し、混合物を逆相分取 HPLC により精製し、表題化合物の TFA 塩を得た (5 mg、27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35-1.79 (m, 8 H), 2.32 (s, 3 H), 4.20 (br s, 2 H), 6.52 (br s, 2 H), 6.91 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.16 (br s, 2 H), 8.40 (br s, 1 H), 8.66 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₆N₆O における計算値 367；実測値、367。

40

【 0 4 1 7】

実施例 39：2' - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4' - (m - トリルアミノ) スピロ [シクロプロパン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン

【化 1 1 6】

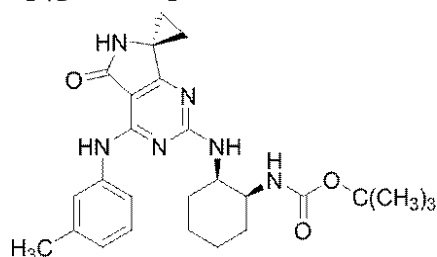


【 0 4 1 8】

A. tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (5' - オキソ - 4' - (m - トリルアミノ) - 5', 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン] - 2' - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

10

【化 1 1 7】



20

【 0 4 1 9】

エチルマグネシウム臭化物 (0.069 mL、0.208 mmol) を室温でメチル 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (50 mg、0.104 mmol) 及びテトライソプロピルオルトチタナート (0.091 mL、0.312 mmol) の Et₂O (5 mL) 溶液中に添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し及び、次いで EtOAc で希釈した。有機相を NaHCO₃ 飽和水溶液、ブライン及び水で洗浄し、乾燥し、次いで濃縮し、桃色の残渣を得、これを逆相分取 HPLC により精製した。画分を回収し、残渣まで濃縮し、これを次の工程に用いた。[M+H]⁺C₂₆H₃₄N₆O₃ における計算値 479; 実測値、479。

30

【 0 4 2 0】

B. 2' - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4' - (m - トリルアミノ) スピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン

【 0 4 2 1】

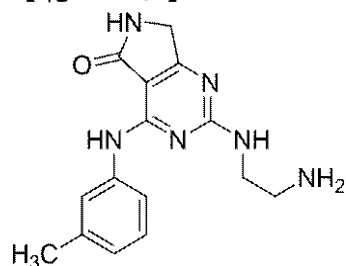
DCM (5 mL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (5' - オキソ - 4' - (m - トリルアミノ) - 5', 6' - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1, 7' - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン] - 2' - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (50 mg、0.104 mmol) の溶液を TFA (2 mL) で 1 時間処理し、及び逆相分取 HPLC により精製した。回収した画分を凍結乾燥し、表題化合物の TFA 塩を得た (2 工程において、4 mg、10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12 - 1.31 (m, 1 H), 1.42 (m, 6 H), 1.63 (m, 3 H), 1.86 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 3.62 (br s, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 6.91 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.36 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.73 (br s, 2 H), 8.33 (br s, 1 H), 8.65 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₁H₂₆N₆O における計算値 379; 実測値、379。

40

【 0 4 2 2】

実施例 40: 2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 1 1 8】

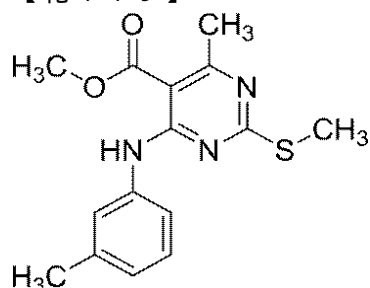


【 0 4 2 3】

A. メチル 4 - メチル - 2 - (メチルチオ) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

10

【化 1 1 9】



20

【 0 4 2 4】

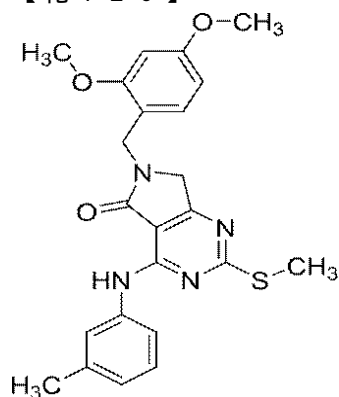
メチル 2 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.078 g, 0.267 mmol) を DMF (3 mL) に溶解した。ナトリウムチオメトキシド (0.019 g, 0.267 mmol) を添加し、室温で 1 時間撹拌させた。反応混合物を氷の上に注いだ。1 N HCl で pH を 7 に調整した。表題化合物を真空濾過により黄色固体として単離した (72.8 mg, 90%)。[M+H]⁺C₁₅H₁₇N₃O₂S における計算値 304; 実測値、304。

【 0 4 2 5】

B. 6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (メチルチオ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

30

【化 1 2 0】



40

【 0 4 2 6】

ジオキサン (12 mL) 中のメチル 4 - メチル - 2 - (メチルチオ) - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.44 g, 1.45 mmol) 及び二酸化セレン (0.32 g, 2.89 mmol) の混合物を 100 ° で 24 時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、褐色の泡状物 (0.459 g) を得、これを DCM (6 mL) 及び MeOH (3 mL) 中の (2, 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (0.217 mL, 1.446 mmol) に分散させた。得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。水素化シアノほう素ナトリウム (0.227 g, 3.62 mmol) を添加し、室温で 20 時間撹拌した。固相を濾過し、MeOH で洗

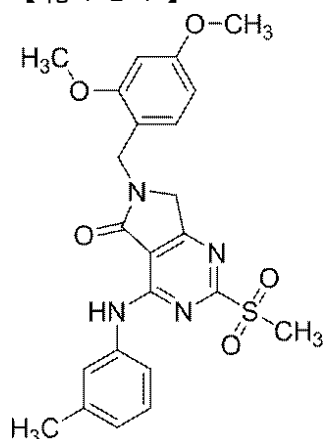
50

淨し、表題化合物を黄色固体（0.537 g、85%）として得た。[M+H] $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ における計算値437；実測値、437。

【0427】

C - 6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン

【化121】



10

【0428】

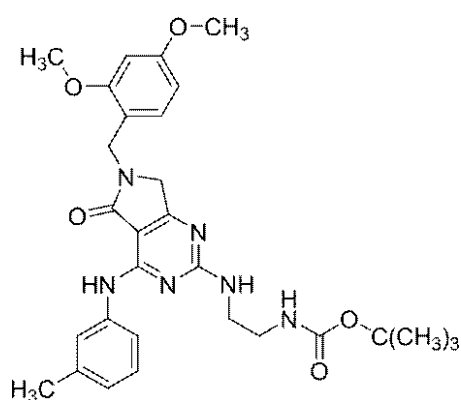
6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (メチルチオ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン（0.432 g、0.990 mmol）をDCM（10 mL）に溶解した。溶液を氷浴中で冷やし、及びm - クロロペルオキシ安息香酸（0.256 g、1.484 mmol）を添加した。反応物を3時間撹拌しながら室温まで温めた。m - クロロペルオキシ安息香酸（0.170 g、0.990 mmol）の第2アリコート反応混合物に添加し、これを1時間撹拌した。m - クロロペルオキシ安息香酸（0.100 g、0.579 mmol）の第3アリコートを添加した。反応混合物を30分間撹拌し、DCM（20 mL）で希釈し、及びNaHCO₃飽和水溶液（20 mL）で反応停止処理した。有機相をNaHCO₃飽和水溶液（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄し、及び無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、表題化合物を淡褐色のガラス状固体（330 mg、71%）として得た。[M+H] $C_{23}H_{24}N_4O_5S$ における計算値469；実測値、469。

30

【0429】

D - tert - ブチル 2 - (6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチルカルバマート

【化122】



40

【0430】

DMA（2 mL）中の6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン - 5 - オン（0.07 g、0.149 mmol）、tert - ブチル 2 - アミノエチ

50

ルカルバマート (0.024 g、0.149 mmol)、及び Et_3N (0.104 mL、0.747 mmol) の混合物を密閉管中で 90 で 4 時間加熱した。反応混合物を氷の上にゆっくりと注ぎ、pH を 1 N HCl を添加して約 7 に調整し、黄褐色固体の沈殿を得た。固体を真空濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、表題化合物を黄褐色固体として得た (55 mg、67%)。[M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5$ における計算値 549；実測値、549。

【0431】

E - 2 - (2 - アミノエチルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

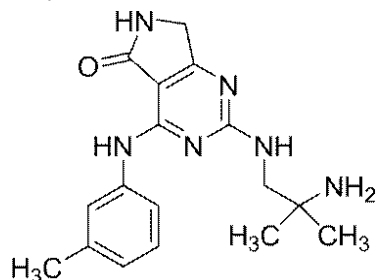
【0432】

TFA (2 mL) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチルカルバマート (0.055 g、0.100 mmol) の混合物を 70 で 1.5 時間撹拌した。反応後、溶媒を除去し、得られた残渣を DMSO 及び MeOH (1/1) の溶液に分散させた。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。画分を回収し、真空下で乾燥し、表題化合物の TFA 塩を淡白色固体として得た (28 mg、93%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.21 - 2.40 (m, 3 H) 2.90 - 3.21 (m, 2 H) 3.57 (q, J=5.86 Hz, 2 H) 4.19 (br s, 2 H) 6.90 (br s, 1 H) 7.13 - 7.34 (m, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.56 - 7.74 (m, 2 H) 7.80 (br s, 2 H) 8.18 (d, J=13.67 Hz, 1 H) 8.54 - 8.82 (m, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ における計算値 299；実測値、299。

【0433】

実施例 41：2 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 123】



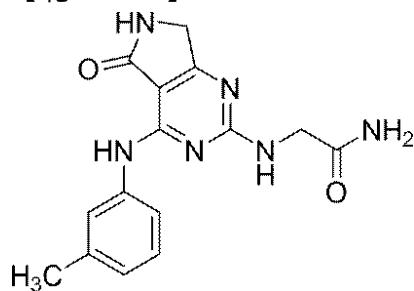
【0434】

tert - ブチル 2 - アミノエチルカルバマートの代わりに tert - ブチル 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イルカルバマートを用いて、実施例 40 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.14 - 1.53 (m, 6 H), 2.37 (br s, 3 H), 3.62 (br s, 2 H), 4.12 - 4.47 (m, 2 H), 6.77 - 7.15 (m, 1 H), 7.13 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.79 (m, 2 H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ における計算値 327；実測値、327。

【0435】

実施例 42：2 - (5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) アセトアミド

【化 1 2 4】



【 0 4 3 6】

10

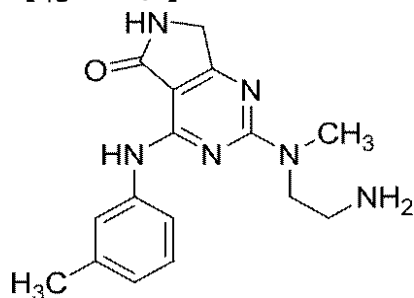
tert-ブチル 2-アミノエチルカルバマートの代わりにグリシンアミド塩酸塩を用いて、実施例 40 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 2.38 (s, 3 H), 4.11 (br s, 2 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.02 (br s, 1 H), 7.27 (br s, 1 H), 7.51 (br s, 2 H)。[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ における計算値313; 実測値、313。

【 0 4 3 7】

実施例 43: 2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)-4-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-*d*]ピリミジン-5-オン

【化 1 2 5】

20



【 0 4 3 8】

tert-ブチル 2-アミノエチルカルバマートの代わりに *tert*-ブチル 2-(メチルアミノ)エチルカルバマート塩酸塩を用いて、実施例 40 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 2.35 (s, 3 H), 3.26 (t, $J=5.86$ Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.89 - 4.04 (m, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H)。[M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ における計算値313; 実測値、313。

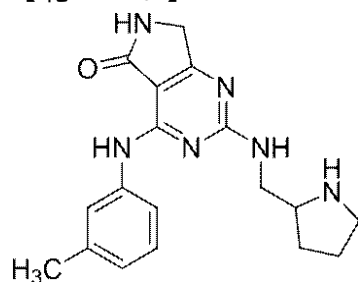
30

【 0 4 3 9】

実施例 44: 2-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-*d*]ピリミジン-5-オン

【化 1 2 6】

40



【 0 4 4 0】

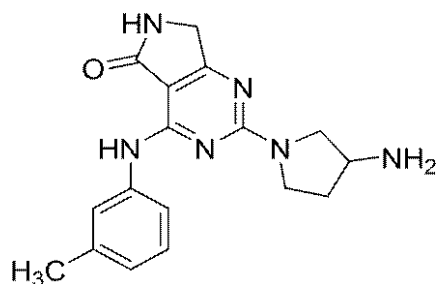
tert-ブチル 2-アミノエチルカルバマートの代わりに *tert*-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて、実施例 40 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.80 (br s, 1 H),

50

1.91 - 2.26 (m, 3 H), 2.38 (br s, 3 H), 3.19 (br s, 1 H), 3.63 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.71 - 4.03 (m, 2 H), 4.15 - 4.51 (m, 2 H), 6.74 - 7.16 (m, 1 H), 7.13 - 7.76 (m, 3 H)。[M+H] $C_{18}H_{22}N_6O$ における計算値339；実測値、339。

【0441】

実施例45：2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン
【化127】



10

【0442】

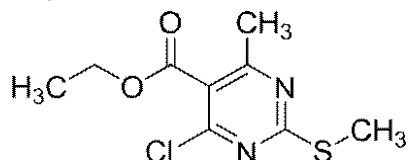
tert-ブチル2-アミノエチルカルバマートの代わりにtert-ブチルピロリジン-3-イルカルバマートを用いて、実施例40と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 2.13 - 2.28 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.51 (dd, J=13.42, 6.10 Hz, 1 H), 3.69 - 4.12 (m, 5 H), 4.22 (d, J=18.06 Hz, 2 H), 6.93 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.21 (t, J=7.81 Hz, 1 H), 7.46 - 7.69 (m, 2 H)。[M+H] $C_{17}H_{20}N_6O$ における計算値325；実測値、325。

20

【0443】

調製15：エチル4-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート

【化128】



30

【0444】

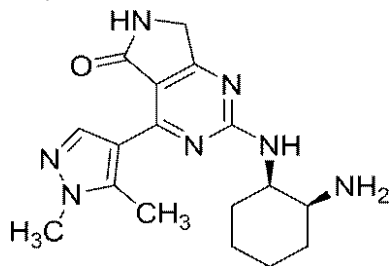
エチル4-ヒドロキシ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.2 g、0.876 mmol)、テトラエチルアンモニウム クロリド(0.145 g、0.876 mmol)、及びN,N-ジメチルアニリン(0.112 mL、0.876 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に分散させた。反応混合物を短時間で攪拌し、続いて亜リン酸オキシクロリド(0.204 mL、2.190 mmol)を添加した。反応物を100℃で4時間加熱した。次いで溶媒を真空下で除去した。残渣を氷の上に注ぎ、淡白色油状物を得、これをDCM(2×15 mL)で抽出し、及び無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、表題化合物を黄色がかった緑色の油状物として得た(0.179 g、83%)。[M+H] $C_9H_{11}ClN_2O_2S$ における計算値247；実測値、247。

40

【0445】

実施例46：2-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

【化 1 2 9】

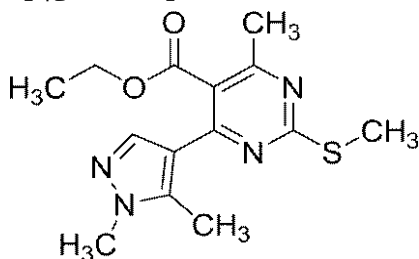


【 0 4 4 6】

A. エチル 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

10

【化 1 3 0】



【 0 4 4 7】

20

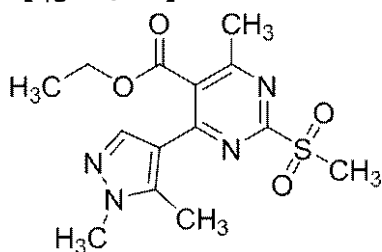
エチル 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 1 7 9 g、0 . 7 2 6 m m o l)、1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 2 4 2 g、1 . 0 8 8 m m o l)、及び $PdCl_2(dppf)$ (0 . 1 0 6 g、0 . 1 4 5 m m o l) を DMA (2 m L) に分散させた。10 分後、2 N 炭酸ナトリウム (1 . 8 1 4 m L、3 . 6 3 m m o l) 反応混合物に添加した。反応混合物を窒素でパージし、バイアルに密封し、次いで、80 で 5 時間加熱した。次いで混合物をセライトのパッドを通して濾過し、MeOH ですすぎ、及び濾液を逆相分取 HPLC で精製した。画分を真空中で濃縮し、表題化合物を黄褐色の針状物として得た (0 . 1 5 9 g、71 %)。[M+H] $C_{14}H_{18}N_4O_2S$ における計算値 307；実測値、307。

30

【 0 4 4 8】

B. エチル 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート

【化 1 3 1】



40

【 0 4 4 9】

エチル 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0 . 1 5 9 g、0 . 5 1 9 m m o l) を DCM (1 0 m L) に溶解した。溶液を氷浴中で冷やし、及び m - クロロペルオキシ安息香酸 (0 . 1 3 4 g、0 . 7 7 8 m m o l) を添加した。反応物を室温まで 30 分間にわたって撹拌しながら温めた。m - クロロペルオキシ安息香酸 (0 . 1 5 9 g、0 . 5 1 9 m m o l) の別のアリコート反応混合物に添加し、及びさらに 45 分間撹拌した。次いで、反応混合物を DCM (1 0 m L) で希釈し、及び $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (1 0 m L) で反応停止処理した。有機相を $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (5 m L) 及びブライン (5

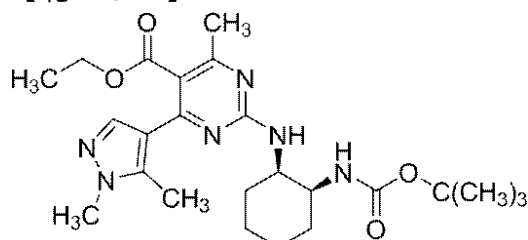
50

mL)で洗浄し、及び無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、表題化合物を黄色の油状物として得た(173mg、98%)。[M+H] $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ における計算値339; 実測値、339。

【0450】

C. エチル2-((1R, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボキシラート

【化132】



10

【0451】

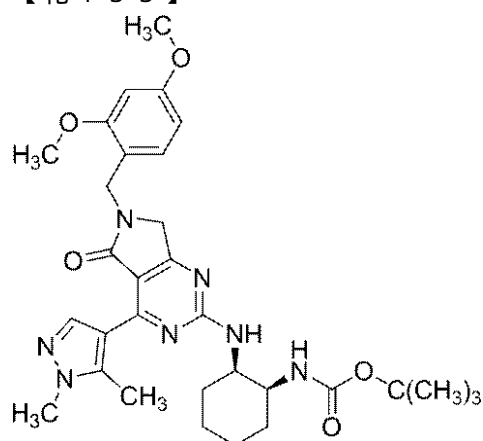
DMA(3mL)中のエチル4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.07g、0.207mmol)、tert-ブチル(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシルカルバマート(0.089g、0.414mmol)及び Et_3N (0.115mL、0.827mmol)の溶液を密閉管中で90℃で8時間加熱した。反応混合物を氷の上にゆっくりと注ぎ、薄黄色沈殿物を得、これを真空濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、表題化合物を得た。[M+H] $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ における計算値473; 実測値、473。

20

【0452】

D. tert-ブチル(1S, 2R)-2-(6-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化133】



30

【0453】

ジオキサン(2mL)中の混合物エチル2-((1R, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボキシラート(0.098g、0.207mmol)及び二酸化セレン(0.046g、0.415mmol)を100℃で24時間加熱した。次いで混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、褐色の泡状物(0.1g、0.206mmol)を得、これをDCM(2mL)及びMeOH(1mL)中、酢酸ナトリウム(0.051g、0.617mmol)及び(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(0.031mL、0.206mmol)と合わせた。

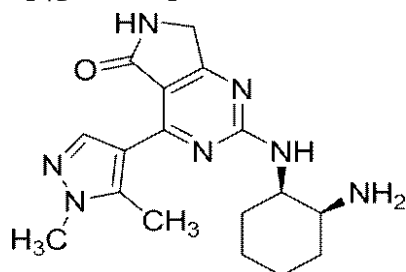
50

混合物を室温で30分間攪拌し、その後、水素化シアノほう素ナトリウム(0.032g、0.514mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、セライトのパッドを通して濾過し、これをMeOHですすいだ。濾液を逆相分取HPLCにより精製し、画分を真空下で濃縮し、表題化合物を黄褐色固体として得た。 $[M+H]C_{31}H_{41}N_7O_5$ における計算値592; 実測値、592。

【0454】

E. 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

【化134】



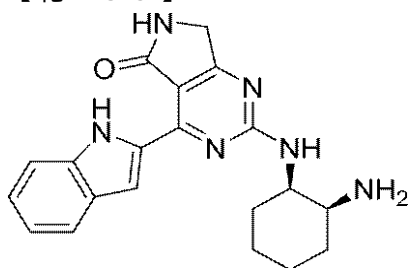
【0455】

TFA(2mL)中の上記で得られたtert-ブチル(1S, 2R) - 2 - (6 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの混合物を70℃で2時間攪拌した。次いで混合物を逆相分取HPLCにより精製した。画分を回収し、濃縮し、表題化合物のTFA塩を白色固体として得た(0.5mg)。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.59 (br s, 2H), 1.67 - 2.02 (m, 6H), 2.66 - 2.72 (m, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.50 - 4.64 (m, 1H), 8.64 (br s, 1H)。 $[M+H]C_{17}H_{23}N_7O$ における計算値342; 実測値、342。

【0456】

実施例47: 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1H - インドール - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン - 5 - オン

【化135】



【0457】

1, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの代わりに1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1H - インドール - 2 - イルボロン酸を用いて、実施例46と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.46 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 2.06 (m, 6H), 3.56 - 3.89 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.52 - 4.77 (m, 1H), 7.08 (t, J=7.57 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.57 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.58 - 7.79 (m, 2H)。 $[M+H]C_{20}H_{22}N_6O$ における計算値363; 実測値、363。

【0458】

実施例48: 2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン

10

20

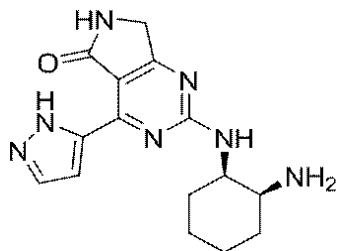
30

40

50

- 5 - オン

【化 1 3 6】



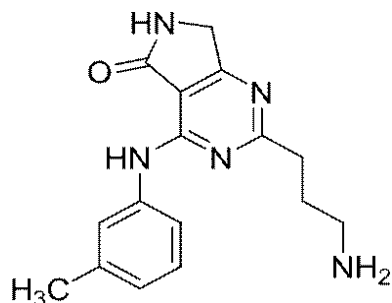
【 0 4 5 9 】

1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりにtert-ブチル5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラートを用いて、実施例46と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1.44 - 1.69 (m, 2 H), 1.68 - 1.94 (m, 6 H), 3.64 (br s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.65 (br s, 1 H), 7.11 - 7.55 (m, 1 H), 7.69 (d, J=1.77 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₁₅H₁₉N₇Oにおける計算値314；実測値、314。

【 0 4 6 0 】

実施例49：2-(3-アミノプロピル)-4-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン

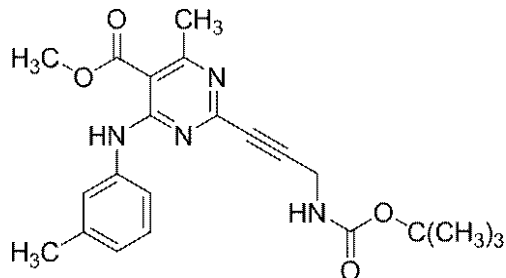
【化 1 3 7】



【 0 4 6 1 】

A. メチル2-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパ-1-イニル)-4-メチル-6-(m-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート

【化 1 3 8】



【 0 4 6 2 】

メチル2-クロロ-4-メチル-6-(m-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート(0.4 g, 1.371 mmol)、tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマート(0.426 g, 2.74 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.032 g, 0.027 mmol)、及び銅(I)ヨージド(0.026 g, 0.137 mmol)をDMA(5 mL)に分散させた。トリエチルアミン(0.382 mL, 2.74 mmol)を添加し、混合物を窒素で5分間脱気した。反応混合物を密閉管中に置き、90 °で4時間加熱し、その後、セライトのパッドを通して濾過し、これをMeOHですすいだ。濾液を逆相分取HPLCで精製し、画分を真空下で濃縮し、表

10

20

30

40

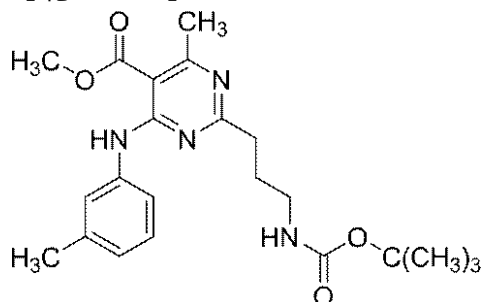
50

題化合物を褐色油状物として得た (0 . 1 9 0 g 、 3 4 %) 。 $[M+H]C_{22}H_{26}N_4O_4$ における計算値411；実測値、411。

【 0 4 6 3 】

B . メチル 2 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート

【 化 1 3 9 】



10

【 0 4 6 4 】

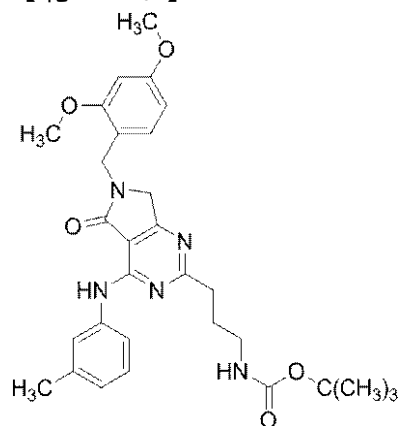
メチル 2 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパ - 1 - イニル) - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (0 . 1 9 0 g 、 0 . 4 6 3 mmol) EtOH (4 mL) に溶解した。この溶液にパラジウム炭素 (0 . 0 4 9 g 、 0 . 0 4 6 mmol) を添加し、及び得られた混合物を H_2 雰囲気下で一晩室温で攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、及び濾液を真空下で蒸発させ、表題化合物を褐色の油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた。 $[M+H]C_{22}H_{30}N_4O_4$ における計算値415；実測値、415。

20

【 0 4 6 5 】

C . tert - ブチル 3 - (6 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) プロピルカルバマート

【 化 1 4 0 】



30

【 0 4 6 6 】

ジオキサン (2 mL) 中のメチル 2 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 4 - メチル - 6 - (m - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート (0 . 1 2 4 g 、 0 . 2 9 9 mmol) 及び二酸化セレン (0 . 0 3 3 g 、 0 . 2 9 9 mmol) の混合物を 100 で 2 4 時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、褐色の泡状物 (0 . 1 2 8 g 、 0 . 2 9 9 mmol) を得、これを (2 , 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (0 . 0 4 5 mL 、 0 . 2 9 9 mmol) 、 DCM (2 mL) 及び MeOH (1 mL) と合わせた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、その後、水素化シアノほう素ナトリウム (0 . 0 4 7 g 、 0 . 7 4 7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、次いで、セライトのパッドを通して濾過し、これを MeOH ですすいだ。濾液を逆相分取 HPLC で精製した。画分を回収し、濃縮し、真空下で表題化合物を黄褐色固体として得た (1 . 7 mg 、 1 %) 。 $[M+H]C_{30}$

40

50

H₃7N₅O₅における計算値548；実測値、548。

【0467】

D - 2 - (3 - アミノプロピル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

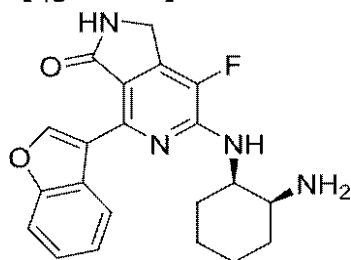
【0468】

TFA (2 mL) 中の tert - ブチル 3 - (6 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 5 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) プロピルカルバマート (1 . 7 mg 、 0 . 003 mmol) の混合物を 70 で 2 時間撹拌した。混合物を逆相分取 HPLC により精製した。画分を回収し、濃縮し、表題化合物の TFA 塩を白色固体として得た (0 . 6 mg 、 65 %) 。¹H NMR (500 MHz , CD₃OD) ppm 2.11 - 2.26 (m , 2 H) , 2.30 - 2.45 (m , 3 H) , 2.92 - 3.09 (m , 4 H) , 4.39 (s , 2 H) , 6.98 (d , J=8.34 Hz , 1 H) , 7.16 - 7.35 (m , 1 H) , 7.51 (s , 1 H) , 7.65 (d , J=8.59 Hz , 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₆H₁₉N₅Oにおける計算値298；実測値、298。

【0469】

実施例 50 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

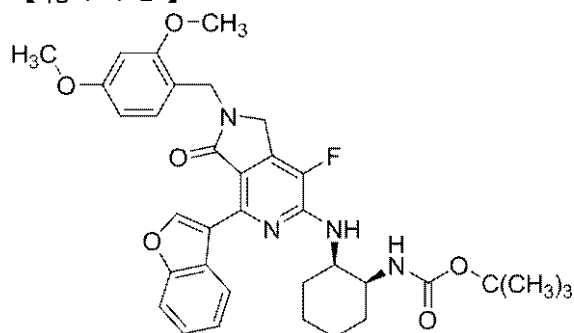
【化141】



【0470】

A - tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化142】



【0471】

DME (2 mL) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (65 mg 、 0 . 118 mmol) 、炭酸ナトリウム水溶液 (2 N 、 0 . 237 mL 、 0 . 474 mmol) 、 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (43 mg 、 0 . 178 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム クロリド (17 mg 、 0 . 024 mmol) の混合物をバイアルに置いた。バイアルを窒素でパージし、密封し、120 で 1 時間加熱した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これを MeOH ですすいだ。溶媒を真空下で除去し、残渣を

MeOHで希釈し、精密濾過フリットを通過させ、分取HPLCで精製した。画分を回収し、真空下で濃縮し、表題化合物を黄褐色の油状物として得た。a黄褐色oil(36.3mg、48%)。[M+H] $C_{35}H_{39}FN_4O_6$ における計算値632；実測値、632。

【0472】

B. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

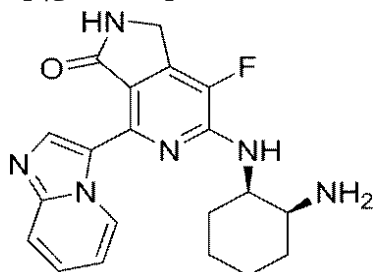
【0473】

tert - ブチル(1S, 2R) - 2 - (4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(75mg、0.119mmol)及びTFA(2mL)の混合物をバイアルに置き、125℃で3時間加熱した。次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣を得、DMSO及びMeOH(1/1)に分散させた、精密濾過フリットを通過させ、分取HPLCで精製した。画分を回収し、溶媒を真空下で除去し、表題化合物のTFA塩を灰色固体として得た(9.2mg、20%)。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.67 (br s, 3H), 1.79 - 2.05 (m, 5H), 3.98 (br s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.69 (br s, 1H), 7.28 - 7.47 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=6.83$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H)。[M+H] $C_{21}H_{21}FN_4O_2$ における計算値381；実測値、381。

【0474】

実施例51：6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化143】



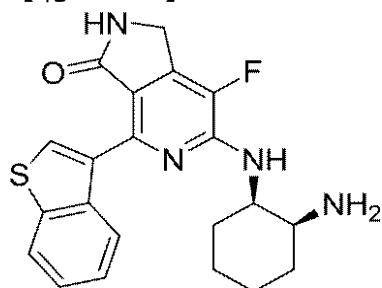
【0475】

2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランの代わりにイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イルボロン酸を用いて、実施例50と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.50 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.98 (m, 5H), 3.78 (br s, 1H), 4.58 (br s, 3H), 7.57 (t, $J=6.35$ Hz, 1H), 7.93 - 8.21 (m, 2H), 8.78 (br s, 1H), 9.45 (d, $J=6.35$ Hz, 1H)。[M+H] $C_{20}H_{21}FN_6O$ における計算値381；実測値、381。

【0476】

実施例52：6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (ベンゾ[*b*]チオフェン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化 1 4 4】



【 0 4 7 7】

10

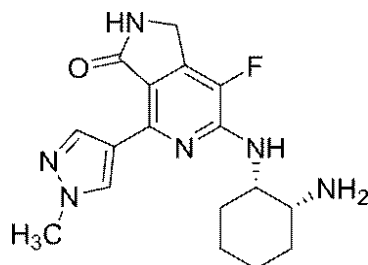
2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりにベンゾ[b]チオフェン - 3 - イルボロン酸を用いて、実施例 50 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 1 .50 - 1.93 (m, 8 H) , 3.80 (br s, 1 H) , 4.42 - 4.68 (m, 3 H) , 7.38 (m, J=4 .40 Hz, 2 H) , 7.94 (br s, 1 H) , 8.00 - 8.20 (m, 2 H) 。 [M+H]⁺C₂₁H₂₁FN₄OSにおける計算値397 ; 実測値、397。

【 0 4 7 8】

実施例 53 : 6 - ((1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[3 , 4 - c]ピリジン - 3 (2 H) - オン

20

【化 1 4 5】

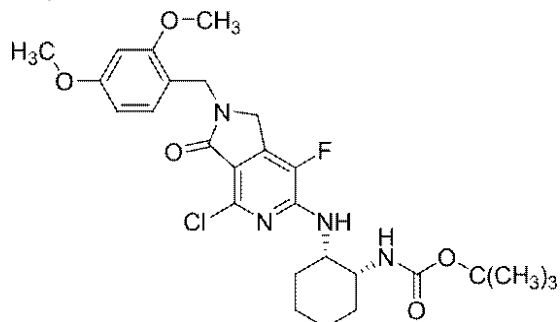


【 0 4 7 9】

A . tert - ブチル (1 R , 2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3 , 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

30

【化 1 4 6】



40

【 0 4 8 0】

A C N (5 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ[3 , 4 - c]ピリジン - 3 (2 H) - オン (200 m g 、 0 . 539 m m o l) 及び tert - ブチル (1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (173 m g 、 0 . 808 m m o l) の混合物に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 141 m L 、 0 . 808 m m o l) を添加した。反応混合物を数時間 100 で密閉バイアル中で加熱し、その後、さらにアミン (0 . 5 e q) を添加した。混合物を一晩加熱し、及び次いで溶媒を真空下で除去した。残渣を D M S O 及び M e O H (1

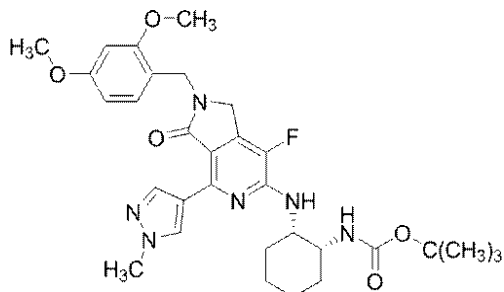
50

/ 1) に分散させ、及び得られた混合物を濾過した。濾液を分取 H P L C で精製した。画分を回収し、真空下で乾燥し、表題化合物を a 黄褐色固体として得た (6 0 . 7 m g 、 2 1 %) 。 [M + H] C ₂₇ H ₃₄ C l F N ₄ O ₅ における計算値 550 ; 実測値、550

【 0 4 8 1 】

B . t e r t - ブチル (1 R , 2 S) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【 化 1 4 7 】



10

【 0 4 8 2 】

D M E (1 m L) 中の t e r t - ブチル (1 R , 2 S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (6 0 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l) 、 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) - 1 H - ピラゾール (3 4 m g 、 0 . 1 6 4 m m o l) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (1 5 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) の混合物をバイアルに置いた。バイアルを窒素でパージし、炭酸ナトリウム水溶液 (2 N 、 0 . 2 1 9 m L 、 0 . 4 3 7 m m o l) を添加した。バイアルを油浴中で 8 5 で 3 時間密封加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、これを M e O H 及び D C M ですすいだ。溶媒を真空下で除去し、残渣を D M S O 及び M e O H (1 / 1) で希釈した。得られた混合物を濾過し、白色沈殿物を回収した (3 1 . 3 m g) 。母液を分取 H P L C で精製した。画分を回収し、真空下で乾燥し、さらなる白色固体を回収した (1 0 . 2 m g) 。 2 つの収集物を合わせ、表題化合物を白色固体として得た (4 1 . 5 m g 、 6 4 %) 。 [M + H] C ₃₁ H ₃₉ F N ₆ O ₅ における計算値 595 ; 実測値、595。

20

30

【 0 4 8 3 】

C . 6 - ((1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 0 4 8 4 】

t e r t - ブチル (1 R , 2 S) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (4 1 . 5 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l) 及び T F A (2 m L) の混合物を 6 5 で 3 時間加熱した。反応後、溶媒を真空下で除去した。残渣を D M S O 及び M e O H (1 / 1) で希釈し、精密濾過フリットを通過させ、分取 H P L C で精製した。画分を回収し、真空下で乾燥し、表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た (2 2 m g 、 9 2 %) 。 ¹ H N M R (500 M H z , C D ₃ O D) ppm 1.56 - 2.01 (m , 8 H) , 3.85 (b r s , 1 H) , 3.94 (b r s , 3 H) , 4.45 (b r s , 2 H) , 4.67 (b r s , 1 H) , 8.31 (b r s , 1 H) , 8.81 (b r s , 1 H) 。 [M + H] C ₁₇ H ₂₁ F N ₆ O における計算値 345 ; 実測値、345。

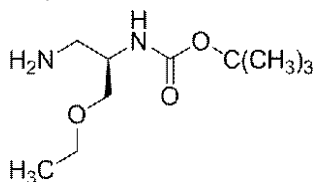
40

【 0 4 8 5 】

調製 1 6 : (R) - t e r t - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

50

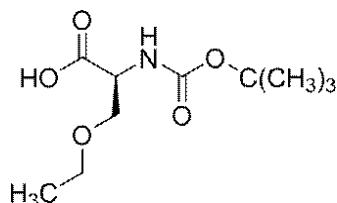
【化 1 4 8】



【 0 4 8 6】

A. (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - エトキシプロパン酸

【化 1 4 9】



10

【 0 4 8 7】

THF (600 mL) 中の水素化ナトリウム (17.73 g、702 mmol) の懸濁液に、0 で MeOH (18 mL) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ナトリウムメタノレート溶液を得た。ヨードエタン (25.5 mL、316 mmol) 及びナトリウムメタノレート溶液 (120 mL) の一部を THF (600 mL) 中の (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (18 g、88 mmol) の溶液に添加した。室温で 1 時間攪拌した後、残りのナトリウムメタノレート溶液 (480 mL) を添加し、続いてさらにヨードエタン (9.9 mL、123 mmol) を追加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで混合物を濃縮し、残渣を水に溶解した。水層をエーテル (250 mL) で洗浄し、1 N HCl を用いて pH 2 まで酸性にし、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、1 M Na₂S₂O₃ (300 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた粗物質を MeOH、DCM 及び DMF 中で再構成し (合計容量: 50 mL)、逆相分取 HPLC で精製した。画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を透明油状物として得た (1.81 g、9%)。[M+H]⁺C₁₀H₁₉NO₅ における計算値 234; 実測値、234。

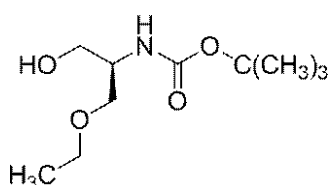
20

30

【 0 4 8 8】

B. (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【化 1 5 0】



40

【 0 4 8 9】

THF (20 mL) 中の (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - エトキシプロパン酸 (1.81 g、7.76 mmol) の溶液に、-15 で THF (5 mL) 中のクロロギ酸イソブチル (1.015 mL、7.76 mmol) 及び THF (5 mL) 中の 4 - メチルモルホリン (0.853 mL、7.76 mmol) を添加した。10 分間 -15 で攪拌後、混合物をゆっくりと添加し、H₂O (7 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.881 g、23.28 mmol) の溶液に添加した。混合物を -15 で 30 分間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥した。残渣をさらに精製することなく次の工程に用いた。(1.6 g

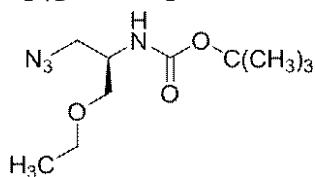
50

、94%）。 $[M+H]C_{10}H_{21}NO_4$ における計算値220；実測値、220。

【0490】

C. (R) - tert - ブチル 1 - アジド - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【化151】



10

【0491】

DCM (1 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (0.851 mL、10.95 mmol) を DCM (10 mL) 中の (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルカルバマート (1.6 g、7.30 mmol) 及び Et_3N (1.538 mL、10.95 mmol) の溶液に 0 で添加した。室温で 1 時間撹拌した後、混合物を $EtOAc$ で希釈した。有機層を $NaHCO_3$ 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を DMF (10.00 mL) に溶解した。アジ化ナトリウム (2.372 g、36.5 mmol) 及びテトラブチルアンモニウムヨード (0.270 g、0.730 mmol) を添加し、及び反応混合物を 75 で 4 時間撹拌した。室温まで冷却後、混合物を $EtOAc$ で希釈した。有機層を $NaHCO_3$ 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮し、真空下で表題化合物を得た (1.2 g、67%)。 $[M+H]C_{10}H_{20}N_4O_3$ における計算値245；実測値、245。

20

【0492】

D. (R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【0493】

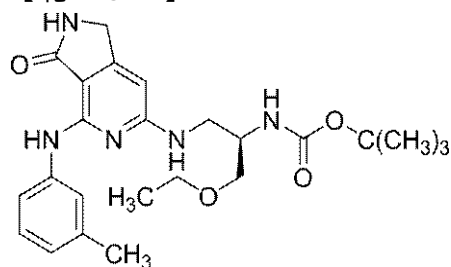
MeOH (10 mL) 中の (R) - tert - ブチル 1 - アジド - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (1.2 g、4.91 mmol) の混合物をパラジウム炭素 (0.523 g、4.91 mmol) に添加した。混合物を水素雰囲気下で一晩室温で撹拌した。得られた粗物質を MeOH (1.0 mL) 中で再構成し、及び逆相分取 HPLC で精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を透明油状物として得た (722 mg、67%)。 $[M+H]C_{10}H_{22}N_2O_3$ における計算値219；実測値、219。

30

【0494】

調製 17: (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)プロパン - 2 - イルカルバマート

【化152】

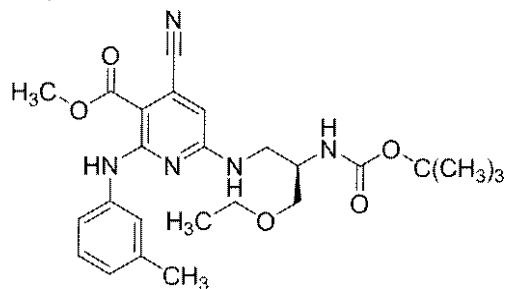


40

【0495】

A. (R) - メチル 6 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ)ニコチナート

【化 1 5 3】



【 0 4 9 6】

DMF (5 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (200 mg、0.663 mmol) の溶液に、DIPEA (0.232 mL、1.326 mmol) 及び (R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (174 mg、0.795 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらに (R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (231.25 mg、1.061 mmol) を添加し、混合物を 65 で 1 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2 × 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃黄色油状物まで濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた (415 mg)。[M+H]⁺C₂₅H₃₃N₅O₅ における計算値 484；実測値、484。

10

【 0 4 9 7】

B. (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマート

【 0 4 9 8】

HOAc (0.25 mL) 及び DCM (1 mL) 中の (R) - メチル 6 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (400 mg、0.827 mmol) を含有するフラスコ中で、酸化白金 (IV) (18.78 mg、0.083 mmol) を添加した。フラスコを排気させ、H₂ で 3 回満たし、及び反応混合物を H₂ 雰囲気下で室温で 3 ~ 4 時間激しく撹拌した。次いで混合物をセライトを通して濾過し、及び溶媒を真空下で除去した。残渣を真空下で一晩保ち、過剰 HOAc を除去した。粗残渣を無水 DCM (20 mL) に溶解した。炭酸カリウム (572 mg、4.14 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を MeOH / DCM 溶液 (1 / 1、5 mL) 中で再構成し、逆相分取 HPLC で精製した。回収した画分を真空下で濃縮し、表題化合物を TFA 塩として得た (109 mg、28.9%)。[M+H]⁺C₂₄H₃₃N₅O₄ における計算値 456；実測値、456。

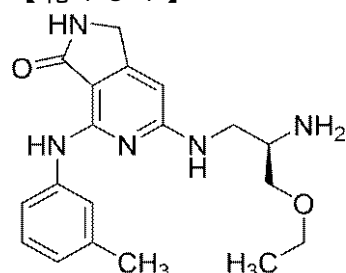
30

【 0 4 9 9】

実施例 54：(R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

40

【化 1 5 4】



【 0 5 0 0】

DCM (1 mL) 中の (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (3 - オキソ - 4

50

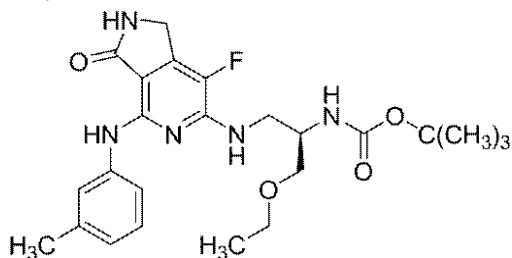
- (*m* - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [3 , 4 - *c*] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマート (109 mg、0.239 mmol) の溶液に、TFA / DCM 溶液 (1 / 1、10 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を除去した後、得られた粗物質を MeOH / DCM (1 / 1、5 mL) の溶液中で再構成し、及び逆相分取 HPLC で精製した。画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (11 mg、13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.08 - 1.18 (*m*, 3 H), 1.25 - 1.44 (*m*, 4 H), 2.26 - 2.32 (*m*, 3 H), 4.07 - 4.17 (*m*, 3 H), 4.19 - 4.29 (*m*, 2 H), 6.03 (*s*, 1 H), 6.78 (*d*, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.06 (*br s*, 1 H), 7.12 - 7.22 (*m*, 1 H), 7.48 (*s*, 1 H), 7.60 (*d*, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.66 - 7.75 (*m*, 2 H), 7.99 (*s*, 1 H), 8.83 - 8.97 (*m*, 1 H)。[M+H]⁺ C₁₉H₂₅N₅O₂ における計算値 356 ; 実測値、356。

10

【 0501 】

調製 18 : (*R*) - *tert* - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (7 - フルオロ - 3 - オキシ - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [3 , 4 - *c*] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマート

【 化 155 】



20

【 0502 】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の (*R*) - *tert* - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (3 - オキシ - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [3 , 4 - *c*] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマート (94.7 mg、0.208 mmol) の冷却した溶液に 0 で SELECTFLUOR (登録商標) (73.6 mg、0.208 mmol) を添加した。混合物を氷浴中で撹拌した状態で、室温まで 6 時間ゆっくりと温めた。その後、混合物を EtOAc (10 mL) 及び NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL) で希釈し、次いで水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、褐色の残渣まで濃縮した。得られた粗物質を MeOH / DCM (5 mL) 中で再構成し、及び分取 HPLC で精製した。回収した画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。[M+H]⁺ C₂₄H₃₂FN₅O₄ における計算値 474 ; 実測値、474。

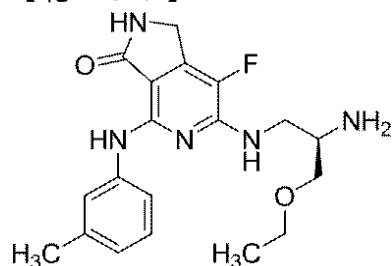
30

【 0503 】

実施例 55 : (*R*) - 6 - (2 - アミノ - 3 - エトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 1 *H* - ピロロ [3 , 4 - *c*] ピリジン - 3 (2 *H*) - オン

40

【化 1 5 6】



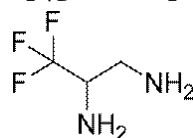
【 0 5 0 4】

(R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマートの代わりに (R) - tert - ブチル 1 - エトキシ - 3 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマートを用いて、実施例 5 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.08 - 1.19 (m, 3 H), 2.25 - 2.36 (m, 3 H), 3.38 - 3.77 (m, 7 H), 4.40 (s, 2 H), 6.80 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.07 - 7.25 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.54 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₄FN₅O₂における計算値374; 実測値、374。

【 0 5 0 5】

調製 1 9 : 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 , 2 - ジアミン

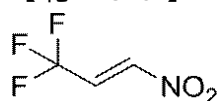
【化 1 5 7】



【 0 5 0 6】

A . 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ニトロプロパ - 1 - エン

【化 1 5 8】



【 0 5 0 7】

2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 , 1 - ジオール (7 5 % 水溶液、2 0 g、0 . 1 3 m o l)、C H ₃ N O ₂ (2 4 g、0 . 3 9 m o l) 及び N a ₂ C O ₃ (0 . 8 5 g、8 m m o l) の混合物を一晩室温で撹拌した。水 (5 0 m L) を添加し、混合物をジエチルエーテル (3 × 3 0 m L) で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。有機抽出物を低温度で及び減圧下で濃縮後、P ₂ O ₅ (2 0 . 0 g、0 . 1 4 m o l) を残渣油状物に添加し、これを大気圧で蒸留し、緑 - 黄色油状物を得た (4 g、5 0 % 純度、収率 1 0 %)。沸点 8 5 ~ 9 0 ; ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 7.09-7.17 (m, 1 H), 7.50 (dd, J=2.0 Hz, 12.0 Hz, 1 H)。

【 0 5 0 8】

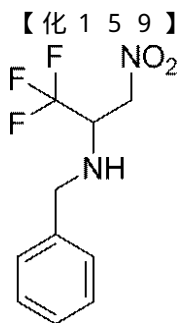
B . N - ベンジル - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ニトロプロパン - 2 - アミン

10

20

30

40



【 0 5 0 9 】

10

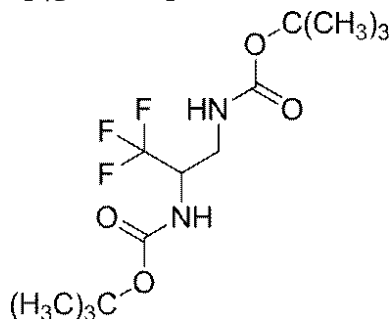
トルエン (5 0 m L) 中の 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ニトロプロパ - 1 - エン (4 g 、 2 8 . 4 m m o l) 及びベンジルアミン (3 . 2 g 、 3 0 . 0 m m o l) の混合物を室温又は 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (E t O A c / P E = 1 / 1 0) により精製し、表題化合物 (5 . 5 g 、 7 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.91-3.95 (m , 1 H) , 4.06-4.14 (m , 1 H) , 4.45-4.51 (m , 1 H) , 4.63-4.67 (m , 1 H) , 7.30-7.39 (m , 5 H) 。

【 0 5 1 0 】

C . ジ - t e r t - ブチル N , N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 , 2 - ジイル) - ビスカルバマート

【化 1 6 0】

20



【 0 5 1 1 】

M e O H 中の N - ベンジル - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ニトロプロパン - 2 - アミン (5 . 5 g 、 2 2 . 0 m m o l) 及び P d / C (3 . 0 g) の混合物を H₂ 雰囲気下で室温で一晩攪拌した。次いで混合物を濾過し、濃縮し、油状物にし、これを D C M (1 0 0 m L) 中ジ - t e r t - ブチルピロカルボナート (1 1 . 0 g 、 5 0 . 0 m m o l) 及び E t₃N (5 . 0 g 、 5 0 . 0 m m o l) と合わせた。混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (E t O A c / P E = 1 / 7) により精製し、表題化合物を白色固体として得た (5 . 5 g) 。

30

【 0 5 1 2 】

D . 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 5 1 3 】

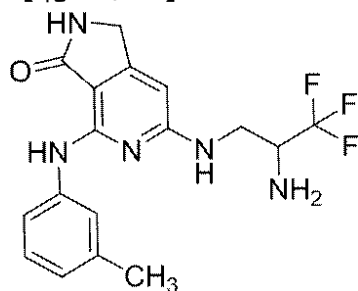
ジ - t e r t - ブチル N , N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 , 2 - ジイル) - ビスカルバマート及び 1 . 0 M H C l - E t O A c の混合物を室温で一晩攪拌し、表題化合物を得た (1 . 5 g 、 5 4 %) 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 3.50-3.55 (m , 1 H) 、 3.61-3.66 (m , 1 H) , 4.58-4.63 (m , 1 H) 。 [M + H] C₃H₇F₃N₂ における計算値 129 ; 実測値、129。

40

【 0 5 1 4 】

実施例 5 6 : 6 - (2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 1 6 1】



【 0 5 1 5】

10

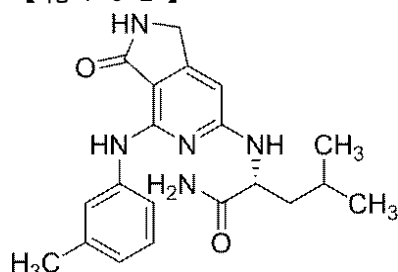
(R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマートの代わりに 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1, 2 - ジアミンを用いて、実施例 5 4 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12 - 1.39 (m, 2 H), 1.91 - 2.15 (m, 1 H), 2.22 - 2.40 (m, 3 H), 3.47 - 3.66 (m, 1 H), 3.66 - 3.86 (m, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 1 H), 4.33 - 4.46 (m, 1 H), 4.74 - 4.89 (m, 1 H), 5.96 - 6.13 (m, 1 H), 6.71 - 6.86 (m, 1 H), 7.08 - 7.26 (m, 1 H), 7.38 - 7.70 (m, 2 H), 8.79 - 9.07 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₁₈F₃N₅Oにおける計算値366; 実測値、366。

【 0 5 1 6】

実施例 5 7: (R) - 4 - メチル - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) ペンタンアミド

20

【化 1 6 2】



30

【 0 5 1 7】

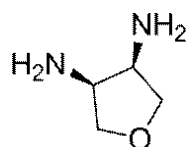
(R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - エトキシプロパン - 2 - イルカルバマートの代わりに (R) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド (64.7 mg, 0.497 mmol) を用いて、実施例 5 4 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.82 - 0.88 (m, 3 H), 0.91 - 0.96 (m, 3 H), 1.18 - 1.32 (m, 1 H), 1.61 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 2.24 - 2.34 (m, 3 H), 4.21 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 6.00 - 6.17 (m, 1 H), 6.69 - 6.80 (m, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 7.04 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.10 - 7.26 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.58 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.82 - 8.97 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₅N₅O₂における計算値368; 実測値、368。

40

【 0 5 1 8】

調製 2 0: (3 R, 4 S) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジアミン

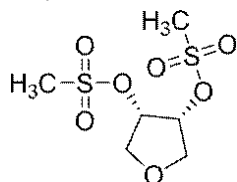
【化 1 6 3】



【 0 5 1 9】

A. (3 R, 4 S) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジメタンスルホナート

【化 1 6 4】



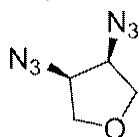
【 0 5 2 0 】

DCM (5 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (1.642 mL、21.13 mmol) に DCM (10 mL) 中の (3R, 4S) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (0.787 mL、9.61 mmol) 及び Et₃N (4.05 mL、28.8 mmol) の溶液を 0 で添加した。攪拌後 0 で 1 時間、混合物を DCM で希釈した。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮し、表題化合物を黄色がかった白色固体として得た (2.5 g、100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.09 - 3.20 (m, 6 H), 3.90 - 4.07 (m, 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 5.19 (ddd, J=5.31, 3.54, 1.77 Hz, 2 H)。

【 0 5 2 1 】

B . (3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジアジドテトラヒドロフラン

【化 1 6 5】



【 0 5 2 2 】

DMF (50 mL) 中の (3R, 4S) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジメタン スルホナート (2.5 g, 9.60 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (3.75 g, 57.6 mmol) 及びテトラブチルアンモニウムヨード (0.355 g, 0.960 mmol) を添加し、反応混合物を 100 で一晩加熱した。室温まで冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をトルエンに分散させ、混合物を真空下で蒸発させ、過剰 DMF を除去し、表題化合物を褐色の油状物として得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた (2.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.72 - 3.87 (m, 2 H), 3.94 - 4.46 (m, 4 H)。

【 0 5 2 3 】

C, (3R, 4S) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジアミン

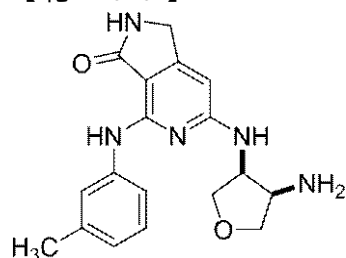
【 0 5 2 4 】

MeOH (10 mL) 及び DCM (8 mL) に分散させた (3R, 4S) - 3, 4 - ジ
アジドテトラヒドロフラン (2.2 g、14.27 mmol) の混合物に、パラジウム炭
素 (1.519 g、14.27 mmol) を添加した。反応混合物を H₂ 雰囲気下で一晩
攪拌した。水素化に続いて、混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空下で除去し、
表題化合物を得、さらに精製することなく用いた (1.54 g)。

【 0 5 2 5 】

実施例 58 : 6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

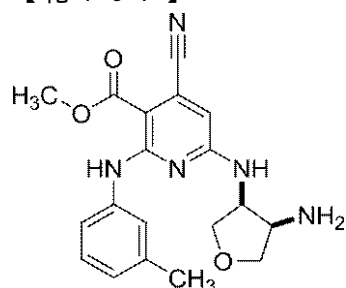
【化 1 6 6】



【0 5 2 6】

A. メチル 6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート 10

【化 1 6 7】



【0 5 2 7】

DMF (1 m L) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (4 0 m g 、 0 . 1 3 3 m m o l) の溶液に、DIPEA (0 . 0 4 6 m L 、 0 . 2 6 5 m m o l) 及び (3 R , 4 S) - テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジアミン (1 3 . 5 4 m g 、 0 . 1 3 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。さらにアミンを添加し、室温でさらに 1 日撹拌した。反応混合物を MeOH (1 0 m L) で希釈し、及び逆相分取 HPLC により精製した。画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、及び EtOAc (2 × 2 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (3 5 . 5 m g 、 7 3 %) 。 [M+H]⁺C₁₉H₂₁N₅O₃ における計算値 368 ; 実測値 368。 30

【0 5 2 8】

B. 6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【0 5 2 9】

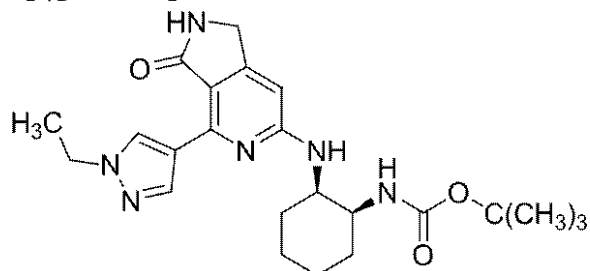
MeOH (5 m L) 及び HOAc (2 . 5 m L) 中のメチル 6 - (シス - 4 - アミノテトラヒドロフラン - 3 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (3 5 . 5 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l) を含有する容器にパラジウム炭素 (1 . 0 2 8 m g 、 9 . 6 6 μ m o l) を添加した。容器を排気させ、H₂ で 3 回満たし、次いで、混合物を H₂ 雰囲気下で室温で激しく一晩撹拌した。次いで混合物をセライトを通して濾過し、及び溶媒を真空下で除去した。残渣を DCM (1 0 m L) 及び MeOH (5 m L) に溶解し、炭酸カリウム (2 6 . 7 m g 、 0 . 1 9 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。さらに炭酸カリウム (4 0 . 1 m g 、 0 . 2 9 0 m m o l) を添加し、4 時間室温で撹拌し、次いで、5 0 °C で 3 0 分間加熱した。混合物を濾過し、固体 K₂CO₃ を除去し、及び濾液を MeOH (1 0 m L) で希釈し、及び逆相分取 HPLC により精製した。画分を回収し、濃縮し、真空下で表題化合物の TFA 塩を得た (4 . 5 m g 、 1 3 . 7 %) 。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.30 (s, 3 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 3.67 - 3.83 (m, 2 H), 3.90 (br s, 1 H), 3.98 - 4.14 (m, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 4.58 (br s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 6.81 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.11 - 7.27 (m, 2 H), 7.46 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 8 50

.08 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H)。[M+H] $C_{18}H_{21}N_5O_2$ における計算値340；実測値、340。

【0530】

調製21：tert-ブチル(1S, 2R)-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化168】

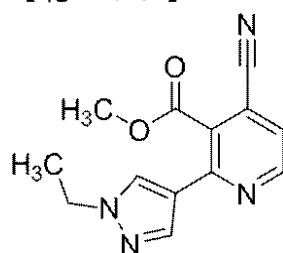


10

【0531】

A. メチル4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート

【化169】



20

【0532】

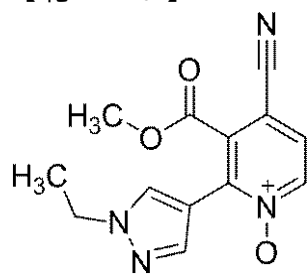
DME(2mL)中のメチル2-クロロ-4-シアノニコチナート(207mg、1.053mmol)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(201mg、0.905mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(122mg、0.105mmol)の混合物、及び Na_2CO_3 飽和水溶液(2mL)を N_2 雰囲気下で80℃で3時間攪拌した。次いで水及びEtOAcを添加した。有機相を H_2O 及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を得た(265.3mg、98%)。[M+H] $C_{13}H_{12}N_4O_2$ における計算値257；実測値、257。

30

【0533】

B. 4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(メトキシカルボニル)ピリジン 1-オキシド

【化170】



40

【0534】

ACN(2mL)中のメチル4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート(207mg、0.808mmol)の混合物に、過酸化尿素(380mg、4.04mmol)及びトリフルオロ酢酸無水物(0.456mL、3.23mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及びクロロホルムを添加した。水相をクロロホルム(3×200mL)で抽出

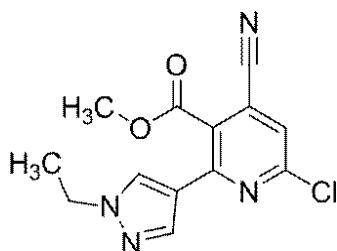
50

した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物～を得た。さらに精製することなく用いた(210mg、95%)。[M+H] $C_{13}H_{12}N_4O_3$ における計算値273.5；実測値、273.5。

【0535】

C. メチル6-クロロ-4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート

【化171】



10

【0536】

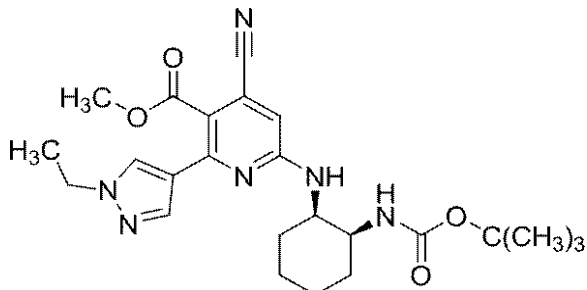
$POCl_3$ (2mL) 中の4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(メトキシカルボニル)ピリジン1-オキシド(210mg、0.771mmol)の溶液を80℃で3～4時間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した(SiO_2 、ヘキサン中10～100% EtOAc)。画分を回収し、溶媒を真空中で除去し、表題化合物を得た(201mg、90%)。

20

【0537】

D. メチル6-((1R,2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート

【化172】



30

【0538】

DMF (1mL) 中のメチル6-クロロ-4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート(201mg、0.691mmol)の溶液に、DIP EA (0.242mL、1.383mmol)及びtert-ブチル(1S,2R)-2-アミノシクロヘキシルカルバマート(237mg、1.106mmol)を添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌し、その後、溶媒を除去し、及び得られた粗物質をMeOH (5.0mL)で希釈し、及び逆相分取HPLCで精製した。回収した画分を回収し、ACNを回転蒸発で除去した。得られた水溶液をNaHCO₃飽和水溶液で中和し、EtOAc (2×200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た(62mg、19%)。[M+H] $C_{24}H_{32}N_6O_4$ における計算値469；実測値、469。

40

【0539】

E. tert-ブチル(1S,2R)-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【0540】

MeOH (2mL) 中のメチル6-((1R,2S)-2-(tert-ブトキシカル

50

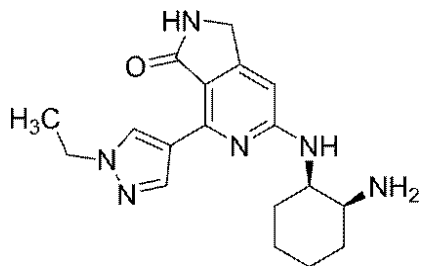
ボニルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-4-シアノ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナート(62mg、0.132mmol)を含有するフラスコにHOAc(1mL)を添加し、黄色溶液を得た。パラジウム炭素を添加した(14.08mg、0.132mmol)。フラスコを排気させ、H₂で3回満たし、その後、混合物をH₂雰囲気下で室温で一晩激しく攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空下で除去し残渣を得、これをDCM(10mL)及びMeOH(10mL)に溶解した。炭酸カリウムを添加し、混合物を5時間攪拌した。固体を濾過して取り除き、濾液を濃縮し、表題化合物を得た(50mg、86%)。[M+H]C₂₃H₃₂N₆O₃における計算値441；実測値、441。

【0541】

10

実施例59：6-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化173】



20

【0542】

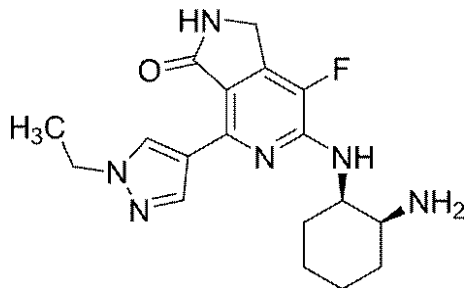
DCM(1mL)中のtert-ブチル(1S,2R)-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(50mg、0.113mmol)の溶液に、DCM/TFA(1/1、2mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、得られた粗物質をMeOH(5.0mL)中で再構成し、及び分取HPLCにより精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物をTFA塩(10.5mg、27%)として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 - 1.55 (m, 6H), 1.58 - 1.86 (m, 8H), 4.20 - 4.31 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.32 Hz, 1H), 7.56 - 7.76 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)。[M+H]C₁₈H₂₄N₆Oにおける計算値341；実測値、341。

30

【0543】

実施例60：6-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化174】



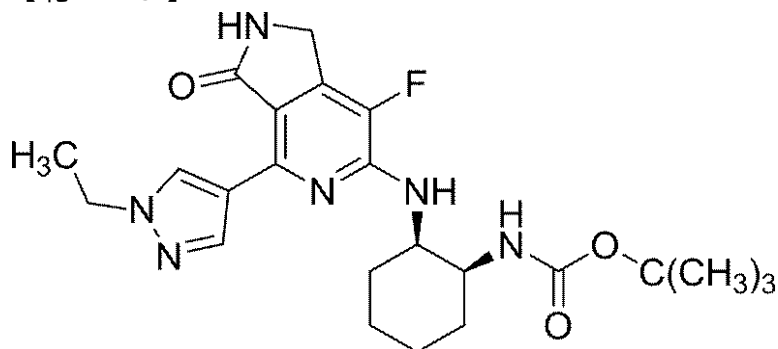
40

【0544】

A. tert-ブチル(1S,2R)-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

50

【化 175】



10

【0545】

DCM (5 mL) 中の (1S, 2R) - 2 - (4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (69.7 mg、0.158 mmol) の溶液を 0℃ まで冷却した。SELECTFLUOR (登録商標) (84 mg、0.237 mmol) を添加した。混合物を氷浴中で攪拌した状態で、室温まで一晩攪拌しながらゆっくりと温めた。さらに SELECTFLUOR (登録商標) (2 eq) を添加し、反応を 2 時間後に中止した。溶媒を除去した後、残渣を EtOAc (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、水 (5 mL)、及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、褐色の残渣まで濃縮した。得られた粗物質を MeOH / DCM (6 mL) 中で再構成し、分取 HPLC で精製した。画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (20 mg、28%)。[M+H]⁺C₂₃H₃₁N₆O₃ における計算値 459; 実測値、459。

20

【0546】

B. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【0547】

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (20 mg、0.044 mmol) の溶液に、DCM / TFA (1 / 1、2 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した後、得られた粗物質を MeOH (5.0 mL) 中で再構成し、及び分取 HPLC により精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を TFA 塩 (7 mg、45%) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.40 (t, J=7.08 Hz, 4H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.75 - 1.97 (m, 2H), 3.47 - 3.60 (m, 2H), 3.69 (br s, 1H), 4.18 (q, J=7.32 Hz, 2H), 4.33 - 4.52 (m, 3H), 6.74 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.77 (br s, 3H), 8.26 - 8.44 (m, 2H), 8.88 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₃N₆O における計算値 359; 実測値、359。

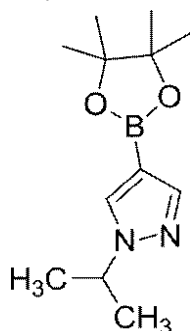
30

40

【0548】

調製 22: 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) - 1H - ピラゾール

【化 1 7 6】



10

【 0 5 4 9】

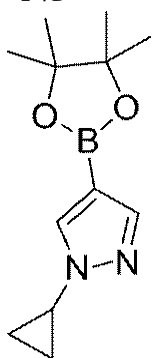
マイクロ波バイアルの中に、DMF (10 mL) 中の 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 g, 5.15 mmol) の溶液に炭酸セシウム (5.04 g, 15.46 mmol) 及び 2 - ヨードプロパン (2.58 mL, 25.8 mmol) を添加した。混合物を 100 で一晩加熱した。室温まで冷却後、H₂O (300 mL) を添加し、水層を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた粗物質を MeOH (1.0 mL) 中で再構成し、及び HPLC により精製した。画分を回収し、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。[M+H]⁺C₁₂H₂₁BN₂O₂ における計算値 237; 実測値 237。

20

【 0 5 5 0】

調製 2 3: 1 - シクロプロピル - 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

【化 1 7 7】



30

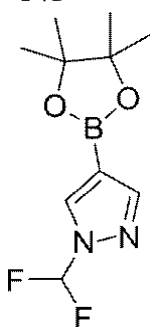
【 0 5 5 1】

ヨードプロパンの代わりにブロモシクロプロパンを用いて、調製 2 2 と同様の方法で表題化合物を調製した。[M+H]⁺C₁₂H₁₉BN₂O₂ における計算値 234; 実測値、234。

【 0 5 5 2】

調製 2 4: 1 - (ジフルオロメチル) - 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) - 1 H - ピラゾール

【化 1 7 8】



40

【 0 5 5 3】

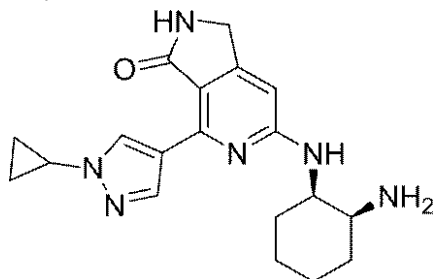
50

ヨードプロパンの代わりにジフルオロヨードメタンを用いて、調製 2 2 と同様の方法で表題化合物を調製し、9 0 で反応させた。 $[M+H]C_{10}H_{15}BF_2N_2O_2$ における計算値245；実測値、245。

【0554】

実施例 6 1：6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化179】



10

【0555】

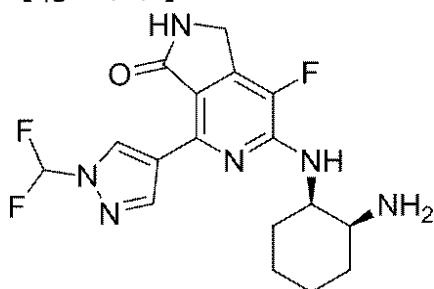
1 - エチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの代わりに1 - シクロプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを用いて、実施例 5 9 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.47 - 1.67 (m, 4 H), 1.69 - 1.95 (m, 8 H), 3.63 - 3.74 (m, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H)。 $[M+H]C_{19}H_{24}N_6O$ における計算値353；実測値、353。

20

【0556】

実施例 6 2：6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化180】



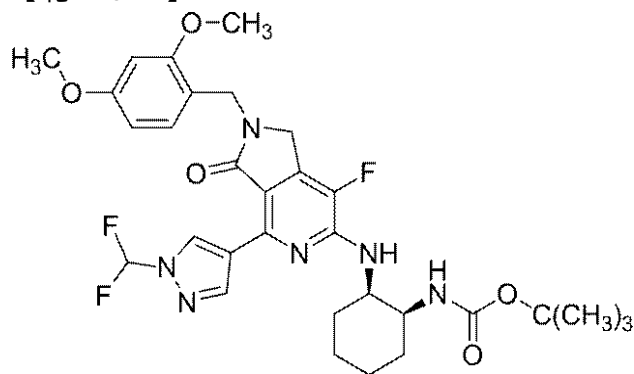
30

【0557】

A . tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

40

【化 1 8 1】



10

【 0 5 5 8】

ジオキサン (500 μ L) 及び Na_2CO_3 飽和水溶液 (500 μ L) 中の *tert*-ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (35 mg, 0.064 mmol)、1 - (ジフルオロメチル) - 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 (18.67 mg, 0.076 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (44.7 mg, 0.064 mmol) の溶液を 85 で 2 時間加熱した。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を除去し、残渣を MeOH 及び DCM に溶解し、分取 HPLC により精製した。画分を回収し、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO_3 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 \times 200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (36 mg, 90%)。[M+H] $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ における計算値 631; 実測値、631。

20

【 0 5 5 9】

B. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【 0 5 6 0】

TFA (2 mL) 中の *tert*-ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (36 mg, 0.057 mmol) の溶液を 60 で 2 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を MeOH (2 mL) で希釈し、及び分取 HPLC により精製した。画分を回収し、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を TFA 塩として得た (18.7 mg, 86%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.40 - 1.52 (m, 2H), 1.58 - 1.76 (m, 3H), 1.75 - 1.94 (m, 3H), 3.67 (br s, 1H), 4.44 (d, J=4.88 Hz, 2H), 4.53 (br s, 1H), 6.86 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.79 - 8.12 (m, 1H), 8.53 (s, 2H), 9.41 (s, 1H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ における計算値 381; 実測値、381。

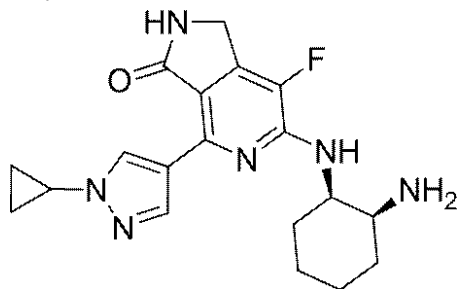
30

40

【 0 5 6 1】

実施例 63: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 1 8 2】



【 0 5 6 2】

10

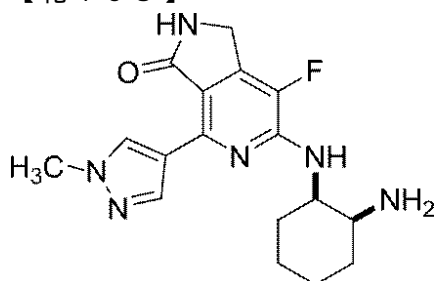
1 - (ジフルオロメチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - シクロプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 6 2 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.94 - 1.11 (m, 4 H), 1.47 (d, J=6.35 Hz, 2 H), 1.56 - 1.97 (m, 6 H), 3.60 - 3.85 (m, 2 H), 4.28 - 4.53 (m, 3 H), 6.74 (d, J=6.35 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₃FN₆Oにおける計算値371；実測値、371。

【 0 5 6 3】

20

実施例 6 4：シス - 6 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 1 8 3】

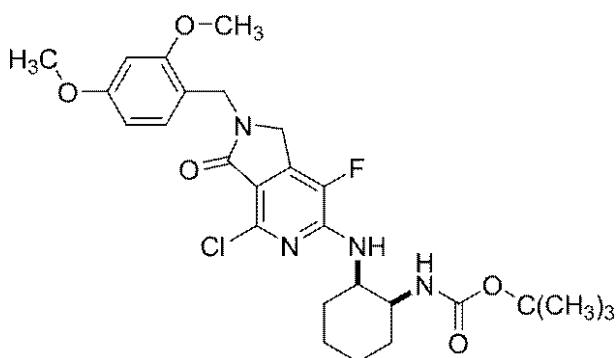


30

【 0 5 6 4】

A. シス - tert - ブチル 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化 1 8 4】



40

【 0 5 6 5】

ACN (2 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2 H) - オン (316 mg、0.851 mmol) 及びシス - tert - ブチル 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (365 mg、1.703 mmol) 及び DIPEA (0.743 mL、4.26 mmol)

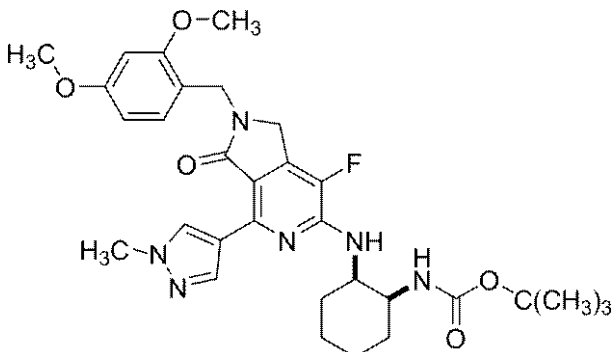
50

の混合物を 85 で 3 日間撹拌した。得られた粗物質を MeOH (1 mL) 中で再構成し、分取 HPLC により精製した。画分を回収し、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (161 mg、34%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (br s, 10 H), 1.58 (br s, 2 H), 1.76 (br s, 2 H), 3.71 - 3.90 (m, 11 H), 4.33 (br s, 2 H), 4.51 (br s, 2 H), 6.43 - 6.72 (m, 3 H), 6.87 (br s, 1 H), 7.07 (br s, 1 H)。[M+H]C₂₇H₃₄ClFN₄O₅における計算値 549; 実測値、549。

【0566】

B. シス - tert - ブチル 2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

10



20

【0567】

ジオキサン (2 mL) 及び Na₂CO₃ 飽和水溶液 (2 mL) 中の シス - tert - ブチル 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (135.8 mg、0.247 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 (154 mg、0.742 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド (174 mg、0.247 mmol) の溶液を 120 で 30 分間加熱した。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を除去し、残渣を MeOH 及び DCM に溶解し、混合物を分取 HPLC により精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (109 mg、74%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.97 - 1.98 (m, 10 H), 2.28 - 2.44 (m, 3 H), 2.56 - 2.72 (m, 4 H), 3.63 - 3.99 (m, 11 H), 4.36 (d, J=18.06 Hz, 2 H), 4.56 (br s, 2 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.61 (br s, 1 H), 6.65 - 6.81 (m, 1 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 8.75 - 9.02 (m, 1 H)。[M+H]C₃₁H₃₉FN₆O₅における計算値 595; 実測値、595。

30

【0568】

C. シス - 6 - (2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

40

【0569】

TFA (5 mL) 中を シス - tert - ブチル 2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (109 mg、0.183 mmol) の溶液を 60 で 2 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を MeOH (2 mL) に希釈し、分取 HPLC により精製した。画分を回収し、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を TFA 塩として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47 (br s, 2 H), 1.57 - 1.75 (m, 3 H), 1.84 (br s, 2 H), 3.12 - 3.23 (m, 2 H), 3.87 - 3.94 (m, 3 H), 4.35 - 4.50 (m, 3 H), 6.73 (br s, 1 H), 7.71 (br s, 2 H), 8.28 - 8.44 (m, 2 H), 8.84 (d, J

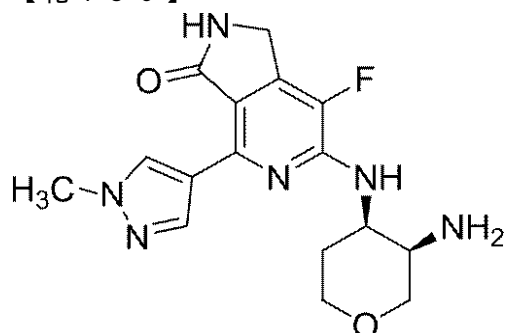
50

=3.91 Hz, 1 H)。[M+H] $C_{17}H_{21}FN_6O$ における計算値345；実測値、345。

【0570】

実施例65：6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化186】



10

【0571】

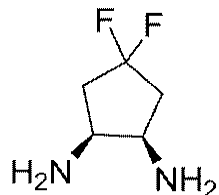
シス-tert-ブチル2-アミノシクロヘキシルカルバマートの代わりに(3R, 4R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジアミン二塩酸塩を用いて、実施例64と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。所望の立体異性体を分取HPLCを用いて単離した。 1H NMR(500 MHz, CD_3OD) ppm 1.29(br s, 2 H), 1.86 - 1.99(m, 1 H), 3.84 - 3.99(m, 4 H), 4.03 - 4.17(m, 1 H), 4.45(br s, 2 H), 8.29(br s, 1 H), 8.79(br s, 1 H)。[M+H] $C_{16}H_{19}FN_6O_2$ における計算値347；実測値、347。

20

【0572】

調製25：シス-4, 4-ジフルオロシクロペンタン-1, 2-ジアミン

【化187】



30

【0573】

A. シクロペンタ-1, 3-ジエン

【化188】



【0574】

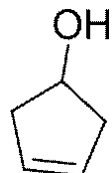
ジシクロペンタジエンを含有するフラスコを N_2 で1分間洗い流し、次いで、油浴により約180℃まで加熱した。シクロペンタジエンをゆっくりと40～45℃で蒸留した。表題化合物(100 g)を回収し、 N_2 下で70℃に保持した。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) ppm 3.02(t, $J=1.4$ Hz, 2 H), 6.49-6.51(m, 2 H), 6.61-6.62(m, 2 H)。

40

【0575】

B. シクロペンタ-3-エノール

【化189】



50

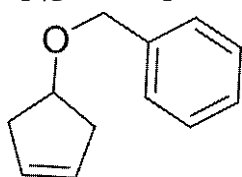
【0576】

0 に冷却したアルファ - ピネン (225.0 g、1.65 mol) に、 BH_3 - THF (1 M、750 mL) を N_2 雰囲気下で 30 分間にわたって滴下した。反応混合物を 3.5 時間 0 で攪拌した。蒸留したシクロペンタ - 1, 3 - ジエン (99.0 g、1.50 mol) を 0 で 40 分間にわたって滴下した。得られた混合物をゆっくりと室温まで温め、20 時間攪拌した。過剰水素化物を水 (30 mL) を添加することによって 10 以下の温度で分解した。 NaOH 水溶液 (3 N、300 mL) を 5 以下の温度で、続いて H_2O_2 (30%、250 mL) を添加した。水層を NaCl で塩析し、及び有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。生成物を 65 で 20 mmHg の減圧下で蒸留し、表題化合物を油状物として得た (30.4 g、24%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 2.29 (d, $J=17.6$ Hz, 2 H), 2.61 (dd, $J=6.0, 16.4$ Hz, 2 H), 4.82 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H)。

【0577】

C. ((シクロペンタ - 3 - エニルオキシ)メチル)ベンゼン

【化190】



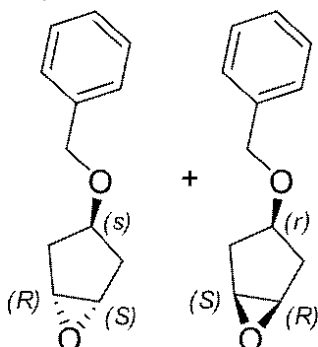
【0578】

0 での THF (300 mL) 中のシクロペンタ - 3 - エノール (30.40 g、0.36 mol) の冷却溶液に、 NaH (18.82 g、0.47 mol、ミネラルオイル中 60%) を添加した。起沸が止まった後、臭化ベンジル (80.45 g、0.47 mol) を 0 で 45 分間にわたって滴下した。反応混合物を室温まで 6 時間にわたって温めた。過剰 NaH を MeOH (120 mL) で 5 以下の温度で反応停止処理した。混合物を室温まで温め、 H_2O で希釈し、2 層を分離して、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc (PE/EAc = 40/1 ~ 30/1) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た (45.28 g、72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 2.38-2.41 (m, 2 H), 2.49-2.54 (m, 2 H), 4.20-4.24 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 7.17-7.28 (m, 5 H)。

【0579】

D. (1R, 3s, 5S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン及び (1R, 3r, 5S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン

【化191】



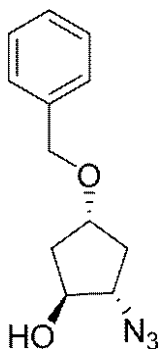
【0580】

DCM (300 mL) 中 0 での ((シクロペンタ - 3 - エニルオキシ)メチル)ベンゼン (45.28 g、260 mmol) の冷却溶液に、m - クロロペルオキシ安息香酸 (111.9 g、520 mmol) を一部分添加した。混合物を 0 から室温までの温度で

一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、過剰の *m*-クロロペルオキシ安息香酸を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液を加えることにより陰性デンプンヨードテストが観察されるまで減らした。混合物を飽和 NaHCO_3 で pH 8 ~ 9 まで中和し、濾過した。濾液を DCM で分離して、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、及びカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc (PE / EtOAc = 30 / 1、20 / 1 ~ 10 / 1) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た ((1R, 3s, 5S) : 14.41 g、76 mmol ; ((1R, 3r, 5S) : 21.38 g、113 mmol)。¹H NMR of (1R,3s,5S) (400MHz, CDCl_3) ppm 1.69 (dd, J=6.8, 14.0 Hz, 2 H), 2.49 (dd, J=7.2, 14.0 Hz, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.85 (quintet J=7.0 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 7.25-7.34 (m, 5 H); ¹H NMR of (1R,3r,5S) (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.99 (dd, J=7.6, 15.6 Hz, 2 H), 2.23 (d, J=16.6 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 4.08 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 7.27-7.35 (m, 5 H)。

【0581】

E. (1S, 2S, 4R) - 2 - アジド - 4 - (ベンジルオキシ)シクロペンタノール
【化192】



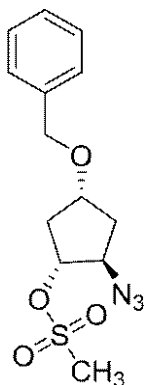
【0582】

EtOH / H_2O (550 mL / 160 mL) 中の (1R, 3s, 5S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン (14.41 g、76 mmol) の溶液に、 NH_4Cl (15.06 g、284 mmol) 及びアジ化ナトリウム (18.47 g、284 mmol) を添加し、混合物を一晩還流し、次いで室温まで冷却した。EtOH を除去した後、水を添加し、残渣を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、カラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc (PE / EtOAc = 20 / 1、10 / 1 ~ 6 / 1) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た (18.24 g、78.3 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.65-1.79 (m, 2 H), 2.01-2.07 (m, 1 H), 2.30-2.37 (m, 1 H), 3.49-3.54 (m, 1 H), 3.97-4.06 (m, 2 H), 4.11-4.13 (br, 1 H), 4.33-4.40 (m, 2 H), 7.18-7.27 (m, 5 H)。

【0583】

F. (1R, 2R, 4R) - 2 - アジド - 4 - (ベンジルオキシ)シクロペンチルメタンスルホナート

【化193】



10

20

30

40

50

【 0 5 8 4 】

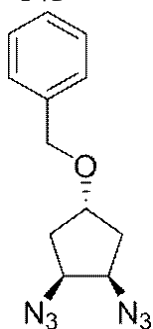
DCM (500 mL) 中の Et_3N (9.49 g、94.0 mmol) 及び (1S, 2S, 4R) - 2 - アジド - 4 - (ベンジルオキシ) シクロペンタノール (18.25 g、78.3 mmol) の冷却混合物に、DCM (50 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (9.87 g、86.2 mmol) を滴下した。混合物を 0 を室温まで一晩撹拌した。完全に変換した後、 NaHCO_3 (5%、300 mL) 水溶液を添加した。混合物を DCM で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、表題化合物を油状物として得た (23.58 g、75.8 mmol)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 1.83-1.89 (m, 1 H), 2.06-2.13 (m, 1 H), 2.34-2.49 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.94-3.99 (m, 1 H), 4.08-4.13 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.93-4.98 (q, $J=5.6/7.0$ Hz, 1 H), 7.25-7.36 (m, 5 H)。

10

【 0 5 8 5 】

G. ((1s, 3R, 4S) - 3, 4 - ジアジドシクロペンチルオキシ) メチル) ベンゼン

【 化 1 9 4 】



20

【 0 5 8 6 】

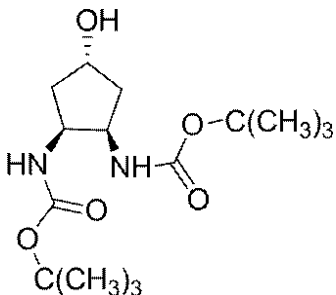
(1R, 2R, 4R) - 2 - アジド - 4 - (ベンジルオキシ) シクロペンチルメタンスルホナート (23.58 g、75.8 mmol)、ピリジン (25 mL)、水 (140 mL)、及び DMA (350 mL) の混合物に、 NaN_3 (10.84 g、166.8 mmol) を添加した。混合物を N_2 雰囲気下で 130 で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水 (300 mL) で反応停止処理した。混合物を EtOAc で抽出し、 H_2O (数回) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、及びカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc ($\text{PE} / \text{EA} = 40 / 1 \sim 30 / 1$) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た (15.35 g、59.5 mmol)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.99-2.08 (m, 2 H), 2.23-2.30 (m, 2 H), 3.75-3.80 (m, 2 H), 3.99-4.04 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 7.26-7.35 (m, 5 H)。

30

【 0 5 8 7 】

H. ジ - tert - ブチル N, N - ((1R, 2S, 4s) - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート

【 化 1 9 5 】



40

【 0 5 8 8 】

MeOH (200 mL) 中の ((1s, 3R, 4S) - 3, 4 - ジアジドシクロペンチルオキシ) メチル) ベンゼン (15.35 g、59.5 mmol) 及びジ - tert -

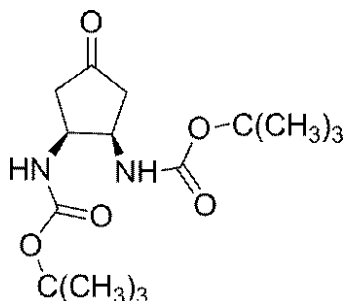
50

ブチルピロカルボナート (31.69 g、145.4 mmol) の溶液に、Pd/C (50% wet、8.0 g) をオートクレーブで添加した。オートクレーブをで H_2 で 2.2 MPa まで充填した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。変換後、混合物を濾過し、溶媒を除去し、表題化合物を得、さらに精製することなく用いた (14.8 g、46.8 mmol)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) ppm 1.45 (s, 18 H), 1.72-1.75 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 4.04 (br, 2 H), 4.34-4.37 (m, 1 H), 4.45 (br, 2 H), 5.21 (br, 1H)。

【0589】

I. ジ-tert-ブチルN,N-(シス-4-オキソシクロペンタン-1,2-ジイル)-ビスカルバマート

【化196】



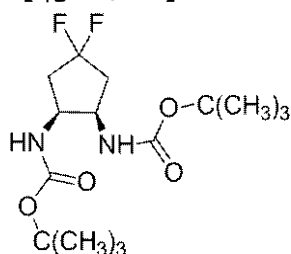
【0590】

DCM (90 mL) 中のジ-tert-ブチルN,N-((1R,2S,4s)-4-ヒドロキシシクロペンタン-1,2-ジイル)-ビスカルバマート (5.35 g、16.9 mmol) の冷却溶液に、0 でデス-マーチンペルヨージナン試薬 (24.4 g、57.6 mmol) を添加した。混合物を 0 から室温まで 1.5 時間撹拌した。反応を完成させた後、混合物を濾過し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc (PE/EtOAc = 6/1 ~ 2/1) で溶出して精製し、表題化合物を固体として得た (5.03 g、15.9 mmol)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.38 (s, 18 H), 2.30-2.50 (m, 4 H), 4.29 (s, 2 H)。

【0591】

J. ジ-tert-ブチルN,N-(シス-4,4-ジフルオロシクロペンタン-1,2-ジイル)-ビスカルバマート

【化197】



【0592】

DCM (100 mL) 中のジ-tert-ブチルN,N-(シス-4-オキソシクロペンタン-1,2-ジイル)-ビスカルバマート (5.00 g、15.9 mmol) の冷却溶液に、DCM (10 mL) 中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (12.82 g、79.6 mmol) の混合物を 0 で滴下した。混合物を 0 から室温までの温度で一晩撹拌した。次いで、混合物を 0 まで冷却し、pH を K_2CO_3 飽和水溶液で 9 ~ 10 に調整し、その間混合物の温度を 5 以下に維持した。ジ-tert-ブチルピロカルボナート (7.60 g、2.2 eq) を添加し、混合物を 0 から室温までの温度で 3 時間撹拌した。DCM を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル及び EtOAc (PE/EtOAc = 20/1 ~ 15/1 ~ 12/1) で溶出して精製し、表題化合物を固体として得た (2.40 g、7.10 mmol)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

) ppm 1.45 (br, 18 H), 2.15-2.19 (m, 2 H), 2.47-2.52 (m, 2 H), 4.22 (br, 2 H), 4.87 (br, 2 H)。

【0593】

K・シス-4,4-ジフルオロシクロペンタン-1,2-ジアミン

【0594】

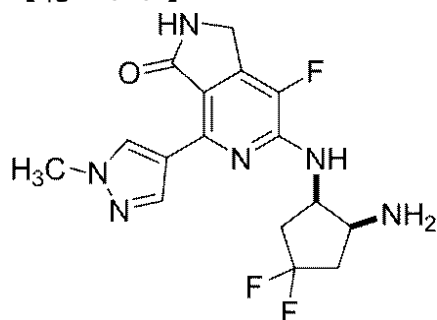
EtOAc (30 mL) 中のジ-tert-ブチルN,N-(シス-4,4-ジフルオロシクロペンタン-1,2-ジイル)-ビスカルバマート (2.40 g、7.10 mmol) の冷却溶液に、混合物の温度を 5 以下に保持しながら、0 で 1 N HCl-EtOAc (10 mL) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで混合物を濾過し、EtOAc で数回洗浄し、及び真空下で乾燥し、表題化合物の塩酸塩を固体として得た (0.98 g、4.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,) ppm 2.63-2.67 (m, 2 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 4.15-4.17 (m, 2 H)。[M+H]⁺C₅H₁₀F₂N₂における計算値137; 実測値137。

10

【0595】

実施例 66: 6-(シス-2-アミノ-4,4-ジフルオロシクロペンチルアミノ)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化198】



20

【0596】

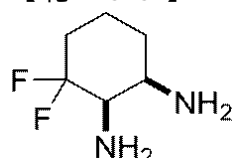
シス-tert-ブチル2-アミノシクロヘキシルカルバマートの代わりにシス-4,4-ジフルオロシクロペンタン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 64 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.62 - 2.69 (m, 2 H), 2.87 (td, J=16.84, 8.79 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.14 (br s, 1 H), 4.32 - 4.48 (m, 2 H), 4.79 (d, J=9.76 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=5.37 Hz, 1 H), 7.93 (br s, 2 H), 8.41 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 8.87 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₇F₃N₆Oにおける計算値367; 実測値、367。

30

【0597】

調製 26: シス-3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1,2-ジアミン

【化199】

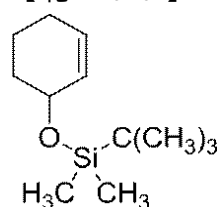


40

【0598】

A-tert-ブチル(シクロヘキサ-2-エニルオキシ)ジメチルシラン

【化200】



50

【 0 5 9 9 】

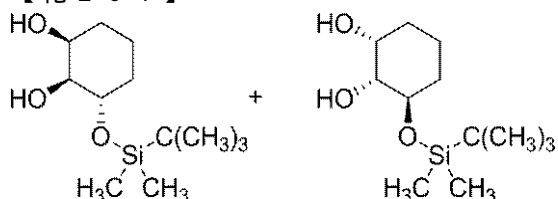
ピリジン (4 . 7 4 g 、 6 0 m m o l) 及び *tert* - ブチルジメチルシリルクロリド (4 . 8 3 g 、 3 2 m m o l) を D C M (4 0 m L) 中のシクロヘキサ - 2 - エノール (1 . 9 6 g 、 2 0 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を E t O A c 及び水に分散させた。有機相を分離して、及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカフラッシュクロマトグラフィーにより E t O A c 及び石油エーテル (5 - 1 0 % E t O A c) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た (4 . 1 g 、 9 7 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 0.06-0.09 (m , 6 H) , 0.92 (s , 9 H) , 1.50-1.57 (m , 2 H) , 1.74-1.89 (m , 2 H) , 1.93-2.03 (m , 2 H) , 4.21-4.23 (m , 1 H) , 5.61 -5.64 (m , 1 H) , 5.72-5.76 (m , 1 H) 。

10

【 0 6 0 0 】

B . (1 S , 2 S , 3 S) - 3 - (*tert* - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール及び (1 R , 2 R , 3 R) - 3 - (*tert* - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール

【 化 2 0 1 】



20

【 0 6 0 1 】

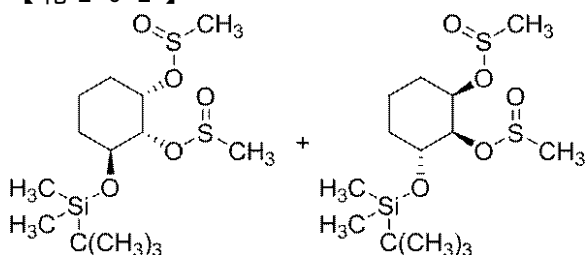
tert - ブチル (シクロヘキサ - 2 - エニルオキシ) ジメチルシラン (1 2 . 7 2 g 、 6 0 m m o l) を CH_3CN (1 0 0 m L) に溶解した。 H_2O (2 0 m L) 中の *N* - メチルモルホリン - *N* - オキシド (1 4 g 、 1 2 0 m m o l) 及びアセトン (5 m L) 中の OsO_4 (0 . 5 g) の溶液を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を次いで E t O A c (8 0 0 m L) で希釈し、ブラインで洗浄し、及び NaHCO_3 飽和水溶液、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカフラッシュクロマトグラフィーにより E t O A c 及び石油エーテル (2 0 - 4 0 % E t O A c) で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た (1 2 . 8 g 、 8 7 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 ,) ppm 0.06-0.09 (m , 6 H) , 0.90 (s , 9 H) , 1.25-1.28 (m , 2 H) , 1.44-1.62 (m , 2 H) , 1.80-1.84 (m , 2 H) , 2.28 (s , 1 H) , 2.51 (s , 1 H) , 3.40-3.44 (m , 1 H) , 3.77-3.82 (m , 1 H) , 4.08-4.11 (m , 1 H) 。

30

【 0 6 0 2 】

C . (1 S , 2 R , 3 S) - 3 - (*tert* - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジイルジメタンスルフィナート及び (1 R , 2 S , 3 R) - 3 - (*tert* - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジイルジメタンスルフィナート

【 化 2 0 2 】



40

【 0 6 0 3 】

(1 S , 2 S , 3 S) / (1 R , 2 R , 3 R) - 3 - (*tert* - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール (1 . 9 g 、 7 . 7 m m o l) を D C M (4 0 m L) に溶解した。混合物を氷浴中に置き、ピリジン (3 . 1 m L 、 3 8 . 5 m m o

50

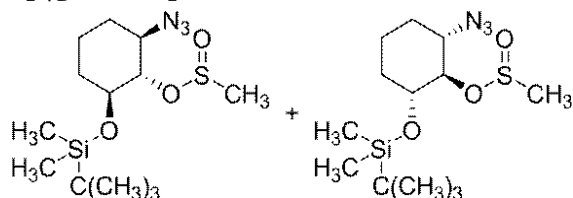
1) 及びメタンスルホニルクロリド (1.44 mL、18.5 mmol) を添加し、室温で一晩撹拌した。次に、混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカフラッシュクロマトグラフィーによりEtOAc及び石油エーテル(20-30% EtOAc)で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た(2.6 g、84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.06-0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.58-1.64 (m, 2 H), 1.70-1.78 (m, 2 H), 1.85-1.90 (m, 2 H), 3.12 (s, 6 H), 4.08-4.12 (m, 1 H), 4.51-4.55 (m, 1 H), 5.06-5.10 (m, 1 H)。

【0604】

D. (1S, 2R, 6S) - 2 - アジド - 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシルメタンスルホナート及び(1R, 2S, 6R) - 2 - アジド - 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシルメタンスルフィナート

10

【化203】



【0605】

(1S, 2R, 3S) / (1R, 2S, 3R) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキサン - 1, 2 - ジイルジメタンスルフィナート(12.0 g、29.8 mmol)をDMF(80 mL)及びヘキサメチルホスホルアミド(20 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(10.0 g、154 mmol)を添加し、混合物を75で一晩撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。固体を石油エーテルで洗浄し、及び真空下で乾燥し、表題化合物を得た(7 g、68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.06-0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.32-1.47 (m, 3 H), 1.76-1.81 (m, 1 H), 1.97-2.01 (m, 1 H), 2.10-2.14 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.33-3.39 (m, 1 H), 3.55-3.61 (m, 1 H), 4.23-4.28 (m, 1H)。

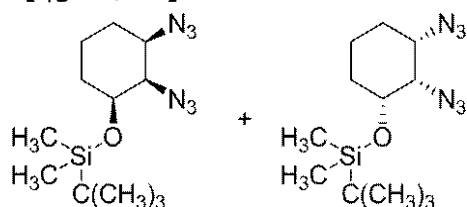
20

【0606】

E. tert - ブチル((1S, 2R, 3R) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキシルオキシ)ジメチルシラン及びtert - ブチル((1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキシルオキシ)ジメチルシラン

30

【化204】



【0607】

(1S, 2R, 6S) / (1R, 2S, 6R) - 2 - アジド - 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシルメタンスルホナート(7 g、20 mmol) DMF(80 mL)及びヘキサメチルホスホルアミド(20 mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(15.0 g、230 mmol)を添加し、混合物を120で24時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた、濃縮し、シリカフラッシュクロマトグラフィーによりEtOAc及び石油エーテル(3% EtOAc)で溶出して精製し、表題化合物を油状物として得た(3.52 g、60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.06-0.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 1.66-1.70 (m, 2 H), 1.72-1.76 (m, 2 H), 1.80-1.85 (m, 2 H), 3.16-3.21 (m, 1 H), 3.71-3.76 (m, 1 H), 3.80-3.85 (m, 1 H)。

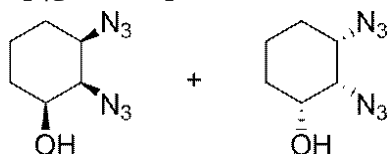
40

50

【0608】

F. (1S, 2R, 3R) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキサノール及び (1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキサノール

【化205】



【0609】

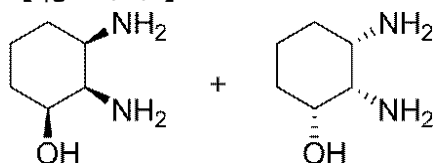
THFに溶解したフッ化テトラブチルアンモニウム (16.0 g、61.3 mmol) をTHF (300 mL) 中のtert-ブチル ((1S, 2R, 3R) / (1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキシルオキシ) ジメチルシラン (12.0 g、40.5 mmol) に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、MeOHで反応停止処理した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 4 / 1) により精製し、表題化合物を油状物として得た (5 g、68%)。

10

【0610】

G. (1S, 2R, 3R) - 2, 3 - ジアミノシクロヘキサノール及び (1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアミノシクロヘキサノール

【化206】



20

【0611】

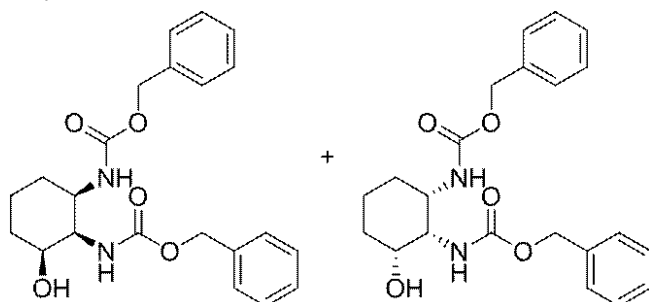
MeOH中の (1S, 2R, 3R) / (1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアジドシクロヘキサノール (5.0 g、27.5 mmol) 及びPd/C (2.0 g) の混合物をH₂ 雰囲気下で室温で一晩攪拌した。反応後、混合物を濾過し、濃縮し、表題化合物を油状物として得、さらに精製することなく用いた (3.18 g)。

【0612】

H. ジベンジルN, N - ((1R, 2R, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート及びジベンジルN, N - ((1S, 2S, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート

30

【化207】



40

【0613】

DCM (50 mL) 中の (1S, 2R, 3R) / (1R, 2S, 3S) - 2, 3 - ジアミノシクロヘキサノール (3.1 g、24.5 mmol) 及びEt₃N (7.4 g、73.5 mmol) の -10 の溶液にカルボノクロリド酸ベンジル (9.6 g、56.3 mmol) を添加した。反応の進行をTLC及びLCMSによりモニターした。反応が完了した後、混合物を、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、及び濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 2 / 1) により精製し、表題化合物を油状物として得た (2.2 g、22%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.59-1.84 (m, 6 H), 3.80 (br, 1 H), 4.05-4.16 (m, 2 H), 5.12 (s, 4 H), 5.4 (s, 1 H), 6.4

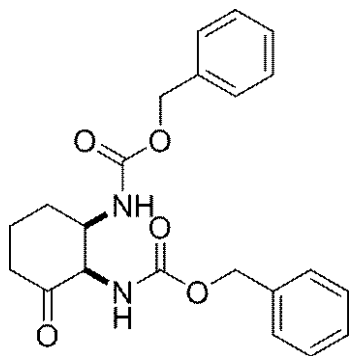
50

(s, 1 H), 7.33-7.37 (m, 10 H)。

【0614】

I. ジベンジル N, N - (シス - 3 - オキソシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート

【化208】



10

【0615】

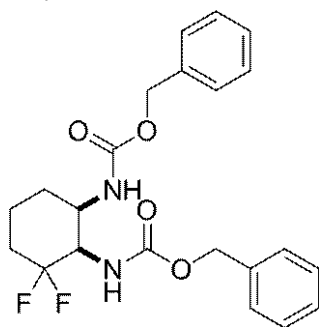
DCM (30 mL) 中のジベンジル N, N - ((1R, 2R, 3S) / (1S, 2S, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート (2.2 g、5.5 mmol) の - 0 の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (5.9 g、13.8 mmol) を添加した。懸濁液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 2 / 1) により精製し、表題化合物を固体として得た (2.0 g、93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.60-1.70 (m, 3 H), 2.00-2.04 (m, 1 H), 2.35-2.58 (m, 2 H), 4.27-4.31 (m, 1 H), 5.12 (s, 4 H), 5.82-5.92 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 10 H)。

20

【0616】

J. ジベンジル N, N - (シス - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート

【化209】



30

【0617】

DCM (30 mL) 中のジベンジル N, N - (シス - 3 - オキソシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート (2.0 g、5.1 mmol) の - 0 の溶液に、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (4 mL、1.22 g / cm³) を添加した。反応混合物を - 0 で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 2 / 1) により精製し、表題化合物を固体として得た (1.0 g、47%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,) ppm 1.43-2.01 (m, 6 H), 3.83-3.84 (m, 1 H), 4.23-4.24 (m, 1 H), 4.97 (s, 4 H), 7.16-7.24 (m, 10 H)。

40

【0618】

K. シス - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン

【0619】

MeOH 中のジベンジル N, N - (シス - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキサン - 1, 2 - ジイル) - ビスカルバマート (1.0 g、2.4 mmol) 及び Pd / C (0.9 g)

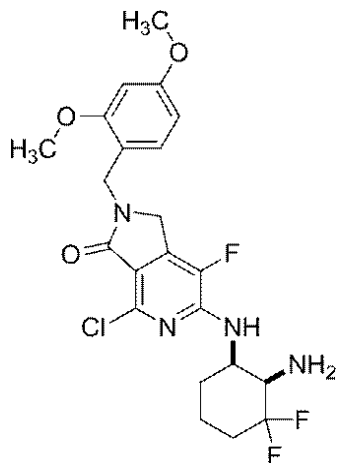
50

の混合物を H_2 雰囲気下で室温で一晩攪拌した。反応後、混合物を濾過し、油状物に濃縮し、EtOAc-HClと反応させ、表題化合物の塩酸塩を白色固体として得た(280 mg、77%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.84-2.31 (m, 6 H), 4.01 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H)。[M+H] $C_6H_{12}F_2N_2$ における計算値151; 実測値、151。

【0620】

調製27: 6-(シス-2-アミノ-3,3-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-4-クロロ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化210】



10

20

【0621】

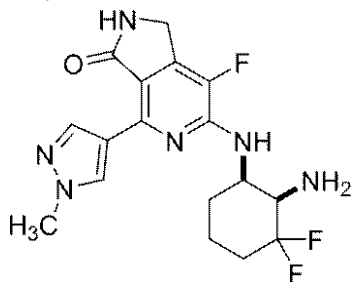
アセトニトリル(449 μ L)中の4,6-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン(100 mg、0.269 mmol)及びシス-3,3-ジフルオロシクロヘキサン-1,2-ジアミン塩酸塩(75 mg、0.404 mmol)及びDIPEA(118 μ L、0.674 mmol)の混合物を100 で3日間攪拌した。反応混合物を褐色の油状物まで濃縮し、DMF(1 mL)で再構成した。残渣を分取HPLCにより精製し、適切な画分を回収し、過剰アセトニトリルを蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム飽和水溶液で処理した、EtOAc(3 \times 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、表題化合物を無色残渣として得た(13.7 mg、10%)。[M+H] $C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_3$ における計算値485; 実測値、485。

30

【0622】

実施例67: 6-(シス-2-アミノ-3,3-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化211】

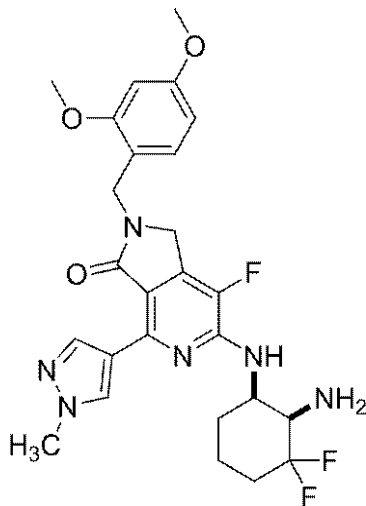


40

【0623】

A. 6-(シス-2-アミノ-3,3-ジフルオロシクロヘキシルアミノ)-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 1 2】



10

【 0 6 2 4】

マイクロ波バイアルを 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン (13.7 mg, 0.028 mmol) 及び 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 (8.82 mg, 0.042 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (3.97 mg, 5.65 μ mol) で充填し、不活性環境下に置いた。DME (283 μ L) を混合物に添加し、得られた黄色のスラリーを 5 分間脱気した。炭酸ナトリウム (56.5 μ L, 0.113 mmol) を添加し、スラリーさらに 3 分間脱気した。容器にキャップをし、混合物を 80 で 4 時間加熱し、周囲温度まで冷却し、EtOAc (5 mL) で希釈し、水 (3 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、表題化合物を濃褐色残渣として得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた (21 mg)。[M+H] $C_{26}H_{29}F_3N_6O_3$ における計算値 531; 実測値、531。

20

【 0 6 2 5】

B. 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

30

【 0 6 2 6】

DCM (300 μ L) 中の 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン (21 mg, 0.040 mmol) の溶液に、TFA (500 μ L, 6.49 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いでさらに 3 時間 50 で攪拌した。次いで混合物を濃油状物まで濃縮し、及び ~ で希釈し、DMF (1 mL) これを分取 HPLC で精製し、凍結乾燥し、表題化合物の TFA 塩をふわふわした白色固体として得た (3.6 mg, 19%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 8.89 (s, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37 - 2.03 (m, 2H), 1.84 (br s, 3H), 1.63 (br s, 1H)。[M+H] $C_{17}H_{19}F_3N_6O$ における計算値 381; 実測値、381。

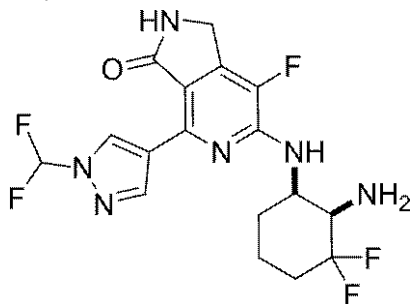
40

【 0 6 2 7】

実施例 68: 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

50

【化 2 1 3】



【 0 6 2 8】

10

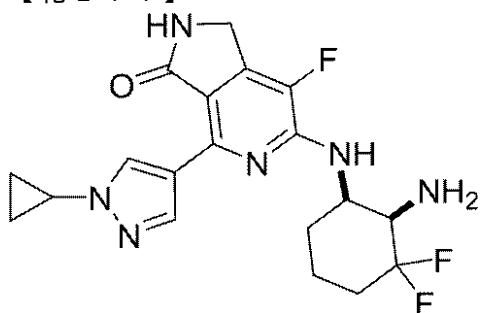
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - (ジフルオロメチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 6 7 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 1.64 (br s , 1 H) , 1.83 (br s , 3 H) , 2.00 - 2.29 (m , 2 H) , 2.33 (t , J=1.77 Hz , 1 H) , 2.63 - 2.72 (m , 1 H) , 4.11 (br s , 1 H) , 4.40 - 4.50 (m , 2 H) , 4.62 (br s , 1 H) , 6.93 (d , J=5.31 Hz , 1 H) , 7.74 - 8.14 (m , 1 H) , 8.45 (s , 1 H) , 8.56 (s , 1 H) , 9.40 (s , 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₇H₁₇F₅N₆O における計算値 417 ; 実測値、417。

【 0 6 2 9】

20

実施例 6 9 : 6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 1 4】



30

【 0 6 3 0】

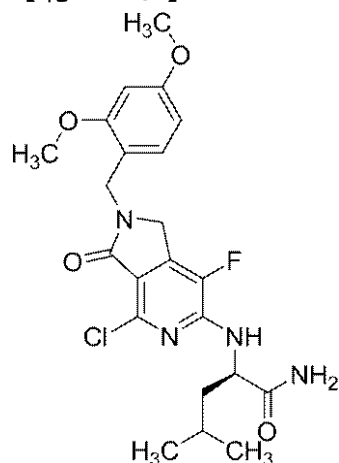
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - シクロプロピル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 6 7 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO -d₆) ppm 1.63 (br s , 1 H) , 1.75 - 1.92 (m , 3 H) , 2.00 - 2.29 (m , 2 H) , 2.33 (dt , J=3.73 , 1.80 Hz , 1 H) , 2.62 - 2.74 (m , 1 H) , 4.34 - 4.46 (m , 2 H) , 4.57 (br s , 1 H) , 4.81 (d , J=5.56 Hz , 2 H) , 5.08 - 5.30 (m , 2 H) , 5.93 - 6.10 (m , 1 H) , 6.83 (d , J=6.06 Hz , 1 H) , 8.22 (s , 1 H) , 8.39 (s , 2 H) , 8.84 - 9.05 (m , 1 H) 。 [M+H]⁺C₁₉H₂₁F₃N₆O における計算値 407 ; 実測値、407。

40

【 0 6 3 1】

調製 2 8 : (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 2 1 5】



10

【 0 6 3 2】

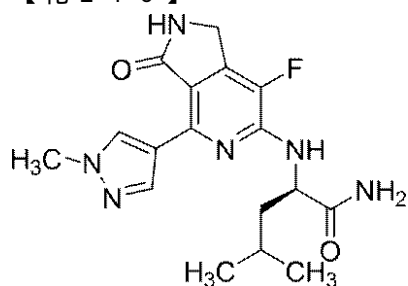
アセトニトリル (2 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (200 mg、0.539 mmol)、(R) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタンアミド (140 mg、1.078 mmol)、及び N - イソプロピル - N - メチルプロパン - 2 - アミン (310 mg、2.69 mmol) の混合物を 85 ° で 3 日間攪拌した。得られた粗物質を MeOH / DCM / DMF (10.0 mL) 中で再構成し、及び分取 HPLC で精製した。画分を回収し、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (83 mg、33%)。[M+H]⁺C₂₂H₂₆ClFN₄O₄ における計算値 465；実測値、465。

20

【 0 6 3 3】

実施例 70：(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 2 1 6】

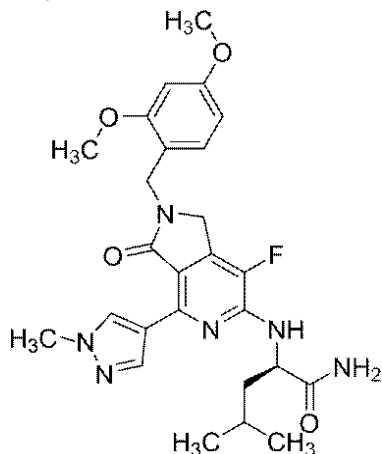


30

【 0 6 3 4】

A. (R) - 2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 2 1 7】



10

【 0 6 3 5】

ジオキサン (2 mL) 及び Na_2CO_3 飽和水溶液 (2 mL) 中の (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (83 mg, 0.179 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 (111 mg, 0.536 mmol)、及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (12.53 mg, 0.018 mmol) の溶液を 120 ° で 30 分間加熱した。固体を濾去した後、溶媒を除去し、残渣を MeOH 及び DCM に溶解し、分取 HPLC により精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (40 mg, 44%)。[M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_4$ における計算値 511; 実測値、511。

20

【 0 6 3 6】

B. (R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【 0 6 3 7】

TFA (5 mL) 中の (R) - 2 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (39.8 mg, 0.078 mmol) の溶液を 60 ° で 2 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を MeOH (2 mL) で希釈し、分取 HPLC により精製した。画分を回収し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (12.8 mg, 46%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 0.82 - 1.00 (m, 6 H), 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.67 - 1.83 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 1 H), 6.88 - 7.02 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.83 (s, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ における計算値 361; 実測値、361。

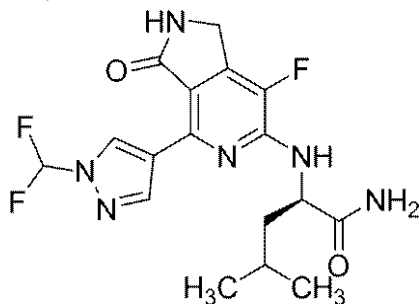
30

【 0 6 3 8】

実施例 71: (R) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

40

【化 2 1 8】



【 0 6 3 9】

10

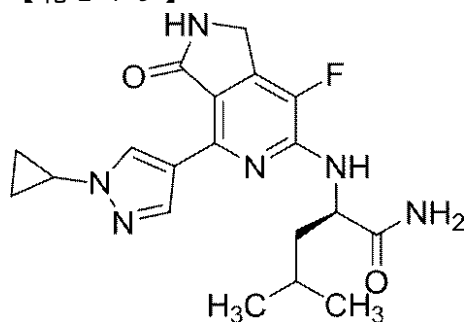
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - (ジフルオロメチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.63 (br s, 1 H), 1.75 - 1.92 (m, 3 H), 2.00 - 2.29 (m, 2 H), 2.33 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 1 H), 2.62 - 2.74 (m, 1 H), 4.34 - 4.46 (m, 2 H), 4.57 (br s, 1 H), 4.81 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 5.08 - 5.30 (m, 2 H), 5.93 - 6.10 (m, 1 H), 6.83 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.39 (s, 2 H), 8.84 - 9.05 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₁₉F₃N₆O₂における計算値397; 実測値、397。

【 0 6 4 0】

20

実施例 7 2 : (R) - 2 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 2 1 9】



【 0 6 4 1】

30

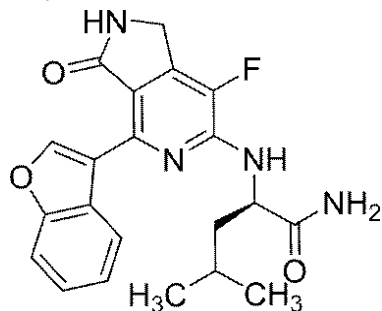
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - シクロプロピル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.70 - 1.07 (m, 7 H), 1.15 - 1.35 (m, 1 H), 1.48 - 1.64 (m, 1 H), 1.67 - 1.93 (m, 2 H), 4.25 - 4.43 (m, 2 H), 4.54 (d, J=9.60 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=5.81 Hz, 1 H), 5.11 - 5.31 (m, 1 H), 5.91 - 6.16 (m, 1 H), 6.80 - 7.07 (m, 2 H), 7.42 (br s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.34 - 8.43 (m, 1 H), 8.83 - 8.97 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₃N₆O₂における計算値387; 実測値、387。

40

【 0 6 4 2】

実施例 7 3 : (R) - 2 - (4 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 2 2 0】



【 0 6 4 3】

10

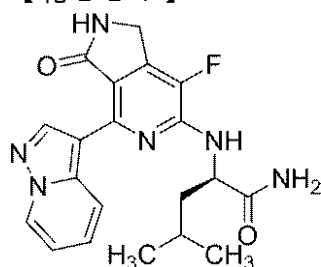
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.73 - 0.96 (m, 6 H) , 1.57 - 1.91 (m, 3 H) , 4.42 (s, 2 H) , 4.63 - 4.77 (m, 1 H) , 6.99 - 7.17 (m, 2 H) , 7.24 - 7.42 (m, 3 H) , 7.62 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) , 8.32 - 8.48 (m, 2 H) , 9.28 (s, 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$ における計算値 397 ; 実測値、397。

【 0 6 4 4】

実施例 7 4 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

20

【化 2 2 1】



【 0 6 4 5】

30

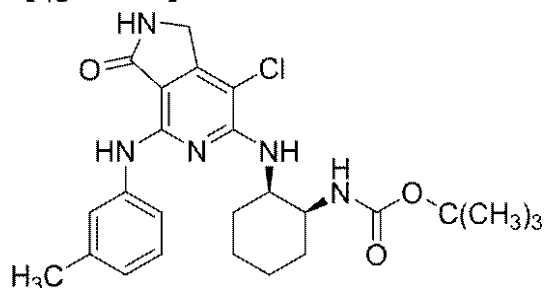
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.77 - 0.99 (m, 6 H) , 1.57 - 1.70 (m, 1 H) , 1.71 - 1.90 (m, 2 H) , 4.33 - 4.45 (m, 2 H) , 4.56 - 4.68 (m, 1 H) , 6.93 - 7.12 (m, 3 H) , 7.27 - 7.42 (m, 2 H) , 8.27 (s, 1 H) , 8.47 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) , 8.72 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) , 9.30 (s, 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ における計算値 397 ; 実測値、397。

【 0 6 4 6】

調製 2 9 : t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

40

【化 2 2 2】



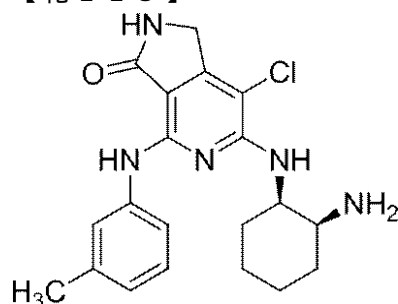
【0 6 4 7】

バイアルをDCM(1.4 mL)中のtert-ブチル(1S,2R)-2-(3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(63 mg、0.140 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(18.63 mg、0.140 mmol)で充填し、黄色溶液を得た。溶液を1時間室温で撹拌した。粗反応混合物をDCM(20 mL)で希釈し、及びNaHCO₃飽和水溶液(2×10 mL)、次いで水(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、及び残渣まで濃縮し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。回収した画分を褐色の残渣まで濃縮し、乾燥した表題化合物をクリーム色の有色固体として得た(38.1 mg、56%)。[M+H]⁺C₂₅H₃₂ClN₅O₃における計算値486; 実測値、486。

【0 6 4 8】

実施例75: 6-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-7-クロロ-4-(m-トリルアミノ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 2 3】



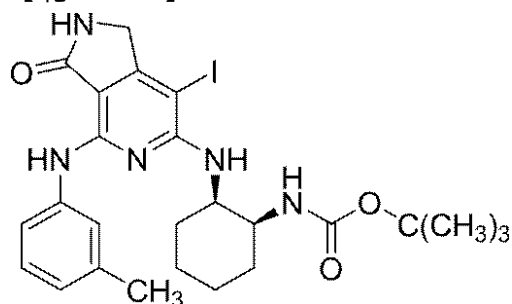
【0 6 4 9】

DCM(0.8 mL)中のtert-ブチル(1S,2R)-2-(7-クロロ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(20 mg、0.041 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.31 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで褐色の残渣まで濃縮し、これをMeOH(2 mL)で希釈し、分取HPLCで精製し、表題化合物のTFA塩をふわふわした白色固体として得た(12.3 mg、61.9%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.85(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.83(br s, 3H), 7.39-7.57(m, 2H), 7.12-7.32(m, 1H), 6.84(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.22(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.19-4.43(m, 3H), 3.71(br s, 1H), 2.32(s, 3H), 1.37-1.99(m, 8H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₄ClN₅Oにおける計算値386; 実測値、386。

【0 6 5 0】

調製30: tert-ブチル(1S,2R)-2-(7-ヨード-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化 2 2 4】



【 0 6 5 1】

10

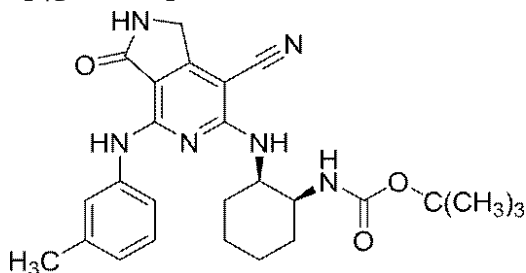
ねじぶたの付いたバイアルに DCM (1 . 6 m L) 中の t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (7 3 m g 、 0 . 1 6 2 m m o l) 及び 1 - ヨードピロリジン - 2 , 5 - ジオン (3 6 . 4 m g 、 0 . 1 6 2 m m o l) を添加し、黄色溶液を得た。反応物を 0 . 5 時間室温で撹拌した。反応混合物を DCM (1 0 m L) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 0 m L) 、水 (1 0 m L) 、及びブライン (1 0 m L) で洗浄した。回収した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物を褐色固体として得、さらに精製することなく用いた (8 5 . 7 m g 、 9 2 %) 。 [M + H] C₂₅H₃₂N₅O₃ における計算値 578 ; 実測値、578。

【 0 6 5 2】

20

調製 3 1 : t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - シアノ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【化 2 2 5】



30

【 0 6 5 3】

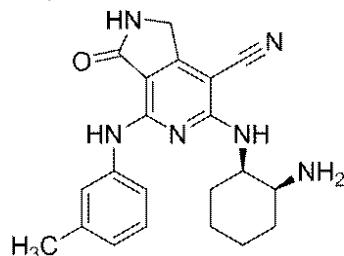
炉乾マイクロ波バイアルに、t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ヨード - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (4 7 . 0 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) 、ジシアノ亜鉛 (5 . 7 4 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、亜鉛粉末 (0 . 5 3 2 m g 、 8 . 1 4 μ m o l) 、d p p f (0 . 4 5 1 m g 、 0 . 8 1 4 μ m o l) 、及び P d₂ (d b a)₃ (0 . 7 4 5 m g 、 0 . 8 1 4 μ m o l) を添加した。N , N - ジメチルアセトアミド (8 1 4 μ L) を添加し、得られた濃褐色の溶液を窒素で 3 分間脱気した。バイアルにキャップをし、8 0 °C で撹拌しながら 1 時間加熱した。温度を 1 1 0 °C まで上げ、及び混合物をさらに 3 時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、E t O A c (1 0 m L) で希釈し、水 (2 × 1 0 m L) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、表題化合物を褐色の残渣として得た。さらに精製することなく用いた (4 0 m g 、 1 0 3 %) 。 [M + H] C₂₆H₃₂N₆O₃ における計算値 477 ; 実測値、477。

40

【 0 6 5 4】

実施例 7 6 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル

【化 2 2 6】



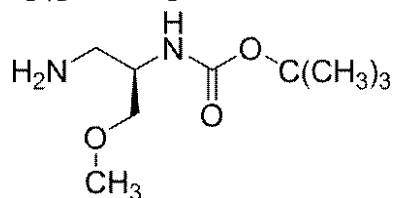
【0 6 5 5】

tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリル
アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)
シクロヘキシルカルバマートの代わりに tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - シ
アノ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 ,
4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートを用いて、実施例 7 5
と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9
.22 (s , 1 H) , 8.48 (s , 1 H) , 7.80 (br s , 3 H) , 7.40 - 7.59 (m , 2 H) , 7.2
6 (t , J=7.7 Hz , 1 H) , 6.91 (dd , J=13.0 , 6.9 Hz , 2 H) , 4.43 (s , 2 H) , 4.26
- 4.38 (m , 1 H) , 3.68 (br s , 1 H) , 2.33 (s , 3 H) , 1.78 - 1.96 (m , 2 H) ,
1.35 - 1.79 (m , 6 H) 。 [M+H]⁺C₂₁H₂₄N₆Oにおける計算値377 ; 実測値、377。

【0 6 5 6】

調製 3 2 : (R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカ
ルバマート

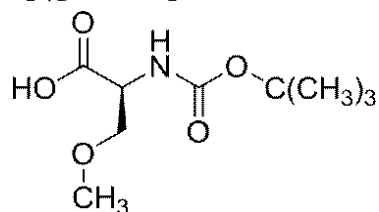
【化 2 2 7】



【0 6 5 7】

A . (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メトキシプロパン酸

【化 2 2 8】



【0 6 5 8】

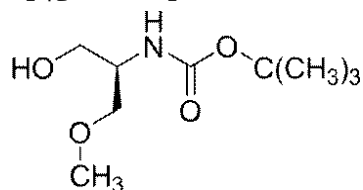
MeOH (50 mL) を乾燥 THF (1 . 2 L) 中の水素化ナトリウム (ミネラルオイ
ル中 60 % , 28 g , 0 . 71 mol) の懸濁液に 0 でゆっくりと添加することにより
、ナトリウムメタノレート (NaOMe) 溶液を調製した。得られた混合物を室温で 2 時
間攪拌した。NaOMe 溶液 (320 mL) の一部分を乾燥 THF (1 . 6 L) 中の (S)
- 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 (36 g
、 175 mmol) に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (16 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。別の NaOMe 溶液 (540 mL) のアリコートを追加し、室温で 1 時間攪拌した。さらに THF (200 mL) 中のヨウ化メチル (38 mL) を添加し、室温で 36 時間攪拌した。反応後、混合物を濃縮し、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) で洗浄した。水層を pH 2 まで固体クエン酸を添加して酸性にし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた。有機相を濃縮し、残渣を水に溶解した、DCM (4 × 150 mL) で抽出

した。有機層を合わせ、濃縮し、表題化合物を油状物として得、さらに精製することなく用いた(10.9 g、28%)。

【0659】

B. (R) - tert - ブチル 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【化229】



10

【0660】

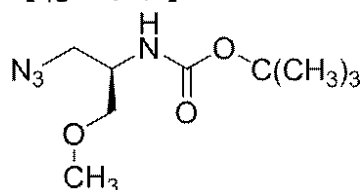
THF (50 mL) 中の (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メトキシプロパン酸 (10.9 g) 及び N - メチルモルホリン (5.6 g、55 mmol) の混合物に、THF 中の 2 - メチルプロピルクロロギ酸 (7.48 g、55 mmol) を -15 で添加した。反応混合物を -15 で15分間攪拌し、その後、水 (10 mL) 中で NaBH₄ (6.0 g、159 mmol) を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、希 HCl で中和し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより EtOAc 及び石油エーテル (EtOAc / PE = 1.5 / 1) で溶出して精製し、表題化合物を得た (6.0 g、58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 5.23 (s, 1 H), 3.80 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.85 (s, 1 H), 1.47 (s, 9 H)。

20

【0661】

C. (R) - tert - ブチル 1 - アジド - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【化230】



30

【0662】

DCM (50 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (4.0 g、35 mmol) を DCM (150 mL) 中の (R) - tert - ブチル 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (6.0 g、29 mmol) 及び Et₃N (3.64 g、36 mmol) の溶液にゆっくりと 0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。有機相を水及び NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、濃縮し、DMF に溶解した。アジ化ナトリウム (2.34 g、36.0 mmol) を添加し、75 で4時間攪拌した。反応混合物を EtOAc により希釈し、水で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより EtOAc 及び石油エーテル (EtOAc / PE = 2 / 1) で溶出して精製し、表題化合物を得た (4.3 g、64%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 4.92 (s, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.53-3.48 (m, 2 H), 3.45-3.40 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H)。

40

【0663】

D. (R) - tert - ブチル 1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート

【0664】

MeOH 中の (R) - tert - ブチル 1 - アジド - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (4.3 g、18.7 mmol) 及び 10% Pd / C (1.5 g) の混合物

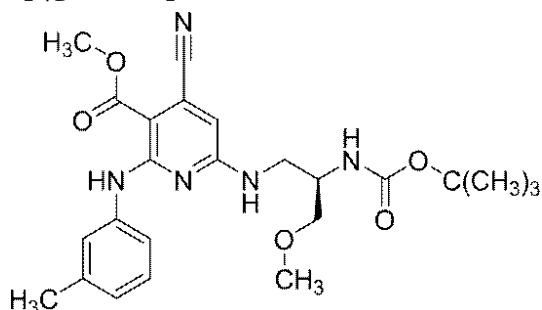
50

を H_2 雰囲気下で室温で一晩撹拌した。濾過後、粗生成物をアミノ - 保護シリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 及び石油エーテル (EtOAc / PE = 1 / 1) で溶出して精製し、表題化合物を得た (740 mg、19.4%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 5.00 (s, 1 H), 3.67-3.66 (m, 1 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 3.42-3.38 (m, 1 H), 3.35 (s, 1 H), 2.82-2.78 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。[M+H] $C_9H_{20}N_2O_3$ における計算値205；実測値、205。

【0665】

調製33：(R) - メチル6 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート

【化231】



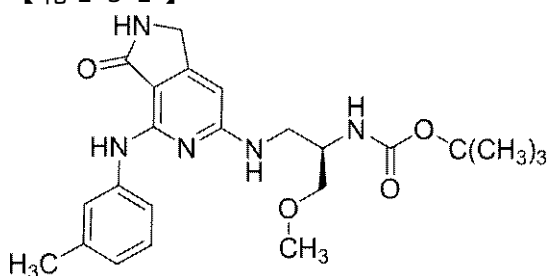
【0666】

ねじぶたの付いたバイアルに DMF (3 mL) 中のメチル6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (0.28 g、0.928 mmol)、(R) - tert - ブチル1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (0.227 g、1.114 mmol)、及び DIPEA (0.211 mL、1.206 mmol) を添加した。得られた黄色溶液を室温で12時間撹拌し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、表題化合物を濃黄色油状物として得、さらに精製することなく用いた (470 mg)。[M+H] $C_{24}H_{31}N_5O_5$ における計算値470；実測値、470。

【0667】

調製34：(R) - tert - ブチル1 - メトキシ - 3 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4-c]ピリジン - 6 - イルアミノ)プロパン - 2 - イルカルバマート

【化232】



【0668】

丸底フラスコに (R) - メチル6 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (84.5 mg、0.180 mmol) を酢酸 (3 mL) 及び DCM (10 mL) 中で添加した。得られた黄色の溶液に、酸化白金 (IV) (4.09 mg、0.018 mmol) を添加した。フラスコを排気させ、水素で充填した (3 x 1 気圧)。反応混合物を室温で16時間激しく撹拌し、次いで、DCM (10 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を油状物まで濃縮し、これを DCM (10 mL) で希釈した。炭酸カリウム (24.87 mg、0.180 mmol) を添加し、室温で12時間撹拌した。粗反応物を DCM (10 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、濃縮し、表題化合物を濃黄色油状物として得た。さらに精製することなく用いた (26.5 mg、33.4%)。[M+H] C_{23}

10

20

30

40

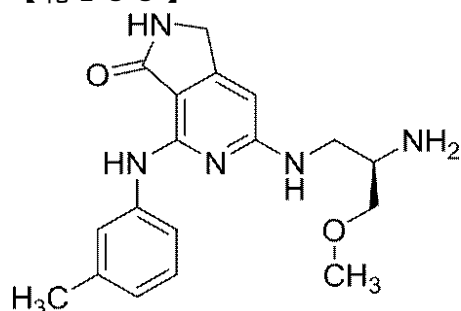
50

H₃₁N₅O₄における計算値442；実測値、442。

【0669】

実施例77：(R)-6-(2-アミノ-3-メトキシプロピルアミノ)-4-(m-トリルアミノ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化233】



10

【0670】

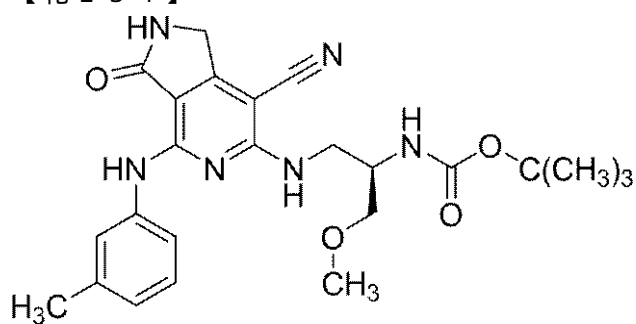
tert-ブチル(1S,2R)-2-(7-クロロ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに(R)-tert-ブチル1-メトキシ-3-(3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)プロパン-2-イルカルバマートを用いて、実施例75と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 2H), 3.50 - 3.65 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₃N₅O₂における計算値342；実測値、342。

20

【0671】

調製35：(R)-tert-ブチル1-(7-シアノ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマート

【化234】



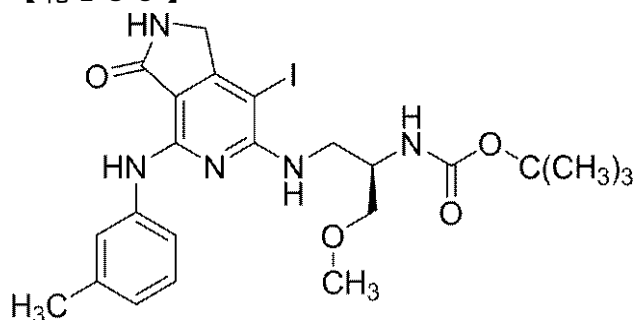
30

【0672】

A.(R)-tert-ブチル1-(7-ヨード-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマート

40

【化235】



50

【0673】

tert-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに(*R*)-*tert*-ブチル1-メトキシ-3-(3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)プロパン-2-イルカルバマートを用いて、調製30と同様の方法で表題化合物を調製した。 $[M+H]C_{23}H_{30}N_5O_4$ における計算値568；実測値、568。

【0674】

B. (*R*)-*tert*-ブチル1-(7-シアノ-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマート

10

【0675】

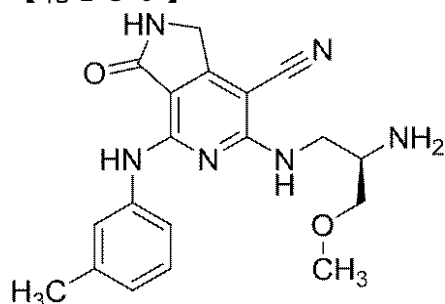
tert-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(7-ヨード-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに(*R*)-*tert*-ブチル1-(7-ヨード-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマートを用いて、調製31と同様の方法で表題化合物を調製した。 $[M+H]C_{24}H_{30}N_6O_4$ における計算値467；実測値、467。

【0676】

20

実施例78：(*R*)-6-(2-アミノ-3-メトキシプロピルアミノ)-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-7-カルボニトリル

【化236】



30

【0677】

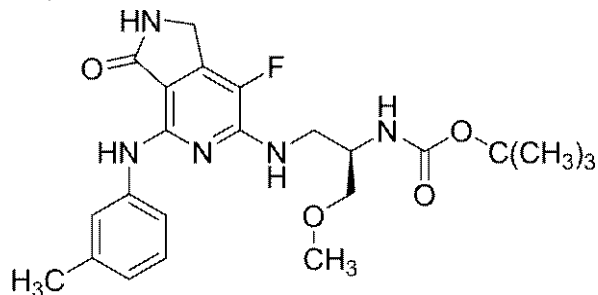
tert-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(7-クロロ-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに(*R*)-*tert*-ブチル1-(7-シアノ-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマートを用いて、実施例75と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.25 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.93 (br s, 3 H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 3.44 - 3.60 (m, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)。 $[M+H]C_{19}H_{22}N_6O_2$ における計算値367；実測値、367。

40

【0678】

調製36：(*R*)-*tert*-ブチル1-(7-フルオロ-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマート

【化 2 3 7】



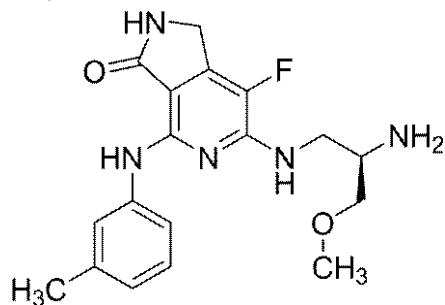
【 0 6 7 9】

ねじぶたの付いたバイアルにDCM及びMeOH(1/1、1.2mL)の混合物中の(R)-tert-ブチル1-メトキシ-3-(3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)プロパン-2-イルカルバマート(27mg、0.061mmol)を添加した。得られた無色溶液を0℃まで冷却した。SELECTFLUOR(登録商標)(21.66mg、0.061mmol)を添加し、0℃で2時間攪拌した。次に、反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(5mL)、水(5mL)、及びブライン(5mL)で洗浄した。有機層を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、表題化合物を褐色の残渣として得、さらに精製することなく用いた(32mg、114%)。[M+H]⁺C₂₃H₃₀FN₅O₄における計算値460; 実測値、460。

【 0 6 8 0】

実施例79: (R)-6-(2-アミノ-3-メトキシプロピルアミノ)-7-フルオロ-4-(m-トリルアミノ)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 3 8】



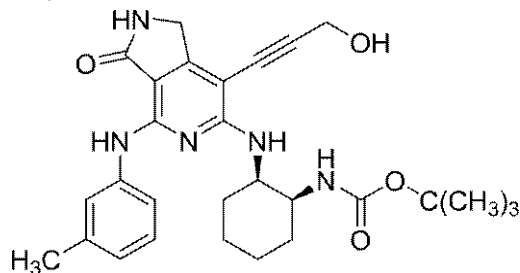
【 0 6 8 1】

tert-ブチル(1S,2R)-2-(7-クロロ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに(R)-tert-ブチル1-(7-フルオロ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-3-メトキシプロパン-2-イルカルバマートを用いて、実施例75と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.84(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.97(br s, 3H), 7.47-7.62(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.11-7.29(m, 2H), 6.80(d, J=7.6 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.62-3.78(m, 2H), 3.46-3.61(m, 3H), 3.31(s, 3H), 2.31(s, 3H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₂FN₅O₂における計算値360; 実測値、360。

【 0 6 8 2】

調製37: tert-ブチル(1S,2R)-2-(7-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化 2 3 9】



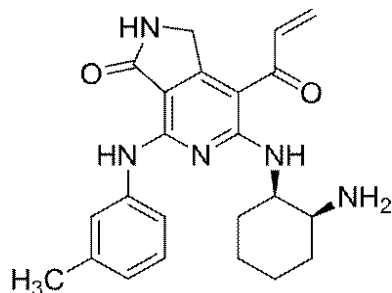
【 0 6 8 3】

炉乾ガラス圧容器に *tert*-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(7-ヨード-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(25 mg、0.043 mmol)、銅(I)ヨード(12.37 mg、0.065 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(9.12 mg、0.013 mmol)、ブチルヒドロキシトルエン(1粒)、THF(866 μ L)、及び Et_3N (121 μ L、0.866 mmol)を添加した。混合物を3分窒素で脱気した。プロパルギルアルコール(31 μ L、0.520 mmol)を添加し、容器にキャップをし、2時間撹拌しながら80 で加熱し、次いで、室温で12時間。反応混合物を、 EtOAc (10 mL)で希釈し、水(5 mL)及びブライン(5 mL)で洗浄した。有機層を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、表題化合物を褐色の残渣として得た。さらに精製することなく用いた(22 mg、101%)。[M+H] $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ における計算値506；実測値、506。

【 0 6 8 4】

実施例 80：7-アクリロイル-6-((1*R*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(*m*-トリルアミノ)-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-3(2*H*)-オン

【化 2 4 0】



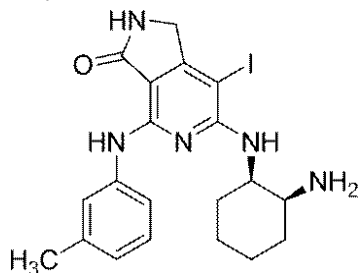
【 0 6 8 5】

tert-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(7-クロロ-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートの代わりに *tert*-ブチル(1*S*, 2*R*)-2-(7-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)-3-オキソ-4-(*m*-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマートを用いて、実施例 75 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.85 (br s, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=16.5, 10.5$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.19 (dd, $J=16.7, 2.0$ Hz, 1 H), 5.68 - 5.90 (m, 1 H), 4.50 - 4.80 (m, 3 H), 3.65 (br s, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.78 - 2.01 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.43 - 1.58 (m, 3 H)。[M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ における計算値406；実測値、406。

【 0 6 8 6】

実施例 81：6-((1*R*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-7-ヨード-4-(*m*-トリルアミノ)-1*H*-ピロロ[3,4-*c*]ピリジン-3(2*H*)-オン

【化 2 4 1】



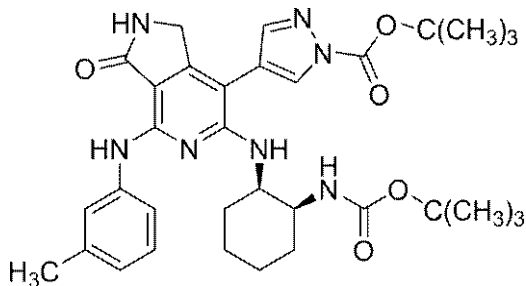
【 0 6 8 7】

tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリル
アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)
シクロヘキシルカルバマートの代わりに tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ヨ
ード - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 ,
4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートを用いて、実施例 7 5
と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.4
8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=
7.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=3.0 Hz, 2 H), 3.80 - 3.87
(m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.87 (d, J=5.6 Hz, 4 H), 1.66 (br s, 4 H)。[M+
H]C₂₀H₂₄N₅Oにおける計算値478 ; 実測値、478。

【 0 6 8 8】

調製 3 8 : tert - ブチル 4 - (6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシ
カルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾー
ル - 1 - カルボキシラート

【化 2 4 2】



【 0 6 8 9】

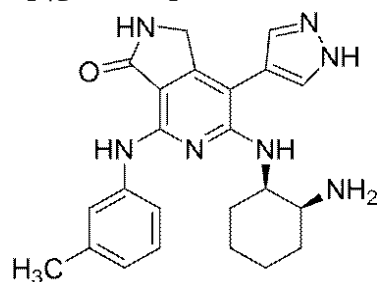
炉乾バイアルに DMF (1 mL) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ヨ
ード - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 ,
4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (40 mg、0 . 0 6
9 mmol)、tert - ブチル 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 -
ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (30 . 6 m
g、0 . 1 0 4 mmol)、及び炭酸ナトリウム (0 . 1 0 4 mL、0 . 2 0 8 mmol)
を添加した。得られた黄褐色混合物を 1 5 分脱気した。ビス (トリフェニルホスフィン)
パラジウム (II) クロリド (4 . 8 6 mg、6 . 9 3 μmol) を添加し、混合物を
さらに 5 分脱気した。バイアルにキャップをし、80 で 1 2 時間加熱した。反応混合物
を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。
有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥し、及び濃縮し、褐色残渣を得、さらに精製するこ
となく用いた (55 mg)。LCMS は所望の質量から Boc 保護基の 1 つの質量だけ少
ない質量を示した。[M+H-Boc]C₃₃H₄₃N₇O₅における計算値518 ; 実測値、518。

【 0 6 9 0】

実施例 8 2 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 H
- ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピ

リジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 4 3】



10

【 0 6 9 1】

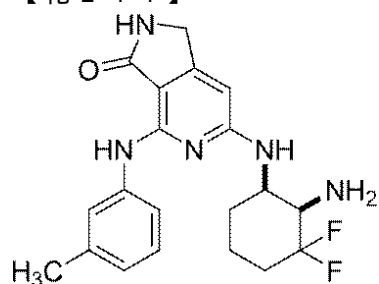
tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリル
アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)
シクロヘキシルカルバマートの代わりに tert - ブチル 4 - (6 - ((1 R , 2 S) -
2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 3 - オキソ - 4
- (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7
- イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラートをを用いて、実施例 7 5 と同様の方法
で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 13.13 (br s,
1 H) , 8.97 (s, 1 H) , 8.19 (s, 1 H) , 8.06 (br s, 1 H) , 7.75 (br s, 4 H)
 , 7.42 - 7.58 (m, 2 H) , 7.21 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H) , 6.81 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H) ,
5.55 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) , 4.25 (s, 3 H) , 3.77 (br s, 1 H) , 2.32 (s, 3 H) ,
1.63 - 1.89 (m, 4 H) , 1.36 - 1.63 (m, 4 H) 。 [M+H]⁺C₂₃H₂₇N₇O₃における計算値418
 ; 実測値、418。

20

【 0 6 9 2】

実施例 8 3 : 6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) -
4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 4 4】

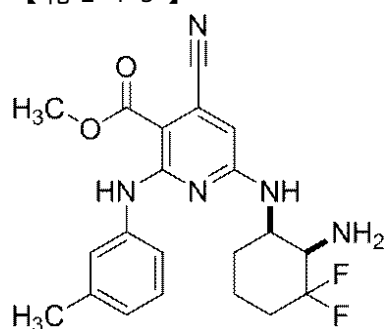


30

【 0 6 9 3】

A . メチル 6 - (シス - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4
- シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート

【化 2 4 5】



40

【 0 6 9 4】

ねじぶたの付いたバイアルに DMF (3 . 9 m L) 中でメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ

50

- 2 - (*m* - トリルアミノ) ニコチナート (200 mg、0.663 mmol)、シス - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン塩酸塩 (148 mg、0.795 mmol)、及び DIPEA (347 μ L、1.989 mmol) を添加した。得られた褐色がかった - 黄色混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、60 で 12 時間、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2 \times 10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、及び濃縮し、濃褐色油状物を得、これを表題化合物及び異性体 (328 mg、119%) に含めた。粗生成物をさらに精製することなく用いた。[M+H]⁺C₂₁H₂₃F₂N₅O₂ における計算値 416；実測値、416。

【0695】

10

B. 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【0696】

丸底フラスコを HOAc (2.6 mL) 及び DCM (10.6 mL) 中のメチル 6 - (シス - 2 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (*m* - トリルアミノ) ニコチナート (275 mg、0.662 mmol) で充填した。得られた褐色溶液に酸化白金 (IV) (15.03 mg、0.066 mmol) を添加した。フラスコを排気させ、水素で充填した (3 \times 1 気圧)。反応混合物を H₂ 雰囲気下 (1 気圧) で室温で 16 時間激しく攪拌し、次いでセライトを通して濾過した。濾液を DCM (20 mL) で洗浄し、残渣まで濃縮し、これを MeOH (3 mL) で希釈し、分取 HPLC で精製し、表題化合物の TFA 塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.97 (s, 1 H), 8.48 (br s, 3 H), 8.09 (s, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.79 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 4.15 (br s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.01 - 2.25 (m, 2 H), 1.74 - 1.89 (m, 3 H), 1.60 (d, J=10 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₂₀H₂₃F₂N₅O における計算値 388；実測値、388。

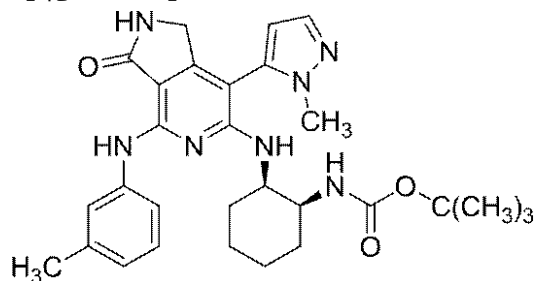
20

【0697】

調製 39 : tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

30

【化 246】



【0698】

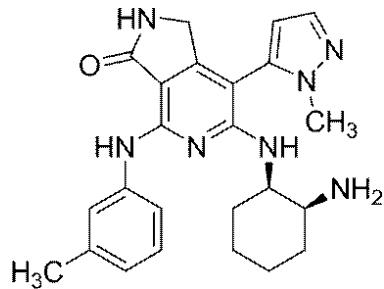
40

tert - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラートの代わりに 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 H - ピラゾールを用いて、調製 36 と同様の方法で表題化合物を調製した。[M+H]⁺C₂₉H₃₇N₇O₃ における計算値 532；実測値、532。

【0699】

実施例 84 : 6 - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 4 7】



【 0 7 0 0】

10

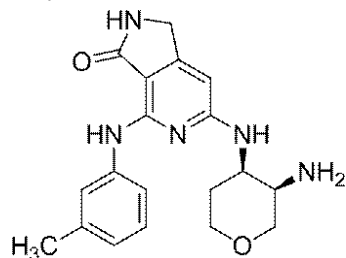
tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリル
アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ)
シクロヘキシルカルバマートの代わりに tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 -
(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキ
シルカルバマートを用いて、実施例 7 5 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.33 (d, J=1.26 Hz, 3 H), 3.64 (d, J=14.15
Hz, 3 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 4.02 - 4.21 (m, 1 H), 5.23 - 5.58 (m, 1 H)
, 6.29 - 6.47 (m, 1 H), 6.85 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.23 (td, J=7.77, 4.93
Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.58 (dd, J=9.35, 1.77 Hz, 1 H), 7.64 - 7.8
3 (m, 2 H), 8.21 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₄H₂₉N₇Oにおける
計算値432；実測値、432。

20

【 0 7 0 1】

実施例 8 5 : 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ
ルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2
H) - オン

【化 2 4 8】



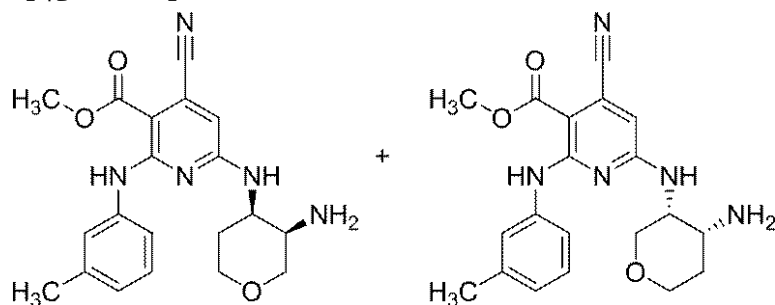
30

【 0 7 0 2】

A . メチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ
ルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート及びメチル 6 - ((3 R
, 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2
- (m - トリルアミノ) ニコチナート

【化 2 4 9】

40



【 0 7 0 3】

ねじぶたの付いたバイアルに D M F (9 7 4 8 μ L) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シア

50

ノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (500 mg、1.657 mmol)、(3 R, 4 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジアミン塩酸塩 (303.0 mg、1.989 mmol)、及び DIPEA (868 μ L、4.97 mmol) を添加した。得られた黄色懸濁液、塩基を添加して溶液として、50 で 12 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、及び、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥し、及び濃縮し、黄色の油状物を得、これは表題化合物を含んだ (350 mg、55.4%)。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。[M+H]C₂₀H₂₃N₅O₃ における計算値 382；実測値、382。

【0704】

10

B. 6 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【0705】

50 mL の丸底フラスコに DCM (4195 μ L) 及び HOAc (1049 μ L) 中のメチル 6 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート及びメチル 6 - ((3 R, 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (m - トリルアミノ) ニコチナート (100 mg、0.262 mmol) 及び酸化白金 (IV) (11.91 mg、0.052 mmol) の混合物を添加した。容器を排気させ、水素 (1 気圧) で充填し、混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を DCM (10 mL) 及び MeOH (20 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、残渣まで濃縮し、これを DCM (50 mL) で希釈した。炭酸カリウム (217 mg、1.573 mmol) を添加し、混合物を室温で 12 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、残渣まで濃縮し、DMF 及び MeOH (1 / 1、3 mL) の混合物で希釈し、及び分取 HPLC で精製した。適切な異性体ピークを回収し、凍結乾燥し、表題化合物の TFA 塩を淡灰色の固体として得た (20.3 mg、21.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.92 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.95 (br s, 3 H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 4.20 - 4.32 (m, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 2 H), 3.76 (br s, 1 H), 3.53 - 3.72 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99 (qd, J=12.6, 4.7 Hz, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H)。[M+H]C₁₉H₂₃N₅O₂ における計算値 354；実測値、354。

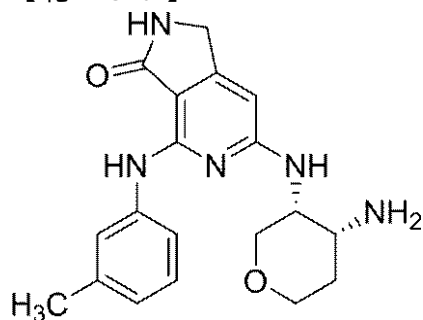
20

30

【0706】

実施例 86：6 - ((3 R, 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化250】



40

【0707】

実施例 85 と同様の方法で、表題化合物の TFA 塩を調製し、6 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オンの代わりに 6 - ((3 R, 4

50

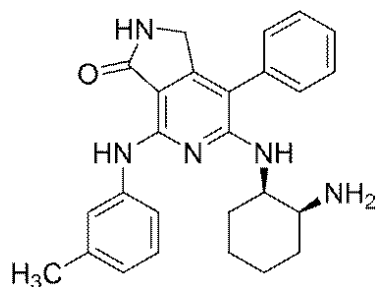
R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2 H) - オンに対応する画分を収集した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.91 (s, 1 H), 7.94 - 8.15 (m, 4 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.84 - 3.95 (m, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 1 H), 3.62 (dd, J=11.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.50 (td, J=11.2, 2.4 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₂₃N₅O₂における計算値354; 実測値、354。

【0708】

10

実施例 87: tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (3 - オキソ - 7 - フェニル - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化251】



20

【0709】

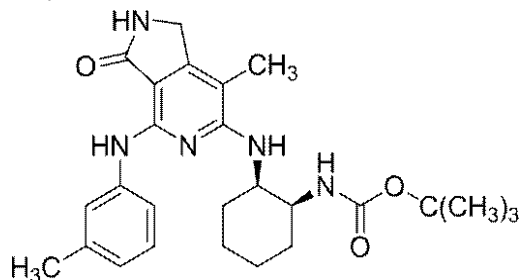
tert - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラートの代わりにフェニルボロン酸を用いて、実施例 82 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.03 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.72 (br s, 3 H), 7.51 (d, J=4.5 Hz, 6 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.33 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 4.17 - 4.27 (m, 1 H), 4.04 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.76 (br s, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.59 - 1.85 (m, 4 H), 1.37 - 1.59 (m, 4 H)。[M+H]⁺C₂₆H₂₉N₅O₃における計算値428; 実測値、428。

30

【0710】

調製 40: tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート

【化252】



40

【0711】

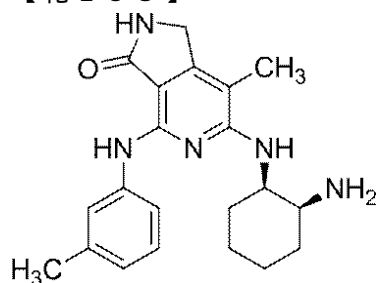
炉乾フラスコにジオキサン (1959 μL) 及び水 (196 μL) 中の tert - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - ブロモ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート (40 mg, 0.075 mmol)、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5,

50

2, 4, 6 - トリオキサトリボリナン (20.99 μ L、0.151 mmol)、及び炭酸カリウム (31.3 mg、0.226 mmol) を添加した。得られた黄褐色溶液を窒素で5分間脱気した。パラジウムクロリド (dppf) (5.52 mg、7.54 μ mol) を添加し、混合物をさらに2分脱気した。容器にキャップをし、反応混合物を100で攪拌しながら一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (5 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、表題化合物を褐色粘着性の油状物として得、これを精製することなく用いた (45 mg)。[M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ における計算値466；実測値、466。

【0712】

実施例 88：6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (m - トリルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン
【化253】



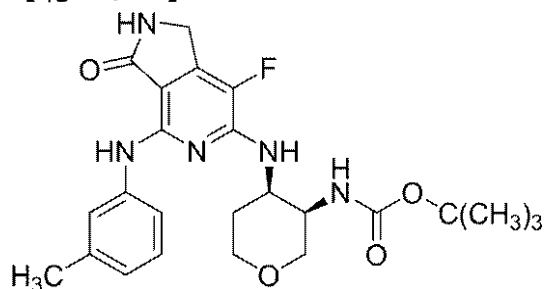
【0713】

tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (7 - クロロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートの代わりに tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (7 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートを用いて、実施例 75 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (br s, 3H), 7.48 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (d, J=9.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.79 (m, 4H), 1.39 - 1.55 (m, 2H)。[M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ における計算値366；実測値、366。

【0714】

調製 41：tert - ブチル (3R, 4R) - 4 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルバマート

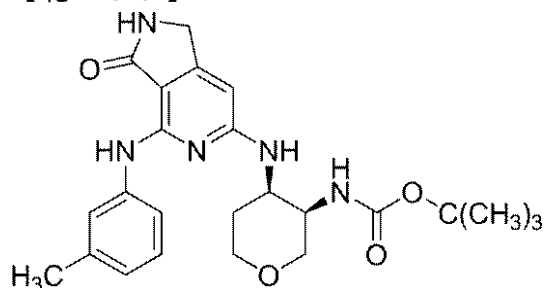
【化254】



【0715】

A. tert - ブチル (3R, 4R) - 4 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルバマート

【化 2 5 5】



【 0 7 1 6】

10

DCM (368 μ L) 中の 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (13.0 mg、0.037 mmol) の懸濁液に、Et₃N (6.05 μ L、0.043 mmol) 及びジ - tert - ブチルジカルボナート (Boc 無水物) (39.0 μ L、0.039 mmol) を添加した。懸濁液を 5 分間超音波処理し、次いで、室温で 12 時間撹拌した。溶液を DCM (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、表題化合物を薄黄色残渣として得、さらに精製することなく用いた (15.2 mg、91%)。[M+H]⁺C₂₄H₃₁N₅O₄ における計算値 454；実測値、454。

【 0 7 1 7】

20

B. tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート

【 0 7 1 8】

ねじぶたの付いたバイアルに DCM (335 μ L) 及び MeOH (335 μ L) 中の tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - (3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート (15.2 mg、0.034 mmol) 及び SELECTFLUOR (登録商標) (11.87 mg、0.034 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、EtOAc (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、水 (5 mL)、及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を回収し、残渣まで濃縮し、分取 HPLC で精製した。適切な画分を回収し、及び濃縮し、表題化合物の TFA 塩を無色残渣として得た (4.2 mg、26.6%)。[M+H]⁺C₂₄H₃₀FN₅O₄ における計算値 472；実測値、472。

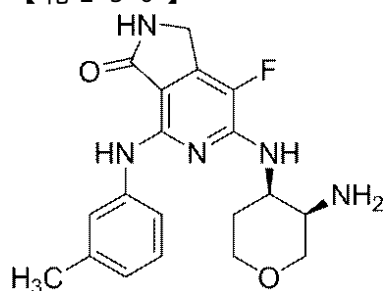
30

【 0 7 1 9】

実施例 89：6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (m - トリルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 5 6】

40



【 0 7 2 0】

4 M HCl - ジオキサン (2 mL) 中の tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ

50

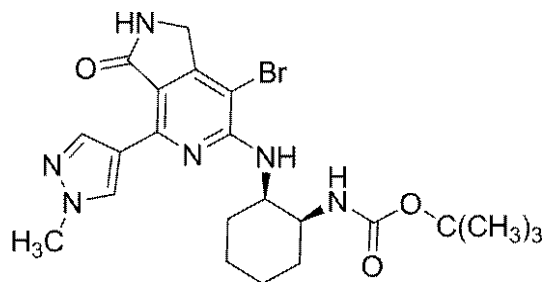
[3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート (4 . 5 m g 、 9 . 5 4 μ m o l) の溶液を 0 . 5 時間室温で撹拌した。反応混合物を残渣まで濃縮し、これを D M F (1 m L) で希釈し、分取 H P L C で精製した。適切な画分を回収し、凍結乾燥し、表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た (2 . 6 m g 、 7 3 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.81 (s , 1 H) , 8.25 (s , 1 H) , 7.57 (s , 1 H) , 7.40 (d , J=8.1 Hz , 1 H) , 7.04 - 7.28 (m , 2 H) , 6.79 (d , J=7.3 Hz , 1 H) , 6.62 - 6.76 (m , 2 H) , 4.26 - 4.46 (m , 3 H) , 3.85 - 3.96 (m , 2 H) , 2.32 (s , 3 H) , 1.94 - 2.13 (m , 1 H) , 1.59 - 1.70 (m , 1 H) , 1.07 - 1.28 (m , 4 H) 。 [M+H]⁺C₁₉H₂₂FN₅O₂における計算値372 ; 実測値、372。

【 0 7 2 1 】

10

調製 4 2 : t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

【 化 2 5 7 】



20

【 0 7 2 2 】

丸底フラスコに D C M (3 0 m L) 中の t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (1 2 4 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l) を添加した。得られた白色懸濁液をすべての出発物質が溶解するまで撹拌しながらヒートガンで加熱した。溶液を 0 に冷却し、撹拌しながら、1 - ブロモピロリジン - 2 , 5 - ジオン (5 1 . 7 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l) を添加した。反応混合物を室温まで温め、30 分間撹拌した。D C M 溶液 (2 0 m L) で希釈し、N a H C O ₃ 飽和水溶液 (2 0 m L) 、水 (2 0 m L) 、及びブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機層を回収し、オレンジ色の固体まで濃縮し、これを E t ₂ O (5 m L) で処理した。溶液を 5 分間何もせずそのままにした後、固体が沈殿し始めた。混合物を 1 時間放置し、次いで、濾紙を通して濾過した。固体を E t ₂ O (5 m L) で洗浄し、回収し、表題化合物を黄褐色固体として得た (1 3 7 . 3 m g 、 9 3 %) 。 [M+H]⁺C₂₂H₂₉BrN₆O₃における計算値505 ; 実測値、505。

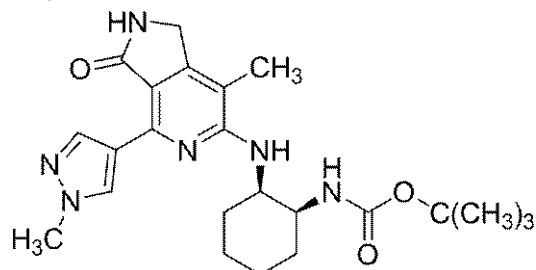
30

【 0 7 2 3 】

調製 4 3 : t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

40

【 化 2 5 8 】



【 0 7 2 4 】

t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ブロモ - 3 - オキソ - 4 - (m - トリル

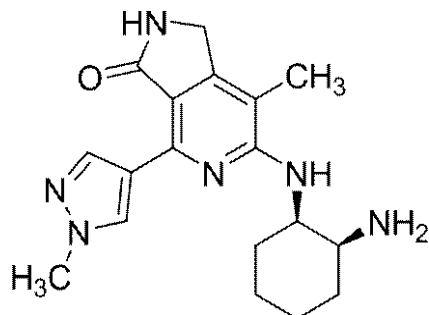
50

アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートの代わりに *tert* - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートを用いて、調製 40 と同様の方法で表題化合物を調製した。[M+H] $C_{23}H_{32}N_6O_3$ における計算値 441; 実測値、441。

【 0 7 2 5 】

実施例 90 : 6 - ((1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 2 5 9 】



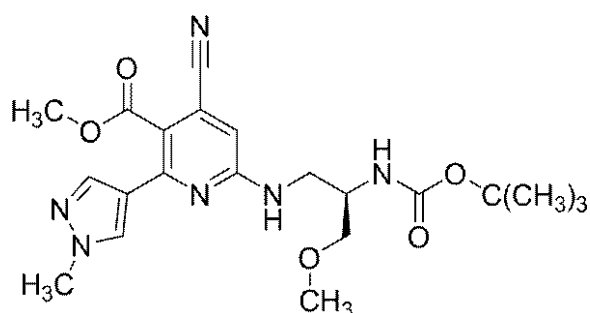
【 0 7 2 6 】

tert - ブチル (3 R, 4 R) - 4 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (*m* - トリルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマートの代わりに *tert* - ブチル (1 S, 2 R) - 2 - (7 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマートを用いて、実施例 89 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.87 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.71 (br s, 3 H), 5.71 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.91 (br s, 3 H), 3.71 (br s, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.77 - 1.93 (m, 3 H), 1.69 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 1.40 - 1.53 (m, 2 H)。 [M+H] $C_{18}H_{24}N_6O$ における計算値 341; 実測値、341。

【 0 7 2 7 】

調製 44 : (R) - メチル 6 - (2 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ニコチナート

【 化 2 6 0 】



【 0 7 2 8 】

ねじふたの付いたバイアルに DMF (308 μ L) 中のメチル 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ニコチナート (115 mg、0.416 mmol)、(R) - *tert* - ブチル 1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イルカルバマート (93 mg、0.457 mmol)、及び DIPEA (87 μ L、0.499 mmol) を添加した。得られた黄色溶液を 12 時間 45 で攪拌し、次いで 50

10

20

30

40

50

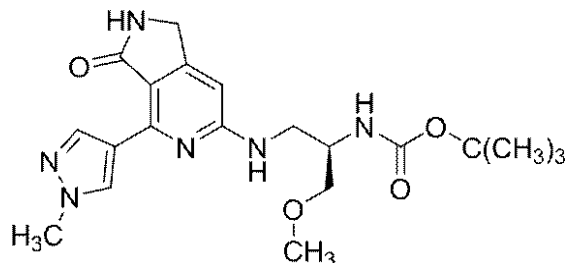
6 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を回収し、及び Na₂SO₄ で乾燥させ、及び黄色の油状物まで濃縮した。濃縮物を標準相カラムクロマトグラフィーにより EtOAc 及びヘキサン (50 ~ 100 % EtOAc 勾配) で溶出して精製し、表題化合物を薄黄色残渣として得た (36.5 mg、20%)。[M+H]⁺C₂₁H₂₈N₆O₅ における計算値 445；実測値、445。

【0729】

調製 45：(R)-tert-ブチル 1-メトキシ-3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)プロパン-2-イルカルバマート

10

【化 261】



【0730】

(R)-メチル 6-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシプロピルアミノ)-4-シアノ-2-(m-トリルアミノ)ニコチナート (84.5 mg、0.180 mmol) の代わりに (R)-メチル 6-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシプロピルアミノ)-4-シアノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチナートを用いて、調製 34 と同様の方法で表題化合物を調製した。[M+H]⁺C₂₀H₂₈N₆O₄ における計算値 417；実測値、417。

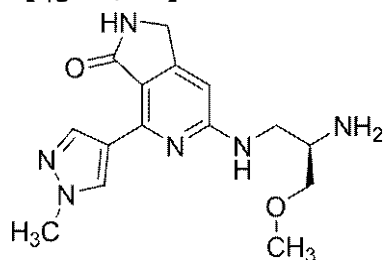
20

【0731】

実施例 91：(R)-6-(2-アミノ-3-メトキシプロピルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 262】

30



【0732】

tert-ブチル (3R,4R)-4-(7-フルオロ-3-オキソ-4-(m-トリルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルバマートの代わりに (R)-tert-ブチル 1-メトキシ-3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)プロパン-2-イルカルバマートを用いて、実施例 89 と同様の方法で表題化合物の TFA 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 - 3.60 (m, 5H), 3.33 (s, 3H)。[M+H]⁺C₁₅H₂₀N₆O₂ における計算値 317；実測値、317。

40

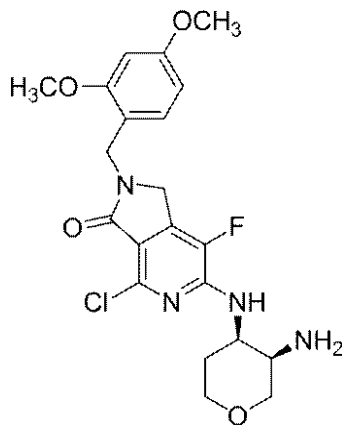
【0733】

調製 46：6-((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

50

アミノ) - 4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 6 3】



10

【 0 7 3 4 】

A C N (3 0 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (2 . 5 g 、 6 . 7 4 m m o l) 、 (3 R , 4 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 - ジアミン (0 . 7 1 1 g 、 6 . 1 2 m m o l) 、 及び D I P E A (5 . 3 5 m L 、 3 0 . 6 m m o l) の混合物を密閉管中で 8 5 ° で 3 日間攪拌した。さらに (3 R , 4 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 - ジアミン (0 . 3 5 6 g 、 3 . 0 6 m m o l) 及び D I P E A (2 . 1 4 m L 、 1 2 . 2 m m o l) を添加し、混合物を 1 0 0 ° で一晩加熱した。混合物を濃縮し、分取 H P L C で精製した。所望の位置異性体に対応する画分を回収し、表題化合物を得た (2 6 5 m g 、 9 . 6 0 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.64-1.65 (m , 1 H) , 1.80-1.82 (s , 1 H) , 3.40 (td, J=11.47, 2.44 Hz, 1 H) , 3.53 (dd, J=11.23, 1.95 Hz, 1 H) , 3.67 (dd, J=11.47, 2.20 Hz, 1 H) , 3.71-3.73 (m , 1 H) , 3.75 (s , 3 H) , 3.77-3.79 (m , 1 H) , 3.81 (s , 3 H) , 4.09-4.11 (m , 1 H) , 4.33 (s , 2 H) , 4.50 (s , 2 H) , 6.48 (dd, J=8.30, 2.44 Hz, 1 H) , 6.58 (d, J=2.44, 1 H) , 6.90 (br s , 1 H) , 7.06 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$ における計算値 451 ; 実測値、451。

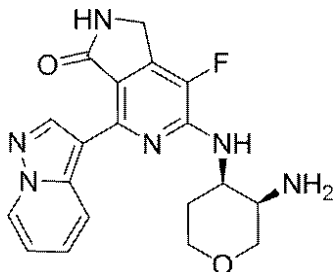
20

30

【 0 7 3 5 】

実施例 9 2 : 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 6 4】

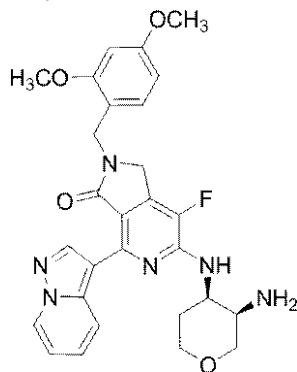


40

【 0 7 3 6 】

A . 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 6 5】



10

【0 7 3 7】

攪拌棒付き 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (2 mL)、及び NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 mL) 中のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド (11.68 mg、0.017 mmol)、6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-4-クロロ-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン (75 mg、0.166 mmol)、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルボロン酸 (135 mg、0.832 mmol) を添加した。混合物を Biotage Initiator の電子レンジ 120 で 30 分間加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物を得た (89 mg、100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.82-1.84 (m, 1 H), 2.10-2.12 (m, 1 H), 3.68-3.72 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92-3.95 (m, 1 H), 4.01-4.02 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.55-4.58 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 6.50 (dd, J=8.30, 1.95 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=2.44, 1 H), 7.04-7.08 (m, 2 H), 7.16 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 8.37 (d, J=9.27 Hz, 1 H), 8.79 (d, J=6.83 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₈H₂₉FN₆O₄ における計算値 533; 実測値、533。

20

【0 7 3 8】

B. 6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-4-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン

30

【0 7 3 9】

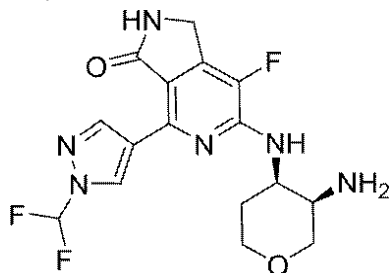
攪拌棒つき 25 mL の丸底フラスコに TFA (5 mL) 中の 6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-4-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン (85 mg、0.160 mmol) を添加した。混合物を 60 で 1.5 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物の TFA 塩を白色固体として得た (27 mg、44.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.83-1.85 (m, 1 H), 2.12-2.14 (m, 1 H), 3.65-3.73 (m, 2 H), 3.81-3.82 (m, 1 H), 3.93-3.95 (m, 1 H), 4.01-4.03 (m, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.53-4.55 (m, 1 H), 7.04 (t, J=6.83 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=8.05 Hz, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 8.36-8.42 (m, 2 H), 8.78 (d, J=6.83 Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₉H₁₉FN₆O₂ における計算値 383; 実測値、383。

40

【0 7 4 0】

実施例 93: 6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 6 6】



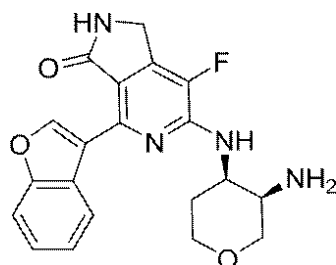
【 0 7 4 1】

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルボロン酸の代わりに1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イルボロン酸を用いて、実施例92と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.75-1.77 (m, 1 H), 2.09-2.12 (m, 1 H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.76-3.77 (m, 1 H), 3.88-3.98 (m, 3 H), 4.44 (d, J=6.35 Hz, 2 H), 4.54-4.55 (m, 1 H), 7.17 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₇F₃N₆O₂における計算値383; 実測値、383。

【 0 7 4 2】

実施例94: 6-((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-4-(ベンゾフラン-3-イル)-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 6 7】



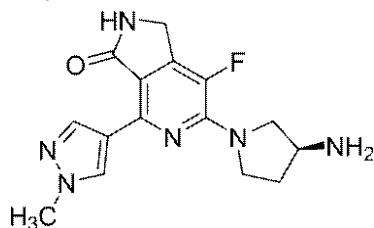
【 0 7 4 3】

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルボロン酸の代わりにベンゾフラン-3-イルボロン酸を用いて、実施例92と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.84-1.88 (m, 2 H), 3.68-3.73 (m, 1 H), 3.76-4.02 (m, 4 H), 4.47 (s, 2 H), 4.58-4.59 (m, 1 H), 7.25 (d, J=6.35 Hz, 1 H), 7.40-7.42 (m, 2 H), 7.67-7.69 (m, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 8.33 (d, J=9.76 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₀H₁₉FN₄O₃における計算値383; 実測値、383。

【 0 7 4 4】

実施例95: (S)-6-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 6 8】



【 0 7 4 5】

A. (S)-tert-ブチル1-(4-クロロ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジ

10

20

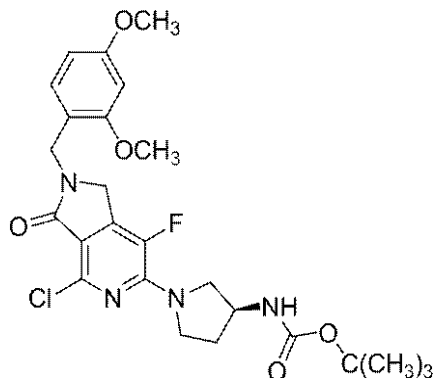
30

40

50

ン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イルカルバマート

【化 2 6 9】



10

【0 7 4 6】

4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン (300 mg、0.808 mmol) 及び (S) - tert - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバマート (301 mg、1.616 mmol) を含有する管を ACN (4 mL) に溶解し、密封し、100 で2日間加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (20 mL) に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、粗生成物を得、これを分取 HPLC で精製した。純画分を回収し、蒸発させ、表題化合物を得た (235 mg、55.8%)。[M+H]⁺C₂₅H₃₀ClFN₄O₅ における計算値 521; 実測値、521。

20

【0 7 4 7】

B. (S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【0 7 4 8】

(S) - tert - ブチル 1 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イルカルバマート (225 mg、0.43 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 (145 mg、0.695 mmol)、及びジオキサン (5 mL) に分散させた PdCl₂ (PPh₃) を充填した 30 mL の管に、2N Na₂CO₃ (0.5 mL) を添加した。管を密封し、85 で4時間加熱した。混合物を、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) の中に抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて残渣を得た。これを TFA (1 mL) で処理し、85 で1時間加熱し、保護基を除去した。TFA を蒸発させ、混合物を DMSO (8 mL) に溶解し、分取 HPLC で精製した。純画分を回収し、最小体積まで蒸発させ、凍結乾燥し、表題化合物の TFA 塩を薄黄色固体として得た (46 mg、27.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.05 - 2.39 (m, 3 H), 3.75 - 4.04 (m, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 8.02 (br s, 2 H), 8.26 (d, J=0.51 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H);)。[M+H]⁺C₁₅H₁₇FN₆O における計算値 317; 実測値、317。

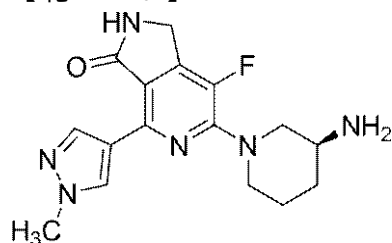
30

40

【0 7 4 9】

実施例 96: (S) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 2 7 0】



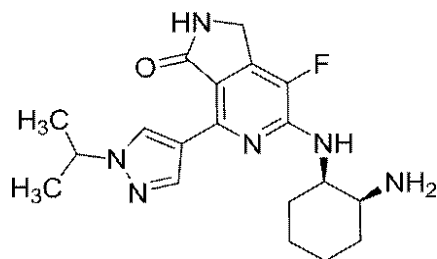
【 0 7 5 0】

(S) - tert - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバマートの代わりに (S) - tert - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバマートを用いて、実施例 9 5 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.61 (m, 2 H), 1.83 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 2.03 (br s, 1 H), 2.53 - 2.55 (m, 2 H), 3.16 - 3.35 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 4.33 (m, 1H), 4.39 (s, 2 H), 8.04 (br s, 3 H), 8.36 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H)。[M+H]⁺ C₁₆H₁₉FN₆Oにおける計算値331; 実測値、331。

【 0 7 5 1】

実施例 9 7 : 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 2 7 1】



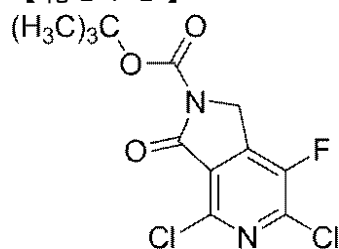
【 0 7 5 2】

1 - (ジフルオロメチル) - 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 - ピラゾールの代わりに 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) - 1H - ピラゾールを用いて、実施例 6 2 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.14 - 1.33 (m, 6 H), 1.47 - 1.64 (m, 8 H), 1.76 (br. s., 2 H), 1.94 - 2.01 (m, 2 H), 3.86 (br. s., 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.53 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H)。[M+H]⁺ C₁₉H₂₅FN₆Oにおける計算値373; 実測値、373。

【 0 7 5 3】

調製 4 7 : tert - ブチル 4, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 2 (3H) - カルボキシレート

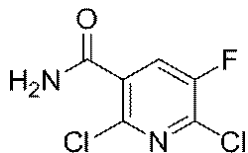
【化 2 7 2】



【 0 7 5 4】

A . 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド

【化 2 7 3】



【0 7 5 5】

オーバーヘッドスターラー、還流冷却器、及び N_2 インレット/アウトレットを備えた 12 L の 3 口丸底フラスコに、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノニトリル (2.0 kg、1.0 eq) を充填した。濃硫酸 (4.93 L) を添加し、混合物を室温でほとんどの褐色固体が溶解するまで撹拌した。次に、反応混合物を 65 で 1 時間撹拌した。濃褐色溶液を氷浴を用いて 10 より低い温度まで冷却した。反応混合物を 50 L の丸底フラスコに添加し、これに脱イオン水 (24.7 L) を容れ、ぜん動ポンプを用いて、10 より低い温度に冷却した。反応混合物を 2.3 時間にわたって水に添加し、反応停止処理し、混合物の内部温度を 21 以下に保持した。反応スラリーをシャークスキン濾紙を付けたブフナー漏斗を通して濾過し、50 L の RBF を水 (3 × 4 L) ですすぎ、すすいだ物を用いてケーキ状濾過物を洗浄した。ケーキ状濾過物を 50 分間調節し、乾燥トレイに移し、高真空中で 40 ~ 50 で 24 時間、次いで、20 ~ 25 18 時間で乾燥し、表題化合物をベージュ色の固体として得た (896.4 g、82%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.94 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H)。[M+H] $C_6H_3Cl_2FN_2O$ における計算値 209; 実測値、209。

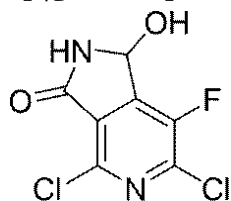
10

20

【0 7 5 6】

B. 4, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 7 4】



【0 7 5 7】

オーバーヘッドスターラー、温度プローブ、及び N_2 インレット/アウトレットを備えた 22 L の多口 RBF を N_2 圧下で LiHMDS (10.65 L、2.5 eq) で充填した。橙色溶液を 0 より低い温度まで氷/ブライン浴を用いて冷却した。引き続いて、分離型 12 L の RBF を 2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (890 g、1.0 eq)、無水 THF (6.0 L)、及び無水 DMF (1.0 L、3.0 eq) で充填した。得られた溶液をぜん動ポンプで LiHMDS 溶液に 1 時間にわたって添加し、これを 5 以下の内部温度で保持した。12 L のフラスコを THF (1.6 L) ですすぎ、すすいだ物を反応混合物に移した。混合物を 5 より低い温度で 1 時間撹拌し、反応物を予め冷却した 2 N HCl 水溶液に、混合物の温度を 22 以下に保持する速度で、ぜん動ポンプを用いて添加した。反応停止処理に続いて、IPAc (14 L) を添加し、混合物を 10 分間撹拌した。2 相の混合物分離して、有機層を室温で一晩カルボイに貯えた。次いで有機層を水 (8.9 L) で洗浄し、減圧下で約 4.5 L の体積まで濃縮した。次の日、蒸留を続けた。酢酸イソプロピル (16 L) をスラリーに添加し、約 4.5 L の物質が残るまで蒸留を続けた。淡白色スラリーを 50 L の多口 RBF に移し入れ、それに 45 分間にわたってぜん動ポンプを用いてヘプタン (18 L) を充填した。得られたスラリーを室温で一晩撹拌し、次いで、シャークスキン濾紙を付けたブフナー漏斗を通して濾過した。ケーキ状濾過物をヘプタン (2 × 4.5 L) で洗浄し、次いで、高真空中で室温で 24 時間乾燥し、表題化合物を得た (913.0 g、90%)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 6.11 (dd, J=9.3 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。[M+H] $C_7H_3Cl_2FN_2O_2$ における計算値 237; 実測値、237。

30

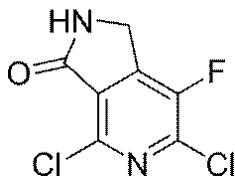
40

50

【 0 7 5 8 】

C , 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 2 7 5 】



【 0 7 5 9 】

オーバーヘッドスターラー、還流冷却器、及び N_2 インレット / アウトレットを備え、すべてのガラス又は P T F E - コートされた部分を有する 2 L の 3 口 R B F を、引き続いて 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (9 0 8 g)、D C M (4 . 5 5 L)、及び T F A (3 . 4 6 L、1 1 . 7 6 e q) で充填した。攪拌を開始し、 Et_3SiH (3 . 0 5 L、4 . 9 7 e q) を添加した。濁った混合物を加熱還流し、得られた透明溶液を還流条件下で 2 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、一晚攪拌した。橙色溶液を氷浴を用いて 1 0 より低い温度で冷却した。メチル t e r t - ブチルエーテル (1 4 . 0 L) をぜん動ポンプ用いて 1 時間以内で添加した。得られたスラリーを 1 0 より低い温度で 1 時間攪拌し、次いで、粗いガラスフリットロートを通して濾過した。ケーキ状濾過物 M T B E (2 × 4 L) で洗浄した。固体を高真空下で室温で 1 9 時間乾燥し、表題化合物を得た (8 0 2 g、9 4 %)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.55 (s, 2 H) , 9.15 (s, 1 H)。[M+H] $C_7H_3Cl_2FN_2O$ における計算値 221 ; 実測値、221。

【 0 7 6 0 】

D . t e r t - ブチル 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート

【 0 7 6 1 】

1 2 L の 3 口 R B F を 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (7 4 5 . 0 g、1 . 0 e q)、D C M (3 . 0 L)、 Et_3N (9 4 0 m L、2 . 0 e q)、及び D M A P (2 0 . 5 9 g、0 . 0 5 e q) で充填した。ジ - t e r t - ブチルジカルボナート (8 8 2 . 8 g、1 . 2 e q) を含有する分離型 2 L のフラスコに D C M (0 . 7 5 L) を添加し、及び得られた透明溶液を反応混合物にぜん動ポンプを用いて 2 0 分間にわたって滴下した。2 L のフラスコを D C M (0 . 7 5 L) ですすぎ、及びすすいだ物を反応混合物に添加し、これを室温で 2 8 分間攪拌した。エタノール (7 . 5 L) を添加し、混合物を減圧下で約 4 . 5 L の体積まで濃縮した。第 2 の $EtOH$ (7 . 5 L) の体積を混合物に添加し、約 4 . 5 L の物質が残るまで蒸留を続けた。得られたスラリーを 1 5 ~ 2 0 で 1 0 分間攪拌した。次いで、ブフナー漏斗を通して濾過した。ケーキ状濾過物を $EtOH$ (3 × 1 . 5 L) で洗浄し、高真空下で室温で一晩乾燥し、表題化合物を桃色固体 (8 7 3 g、収率 8 1 %) として得た。 1H (3 00 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.61 (s, 9 H) , 4.82 (d, J=0.9 Hz, 2 H) , ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) ppm -128.36. [M-H] $C_{12}H_{11}Cl_2FN_2O_3$ における計算値 319 ; 実測値、319。

【 0 7 6 2 】

実施例 9 8 : 7 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

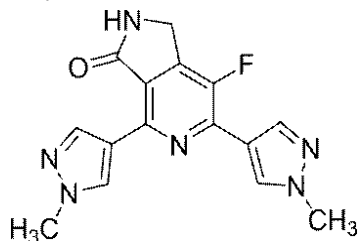
10

20

30

40

【化 2 7 6】



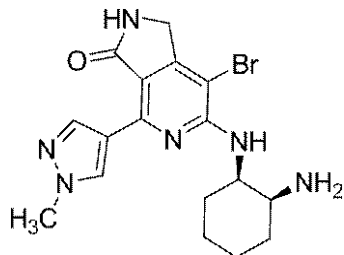
【 0 7 6 3】

ジオキサン (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート (30 . 0 mg、0 . 093 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) - 1 H - ピラゾール (19 . 4 mg、0 . 093 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (3 . 42 mg、0 . 003 mmol)、トリクロヘキシルホスフィン (3 . 90 mg、0 . 001 mmol) 及びリン酸カリウム (35 . 7 mg、0 . 168 mmol) の混合物及び脱イオン水 (0 . 3 mL) を電子レンジで 120 で 20 分間加熱した。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物の TFA 塩を薄黄色固体として得た (4 . 1 mg、14 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.92 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₅H₁₃FN₆O における計算値 313 ; 実測値、313。

【 0 7 6 4】

実施例 99 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 7 7】



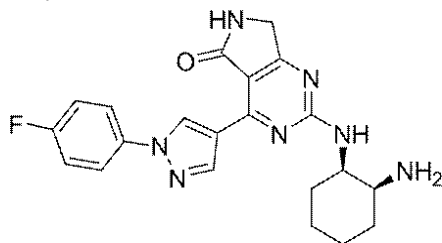
【 0 7 6 5】

HCl - ジオキサン (999 μL、4 . 00 mmol) 中の *tert*-ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (7 - ブロモ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (10 mg、0 . 020 mmol) の溶液を室温で 2 時間撹拌した。混合物を残渣まで濃縮し、Et₂O (3 mL) で希釈し、超音波処理し、白色沈殿物を得、これを濾過し、凍結乾燥器で一晩乾燥し、表題化合物の HCl 塩を白色固体として得た (1 . 8 mg、21 %)。[M+H]⁺C₁₇H₂₁BrN₆O における計算値 406 ; 実測値、406。

【 0 7 6 6】

実施例 100 : 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 - オン

【化 2 7 8】



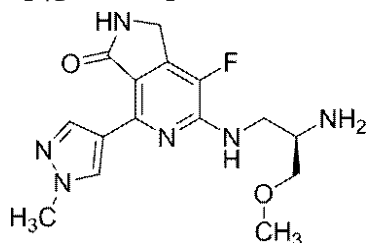
【 0 7 6 7】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルボロン酸を用いて、実施例 1 4 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.43 (br s, 2 H), 1.55 - 1.98 (m, 6 H), 4.10 - 4.35 (m, 2 H), 4.34 - 4.70 (m, 1 H), 7.43 (t, J=8.79 Hz, 2 H), 7.65 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.68 - 7.83 (m, 3 H), 7.87 (br s, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.58 - 9.00 (m, 1 H), 9.62 - 9.86 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₂₁H₂₂FN₇O における計算値 408 ; 実測値、408。

【 0 7 6 8】

実施例 1 0 1 : (R) - 6 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c]

【化 2 7 9】



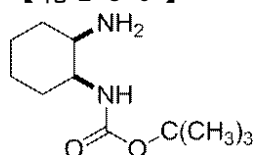
【 0 7 6 9】

2 0 m L の丸底フラスコに D C M (4 7 3 μ L) 及び M e O H (4 7 3 μ L) 中の (R) - t e r t - ブチル 1 - メトキシ - 3 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) プロパン - 2 - イルカルバマート (1 9 . 7 m g , 0 . 0 4 7 m m o l) 及び S E L E C T F L U O R (登録商標) (2 1 . 7 8 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) を添加した。得られた黄色溶液を室温で 3 時間攪拌し、残渣まで濃縮し、これを 4 N H C l - ジオキサン (2 m L) に溶解した、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、D M F (1 m L) 溶解し、分取 H P L C で精製し、表題化合物の T F A 塩を得た。[M+H]⁺C₁₅H₁₉FN₆O₂ における計算値 335 ; 実測値、335。

【 0 7 7 0】

調製 4 8 : シス - t e r t - ブチル 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート

【化 2 8 0】



【 0 7 7 1】

A . トランス - t e r t - ブチル 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバマート

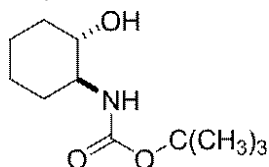
10

20

30

40

【化 2 8 1】



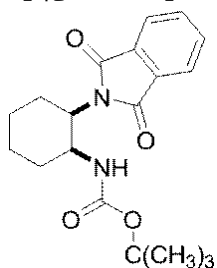
【0 7 7 2】

EtOAc (75 mL) 中のトランス - 2 - アミノヘキサノール塩酸塩 (15.0 g、98.92 mmol) の攪拌したスラリーに、水 (150 mL) 中の NaOH (9.1 g、0.227 mol) の溶液を添加した。EtOAc (75 mL) のジ - tert - ブチルジカルボナート (25.9 g、118.70 mmol) の溶液を一部添加し、混合物を 45 まで加熱し、16 時間攪拌した。相を分離して、水相を EtOAc (60 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (45 mL) で洗浄し、相を分離した。有機相を大気圧で溶液の約 75 mL が残るまで蒸留した。ヘプタン (90 mL) を添加し、溶液を溶液の約 75 mL が残るまで蒸留した。ヘプタン (150 mL) を添加し、混合物を 98 ~ 100 まで加熱した。加熱を止め、混合物を室温まで放冷した。純生成物の種を 70 で添加し、結晶化が約 65 で起こった。一度スラリーが室温に達したら、混合物を約 5 まで冷却し、30 分間攪拌した。固体を、濾過し、ヘプタン (2 x 45 mL) で洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色結晶の固体として得た (19.6 g、92%)。

【0 7 7 3】

B. シス - tert - ブチル 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) シクロヘキシルカルバマート

【化 2 8 2】



【0 7 7 4】

トルエン : THF (15 mL) が 2 : 1 の混合物中のトランス - tert - ブチル 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバマート (1.00 g、4.64 mmol)、PPh₃ (1.34 g、5.10 mmol) 及びフタルイミド (1.50 g、10.20 mmol) の攪拌したスラリーに、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.0 mL、5.10 mmol) 1 時間にわたって滴下した。いったん添加が完成したら、混合物を約 0 で 7 時間攪拌し、次いで、ゆっくりと 7 まで 14 時間にわたって温めた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色の油状物として得た (3.90 g)。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【0 7 7 5】

C. シス - tert - ブチル 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート

【0 7 7 6】

粗シス - tert - ブチル 2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) シクロヘキシルカルバマート (3.90 g) をトルエン (20 mL) に溶解し、丸底フラスコに充填した。ヒドラジン水和物 (0.70 mL) を添加し、混合物を 80 まで 2 時間加熱し、TLC 分析が反応の完成を示した。反応物を室温まで冷却し、固体を濾過し、トルエン (2 x 5 mL) で洗浄した。濾液を、2 N NaOH 水溶液 (10 mL) で洗浄し、相を分離した。水相をトルエン (2 x 5 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を 10 % HOAc 水溶液 (2 x 10 mL) で洗浄した。合わせた水溶液の洗浄物を 2 N NaOH 水溶液 (13 mL) で塩基性にし、生成物を IPAc (2 x 10 mL) で抽出し、合わせた有

10

20

30

40

50

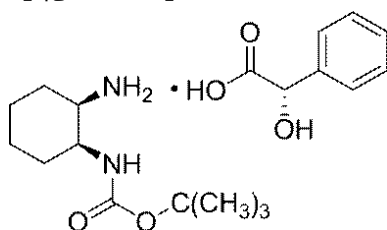
機抽出物を水 (5 m L) で洗浄した。有機相を濃縮乾固し、0.78 g の粗生成物を得た。油状物を I P A c (12 m L) に再溶解し、約 75 °C まで加熱し、マレイン酸 (423 m g) を添加した。固体の沈殿がすぐに起こり、濃混合物を I P A c (5 m L) で希釈した、スラリーを室温まで冷却し、20 分間静置した。固体を濾過し、I P A c (10 m L) で洗浄し、乾燥して、表題化合物のマレイン酸塩を白色結晶性固体として得た (730 m g 、 44 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.34-1.42 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.50-1.64 (m, 6 H), 3.22 (m, 1 H), 3.83 (br s, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 6.86 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.68 (br s, 3 H)。

【 0777 】

調製 49 : *tert*-ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート , (S) - マンデル酸塩

10

【 化 283 】

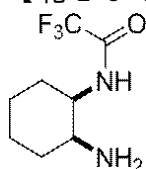


【 0778 】

A . シス - N - (2 - アミノシクロヘキシル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

20

【 化 284 】



【 0779 】

シス - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (5.00 g 、 43.9 mmol 、 1.00 eq) をオーバーヘッドスターラー及びサーモカップルを備えた 250 m L の 3 口の丸底フラスコに充填した。エタノール (50 m L) を添加し、溶液を氷 - ブライン浴を用いて 0 °C より低い温度まで冷却した。EtOH (25 m L) 中のエチルトリフルオロアセタート (6.23 g 、 1.00 eq) の溶液をシリンジポンプを用いて 1 時間にわたって添加した。いったん添加が完成したら、冷却浴を除去し、溶液をゆっくりと室温まで温め、3.5 時間攪拌し、EtOH の表題化合物を得た。全溶液 (約 82 m L) の半分 (41 m L 、 約 21.9 mmol) を次の工程に持ち越した。

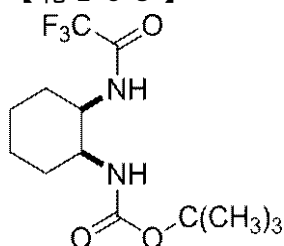
30

【 0780 】

B . シス - *tert*-ブチル 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) シクロヘキシルカルバマート

【 化 285 】

40



【 0781 】

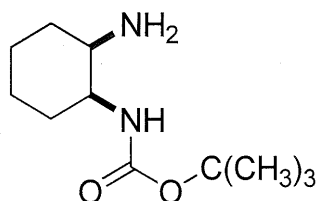
EtOH (41 m L 、 21.9 mmol) 中のトリエチルアミン (3.1 m L 、 22.05 mmol 、 1.0 eq) をシス - N - (2 - アミノシクロヘキシル) - 2 , 2 , 2 -

50

トリフルオロアセトアミドの溶液に添加した。ジ - *tert* - ブチルジカルボナート (5 . 74 g、26 . 3 mmol、1 . 2 eq) 一部室温で添加した。氷浴を用いて適度の発熱をコントロールし、内部温度を 25 より低く保持した。いったん発熱がおさまったら、氷浴を除去し、混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOH 中の表題化合物を得た。

【0782】

C . シス - *tert* - ブチル 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート
【化286】



10

【0783】

EtOH (約 21 . 9 mmol) 中のシス - *tert* - ブチル 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) シクロヘキシルカルバマートの溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (50 %、10 g、0 . 125 mol、5 . 7 eq) を添加した。20 ~ 37 までの発熱が観察され微細な白色スラリーが形成された。反応混合物を一晩攪拌し、その間さらに固体が溶液から沈殿した。溶媒の体積を減圧下で約 10 から 15 mL まで濃縮し、次いで、IPA c (40 mL) 及び水 (30 mL) を添加し、透明な 2 相溶液を形成した。相を分離したあと、水相を IPA c (15 mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、水 (15 mL) で洗浄し、表題化合物を IPA c 中の粗ラセミ生成物として得た。

20

【0784】

D . *tert* - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート
【0785】

IPA c (70 mL、約 21 . 9 mmol) 中の粗シス - *tert* - ブチル 2 - アミノシクロヘキシルカルバマートを、ショート - パス蒸留ユニット、サーモカップル、及び攪拌棒を備えた 100 mL の 3 口 RBF に充填した。真空にし、溶液を加熱し、溶媒体積を体積が約 45 mL になるまで 43 ~ 44 で蒸留した (ラセミ生成物の理論粗収率と比較して 10 体積)。カールフィッシャー分析は 4 . 9 % の水の内容を示した。真空にし、溶液を 60 まで加熱した。溶液を次いでゆっくりと室温まで冷却し、*tert* - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマートの種、(S) - マンデル酸塩 (小スケール分解能実験から) を 5 間隔で添加した。冷却しながらすべての種を溶解したが、室温に達するまでそのままの状態だった。溶液を氷 - ブライン浴 (- 15) で 30 分間冷却した。溶液を再加熱し、続いて IPA c (40 mL) を添加し、真空下で 45 ~ 46 で約 45 mL の体積まで再蒸留した。反応物を室温まで冷却し、一晩攪拌した。固体を濾過し、IPA c (2 x 12 . 5 mL) で洗浄し、乾燥して、表題化合物の (S) - マンデル酸塩を白色固体として得た (2 . 21 g、28 %、98 % ee)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.24-1.30 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.35-1.64 (m, 6 H), 3.15 (m, 1 H), 3.71 (br s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 6.85-7.11 (br s, 3 H), 6 . 95 (br d, 1 H, J=7.5 Hz), 7.15 (m, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H)。

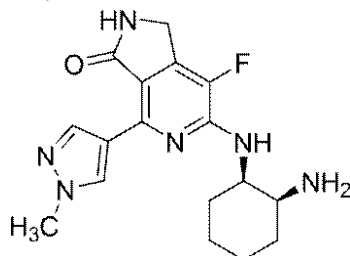
30

40

【0786】

実施例 102 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (HCl 塩)

【化 2 8 7】

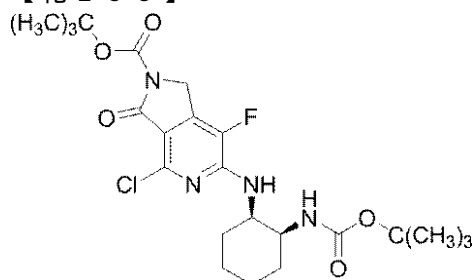


【 0 7 8 7】

A. tert - ブチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート

10

【化 2 8 8】



20

【 0 7 8 8】

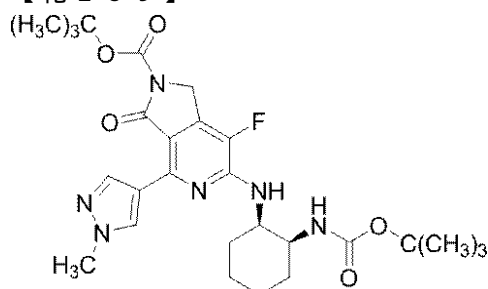
2 - プロパノール (7 2 m L) 中の tert - ブチル 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (1 2 . 5 g , 3 8 . 9 m m o l) の撹拌した懸濁液に、DMSO (1 2 . 0 0 m L) 及び DIPEA (8 . 8 4 m L , 5 0 . 6 m m o l) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (1 0 . 0 1 g , 4 6 . 7 m m o l) の溶液を添加した。反応混合物を 9 0 まで 1 6 時間加熱し、その時点でそれを 5 0 まで冷却し、水 (5 0 m L) を滴下し、沈殿物を得た。懸濁液を 5 0 で 1 時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。懸濁液を 5 0 まで 1 5 分間再度加熱し、室温まで、2 回以上のサイクルでさらに冷却した。固体を次いで濾過し、イソプロパノール (2 0 m L) で洗浄し、及びフィルター上で乾燥し、表題化合物を得た (9 . 5 3 8 g , 4 9 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 - 1.76 (br m, 26 H) , 3.83 (br s, 1 H) , 4.12 (br s, 1 H) , 4.72 (s, 2 H) , 6.71 (d, J=7.58 Hz, 1 H) , 7.22 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 。

30

【 0 7 8 9】

B. tert - ブチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート

【化 2 8 9】



40

【 0 7 9 0】

5 0 m L の 2 口の丸底フラスコを tert - ブチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (te

50

tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (520 mg、1.042 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) - 1 H - ピラゾール (282 mg、1.355 mmol)、炭酸カリウム (504 mg、3.65 mmol)、及び DMA (3 mL) で充填した。反応フラスコをさらに 1 , 1 - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムクロリド (21 mg、0.032 mmol) を添加して脱気した。N₂ 雰囲気下で、反応混合物を油浴中で 80 ° で 2.5 時間加熱し、次いで、室温まで放冷した。分離型 50 mL ナスフラスコに脱イオン H₂O (12 mL) を添加し、容器を氷 / 水浴で冷却した。水の内部温度が 2 ° に達したら、反応混合物を、内部温度を 10 ° 以下で保持する速度で、ナスフラスコに移した。添加後、反応容器を DMA (1 mL) ですすいだ。すすいだ物をナスフラスコに添加し、得られた水溶液スラリーを氷浴中で 10 分間攪拌し、次いで、攪拌しながら室温まで温めた。内部温度が 22 ° に達したら、混合物を濾過した。ケーキ状濾過物を脱イオン H₂O (2 × 5 mL) ですすぎ、吸引して風乾した。固体を氷酢酸 (3 mL) で再懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。イソプロパノール (1 mL) を添加し、混合物を室温で攪拌した。脱イオン水 (3.4 mL) を添加し、再結晶を起こさせた。沈殿が起こったが、ある固体は粘着性であり、それで混合物を 40 ° 油浴で攪拌しながら 20 分間加熱した。混合物を攪拌しながら室温まで冷却させ、次いで濾過した。ケーキ状濾過物を HOAc / H₂O / IPA (2.1 mL) の 3 : 3 : 1 混合物ですすぎ、すぐに吸引して風乾し、次いで、真空オーブンで 60 ° で乾燥し、表題化合物を黄褐色固体として得た (352 mg、62 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (s, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.65 (m, 3 H), 1.76 (m, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.03 (br s, 1 H), 4.38 (br s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 5.12 (br s, 1 H), 5.77 (br s, 1 H), 8.25 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₇H₃₇FN₆O₅における計算値 545; 実測値、545。

【 0791 】

C . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

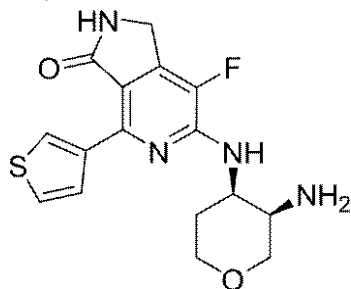
【 0792 】

IPA (21 mL) 中の tert - ブチル 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (2.148 g、3.94 mmol) の懸濁液を 70 ° まで加熱し、その時点で 2 M HCl 水溶液 (9.86 mL、19.72 mmol) を添加した。反応混合物を 65 ° で約 3 時間加熱し、氷水浴で 1 時間冷却し、次いで濾過した。固体を冷 IPA (15 mL) ですすぎ、次いで、一晩にわたって 50 ° 真空オーブンで乾燥し、表題化合物の HCl 塩を淡黄色固体 (1.404 g、3.37 mmol) で 1.5 ~ 2 eq の会合水を有して得た (¹H NMR による)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 1.57 - 1.76 (m, 3 H), 1.76 - 2.04 (m, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.67 (br s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.39 (d, J=2.53 Hz, 2 H), 4.41 - 4.60 (m, 1 H), 6.75 (d, J=6.57 Hz, 1 H), 7.96 (br s, 3 H), 8.22 - 8.31 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₄₇H₂₁FN₆O における計算値 345; 実測値 345。

【 0793 】

実施例 103 : 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 2 9 0】



【 0 7 9 4】

10

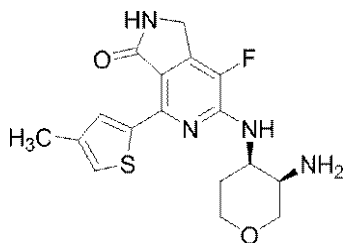
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルボロン酸の代わりにチオフエン-3-ボロン酸を用いて、実施例92と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.16-3.17 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.77-3.79 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.41-4.43 (m, 2H), 4.49-5.10 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₇FN₄O₂Sにおける計算値349; 実測値、349。

【 0 7 9 5】

実施例104: 6-((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-4-(4-メチルチオフエン-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

20

【化 2 9 1】



【 0 7 9 6】

30

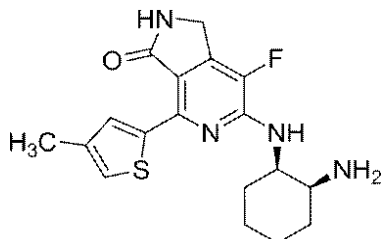
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルボロン酸の代わりに4-メチルチオフエン-2-ボロン酸を用いて、実施例92と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.24 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.04 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.42 (d, J=11.62 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。[M+H]⁺C₁₇H₁₉FN₄O₂Sにおける計算値363; 実測値、363。

【 0 7 9 7】

実施例105: 6-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-7-フルオロ-4-(4-メチルチオフエン-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化 2 9 2】

40



【 0 7 9 8】

1-(ジフルオロメチル)-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-ピラゾールの代わりに4,4,5,5-テトラメチル

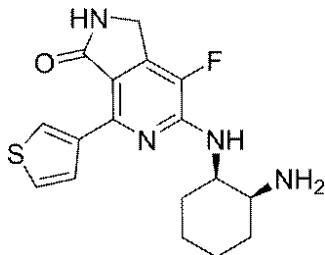
50

- 2 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 6 2 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.31 - 2.04 (m, 8 H), 2.24 (s, 3 H), 3.83 (br s, 1 H), 4.22 (br s, 1 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=5.37$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.75 (br s, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$ における計算値361；実測値、361。

【 0 7 9 9 】

実施例 1 0 6 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 2 9 3 】



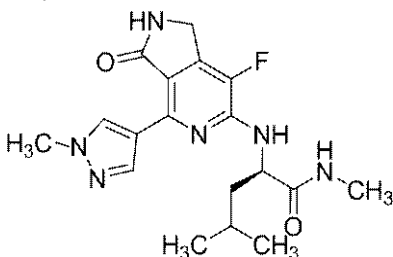
【 0 8 0 0 】

1 - (ジフルオロメチル) - 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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 6 2 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.31 - 2.05 (m, 8 H), 3.84 (br s, 1 H), 4.25 (d, $J=3.42$ Hz, 1 H), 4.36 - 4.50 (m, 2 H), 7.01 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=5.37, 3.91$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J=4.88, 0.98$ Hz, 1 H), 7.75 (br s, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.95 - 9.07 (m, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$ における計算値347；実測値、347。

【 0 8 0 1 】

実施例 1 0 7 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド

【 化 2 9 4 】



【 0 8 0 2 】

A . (R) - メチル 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタノアート

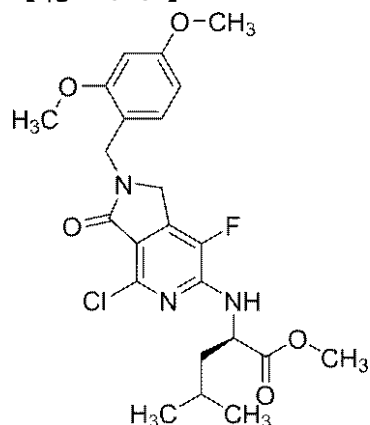
10

20

30

40

【化 2 9 5】



10

【 0 8 0 3】

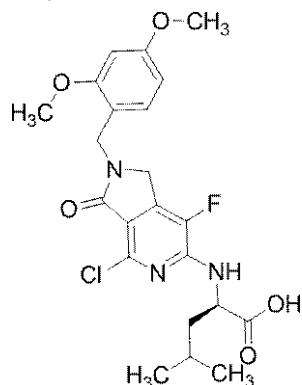
ACN (50 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (3 g、8 . 0 8 mmol)、(S) - メチル 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノアート塩酸塩 (2 . 9 4 g、16 . 1 6 mmol)、及び N - イソプロピル - N - メチルプロパン - 2 - アミン (3 . 7 6 mL、24 . 2 5 mmol) の混合物を 100 で 3 日間撹拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をさらに精製することなく次の工程に用いた。[M + H] C₂₃H₂₇ClFNO₅ における計算値 480 ; 実測値 480。

20

【 0 8 0 4】

B . (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸

【化 2 9 6】



30

【 0 8 0 5】

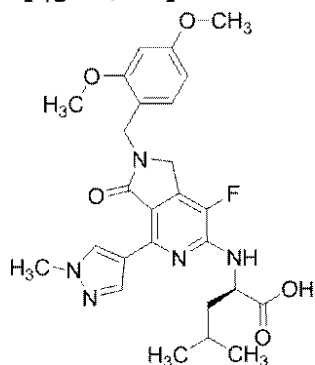
MeOH (10 mL) 及び 1 N NaOH (40 . 0 mL) 中の (R) - メチル 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタノアート (2 . 9 g、6 . 0 4 mmol) の混合物を 50 で 2 時間撹拌した。UPLC により、30 % の出発物質の残留が示された。さらに飽和 NaOH 溶液 (5 mL) を添加し、3 時間 50 で撹拌した。溶媒を除去し、得られた残渣を H₂O (100 mL) に分散させ、HCl を用いて pH 3 まで酸性にした。室温で 2 時間撹拌した後、固体を濾過し、表題化合物を得た。[M + H] C₂₂H₂₅ClFNO₅ における計算値 466 ; 実測値 466。

40

【 0 8 0 6】

C . (R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸

【化 2 9 7】



10

【 0 8 0 7】

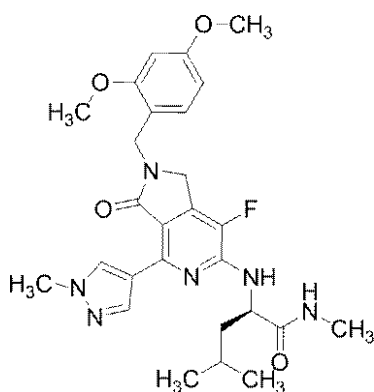
ジオキサン (1 0 m L) 及び Na_2CO_3 飽和水溶液 (1 0 . 0 0 m L) 中の (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (1 . 1 g 、 2 . 3 6 1 m m o l) 、 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2 . 4 5 6 g 、 1 1 . 8 1 m m o l) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (1 . 6 5 7 g 、 2 . 3 6 1 m m o l) の溶液を、 1 2 0 °C まで 3 0 分間加熱した。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を濾液から除去した。得られた残渣を MeOH 及び DCM で溶解し、分取 HPLC により水 (0 . 0 5 % TFA) 及び ACN (4 0 ~ 7 0 % 勾配、 0 . 0 3 5 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。[M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_5$ における計算値 512 ; 実測値 512。

20

【 0 8 0 8】

D . (R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド

【化 2 9 8】



30

【 0 8 0 9】

DMF (1 m L) 中の (R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (4 8 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) 、 メチルアミン塩酸塩 (3 1 . 7 m g 、 0 . 4 6 9 m m o l) 及び DIPEA (4 9 . 2 μL 、 0 . 2 8 1 m m o l) の溶液を、室温で 1 0 分間撹拌した。HATU (7 1 . 4 m g 、 0 . 1 8 8 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌し、その後、UPLC により約 8 0 % の出発物質の残留が示された。さらにメチルアミン (5 8 . 4 μL 、 0 . 4 6 9 m m o l 、 EtOH 中 3 3 %) を添加することで、出発物質を少量変換させた。溶媒を取り除き、残渣を DMF (1 m L) に溶解した。この溶液に EDCI 塩酸塩 (5 4 . 0 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) 、 HOBt 水和物 (4 3 . 1 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) 、 及びメチルアミン塩酸塩 (3 1 . 7 m g 、 0 . 4 6 9

40

50

mmol)を添加した。反応混合物を60℃まで4時間加熱した。次いで、UPLCにより、反応混合物に95%の所望の生成物が含まれることが示された。反応混合物を室温まで放冷した。水(50mL)を添加し、混合物をDCM(3×50mL)で抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。これをさらに精製することなく用いた。[M+H]C₂₇H₃₃FN₆O₄における計算値525；実測値525。

【0810】

E-(R)-2-(7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-N,4-ジメチルペンタンアミド

10

【0811】

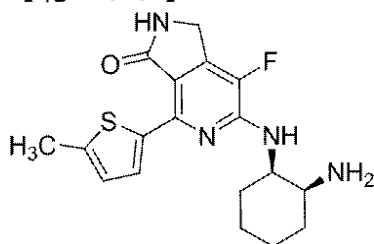
TFA(5mL)中の(R)-2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-N,4-ジメチルペンタンアミド(38mg、0.072mmol)の溶液を、65℃まで4時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣をMeOH(2mL)に希釈し、分取HPLCにより水(0.05%TFA)及びACN(25~30%、勾配、0.035%TFA)で溶出して精製した。回収した画分を除去して乾固し、表題化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.84-0.93(m, 6H), 1.63-1.81(m, 2H), 2.57(d, J=4.39 Hz, 3H), 3.88(s, 3H), 4.04-4.19(m, 2H), 4.36(s, 2H), 6.99(d, J=7.32 Hz, 1H), 7.61-7.76(m, 1H), 7.93(d, J=4.39 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.83(s, 1H)。[M+H]C₁₈H₂₃FN₆O₂における計算値375；実測値375。

20

【0812】

実施例108：6-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-7-フルオロ-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化299】



30

【0813】

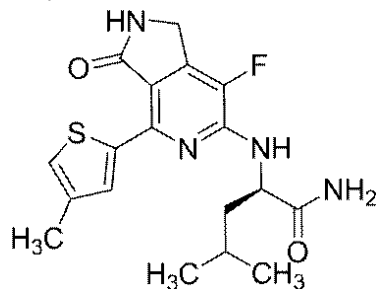
1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、実施例62と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31-2.01(m, 8H), 2.46(d, J=0.51 Hz, 3H), 3.80(br s, 1H), 4.25(d, J=4.55 Hz, 1H), 4.36-4.50(m, 2H), 6.83(dd, J=3.79, 1.01 Hz, 1H), 6.91(d, J=6.06 Hz, 1H), 7.73(br s, 2H), 8.43(s, 1H), 8.82(d, J=3.54 Hz, 1H)。[M+H]C₁₈H₂₁FN₄OSにおける計算値361；実測値361。

40

【0814】

実施例109：(R)-2-(7-フルオロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

【化 3 0 0】



【 0 8 1 5】

10

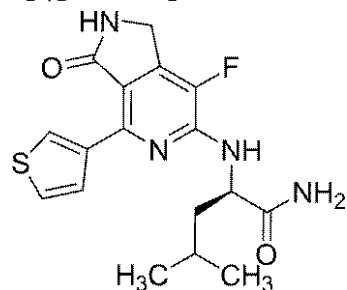
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.82 - 0.95 (m, 6 H), 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 2 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.78 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値377; 実測値377。

【 0 8 1 6】

実施例 1 1 0 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

20

【化 3 0 1】



30

【 0 8 1 7】

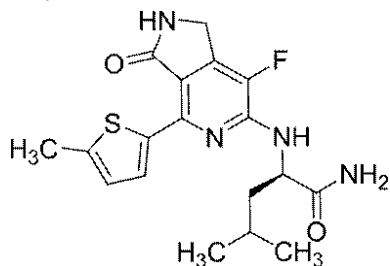
1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.75 - 1.00 (m, 6 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 6.93 (br s, 1 H), 7.01 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.49 (dd, $J=5.05, 3.03$ Hz, 1 H), 8.04 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.94 (dd, $J=3.03, 1.01$ Hz, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値363; 実測値363。

40

【 0 8 1 8】

実施例 1 1 1 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 3 0 2】



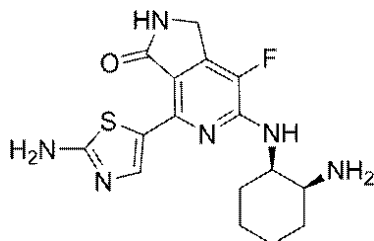
【 0 8 1 9】

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用いて、実施例 7 0 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.71 - 0.96 (m, 6 H), 1.52 - 1.85 (m, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 4.56 - 4.74 (m, 1 H), 6.80 (dd, J=3.66, 1.14 Hz, 1 H), 6.93 - 7.10 (m, 2 H), 7.30 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.78 (d, J=3.79 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₁₈H₂₁FN₄O₂Sにおける計算値377; 実測値377。

【 0 8 2 0】

実施例 1 1 2 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

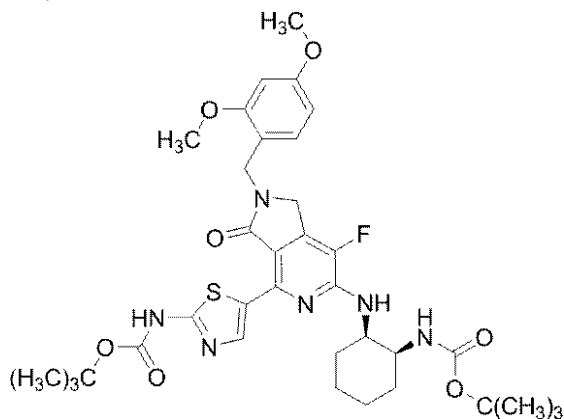
【化 3 0 3】



【 0 8 2 1】

A . tert - ブチル (5 - (6 - (((1 R , 2 S) - 2 - ((tert - ブトキシルカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) カルバマート

【化 3 0 4】



【 0 8 2 2】

トルエン (1 mL) 中の tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (50 mg、0.091 mmol)、tert - ブチル 5 - (トリブチルスタンニル) チアゾール

- 2 - イルカルバマート (53.5 mg、0.109 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (105 mg、0.091 mmol)の溶液を、102 まで24時間加熱した。溶媒を除去した後、得られた粗物質をMeOH/DMF (6.0 mL)中で再構成し、分取HPLCにより水(0.05% TFA)及びACN (70~75% 勾配、0.035% TFA)で溶出して精製した。回収した画分を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た(42 mg、64%)。[M+H] $C_{35}H_{45}FN_6O_7S$ における計算値713; 実測値713。

【0823】

B. 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

10

【0824】

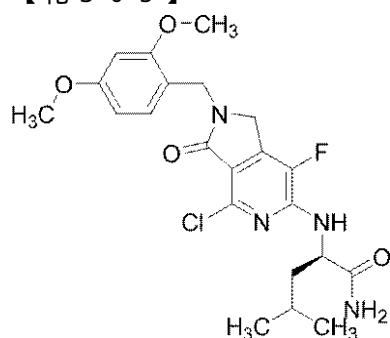
TFA (5 mL)中のtert - ブチル(5 - (6 - ((1R, 2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)カルバマート(41.5 mg、0.058 mmol)の溶液を、65 まで3時間加熱した。溶媒を除去した後、得られた粗物質をMeOH/DMF (6.0 mL)中で再構成し、分取HPLCにより水(0.05% TFA)及びACN (10~20% 勾配、0.035% TFA)で溶出して精製した。回収した画分を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物をTFA塩(6.7 mg、32%)として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 - 2.11 (m, 9 H), 3.73 (br s, 2 H), 4.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=3.03 Hz, 2 H), 6.95 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.77 (br s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H)。[M+H] $C_{16}H_{19}FN_6OS$ における計算値363; 実測値363。

20

【0825】

調製50. (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化305】



30

【0826】

ACN (100 mL)中の4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン(7 g、18.86 mmol)、N - イソプロピル - N - メチルプロパン - 2 - アミン(14.64 mL、94 mmol)、及びN - イソプロピル - N - メチルプロパン - 2 - アミン(14.64 mL、94 mmol)の混合物を100 で3日間撹拌した。UPLCにより、約10%の出発物質の残留が示された。反応を停止させ、溶媒を除去し、粗生成物をMeOH/DCM中で再構成し、シリカゲル(10 g)上に分散させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム上でDCM中1~3% MeOHで45分間にわたって溶出させて精製した。回収した画分を合わせ、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た(5.3 g、61%)。[M+H] $C_{22}H_{26}ClFN_4O_4$ における計算値465; 実測値465。

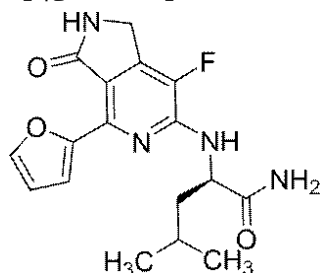
40

【0827】

50

実施例 113 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 306】

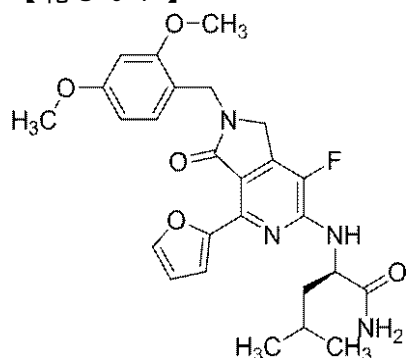


10

【0828】

A . (R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 307】



20

【0829】

トルエン (1 m L) 中の (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (150 m g 、 0 . 323 m m o l) 、 トリブチル (フラン - 2 - イル) スタンナン (138 m g 、 0 . 387 m m o l) 、 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (373 m g 、 0 . 323 m m o l) の溶液を、 102 まで一晩加熱した。溶媒を除去した後、残渣を MeOH / DCM (10 m L) に希釈し、分取 HPLC により水 (0 . 05 % TFA) 及び ACN (45 ~ 60 % 勾配、 0 . 035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (93 . 1 m g 、 58 %) 。 [M + H] C₂₆H₂₉FN₄O₅ における計算値 498 ; 実測値 498。

30

【0830】

B . (R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

40

【0831】

TFA (5 m L) 中の (R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (フラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (93 . 1 m g 、 0 . 188 m m o l) の溶液を、 65 まで 3 時間加熱した。溶媒を除去し、得られた残渣を MeOH / DCM (10 m L) で希釈し、分取 HPLC により水 (0 . 05 % TFA) 及び ACN (30 % 、 0 . 035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.79 - 0.97 (m, 6 H), 1.52 - 1.87 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 4.66 - 4.85 (m, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.54, 1.77 Hz, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 2 H), 7.36 (br s, 1 H), 7.79 (dd, J = 1.64, 0

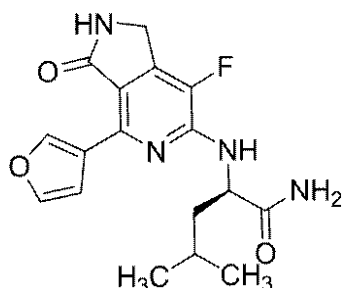
50

.63 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=3.54, 0.51 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H)。[M+H] $C_{17}H_{19}FN_4O_3$ における計算値347；実測値347。

【0832】

実施例114：(R)-2-(7-フルオロ-4-(フラン-3-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

【化308】



10

【0833】

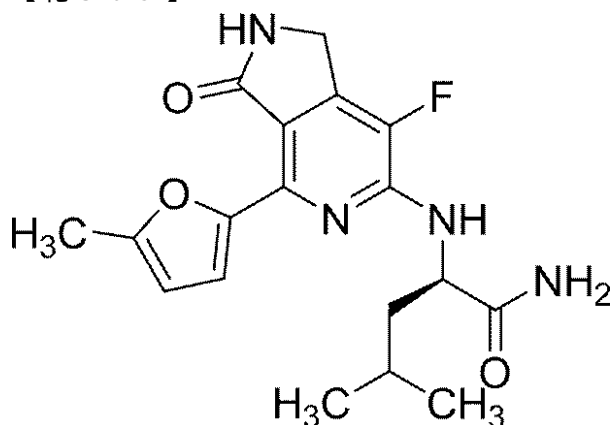
1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、実施例70と同様の方法で表題化合物を調製した。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.80 - 0.99 (m, 6 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 7.03 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H)。[M+H] $C_{17}H_{19}FN_4O_3$ における計算値347；実測値347。

20

【0834】

実施例115：(R)-2-(7-フルオロ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

【化309】



30

【0835】

トリブチル(フラン-2-イル)スタンナンの代わりにトリブチル(5-メチルフラン-2-イル)スタンナンを用いて、実施例113と同様の方法で表題化合物を調製した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.84 - 0.97 (m, 6 H), 1.51 - 1.78 (m, 3 H), 2.29 - 2.36 (m, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 4.64 - 4.86 (m, 1 H), 6.22 (dd, J=3.28, 1.01 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.01 (br s, 1 H), 7.41 (br s, 1 H), 7.97 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H)。[M+H] $C_{18}H_{21}FN_4O_3$ における計算値361；実測値361。

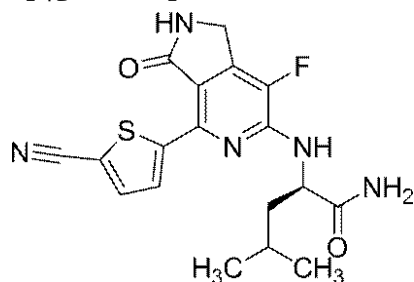
【0836】

実施例116：(R)-2-(4-(5-シアノチオフェン-2-イル)-7-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルア

50

ミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 3 1 0】

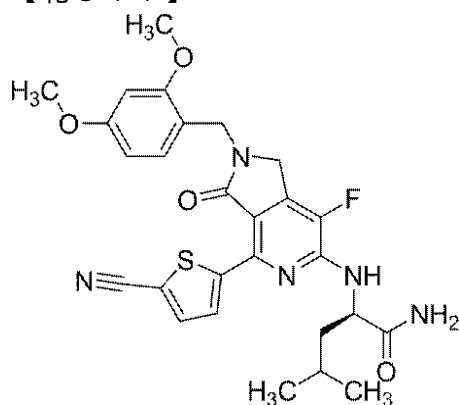


10

【0 8 3 7】

A. (R) - 2 - (4 - (5 - シアノチオフエン - 2 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 3 1 1】



20

【0 8 3 8】

ジオキサン (2 mL) 及び DMF (0.5 mL) 中の (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (114 mg、0.245 mmol)、5 - シアノチオフエン - 2 - イルボロン酸 (113 mg、0.736 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (13.47 mg、0.015 mmol)、及び 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル (5.16 mg、0.015 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下で 160 °C まで 45 分間加熱した。UPLC により、50 % の変換が示された。次いで、反応混合物をマイクロ波照射下で 160 °C で 45 分間加熱した。さらに 5 - シアノチオフエン - 2 - イルボロン酸 (113 mg、0.736 mmol) を添加し、マイクロ波照射下で 160 °C で 60 分間加熱した。溶媒を除去した後、得られた粗物質を MeOH / DMF (6.0 mL) 中で再構成し、分取 HPLC により水 (0.05 % TFA) 及び ACN (40 ~ 80 % 勾配、0.035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。[M+H]⁺C₂₇H₂₈FN₅O₄S における計算値 538 ; 実測値 538。

30

40

【0 8 3 9】

B. (R) - 2 - (4 - (5 - シアノチオフエン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【0 8 4 0】

TFA (2 mL) 中の (R) - 2 - (4 - (5 - シアノチオフエン - 2 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド (68 mg、0.126 mmol) の溶液を、65 °C まで 3 時間加熱した。溶媒を除去した後、

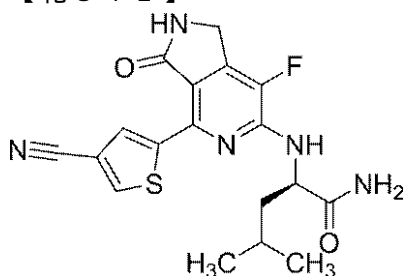
50

得られた粗物質をMeOH/DCM(3.0mL)中で再構成し、分取HPLCにより水(0.05%TFA)及びACN(40%、0.035%TFA)で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去し、表題化合物を得た(8.3mg、17%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.86 - 0.96 (m, 6 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.67 - 1.88 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.50 - 4.57 (m, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 7.32 - 7.54 (m, 2 H), 7.86 - 8.02 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.00 - 9.15 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₈H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値388; 実測値388。

【0841】

実施例117: (R)-2-(4-(4-シアノチオフェン-2-イル)-7-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

【化312】



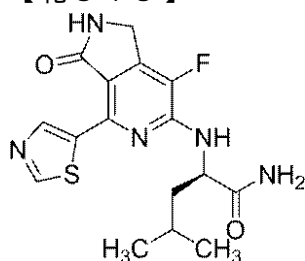
【0842】

5-シアノチオフェン-2-イルボロン酸の代わりに4-シアノチオフェン-2-イルボロン酸を用いて、実施例116と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.80 - 0.96 (m, 6 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.65 - 1.86 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.51 - 4.64 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.04 - 7.20 (m, 1 H), 7.32 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 8.53 - 8.68 (m, 1 H), 9.24 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₈H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値388; 実測値388。

【0843】

実施例118: (R)-2-(7-フルオロ-3-オキソ-4-(チアゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

【化313】



【0844】

トリブチル(フラン-2-イル)スタンنانの代わりに5-(トリブチルスタンニル)チアゾールを用いて、実施例113と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.77 - 0.98 (m, 6 H), 1.53 - 1.68 (m, 1 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.52 - 4.66 (m, 1 H), 6.95 (br s, 1 H), 7.18 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値364; 実測値364。

【0845】

実施例119: (R)-2-(7-フルオロ-4-(イソチアゾール-5-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イルアミノ)-4-メチルペンタンアミド

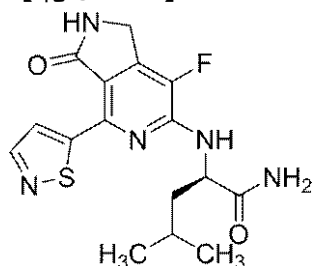
10

20

30

40

【化 3 1 4】



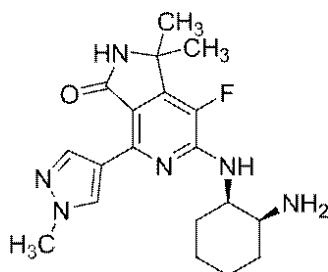
【 0 8 4 6】

5 - シアノチオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに 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) イソチアゾールを用いて、実施例 1 1
6 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.77 - 0.97
(m, 6 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.67 - 1.86 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.49 - 4.6
2 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.33 (d, J=8.30 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.53 - 8.65
(m, 2 H), 8.91 (d, J=1.46 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値364 ; 実測値36
4。

【 0 8 4 7】

実施例 1 2 0 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フル
オロ - 1 , 1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピ
ロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

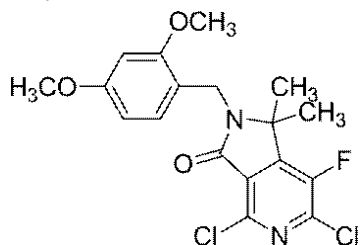
【化 3 1 5】



【 0 8 4 8】

A . 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 , 1
- ジメチル - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 3 1 6】



【 0 8 4 9】

D M F (5 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 -
フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (5 0 0 m g 、 1 .
3 4 7 m m o l) の溶液に、水素化ナトリウム (5 3 . 9 m g 、 1 . 3 4 7 m m o l) 及
びヨードメタン (0 . 0 8 4 m L 、 1 . 3 4 7 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 0
で 1 時間攪拌し、次いで E t O A c (2 0 0 m L) に希釈し、ブライン (2 0 0 m L)
及び水 (2 0 0 m L) で洗浄した。有機相を乾燥させ、残渣まで濃縮し、これを逆相分取
H P L C により精製し、表題化合物を生成物の 1 つとして得た (5 0 m g 、 9 % 、モノメ
チル化産物が観察された)。[M+H]⁺C₁₈H₁₇Cl₂FN₂O₃における計算値400.2 ; 実測値399.4。

【 0 8 5 0】

B . t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ

10

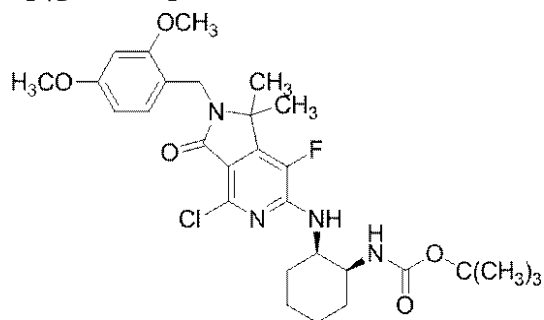
20

30

40

50

【化 3 1 7】



10

10 mLの密閉キャップガラスバイアル中で、4, 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (50 mg、0 . 125 mmol) 及び tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバマート (53 . 2 mg、0 . 250 mmol) を ACN (2 mL) に溶解した。N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 033 mL、0 . 188 mmol) を添加し、キャップを密閉し、95 で 72 時間加熱した。次いで、反応混合物を分取 HPLC により精製し、塩基性にし、表題化合物を薄黄色固体として得た (40 mg、55 %)。[M+H] $C_{20}H_{38}ClF_4N_4O_5$ における計算値578.1；実測値577.4。

20

C . t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート

COC1=CC=C(C=C1)CN(C)(C)c2c(=O)c3c(c2)c(F)c(N[C@@H]4CCCC[C@H]4NC(=O)OC(C)(C)C)c5cc(C)n[nH]5

30

密閉管中で、tert-ブチル(1S, 2R)-2-(4-クロロ-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7-フルオロ-1, 1-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(30 mg、0.052 mmol)、Na₂CO₃水溶液(2 M、0.065 mL、0.130 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(12.98 mg、0.062 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド(3.65 mg、5.20 μmol)、及びDMF(1 mL)の混合物を、160 で0.5時間、電子レンジで加熱した。次いで反応混合物を160 でさらに4時間、電子レンジで加熱し、次いで分取HPLCにより精製し、表題化合物を薄黄色固体として得た(5 mg、18%)。[M+H]⁺C₂₈H₃₅N₆O₃における計算値524；実測値524。

40

D . 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 ,
1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3 ,
4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

50

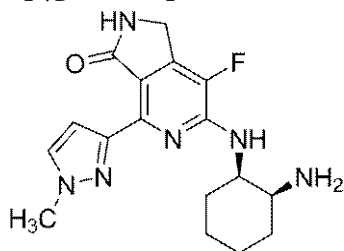
【 0 8 5 5 】

T F A (1 m L) 中の *tert* - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (5 m g 、 9 . 5 7 μ m o l) の溶液を、60 で 0 . 5 時間加熱した。次いで、反応混合物を分取 H P L C により精製し、生成物を凍結乾燥し、表題化合物を T F A 塩 (2 m g 、 5 6 %) として得た。[M+H] $C_{19}H_{25}FN_6$ における計算値 374 ; 実測値 374。

【 0 8 5 6 】

実施例 1 2 1 : ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 3 1 9 】



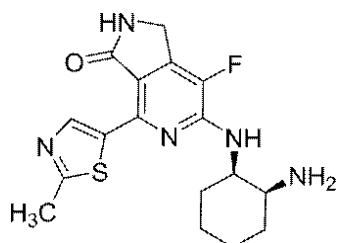
【 0 8 5 7 】

30 m L の密閉キャップガラスバイアル中で、*tert* - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (3 5 0 m g 、 0 . 6 3 7 m m o l) 、 1 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 7 2 m g 、 0 . 8 2 9 m m o l) 及び $PdCl_2 (PPh_3)_2$ (4 4 . 7 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l) をジオキサン (5 m L) に溶解させた。Na₂CO₃ 水溶液 (2 M 、 0 . 5 m L) を添加し、キャップを密閉した。反応混合物を 8 5 で 4 時間加熱し、次いで水 (5 m L) で希釈し、EtOAc (2 x 30 m L) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を T F A (4 m L) で処理し、80 で 1 . 5 時間加熱し、保護基を除去した。次に、T F A を蒸発させ、生成物を D M S O (8 m L) に溶解させ、分取 H P L C により精製した。純画分を合わせ、濃縮し、凍結乾燥し、表題化合物の T F A 塩を白色固体として得た (5 2 . 3 m g 、 2 4 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.40 - 1.95 (m , 8 H) , 3.64 (br s , 1 H) , 3.92 (s , 2 H) , 4.28 - 4.49 (m , 3 H) , 6.76 (d , J=5.31 Hz , 1 H) , 7.42 (d , J=2.27 Hz , 1 H) , 7.72 (d , J=2.27 Hz , 1 H) , 7.98 (br s , 3 H) , 8.39 (s , 1 H) 。 [M+H] $C_{17}H_{21}FN_6O$ における計算値 345 ; 実測値 345。

【 0 8 5 8 】

実施例 1 2 2 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 3 2 0 】



10

20

30

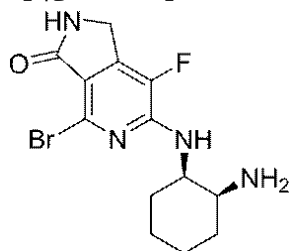
40

50

【 0 8 5 9 】

A. 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 3 2 1 】



10

【 0 8 6 0 】

H O A c (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (2 0 0 m g 、 0 . 3 6 4 m m o l) 及び臭化水素酸の混合物を、90 で6時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質を M e O H (1 . 0 m L) 中で再構成し、分取 H P L C により水 (0 . 0 5 % T F A) 及び A C N (1 5 ~ 3 0 % 勾配、0 . 0 3 5 % T F A) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、A C N を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を N a H C O ₃ 飽和水溶液で中和し、E t O A c (2 × 2 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (3 8 m g 、 3 0 %) 。 [M + H] C ₁₃ H ₁₆ B r F N ₄ O における計算値343；実測値343。

20

【 0 8 6 1 】

B. 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 0 8 6 2 】

トルエン (1 . 8 m L) 及び D M A (0 . 2 m L) 中の 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 4 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (3 8 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) 、 2 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸 (1 5 . 8 5 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) 、 酢酸銀 (I) (1 8 . 4 8 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) 、 及び塩化銅 (I I) (1 4 . 8 9 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) の溶液を、135 まで一晩加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた粗物質を M e O H / D M F (1 0 . 0 m L) 中で再構成し、分取 H P L C により水 (0 . 0 5 % T F A) 及び A C N (5 0 ~ 9 0 % 勾配、0 . 0 3 5 % T F A) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を T F A 塩 (2 . 3 m g 、 6 %) として得た。¹H NMR (500 M H z , C D C l ₃) ppm 1.37 - 1.85 (m , 8 H) 2.93 (s , 2 H) 2.97 - 3.08 (m , 3 H) 4.22 - 4.42 (m , 2 H) 6.52 (s , 1 H) 7.53 (d , J = 4.39 H z , 1 H) 7.72 (b r s , 1 H) 8.08 (b r s , 1 H) 8.27 (s , 1 H) [M + H] C ₁₇ H ₂₀ F N ₅ O S における計算値362；実測値362。

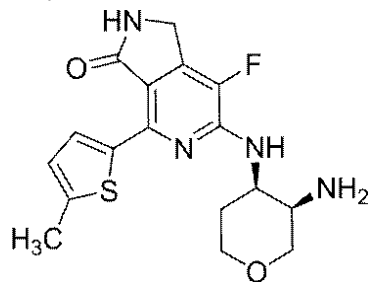
30

40

【 0 8 6 3 】

実施例 1 2 3 : 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 3 2 2】

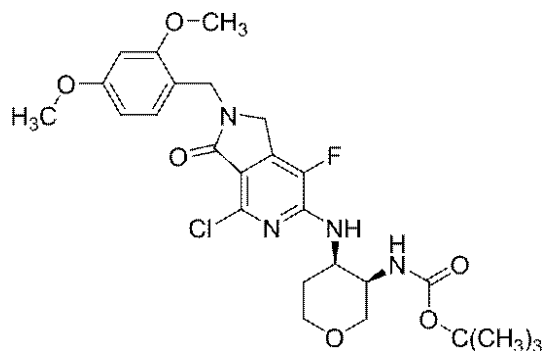


【 0 8 6 4】

10

A. tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート

【化 3 2 3】



20

【 0 8 6 5】

ACN (5 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (320 mg、0 . 862 mmol)、tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート (280 mg、1 . 293 mmol) 及び DIPEA (0 . 226 mL、1 . 293 mmol) の混合物を、85 で一晩撹拌した。UPLC が発物質の存在を示したため、混合物を 85 で一晩撹拌した。UPLC は約 50 % 変換を示した。さらに 85 で 3 日間、100 で一晩撹拌したが、変換がほとんど増加しなかったため、反応を中止し、溶媒を除去した。得られた粗物質を MeOH / DMF (10 mL) 中で再構成し、分取 HPLC により水 (0 . 05 % TFA) 及び ACN (50 %、0 . 035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液中で中和し、EtOAc (2 × 200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (51 mg、11 %)。[M+H]⁺C₂₆H₃₂ClFN₄O₆ における計算値 552 ; 実測値 552。

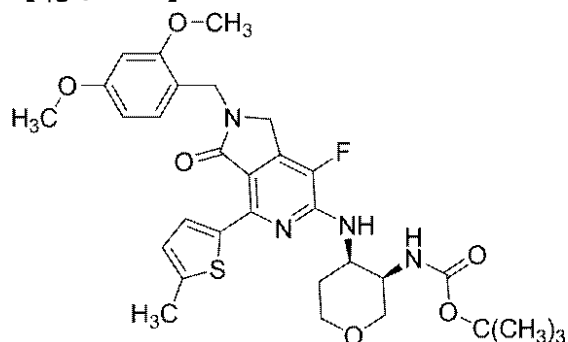
30

【 0 8 6 6】

B. tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート

40

【化 3 2 4】



10

【0 8 6 7】

ジオキサン (1 mL) 及び Na_2CO_3 飽和水溶液 (1 mL) 中の *tert*-ブチル (3R, 4R) - 4 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルバマート (51 mg, 0.093 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (104 mg, 0.463 mmol)、及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (65.0 mg, 0.093 mmol) の溶液を、140 °C まで 40 分間加熱した。固体を濾過して取り除いた後、溶媒を濾液から除去した。得られた残渣を MeOH 及び DCM (10 mL) に溶解させ、分取 HPLC により水 (0.05 % TFA) 及び ACN (80 %, 0.035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た (31 mg, 55 %)。[M+H] $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$ における計算値 613; 実測値 613。

20

【0 8 6 8】

C. 6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【0 8 6 9】

TFA (10 mL) 中の *tert*-ブチル (3R, 4R) - 4 - (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルバマート (31 mg, 0.051 mmol) の溶液を、80 °C まで 1 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を MeOH 及び DCM (8 mL) に溶解させ、分取 HPLC により水 (0.05 % TFA) 及び ACN (15 ~ 30 % 勾配、0.035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を TFA 塩 (13.5 mg, 74 %) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.78 (d, $J=13.18$ Hz, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 3.17 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.75 (d, $J=13.18$ Hz, 1 H), 3.85 (br s, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 2 H), 4.41 (d, $J=7.81$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 7.92 (br s, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.83 (d, $J=3.42$ Hz, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値 363; 実測値 363。

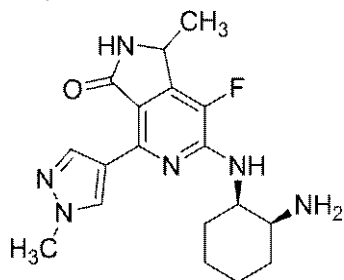
30

40

【0 8 7 0】

実施例 124: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 3 2 5】

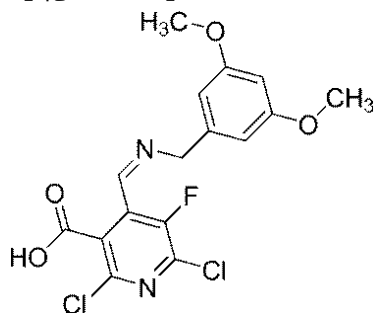


【0 8 7 1】

10

A. 2, 6 - ジクロロ - 4 - ((3 , 5 - ジメトキシベンジルイミノ) メチル) - 5 - フルオロニコチン酸

【化 3 2 6】



20

【0 8 7 2】

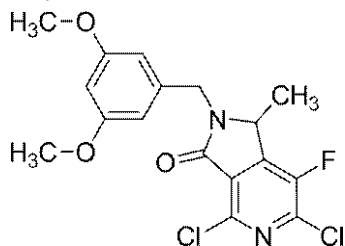
A. MeOH (5 0 m L) 中の (2 , 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (4 . 4 g 、 2 6 . 6 m m o l) の溶液に、 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシフロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (1 H) - オン (6 . 0 g 、 2 5 . 3 m m o l) を添加した。混合物を 0 . 5 時間攪拌し、濾過し、石油エーテルで洗浄し、表題化合物を白色固体として得た (5 . 8 g 、 6 0 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 3.75 (s , 3 H) , 3.79 (s , 3 H) , 3.93 (s , 2 H) , 6.30 (s , 1 H) , 6.40-6.42 (m , 2 H) , 7.12 (d , $J=8.4$ Hz , 1 H) 。

【0 8 7 3】

30

B. 4 , 6 - ジクロロ - 2 - ((3 , 5 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【化 3 2 7】



40

【0 8 7 4】

THF (1 2 0 m L) 中の 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ((3 , 5 - ジメトキシベンジルイミノ) メチル) - 5 - フルオロニコチン酸 (5 . 8 g 、 2 5 . 3 m m o l) の混合物に、メチルリチウム (6 0 . 0 m L 、 1 2 6 . 6 m m o l) を - 7 8 で滴下した。滴下完了後、混合物をさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl で pH 7 に酸性化し、THF を減圧下で除去した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより PE - EtOAc (5 : 1) で溶出して精製し、表題化合物を白色固体として得た (0 . 9 3 g 、 1 6 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.58 (d , $J=6.8$ Hz , 3 H) , 3.79 (s , 3 H) , 3.84 (s , 3 H) , 4.35 (d , $J=14.4$ Hz , 1 H) , 4.52 (q , $J=6.8$ Hz , 1 H) , 5.07 (d , $J=14.4$ Hz , 1 H) , 6.43-6.45 (

50

m, 2 H), 7.28 (d, J=9.2 Hz, 1 H)。[M+H] $C_{17}H_{15}Cl_2FN_2O_3$ における計算値386；実測値385。

【0875】

C - 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

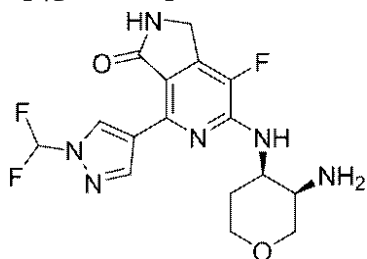
【0876】

6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン (20 mg、0.039 mmol) 及び TFA (1 mL) の混合物を 60 で 2 時間加熱した。反応後、混合物を分取 HPLC により水 (0.05% TFA) 及び ACN (15 ~ 25% 勾配、0.035% TFA) で溶出して精製し、表題化合物を TFA 塩 (10 mg、71%) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.41 (d, J=6.59 Hz, 3 H), 1.46 (d, J=7.02 Hz, 2 H), 1.60-1.84 (m, 5 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.71 (q, J=6.65 Hz, 1 H), 6.52 (br s, 1 H), 6.73 (d, J=6.53 Hz, 1 H), 7.72 (br s, 2 H), 8.24 - 8.32 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H)。[M+H] $C_{18}H_{23}FN_6O$ における計算値359；実測値359。

【0877】

実施例 125：6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

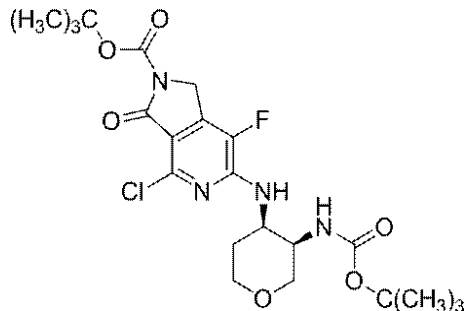
【化328】



【0878】

A - tert - ブチル 6 - ((3R, 4R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 2 (3H) - カルボキシレート

【化329】



【0879】

DMSO (10 mL) 及び 2 - プロパノール (40 mL) 中の tert - ブチル 4, 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 2 (3H) - カルボキシレート (1.42 g、4.43 mmol)、tert - ブチル (3R, 4R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルカルバマート (1.15 g、5.52 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3.87 mL、22.16 mmol) の混合物を油浴中で 100 まで 20 時間加熱した。次いで、溶液を濃縮し、得られた

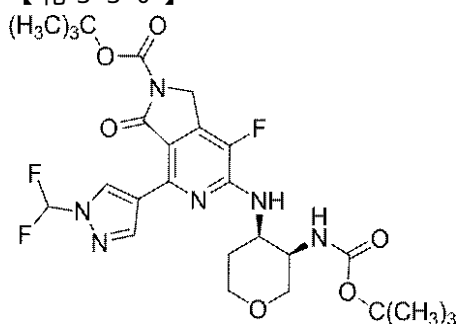
油を水 (5 0 m L) に溶解させ、油浴中で 5 0 まで 1 時間加熱し、次いで室温まで放冷した。次いで、溶液を 5 0 まで 1 5 分間加熱し、室温まで放冷し、再び 5 0 まで 1 5 分間加熱し、室温まで放冷した。得られた沈殿物を濾過し、水ですすぎ、表題化合物を薄桃色がかった白色固体 (1 . 9 0 g 、 8 6 % 、 位置異性体との 4 : 1 の混合物) として得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.36 (s, 9 H), 1.50 (s, 3 H), 1.59-1.61 (m, 1 H), 1.97-1.99 (m, 1 H), 1.97-1.99 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 2 H), 3.80-3.83 (m, 3 H), 4.31-4.33 (m, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.59 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.30 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₂₂H₃₀ClFN₄O₆における計算値501 ; 実測値501。

【 0 8 8 0 】

10

B . t e r t - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート

【 化 3 3 0 】



20

【 0 8 8 1 】

ジオキサン (1 5 m L) 及び 2 M 飽和炭酸ナトリウム (2 m L) 中の t e r t - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (5 0 0 m g 、 0 . 9 9 8 m m o l) 、 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルボロン酸 (8 0 8 m g 、 4 . 9 9 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (7 0 . 1 m g 、 0 . 1 0 0 m m o l) の混合物を、電子レンジ中で 1 0 0 まで 3 0 分間加熱した。溶液を濃縮し、分取 H P L C により水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) 及び A C N / 水 (8 0 / 2 0 v / v 、 1 5 ~ 3 0 % 勾配、 1 0 m M N H ₄ H C O ₃) で溶出して精製し、表題化合物を白色固体として得た (1 3 2 m g 、 2 3 %) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.35 (s, 9 H), 1.52 (s, 9 H), 1.55-1.56 (m, 1 H), 2.46-2.47 (m, 1 H), 3.57-3.59 (m, 2 H), 3.81-3.84 (m, 3 H), 4.61-4.62 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 6.61 (d, J=6.35 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=6.83 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H)。[M+H]⁺C₂₆H₃₃F₃N₆O₆における計算値583 ; 実測値583。

30

【 0 8 8 2 】

C . 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

40

【 0 8 8 3 】

t e r t - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (1 2 6 m g 、 0 . 9 9 8 m m o l) を、2 - プロパノール (5 m L) に溶解し、溶液を加熱ブロックで 7 5 まで加熱した。次いで 2 M H C l (2 . 5 m L) を添加し、温度を 6 5 まで下げ、反応混合物を 3 時間撹拌した。溶液を濃縮し、分取 H P L C により水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) 及び A C N /

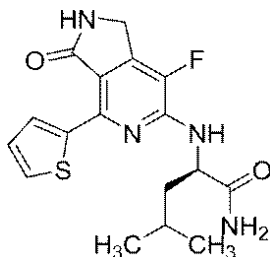
50

水 (8 0 / 2 0 v / v 、 1 0 ~ 5 0 % 勾配、 1 0 m M NH_4HCO_3) で溶出して精製し、表題化合物を白色固体として得た (7 9 m g 、 9 6 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.75-1.77 (m, 1 H), 2.09-2.12 (m, 1 H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.76-3.77 (m, 1 H), 3.88-3.98 (m, 3 H), 4.44 (d, $J=6.35$ Hz, 2 H), 4.54-4.55 (m, 1 H), 7.17 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ における計算値383 ; 実測値383。

【 0 8 8 4 】

実施例 1 2 6 : (R) - 2 - (7 - フルオロ - 3 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【 化 3 3 1 】



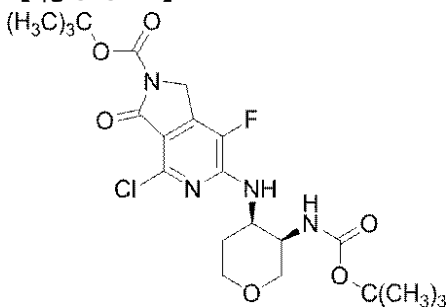
【 0 8 8 5 】

トリブチル (フラン - 2 - イル) スタンナンの代わりにトリブチル (チオフェン - 2 - イル) スタンナンを用いて、実施例 1 1 3 と同様の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.80 - 0.99 (m, 6 H), 1.51 - 1.84 (m, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 4.59 - 4.76 (m, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 2 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.61 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.93 - 9.05 (m, 1 H) 。 $[\text{M}+\text{H}]\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値363 ; 実測値363。

【 0 8 8 6 】

調製 5 1 : t e r t - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート

【 化 3 3 2 】



【 0 8 8 7 】

DMSO (1 0 m L) 及び 2 - プロパノール (4 0 m L) 中の t e r t - ブチル 4 , 6 - ジクロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート (1 . 2 4 g 、 3 . 8 5 m m o l) 、 t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルカルバマート (1 . 0 0 g 、 4 . 6 2 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (3 . 3 6 m L 、 1 9 . 2 7 m m o l) の混合物を、油浴中で 1 0 0 まで 2 0 時間加熱した。その反応を同じ規模で繰り返し、両方の反応溶液を合わせ、濃縮した。混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより E t O A c 及びヘキサン (1 0 ~ 5 0 % E t O A c 勾配) で溶出して精製し、表題化合物を薄桃色がかった白色固体 (5 1 0 m g 、 1 3 %) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.36 (s, 9 H), 1.50 (s, 3 H), 1.59-1.61 (m, 1 H), 1.97-1.99 (m, 1 H), 1.97-1.99 (m, 1 H), 3.46-3.49 (m, 2 H), 3.80-3.83 (m, 3 H), 4.31-4.33 (m,

10

20

30

40

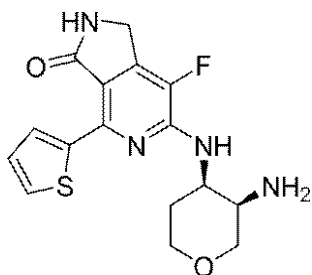
50

1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.59 (d, J=7.30 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.30 Hz, 1 H)。[M+H] $C_{22}H_{30}ClFN_4O_6$ における計算値501; 実測値501。

【0888】

実施例127: 6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-4-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン

【化333】

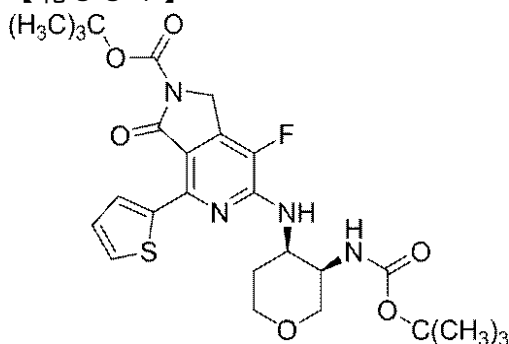


10

【0889】

A. tert-ブチル 6-((3R, 4R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-3-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2(3H)-カルボキシレート

【化334】



20

【0890】

トルエン(3 mL)中のtert-ブチル 6-((3R, 4R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-3-オキソ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2(3H)-カルボキシレート(50 mg、0.1 mmol)、トリブチル(チオフェン-2-イル)スタナン(44.7 mg、0.12 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(115 mg、0.1 mmol)の溶液を、102℃まで24時間加熱した。固体をセライトのパッドを通して濾過し、得られた粗物質をMeOH/DCM(20 mL)中で再構成し、分取HPLCで精製した。回収した画分を合わせ、回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た(30 mg、55%)。

30

【0891】

B. 6-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-4-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン

40

【0892】

TFA/DCM(1:1、10 mL)中のtert-ブチル 6-((3R, 4R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-7-フルオロ-3-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2(3H)-カルボキシレート(30 mg、0.055 mmol)の溶液を、室温で2時間撹拌した。溶媒を除去し、得られた粗物質をMeOH/DCM(20 mL)中で再構成し、分取HPLCで精製した。回収した画分を合わせ、回転蒸発で除

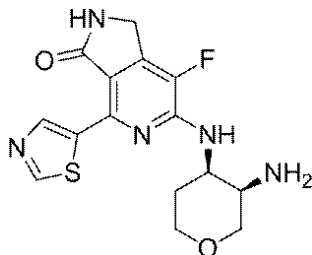
50

去して乾固し、表題化合物を得た (1 6 m g、8 5 %)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.79 (d, $J=9.76$ Hz, 1 H), 2.12 (qd, $J=12.94, 5.13$ Hz, 1 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 3.75 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 3.89 (br s, 1 H), 4.02 (d, $J=11.72$ Hz, 2 H), 4.28 - 4.37 (m, 1 H), 4.38 - 4.49 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 1 H), 7.93 (br s, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 9.02 (dd, $J=3.91, 0.98$ Hz, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値349；実測値349。

【 0 8 9 3 】

実施例 1 2 8 : 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 3 3 5 】



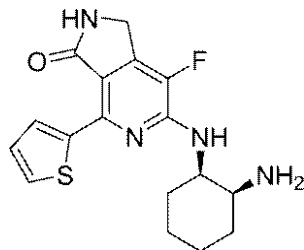
【 0 8 9 4 】

トリブチル (チオフェン - 2 - イル) スタンナンの代わりに 5 - (トリブチルスタニル) チアゾールを用いて、実施例 1 2 7 と同様の方法で表題化合物の T F A 塩を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.78 (dd, $J=13.67, 4.39$ Hz, 1 H), 2.04 - 2.20 (m, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 2 H), 4.01 (d, $J=11.72$ Hz, 2 H), 4.25 - 4.38 (m, 1 H), 4.41 - 4.55 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.94 (br s, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。[M+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ における計算値350；実測値350。

【 0 8 9 5 】

実施例 1 2 9 : 6 - ((1 R , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

【 化 3 3 6 】



【 0 8 9 6 】

30 mL の密閉キャップガラスバイアル中で、tert - ブチル (1 S , 2 R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (3 0 0 m g、0 . 5 4 6 m m o l)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 7 2 m g、0 . 8 2 0 m m o l)、及びトランス - ジクロロ - ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム - I I (3 8 . 4 m g、0 . 0 5 5 m m o l) をジオキサン (5 m L) に溶解させた。2 N Na_2CO_3 水溶液 (0 . 5 m L) を添加し、キャップを密閉し、混合物を 8 5 で 3 時間反応させた。次いで、反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣を T F A (4 m L) で処理し、8 0 で 1 時間加熱し、保護基を除去した。次に、T F A を反応混

10

20

30

40

50

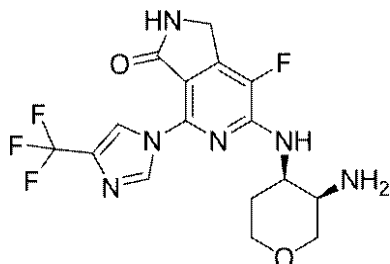
合物から蒸発させた。生成物をDMSO(8 mL)中で再構成し、次いで、分取HPLCにより水(0.05% TFA)及びACN(15~45% 勾配、0.035% TFA)で溶出して精製した。純画分を合わせ、最小体積まで蒸発させた。NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)を添加し、混合物をEtOAc(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を薄黄色固体(83 mg、44%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 - 1.80 (m, 8 H), 3.18 (br s, 1 H), 3.86 - 4.11 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 6.60 (d, J=6.57 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=5.05, 3.79 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=5.18, 1.14 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.00 (dd, J=3.79, 1.01 Hz, 1 H)。[M+H]⁺C₁₇H₁₉FN₄O₅における計算値347; 実測値347。

【0897】

10

実施例130: 6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化337】



20

【0898】

10 mLの密閉キャップガラスバイアル中で、tert - ブチル 6 - ((3R, 4R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 2(3H) - カルボキシラート(60 mg、0.120 mmol)、4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール(48.9 mg、0.359 mmol)及びK₂CO₃(66.2 mg、0.479 mmol)をACN(2 mL)に溶解した。キャップを密閉し、混合物を100℃で16時間反応させた。次いで、反応混合物をブフナー漏斗を通して濾過し、未溶解のK₂CO₃を除去した。固体をACN(2×5 mL)で洗浄し、濾液を真空下で蒸発させ、残渣を得、これを室温で20分間TFA(2 mL)で処理し、保護基を除去した。次に、TFAを反応混合物から蒸発させた。生成物をDMSO(5 mL)中で再構成し、次いで、分取HPLCにより水(0.05% TFA)及びACN(15~45% 勾配、0.035% TFA)で溶出して精製した。純画分を合わせ、最小体積まで蒸発させ、凍結乾燥し、表題化合物のTFA塩を褐色固体として得た(4.2 mg、8.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.67 (m, 1 H), 2.05 (td, J=12.88, 7.33 Hz, 1 H), 3.30 - 3.90 (m, 4 H), 3.78 - 3.99 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.49 (br s, 2 H), 7.54 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 7.85 (br s, 2 H), 8.67 - 8.80 (m, 2 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₆F₄N₆O₂における計算値401; 実測値401。

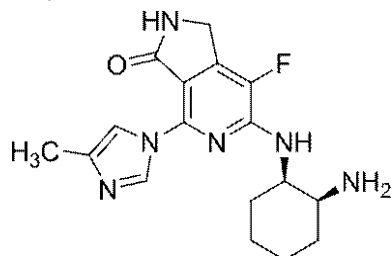
30

【0899】

40

実施例131: 6 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3(2H) - オン

【化 3 3 8】



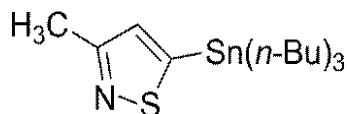
【0900】

10 mL の密閉キャップガラスバイアル中で、tert - ブチル (1S, 2R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (50 mg、0.091 mmol)、4 - メチル - 1H - イミダゾール (22.43 mg、0.273 mmol) 及び K_2CO_3 (50.3 mg、0.364 mmol) を ACN (2 mL) に溶解した。キャップを密閉し、混合物を 100 で 16 時間反応させた。次いで、反応混合物をブフナー漏斗を通して濾過し、未溶解の固体を除去した。固体を ACN (2 × 5 mL) で洗浄し、濾液を真空下で蒸発させ、残渣を得、これを TFA (4 mL) で処理し、80 で 1 時間加熱し、保護基を除去した。次に、TFA を反応混合物から蒸発させた。得られた残渣を DMSO (5 mL) 中で再構成し、分取 HPLC により水 (0.05% TFA) 及び ACN (15 ~ 65% 勾配、0.035% TFA) で溶出して精製した。純画分を合わせ、最小体積まで蒸発させ、凍結乾燥し、表題化合物の TFA 塩を白色固体として得た (7.2 mg、23%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.20-1.65 (m., 8 H), 3.65 - 3.79 (m, 5 H), 4.15 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 8.68 (br s, 1 H)。[M+H] $C_{17}H_{21}FN_6O$ における計算値345; 実測値345。

【0901】

調製 52: 3 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) イソチアゾール

【化 3 3 9】



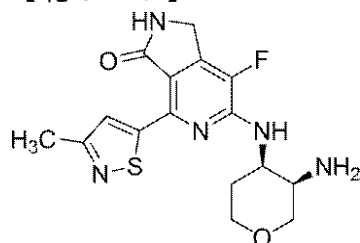
【0902】

冷却 (-78) した無水 THF (2.0 mL) 中 3 - メチルイソチアゾール (100 mg、1.0 mmol) 溶液に、n - ブチルリチウム (0.693 mL、1.1 mmol) を滴下した。-78 で 60 分間攪拌した後、無水 THF (0.5 mL) 中のトリブチルクロロスタンナン (0.326 mL、1.210 mmol) の溶液を、反応混合物に添加した。反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次いで、室温まで 2 時間から 3 時間にわたって昇温させた。NaHCO₃ 飽和水溶液を添加し、水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン / EtOAc、フラッシュ 60 カラム) により精製し、表題化合物を得た。 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 0.86 - 0.94 (m, 9 H), 1.05 - 1.21 (m, 6 H), 1.26 - 1.38 (m, 6 H), 1.44 - 1.65 (m, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H)。

【0903】

実施例 132: 6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 1H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 (2H) - オン

【化 3 4 0】

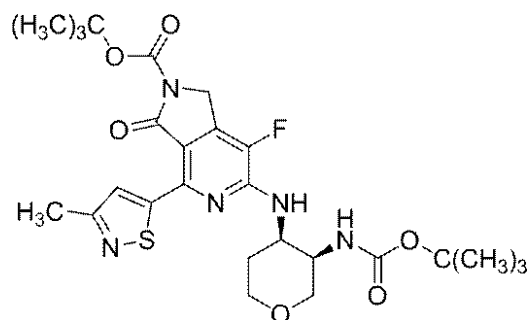


【 0 9 0 4】

A. tert - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート

10

【化 3 4 1】



20

【 0 9 0 5】

トルエン (3 mL) 中の tert - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート (10 mg 、 0 . 02 mmol) 、 3 - メチル - 5 - (トリブチルスタニル) イソチアゾール (23 . 25 mg 、 0 . 06 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (23 . 07 mg 、 0 . 02 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下で 120 °C まで 45 分間加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。溶媒を除去した後、得られた粗物質を DMF 中で再構成し、分取 HPLC で水 (0 . 05 % TFA) 及び ACN (55 ~ 80 % 勾配、0 . 035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、有機相を回転蒸発で除去して乾固し、表題化合物を得た。[M+H]⁺C₂₆H₃₄FN₅O₆S における計算値 564 ; 実測値 564。

30

【 0 9 0 6】

B. 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン

40

【 0 9 0 7】

DCM (2 . 0 mL) 中の tert - ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシレート (5 . 5 mg 、 9 . 76 μmol) の溶液に、TFA (2 . 0 mL 、 26 . 0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた粗物質を DMF 中で再構成し、分取 HPLC で水 (0 . 05 % TFA) 及び ACN (55 ~ 80 % 勾配、0 . 035 % TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、ACN を回転蒸発で除去した。得られた水溶液を Na

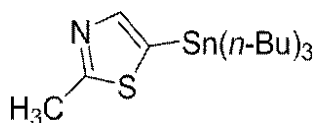
50

HCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc (2 × 50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、有機相を回転蒸発で除去して乾固した。残渣をTHF / ヘキサンから再結晶化し、表題化合物のTFA塩を得た。[M+H]⁺C₁₆H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値364；実測値364。

【0908】

調製53：1：2 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) チアゾール

【化342】



10

【0909】

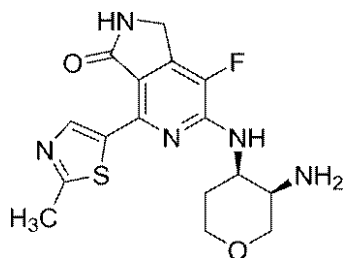
冷却した (-78 °C) 無水THF (100 mL) 中 2 - メチルチアゾール (2.80 g、28.2 mmol) 溶液に、ブチリチウム (19.41 mL、31.1 mmol) を滴下した。-78 °C で60分間撹拌した後、無水THF中トリブチルクロロスタナン (9.14 mL、33.9 mmol) 溶液を、反応混合物に添加した。反応混合物を-78 °C で30分間撹拌し、次いで、室温まで2時間から3時間にわたって昇温させた。NaHCO₃ 飽和水溶液を添加し、水相をエーテル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラム上でヘキサン中10 ~ 50 % EtOAcで60分間にわたって溶出して精製した。画分を回収し、溶媒を真空下で除去し、表題化合物を黄色の油状物として得た (72 %)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.71 - 0.92 (m, 9 H), 0.96 - 1.18 (m, 6 H), 1.23 - 1.38 (m, 6 H), 1.40 - 1.64 (m, 6 H), 2.69 (s, 3 H), 7.56 (d, J=12.69 Hz, 1 H)。

20

【0910】

実施例133：6 - ((3R, 4R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン

【化343】



30

【0911】

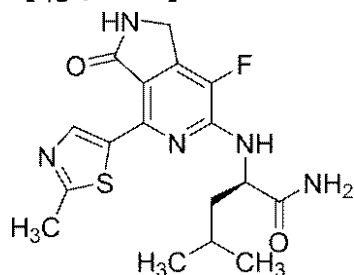
3 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) イソチアゾールの代わりに 2 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル) チアゾールを用いて、実施例132と同様の方法で表題化合物のTFA塩を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.24 (s, 1 H), 1.73 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 2.57 - 2.71 (m, 4 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 3.67 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 3.82 - 3.97 (m, 2 H), 4.22 (br s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 7.06 (br s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.21 - 9.34 (m, 1 H)。[M+H]⁺C₁₆H₁₈FN₅O₂Sにおける計算値364；実測値364。

40

【0912】

実施例134：(R) - 2 - (7 - フルオロ - 4 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 - イルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 3 4 4】



【 0 9 1 3】

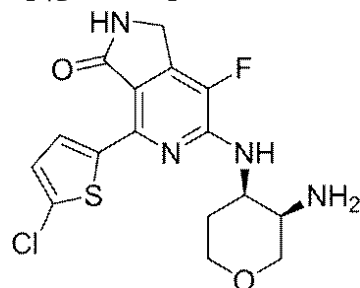
トリブチル（フラン - 2 - イル）スタンナンの代わりに 2 - メチル - 5 - （トリブチルスタンニル）チアゾールを用いて、実施例 1 1 3 と同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.74 - 0.98 (m, 6 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 2 H), 2.61 - 2.68 (m, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 4.56 (ddd, $J=10.50$, 8.30, 4.15 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ における計算値378；実測値378。

【 0 9 1 4】

実施例 1 3 5：6 - （（3 R, 4 R）- 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ）- 4 - （5 - クロロチオフェン - 2 - イル）- 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 （2 H）- オン

【化 3 4 5】



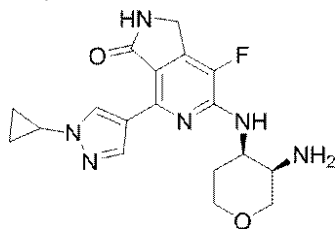
【 0 9 1 5】

DCM (3 mL) 中の 6 - （（3 R, 4 R）- 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ）- 7 - フルオロ - 4 - （チオフェン - 2 - イル）- 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 （2 H）- オン (12 mg, 0.034 mmol) の溶液に、ピリジン (8.17 mg, 0.103 mmol) 及び 1 - クロロピロリジン - 2, 5 - ジオン (4.60 mg, 0.034 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。次いで、反応混合物を MeOH (3 mL) で希釈し、分取 HPLC で水 (0.05% TFA) 及び ACN (45 ~ 70% 勾配, 0.035% TFA) で溶出して精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去した。得られた生成物を 0.035% TFA (水溶液) 中 15 ~ 45% ACN の勾配溶離液を用いて 2 回精製した。回収した画分を合わせ、溶媒を回転蒸発で除去し、表題化合物の TFA 塩 (2 mg, 15%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) ppm 1.92 (d, $J=13.18$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J=12.69$, 4.88 Hz, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 2 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.90 (d, $J=12.20$ Hz, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 3 H), 4.37 - 4.47 (m, 1 H), 6.99 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値383；実測値383。

【 0 9 1 6】

実施例 1 3 6：6 - （（3 R, 4 R）- 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ）- 4 - （1 - シクロプロピル - 1 H - プラゾール - 4 - イル）- 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 （2 H）- オン

【化 3 4 6】



【 0 9 1 7】

2 mL マイクロ波バイアルを *tert*-ブチル 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - (*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 (3 H) - カルボキシラート (55 mg、0.11 mmol)、1 - シクロプロピル - 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 (77 mg、0.329 mmol)、及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (15.41 mg、0.022 mmol) で充填し、不活性環境下に置いた。ジオキサン (1.1 mL) を添加し、黄色のスラリーを 5 分間脱気した。次いで、スラリーに Na_2CO_3 (220 μL 、0.439 mmol) を添加し、これにより反応スラリーがオレンジ色に変色した。混合物をさらに 3 分間脱気した。容器にキャップをし、80 まで 4 時間加熱した。次いで反応混合物を *EtOAc* (10 mL) で希釈し、水 (8 mL) で洗浄し、次いでブライン (8 mL) で洗浄した。有機相を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、油状物に濃縮し、これを *DCM* (2 mL) で希釈し、*HCl* (ジオキサン中 4 M、1 mL) で処理した。混合物を 1 時間室温で撹拌し、次いで濃縮した。残渣を *MeOH* (2 mL) で希釈し、分取 *HPLC* で精製し、表題化合物の *TFA* 塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) ppm 1.75 (t, 1 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.78 (br s, 1 H), 3.82 - 3.88 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 4.39 (d, $J=5.3$ Hz, 2 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 4.82 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 5.15 (dd, $J=17.2$, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=10.2$, 1.4 Hz, 1 H), 6.04 (dddd, $J=16.8$, 10.6, 5.8, 5.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=4.3$ Hz, 3 H), 8.32 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.85 - 9.03 (m, 1 H)。[$\text{M}+\text{H}$] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ における計算値 373 ; 実測値 373。

【 0 9 1 8】

以下の表 1 は、実施例に記載された多くの化合物に対する *SYK* 阻害データの表で、より大きい pIC_{50} 値は、より高い効力を表す。化合物は、明細書の 63 頁に記載された測定法に従って試験された。

【表 1】

表 1：実施例（E x）化合物に対する S Y K 阻害（p I C₅₀）

Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀
1	8.1	21	6.3	41	5.9	61	7.2	81	8.5	101	7.2	121	5.4
2	6.9	22	5.7	42	6.8	62	8.0	82	9.2	102	8.4	122	6.2
3	7.6	23	8.7	43	5.3	63	8.1	83	6.6	103	6.9	123	8.1
4	7.8	24	7.6	44	6.2	64	8.0	84	7.7	104	8.7	124	7.6
5	6.2	25	9.0	45	6.1	65	8.0	85	8.4	105	9.0	125	8.0
6	6.3	26	7.5	46	5.8	66	6.3	86	5.6	106	8.6	126	8.1
7	6.0	27	7.4	47	8.6	67	7.4	87	7.2	107	6.3	127	8.2
8	8.1	28	8.6	48	6.1	68	7.0	88	8.5	108	8.6	128	7.7
9	5.1	29	8.5	49	<4.7	69	6.8	89	8.4	109	8.5	129	8.4
10	<4.7	30	8.4	50	8.6	70	8.8	90	8.0	110	7.3	130	5.0
11	5.9	31	8.6	51	7.2	71	8.1	91	6.6	111	8.1	131	<4.7
12	5.7	32	5.4	52	7.2	72	7.5	92	7.9	112	8.7	132	8.4
13	8.7	33	7.3	53	5.8	73	8.1	93	8.0	113	6.7	133	7.6
14	6.9	34	6.5	54	6.6	74	8.3	94	8.5	114	6.6	134	
15	6.0	35	7.3	55	7.8	75	9.1	95	5.4	115	6.5	135	
16	5.5	36	7.6	56	5.6	76	9.3	96	6.7	116	8.1	136	7.5
17	7.4	37	6.0	57	7.8	77	7.5	97	6.8	117	7.9		
18	7.1	38	6.2	58	5.8	78	8.4	98	5.7	118	7.9		
19	6.6	39	5.5	59	7.1	79	7.7	99	8.5	119	7.8		
20	6.7	40	6.6	60	7.8	80	5.5	100	6.8	120	6.6		

10

20

30

【 0 9 1 9 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する「a」、「an」、及び「the」などの単数形の冠詞は、文脈が他に明確に示していない限り、単一の対象又は複数の対象を指すことがあることに留意すべきである。従って、例えば、「a compound」を含有する組成物への言及は、単一の化合物又は2種以上の化合物であることがある。上述は、例示的であり限定的ではないことが意図されていることを理解すべきである。上述を読むと、多くの実施形態が当業者には明らかであろう。従って、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を参照して決定されるべきであり、このような特許請求の範囲が権利を与えられることに相当する全範囲が含まれる。特許、特許出願及び刊行物を含む、全ての論文及び参考文献の開示は、全体として、及び全ての目的のために、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
	A 6 1 P 35/02
	A 6 1 P 1/18

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 有川 泰由

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョーンズ、ベンジャミン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 ラム、ベティー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 ニエ、ジャ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 スミス、クリストファー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 高橋 昌志

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 ドン、キン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 フェーフル、ヴィクトリア

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドラ

イヴ １０４１０、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

審査官 青鹿 喜芳

- (56)参考文献 国際公開第２００７／０７０８７２（WO，A１）
国際公開第０１／０９１３４（WO，A１）
国際公開第２００６／１１２４７９（WO，A１）
国際公開第２００８／０４７８３１（WO，A１）
Ruzza P et al，Therapeutic prospect of Syk inhibitors．，Expert Opinion on Therapeutic Patents，２００９年，19(10)，1361-76

- (58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)