

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2022-502476

(P2022-502476A)

(43) 公表日 令和4年1月11日 (2022.1.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 6 3
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 6 5
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 7 Z	4 C O 7 2
C O 7 D 491/147 (2006.01)	C O 7 D 491/147	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 271 頁) 最終頁に続く		

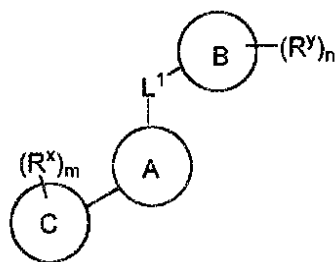
(21) 出願番号	特願2021-521024 (P2021-521024)	(71) 出願人	519375284
(86) (22) 出願日	令和1年10月16日 (2019.10.16)		イケナ オンコロジー, インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	令和3年6月11日 (2021.6.11)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/056455		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(87) 国際公開番号	W02020/081636		2 1 O, ボストン, サマー ストリー
(87) 国際公開日	令和2年4月23日 (2020.4.23)		ト 6 4 5, スイート 1 O 1
(31) 優先権主張番号	62/746, 277	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成30年10月16日 (2018.10.16)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インドールAHR阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

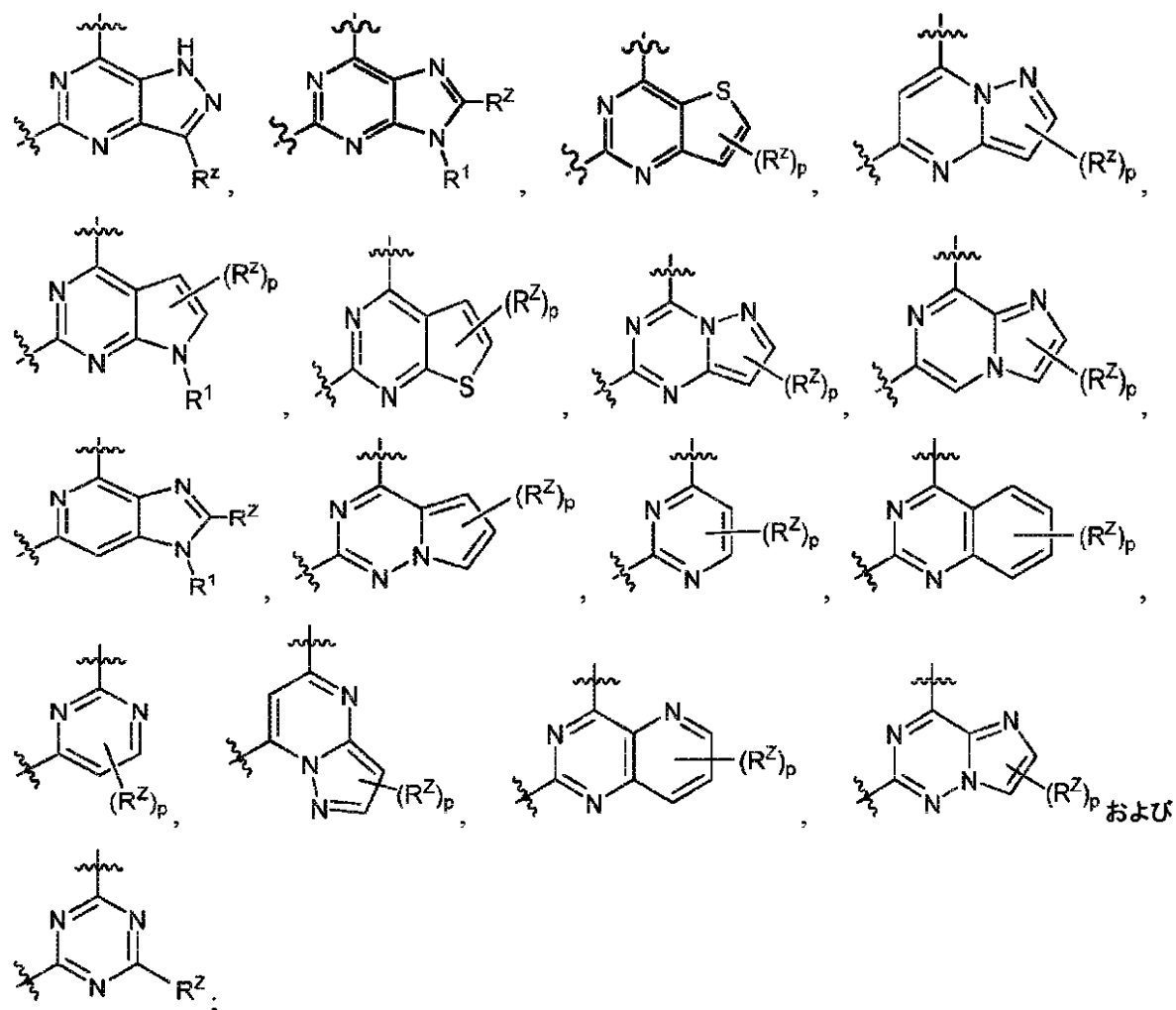
本発明は、AHRの阻害剤として有用な化合物、その組成物、およびそれらを使用する方法を提供する。本発明は、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エステルもしくはエステルの塩、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物における化合物の量は、生物学的試料においてまたは患者においてAHRを測定できるほどに阻害するのに有効な量である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物における化合物の量は、生物学的試料においてまたは患者においてAHRを測定できるほどに阻害するのに有効な量である。

【化 3 9 9】



I,

【化 4 0 0】



各Rは、独立に、水素、重水素、あるいはC₁～₆脂肪族、3～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8～10員の二環式芳香族炭素環式環；窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和

もしくは部分的に不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式複素芳香族環から選択される必要に応じて置換されている基であるか、あるいは同じ窒素上の2個のRは、それらの介在する原子と一緒に、前記窒素に加えて、酸素、窒素または硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員の飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の環を形成し、

R^x 、 R^y 、および R^z のそれぞれは、独立に、R、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ もしくは $-SO_2R$ から選択されるか、または

隣接する原子上の2個の R^z は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の環を形成するか、

同じ炭素上の2個の R^x は、一緒に、 $=O$ もしくは $=S$ を形成するか、または

同じ炭素上の2個の R^y は、一緒に、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し、

mおよびnのそれぞれは、独立に、1、2、3、4、または5であり、

環Bは、存在しないか、あるいは4～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環式環；フェニル、7～10員の二環式の部分的に不飽和のもしくは芳香族の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する12～15員の部分的に不飽和のもしくは芳香族の三環式環であり、

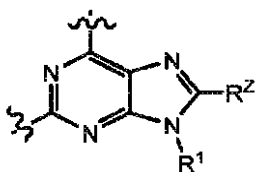
環Cは、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和の、部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環であり、

L^1 は、共有結合、または必要に応じて置換されている $C_{1\sim6}$ 員の直鎖もしくは分岐の二価の炭化水素鎖であり、ここで、 L^1 のメチレン単位は、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R)-S$ で必要に応じて置き換えられており、

$-Cy-$ は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～8員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の単環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～3個のヘテロ原子を有する8～10員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の二環式環であり、

ただし、環Aが、

【化401】



である場合、環Bは、

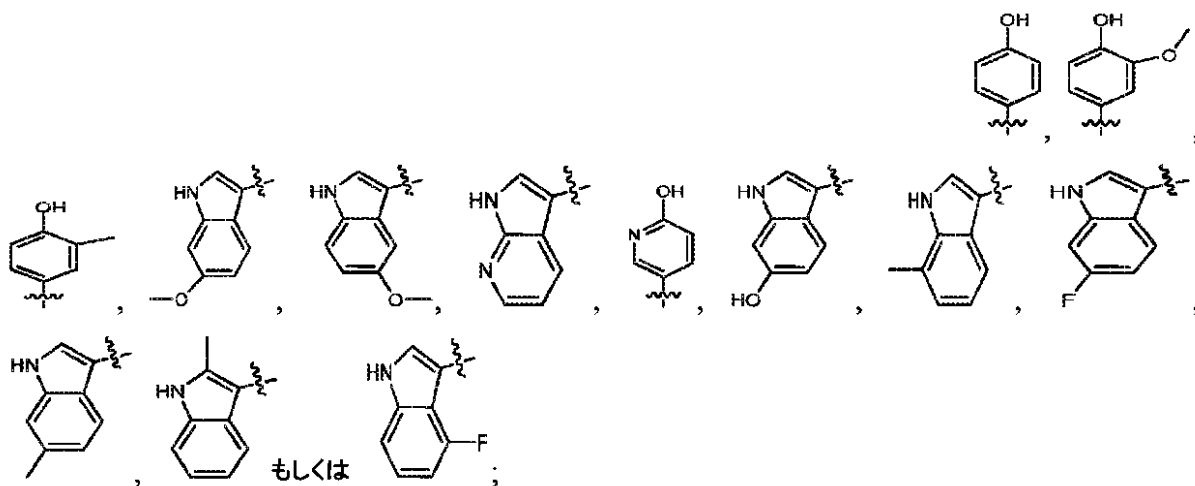
10

20

30

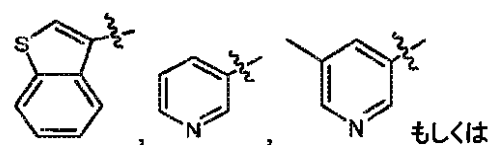
40

【化 4 0 2】

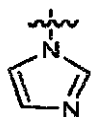


10

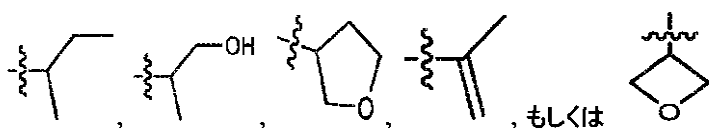
のいずれでもなく、かつ／または環 C は、
【化 4 0 3】



20



のいずれでもなく、かつ／または R¹ は、
【化 4 0 4】



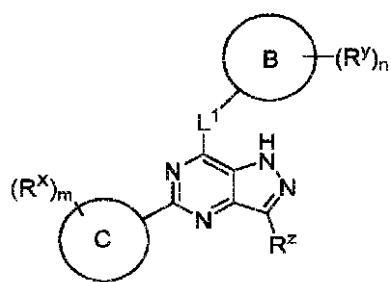
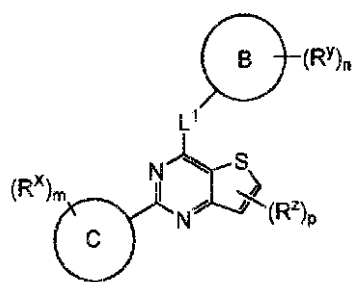
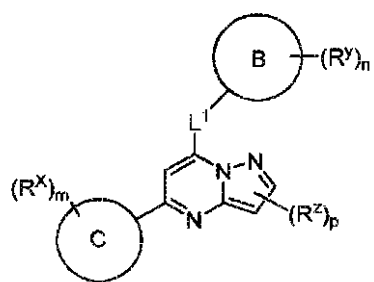
30

のいずれでもない」。

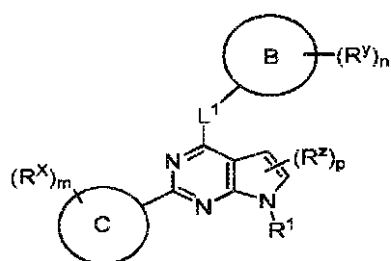
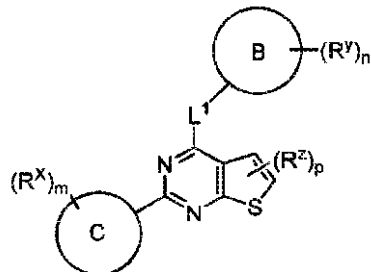
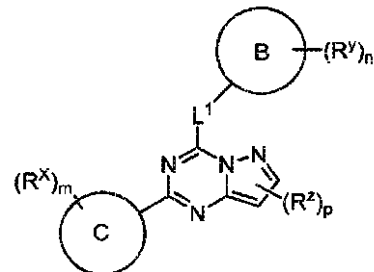
【請求項 2】

前記化合物が、式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I-m、I-n、I-o、I-p、I-q、I-r、I-s、I-t および I-u

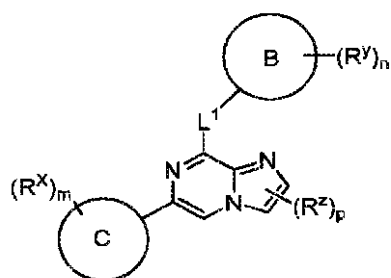
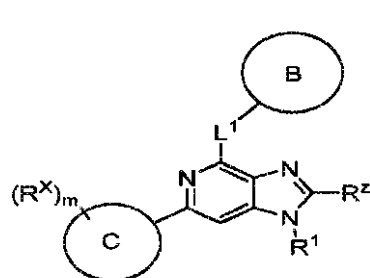
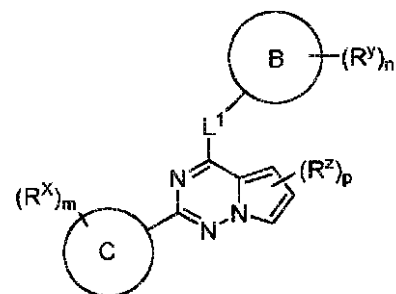
【化 4 0 5】

**I-a****I-b****I-c**

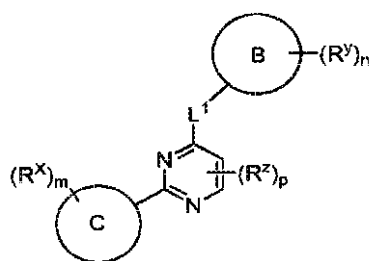
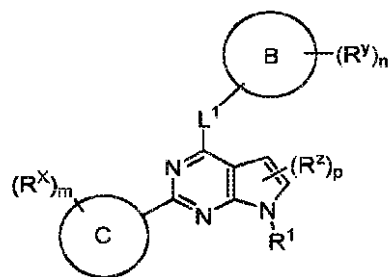
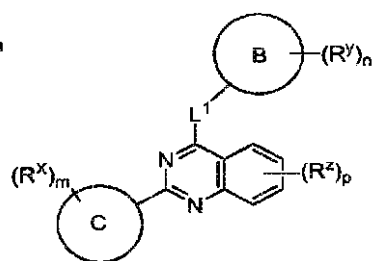
10

**I-d****I-e****I-f**

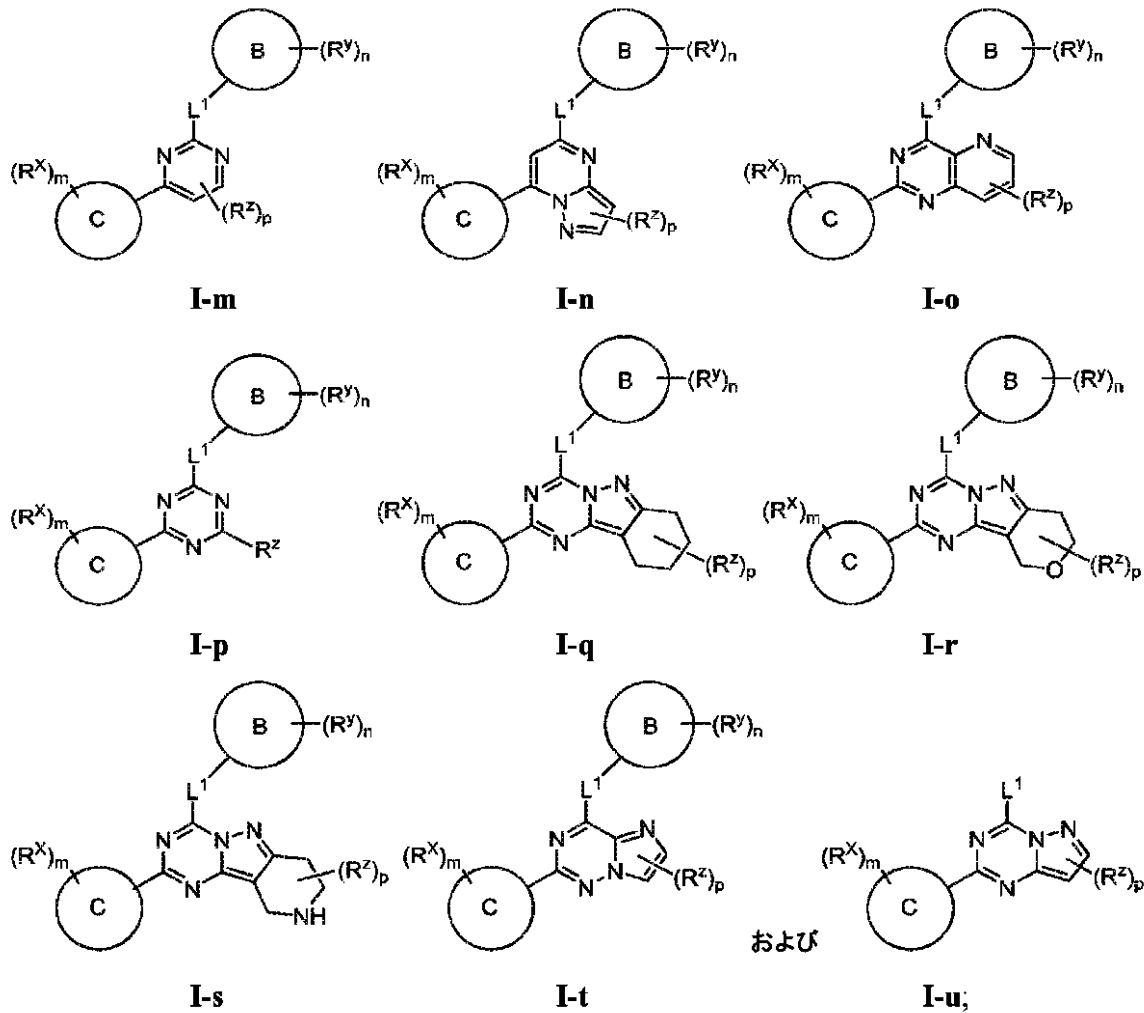
20

**I-g****I-h****I-i**

30

**I-j****I-k****I-l**

【化 4 0 6】

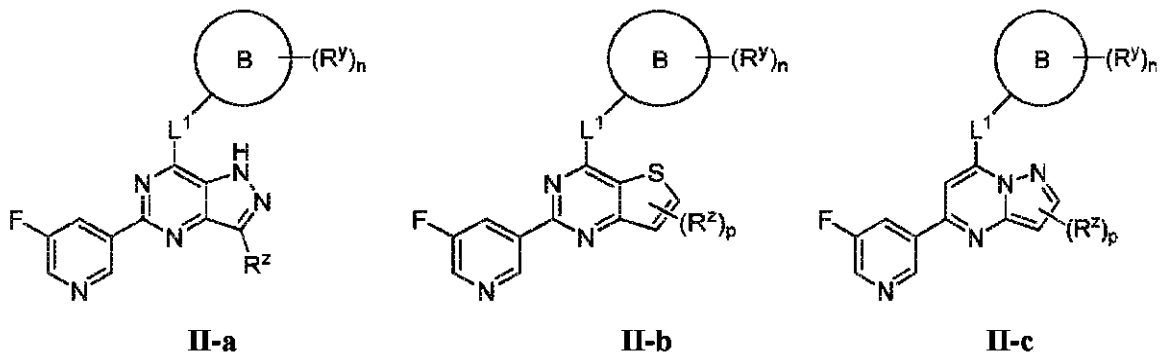


のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

前記化合物が、式 II-a、II-b、II-c、II-d、II-e、II-f、II-g、II-h、II-i、II-j、II-k、II-l、II-m、II-n、II-o、II-p、II-q、II-r、II-s、II-t および II-u

【化 4 0 7】



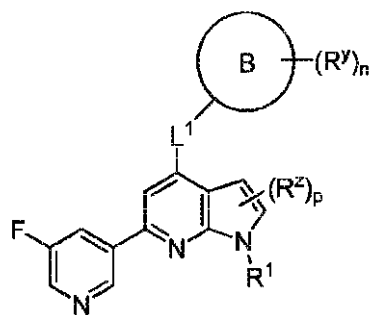
10

20

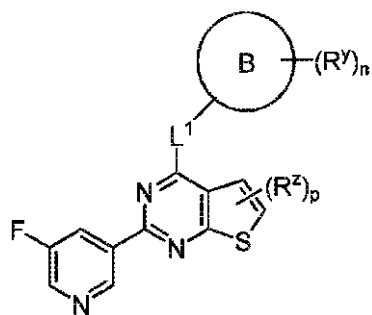
30

40

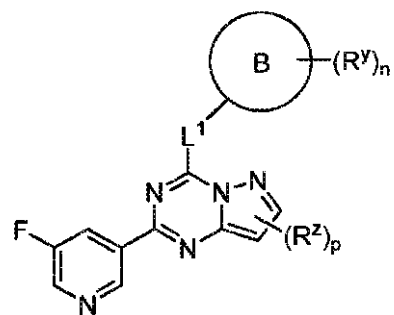
【化 4 0 8】



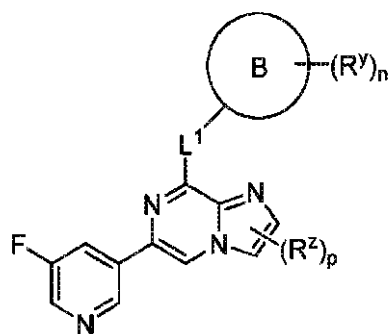
II-d



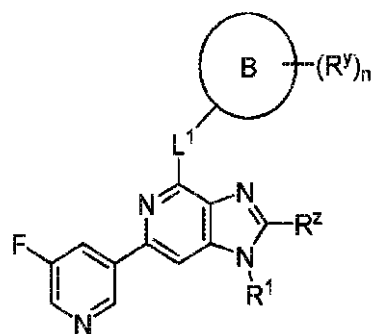
II-e



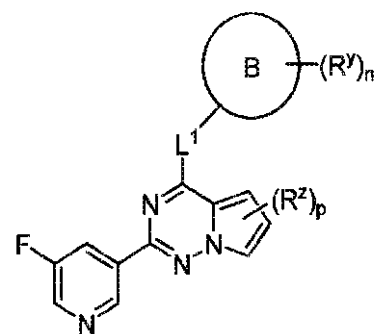
II-f



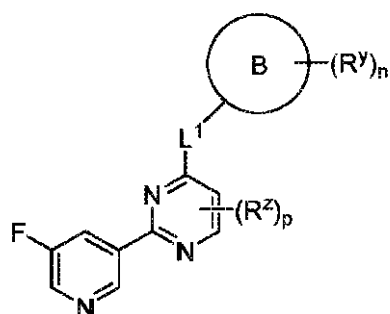
II-g



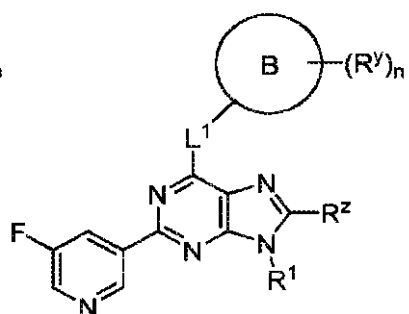
II-h



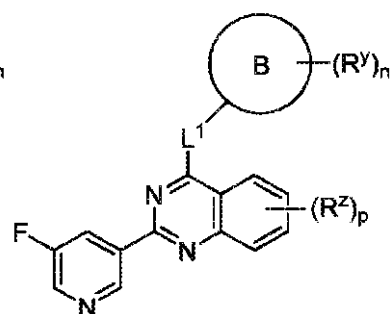
II-i



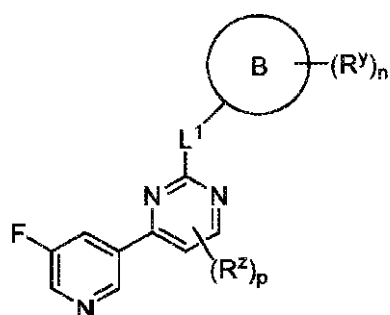
II-j



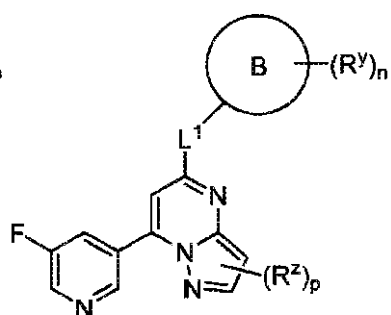
II-k



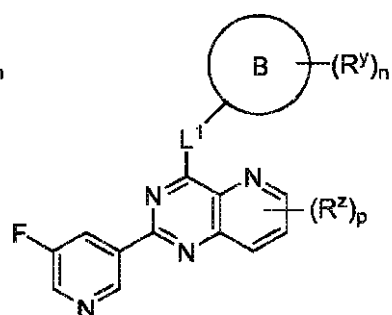
II-l



II-m



II-n



II-o

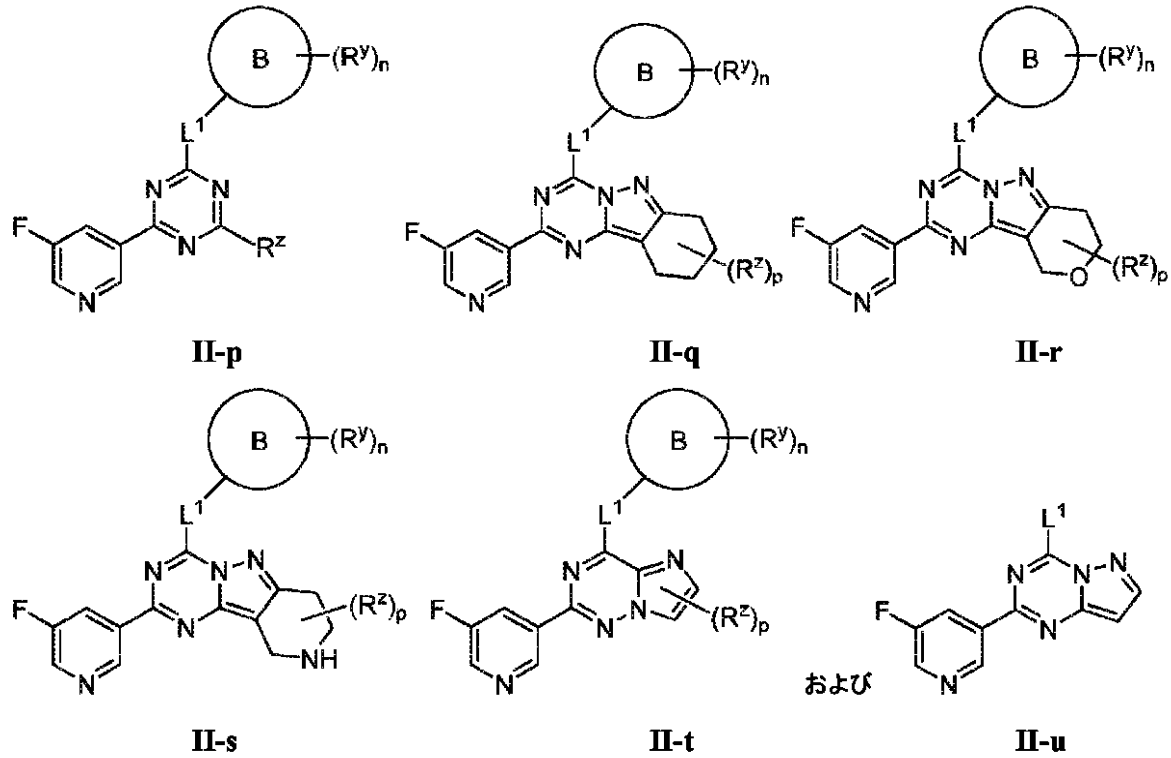
10

20

30

40

【化 4 0 9】



10

20

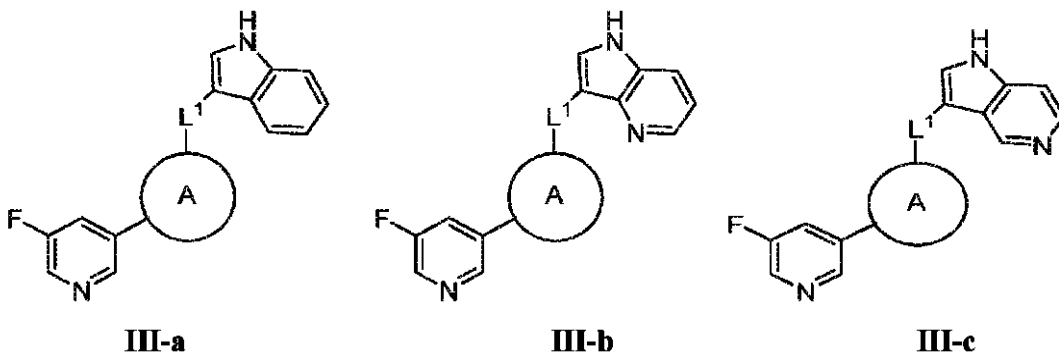
のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

前記化合物が、式 III-a、III-b、III-c、III-d、III-e、III-f、III-g、III-h、III-i、III-j、III-k、III-l、III-m、III-n、III-o、III-p、III-q、III-r、III-s、III-t、III-u、III-v、III-w、III-x、III-y、III-z、III-aa、III-bb、III-cc、III-dd、III-ee、III-ff、III-gg、III-hh、III-ii、III-jj および III-kk

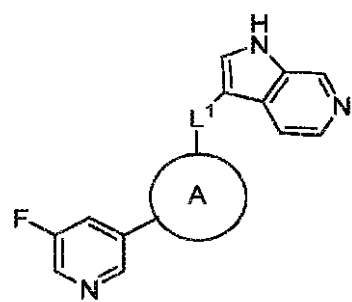
30

【化 4 1 0】

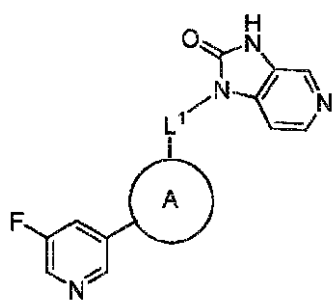


40

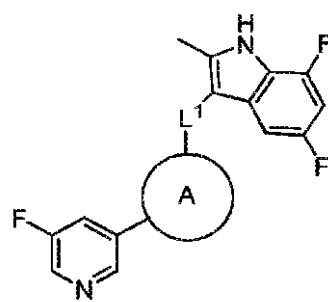
【化 4 1 1】



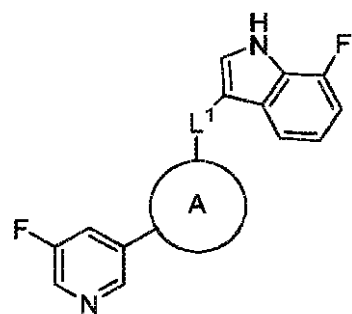
III-d



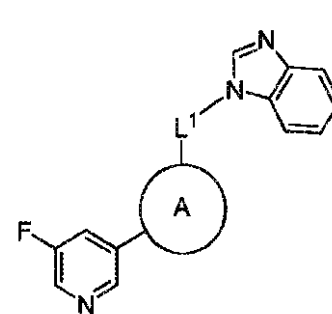
III-e



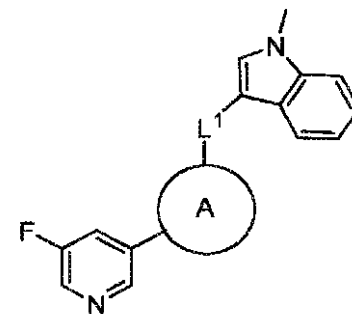
III-f



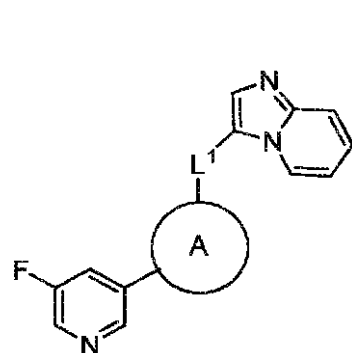
III-g



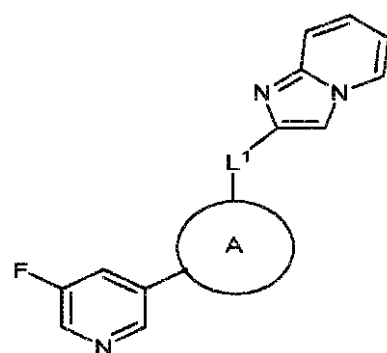
III-h



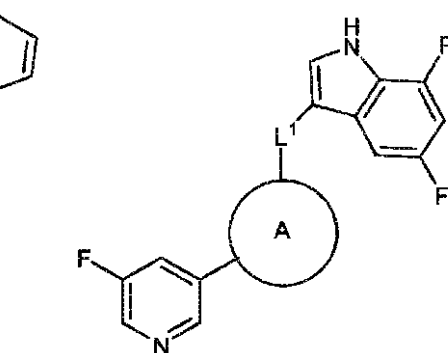
III-i



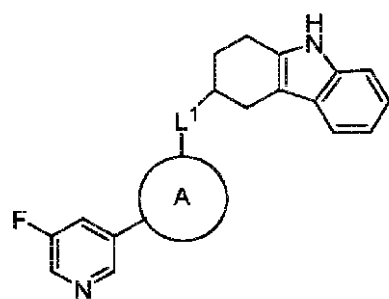
III-j



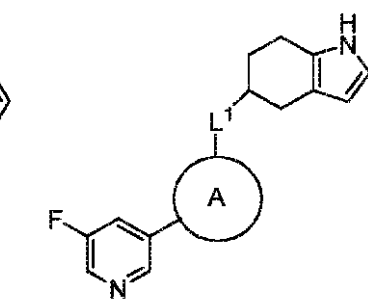
III-k



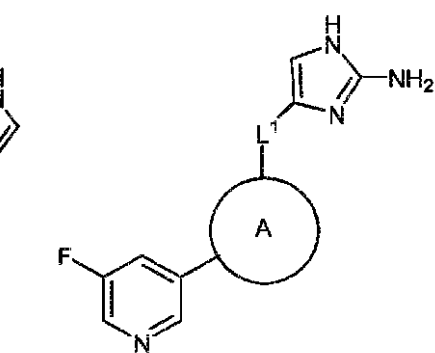
III-l



III-m



III-n



III-o

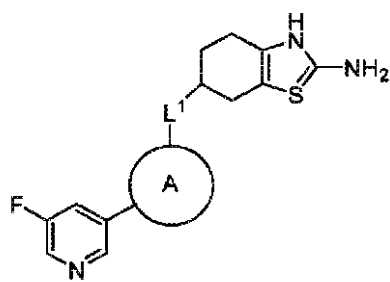
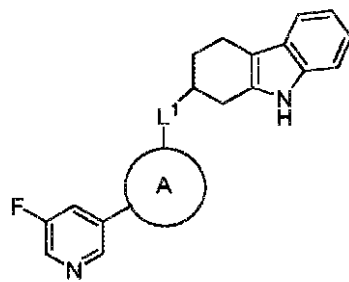
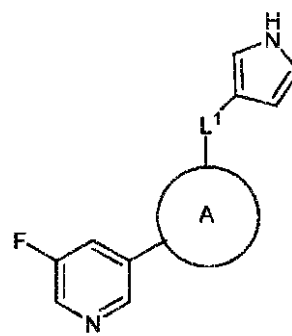
10

20

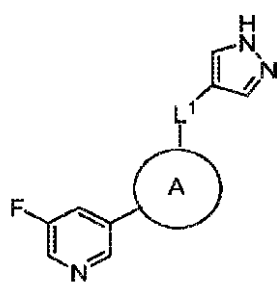
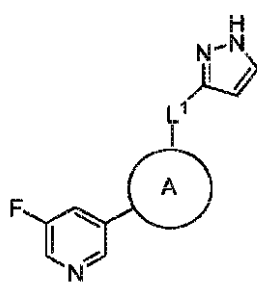
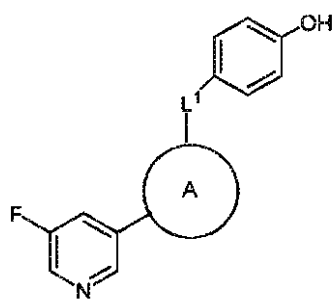
30

40

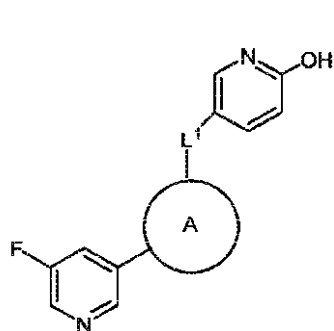
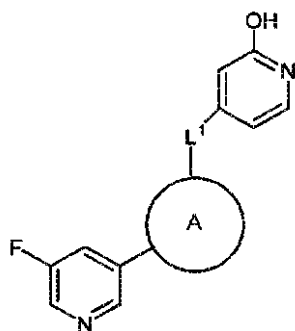
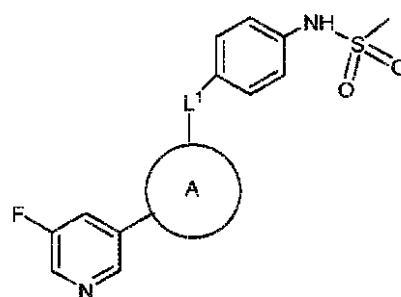
【化 4 1 2】

**III-p****III-q****III-r**

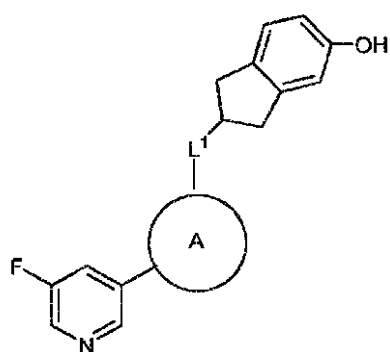
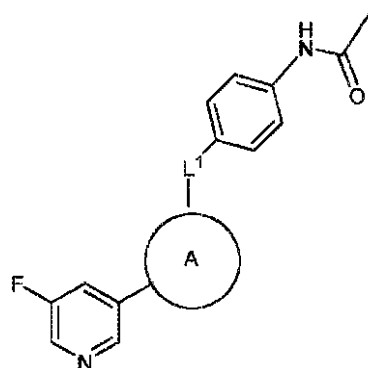
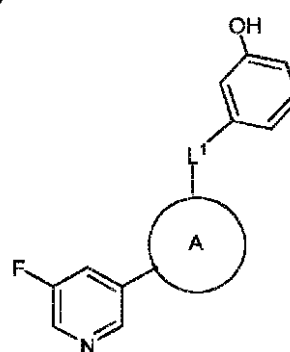
10

**III-s****III-t****III-u**

20

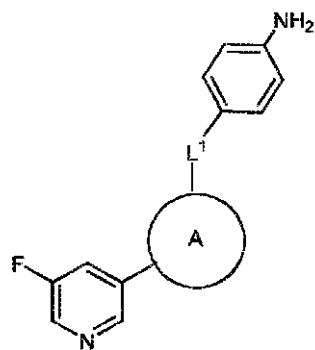
**III-v****III-w****III-x**

30

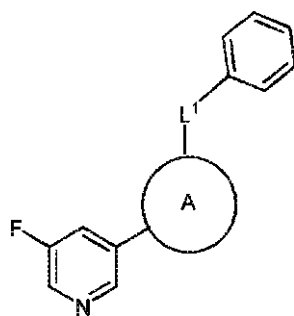
**III-y****III-z****III-aa**

40

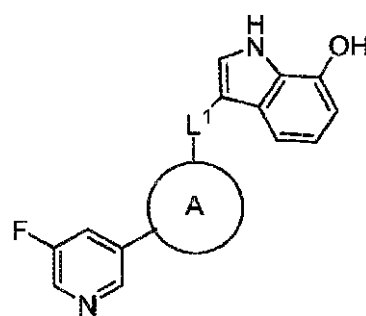
【化 4 1 3】



III-bb

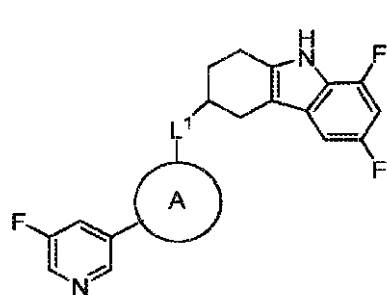


III-cc

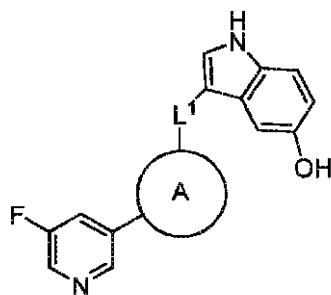


III-dd

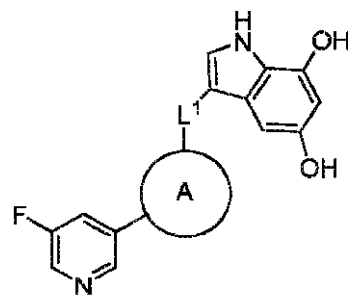
10



III-ee

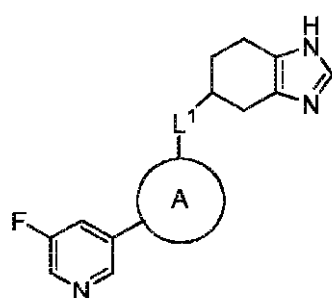


III-ff

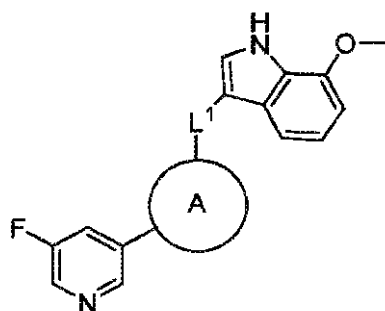


III-gg

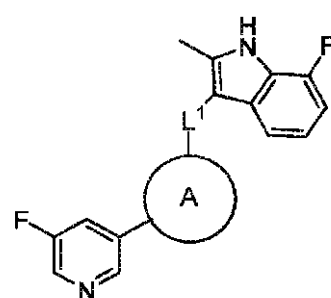
20



III-hh



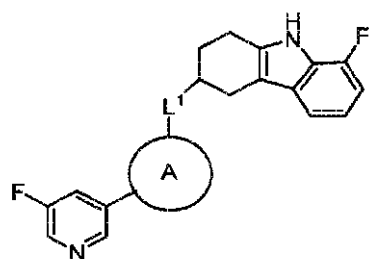
III-ii



III-jj

および

30



III-kk

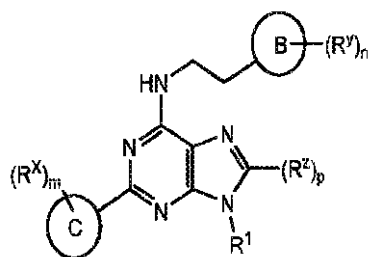
40

のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

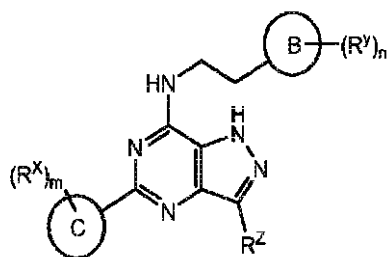
【請求項 5】

前記化合物が、式 IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV-e、IV-f、IV-g、IV-h、IV-i、IV-j、IV-k、IV-l、IV-m、IV-n、IV-o、IV-p および IV-q

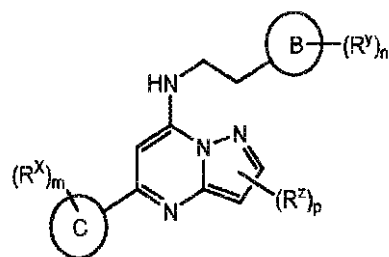
【化 4 1 4】



IV-a

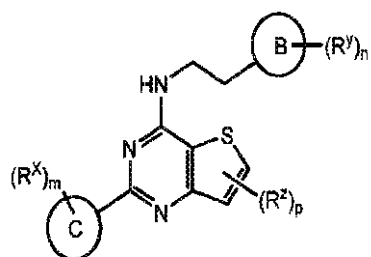


IV-b

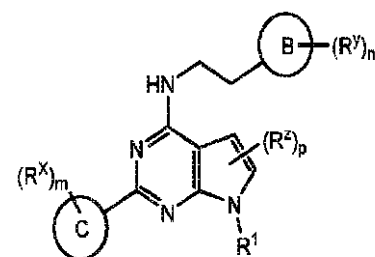


IV-c

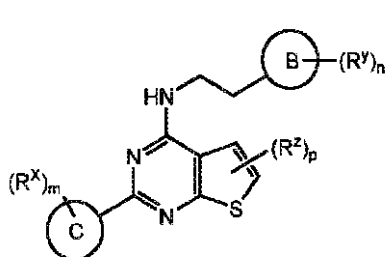
10



IV-d

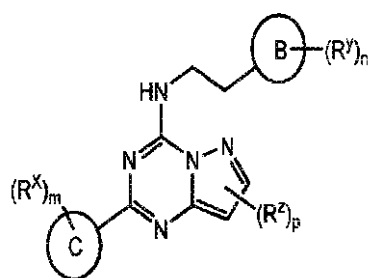


IV-e

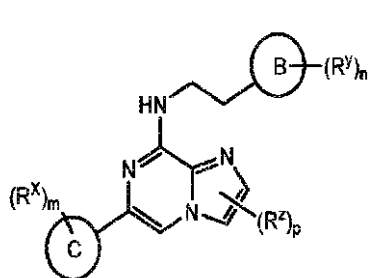


IV-f

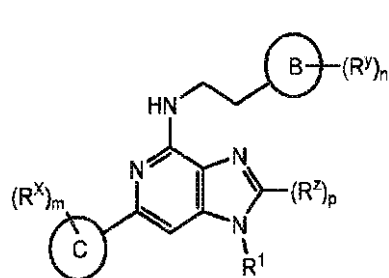
20



IV-g

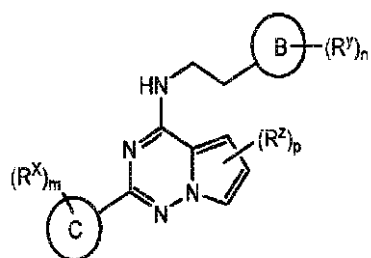


IV-h

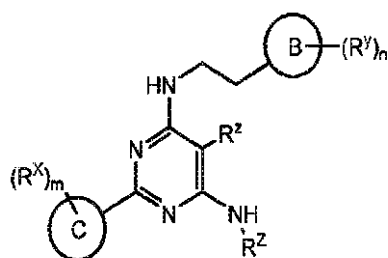


IV-i

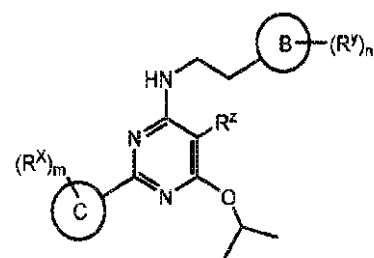
30



IV-j

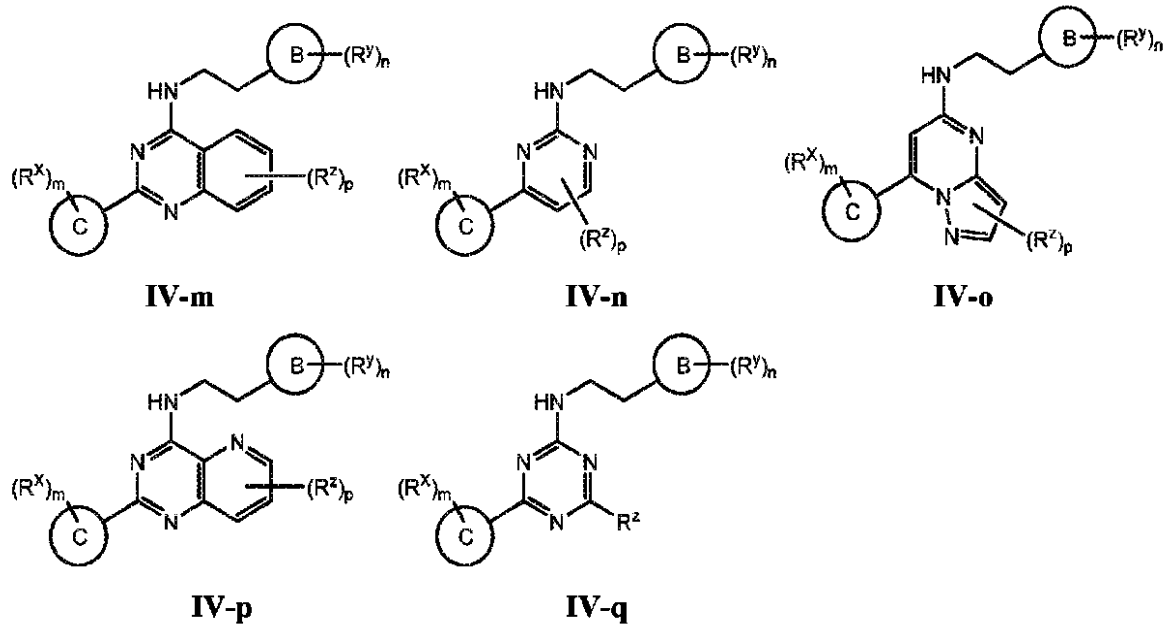


IV-k



IV-l

【化 4 1 5】



10

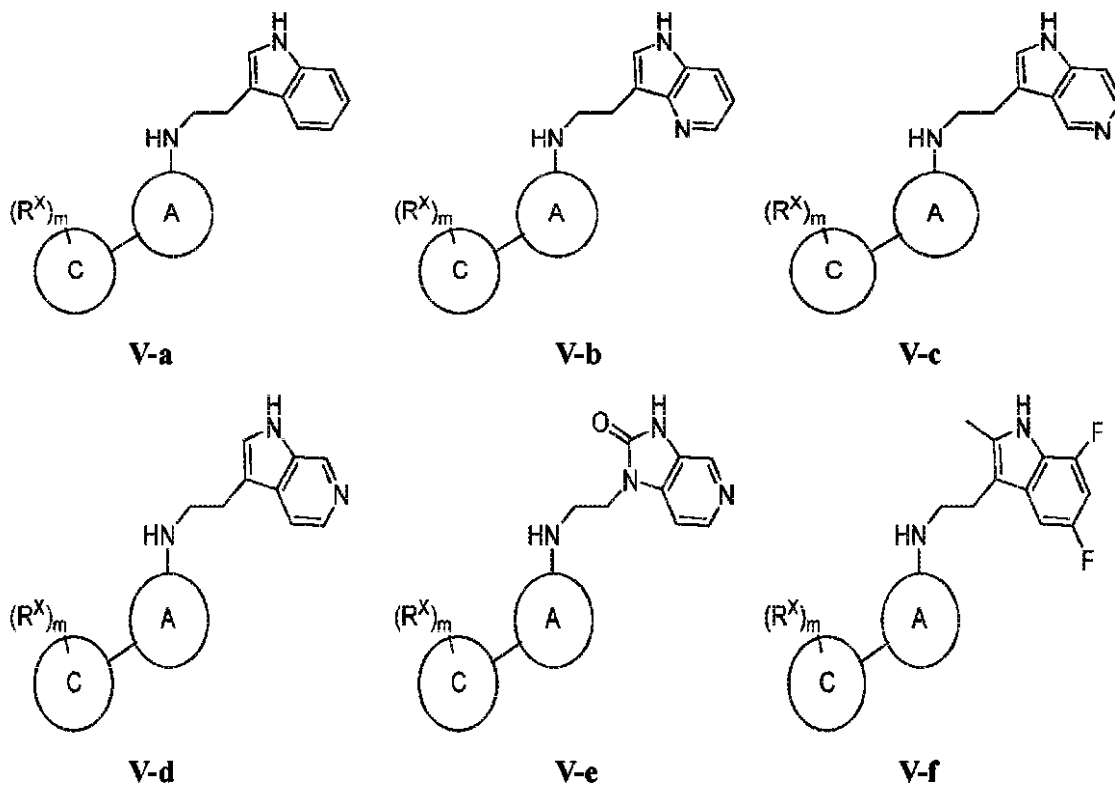
のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

前記化合物が、式 V-a、V-b、V-c、V-d、V-e、V-f、V-g、V-h、V-i、V-j、V-k および V-l

20

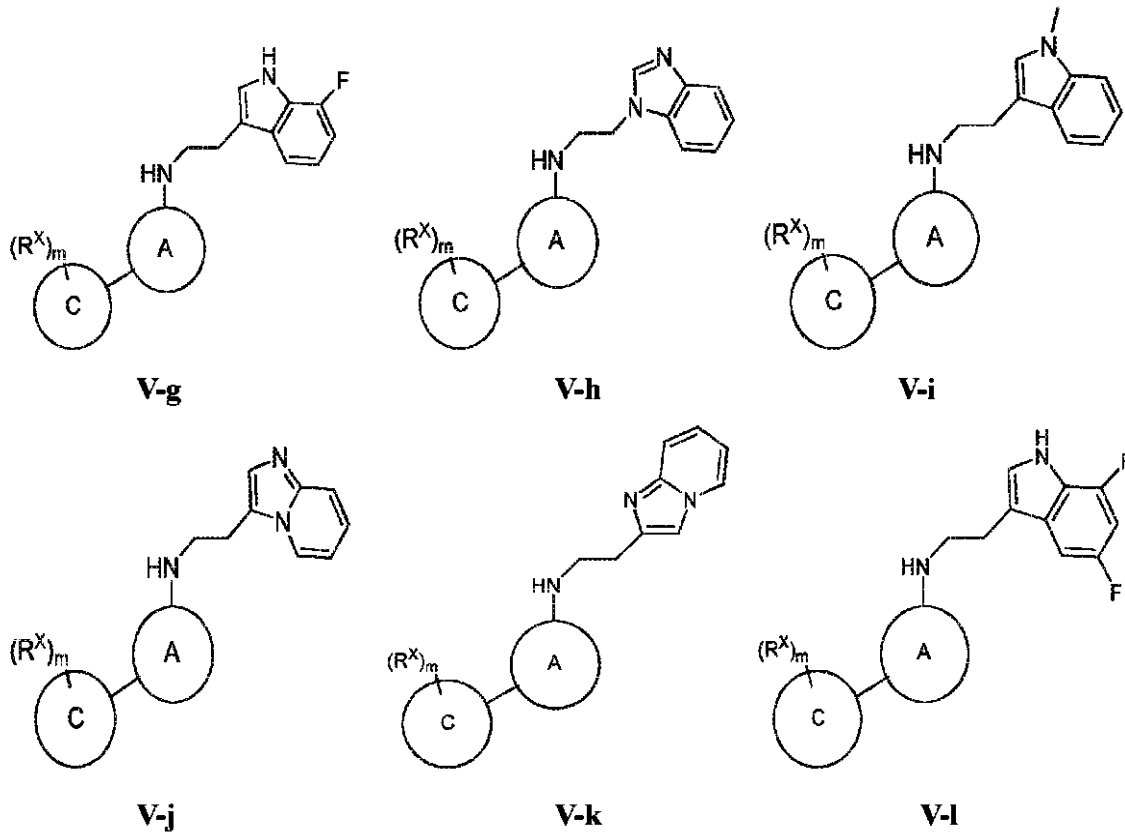
【化 4 1 6】



30

40

【化 4 1 7】



10

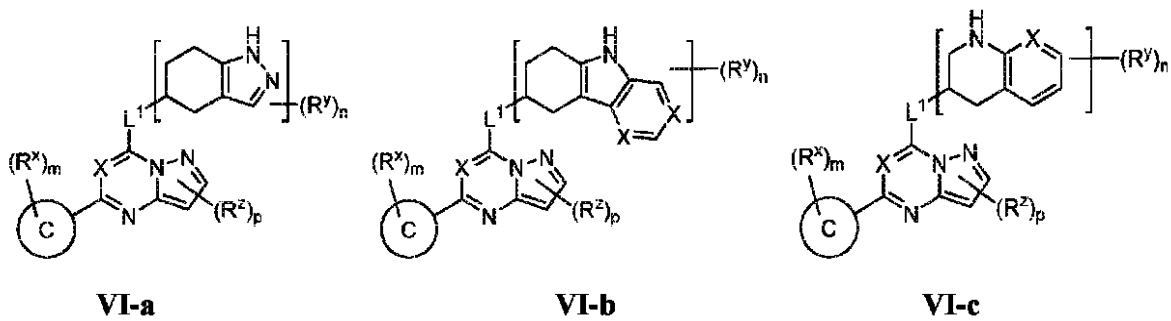
20

のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

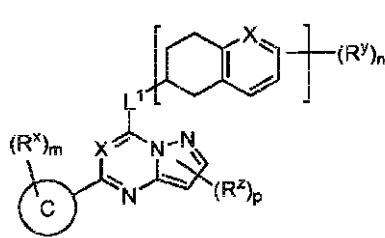
前記化合物が、式 VI-a、VI-b、VI-c、VI-d、VI-e、VI-f、VI-g、VI-h、VI-i、VI-j および VI-k

【化 4 1 8】

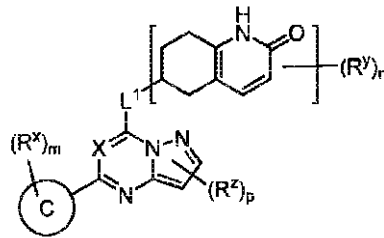


30

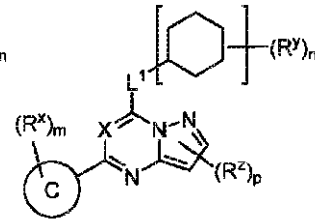
【化 4 1 9】



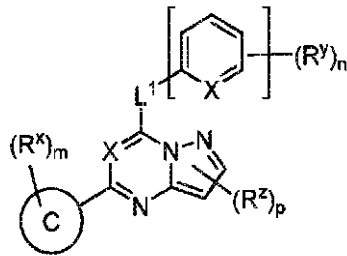
VI-d



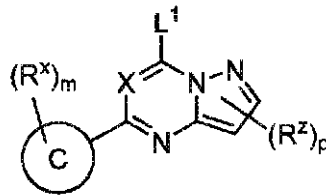
VI-e



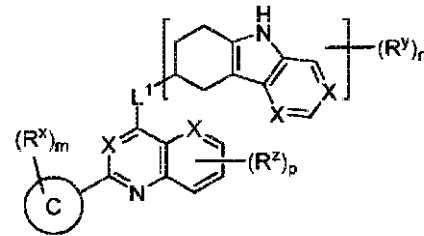
VI-f



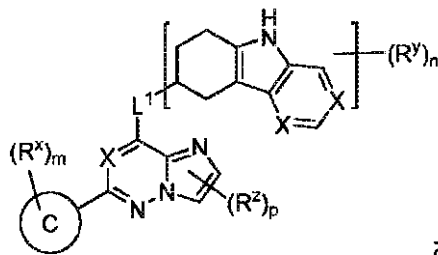
VI-g



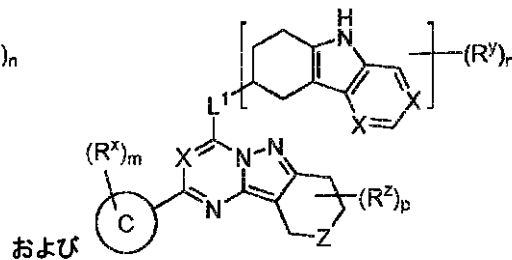
VI-h



VI-i



VI-j



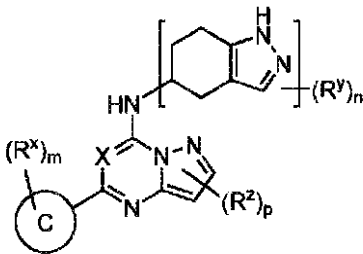
VI-k

[式中、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOである]
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

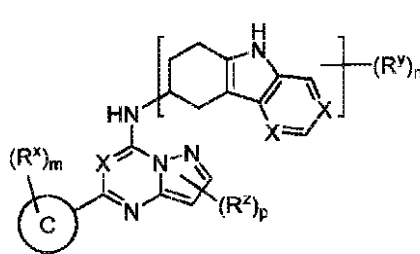
【請求項8】

前記化合物が、式VII-a、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、VII-f、VII-g、VII-h、VII-iおよびVII-j

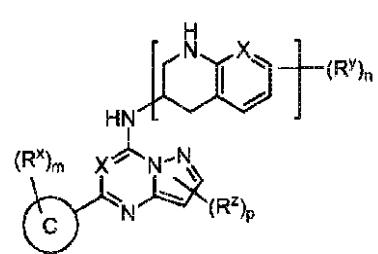
【化 4 2 0】



VII-a



VII-b



VII-c

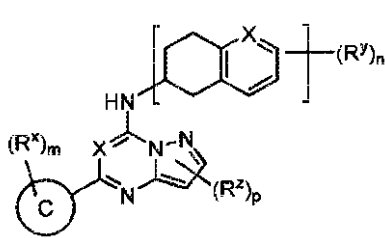
10

20

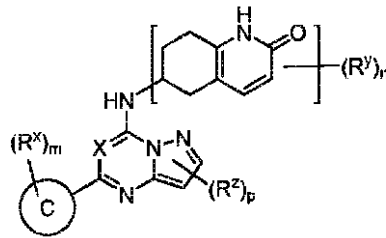
30

40

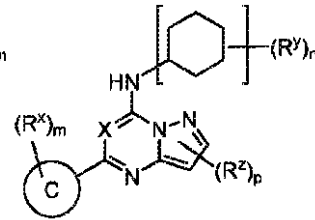
【化 4 2 1】



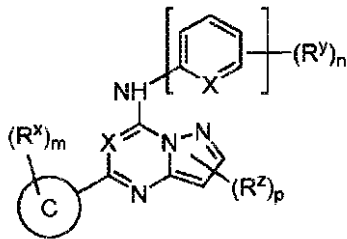
VII-d



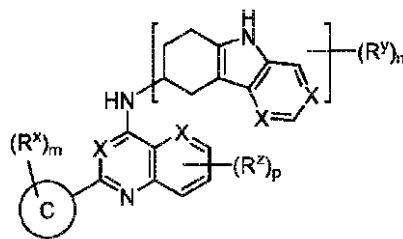
VII-e



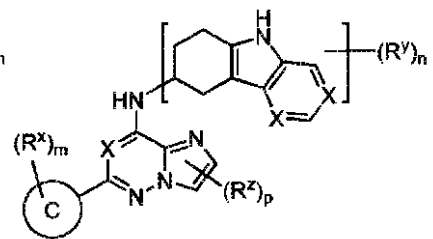
VII-f



VII-g

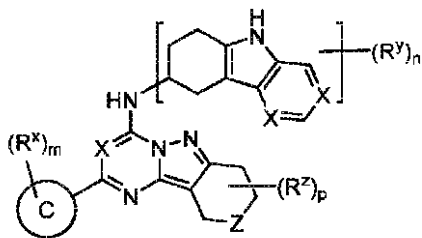


VII-h



VII-i

および



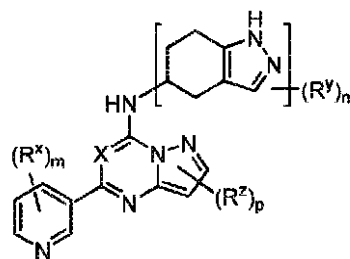
VII-j

[式中、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOである]
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

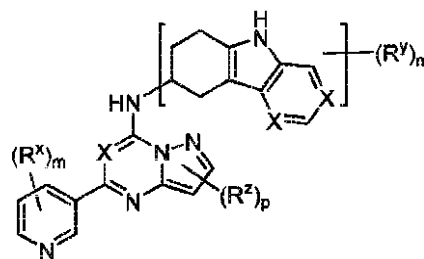
【請求項9】

前記化合物が、式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e、VIII-f、VIII-g、VIII-h、VIII-i、VIII-j、VIII-k、VIII-l、VIII-m、VIII-n、VIII-o、VIII-p、VIII-qおよびVIII-r

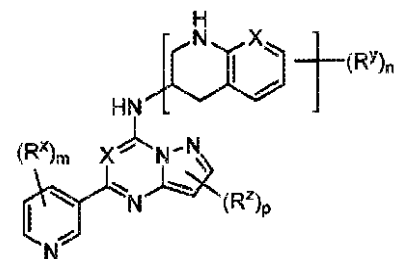
【化 4 2 2】



VIII-a



VIII-b



VIII-c

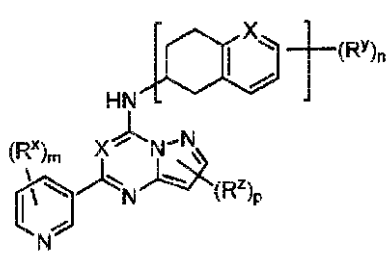
10

20

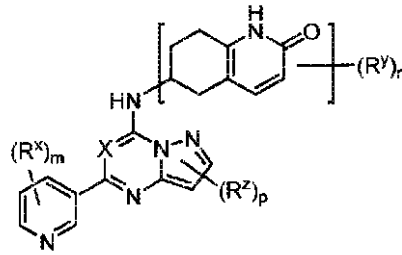
30

40

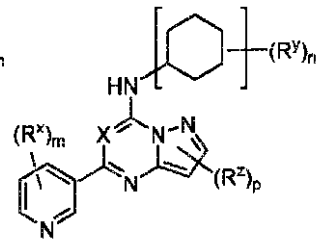
【化 4 2 3】



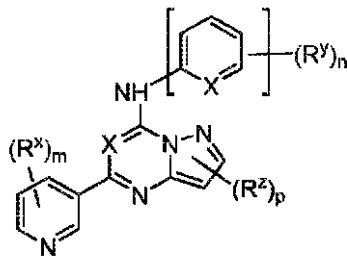
VIII-d



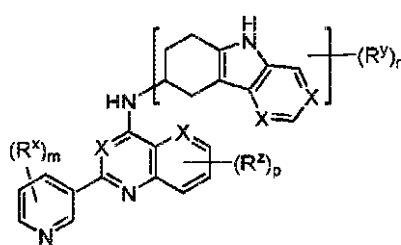
VIII-e



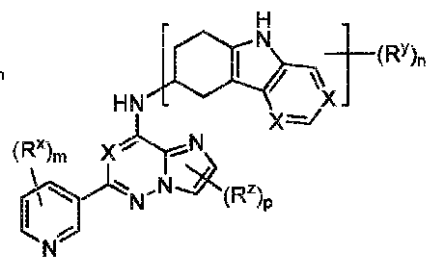
VIII-f



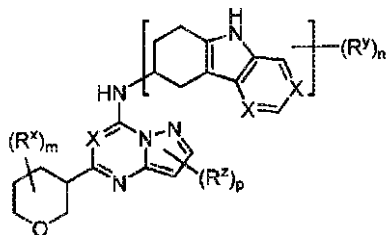
VIII-g



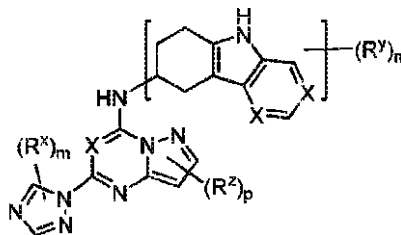
VIII-h



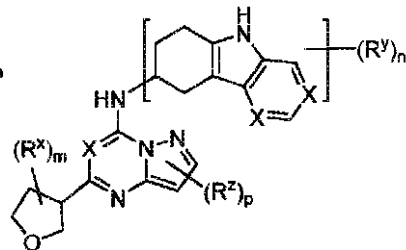
VIII-i



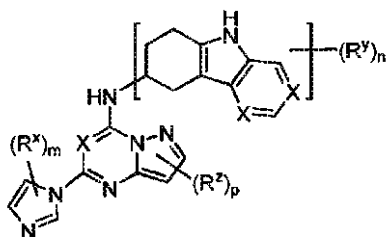
VIII-j



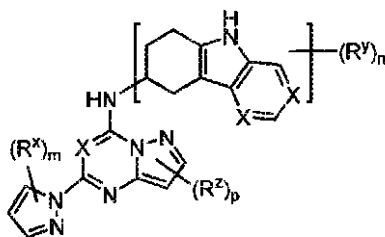
VIII-k



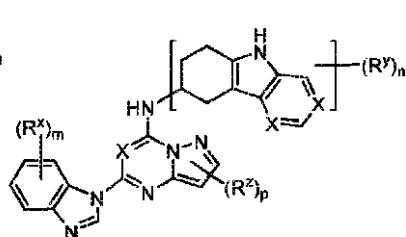
VIII-l



VIII-m

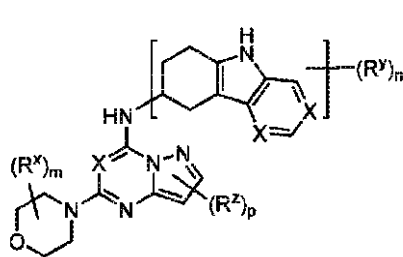


VIII-n

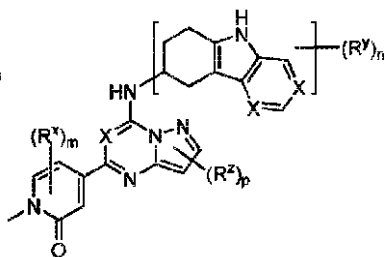


VIII-o

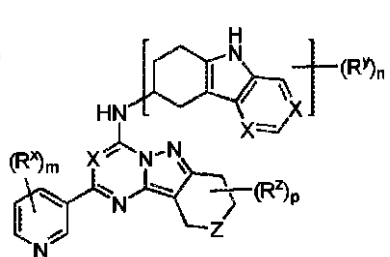
【化 4 2 4】



VIII-p



VIII-q



VIII-r

〔式中、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOである〕
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

前記化合物が、式IX-a、IX-b、IX-c、IX-d、IX-e、IX-f、IX-g、IX-h、IX-i、IX-j、IX-k、IX-l、IX-m、IX-n、I

10

20

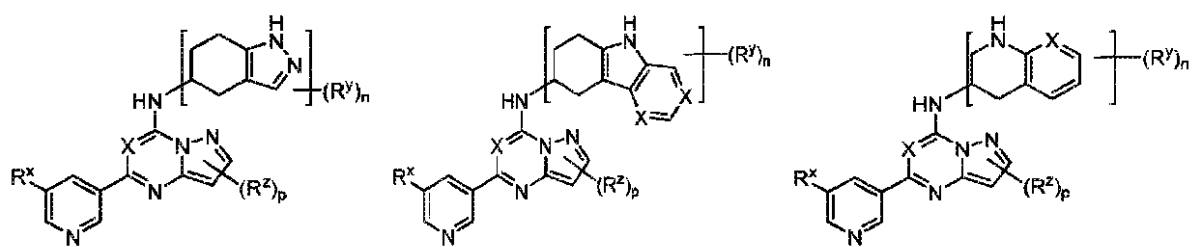
30

40

50

X-o、IX-p、IX-q、IX-r、IX-s および IX-t

【化 4 2 5】

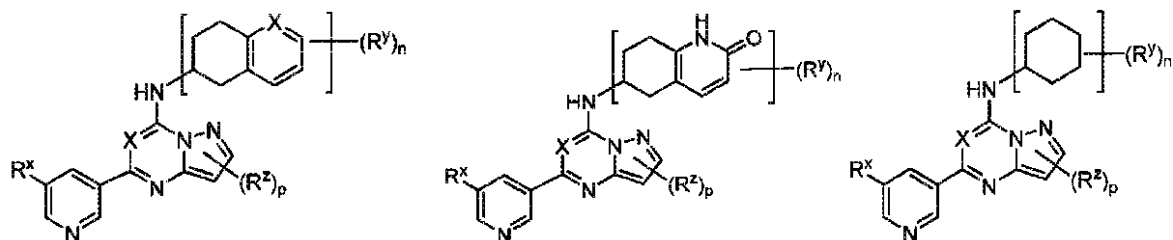


IX-a

IX-b

IX-c

10

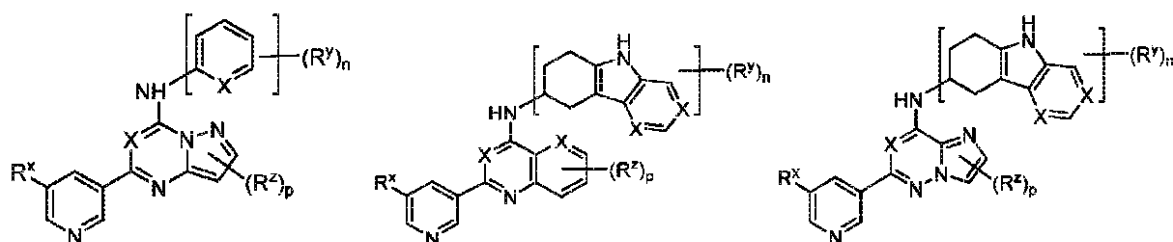


IX-d

IX-e

IX-f

20

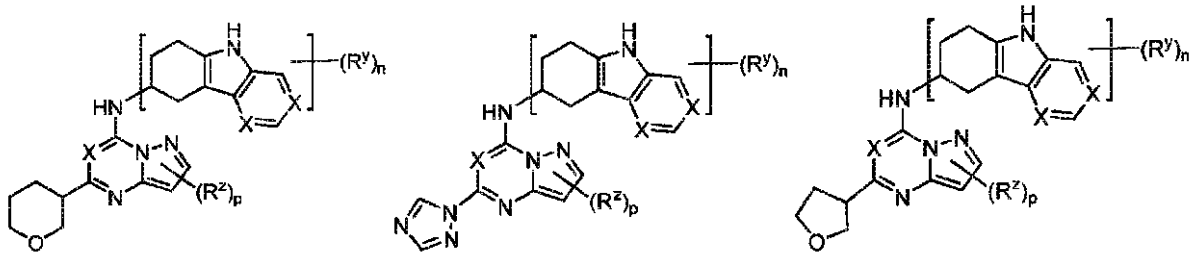


IX-g

IX-h

IX-i

【化 4 2 6】

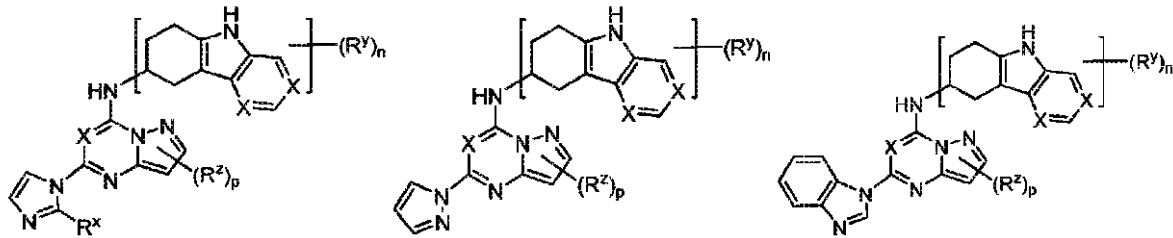


IX-j

IX-k

IX-l

10

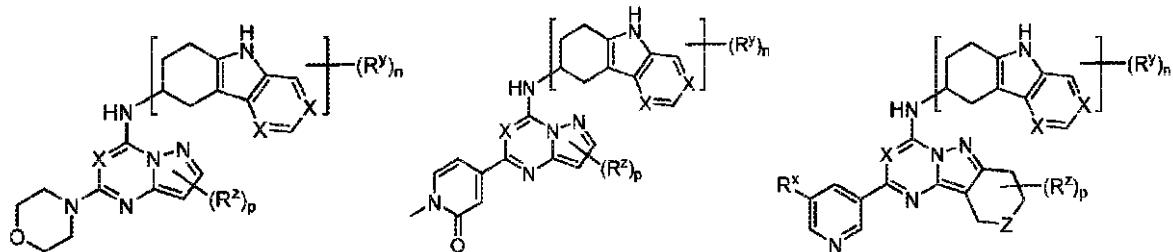


IX-m

IX-n

IX-o

20

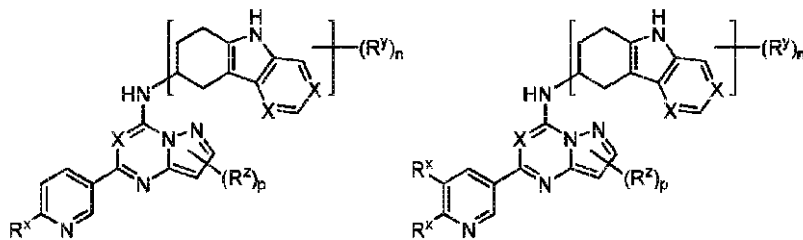


IX-p

IX-q

IX-r

30



IX-s

および

IX-t

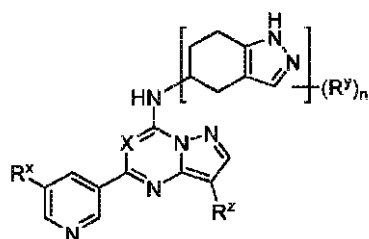
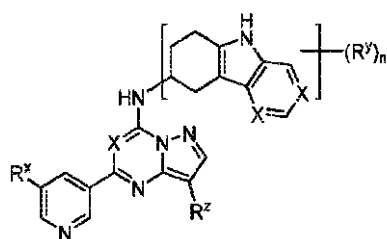
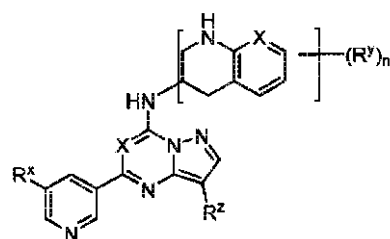
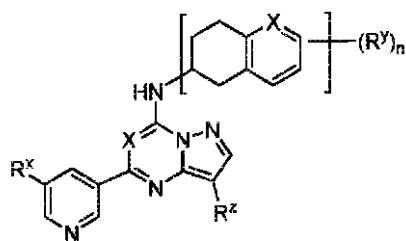
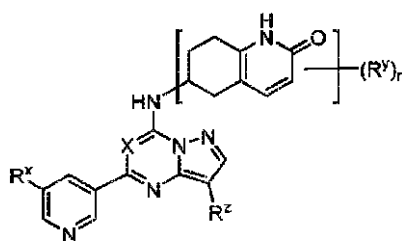
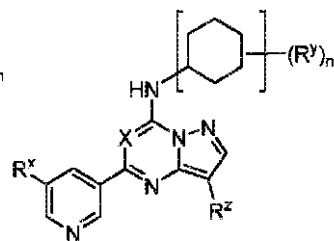
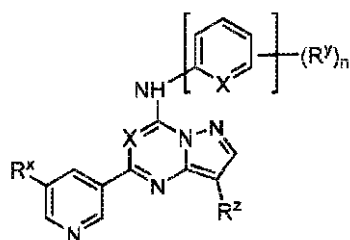
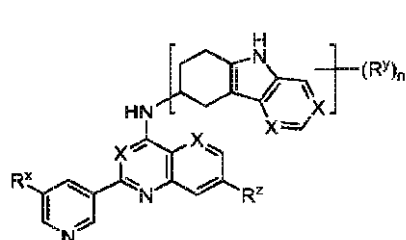
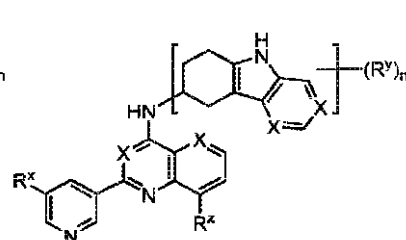
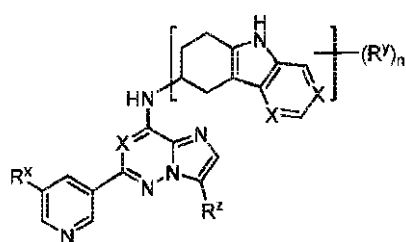
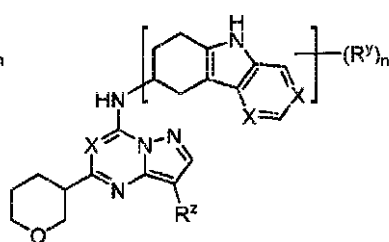
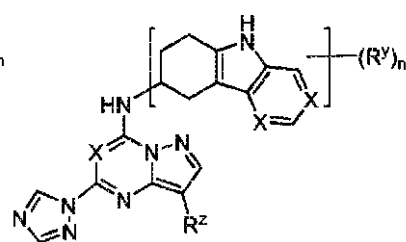
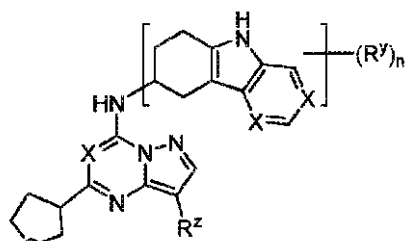
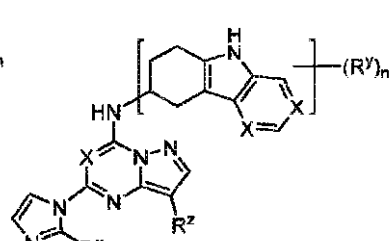
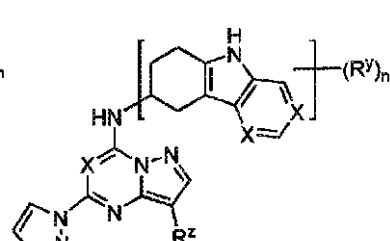
〔式中、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOである〕
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

前記化合物が、式X-a、X-b、X-c、X-d、X-e、X-f、X-g、X-h、X-i、X-j、X-k、X-l、X-m、X-n、X-o、X-p、X-q、X-r、X-s、X-tおよびX-u

40

【化 4 2 7】

**X-a****X-b****X-c****X-d****X-e****X-f****X-g****X-h****X-i****X-j****X-k****X-l****X-m****X-n****X-o**

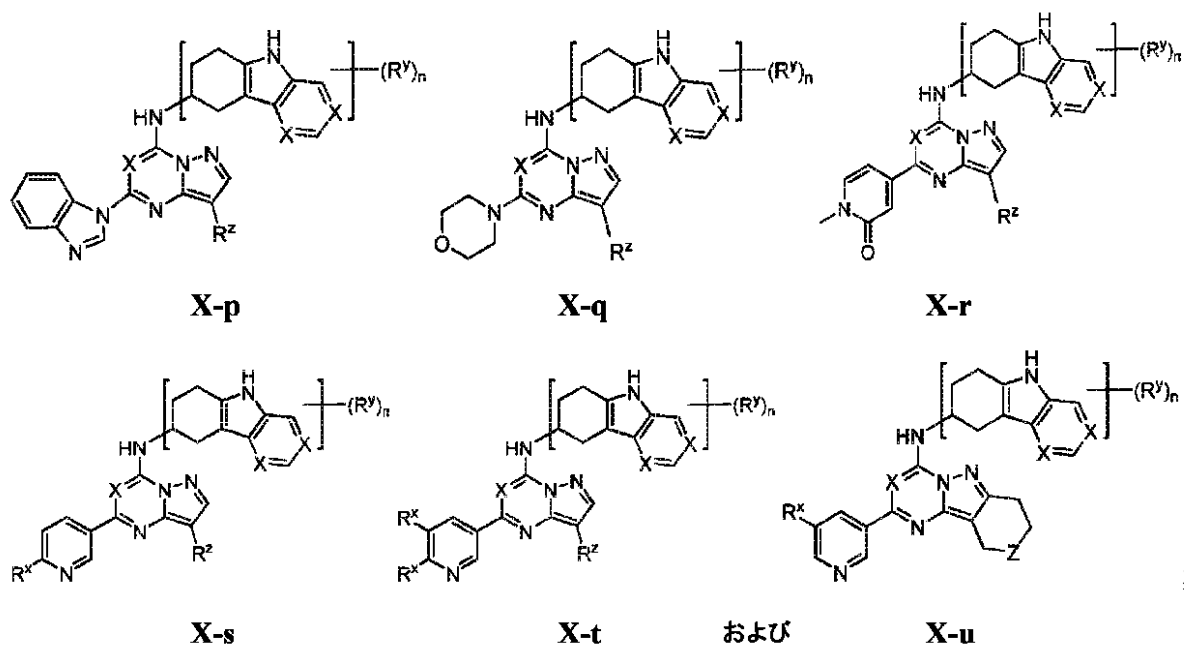
10

20

30

40

【化 4 2 8】



10

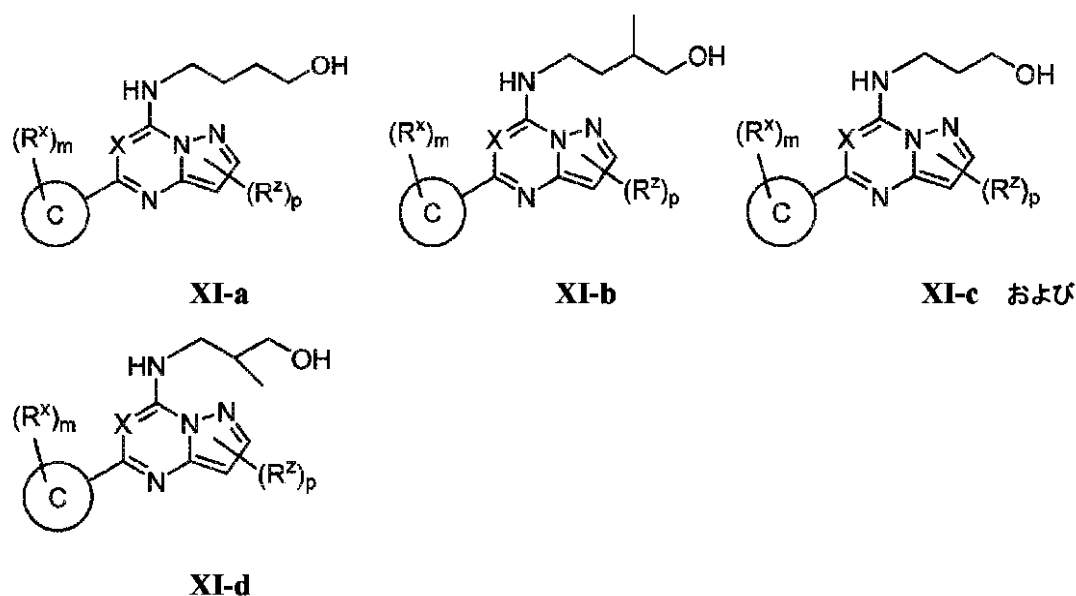
20

[式中、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOである]
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項12】

前記化合物が、式XI-a、XI-b、XI-cおよびXI-d

【化 4 2 9】



30

40

[式中、Xは、NまたはCHである]
 のいずれかから選択される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

前記化合物が、表1に図示されるものから選択される、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物。

【請求項15】

AHRの障害をそれを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、請求項

50

1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

【請求項16】

生物学的試料におけるAHRを阻害する方法であって、前記生物学的試料を、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と接触させるステップを含む、方法。

【請求項17】

AHR媒介性障害の処置をそれを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

【請求項18】

前記AHR媒介性障害が、がんである、請求項17に記載の方法。

10

【請求項19】

前記AHR媒介性障害が、炎症性障害である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩が、薬学的に許容される組成物の一部として投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩が、経口投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項22】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩が、前記患者の体重1kg当たり0.01～100mgの範囲で投与される、請求項18に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

アリール炭化水素受容体(AHR)は、リガンドを伴わずに、HSP90に結合して、細胞質において不活性状態で存在する転写因子である。AHRは、リガンドと結合すると核に移行し、そこでARNTと二量体化して機能的転写因子を形成する。AHR/ARNTは、多くの遺伝子のプロモーターにおけるダイオキシン応答エレメント(DRE)と結合し、そこで遺伝子転写をモジュレートする。最もよく報告されている、AHRによって調節される遺伝子は、チトクロムP450遺伝子Cyp1b1およびCyp1a1であり、AHRが活性化されると、これらの遺伝子の発現が大幅に増大する。したがって、Cyp1b1およびCyp1a1のmRNAレベルは、AHR活性化の選択的な読み出し情報である(Murray et al., 2014に総説されている)。

30

【0002】

受容体を活性化する、AHRの多くの外因性および内因性アゴニストが存在する。最もよく特徴付けられた外因性リガンドクラスは、ダイオキシンである。最初に特徴付けられた内因性リガンドの1つは、TDO(Opitz 2011)またはIDO(Mezrich 2010)によって産生されたキヌレニンである。キヌレニンは、IDO/TDO経路において安定な代謝産物であり、トリプトファン分解の生成物である。キヌレニンは、他のDRE誘導遺伝子と共に、複数の細胞型におけるCyp1a1および/またはCyp1b1のmRNAレベルの増大によって測定される通り、AHRを活性化することが示されている。

40

【0003】

AHRの活性化は、腫瘍細胞に直接的に作用し、かつ免疫抑制を引き起こすことによって間接的に作用し、したがって、身体自体の免疫系が腫瘍を攻撃できなくなるようにすることによって、腫瘍促進作用を有する。例えば、複数のリガンドを介するAHRの活性化は、FoxP3の発現を増大させ、Foxp3+調節性T細胞(Treg)と呼ばれる抑

50

制性サブセットへとCD4+T細胞を偏らせる。これらのTreg細胞は、活性化T細胞の増殖を阻害する（Funatake 2005、他の参考文献）。興味深いことに、キヌレニンは、AHRを介して免疫抑制Tregを誘導することが示されている。キヌレニンは、AHR-ヌルT細胞において、またはAHRアンタゴニストが添加される場合、Tregの産生に影響を及ぼさない（Mezrich）。AHRの活性化は、Tregに加えて、抑制性Tr1 T細胞も増殖させる（Gandhi 2010）。IDOの発現は、腫瘍細胞およびT細胞の両方におけるAHR活性化によって調節されて、免疫抑制の増大をもたらすことも示されている（Vogel）。免疫抑制性骨髄系細胞において、AHRの役割が存在する可能性も高い（Nguyen 2013）。免疫抑制は、しばしば、高レベルの抗炎症性サイトカインと関連しており、AHRが、IL-10などのこれらのサイトカインの多くの活性化に関与するという証拠がある（Gandhi 2010, Wagage 2014）。

10

【0004】

AHRと関連する疾患、障害および状態を処置するためのAHRの阻害剤を開発する必要性は、まだ満たされていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

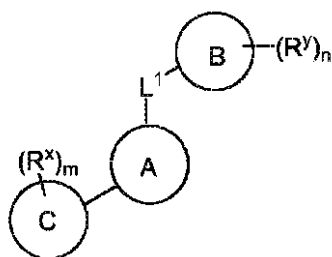
【0005】

発明の要旨

ここで、本発明の化合物、および薬学的に許容されるその組成物は、AHRの阻害剤として有効であることが見出された。このような化合物または薬学的に許容されるその塩は、一般式Iを有し、

20

【化1】



I

30

式中、各変数は、本明細書で定義され、記載される通りである。

【0006】

本発明の化合物、および薬学的に許容されるその組成物は、AHRと関連する様々な疾患、障害または状態を処置するのに有用である。このような疾患、障害、または状態には、本明細書に記載されるものが含まれる。

【0007】

本発明によって提供される化合物はまた、生物学および病理学的現象におけるAHRの研究、細胞内シグナル伝達経路の研究、および新しいAHR阻害剤の*in vitro*または*in vivo*での比較評価のために有用である。

40

【発明を実施するための形態】

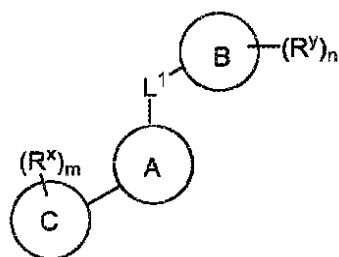
【0008】

特定の実施形態の詳細な説明

1. 本発明の化合物の概要

ある特定の実施形態では、本発明は、AHRの阻害剤を提供する。一部の実施形態では、このような化合物は、式Iの化合物

【化 2】

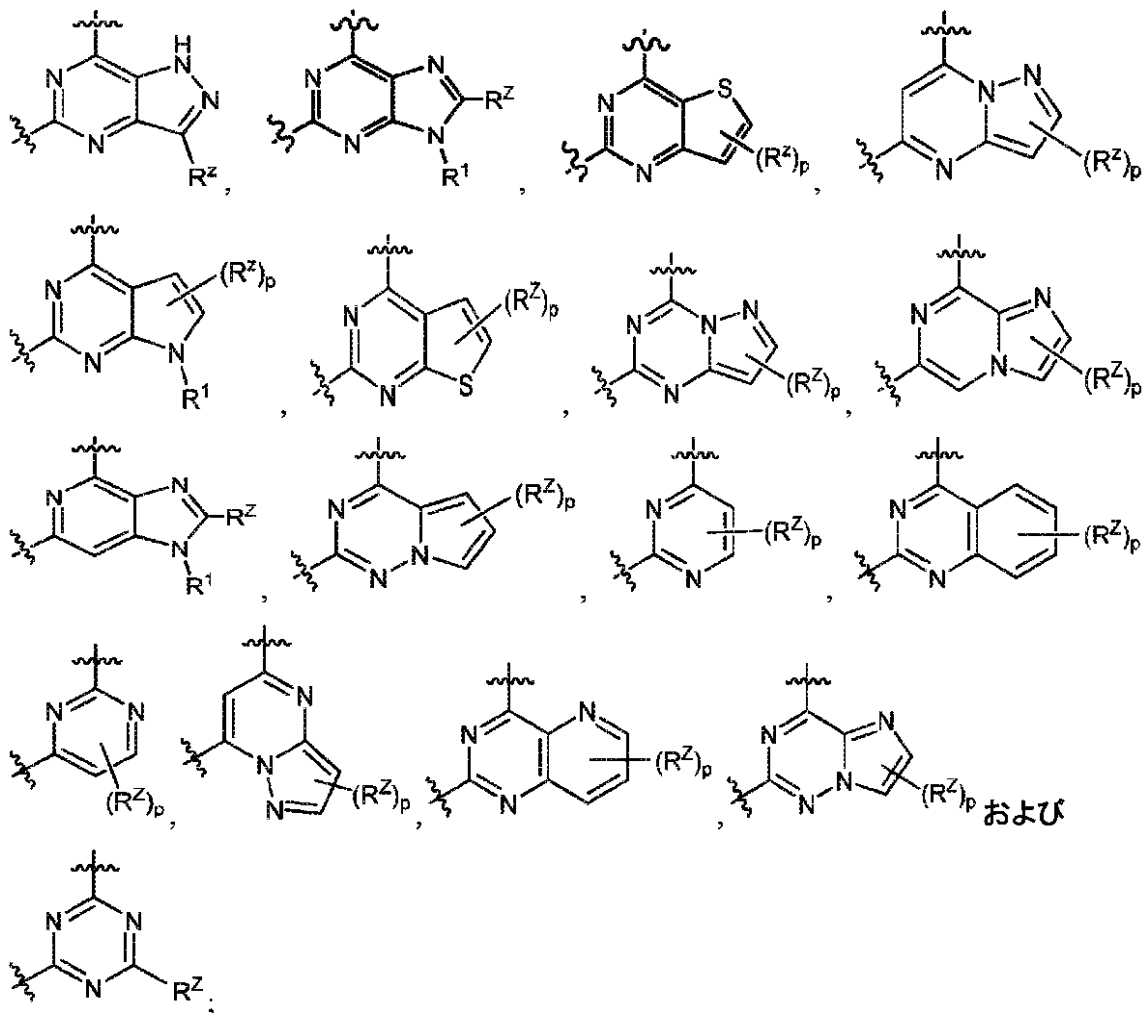


I

10

または薬学的に許容されるその塩を含む〔式中、
環 A は、

【化 3】



20

30

40

から選択され、

各 p は、原子価が許容する限り、独立に、0、1、または2であり、

各 R^1 は、独立に、 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-SO_2RN(R)_2$ から選択され、

各 R は、独立に、水素、重水素、あるいは $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8～10員の二環式芳香族炭素環式環；窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環、または窒素、酸素も

50

しくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式複素芳香族環から選択される必要に応じて置換されている基であるか、あるいは同じ窒素上の 2 個の R は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素に加えて、酸素、窒素または硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員の飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の環を形成し、

R^x、R^y、および R^z のそれぞれは、独立に、R、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OR、-SR、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)SO₂R、-SO₂RN(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)OR、-S(O)R もしくは -SO₂R から選択されるか、または

隣接する原子上の 2 個の R^z は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の環を形成するか、

同じ炭素上の 2 個の R^x は、一緒にあって、=O もしくは =S を形成するか、または

同じ炭素上の 2 個の R^y は、一緒にあって、=O もしくは =S を形成し、

m および n のそれぞれは、独立に、1、2、3、4、または 5 であり、

環 B は、存在しないか、あるいは 4～8 員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環式環；フェニル、7～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくは芳香族の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式複素芳香族環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリールの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 12～15 員の部分的に不飽和のもしくは芳香族の三環式環であり、

環 C は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和のもしくはヘテロアリールの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリールの環であり、

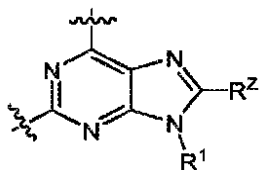
L¹ は、共有結合、または必要に応じて置換されている C_{1～6} 員の直鎖もしくは分岐の二価の炭化水素鎖であり、ここで、L¹ のメチレン単位は、-Cy-、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-N(R)SO₂-、または -SO₂N(R)-S で必要に応じて置き換えられており、

-Cy- は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の単環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の二環式環である】。

【0009】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 4】



である場合、環 B は、

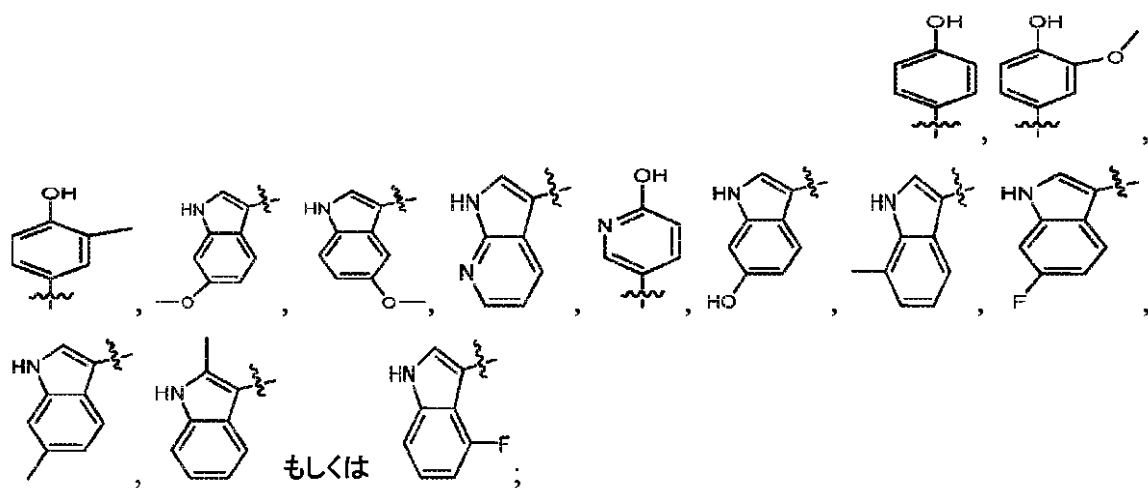
10

20

30

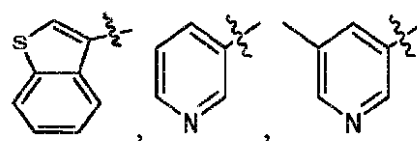
40

【化 5】



のいずれでもなく、かつ／または環 C は、

【化 6】



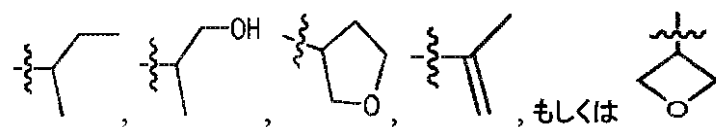
20

もしくは



のいずれでもなく、かつ／または R^1 は、

【化 7】



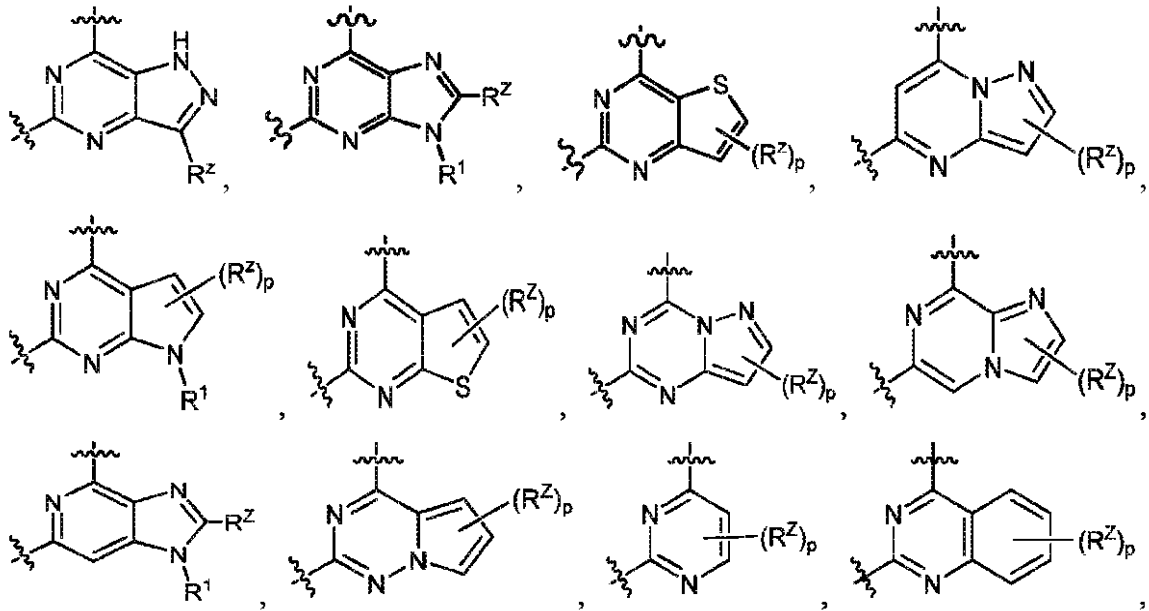
30

のいずれでもない。

【 0 0 1 0 】

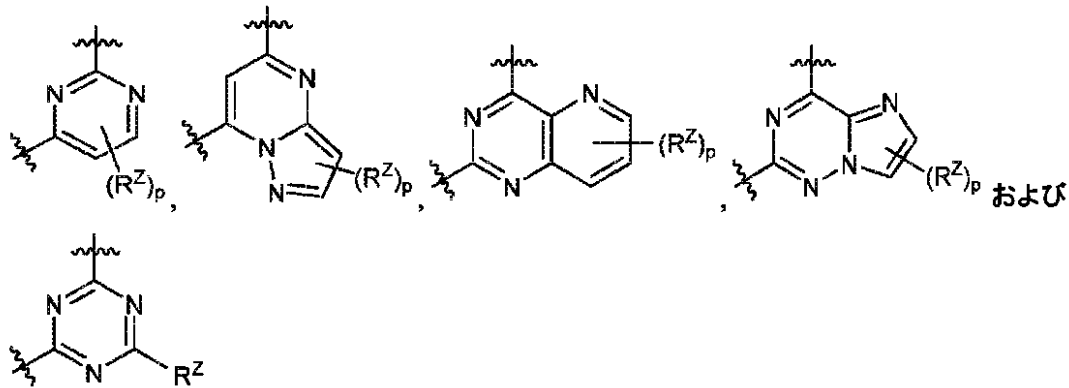
一般に先に定義される通り、環 A は、

【化 8】



10

【化 9】



20

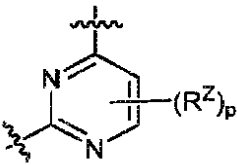
30

から選択される。

【 0 0 1 1】

当業者には、環 A の複数の配向があることが容易に理解され、認識されるであろう。例えば、明らかにする目的で、環 A が、

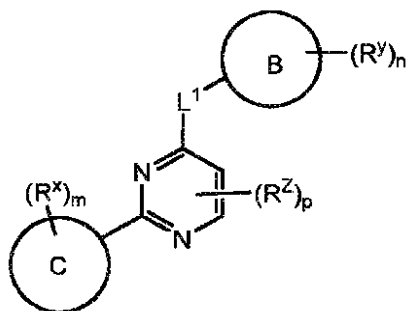
【化 1 0】



40

となるように選択される場合、それによって環 A が、

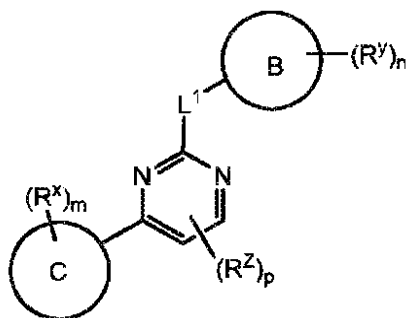
【化 1 1】



10

として、または

【化 1 2】



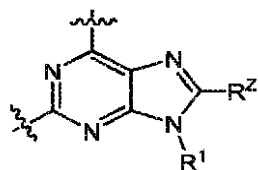
20

として式 I において配向する実施形態が想定され得る。したがって、両方のこのような配向が、本発明によって企図される。

【0012】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、 L^1 は、 $-NHCH_2CH_2-$ ではない。一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 1 3】



30

である場合、 L^1 は、 $-NHCH_2CH_2-$ ではない。

2. 化合物および定義

【0013】

本発明の化合物には、一般に前述の化合物が含まれ、本発明の化合物は、本明細書で開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、以下の定義が適用されるものである。本発明の目的では、化学元素は、元素周期表、CAS バージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って識別される。さらに、有機化学の一般原則は、それらの内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されている。

40

【0014】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和

50

している、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐）または分岐の置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和している、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有しているが芳香族ではなく（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、分子の残りとの単一結合点を有する、単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、およびさらなる他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和している、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有しているが芳香族ではなく、分子の残りとの単一結合点を有する、単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素を指す。適切な脂肪族基には、直鎖または分岐の置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらの混成物、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0015】

「低級アルキル」という用語は、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分岐アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0016】

「低級ハロアルキル」という用語は、1個または複数のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim 4$ の直鎖または分岐アルキル基を指す。

20

【0017】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リンもしくはケイ素のうちの1つもしくは複数（窒素、硫黄、リンもしくはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えばN（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような場合）、NH（ピロリジニルのような場合）またはNR⁺（N置換ピロリジニルのような場合）を含む）を意味する。

【0018】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、ある部分が、1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

30

【0019】

本明細書で使用される場合、「二価の $C_1 \sim 8$ （または $C_1 \sim 6$ ）の飽和または不飽和の直鎖または分岐炭化水素鎖」という用語は、本明細書で定義される通り、直鎖または分岐の二価のアルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン鎖を指す。

【0020】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち $-(CH_2)_n-$ であり、ここで、nは、正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2または2～3である。置換アルキレン鎖は、1個または複数のメチレン水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載される置換基が含まれる。

40

【0021】

「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1個または複数の水素原子が置換基で置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載される置換基が含まれる。

【0022】

本明細書で使用される場合、「シクロプロピレニル」という用語は、以下の構造の二価のシクロプロピル基を指す。

【化 1 4】



【0 0 2 3】

本明細書で使用される場合、「シクロブチレニル」という用語は、以下の構造の二価のシクロブチル基を指す。

【化 1 5】



10

【0 0 2 4】

本明細書で使用される場合、「オキセタニル」という用語は、以下の構造の二価のオキセタニル基を指す。

【化 1 6】



20

【0 0 2 5】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0 0 2 6】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」のような場合における、より大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、系における各環が3～7環員を含有する、合計5～14環員を有する単環式または二環式環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用され得る。

【0 0 2 7】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」のような場合におけるより大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、系における各環が3～7環員を含有する、合計5～10環員を有する単環式または二環式環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用され得る。本発明のある特定の実施形態では、「アリール」は、1つまたは複数の置換基を担持し得る、それに限定されるものではないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル等を含む芳香族環系を指す。また本明細書で使用される場合、「アリール」という用語の範囲内には、芳香族環が、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル (naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどの1つまたは複数の非芳香族環に融合している基が含まれる。

30

40

【0 0 2 8】

単独で、またはより大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアリー (heteroaryl)」という用語は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有し、環式配列において共有されている6、10、または14個のπ電子を有し、炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基には、それに限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、

50

チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが含まれる。また「ヘテロアリール」および「ヘテロアリー」 という用語は、本明細書で使用される場合、複素芳香族環が1つまたは複数のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に融合しており、ラジカルまたは結合点が複素芳香族環上にある基を含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロアリール」 という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」という用語と交換可能に使用することができ、それらの用語のいずれにも、必要に応じて置換されている環が含まれる。「ヘテロアラキル」という用語は、アルキルおよびヘテロアリール部分が、必要に応じて独立に置換されている、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指す。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」および「複素環式環」という用語は、交換可能に使用され、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1つまたは複数の、好ましくは1~4個の先に定義されるヘテロ原子を有する、安定な5~7員の単環式複素環部分または7~10員の二環式複素環部分を指す。「窒素」という用語は、複素環の環原子に関して使用される場合、置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような場合)、NH(ピロリジニルのような場合)、または⁺NR(N置換ピロリジニルのような場合)であり得る。

20

【0030】

複素環式環は、任意のヘテロ原子または炭素原子において安定な構造をもたらすそのペンダント基に結合することができ、環原子のいずれも、必要に応じて置換され得る。このような飽和または部分的に不飽和の複素環ラジカル为例として、それに限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」および「複素環ラジカル」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルに融合し、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にある基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキルおよびヘテロシクリル部分が、必要に応じて独立に置換されている、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指す。

30

40

【0031】

本明細書で使用される場合、「部分的に不飽和の」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和の」という用語によって、複数の不飽和部分を有する環を包含することが企図されるが、本明細書に定義される通りのアリールまたはヘテロアリール部分を含むことは企図されない。

【0032】

本明細書に記載される通り、本発明の化合物は、「必要に応じて置換されている」部分を含むし得る。一般に、「置換されている」という用語は、「必要に応じて」という用語

50

が先行していても先行していなくても、指定部分の1つまたは複数の水素が、適切な置換基で置き換えられていることを意味する。別段指定されない限り、「必要に応じて置換されている」基は、基の置換可能な各位置において適切な置換基を有することができ、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2個以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、位置ごとに同じか、または異なり得る。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に可能な化合物の形成をもたらす組合せである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される目的の1つまたは複数のためのそれらの生成、検出、ならびにある特定の実施形態ではそれらの回収、精製および使用を可能にする条件に曝された場合でも、実質的に変わらない化合物を指す。

10

【0033】

「必要に応じて置換されている」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価の置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換されていてよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖もしくは分岐のアルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖もしくは分岐のアルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、ここで、各 R° は、以下に定義される通りに置換されていてよく、独立に、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-(5\sim6$ 員のヘテロアリール環)、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、あるいは先の定義にもかかわらず、 R° の2つの独立した出現は、それらの介在する原子（複数可）と一緒にあって、以下に定義される通りに置換されていてよい窒素、酸素または硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和の、部分的に不飽和の環またはアリール単環式または二環式環を形成する。

20

30

40

【0034】

R° 上の適切な一価の置換基（または R° の2つの独立した出現が、それらの介在する原子と一緒にすることによって形成された環）は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ 、 $-$

50

(CH₂)_{0~2}NHR[●]、-(CH₂)_{0~2}NR[●]₂、-NO₂、-SiR[●]₃、-OSiR[●]₃、-C(O)SR[●]、-(C_{1~4}直鎖もしくは分岐のアルキレン)C(O)OR[●]、または-SSR[●]であり、ここで、各R[●]は、非置換であり、または「ハロ」が先行している場合には、1つもしくは複数のハロゲンだけで置換されており、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環から独立に選択される。R[○]の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には、=Oおよび=Sが含まれる。

【0035】

「必要に応じて置換されている」基の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には、=O、=S、=NNR^{*}₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHC(O)OR^{*}、=NNHS(O)₂R^{*}、=NR^{*}、=NOR^{*}、-O(C(R^{*}₂))_{2~3}O-、または-S(C(R^{*}₂))_{2~3}S-が含まれ、ここで、R^{*}のそれぞれ独立な出現は、水素、以下に定義される通りに置換されていてよいC_{1~6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環から選択される。「必要に応じて置換されている」基の隣接している置換可能な炭素に結合している適切な二価の置換基には、-O(CR^{*}₂)_{2~3}O-が含まれ、ここで、R^{*}のそれぞれ独立な出現は、水素、以下に定義される通りに置換されていてよいC_{1~6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環から選択される。

【0036】

R^{*}の脂肪族基上の適切な置換基には、ハロゲン、-R[●]、-(ハロR[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハロR[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、または-NO₂が含まれ、ここで、各R[●]は、非置換であり、または「ハロ」が先行している場合には、1つもしくは複数のハロゲンだけで置換されており、独立に、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環である。

【0037】

「必要に応じて置換されている」基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、または-N(R[†])S(O)₂R[†]が含まれ、ここで、各R[†]は、独立に、水素、以下に定義される通りに置換されていてよいC_{1~6}脂肪族、非置換-OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環であり、あるいは先の定義にもかかわらず、R[†]の2つの独立した出現は、それらの介在する原子(複数可)と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の3~12員の飽和の、部分的に不飽和の環またはアリール単環式または二環式環を形成する。

【0038】

R[†]の脂肪族基上の適切な置換基は、独立に、ハロゲン、-R[●]、-(ハロR[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハロR[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、または-NO₂であり、ここで、各R[●]は、非置換であり、または「ハロ」が先行している場合には、1つもしくは複数のハロゲンだけで置換されており、独立に、C_{1~4}脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)_{0~1}Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはアリール環である。

【0039】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、良好な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答等なしにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に詳説している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基に由来する塩が含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸を用いて、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸を用いて、または当技術分野で使用されている他の方法、例えばイオン交換を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。

10

20

30

40

【0040】

適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₄ 塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されたアミンカチオンが含まれる。

【0041】

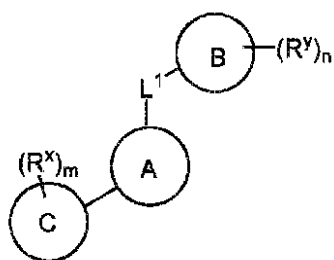
別段指定されない限り、本明細書に図示される構造は、構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体））形態、例えば、不斉中心ごとのRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体構造異性体を含むことも意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学的な異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または配座異性体）混合物は、本発明の範囲に含まれる。別段指定されない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態は、本発明の範囲に含まれる。さらに、別段指定されない限り、本明細書で図示される構造は、1つまたは複数の同位体について濃縮された原子が存在する点だけが異なっている化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換えを含む本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲に含まれる。このような化合物は、例えば分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。

3. 例示的な実施形態の説明

【0042】

ある特定の実施形態では、本発明は、AHRの阻害剤を提供する。一部の実施形態では、このような化合物は、式Iの化合物

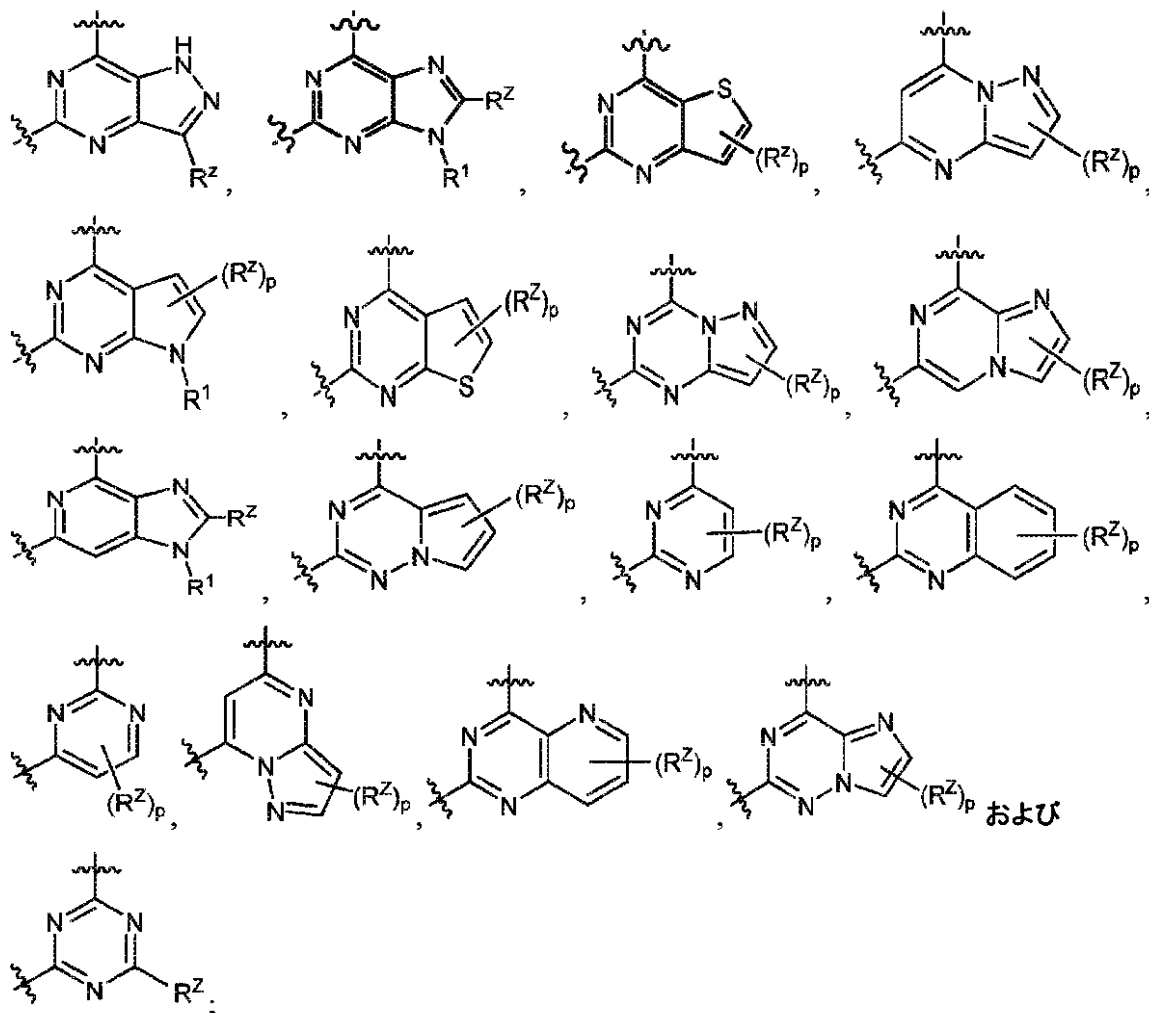
【化 1 7】



I

または薬学的に許容されるその塩を含む〔式中、環 A は、

【化 1 8】



から選択され、

各 p は、原子価が許容する限り、独立に、0、1、または2であり、

各 R^1 は、独立に、 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-SO_2RN(R)_2$ から選択され、

各Rは、独立に、水素、重水素、あるいはC₁～₆脂肪族、3～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8～10員の二環式芳香族炭素環式環；窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式複素

10

20

30

40

50

芳香族環から選択される必要に応じて置換されている基であり、あるいは同じ窒素上の 2 個の R は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素に加えて、酸素、窒素または硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～7 員の飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の環を形成し、

R^x 、 R^y 、および R^z のそれぞれは、R、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ もしくは $-SO_2R$ から独立に選択されるか、または

隣接する原子上の 2 個の R^z は、それらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の環を形成するか、

同じ炭素上の 2 個の R^x は、一緒にあって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成するか、または

同じ炭素上の 2 個の R^y は、一緒にあって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し、

m および n のそれぞれは、独立に、1、2、3、4、または 5 であり、

環 B は、存在しないか、あるいは 4～8 員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環式環；フェニル、7～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくは芳香族の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式複素芳香族環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 12～15 員の部分的に不飽和のもしくは芳香族の三環式環であり、

環 C は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和の、部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式の部分的に不飽和のもしくはヘテロアリーの環であり、

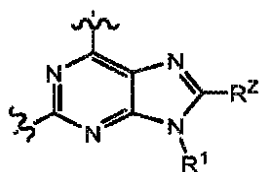
L^1 は、共有結合、または必要に応じて置換されている $C_{1\sim6}$ 員の直鎖もしくは分岐の二価の炭化水素鎖であり、ここで、 L^1 のメチレン単位は、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R)-S$ で必要に応じて置き換えられており、

$-Cy-$ は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の単環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二価の飽和の、部分的に不飽和のもしくは芳香族の二環式環である】。

【0043】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 19】



である場合、環 B は、

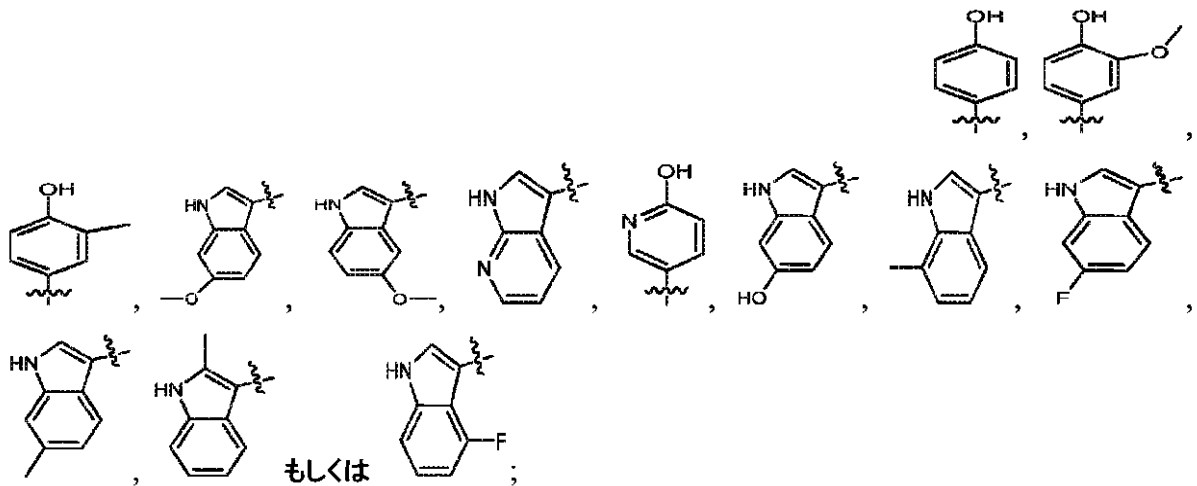
10

20

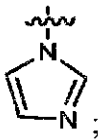
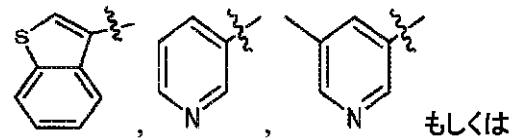
30

40

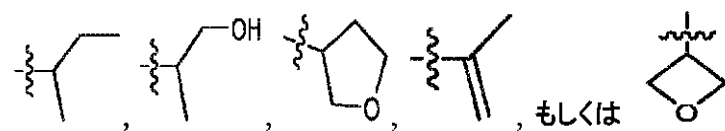
【化 2 0】



のいずれでもなく、かつ／または環 C は、
【化 2 1】



のいずれでもなく、かつ／または R¹ は、
【化 2 2】

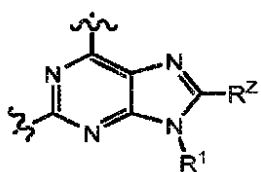


のいずれでもない。

【0 0 4 4】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、L¹ は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ ではない。一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 2 3】

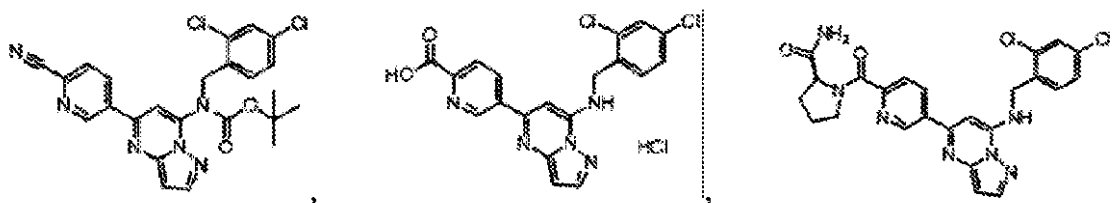


である場合、L¹ は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ ではない。

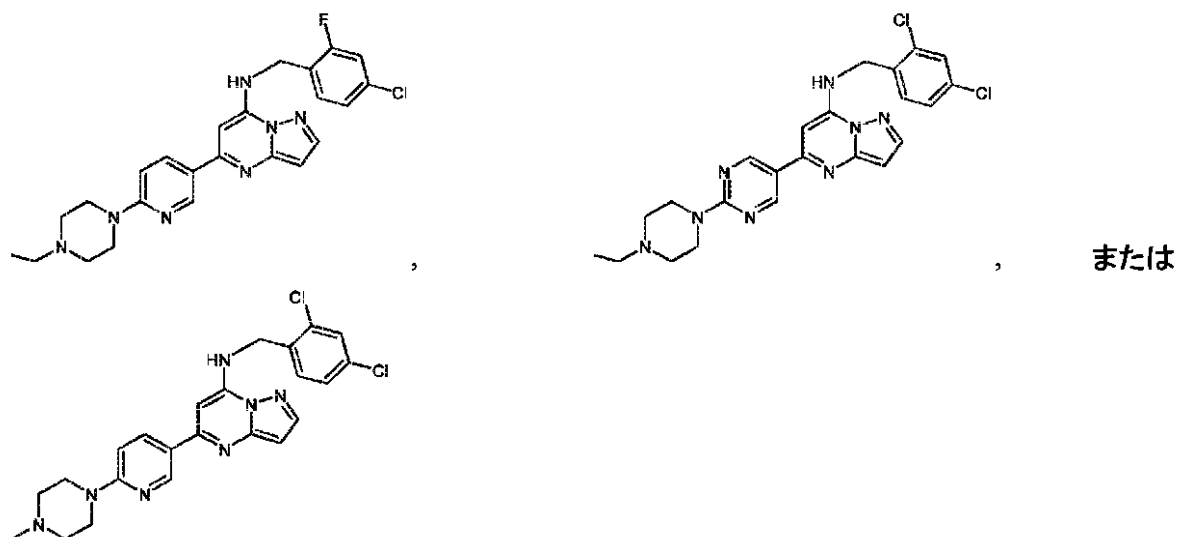
【0 0 4 5】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、その化合物は、

【化 2 4】

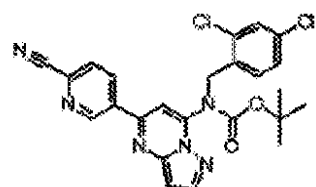


【化 2 5】



以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

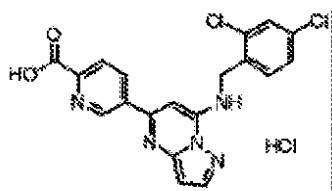
【化 2 6】



30

以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

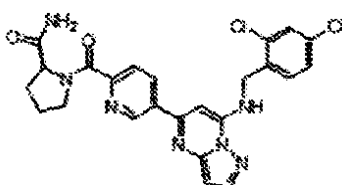
【化 2 7】



40

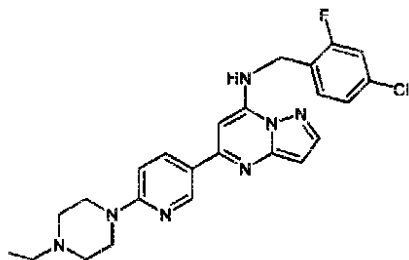
以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

【化 2 8】



以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

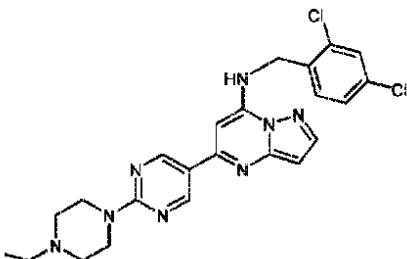
【化 2 9】



以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

10

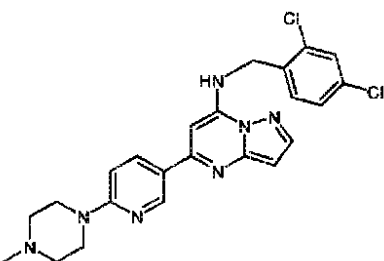
【化 3 0】



以外である。一部の実施形態では、提供される化合物は、

20

【化 3 1】



以外である。

30

【0046】

一般に先に定義される通り、 R^1 は、 R 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、または $-SO_2RN(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。一部の実施形態では、 R^1 は、 R である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-SO_2R$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-SO_2RN(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。一部の実施形態では、 R^1 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される必要に応じて置換されている基である。一部の実施形態では、 R^1 は、以下の表1に図示されるものから選択される。

40

【0047】

一般に先に定義される通り、各 R^x は、独立に、 R 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ もしくは $-SO_2R$ であり、または同じ炭素上の2個の R^x は、一緒になって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成する。一部の実施形態では、各 R^x は、同じである。一部の実施形態では、各 R^x は、異なっている。一部の実施形態では、 R^x は、水素である。一部の実施形態では、 R^x は、 R である。一部の実施形態では、 R^x は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^x は、シアノである。一

50

部の実施形態では、 R^x は、ニトロである。一部の実施形態では、 R^x は、 $-OR$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-SR$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-N(R)C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-C(O)N(R)OR$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-N(R)C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-OC(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-N(R)SO_2R$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-SO_2RN(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-CO(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-S(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^x は、 $-SO_2R$ である。一部の実施形態では、同じ炭素上の2個の R^x は、一緒になって、 $=O$ または $=S$ を形成する。一部の実施形態では、 R^x は、水素である。一部の実施形態では、 R^x は、重水素である。一部の実施形態では、 R^x は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される必要に応じて置換されている基である。一部の実施形態では、 R^x は、以下の表1に図示されるものから選択される。

10

【0048】

一般に先に定義される通り、各 R^y は、独立に、 R 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ もしくは $-SO_2R$ であり、または同じ炭素上の2個の R^y は、一緒になって、 $=O$ もしくは $=S$ を形成する。一部の実施形態では、各 R^y は、同じである。一部の実施形態では、各 R^y は、異なっている。一部の実施形態では、 R^y は、水素である。一部の実施形態では、 R^y は、 R である。一部の実施形態では、 R^y は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^y は、シアノである。一部の実施形態では、 R^y は、ニトロである。一部の実施形態では、 R^y は、 $-OR$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-SR$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-C(O)N(R)OR$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-N(R)C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-N(R)C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-OC(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-N(R)SO_2R$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-SO_2RN(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-CO(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-S(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^y は、 $-SO_2R$ である。一部の実施形態では、同じ炭素上の2個の R^y は、一緒になって、 $=O$ または $=S$ を形成する。一部の実施形態では、 R^y は、水素である。一部の実施形態では、 R^y は、重水素である。一部の実施形態では、 R^y は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される必要に応じて置換されている基である。一部の実施形態では、 R^y は、以下の表1に図示されるものから選択される。

20

30

40

【0049】

一般に先に定義される通り、各 R^z は、独立に、 R 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-S(O)R$ もしくは $-SO_2R$ であり、または隣接する原子上の2個の R^z は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和の、部分的

50

に不飽和のもしくは芳香族の環を形成する。一部の実施形態では、 R^z は、水素である。一部の実施形態では、 R^z は、 R である。一部の実施形態では、 R^z は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^z は、シアノである。一部の実施形態では、 R^z は、ニトロである。一部の実施形態では、 R^z は、 $-OR$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-SR$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-C(O)N(R)OR$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-N(R)C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-N(R)C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-OC(O)N(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-N(R)SO_2R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-SO_2RN(R)_2$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-C(O)OR$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-CO(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-S(O)R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、 $-SO_2R$ である。一部の実施形態では、 R^z は、水素である。一部の実施形態では、 R^z は、重水素である。一部の実施形態では、 R^z は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される必要に応じて置換されている基である。一部の実施形態では、隣接する原子上の2個の R^z は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の環を形成する。一部の実施形態では、 R^z は、以下の表1に図示されるものから選択される。

10

20

【0050】

一般に先に定義される通り、 p は、0、1または2である。一部の実施形態では、 p は、0である。一部の実施形態では、 p は、1である。一部の実施形態では、 p は、2である。一部の実施形態では、 p は、以下の表1に図示されるものから選択される。

【0051】

一般に先に定義される通り、 n は、1、2、3、4または5である。一部の実施形態では、 n は、1である。一部の実施形態では、 n は、2である。一部の実施形態では、 n は、3である。一部の実施形態では、 n は、4である。一部の実施形態では、 n は、5である。一部の実施形態では、 n は、以下の表1に図示されるものから選択される。

30

【0052】

一般に先に定義される通り、 m は、1、2、3、4または5である。一部の実施形態では、 m は、1である。一部の実施形態では、 m は、2である。一部の実施形態では、 m は、3である。一部の実施形態では、 m は、4である。一部の実施形態では、 m は、5である。一部の実施形態では、 m は、以下の表1に図示されるものから選択される。

【0053】

一般に先に定義される通り、環Bは、存在しないか、あるいは4～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環式環；フェニル、7～10員の二環式の部分的に不飽和のもしくは芳香族の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式の部分的に不飽和の環もしくはヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する12～15員の部分的に不飽和のもしくは芳香族の三環式環である。一部の実施形態では、環Bは、存在しない。一部の実施形態では、環Bは、4～8員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環である。一部の実施形態では、環Bは、7～10員の二環式の部分的に不飽和の、または芳香族の炭素環式環である。一部の実施形態では、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する12～15員の部分的に不飽和の、または芳香族の三環式環である。一部の実施形態では、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式複素芳香族環である。一部の実施形態では、環Bは、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式の部分的に不飽和の、ま

40

50

たはヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環 B は、フェニルである。一部の実施形態では、環 B は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニル、インドリカルル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはピリド [2, 3-b] -1, 4-オキサジン-3 (4H) -オンである。一部の実施形態では、環 B は、以下の表 1 に図示されるものから選択される。

10

【0054】

一般に先に定義される通り、環 C は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員の飽和の、部分的に不飽和の環もしくはヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 8~10 員の二環式の部分的に不飽和の環もしくはヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環 C は、フェニルである。一部の実施形態では、環 C は、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員の飽和の、部分的に不飽和の環またはヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環 C は、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 8~10 員の二環式の部分的に不飽和の環またはヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環 C は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルまたはプテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、またはピリド [2, 3-b] -1, 4-オキサジン-3 (4H) -オンである。一部の実施形態では、環 C は、以下の表 1 に図示されるものから選択される。

20

30

【0055】

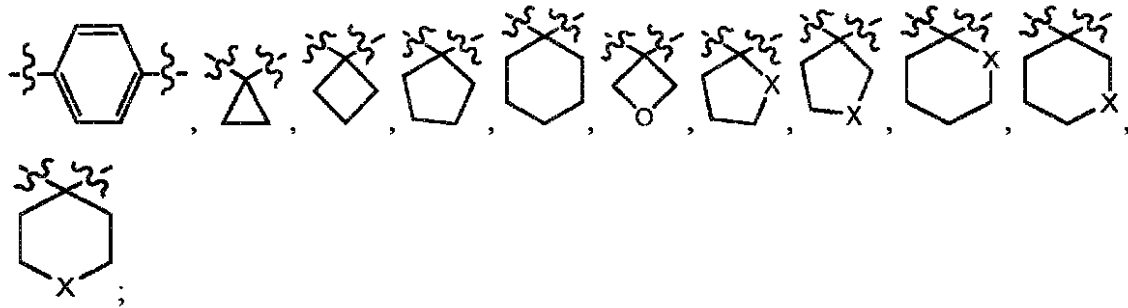
一般に先に定義される通り、 L^1 は、共有結合、または必要に応じて置換されている $C_{1 \sim 6}$ 員の直鎖もしくは分岐の二価の炭化水素鎖であり、ここで、 L^1 のメチレン単位は、-Cy-、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-SO₂-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-S で必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、 L^1 は、共有結合である。一部の実施形態では、 L^1 は、必要に応じて置換されている $C_{1 \sim 6}$ 員の直鎖または分岐の二価の炭化水素鎖である。一部の実施形態では、 L^1 は、-Cy-である。一部の実施形態では、 L^1 は、フェニレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、シクロプロピレン、シクロブチレニル、シクロペンチレン、シクロヘキシレンまたはオキセタニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、-NR-である。一部の実施形態では、 L^1 は、-N(CH₂)₂-である。一部の実施形態では、 L^1 は、以下の表 1 に図示されるものから選択される。

40

【0056】

一部の実施形態では、-Cy-は、フェニレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、シクロプロピレン、シクロブチレニル、シクロペンチレン、シクロヘキシレンおよびオキセタニルである。一部の実施形態では、-Cy-は、

【化 3 2】



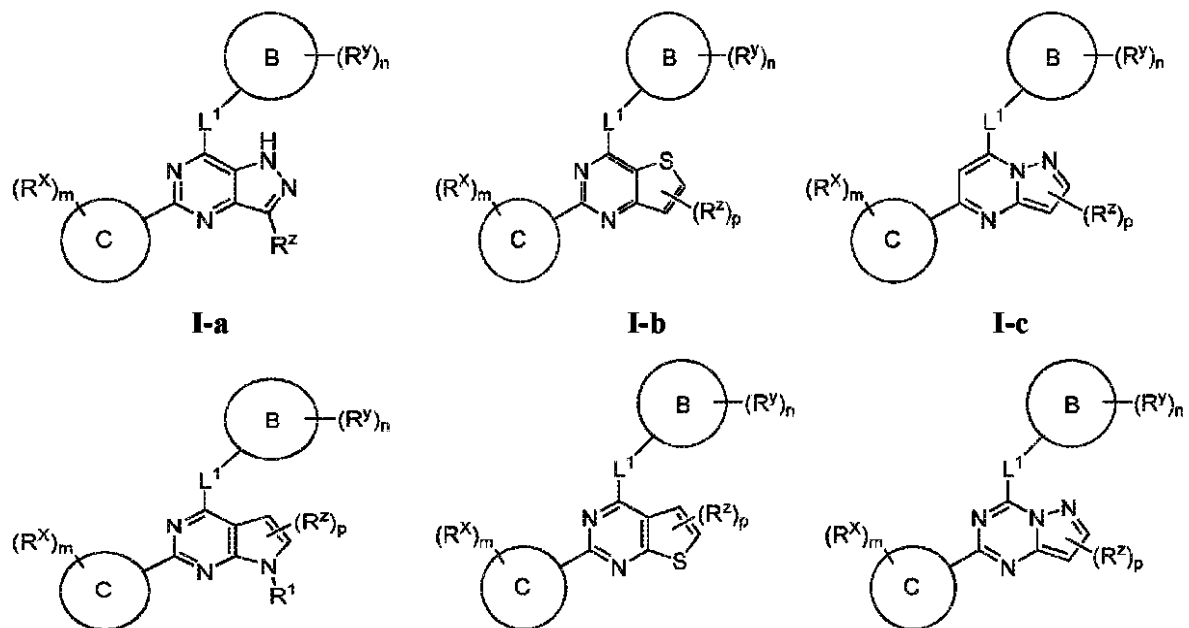
10

から選択され、ここで、Xは、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。
 一部の実施形態では、 $-C_y-$ は、以下の表1に図示されるものから選択される。

【0057】

一部の実施形態では、本発明は、式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I-m、I-n、I-o、I-p、I-q、I-r、I-s、I-t および I-u

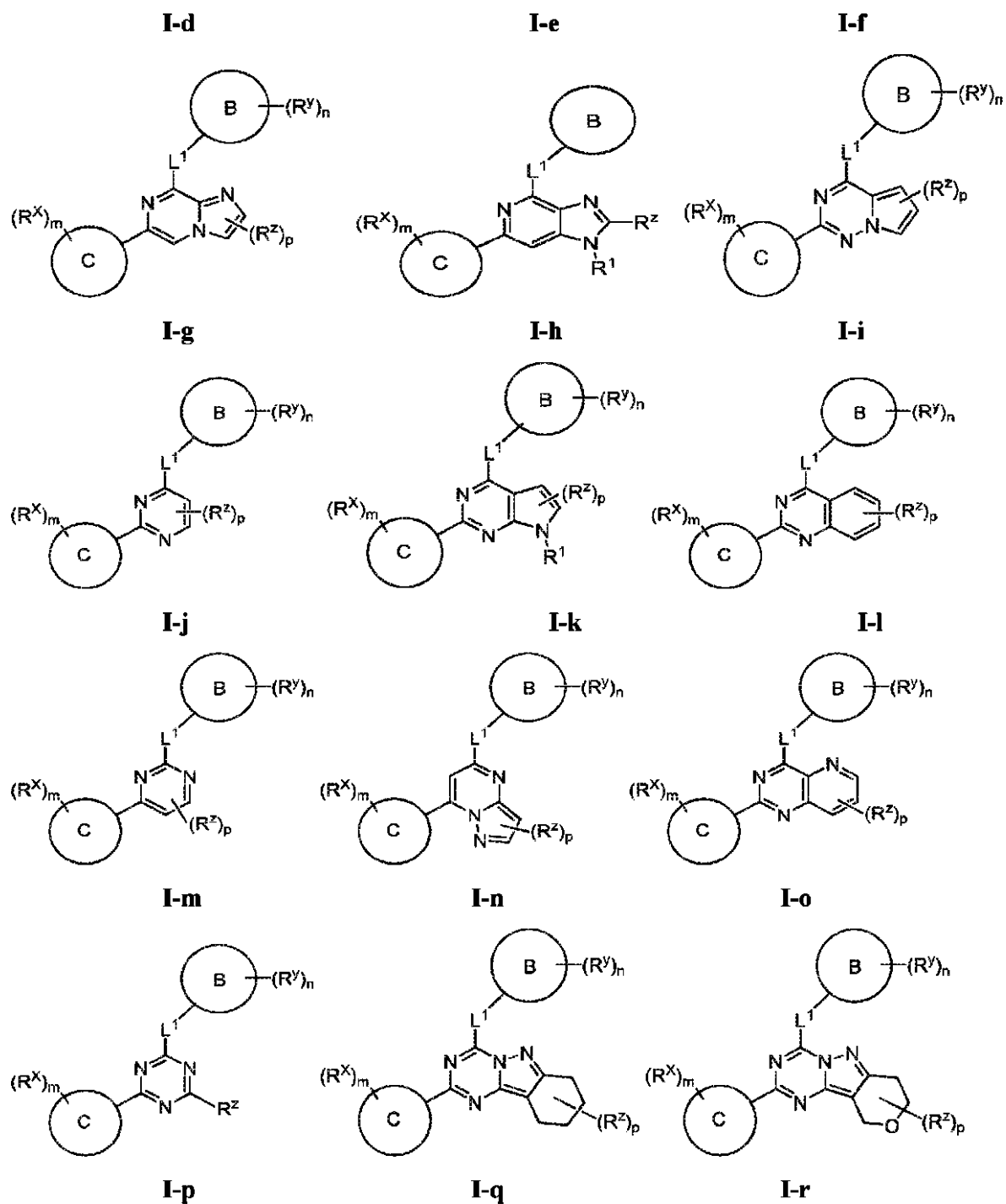
【化 3 3】



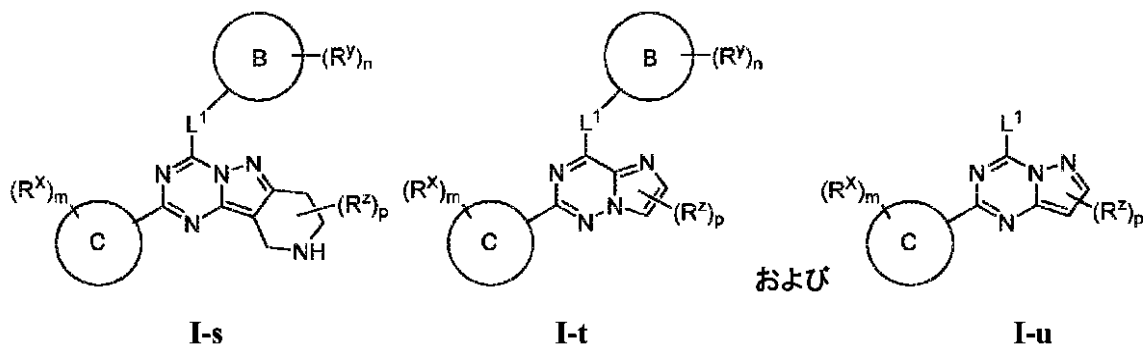
20

30

【化 3 4】



【化 3 5】



10

20

30

40

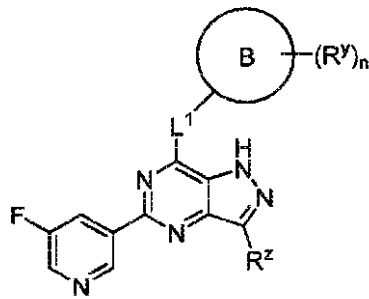
50

のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

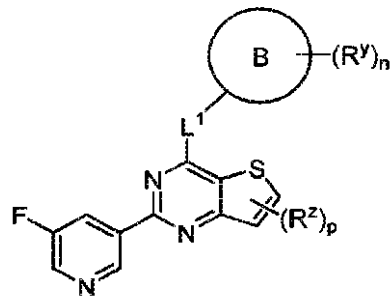
【0058】

一部の実施形態では、本発明は、式 II-a、II-b、II-c、II-d、II-e、II-f、II-g、II-h、II-i、II-j、II-k、II-l、II-m、II-n、II-o、II-p、II-q、II-r、II-s、II-t および II-u

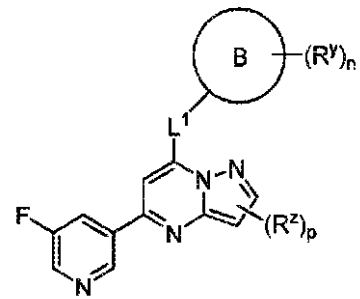
【化36】



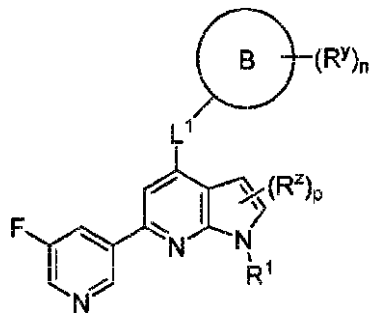
II-a



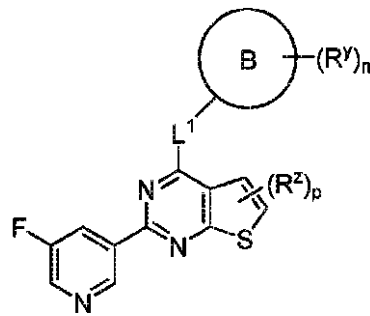
II-b



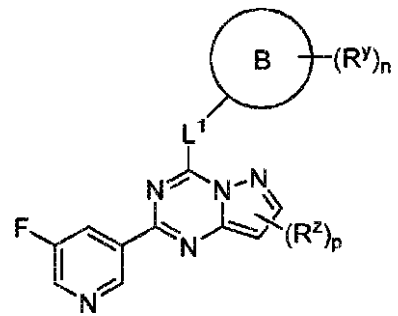
II-c



II-d



II-e



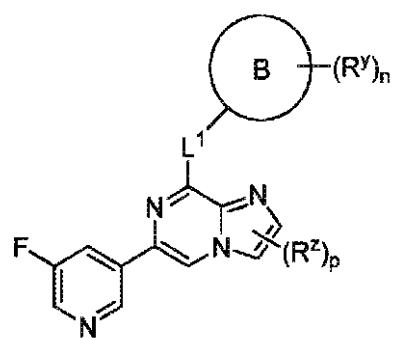
II-f

10

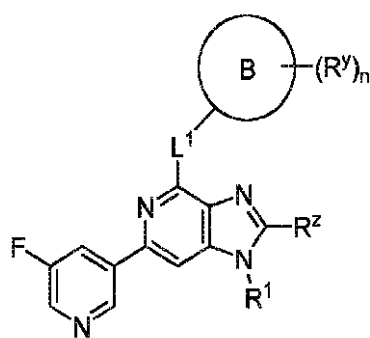
20

30

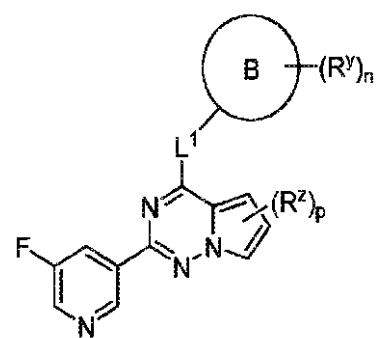
【化 3 7】



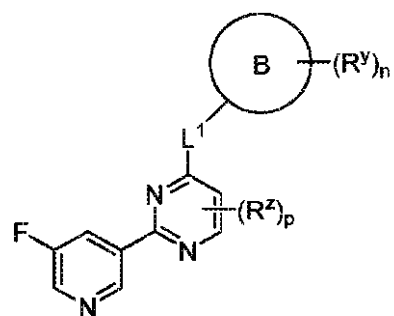
II-g



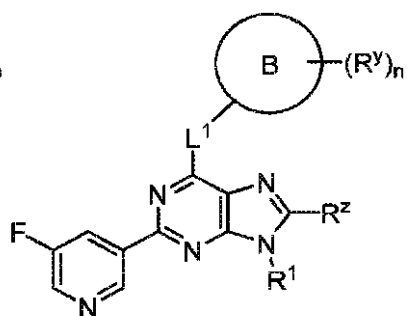
II-h



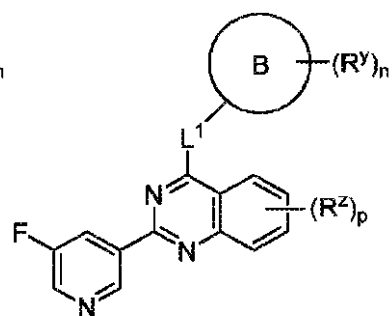
II-i



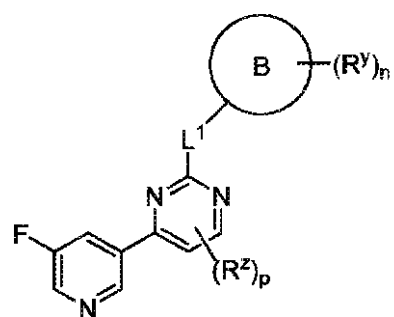
II-j



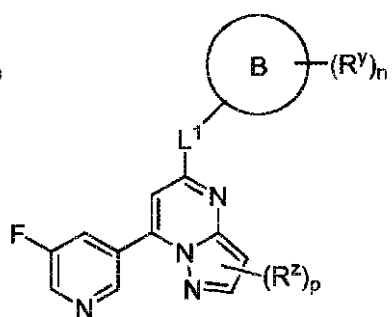
II-k



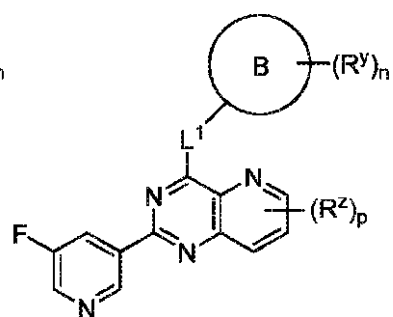
II-l



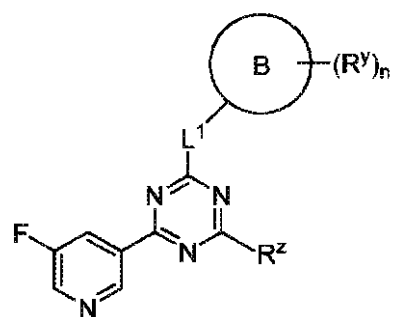
II-m



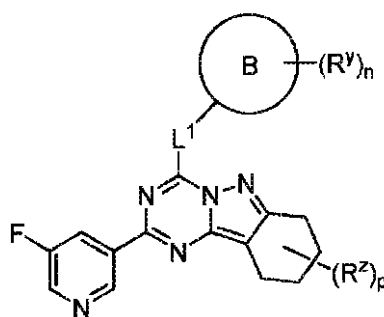
II-n



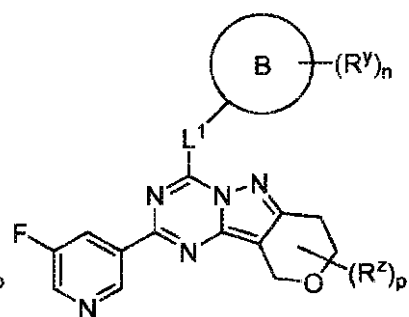
II-o



II-p



II-q



II-r

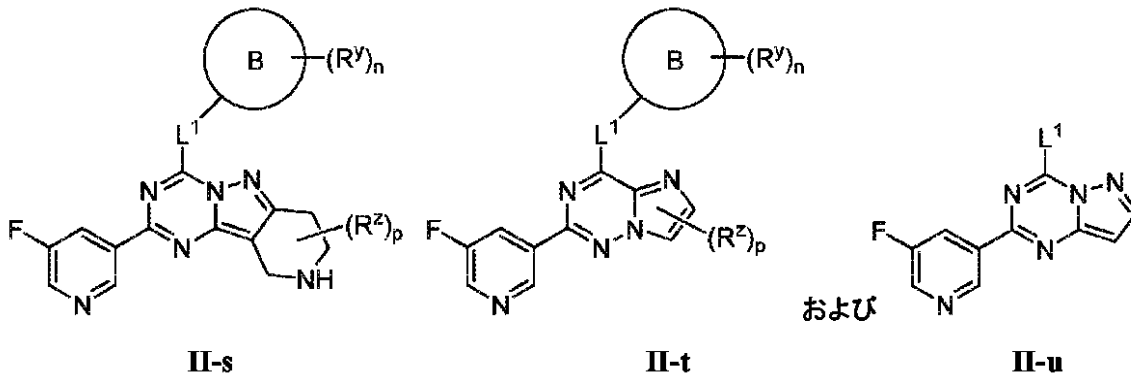
10

20

30

40

【化 3 8】



10

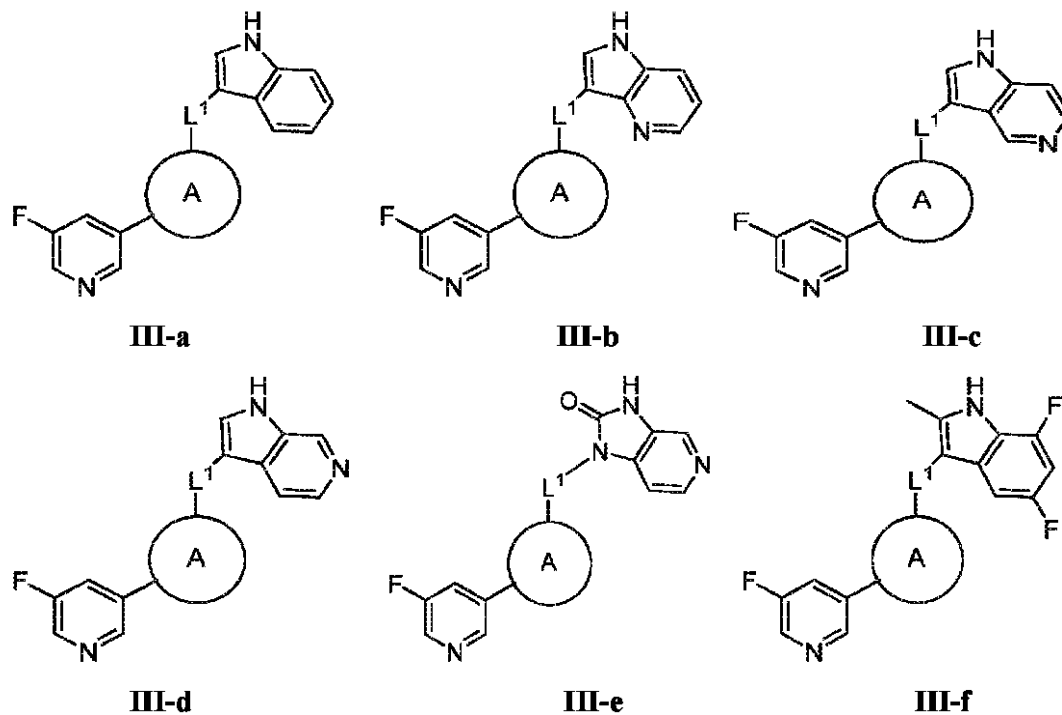
のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0059】

一部の実施形態では、本発明は、式 III-a、III-b、III-c、III-d、III-e、III-f、III-g、III-h、III-i、III-j、III-k、III-l、III-m、III-n、III-o、III-p、III-q、III-r、III-s、III-t、III-u、III-v、III-w、III-x、III-y、III-z、III-aa、III-bb、III-cc、III-dd、III-ee、III-ff、III-gg、III-hh、III-ii、III-jj および III-kk

20

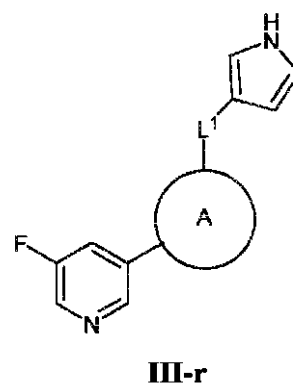
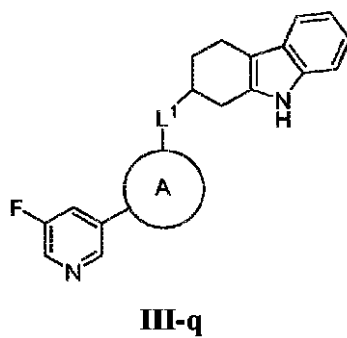
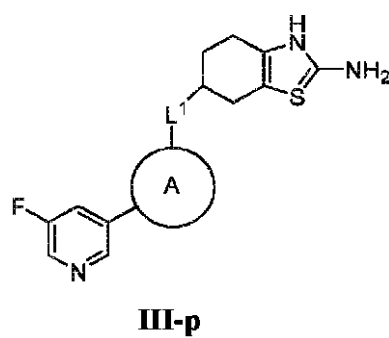
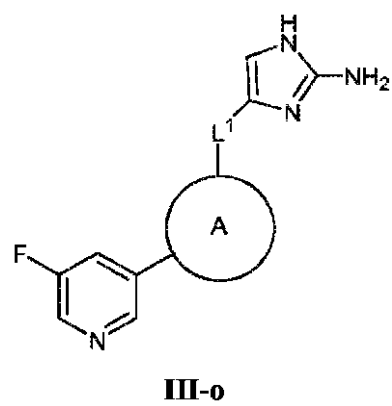
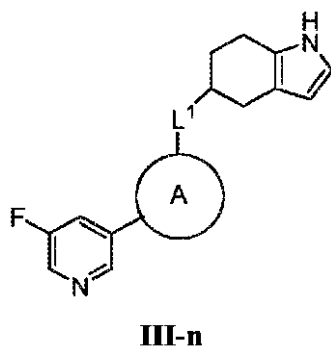
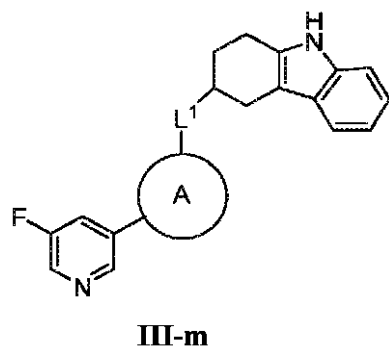
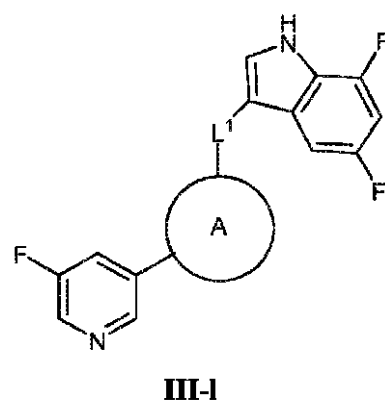
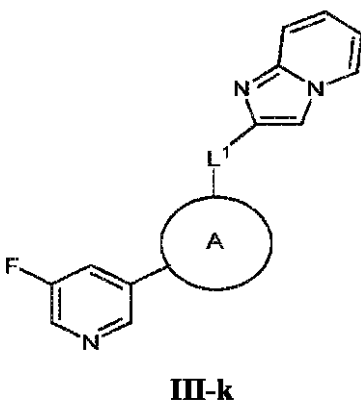
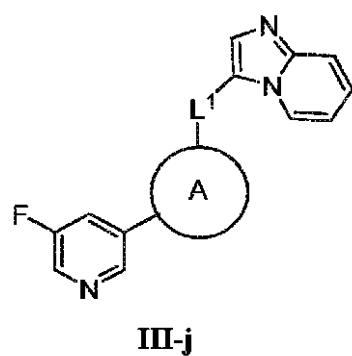
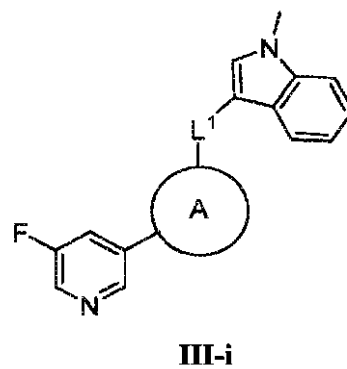
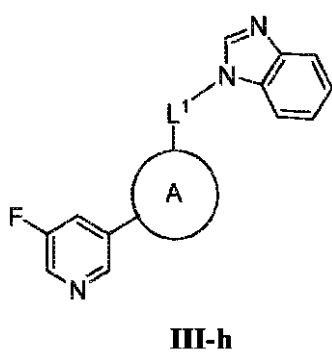
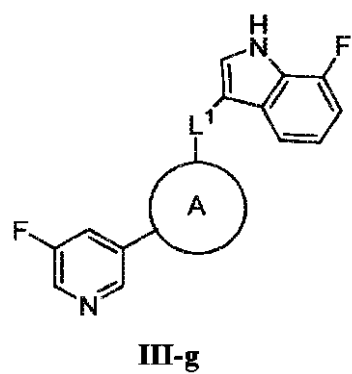
【化 3 9】



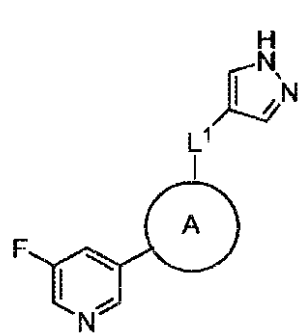
30

40

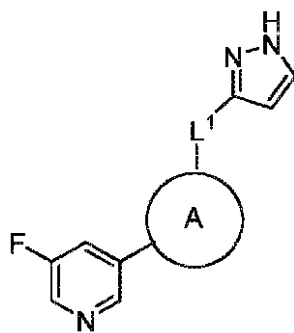
【化 4 0】



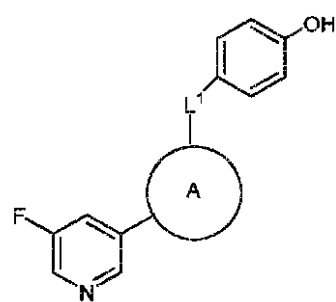
【化 4 1】



III-s

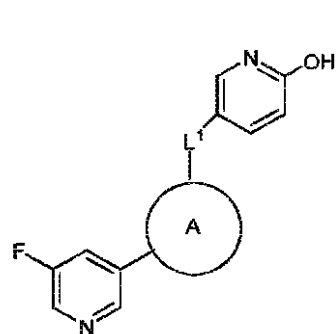


III-t

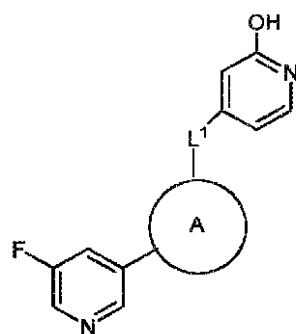


III-u

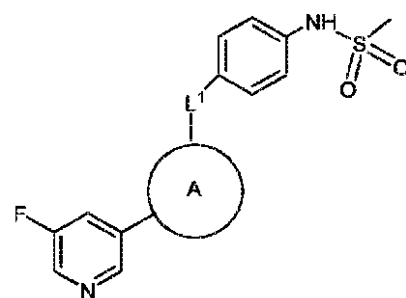
10



III-v

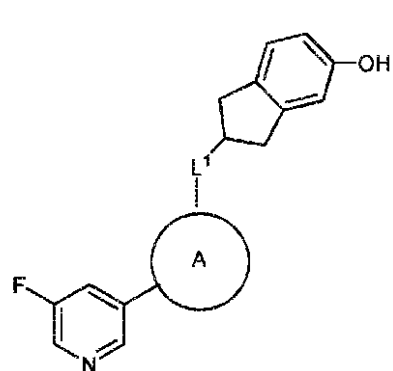


III-w

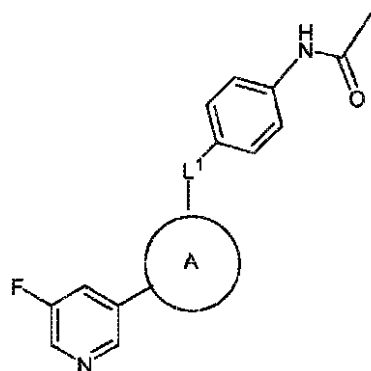


III-x

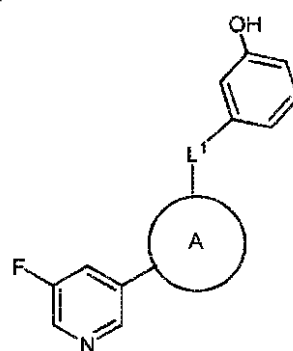
20



III-y

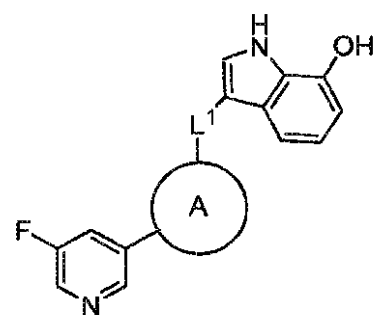
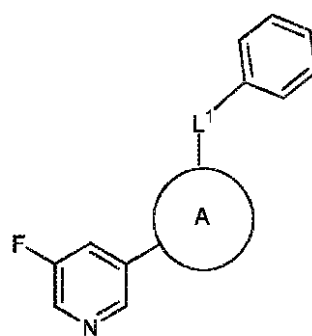
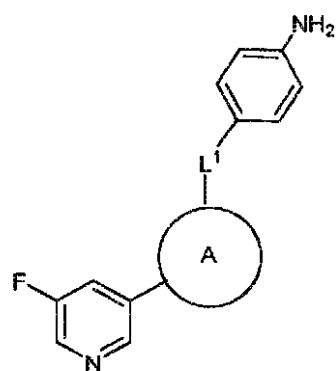


III-z



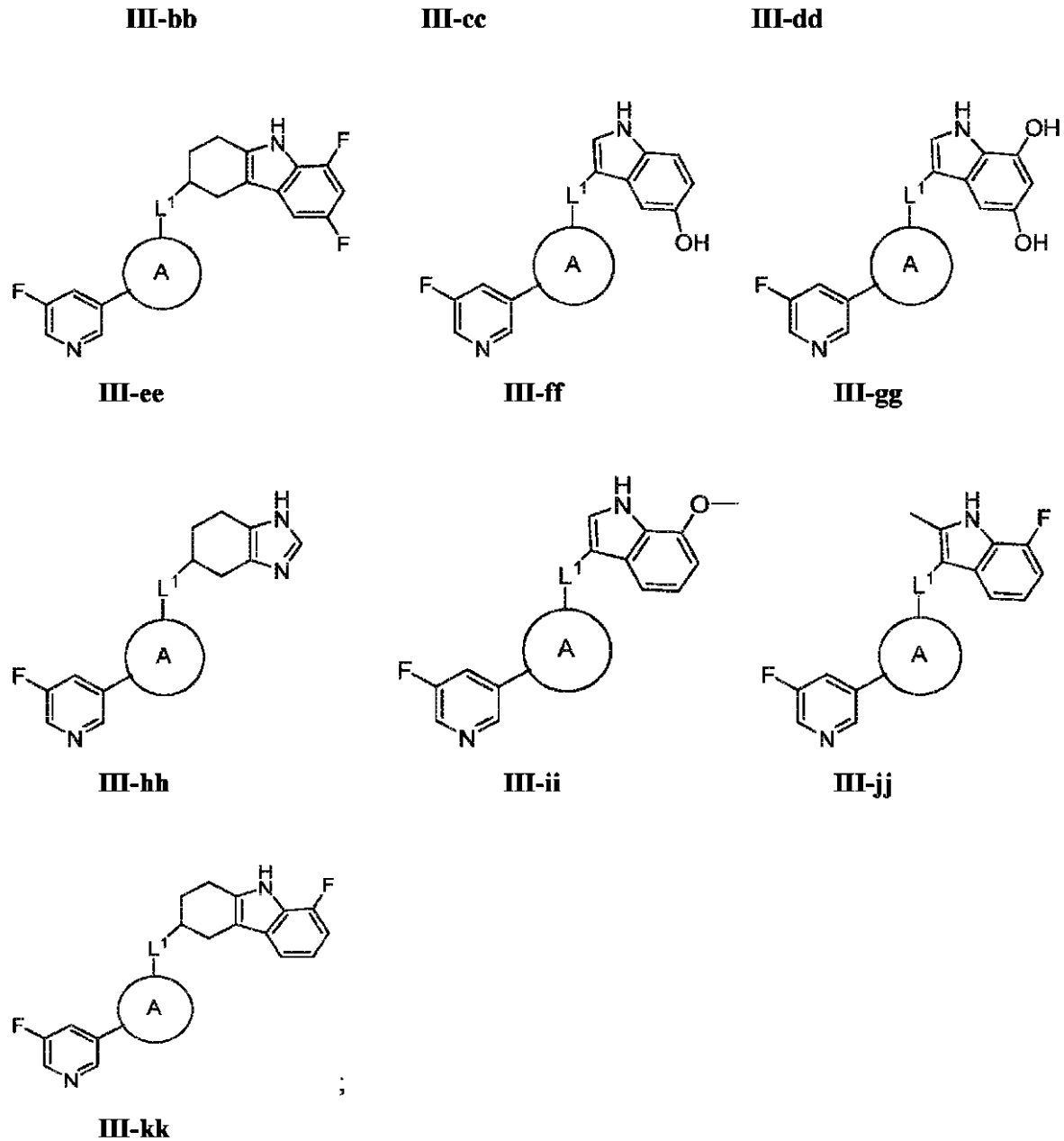
III-aa

30



40

【化 4 2】



10

20

30

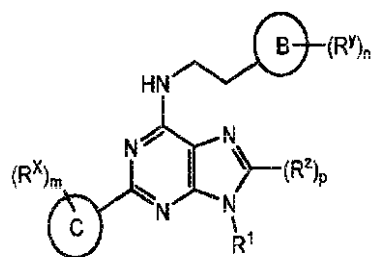
のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0060】

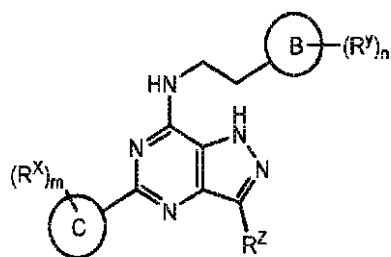
一部の実施形態では、本発明は、式 IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV-e、IV-f、IV-g、IV-h、IV-i、IV-j、IV-k、IV-l、IV-m、IV-n、IV-o、IV-p および IV-q

40

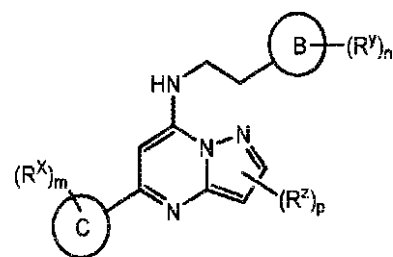
【化 4 3】



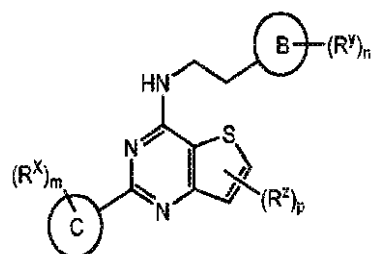
IV-a



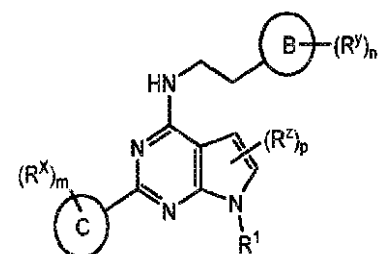
IV-b



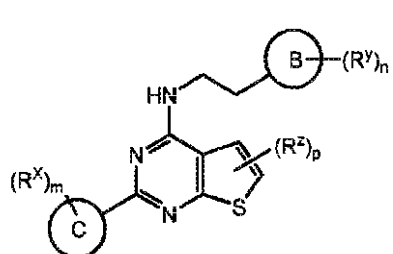
IV-c



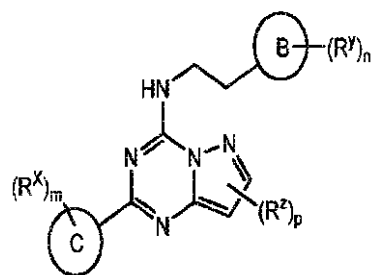
IV-d



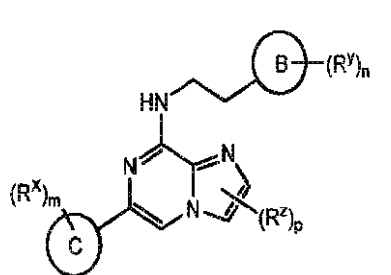
IV-e



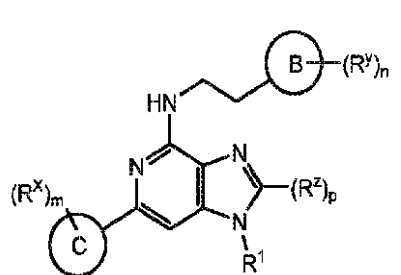
IV-f



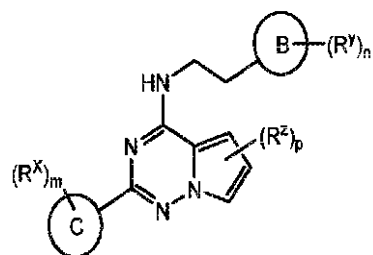
IV-g



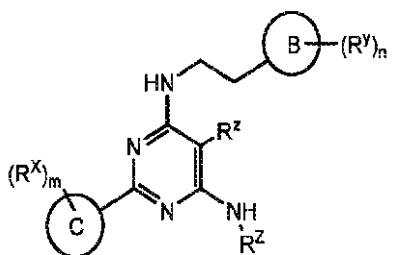
IV-h



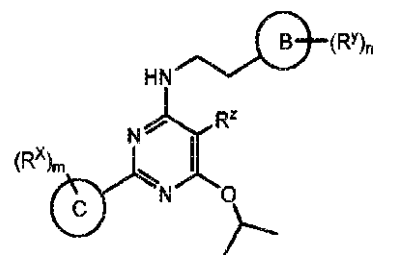
IV-i



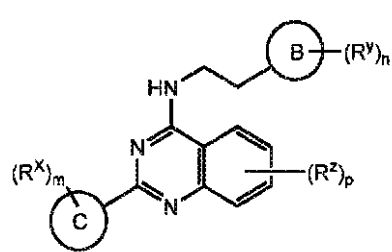
IV-j



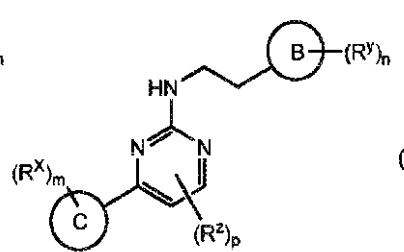
IV-k



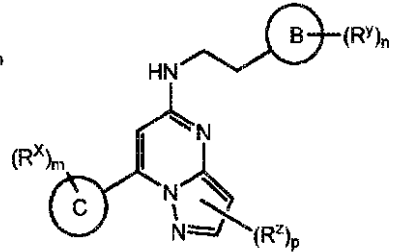
IV-l



IV-m



IV-n



IV-o

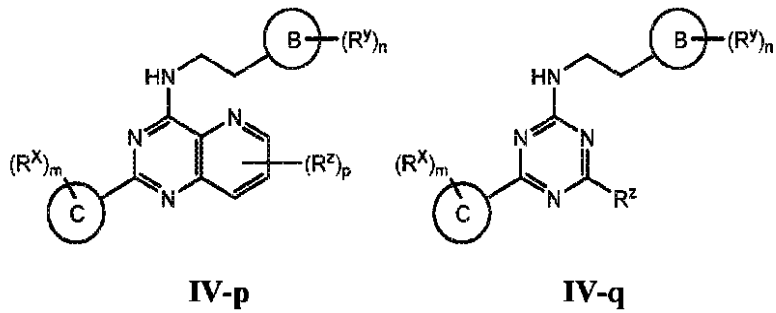
10

20

30

40

【化 4 4】



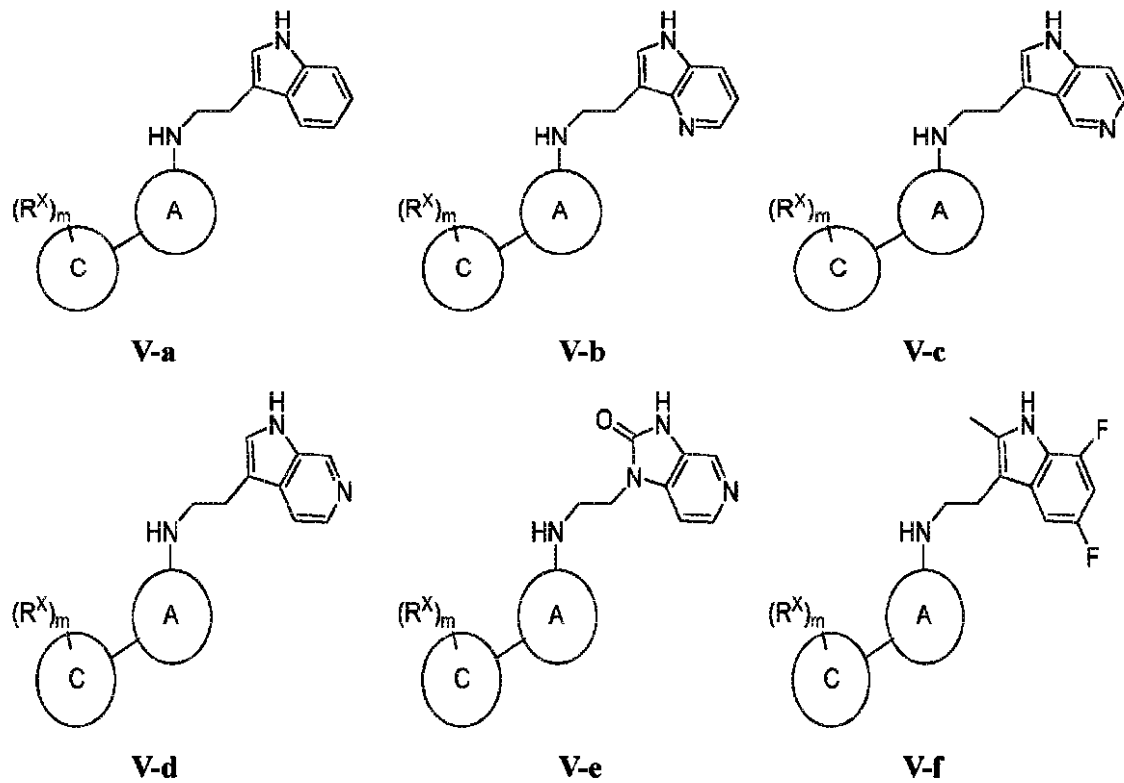
10

のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0061】

一部の実施形態では、本発明は、式 V-a、V-b、V-c、V-d、V-e、V-f、V-g、V-h、V-i、V-j、V-k および V-l

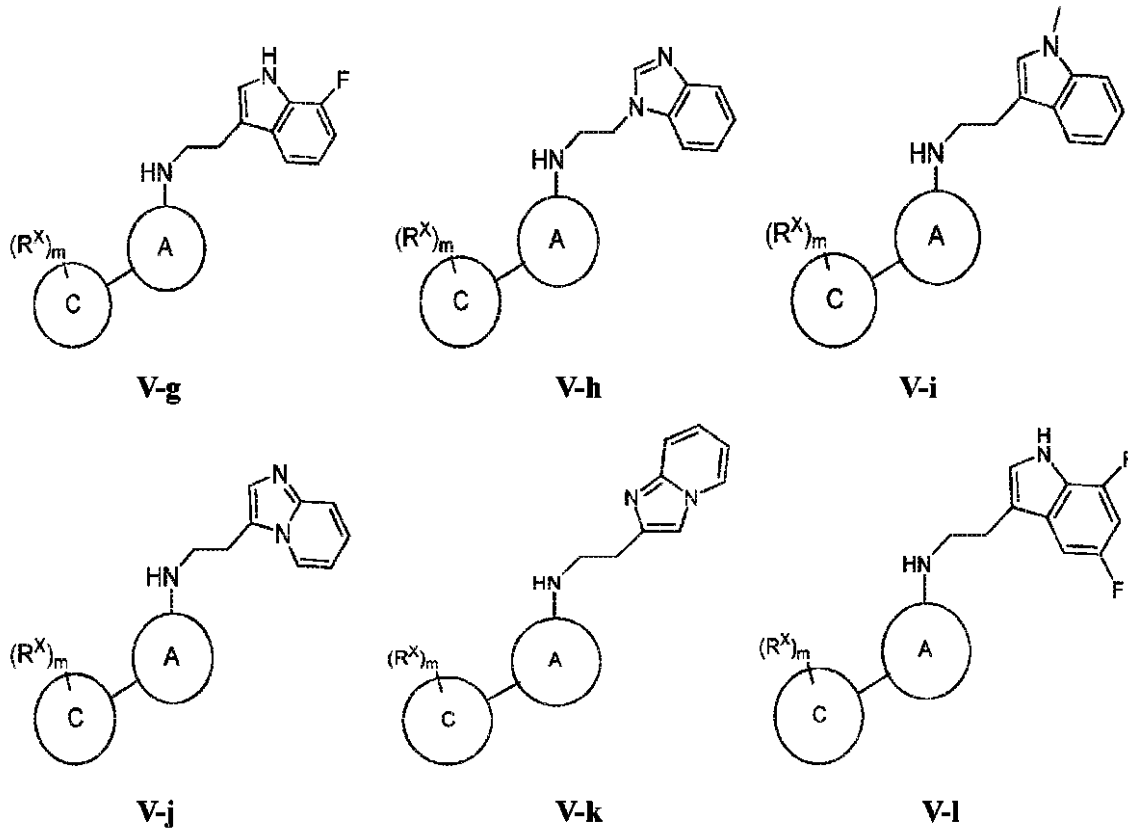
【化 4 5】



20

30

【化 4 6】



10

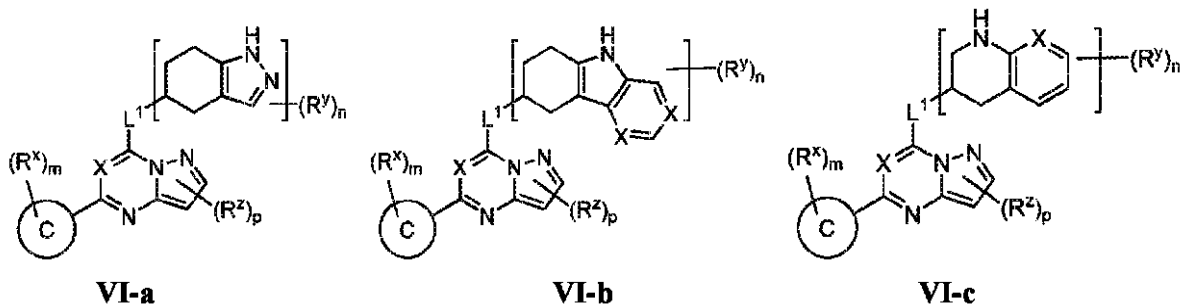
20

のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0062】

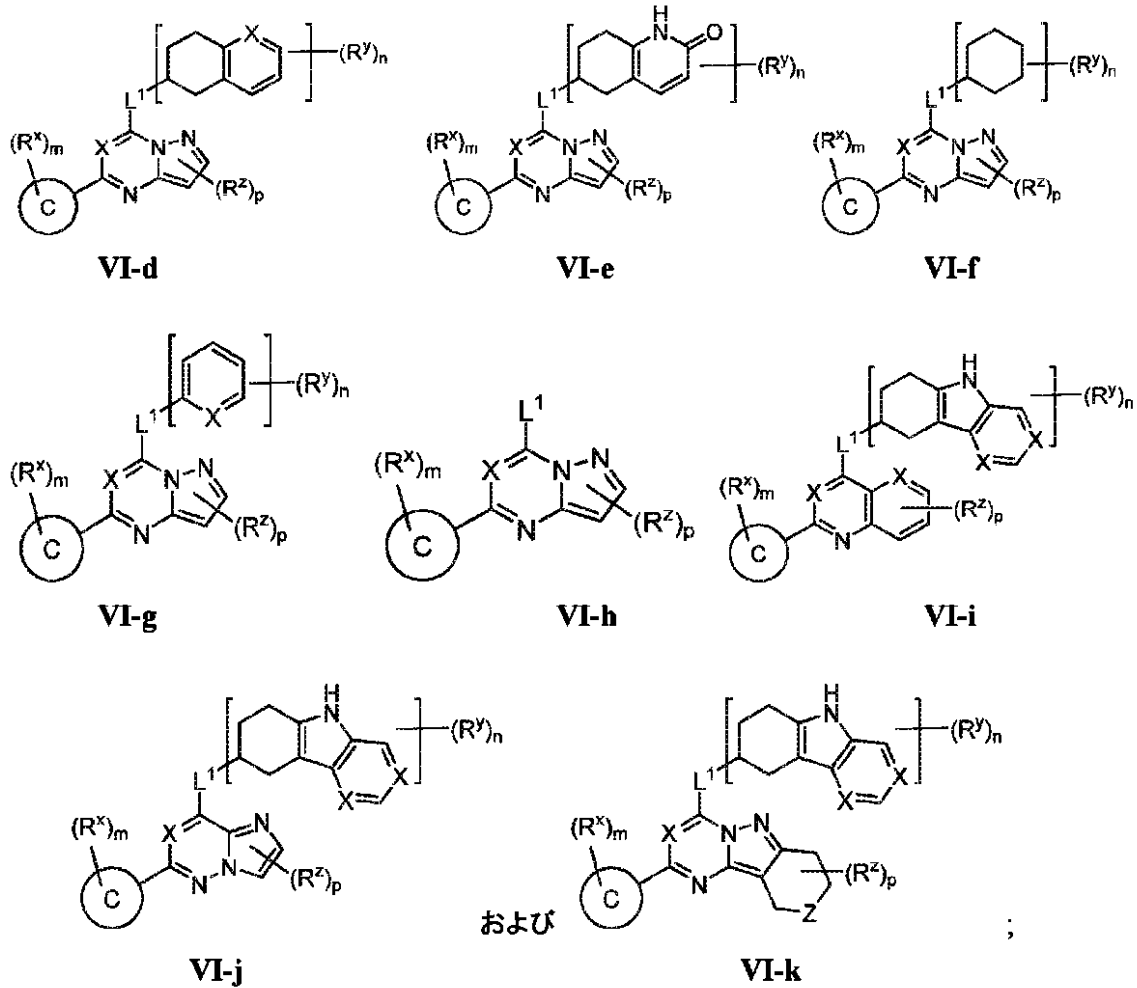
一部の実施形態では、本発明は、式 VI-a、VI-b、VI-c、VI-d、VI-e、VI-f、VI-g、VI-h、VI-i、VI-j および VI-k

【化 4 7】



30

【化 4 8】

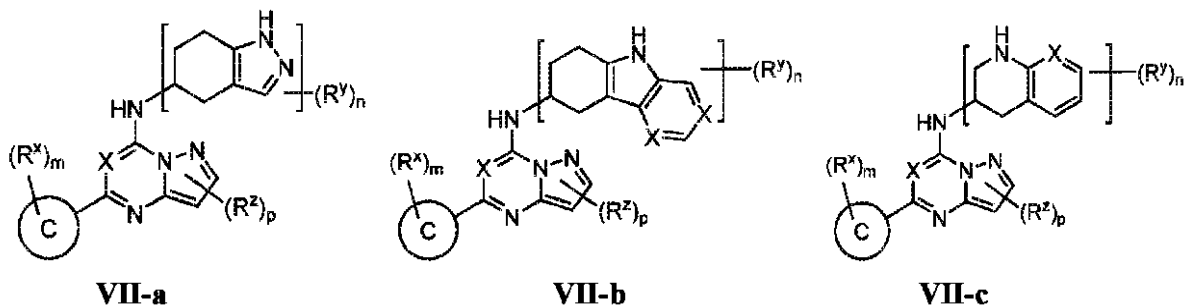


のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOであり、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式Iの実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

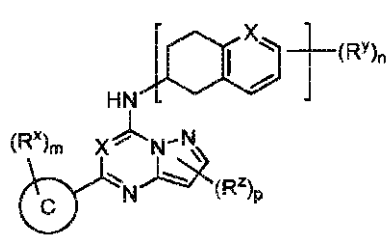
【0063】

一部の実施形態では、本発明は、式VII-a、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、VII-f、VII-g、VII-h、VII-iおよびVII-j

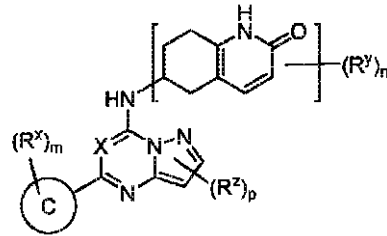
【化 4 9】



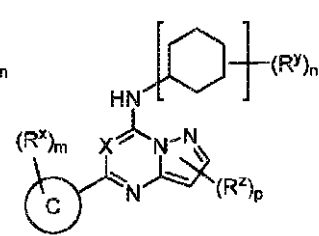
【化 5 0】



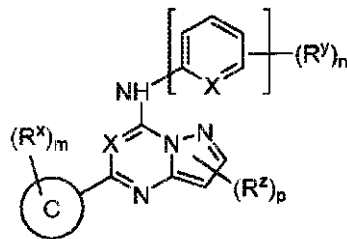
VII-d



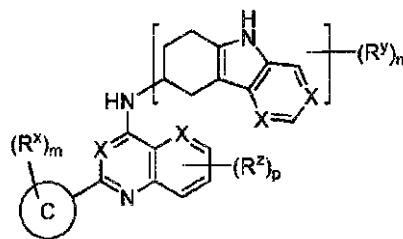
VII-e



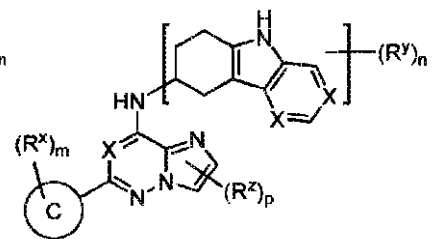
VII-f



VII-g

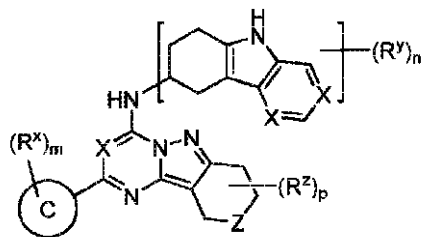


VII-h



VII-i

および



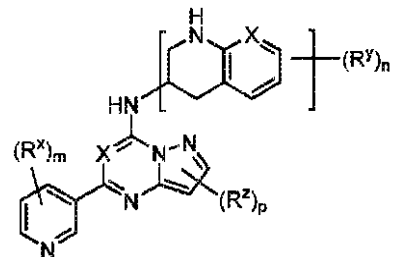
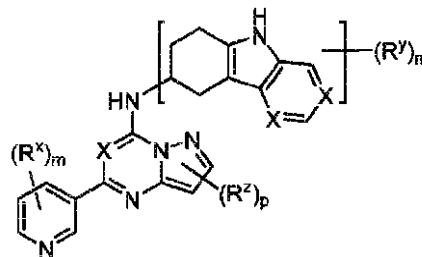
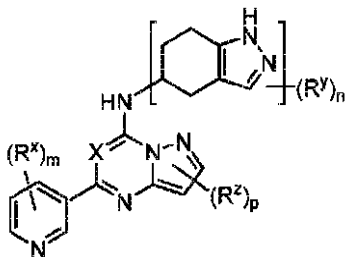
VII-j

のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOであり、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式 I の実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0064】

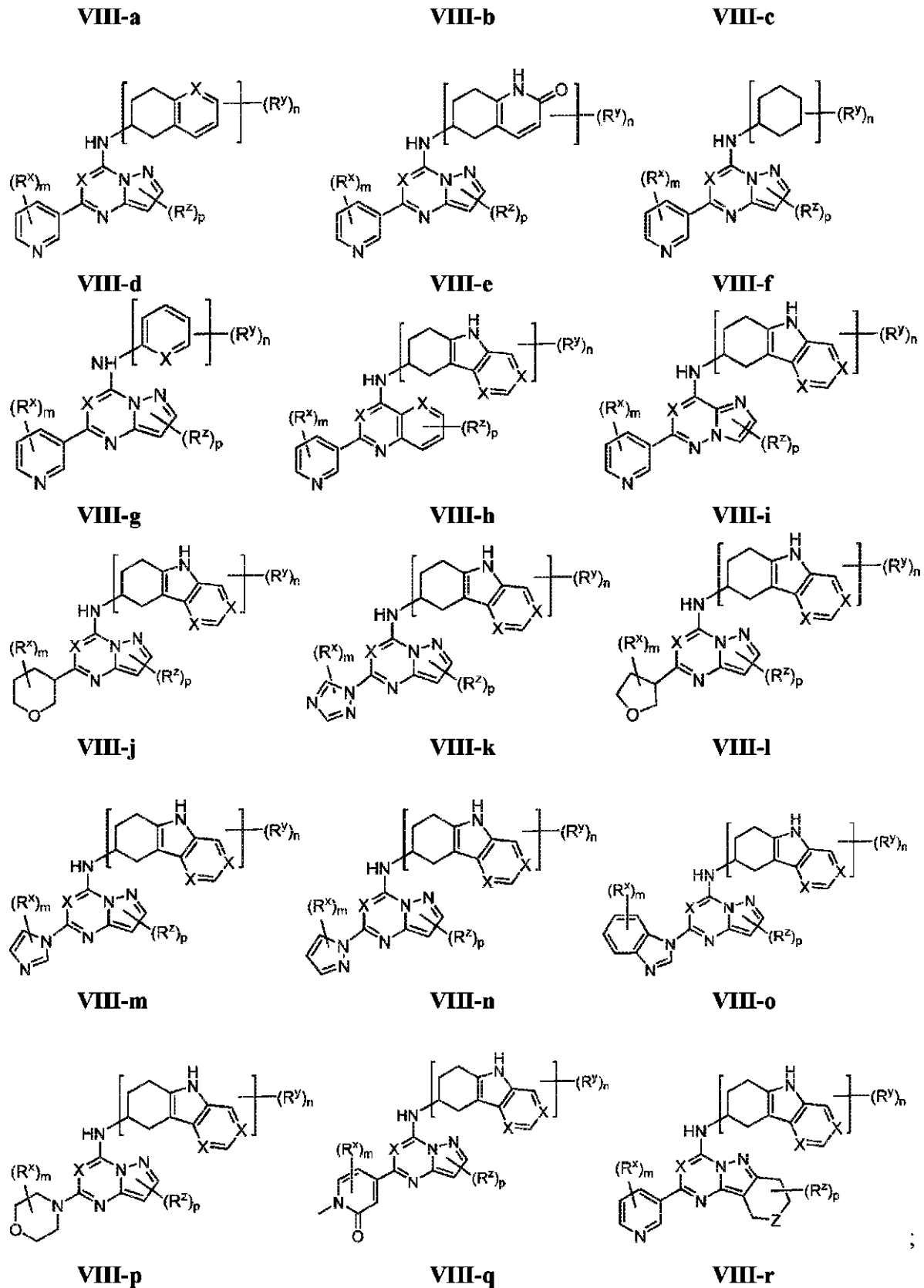
一部の実施形態では、本発明は、式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e、VIII-f、VIII-g、VIII-h、VIII-i、VIII-j、VIII-k、VIII-l、VIII-m、VIII-n、VIII-o、VIII-p、VIII-qおよびVIII-r

【化 5 1】



40

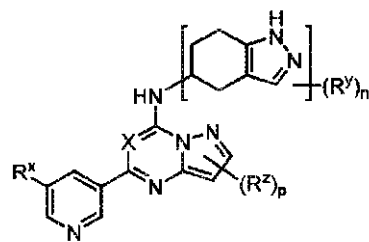
【化 5 2】



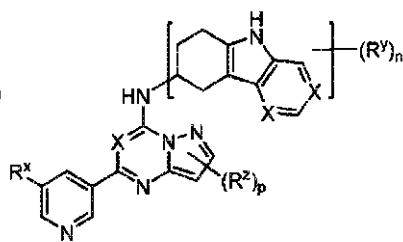
のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOであり、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式Iの実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0065】

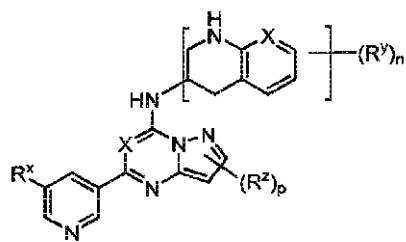
一部の実施形態では、本発明は、式 IX-a、IX-b、IX-c、IX-d、IX-e、IX-f、IX-g、IX-h、IX-i、IX-j、IX-k、IX-l、IX-m、IX-n、IX-o、IX-p、IX-q、IX-r、IX-s および IX-t
【化 53】



IX-a

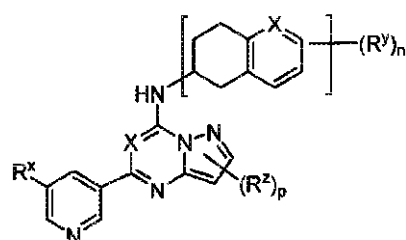


IX-b

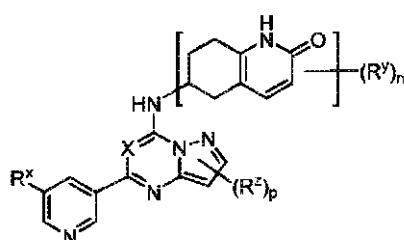


IX-c

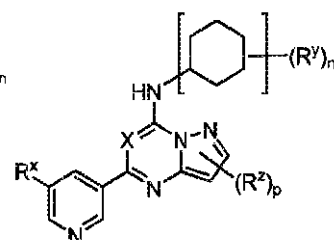
10



IX-d

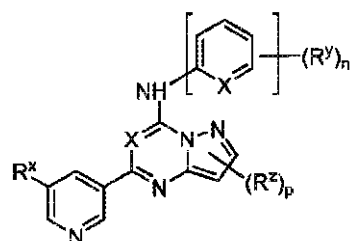


IX-e

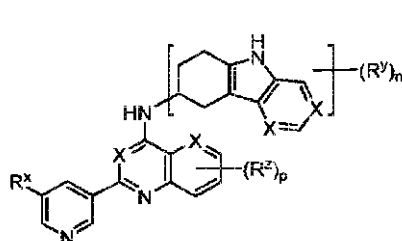


IX-f

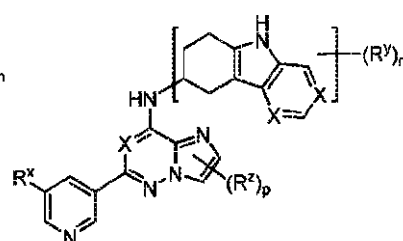
20



IX-g



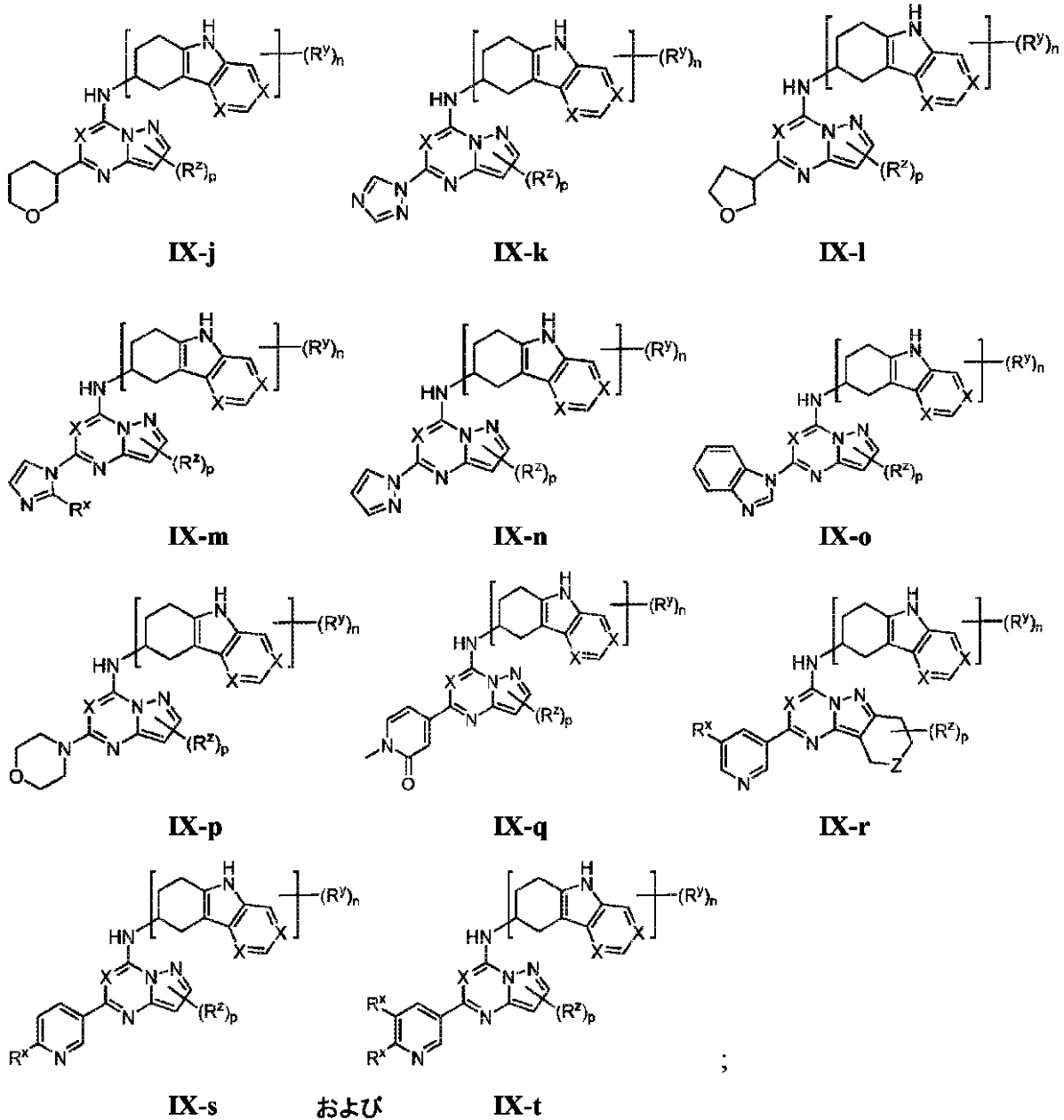
IX-h



IX-i

30

【化 5 4】



のいずれかから選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を提供し、ここで、Xは、NまたはCHであり、Zは、CH₂、NHまたはOであり、各変数は、単独および組合せの両方で、本明細書で定義され、上記の式Iの実施形態において記載され、または本明細書の実施形態において記載される通りである。

【0066】

一部の実施形態では、本発明は、式X-a、X-b、X-c、X-d、X-e、X-f、X-g、X-h、X-i、X-j、X-k、X-l、X-m、X-n、X-o、X-p、X-q、X-r、X-s、X-tおよびX-u

10

20

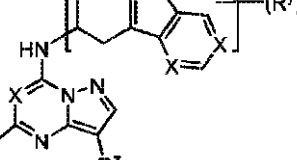
30

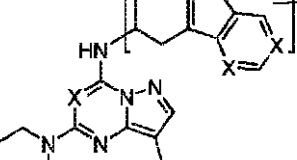
40

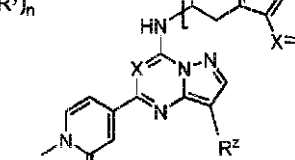
10

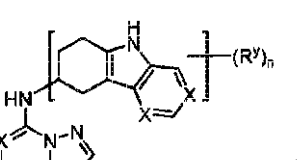


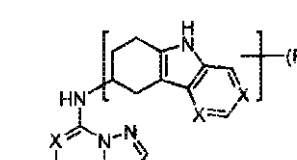
40

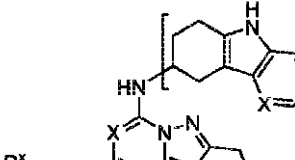

X-p


X-q


X-r


X-s

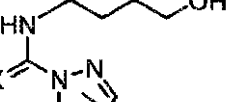

X-t


X-u

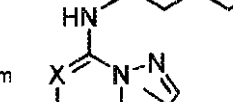
および

20

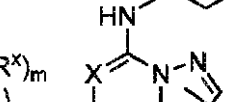
一部の実施形態では、本発明は、式 X I - a、X I - b、X I - c および X I - d



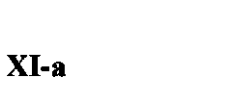
XI-a



XI-b



XI-c および

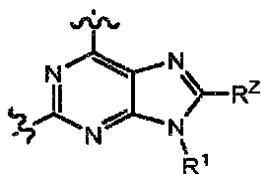


XI-d

40

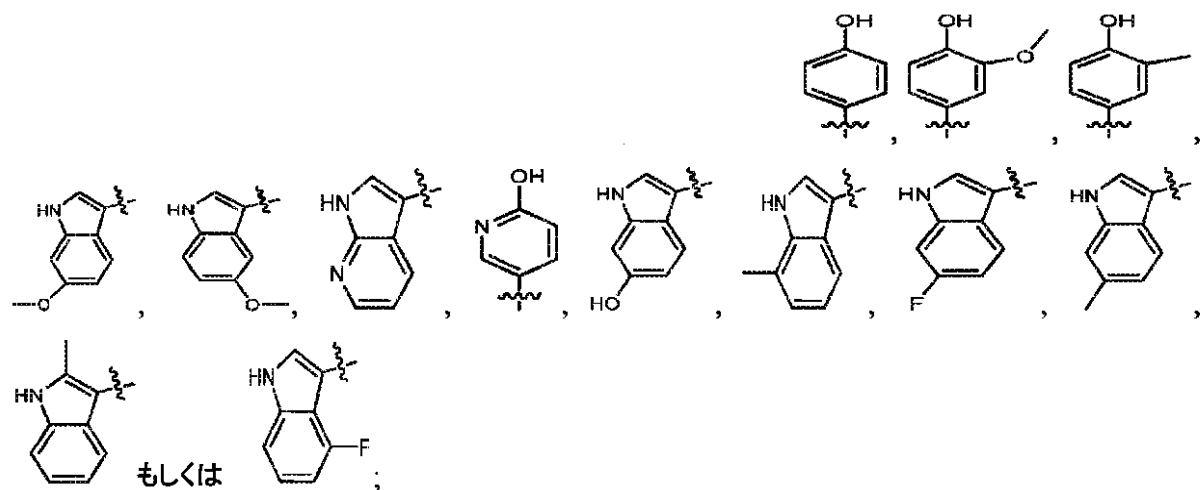
一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 5 8】



である場合、環 B は、

【化 5 9】

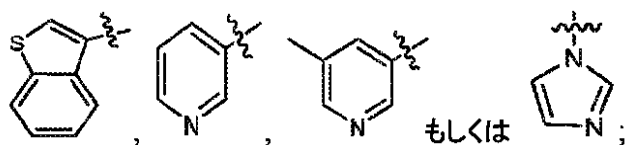


10

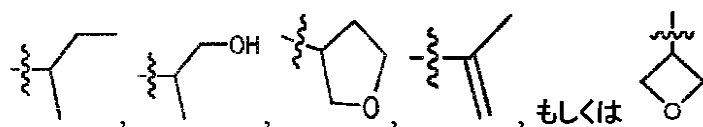
20

のいずれでもなく、かつ／または環 C は、

【化 6 0】

のいずれでもなく、かつ／または R¹ は、

【化 6 1】

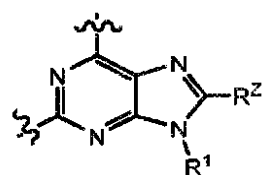


のいずれでもない。

【0069】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、L¹ は、-NHCH₂CH₂-ではない。一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物を提供し、ただし、環 A が、

【化 6 2】

である場合、L¹ は、-NHCH₂CH₂-ではない。

【0070】

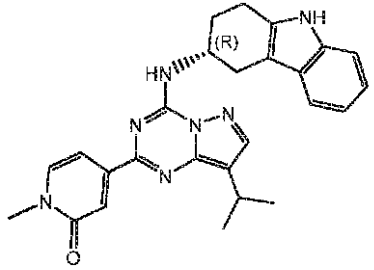
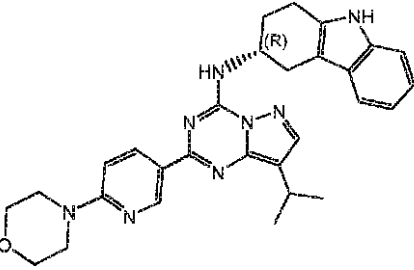
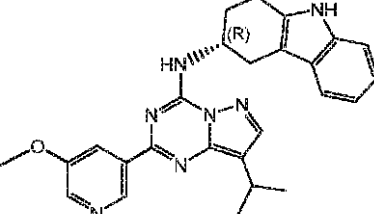
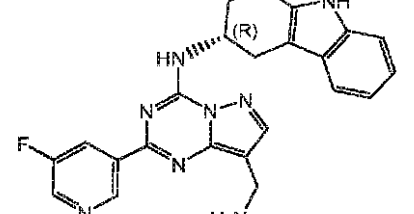
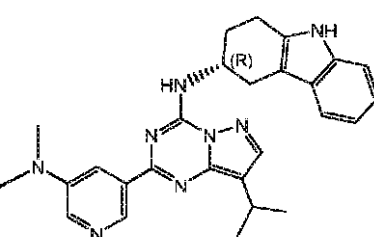
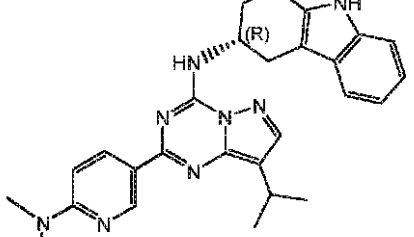
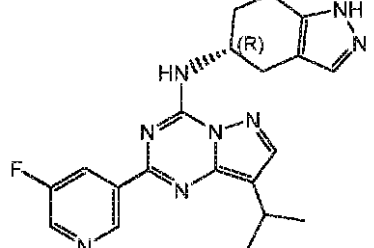
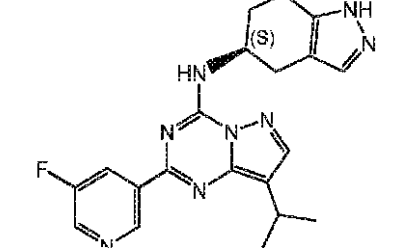
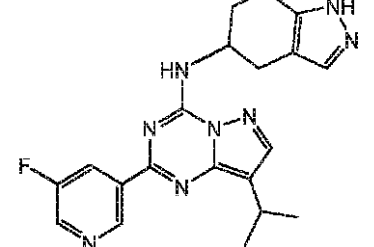
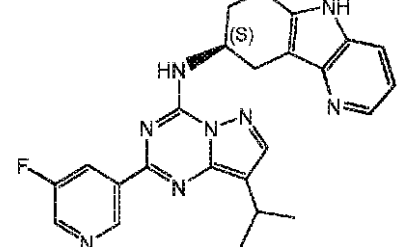
本発明の例示的な化合物は、以下の表 1 に記載される。

40

50

【表 1 - 1】

表1.式Iの例示的な化合物

I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7a		I-7b	
I-7c		I-8a	

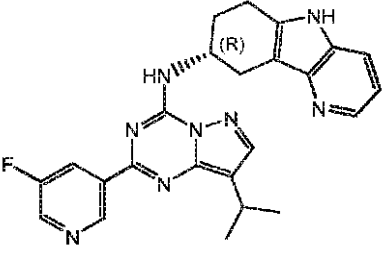
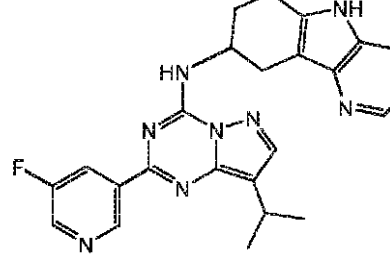
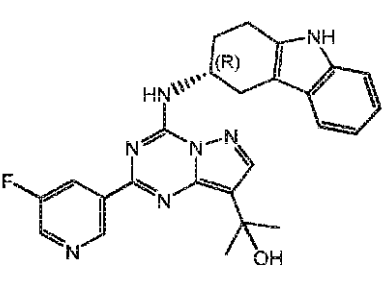
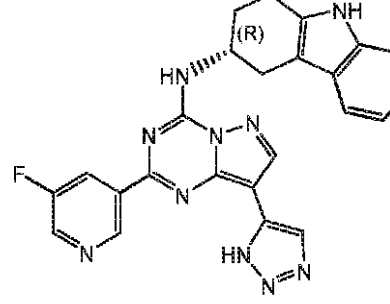
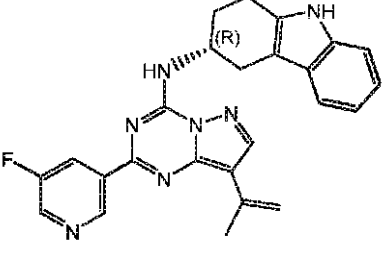
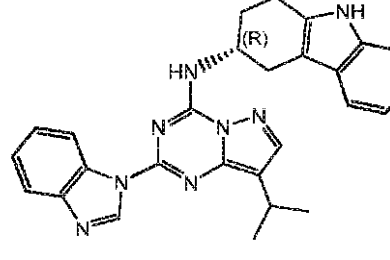
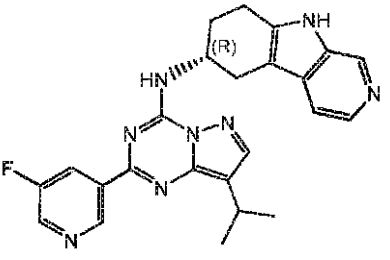
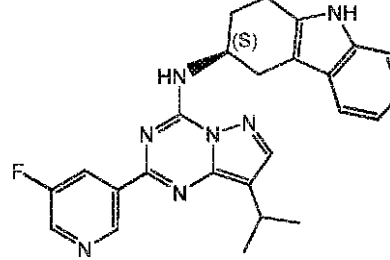
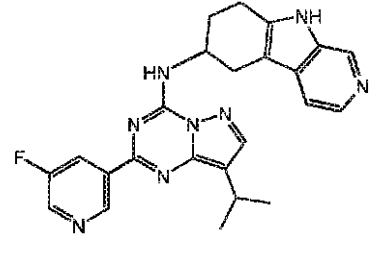
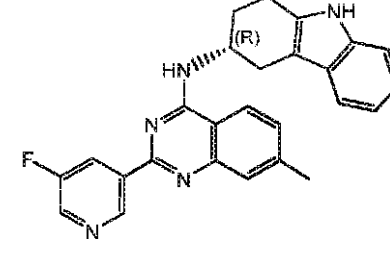
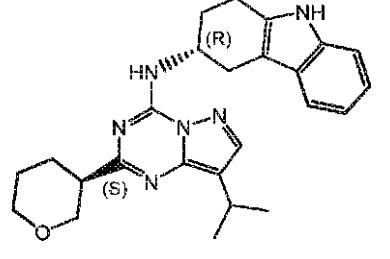
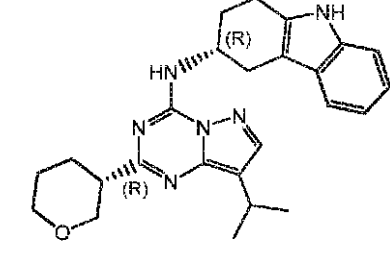
10

20

30

40

【表 1 - 2】

I-8b		I-8c	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13a		I-13b	
I-13c		I-14	
I-15a		I-15b	

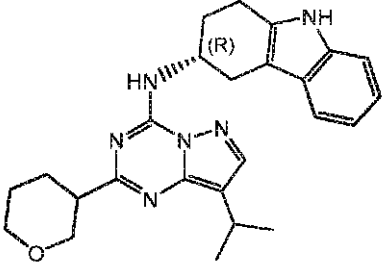
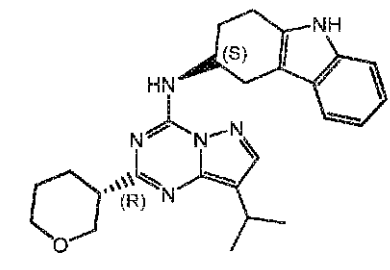
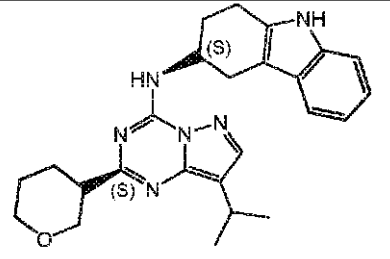
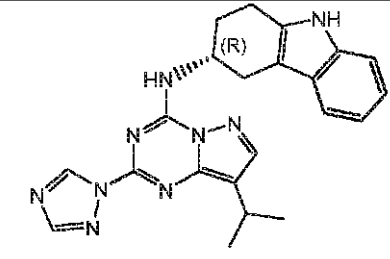
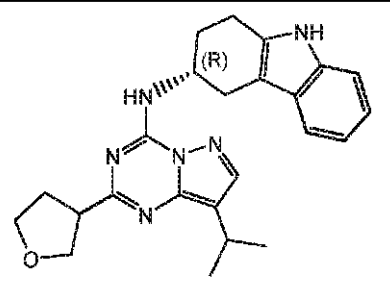
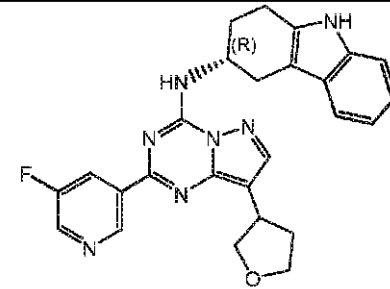
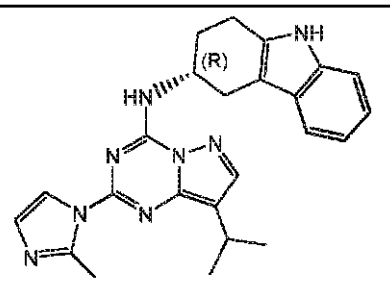
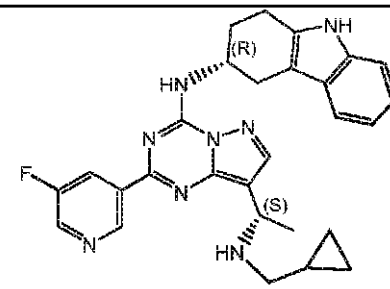
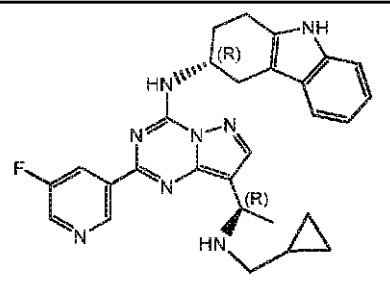
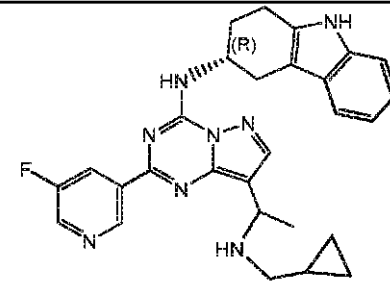
10

20

30

40

【表 1 - 3】

I-15c		I-15d	
I-15e		I-16	
I-17		I-18	
I-19		I-20a	
I-20b		I-20c	

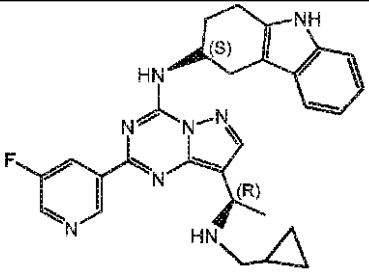
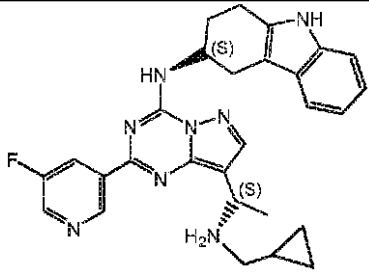
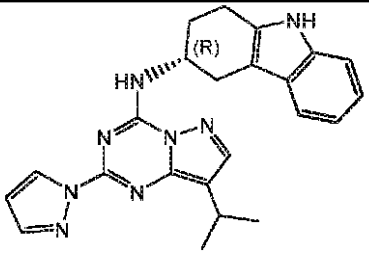
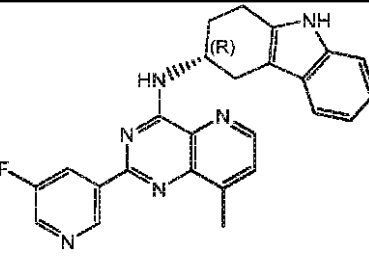
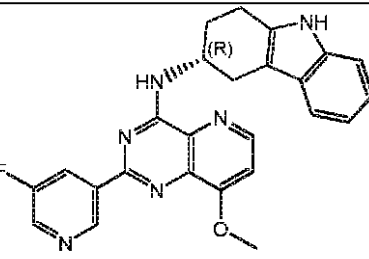
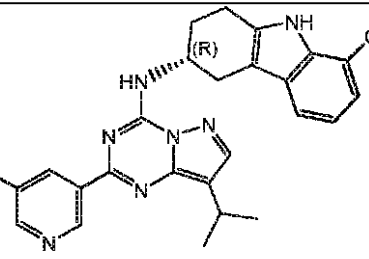
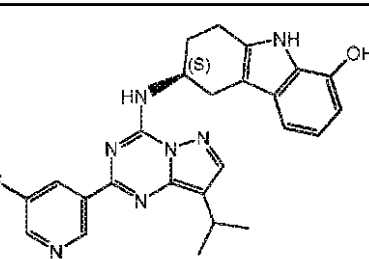
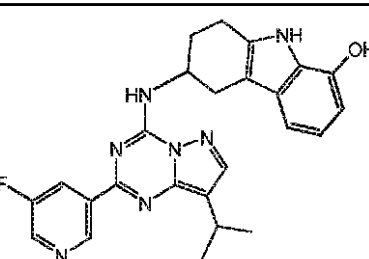
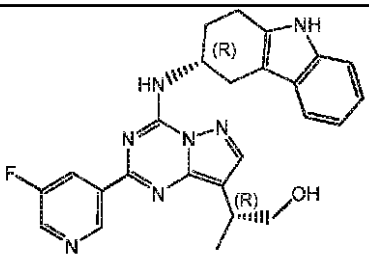
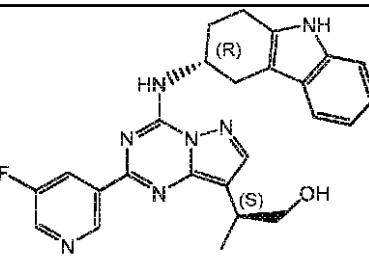
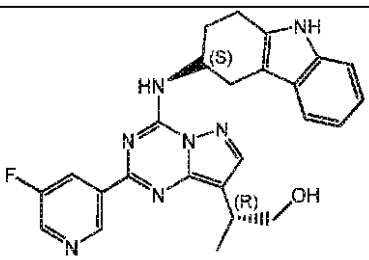
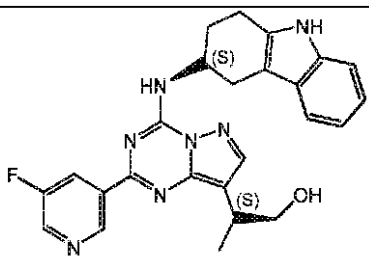
10

20

30

40

【表 1 - 4】

I-20d		I-20e	
I-21		I-22	
I-23		I-24a	
I-24b		I-24c	
I-25a		I-25b	
I-25c		I-25d	

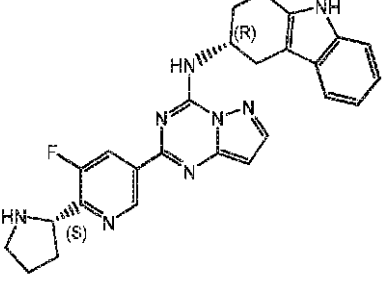
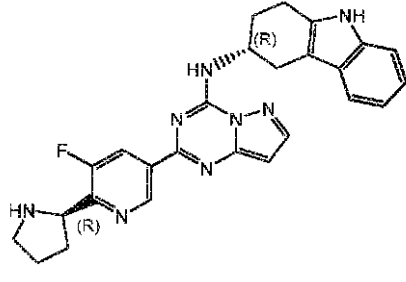
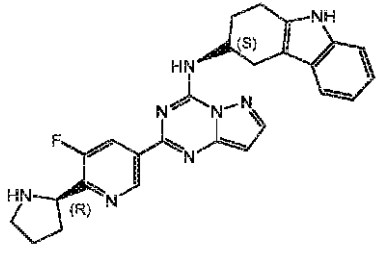
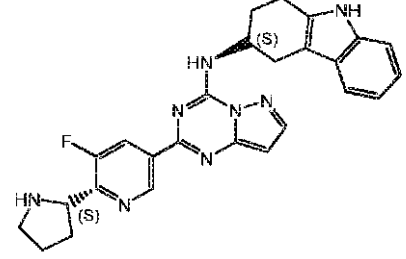
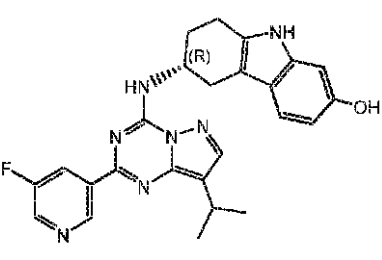
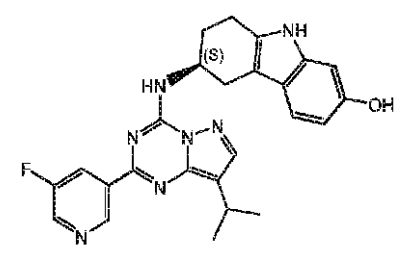
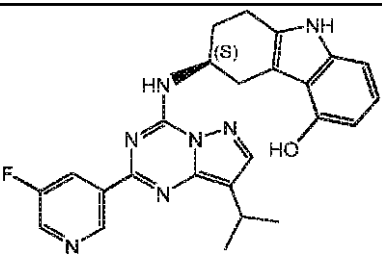
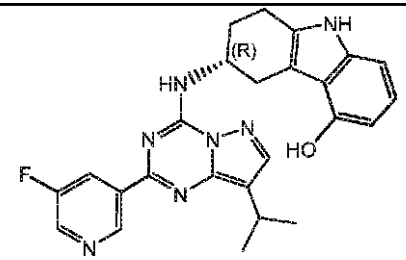
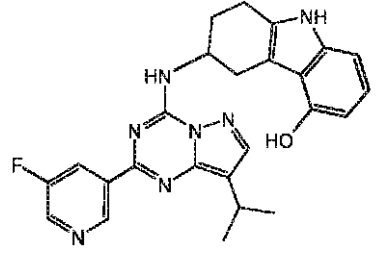
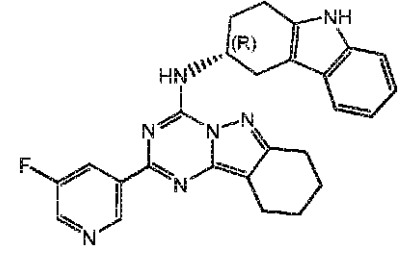
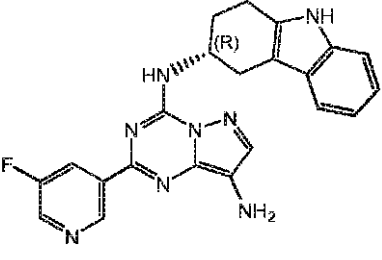
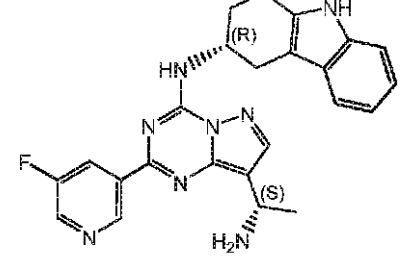
10

20

30

40

【表 1 - 5】

I-26a		I-26b	
I-26c		I-26d	
I-27a		I-27b	
I-29a		I-29b	
I-29c		I-30	
I-31		I-32a	

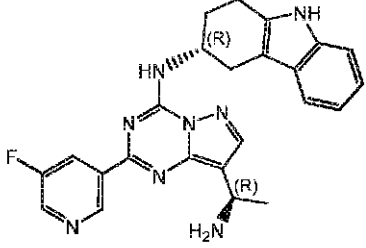
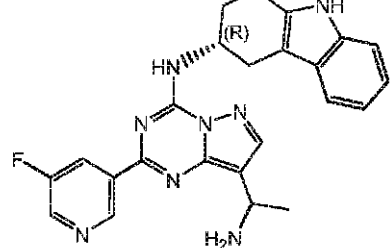
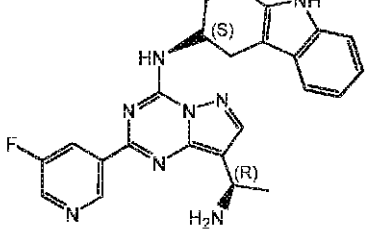
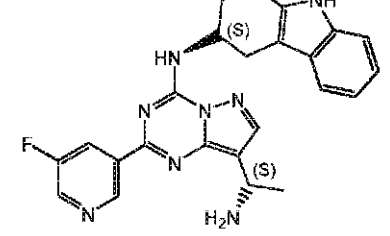
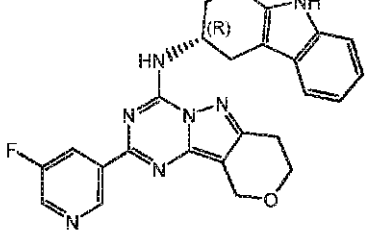
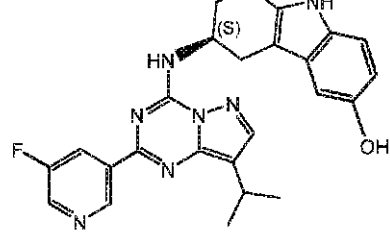
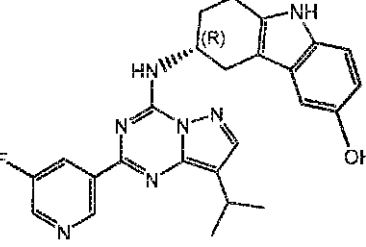
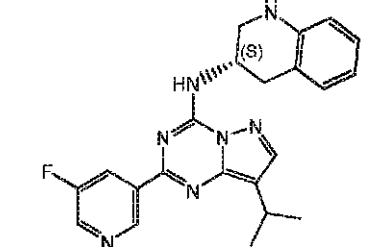
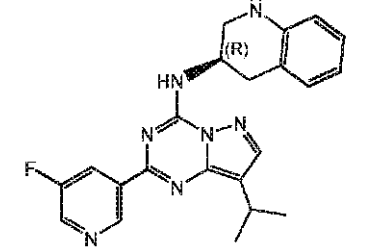
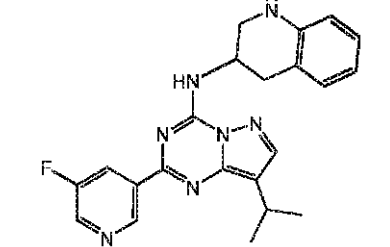
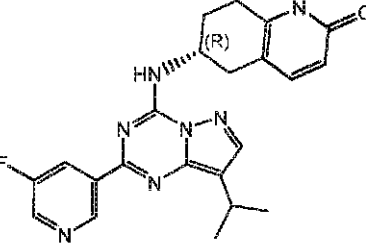
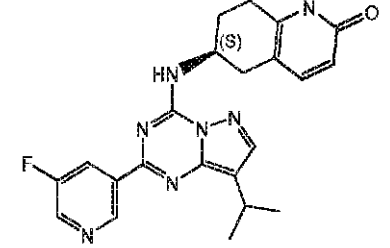
10

20

30

40

【表 1 - 6】

I-32b		I-32c	
I-32d		I-32e	
I-33		I-34a	
I-34b		I-35a	
I-35b		I-35c	
I-36a		I-36b	

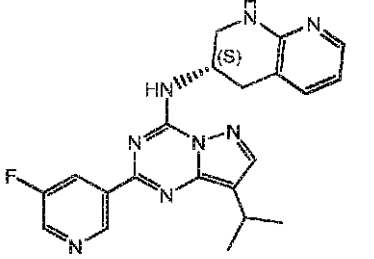
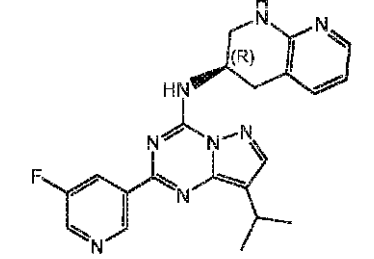
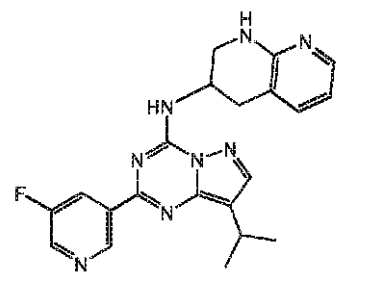
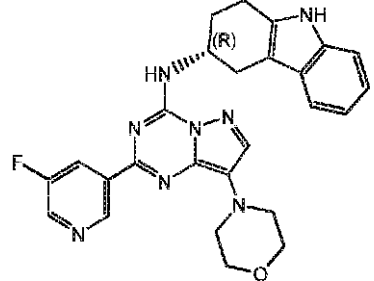
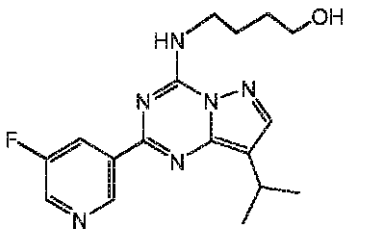
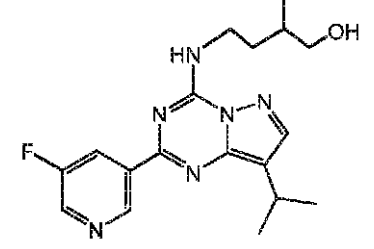
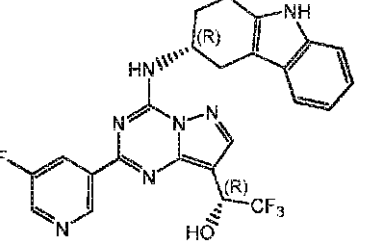
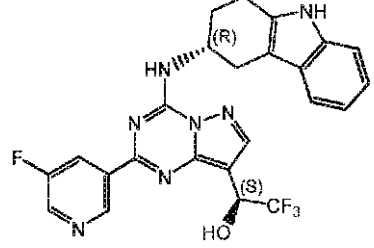
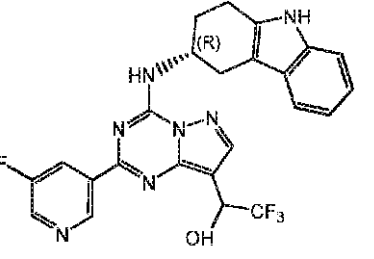
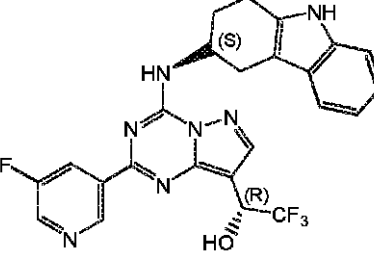
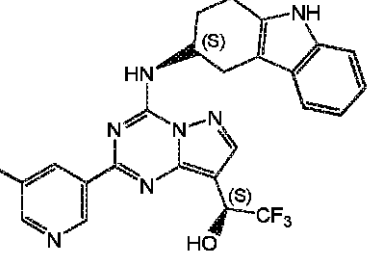
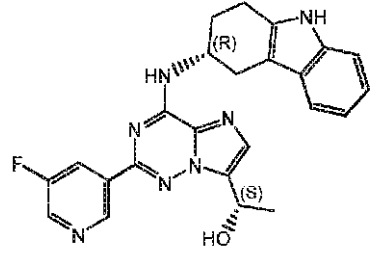
10

20

30

40

【表 1 - 7】

I-37a		I-37b	
I-37c		I-38	
I-39		I-40	
I-41a		I-41b	
I-41c		I-41d	
I-41e		I-42a	

10

20

30

40

【表 1 - 8】

I-42b		I-42c	
I-42d		I-43	
I-44a		I-44b	
I-44c		I-44d	
I-45		I-47	
I-48a		I-48b	

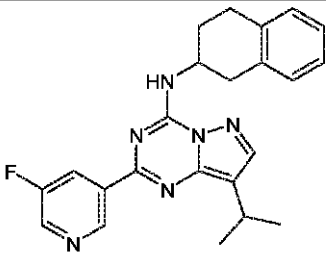
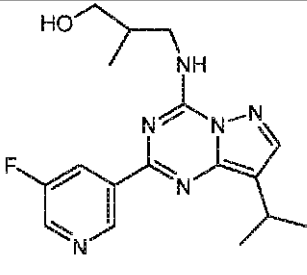
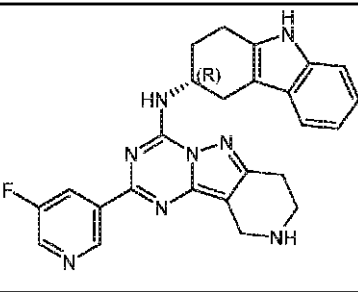
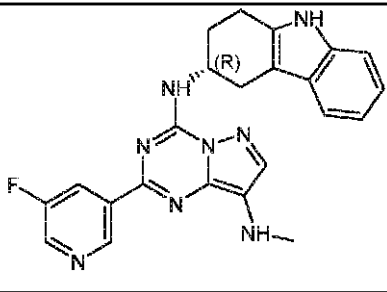
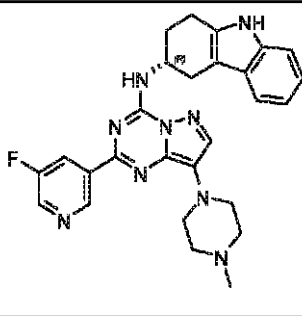
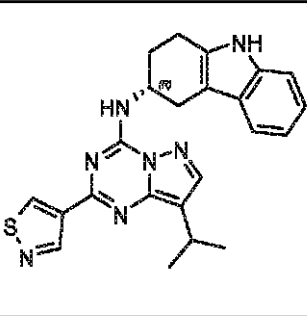
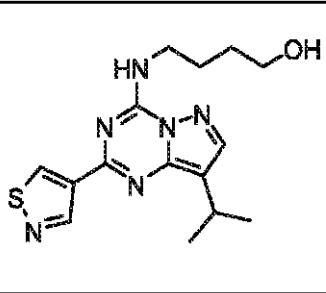
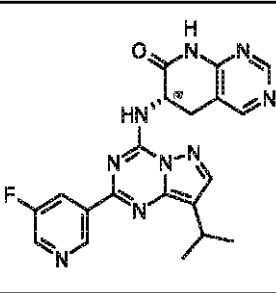
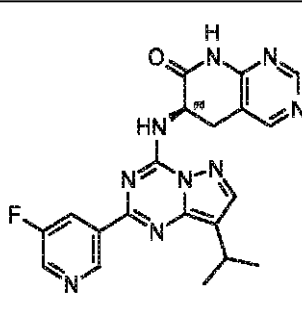
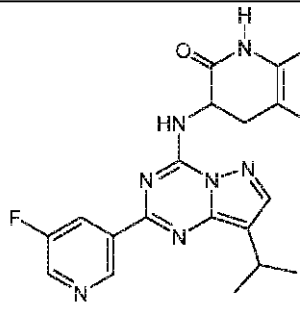
10

20

30

40

【表 1 - 9】

I-48c		I-49	
I-50		I-51	
I-52		I-53	
I-54		I-55a	
I-55b		I-55c	

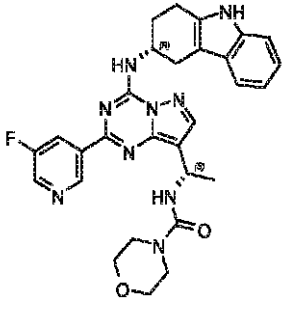
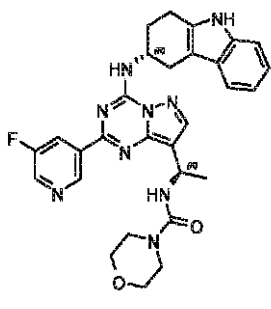
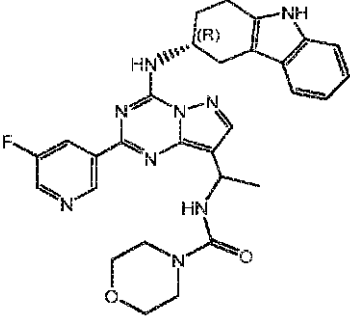
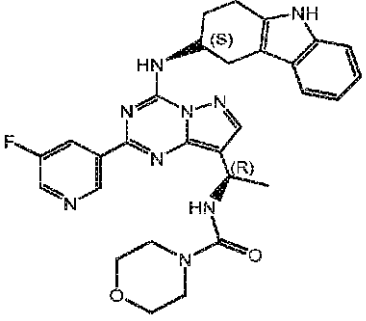
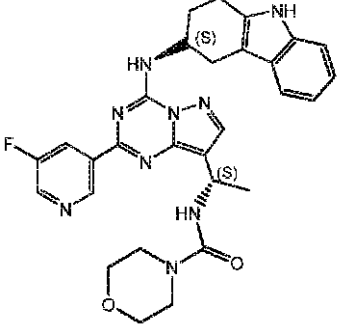
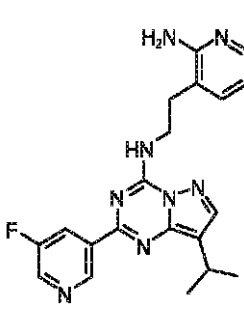
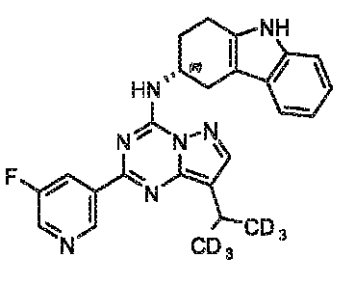
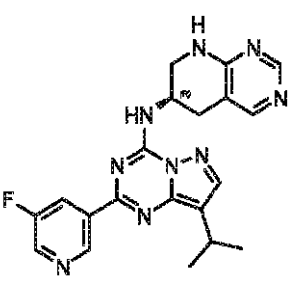
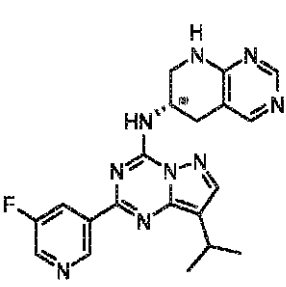
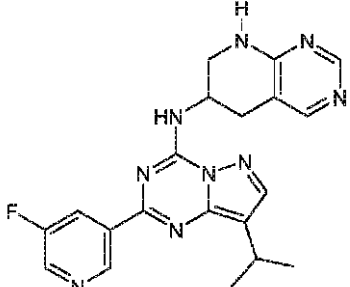
10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

I-56a		I-56b	
I-56c		I-56d	
I-56e		I-58	
I-59		I-60a	
I-60b		I-60c	

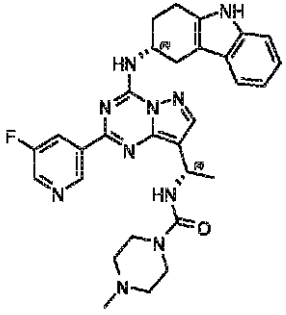
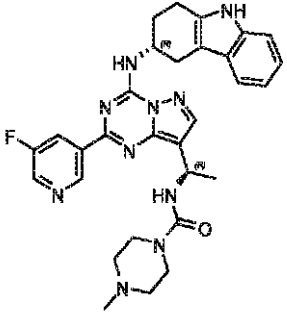
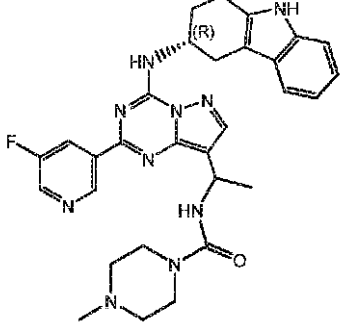
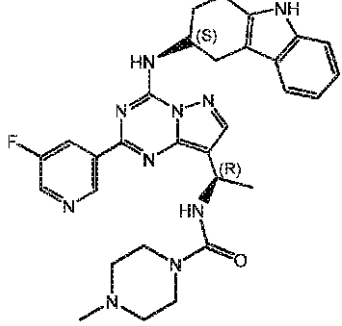
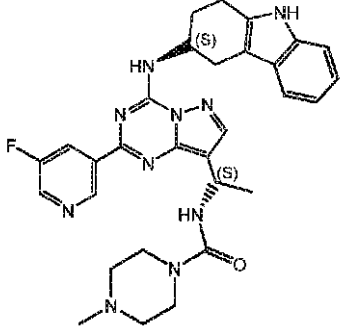
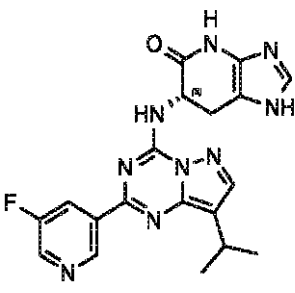
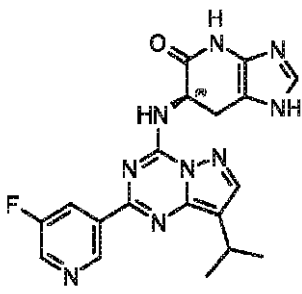
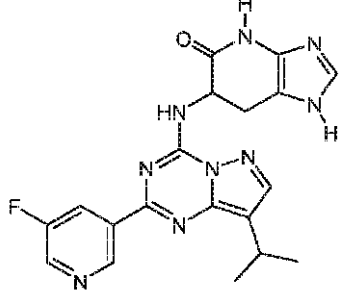
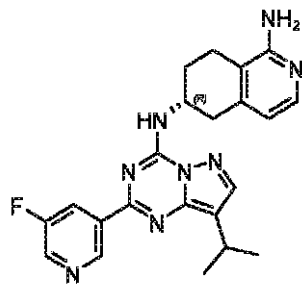
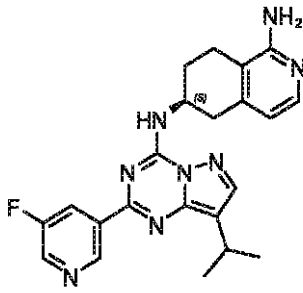
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

I-61a		I-61b	
I-61c		I-61d	
I-61e		I-62a	
I-62b		I-62c	
I-63a		I-63b	

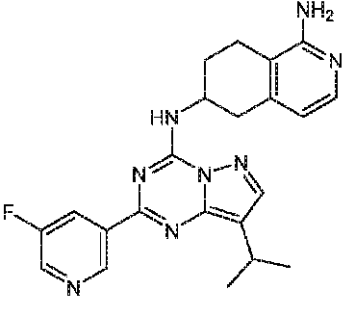
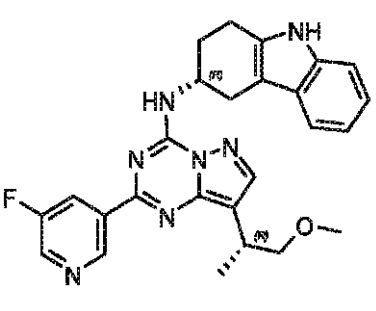
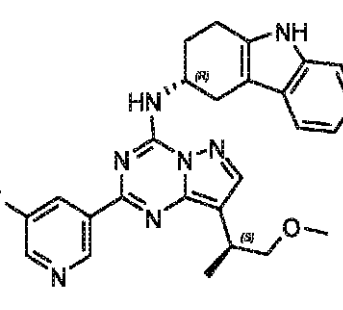
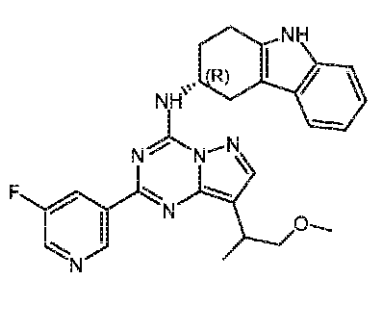
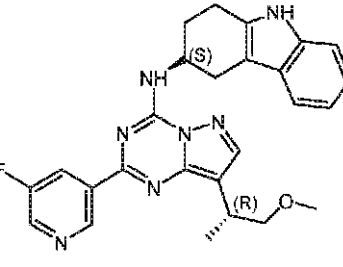
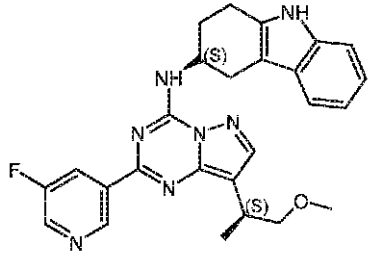
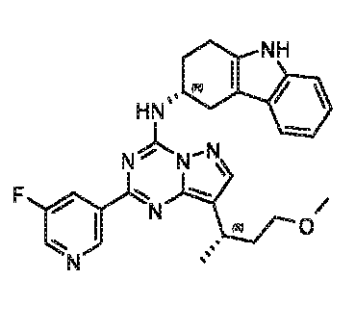
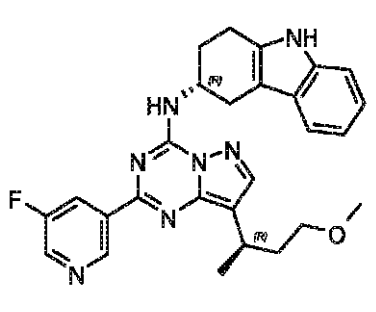
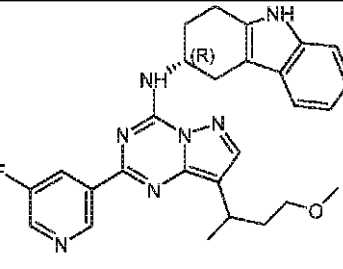
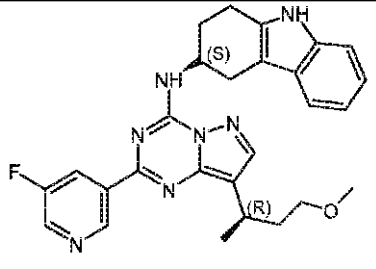
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

I-63c		I-64a	
I-64b		I-64c	
I-64d		I-64e	
I-65a		I-65b	
I-65c		I-65d	

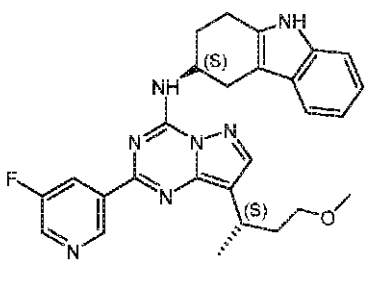
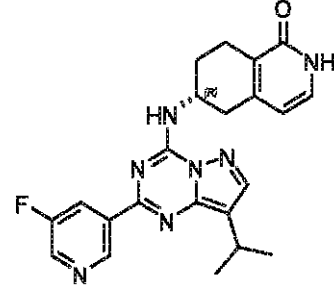
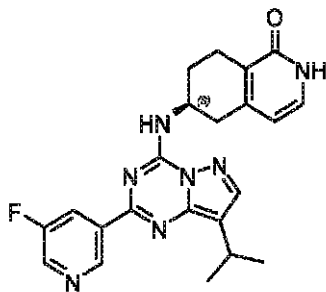
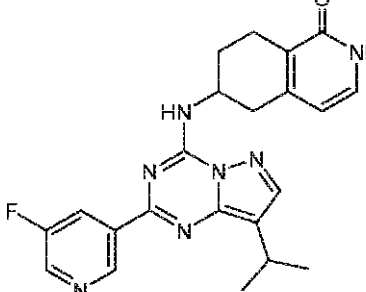
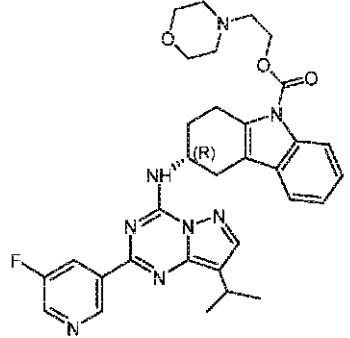
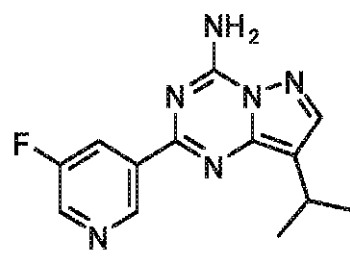
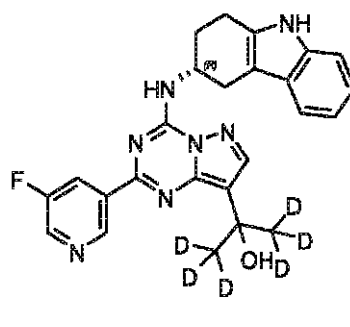
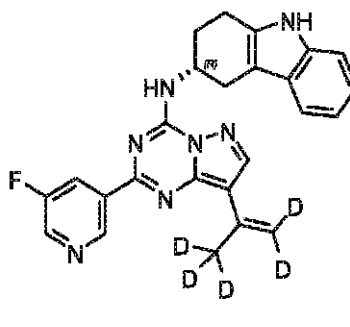
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

I-65e		I-66a	
I-66b		I-66c	
I-67		I-68	
I-69		I-70	

【0071】

ある特定の実施形態では、本発明は、上記表 1 に図示される化合物から選択される任意の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

4. 使用、製剤および投与および薬学的に許容される組成物

【0072】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エステルもしくはエステルの塩、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物における化合物の量は、生物学的試料においてまたは患者において AHR を測定できるほどに阻害するのに有効な量である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物における化合物の量は、生物学的試料においてまたは患者において AHR を測定できるほどに阻害するのに有効な量である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者に投与するために製剤化される。一部の実施形態では、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化

される。

【0073】

「患者」という用語は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0074】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それと共に製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルには、それに限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

10

【0075】

「薬学的に許容される誘導体」は、レシピエントの投与時に、本発明の化合物または阻害活性のあるその代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

20

【0076】

本発明の組成物は、経口で、非経口で、吸入スプレーにより、局所に、直腸内に、経鼻で、口腔内頬側により、腔内により、または埋め込み型リザーバーを介して投与され得る。「非経口」という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。本発明の組成物の注射可能な滅菌形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当技術分野で公知の技術に従って、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。また注射可能な滅菌調製物は、非毒性の非経口に許容される賦形剤または溶媒中の、例えば1, 3-ブタンジオール溶液として注射可能な滅菌溶液または懸濁液であり得る。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌固定油は、従来的に、溶媒または懸濁化媒体として用いられている。

30

【0077】

この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体、特にそれらのポリオキシエチレン化されたものは、天然の薬学的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油と同様に、注射剤の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、エマルジョンおよび懸濁液を含む、薬学的に許容される剤形の製剤化に一般に使用される長鎖アルコール賦形剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散化剤を含有し得る。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造において一般に使用される、他の一般に使用される界面活性剤、例えばTwee n、Spanおよび他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化の目的のために使用することができる。

40

【0078】

本発明の薬学的に許容される組成物は、それに限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む任意の経口に許容される剤形で経口投与され得る。経口で使用するための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびトウモ

50

ロコシデンブンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、典型的に添加される。カプセル剤の形態で経口投与するのに有用な賦形剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンブンが含まれる。経口で使用するために水性懸濁液が必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望される場合、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加することもできる。

【0079】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のために坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸で溶けて薬物を放出する、適切な非刺激性の添加剤と、薬剤を混合することによって調製することができる。このような材料には、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0080】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、特に処置の標的が、目、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所投与され得る。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに合わせて容易に調製される。

【0081】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤製剤（上記を参照）で、または適切な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチを使用することもできる。

【0082】

局所適用では、提供される薬学的に許容される組成物は、1種または複数の担体に懸濁または溶解した活性な成分を含有する適切な軟膏に製剤化することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、それに限定されるものではないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が含まれる。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1種または複数の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解した活性な成分を含有する適切なローションまたはクリームに製剤化され得る。適切な担体には、それに限定されるものではないが、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

20

30

【0083】

眼への使用では、提供される薬学的に許容される組成物は、等張の、pH調整した滅菌生理食塩水中で微粒化懸濁液として、または好ましくは防腐剤、例えば塩化ベンジルアルコニウムを伴ってまたは伴わずに、等張の、pH調整した滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化され得る。あるいは、眼への使用では、薬学的に許容される組成物は、軟膏、例えばワセリンに製剤化され得る。

【0084】

本発明の薬学的に許容される組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散化剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

40

【0085】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与に合わせて製剤化される。このような製剤は、食品を伴ってまたは伴わずに投与され得る。一部の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食品を伴わずに投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食品を伴って投与される。

【0086】

単一剤形の組成物を生成するために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、処置されるホスト、特定の投与方法に応じて変わる。好ましくは、提供される

50

組成物は、0.01～100mg/kg（体重）／日の間の投与量の阻害剤が、これらの組成物を与えられる患者に投与され得るように製剤化されるべきである。

【0087】

また、任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに処置に当たる医師の判断および処置を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な因子に応じて変わることが理解されたい。また、組成物における本発明の化合物の量は、組成物における特定の化合物に応じて変わる。

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

【0088】

AHRの阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、*in vitro*または*in vivo*でアッセイされ得る。本発明の化合物の有効性の*in vivo*アッセイメントは、肥満またはメタボリック症候群の動物モデル、例えばげっ歯類または霊長類モデルを使用して行うことができる。細胞に基づくアッセイは、例えば、AHRを発現する組織から単離された細胞系を使用して実施することができる。さらに、精製タンパク質、ノーザンブロット、RT-PCR等を使用して、生化学的アッセイまたは機序ベースのアッセイ、例えば転写アッセイを実施することができる。*in vitro*アッセイには、細胞形態、タンパク質発現および／もしくは細胞傷害性、酵素阻害活性を決定するアッセイ、ならびに／またはその後、細胞を本発明の化合物で処置した機能的帰結が含まれる。代替の*in vitro*アッセイでは、細胞内のタンパク質または核酸分子への阻害剤の結合能を定量化する。阻害剤の結合は、結合前に阻害剤を放射標識し、阻害剤／標的分子の複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定することによって測定することができる。あるいは阻害剤の結合は、新しい阻害剤を、公知の放射性リガンドに結合した精製タンパク質または核酸と共にインキュベートする競合実験を行うことによって決定され得る。AHRの阻害剤として本発明において利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。前述のアッセイは、例示的なものであり、本発明の範囲を制限することを企図しない。技術者には、従来のアッセイを改変して、同じ結果をもたらす等価なアッセイを開発し得ることが認識され得る。

【0089】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」および「処置すること」という用語は、本明細書に記載される疾患もしくは障害、または1つもしくは複数のその症状を逆行させ、軽減し、発症を遅らせ、または進行を阻害することを指す。一部の実施形態では、処置は、1つまたは複数の症状が生じた後に施され得る。他の実施形態では、処置は、症状がない状態で施され得る。例えば、処置は、症状の発症の前に（例えば、症状の病歴に照らして、かつ／または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らして）、影響を受けやすい個体に施され得る。処置はまた、症状が解消した後に、例えばそれらの再発を防止または遅らせるために継続することもできる。

【0090】

本発明の方法による化合物および組成物は、代謝障害もしくは状態、がん、細菌感染、真菌感染、寄生虫感染（例えば、マラリア）、自己免疫性障害、神経変性障害もしくは神経学的障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、または心臓障害を処置する、またはその重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。

【0091】

一部の実施形態では、本発明の方法による化合物および組成物は、AHRと関連する疾患を処置する、またはその重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。

【0092】

必要な正確な量は、対象の種、年齢、および全体的な状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法等に応じて、対象ごとに変わる。本発明の化合物は、投与を容易にし、かつ投与量を均一にするために、好ましくは単位剤形に製剤化される。本明細書で使用され

10

20

30

40

50

る「単位剤形」という表現は、処置される患者に適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の毎日の使用のすべては、担当医によって良好な医学的判断の範囲内で決定されることを理解されよう。任意の特定の患者または生物の具体的な有効用量レベルは、処置を受ける障害および障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；処置期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の類似の因子を含む様々な因子に応じて決まる。「患者」という用語は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0093】

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置を受ける感染の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口で、直腸内に、非経口で、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所に（散剤、軟膏、またはドロップによるものとして）、口腔内頬側により、経口または鼻腔用スプレー等として投与され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日につき対象の体重1kg当たり約0.01mg～約50mg、好ましくは約1mg～約25mgの投与量レベルで、1日1回または複数回、経口または非経口投与され得る。

【0094】

経口投与のための液体剤形には、それに限定されるものではないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが含まれる。液体剤形は、活性化合物に加えて、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの、当技術分野で一般に使用される不活性賦形剤を含有することができる。経口組成物はまた、不活性賦形剤に加えて、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに賦香剤を含むことができる。

【0095】

注射可能な調製物、例えば、注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液は、公知の技術に従って、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。また、注射可能な滅菌調製物は、非毒性の非経口に許容される賦形剤または溶媒中の、例えば1,3-ブタンジオール溶液として注射可能な滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンであり得る。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、U.S.P. および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁化媒体として用いられている。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。さらに、注射剤の調製において、脂肪酸、例えばオレイン酸が使用される。

【0096】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0097】

本発明の化合物の効果を長引かせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐することがしばしば望ましい。このことは、水への溶解度が低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。そして、化合物の吸収速度は、その溶解速度に応じて変わり、次に溶解速度は、結晶の大きさおよび結晶形態に応じて変わり得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、生分解性ポ

10

20

30

40

50

リマー、例えばポリラクチドーポリグリコリドにおける化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、身体組織と適合性のあるリボソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を捕捉することによっても調製される。

【0098】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度で固体であるが体温で液体である、したがって直腸または腔内内で溶解、活性化化合物を放出する、適切な非刺激性の添加剤または担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製することができる坐剤である。

10

【0099】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形では、活性化化合物は、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される添加剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなど、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、バレシヨもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

20

【0100】

類似のタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような添加剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固体剤形は、医薬製剤技術分野で周知のコーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび他のコーティングを用いて調製することができる。剤形は、必要に応じて乳白剤を含有することができ、必要に応じて腸管のある特定の部分において遅延方式で、活性成分だけを放出する、または活性成分を優先的に放出する組成物の剤形であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような添加剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることもできる。

30

【0101】

活性化化合物はまた、先に記載される1種または複数の添加剤を用いるマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固体剤形は、医薬製剤技術分野で周知のコーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび他のコーティングを用いて調製することができる。このような固体剤形において、活性化化合物は、少なくとも1種の不活性賦形剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混合することができる。このような剤形は、通常の慣行通り、不活性賦形剤以外の追加の物質、例えば、打錠用滑沢剤および他の打錠用助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースを含むこともできる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。剤形は、必要に応じて乳白剤を含有することができ、必要に応じて腸管のある特定の部分において遅延方式で、活性成分だけを放出する、または活性成分を優先的に放出する組成物の剤形であってもよい。使用する

40

50

ことができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0102】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。活性な成分は、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る場合には、任意の必要とされる防腐剤または緩衝液と、滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内に含まれることが企図される。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、経皮パッチは、化合物の身体への制御送達をもたらすというさらなる利点を有する。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製され得る。皮膚を通る化合物の流動を増大させるために、吸収促進剤を使用することもできる。その速度は、律速膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散させることによってのいずれかで制御することができる。

使用および処置方法

【0103】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的試料におけるAHRを阻害する方法であって、前記生物学的試料を、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

【0104】

「生物学的試料」という用語は、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物、および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液、またはその抽出物を含む。

【0105】

生物学的試料における酵素の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。このような目的の例として、それに限定されるものではないが、生物学的アッセイ、遺伝子発現研究、および生物学的標的の識別が挙げられる。

【0106】

本発明の別の実施形態は、患者におけるAHRを阻害する方法であって、前記患者に、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

【0107】

提供される化合物は、AHRの阻害剤であり、したがって、AHRの活性と関連する1つまたは複数の障害を処置するのに有用である。したがって、ある特定の実施形態では、本発明は、AHR媒介性障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0108】

本明細書で使用される場合、「AHR媒介性」障害、疾患、および／または状態という用語は、本明細書で使用される場合、AHRまたはその変異体が、ある役割を果たすことが公知である、任意の疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、AHRまたはその変異体が、ある役割を果たすことが公知である、1つまたは複数の疾患を処置する、またはその重症度を軽減することに関する。

【0109】

AHR媒介性障害は、当技術分野で十分に確立されている。本明細書において列举される通り、AHRと、AHR媒介性障害 疾患および／または状態との結び付きは、関連技術分野において十分に確立されている。例えば、以下を参照されたい： Uyttenhove et al., "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2, 3-dioxygenase" Nature Medicine, 2003 vol. 9 (10), 1038; Murray et al., "AH RECEPTOR LIGA

NDS IN CANCER: FRIEND AND FOE" Nat. Rev. Cancer December 2014, vol. 14 (12), pages 801-814; Moon et al., "Targeting the indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway in cancer" J. Immunotherapy of Cancer, 2015 vol 3, page 51; Ishida et al., "Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" Int. J. Cancer July 2015 vol. 15, no. 137 (2), pages 299-310; Ishida et al., "Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer" Carcinogenesis February 2010 vol. 31 (2), pages 287-295. Su et al., "Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" Anticancer Res. September 2013, vol. 33 (9), pages 3953-3961; Peng et al., "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" BMC Cell Biol. April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin et al., "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" Toxicol Sci. August 2010, vol. 116 (2), pages 514-522; Head et al., "The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" Biochem. Pharmacol. February 2009 vol. 15; no. 77 (4), pages 642-53; Jin et al., "New insights into the role of the aryl hydrocarbon receptor in the function of CD11c+ cells during respiratory viral infection" Eur. J. Immunol. June 2014, vol. 44 (6), pages 1685-98; Nguyen et al., "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" Front Immunol. October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser et al., "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" Trends in Immunology, Vol. 30, No. 9.

【0110】

一部の実施形態では、本発明は、1つまたは複数の障害、疾患、および／または状態を

50

処置するための方法であって、障害、疾患、または状態が、増殖性疾患、例えばがん、炎症性障害、またはウイルス感染である、方法を提供する。

【0111】

ある特定の実施形態では、本発明は、がんまたは別の増殖性障害を処置する方法であって、本発明の化合物または組成物を、がんまたは別の増殖性障害を有する患者に投与するステップを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態では、がんまたは別の増殖性障害を処置する方法は、本発明の化合物および組成物を哺乳動物に投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【0112】

本明細書で使用される場合、「がんの阻害」および「がん細胞増殖の阻害」という用語は、がん細胞の成長、分化、成熟もしくは生存を阻害し、かつ／または細胞傷害性、栄養枯渇もしくはアポトーシスの誘導によって、がん細胞を個々にもしくは他のがん細胞と一緒に死滅させることを指す。

【0113】

がん細胞の増殖が本明細書に記載される化合物および組成物によって阻害され、本明細書に記載される方法ががん細胞に対して有用となるがん細胞を含有する組織の例として、それに限定されるものではないが、乳房、前立腺、脳、血液、骨髄、肝臓、脾臓、皮膚、腎臓、結腸、卵巣、肺、精巣、陰茎、甲状腺、副甲状腺、下垂体、胸腺、網膜、ブドウ膜、結膜、脾臓、頭部、頸部、気管、胆嚢、直腸、唾液腺、副腎、喉、食道、リンパ節、汗腺、皮脂腺、筋肉、心臓、および胃が挙げられる。

【0114】

一部の実施形態では、本発明の化合物または組成物によって処置されるがんは、メラノーマ、脂肪肉腫、肺がん、乳がん、前立腺がん、白血病、腎臓がん、食道がん、脳がん、リンパ腫または結腸がんである。ある特定の実施形態では、がんは、原発性滲出性リンパ腫（PEL）である。

【0115】

本発明の化合物は、良性もしくは悪性腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、膣、頸部、精巣、泌尿生殖器、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、または消化管がん、特に結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、または頭頸部の腫瘍、上皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥大、新生物、上皮特徴の新生物、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌腫、大細胞癌腫、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、ワルデンストレーママクログロブリン血症、乳癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、メラノーマ、MYD88誘導障害、DLBC L、ABC DLBC L、IL-1誘導障害、くすぶり型の緩徐進行性多発性骨髄腫、または白血病から選択される増殖性疾患の処置において有用である。

【0116】

がんには、一部の実施形態では、それに限定されるものではないが、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病）、真性赤血球増加症、リンパ腫（例えば、ホジキン病または非ホジキン病）、ワルデンストレーマ高ガンマグロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病、ならびに固形腫瘍、例えば肉腫および癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、脾臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄質癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫（GBM、神経膠芽腫としても公知）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫

瘍、乏突起神経膠腫、シュワン腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫）が含まれる。

【0117】

一部の実施形態では、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫（GBM、神経膠芽腫としても公知）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、シュワン腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、または網膜芽細胞腫である。

【0118】

一部の実施形態では、がんは、聴神経腫瘍、星状細胞腫（例えば、グレードⅠー毛様細胞星状細胞腫、グレードⅡー低悪性度の星状細胞腫、グレードⅢー未分化星状細胞腫、またはグレードⅣー膠芽腫（GBM））、脊索腫、CNSリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、混合神経膠腫、視神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起神経膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性（PNET）腫瘍、またはシュワン腫である。一部の実施形態では、がんは、成人ではなく子どもにより一般に見出されるタイプ、例えば脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞星状細胞腫（JPA）、髄芽腫、視神経膠腫、松果体腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）、またはラブドイド腫瘍である。一部の実施形態では、患者は、成人ヒトである。一部の実施形態では、患者は、子どもまたは小児患者である。

【0119】

がんには、別の実施形態では、それに限定されるものではないが、中皮腫、肝胆道（hepatobiliary）（肝臓および胆管（biliary duct））、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部もしくは頸部のがん、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、胃腸管（胃、結腸直腸、および十二指腸）、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、頸部癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸の腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管細胞癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、または前述のがんの1つもしくは複数の組合せが含まれる。

【0120】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌、卵巣がん、卵巣上皮がんもしくは卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、前立腺がん、精巣がん、胆嚢がん、胆管肝癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質腺腫、膵臓がん、膵管癌もしくは膵臓腺癌、胃腸管／胃（GIST）がん、リンパ腫、頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）、唾液腺がん、神経膠腫もしくは脳がん、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

【0121】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、胆管肝癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質腺腫、膵臓がん、膵管癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

【0122】

一部の実施形態では、がんは、固形腫瘍、例えば肉腫、癌腫、またはリンパ腫である。固形腫瘍は、一般に、嚢胞または液体領域を典型的に含まない組織の異常塊を含む。一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌もしくは腎臓がん、肝細胞癌（HCC）もしくは肝芽腫、もしくは肝臓がん、黒色腫、乳がん、結腸直腸癌もしくは結腸直腸がん、結腸がん、

10

20

30

40

50

直腸がん、肛門がん、肺がん、例えば非小細胞肺癌（NSCLC）もしくは小細胞肺癌（SCLC）、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌もしくは卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、前立腺がん、精巣がん、胆嚢がん、胆管肝癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管癌または膵臓腺癌、胃腸管／胃（GIST）がん、リンパ腫、頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）、唾液腺がん、神経膠腫もしくは脳がん、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

【0123】

一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸直腸癌、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、胆管肝癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管癌、膵臓腺癌、神経膠腫、脳がん、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

10

【0124】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、胆管肝癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

20

【0125】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）である。一部の実施形態では、がんは、肝芽腫である。一部の実施形態では、がんは、結腸がんである。一部の実施形態では、がんは、直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、卵巣がんまたは卵巣癌である。一部の実施形態では、がんは、卵巣上皮がんである。一部の実施形態では、がんは、卵管がんである。一部の実施形態では、がんは、乳頭状漿液性嚢胞腺癌である。一部の実施形態では、がんは、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）である。一部の実施形態では、がんは、胆管肝癌である。一部の実施形態では、がんは、軟組織および骨滑膜肉腫である。一部の実施形態では、がんは、横紋筋肉腫である。一部の実施形態では、がんは、骨肉腫である。一部の実施形態では、がんは、未分化甲状腺がんである。一部の実施形態では、がんは、副腎皮質癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓がんまたは膵管癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓腺癌である。一部の実施形態では、がんは、神経膠腫である。一部の実施形態では、がんは、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）である。一部の実施形態では、がんは、神経線維腫症1型関連MPNSTである。一部の実施形態では、がんは、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症である。一部の実施形態では、がんは、髄芽腫である。

30

【0126】

一部の実施形態では、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胚性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質

40

50

性腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭がん、白血病、唇および口腔のがん、肝臓がん、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子関与正中線管癌（Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene）、口腔がん、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成性／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口のがん、口腔がん、唇がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、明細胞腎細胞癌、腎盂がん、尿管がん、移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明頸部扁平上皮がん、頭頸部の扁平上皮癌（HNSCC）、胃がん、テント上原始神経外胚葉腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌腫、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行細胞がん、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）、妊娠性絨毛腫瘍、原発不明がん、小児期の稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍である。

【0127】

本発明による化合物は、炎症性または閉塞性気道疾患を処置して、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支過敏性、再構築または疾患の進行を低減するのに有用である。本発明を適用できる炎症性または閉塞性気道疾患には、内因性（非アレルギー性）喘息および外因性（アレルギー性）喘息の両方、軽度の喘息、中程度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息、ならびに細菌感染後に誘導された喘息を含む、いかなるタイプまたは起源の喘息も含まれる。また喘息の処置は、喘鳴症状を示しており、主な医学的関心の確立された患者分類である「喘鳴する乳児」と診断された、または診断可能であり、現在しばしば初発または初期相喘息患者と識別されている、例えば4歳または5歳未満の対象の処置を包含すると理解されるべきである。

【0128】

喘息の処置における予防的有効性は、症候性発作、例えば急性喘息もしくは気管支収縮発作の頻度もしくは重症度の低下、肺機能の改善、または気道過敏性の改善によって証拠付けられる。予防的有効性はさらに、他の対症療法、例えば症候性発作が生じる場合にそれを制限または中断させるためのまたはそれを企図された、例えば抗炎症的または気管支拡張的治療の要件の低減によって証拠付けることができる。喘息の予防上の利益は、特に「モーニングディップ」を起こす傾向がある対象において明らかとなり得る。「モーニングディップ」は、実質的な割合の喘息患者に共通しており、例えば午前約4時～6時の間、すなわち既に投与された喘息の対症療法から普通は実質的に隔たった時間における喘息発作によって特徴付けられる、認識されている喘息症候群である。

【0129】

本発明の化合物は、本発明を適用できる、急性肺傷害（ALI）、成人／急性呼吸促迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺、気道または肺疾患（COPD、COADまたはCOLD）（それと関連する慢性気管支炎または呼吸困難を含む）、気腫、ならびに他の薬物治療、特に他の吸入薬物治療の結果生じる気道過敏性の増悪を含む他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態のために使用することができる。本発明は、それに限定されるものではないが、急性、アラキジン酸性（arachidic）、カタル性、クループ性（croupus）、慢性または結核性（phthinoic）気管支炎を含む、いかなるタ

イプまたは起源の気管支炎の処置にも適用できる。本発明を適用できるさらなる炎症性または閉塞性気道疾患には、例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺、石肺症、睫毛脱落症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ肺症および綿肺症を含む、いかなるタイプまたは起源の塵肺症（慢性であろうと急性であろうと気道閉塞をしばしば伴い、粉塵を繰り返し吸入することによって引き起こされる、炎症性、一般に職業性の肺の疾患）も含まれる。

【0130】

本発明の化合物は、それらの抗炎症活性に関して、特に好酸球活性化の阻害に関して、好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、特に気道および／または肺に影響を及ぼすような場合における過好酸球増加症を含む、気道の好酸球関連障害（例えば、肺組織の病的好酸球性浸潤を伴う）、ならびに例えばレフレル症候群の結果としてまたは同時に生じる気道の好酸球関連障害、好酸球性肺炎、寄生虫（特に後生動物）の寄生（熱帯性好酸球増加症を含む）、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発動脈炎（チャージェストラウス症候群を含む）、好酸球性肉芽腫および薬物反応によって引き起こされた気道に影響を及ぼす好酸球関連障害の処置にも有用である。

10

【0131】

本発明の化合物は、皮膚の炎症状態またはアレルギー状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑（*erythema multiforma*）、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、尋常性座瘡、および皮膚の他の炎症状態またはアレルギー状態の処置にも有用である。

20

【0132】

本発明の化合物は、他の疾患または状態、例えば炎症性成分を有する疾患または状態の処置、例えば、目の疾患および状態、例えば眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を及ぼす疾患、ならびに自己免疫性反応が関与する、または自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび特発性血小板減少症）を含む自己免疫性成分もしくは病因を有する炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症（*granulomatosis*）、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌性眼疾患（*optical neuropathy*）、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、クリオピリン関連周期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化腎症を含むネフローゼ症候群を伴うものおよび伴わないもの）、慢性肉芽腫性疾患、子宮内膜症、レプトスピラ症（*leptospirosis*）腎疾患、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋消耗、異化障害、肥満、胎児成長遅滞、高コレステロール血症（*hypercholesterolemia*）、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉（*anhidrotic ectodermal*）形成異常症、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、腭炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、軽度、中程度、重度、気管支炎性、および運動誘発性）、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカ誘発性疾患、COPD（損傷の低減、気道炎症、気管支過敏性、再構築または疾患の進行）、肺疾患、嚢胞性線維症、酸誘発性肺傷害、肺高血圧症、多発ニューロパチー、白内障、全身性硬化症と関連する筋肉の炎症、皮膚筋炎、多発性筋炎、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、1型糖尿病または2型糖尿病の処置に使用することもできる。

30

40

50

【0133】

一部の実施形態では、本発明の方法に従って処置され得る炎症性疾患は、急性および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性若年性特発性関節炎（S J I A）、クリオピリン関連周期性症候群（C A P S）、または変形性関節症から選択される。

【0134】

一部の実施形態では、本発明の方法に従って処置され得る炎症性疾患は、T H 1 7 媒介性疾患から選択される。一部の実施形態では、T H 1 7 媒介性疾患は、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、クローン病または潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患から選択される。

10

【0135】

一部の実施形態では、本発明の方法に従って処置され得る炎症性疾患は、シェーグレン症候群 アレルギー障害、変形性関節症から選択される。目の状態、例えば眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を及ぼす疾患。

【0136】

一部の実施形態では、本発明の方法に従って処置され得る炎症性疾患は、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏症血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症状態またはアレルギー状態から選択される。

20

【0137】

ある特定の実施形態では、提供される化合物は、ウイルス感染、疾患、または状態を処置するのに有用である。一部の実施形態では、本発明は、レトロウイルス疾患、例えばH I V - 1、H I V - 2、ヒトT細胞白血病ウイルス- I（H T L V - I）、H T L V - I I、H T L V - I I I、サル免疫不全ウイルス（S I V）、リンパ節症関連ウイルス（L A V - 2）、サルT-リンパ増殖性ウイルス- I（S T L V - I）、S T L V - I I、S T L V - I I I、サルB-リンパ増殖性（S B L）ウイルス、テナガザル白血病ウイルス（G A L V）、ウシ白血病ウイルス（B L V）、ウマ伝染性貧血ウイルス（E I A V）、ネコ白血病ウイルス（F E L V）、マウス白血病ウイルス（M u L V）、トリ白血病ウイルス（A L V）；他のウイルス感染、例えばヘパドナウイルス科（B型肝炎）；ヘルペスウイルス科（単純ヘルペス I、単純ヘルペス I I、水痘帯状疱疹、エプスタイン-バーウイルスおよびサイトメガロウイルス）；パルボウイルス科（ヒトパルボウイルスB-19）；パポバウイルス科（ヒトパピローマウイルスタイプ1~60、J CおよびB Kウイルス）；ポックスウイルス（大痘瘡、小痘瘡、ワクチニア、サル痘、牛痘、パラワクシニアまたは搾乳者結節ウイルス、パラポックスまたはオフウイルス、伝染性軟属腫）から選択されるウイルス疾患、ならびにがん、リンパ腫および他の白血病を処置する方法を提供する。

30

併用治療

【0138】

処置を受ける特定の状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常は投与される追加の治療剤を、本発明の化合物および組成物と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、特定の疾患または状態を処置するために通常は投与される追加の治療剤は、「処置を受ける疾患または状態に適している」ことが公知である。

40

【0139】

ある特定の実施形態では、提供される化合物またはその組成物は、別の抗がん剤、細胞毒、または化学療法剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与される。

【0140】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物または組成物と組み合わせて使用される抗がん剤または化学療法剤には、それに限定されるものではないが、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イマチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、カルフィル

50

ゾミブ、サリノスポラミドA、レチノイン酸、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリ
 プラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、ア
 ザチオプリン、メルカプトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン
 、メトトレキセート、チオグアニン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、
 ビンデシン、ポドフィロトキシシン、エトポシド、テニポシド、タフルボシド、パクリタキ
 セル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、アクチノマイシン、ド
 キソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エビルビシン、プリカマ
 イシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、メルファラン、ブスルファン、カペシタビ
 ン、ペメトレキセド、エポチロン、13-cis-レチノイン酸、2-CdA、2-クロ
 ロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メル
 カプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、Accutan
 e（登録商標）、アクチノマイシン-D、Adriamycin（登録商標）、Atru
 cil（登録商標）、Afinitor（登録商標）、Agylin（登録商標）、A
 la-Cort（登録商標）、アルデスロイキン、アテムツズマブ、ALIMTA、アリ
 トレチノイン、Alkaban-AQ（登録商標）、Alkeran（登録商標）、Al
 l-トランスレチノイン酸、アルファインターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリ
 ン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、Anandron（登録商標）
 、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Ara-C、Aranesp（登録商標）
 、Aredia（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Aromasin（登録
 商標）、Arranon（登録商標）、三酸化ヒ素、Arzerra（商標）、アスパラ
 ギナーゼ、ATRA、Avastin（登録商標）、アザシチジン、BCG、BCNU、
 ベンダムスチン、ベバシツマブ、ベキサロテン、BEXXAR（登録商標）、ビカルタミ
 ド、BiCNU、Blenoxane（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブ
 スルファン、Busulfex（登録商標）、C225、ロイコボリンカルシウム、Ca
 mpath（登録商標）、Camptosar（登録商標）、カンプトテシン-11、カ
 ペシタビン、Carac（商標）、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチンウェー
 ハ、Casodex（登録商標）、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDD
 P、CeeNU、Cerubidine（登録商標）、セツキシマブ、クロラムブシル、
 シトロバラム因子、クラドリビン、コルチゾン、Cosmegen（登録商標）、CPT
 -11、Cytadren（登録商標）、Cytosar-U（登録商標）、Cyttox
 an（登録商標）、ダカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルフ
 ァ、ダサチニブ、ダウノマイシン、塩酸ダウノルビシン、リボソームダウノルビシン、D
 aunoXome（登録商標）、デカドロン、デシタビン、Delta-Cortef（
 登録商標）、Deltasone（登録商標）、デニロイキン、ディフティトックス、D
 epoCyt（商標）、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナ
 トリウム、デキサゾン、デクスラゾキササン、DHAD、DIC、ジオデックス、ドセタキ
 セル、Doxil（登録商標）、ドキシソルビシン、リボソームドキシソルビシン、Drox
 ia（商標）、DTIC、DTIC-Dome（登録商標）、Duralone（登録商
 標）、Efudex（登録商標）、Eligard（商標）、Ellence（商標）、
 Eloxatin（商標）、Elspar（登録商標）、Emcyt（登録商標）、エビ
 ルビシン、エポエチンアルファ、アービタックス、エルロチニブ、エルウィニアL-アス
 パラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール、Etopophos（登録商標）、エト
 ポシド、リン酸エトポシド、Eulexin（登録商標）、エベロリムス、Evista
 （登録商標）、エキセメスタン、Fareston（登録商標）、Faslodex（登
 録商標）、Femara（登録商標）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、Flud
 ara（登録商標）、フルダラビン、Fluoroplex（登録商標）、フルオロウラ
 シル、フルオロウラシル（クリーム）、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸
 、FUDR（登録商標）、フルベストラント、G-CSF、ゲフィチニブ、ゲムシタビン
 、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、Gemzar Gleevec（商標）、Gliad
 el（登録商標）ウェーハ、GM-CSF、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒

10

20

30

40

50

球マクロファージコロニー刺激因子、Halotestin（登録商標）、Herceptin（登録商標）、Hexadrol、Hexalen（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、HMM、Hycamtin（登録商標）、Hydrea（登録商標）、Hydrocort Acetate（登録商標）、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ハイドロコルチゾン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、Idamycin（登録商標）、Idarubicin Ifex（登録商標）、IFN-アルファ、イホスファミド、IL-11、IL-2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2b（PEGコンジュゲート）、インターロイキン-2、インターロイキン-11、Intron A（登録商標）（インターフェロンアルファ-2b）、Iressa（登録商標）、イリノテカン、イソトレチノイン、イクサベピロン、Ixempra（商標）、Kidrolase（登録商標）、Lanacort（登録商標）、ラパチニブ、L-アスパラギナーゼ、LCR、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リューケラン、Leukine（商標）、ロイプロリド、ロイロクリスチン、Leustatin（商標）、リボソームAra-C、Liquid Pred（登録商標）、ロムスチン、L-PAM、L-サルコリシン、Lupron（登録商標）、Lupron Depot（登録商標）、Matulane（登録商標）、マキシデックス、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、Medralone（登録商標）、Medrol（登録商標）、Megace（登録商標）、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、Mesnex（商標）、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メチルプレドニゾロン、Meticorten（登録商標）、マイトマイシン、マイトマイシン-C、ミトキサントロン、M-Prednisol（登録商標）、MTC、MTX、Mustargen（登録商標）、Mustine、Mutamycin（登録商標）、Myleran（登録商標）、Mylocel（商標）、Mylotarg（登録商標）、Navelbine（登録商標）、ネララビン、Neosar（登録商標）、Neulasta（商標）、Neumega（登録商標）、Neupogen（登録商標）、Nexavar（登録商標）、Nilandron（登録商標）、ニロチニブ、ニルタミド、Nipent（登録商標）、ナイトロジェンマスタード、Novaldex（登録商標）、Novantrone（登録商標）、Nplate、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、Oncospar（登録商標）、Oncovin（登録商標）、Ontak（登録商標）、Onxal（商標）、オブレルベキン、Orapred（登録商標）、Orasone（登録商標）、オキサリプラチン、バクリタキセル、タンパク質結合バクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、Panretin（登録商標）、Paraplatin（登録商標）、パゾパニブ、Pediapred（登録商標）、PEGインターフェロン、ペグアスパラギナーゼ、ペグフィルグラスチム、PEG-INTRON（商標）、PEG-L-アスパラギナーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、Platinol（登録商標）、Platinol-AQ（登録商標）、プレドニゾロン、プレドニゾン、Prelone（登録商標）、プロカルバジン、PROCRIT（登録商標）、Proleukin（登録商標）、カルムスチンインプラントを伴うProlifeprospan 20、Purinethol（登録商標）、ラロキシフェン、Revlimid（登録商標）、Rheumatrex（登録商標）、Rituxan（登録商標）、リツキシマブ、Roferon-A（登録商標）（インターフェロンアルファ-2a）、Romiplostim、Rubex（登録商標）、塩酸ルビドマイシン、Sandostatatin（登録商標）、Sandostatatin LAR（登録商標）、サルグラモスチム、Solu-Cortef（登録商標）、Solu-Medrol（登録商標）、ソラフェニブ、SPRYCEL（商標）、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、Sutent（登録商標）、タモキシフェン、Tarceva（登録商標）、Targretin（登録商標）、Tasigna（登録商標）、Taxol（登録商標）、Taxotere（登録商標）、Temodar（登録商標）、テモゾロミド、テ

ムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、Thalomid（登録商標）、TheraCys（登録商標）、チオグアニン、Thioguanine Tabloid（登録商標）、チオホスホアミド、Thioplex（登録商標）、チオテパ、TICE（登録商標）、Toposar（登録商標）、トポテカン、トレミフェン、Torisel（登録商標）、トシツモマブ、トラスツズマブ、Treanda（登録商標）、トレチノイン、Trexall（商標）、Trisenox（登録商標）、TSPA、TYKERB（登録商標）、VCR、Vectibix（商標）、Velban（登録商標）、Velcade（登録商標）、VePesid（登録商標）、Vesanoïd（登録商標）、Viadur（商標）、Vidaza（登録商標）、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、Vincasar Pfs（登録商標）、ビンクリスチン、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、VLB、VM-26、ポリノスタット、Votrient、VP-16、Vumon（登録商標）、Xeloda（登録商標）、Zanosar（登録商標）、Zevalin（商標）、Zinecard（登録商標）、Zoladex（登録商標）、ゾレドロン酸、Zolinzia、Zometa（登録商標）、または先のいずれかの組合せが含まれる。

10

【0141】

ある特定の実施形態では、腫瘍免疫剤を、本明細書に記載される増殖性障害の処置のために、本明細書に記載される化合物と共に投与することができる。本明細書で使用される場合、「腫瘍免疫剤」という用語は、対象における免疫応答を増強、刺激、および／または上方調節するのに有効な薬剤を指す。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を伴う腫瘍免疫剤の投与は、がんの処置において相乗効果を有する。

20

【0142】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、腫瘍免疫剤の投与の前に、順次に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、腫瘍免疫剤と同時に投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、腫瘍免疫剤の投与の後に、順次に投与される。

【0143】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、腫瘍免疫剤と共に同時製剤化され得る。

【0144】

腫瘍免疫剤は、例えば、小分子薬物、抗体、または生物学的分子もしくは小分子であり得る。生物学的腫瘍免疫剤の例として、それに限定されるものではないが、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられる。一部の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

30

【0145】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、(i) 刺激性（共刺激性を含む）受容体のアゴニスト、または(ii) T細胞に対する阻害性（共阻害性を含む）シグナルのアンタゴニストであり、それらは共に、抗原特異的T細胞応答を増幅する。

【0146】

刺激性および阻害性分子のいくつかは、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）のメンバーである。共刺激性または共阻害性受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、それには、B7-1、B7-2、B7-H1（PD-L1）、B7-DC（PD-L2）、B7-H2（ICOS-L）、B7-H3、B7-H4、B7-H5（VISTA）、およびB7-H6が含まれる。共刺激性または共阻害性受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、同族のTNF受容体ファミリーメンバーに結合するTNFファミリーの分子であり、それには、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137（4-1BB）、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、R

40

50

ANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVE M、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、リンホトキシン α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

【0147】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、T細胞の活性化を阻害するサイトカイン（例えば、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF、および他の免疫抑制サイトカイン）または免疫応答を刺激するためにT細胞の活性化を刺激するサイトカインである。

10

【0148】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物および腫瘍免疫剤の組合せは、T細胞の応答を刺激することができる。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、(i) T細胞の活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）、例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1およびTIM-4、または(ii) T細胞の活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28Hである。

20

【0149】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、NK細胞上の阻害性受容体のアンタゴニストまたはNK細胞上の活性化受容体のアゴニストである。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、KIRのアンタゴニスト、例えばリリルマブである。

【0150】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、それに限定されるものではないが、CSF-1Rアンタゴニストを含む、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇させる薬剤、例えばRG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)またはFPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体である。

30

【0151】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、陽性共刺激受容体を連結するアゴニスト性薬剤、阻害性受容体を介してシグナル伝達を減衰させる遮断剤、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増大する1つまたは複数の薬剤、腫瘍微小環境において別個の免疫抑制経路を克服する（例えば、阻害性受容体の関与（例えば、PD-L1/PD-1相互作用）を遮断する）、Tregsを枯渇もしくは阻害する（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ）を使用する、またはex vivoでの抗CD25ビーズの枯渇による）、IDOなどの代謝酵素を阻害する、またはT細胞エネルギーもしくは消耗を逆転/防止する）薬剤、ならびに自然免疫活性化および/または腫瘍部位における炎症を誘発する薬剤である。

40

【0152】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、CTLA-4アンタゴニストである。一部の実施形態では、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニスト性CTLA-4抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト性CTLA-4抗体は、YERVOY（イピリムマブ）またはトレメリムマブである。

【0153】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、PD-1アンタゴニストである。一部の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、注入によって投与される。一部の実施形態では、腫瘍

50

免疫剤は、プログラム死-1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、PD-1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合性部分である。一部の実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-1 抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト性PD-1 抗体は、OPDIVO (ニボルマブ)、KEYTRUDA (ペンブロリズマブ)、またはMED-0680 (AMP-514、WO2012/145493) である。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、ピディリズマブ (CT-011) であり得る。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、IgG1 のFc 部分に融合したPD-L2 (B7-DC) の細胞外ドメインから構成された、AMP-224 と呼ばれる組換えタンパク質である。

【0154】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、PD-L1 アンタゴニストである。一部の実施形態では、PD-L1 アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-L1 抗体である。一部の実施形態では、PD-L1 抗体は、MPDL3280A (RG7446、WO2010/077634)、デュルバルマブ (MED14736)、BMS-936559 (WO2007/005874)、およびMSB0010718C (WO2013/79174) である。

【0155】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、LAG-3 アンタゴニストである。一部の実施形態では、LAG-3 アンタゴニストは、アンタゴニスト性LAG-3 抗体である。一部の実施形態では、LAG-3 抗体は、BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731 もしくはIMP-321 (WO08/132601、WO009/44273) である。

【0156】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、CD137 (4-1BB) アゴニストである。一部の実施形態では、CD137 (4-1BB) アゴニストは、アゴニスト性CD137 抗体である。一部の実施形態では、CD137 抗体は、ウレルマブまたはPF-05082566 (WO12/32433) である。

【0157】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、GITR アゴニストである。一部の実施形態では、GITR アゴニストは、アゴニスト性GITR 抗体である。一部の実施形態では、GITR 抗体は、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)、またはMK-4166 (WO11/028683) である。

【0158】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、IDO アンタゴニストである。一部の実施形態では、IDO アンタゴニストは、INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド、またはNLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237) である。

【0159】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、OX40 アゴニストである。一部の実施形態では、OX40 アゴニストは、アゴニスト性OX40 抗体である。一部の実施形態では、OX40 抗体は、MED-6383 またはMED-6469 である。

【0160】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、OX40L アンタゴニストである。一部の実施形態では、OX40L アンタゴニストは、アンタゴニスト性OX40 抗体である。一部の実施形態では、OX40L アンタゴニストは、RG-7888 (WO06/029879) である。

【0161】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、CD40 アゴニストである。一部の実施形態では、CD40 アゴニストは、アゴニスト性CD40 抗体である。一部の実施形態では、腫瘍

10

20

30

40

50

免疫剤は、CD40アンタゴニストである。一部の実施形態では、CD40アンタゴニストは、アンタゴニスト性CD40抗体である。一部の実施形態では、CD40抗体は、ルカツムマブまたはダセツズマブである。

【0162】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、CD27アゴニストである。一部の実施形態では、CD27アゴニストは、アゴニスト性CD27抗体である。一部の実施形態では、CD27抗体は、バルリルマブである。

【0163】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、MGA271（B7H3に対する）（WO11/109400）である。

【0164】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス（anatumomab mafenatox）、アポリズマブ、アテゾリズマブ（atezolimab）、アベルマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エピラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ（intelumumab）、イピリムマブ、イサツキシマブ、ランプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ（olatatumab）、ペンプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、またはトレメリムマブである。

【0165】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、免疫賦活剤である。例えば、PD-1およびPD-L1阻害性軸を遮断する抗体は、活性化された腫瘍反応性T細胞の制御を解くことができ、免疫療法に対して感受性があると従来みなされてこなかった一部の腫瘍型を含めた、数が増え続ける腫瘍組織像において持続的な抗腫瘍応答を誘発することが、臨床試験において示されている。例えば、Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8を参照されたい。抗PD-1抗体であるニボルマブ（Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb、またONO-4538、MDX1106およびBMS-936558として公知）は、過去の抗血管新生治療の間またはその後に疾患の進行を経験した、RCCを有する患者における全生存期間を潜在的に改善する可能性を示した。

【0166】

一部の実施形態では、免疫調節治療薬は、具体的には、腫瘍細胞のアポトーシスを誘発する。本発明において使用することができる、承認されている免疫調節治療薬には、ポマリドミド（Pomalyst（登録商標）、Celgene）、レナリドミド（Revlimid（登録商標）、Celgene）、インゲノールメブテート（Picato（登録商標）、LEO Pharma）が含まれる。

【0167】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、がんワクチンである。一部の実施形態では、がんワクチンは、無症候性または最小限の症候性の転移性去勢抵抗性（ホルモン不応性）前立腺がんの処置に承認されているシプロイセル-T（Provenge（登録商標）、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals）、および黒色腫における切除不能な皮膚、皮下および節の病変の処置に承認されている、遺伝子改変された腫瘍溶解性ウイルス治療薬であるタリモジンラヘルパレブペク（Imlygic（登録商標）、BioVex/Amgen、以前はT-VECとして公知）から選択される。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、腫瘍溶解性ウイルス治療薬、例えば肝細胞癌（NCT02562755）および黒色腫（NCT00429312）のための、GM-CSFを発現するように操作されているチミジンキナーゼ（TK）欠損ワクシニアウイルスであるペキサスチモジンデバシレブペク（PexaVec/JX-594、SillaJen/以前はJennerex Biotherapeutics）；結腸直腸がん（NCT016

10

20

30

40

50

22543)、前立腺がん(NCT01619813)、頭頸部扁平上皮細胞がん(NCT01166542)、膵臓腺癌(NCT00998322)および非小細胞肺癌(NSCLC)(NCT00861627)を含む数々のがんにおける、RAS活性化されない細胞では複製しない呼吸器腸管孤立ウイルス(レオウイルス)のバリエーションであるペラレオレップ(pelareorep)(Reolysin(登録商標)、Oncolytics Biotech); 卵巣がん(NCT02028117)、転移性もしくは進行性上皮性腫瘍、例えば結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮癌および唾液腺がん(NCT02636036)における、T細胞受容体CD3タンパク質に特異的な全長CD80および抗体断片を発現するように操作されているアデノウイルスであるエナデノツシレブ(enadenotucirev)(NG-348、PsiOxus、以前はColloAd1として公知); 黒色腫(NCT03003676)および腹膜疾患、結腸直腸がんもしくは卵巣がん(NCT02963831)における、GM-CSFを発現するように操作されているアデノウイルスであるONCOS-102(Targovax/以前はOncos); ベーターガラクトシダーゼ(ベーターgal)/ベーターグルクロニダーゼ(glucoronidase)もしくはベーターgal/ヒトナトリウムヨウ素共輸送体(hNIS)を発現するように操作されているワクシニアウイルス(それぞれ、腹膜癌腫症(NCT01443260)、卵管がん、卵巣がん(NCT02759588)において研究された)であるGL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153、Genelux GmbH); または膀胱がん(NCT02365818)においてGM-CSFを発現するように操作されているアデノウイルスであるCG0070(Cold Genesys)から選択される。

【0168】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、プロドラッグである5-フルオロシトシンを細胞傷害性薬物5-フルオロウラシルに変換することができる、シトシン脱アミノ酵素を発現するように操作されているTK-およびワクチニア増殖因子欠損ワクチニアウイルスであるJX-929(SillaJen/以前はJennerex Biotherapeutics); 難治性RAS突然変異を標的とするペプチドベースの免疫療法剤であるTG01およびTG02(Targovax/以前はOncos); ならびにAd5/3-E2F-デルタ24-hTNF α -IRES-hIL20と指定される、操作されているアデノウイルスであるTILT-123(TILT Biotherapeutics); ならびにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)の糖タンパク質(GP)を発現するように操作されており、抗原に特異的なCD8⁺T細胞応答を高めるように設計されている抗原を発現するようにさらに操作され得る、水泡性口内炎ウイルス(VSV)であるVSV-GP(ViraTherapeutics)から選択される。

【0169】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、キメラ抗原受容体、またはCARを発現するように操作されているT細胞である。このようなキメラ抗原受容体が発現するように操作されているT細胞は、CAR-T細胞と呼ばれる。

【0170】

結合ドメインからなるCARが構築されており、このドメインは、Tリンパ球において活性化シグナルを生じることができるTCR由来のCD3-ゼータシグナル伝達ドメインなどの、T細胞受容体(TCR)の官能性末端であるエンドドメインに融合している、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導された天然リガンドである一本鎖可変断片(scFv)であり得る。このようなCARは、抗原に結合すると、エフェクター細胞における内因性シグナル伝達経路に連結し、TCR複合体によって惹起されるシグナルに類似の活性化シグナルを生じる。

【0171】

例えば、一部の実施形態では、CAR-T細胞は、米国特許第8,906,682号(June、その全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているものの1つであり、その特許は、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖(例えばCD3ゼータ)の細胞内シグナル伝達ドメインに融合している、抗原結合ドメイン(例えば、CD19

に結合するドメイン)を有する細胞外ドメインを含むように操作されているCAR-T細胞を開示している。CARは、T細胞において発現する場合、抗原結合特異性に基づいて抗原認識の方向を変えることができる。CD19の場合、抗原は、悪性B細胞上に発現する。現在、200を超える臨床試験が、広範な適応症においてCAR-Tを用いて進行中である。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

【0172】

一部の実施形態では、免疫賦活剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 γ (ROR γ t)のアクチベーターである。ROR γ tは、CD4+(Th17)およびCD8+(Tc17)T細胞のタイプ17エフェクターサブセットの分化および維持、ならびにNK細胞などのIL-17を発現する自然免疫細胞亜集団の分化において非常に重要な役割を有する転写因子である。一部の実施形態では、ROR γ tのアクチベーターは、固形腫瘍(NCT02929862)の処置について臨床試験において現在評価中のLYC-55716(Lycera)である。

【0173】

一部の実施形態では、免疫賦活剤は、tol様受容体(TLR)のアゴニストまたはアクチベーターである。TLRの適切なアクチベーターには、TLR9のアゴニストまたはアクチベーター、例えばSD-101(Dynavax)が含まれる。SD-101は、B細胞、濾胞性および他のリンパ腫(NCT02254772)について研究中の免疫賦活性CpGである。本発明において使用することができるTLR8のアゴニストまたはアクチベーターには、頭頸部の扁平上皮細胞がん(NCT02124850)および卵巣がん(NCT02431559)について研究中のモトリモド(VTX-2337、Ventirx Pharmaceuticals)が含まれる。

【0174】

本発明において使用することができる他の腫瘍免疫剤には、抗CD137モノクローナル抗体であるウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、抗CD27モノクローナル抗体であるバルリルマブ(CDX-1127、Celldex Therapeutics)、抗OX40モノクローナル抗体であるBMS-986178(Bristol-Myers Squibb)、抗KIRモノクローナル抗体であるリリルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb)、抗NKG2Aモノクローナル抗体であるモナリズマブ(IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca)、および抗MMP9抗体であるアンデカリキシマブ(GS-5745、Gilead Sciences)、抗GITRモノクローナル抗体であるMK-4166(Merck&Co.)が含まれる。

【0175】

一部の実施形態では、免疫賦活剤は、エロツズマブ、ミファムルチド、tol様受容体のアゴニストまたはアクチベーター、およびROR γ tのアクチベーターから選択される。

【0176】

一部の実施形態では、免疫賦活治療薬は、組換えヒトインターロイキン15(rhIL-15)である。rhIL-15は、黒色腫および腎細胞癌(NCT01021059およびNCT01369888)、ならびに白血病(NCT02689453)の治療薬として診療所において試験されている。一部の実施形態では、免疫賦活剤は、組換えヒトインターロイキン12(rhIL-12)である。一部の実施形態では、IL-15ベースの免疫療法薬は、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体アルファ鎖と複合体を形成した内因性IL-15(IL15:sIL-15RA)の合形成態から構成された融合複合体であるヘテロ二量体IL-15(hetIL-15、Novartis/Admune)であり、これは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌および頭頸部扁平上皮癌(NCT02452268)について第1相臨床試験において試験されている。一部の実

施形態では、組換えヒトインターロイキン12 (rhIL-12) は、NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724、またはNCT02542124である。

【0177】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、JerryL. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622に記載されているものから選択される。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams ET. AL.の表1に記載されている例から選択される。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、JerryL. Adams ET. AL.の表2に列挙されているものから選択される腫瘍免疫標的を標的にする小分子である。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、JerryL. Adams ET. AL.の表2に列挙されているものから選択される小分子薬剤である。

10

【0178】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、PeterL. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329に記載されている小分子腫瘍免疫剤から選択される。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、PeterL. Toogoodに記載されている経路を標的にする薬剤である。

【0179】

一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、その内容全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE(R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390に記載されているものから選択される。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、二重特異性T細胞エンゲージャー (engager) (BiTE (登録商標)) 抗体構築物である。一部の実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、CD19/CD3二重特異性抗体構築物である。一部の実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、EGFR/CD3二重特異性抗体構築物である。一部の実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化し、それによって、バ

イスタンダー細胞上の細胞間接着分子1 (ICAM-1) およびFASの上方調節を誘導するサイトカインを放出する。一部の実施形態では、二重特異性T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化し、それによって、バ

イスタンダー細胞溶解を誘導する。一部の実施形態では、バイスタンダー細胞は、固形腫瘍に存在する。一部の実施形態では、溶解されるバイスタンダー細胞は、BiTE (登録商標) によって活性化されたT細胞に近接している。一部の実施形態では、バイスタンダー細胞は、腫瘍関連抗原 (TAA) 陰性がん細胞を含む。一部の実施形態では、バイスタンダー細胞は、EGFR陰性がん細胞を含む。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、PD-L1/PD1軸および/またはCTLA4を遮断する抗体である。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、ex vivoで増やした腫瘍浸潤性T細胞である。一部の実施形態では、腫瘍免疫剤は、T細胞を腫瘍関連表面抗原 (TAA) と直接的に結合させる、二重特異性抗体構築物またはキメラ抗原受容体 (CAR) である。

20

30

40

【0180】

ある特定の実施形態では、2種またはそれよりも多い治療剤の組合せを、本発明の化合物と一緒に投与することができる。ある特定の実施形態では、3種またはそれよりも多い治療剤の組合せを、本発明の化合物と一緒に投与することができる。

【0181】

本発明の阻害剤と組み合わせることができる薬剤の他の例として、それに限定されるものではないが、以下が挙げられる。ビタミンおよび栄養補助剤、がんワクチン、好中球減少症のための処置 (例えば、G-CSF、フィルグラスチム、レノグラスチム)、血小板

50

減少症のための処置（例えば、輸血、エリスロポエチン）、PI3キナーゼ（PI3K）阻害剤、MEK阻害剤、mTOR阻害剤、CPT1阻害剤、AMPK活性化因子、PCSK9阻害剤、SREBPサイト1プロテアーゼ阻害剤、HMG CoA-還元酵素阻害剤、制吐薬（例えば、5-HT₃受容体アンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、または抗コリン作用薬）、アルツハイマー病のための処置、例えばAricapt（登録商標）およびExelon（登録商標）；パーキンソン病のための処置、例えばL-DOPA／カルビドパ、エンタカボン、ロピニロール（ropinirole）、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキシフェニジル（trihexephendyl）、およびアマンタジン；多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤、例えばベータインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）、およびミトキサントロン；喘息のための処置、例えばアルブテロールおよびSingulair（登録商標）；統合失調症を処置するための薬剤、例えばジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール；抗炎症剤、例えばコルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、アザチオプリン、およびスルファサラジン；神経栄養因子、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗けいれん薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病剤；心血管疾患を処置するための薬剤、例えばベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン、フィブレート系薬剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸捕捉剤、およびナイアシン；肝疾患を処置するための薬剤、例えばコルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤；血液障害を処置するための薬剤、例えばコルチコステロイド、抗白血病剤、および成長因子；免疫不全障害を処置するための薬剤、例えばガンマグロブリン；ならびに抗糖尿病剤、例えばビグアニド（メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン）、チアゾリジンジオン（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン）、スルホニル尿素（トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド）、メグリチニド（レパグリニド、ナテグリニド）、アルファグルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール、アカルボース）、インクレチン模倣薬（エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド）、胃抑制ペプチド類似体、DPP-4阻害剤（ビルダグリブチン、シタグリブチン、サクサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン）、アミリン類似体（プラムリンチド）、ならびにインスリンおよびインスリン類似体。

【0182】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物は、アンチセンス剤、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体またはsiRNA治療薬と組み合わせて投与される。

【0183】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物および1種または複数の追加の治療剤を投与することによる、炎症性疾患、障害または状態の処置をそれを必要とする患者において行う方法を提供する。このような追加の治療剤は、小分子または組換え生物学的薬剤であってよく、それには、例えば、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬物（NSAID）、例えばアスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Lodine（登録商標））およびセレコキシブ、コルヒチン（Colcrys（登録商標））、コルチコステロイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット（Uloric（登録商標））、スルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、抗マラリア薬、例えばヒドロキシクロロキン（Plaquenil（登録商標））およびクロロキン（

10

20

30

40

50

Aralen (登録商標))、メトトレキセート (Rheumatrex (登録商標))、
 金塩、例えば金チオグルコース (Solganal (登録商標))、金チオリンゴ酸塩
 (Myochrysine (登録商標)) およびオーラノフィン (Ridaura (登録
 商標))、D-ペニシラミン (Depen (登録商標) または Cuprimine (登録
 商標))、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、シクロホスファミド (Cyt
 oxan (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロス
 ポリン (Sandimmune (登録商標))、レフルノミド (Arava (登録商標)
) および「抗TNF」剤、例えばエタネルセプト (Enbrel (登録商標))、インフ
 リキシマブ (Remicade (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標
))、セルトリズマブベゴル (Cimzia (登録商標)) およびアダリムマブ (Hum
 ira (登録商標))、「抗IL-1」剤、例えばアナキンラ (Kineret (登録商
 標)) およびリロナセプト (Arcalyst (登録商標))、カナキヌマブ (Ilar
 is (登録商標))、抗Jak阻害剤、例えばトファシチニブ、抗体、例えばリツキシマ
 ブ (Rituxan (登録商標))、「抗T細胞」剤、例えばアバタセプト (Orenc
 ia (登録商標))、「抗IL-6」剤、例えばトシリズマブ (Actemra (登録商
 標))、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸 (Synvisc (登録商標) また
 は Hyalgan (登録商標))、モノクローナル抗体、例えばタネズマブ、抗凝固剤、
 例えばヘパリン (Calciparine (登録商標) または Liquaemin (登
 録商標)) およびワルファリン (Coumadin (登録商標))、止瀉薬、例えばジフ
 ェノキシレート (Lomotil (登録商標)) およびロペラミド (Imodium (登
 録商標))、胆汁酸結合剤、例えばコレステラミン、アロセトロン (Lotronex (登
 録商標))、ルビプロストン (Amitiza (登録商標))、緩下剤、例えばマグネ
 シア乳、ポリエチレングリコール (MiraLax (登録商標))、Dulcolax (登
 録商標)、Correctol (登録商標) および Senokot (登録商標)、抗コ
 リン作用薬もしくは鎮痙薬、例えばジサイクロミン (Bentyl (登録商標))、Si
 ngulair (登録商標)、ベーター2アゴニスト、例えばアルブテロール (Vent
 olin (登録商標) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、レバルブテロ
 ール (Xopenex (登録商標))、メタプロテレノール (Alupent (登録商標
))、酢酸ピルブテロール (Maxair (登録商標))、硫酸テルブタリン (Bret
 haire (登録商標))、キシナホ酸サルメテロール (Serevent (登録商標)
) およびホルモテロール (Foradil (登録商標))、抗コリン剤、例えばイプラト
 ロピウム臭化物 (Atrovent (登録商標)) およびチオトロピウム (Spiriv
 a (登録商標))、吸入コルチコステロイド、例えばジプロピオン酸ベクロメタゾン (B
 eclovent (登録商標))、Qvar (登録商標)、および Vanceril (登録
 商標))、トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、モメタゾン
 (Asthmanex (登録商標))、ブデソニド (Pulmocort (登録商標))
 、およびフルニソリド (Aerobid (登録商標))、Afvia (登録商標)、S
 ymbicort (登録商標)、Dulera (登録商標)、クロモグリク酸ナトリウム
 (Intal (登録商標))、メチルキササンチン、例えばテオフィリン (Theo-Du
 r (登録商標))、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uni
 phyl (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) およびアミノフィリン、IgE 抗
 体、例えばオマリズマブ (Xolair (登録商標))、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害
 剤、例えばジドブジン (Retrovir (登録商標))、アバカビル (Ziagen (登
 録商標))、アバカビル/ラミブジン (Epzicom (登録商標))、アバカビル/
 ラミブジン/ジドブジン (Trizivir (登録商標))、ジダノシン (Videx (登
 録商標))、エムトリシタビン (Emtriva (登録商標))、ラミブジン (Epi
 vir (登録商標))、ラミブジン/ジドブジン (Combivir (登録商標))、ス
 タブジン (Zerit (登録商標))、およびザルシタビン (Hivid (登録商標))
 、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばデラビルジン (Rescriptor (登録
 商標))、エファビレンツ (Sustiva (登録商標))、ネビラピン (nevair

apine) (Viramune (登録商標)) およびエトラビル (Intelence (登録商標))、スクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えばテノホビル (Viread (登録商標))、プロテアーゼ阻害剤、例えばアンプレナビル (Agenerase (登録商標))、アタザナビル (Reyataz (登録商標))、ダルナビル (Prezista (登録商標))、ホスアンプレナビル (Lexiva (登録商標))、インジナビル (Crixivan (登録商標))、ロピナビルおよびリトナビル (Kaletra (登録商標))、ネルフィナビル (Viracept (登録商標))、リトナビル (Norvir (登録商標))、サキナビル (Fortovase (登録商標)) または Invirase (登録商標))、およびチプラナビル (Aptivus (登録商標))、侵入阻害剤、例えばエンフビルチド (Fuzeeon (登録商標)) およびマラビロク (Selzentry (登録商標))、インテグラーゼ阻害剤、例えばラルテグラビル (Isentress (登録商標))、ドキシソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、および、レナリドミド (Revlimid (登録商標)) と組み合わせたデキサメタゾン (Decadron (登録商標))、またはそれらの任意の組合せが含まれる。

10

【0184】

一部の実施形態では、提供される化合物は、例えば、アシクロビル、ペンシクロビル (pencyclovir)、シドフォビル、イドクスウリジン、ジドブジン、リバビル (ribavirin)、アマンタジン、ホスカルネット、ジダノシン、アシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、ザルシタビン、リマンタジン、バラシクロビル (calacyclovir)、ファミシクロビル (famciclovir)、アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、ジドブジン、ジドブジン-ラミブジン、トリジビル (ジドブジン、ラミブジン、アバカビル)、エブジコム (アバカビルラミブジン)、ツルバダ (テノホビル-エムトリシタビン)、エファビレンツ、ネビラピン、およびデラビルジン、アンプレナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル-リトナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルを含む抗ウイルス剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗ウイルス剤は、例えば、リマンタジン、アマンタジン、オセルタミビル、およびザナミビルを含む抗インフルエンザ剤である。

20

30

【0185】

それらの追加の薬剤は、複数の投与レジメンの一部として、本発明の化合物を含有する組成物とは別々に投与され得る。あるいはそれらの薬剤は、単一組成物において本発明の化合物と一緒に混合された、単一剤形の一部であり得る。複数の投与レジメンの一部として投与される場合、2種の活性剤は、同時、順次、または互いにある時間以内に、通常は互いに5時間以内に提出され得る。

【0186】

本明細書で使用される場合、「組合せ」、「組み合わされた」という用語および関連用語は、本発明に従って治療剤を同時または順次に投与することを指す。例えば、本発明の化合物は、別の治療剤と、同時または順次に、別々の単位剤形で、または単一の単位剤形で一緒に投与され得る。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

40

【0187】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる、提供される化合物および追加の治療剤の両方の量 (前述の通り追加の治療剤を含むそれらの組成物における) は、処置を受ける宿主および特定の投与方法に応じて変わる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01~100mg/kg (体重) /日の間の投与量の本発明のものが投与され得るように製剤化されるべきである。

【0188】

50

追加の治療剤を含むそれらの組成物において、その追加の治療剤および本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物における追加の治療剤の量は、その治療剤だけを利用する単剤治療において必要とされる量未満である。このような組成物では、 $0.01 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ （体重）／日の間の投与量の追加の治療剤が投与され得る。

【0189】

本発明の組成物に存在する追加の治療剤の量は、唯一の活性薬剤としてその治療剤を含む組成物で通常は投与されるはずの量以下である。好ましくは、本開示の組成物における追加の治療剤の量は、唯一の治療的に活性のある薬剤としてその薬剤を含む組成物において通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

10

【0190】

一実施形態では、本発明は、本発明の化合物、および1種または複数の追加の治療剤を含む組成物を提供する。治療剤は、本発明の化合物と一緒に投与することができ、または本発明の化合物の投与前もしくは投与後に投与することができる。適切な治療剤は、以下でさらに詳説される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、治療剤の5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、または18時間前までに投与され得る。他の実施形態では、本発明の化合物は、治療剤の5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、または18時間後までに投与され得る。

20

【0191】

一部の実施形態では、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬品を提供する。

【実施例】

【0192】

以下の実施例に示される通り、ある特定の例示的な実施形態では、化合物は、以下の一般手順に従って調製される。一般法は、本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般法、および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載されるすべての化合物、ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に適用され得ることを理解されよう。

30

（実施例1A）

DRE-ルシフェラーゼレポーターアッセイ

【0193】

AHRは、AHRが活性化する、（複数の遺伝子の）上流の複数のダイオキシン応答エレメント（DRE）に結合する。AHR活性の1つの尺度は、1つまたは複数のDREエレメントの下流の、ルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子の活性化である。ルシフェラーゼ活性は、hisレポーターを発現する細胞におけるAHRの活性化および阻害を反映する。

【0194】

安定にまたは一過的にのいずれかでトランスフェクトしたマウスHepa1-6もしくはHepa-1c1c7、またはDRE-ルシフェラーゼレポーターを伴う他のマウス細胞株を、プレート（96ウェル、384ウェルまたは他のプレート）中の培地に播種し、CO₂インキュベーター中で37℃において一晚インキュベートした。同様に、安定にまたは一過的にのいずれかでトランスフェクトしたヒトHepG2またはDRE-ルシフェラーゼレポーターを伴う他のヒト細胞株を、プレート（96ウェル、384ウェルまたは他のプレート）中の培地に播種し、CO₂インキュベーター中で37℃において一晚インキュベートした。

40

【0195】

翌日、AHR活性化リガンド、例えばTCDD、キヌレニン、ITE（2-（1H-イ

50

ンドール-3-イルカルボニル)-4-チアゾールカルボン酸メチルエステル)、VAF 347、BNF (ベーターナフトフラボン)、FICZ (6-ホルミルインドロ (3, 2-b) カルバゾールまたは他のAHRリガンドを、AHRアンタゴニストを伴ってまたは伴わずに添加した。

【0196】

細胞を、4、15もしくは24時間、または別の時点までインキュベートし、次に、AHR活性化または阻害の読み出し情報としてルシフェラーゼ活性を決定するために溶解した。ルシフェラーゼは、市販のキット、例えばPromegaルシフェラーゼキット、またはルシフェラーゼ活性を測定するためのルシフェリン基質を提供する任意のキットもしくは試薬を用いて測定した。活性化リガンドだけを添加した場合のルシフェラーゼのレベルは、最大シグナルであり、一方、リガンドなしの場合のルシフェラーゼは、最少シグナルであった。IC₅₀値は、ルシフェラーゼ活性の半分を阻害する濃度として決定した。アッセイした化合物およびそれらのIC₅₀値は、以下の表2に示されている。

10

【0197】

一部の実施形態では、化合物は、5~20 μMのIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、5 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、1 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.1 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.01 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.001 μM以下のIC₅₀を有する。

20

(実施例1B)

DRE-ルシフェラーゼレポーターアッセイ (代替法)

【0198】

AHRは、AHRが活性化する、(複数の遺伝子上流の)複数のダイオキシン応答エレメント(DRE)に結合する。AHR活性の1つの尺度は、1つまたは複数のDREエレメントの下流の、ルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子の活性化である。ルシフェラーゼ活性は、hisレポーターを発現する細胞におけるAHRの活性化および阻害を反映する。

【0199】

安定にまたは一過的にのいずれかでトランスフェクトしたマウスHepa1-6もしくはHepa-1c1c7、またはDRE-ルシフェラーゼレポーターを伴う他のマウス細胞株を、プレート(96ウェル、384ウェルまたは他のプレート)中の培地に播種し、CO₂インキュベーター中で37℃において一晚インキュベートし、または播種時に化合物およびアゴニストを添加した。同様に、安定にまたは一過的にのいずれかでトランスフェクトしたヒトHepG2またはDRE-ルシフェラーゼレポーターを伴う他のヒト細胞株を、プレート(96ウェル、384ウェルまたは他のプレート)中の培地に播種し、CO₂インキュベーター中で37℃において一晚インキュベートし、または播種時に化合物およびアゴニストを添加した。

30

【0200】

細胞が播種された時に、またはその後一晚インキュベートした後、AHR活性化リガンド、例えばTCDD、キヌレニン、ITE (2-(1H-インドール-3-イルカルボニル)-4-チアゾールカルボン酸メチルエステル)、VAF 347、BNF (ベーターナフトフラボン)、FICZ (6-ホルミルインドロ (3, 2-b) カルバゾールまたは他のAHRリガンドを、AHRアンタゴニストを伴ってまたは伴わずに添加した。

40

【0201】

細胞を、4、15または24時間、または別の時点までインキュベートし、次に、AHR活性化または阻害の読み出し情報としてルシフェラーゼ活性を決定するために溶解した。ルシフェラーゼは、市販のキット、例えばPromegaルシフェラーゼキット、またはルシフェラーゼ活性を測定するためのルシフェリン基質を提供する任意のキットもしくは試薬を用いて測定した。活性化リガンドだけを添加した場合のルシフェラーゼのレベルは、最大シグナルであり、一方、リガンドなしの場合のルシフェラーゼは、最少シグナル

50

であった。IC₅₀値は、ルシフェラーゼ活性の半分を阻害する濃度として決定した。アッセイした化合物およびそれらのIC₅₀値は、以下の表2に示されている。

【0202】

一部の実施形態では、化合物は、5～20 μMのIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、5 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、1 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.1 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.01 μM以下のIC₅₀を有する。一部の実施形態では、化合物は、0.001 μM以下のIC₅₀を有する。

【0203】

先のアッセイによって得られた本発明のある特定の化合物の活性は、以下の表2に記載されている。

【0204】

表2では、IC₅₀値をA、B、CおよびDとして記録し、それによって、Aは、0.5 μMより小さいIC₅₀を表し、Bは、0.5～1.0 μMの間のIC₅₀を表し、Cは、1.0～1.5 μMの間のIC₅₀を表し、Dは、1.5 μMより大きいIC₅₀を表す。

【表2-1】

表2.実施例1Bに従ってアッセイした選択化合物についてのIC₅₀値。

<u>化合物</u>	<u>IC₅₀</u>	<u>化合物</u>	<u>IC₅₀</u>
I-1	D	I-2	D
I-3	D	I-4	A
I-5	D	I-6	D
I-7a	D	I-7b	C
I-8a	C	I-8b	C
I-9	A	I-10	A
I-11	A	I-12	C
I-13a	D	I-13b	D
I-14	C	I-15a	D
I-15b	D	I-16	D
I-17	B	I-18	A
I-19	D	I-20a	C
I-20b	A	I-21	D
I-22	A	I-23	A
I-24a	D	I-24b	D
I-25a	A	I-25b	A
I-26a	D	I-26b	D
I-27a	D	I-27b	D
I-29a	D	I-29b	D
I-30	B	I-31	A

【表 2 - 2】

I-32a	A	I-32b	A
I-33	A	I-34a	D
I-34b	D	I-35a	C
I-35b	B	I-36a	D
I-36b	D	I-37a	B
I-37b	A	I-38	A
I-39	D	I-40	D
I-41a	A	I-41b	A
I-42a	A	I-42b	A
I-43	D	I-44a	D
I-45	C	I-44b	D
I-47	A	I-48a	D
I-48b	D	I-49	D
I-50	D	I-51	A
I-52	B	I-53	B
I-54	D	I-55a	D
I-55b	D	I-56a	A
I-56b	A	I-58	A
I-59	A	I-60a	D
I-60b	A	I-61a	A
I-61b	B	I-62a	D
I-62b	D	I-63a	D
I-63b	D	I-64a	A
I-64b	A	I-65a	A
I-65b	A	I-66a	D
I-66b	D		

10

20

(実施例 1 C)

マウス薬物動態研究

30

【0205】

AHR阻害剤の製剤を、CD-1マウスに静脈内投与するか、または経管栄養法によって経口投与した。典型的に、投薬後0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、および24時間目に、血液を収集し、遠心分離によって血漿に処理し、分析するまで-80℃で保存した。

【0206】

内部標準を各試料に添加した後、アセトニトリルを用いてタンパク質沈殿を行った。沈殿物を、Phreeリン脂質除去フィルタープレートを介して濾過し、試料を、LC/MS/MSによって分析した。標準曲線を、血漿中、典型的に1.0ng/mL~3000ng/mLで調製し、試料と同じ方式で処理した。試料分析を、典型的に、分析用UPLCカラムを装着した適切なLC/MS/MS系で実施し、化合物を、ACN中0.1%ギ酸(v/v)：水中0.1%のギ酸(v/v)の30~95%の勾配で分析カラムから分離した。試験化合物および内部標準の質量分析検出は、MRMによってポジティブモードで実施した。各化合物の薬物動態は、Phoenix WinNonlinソフトウェア(Pharsight、St. Louis、MO)によって、非コンパートメント分析を介して分析した。

40

(実施例 1 D)

In Vitroマウス肝臓S9代謝安定性アッセイ

【0207】

CD-1マウス肝臓S9を、CorningまたはXenotech LLCまたはB

50

i o r e c l a m a t i o n I V T、L L CまたはW u X iから購入し、調製した。細胞を、使用前に冷凍庫内で -80°C において保存した。 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸 (N A D P)、グルコース6-リン酸 (G 6 P)、酵母由来のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G 6 P D H)、ウリジン5'-ジホスホグルクロン (d i p h o p h o g l u c u r o n i c) 酸三ナトリウム塩 (U D P G A) およびアデノシン3'-リン酸5'-ホスホ硫酸リチウム塩水和物 (P A P S) は、S i g m aから商業的に入手可能であった。

【0208】

化合物をDMSOで希釈して、10mM原液を作製した。この原液(10mM、DMSO) 5 μ Lを、DMSO 45 μ Lおよび50%メタノール/水 450 μ Lで希釈して、中間原液(100 μ M、45%MeOH、10%DMSO)を作製した。中間原液50 μ Lを、100mMリン酸緩衝剤 450 μ Lで希釈して、最終原液(10 μ M、4.5%MeOH、1%DMSO)を作製した。最終原液10 μ Lを、肝臓S9系(最終濃度1 μ M、0.45%MeOH、0.1%DMSO) 90 μ Lに添加した。

【0209】

試験化合物を、肝臓S9(複数のドナーからプールした)と共に1 μ Mで、NADPH再生系、UDPGA、およびPAPSの存在下で、1mg/mLのS9タンパク質で37 $^{\circ}\text{C}$ においてインキュベートした。時間試料(0分および60分)を除去し、すぐに内部標準(IS)を含有する冷却したアセトニトリルと共に混合した。試料を、LC/MS/MSによって分析し、試験化合物の消失を、分析物/ISのピーク面積比に基づいてアセスメントした(標準曲線なし)。すべての試料を注入し、LC-MS/MSを使用して分析した。分析物/内部標準のピーク面積比を、以下の等式： $60\text{分における残留}\% = (60\text{分におけるISに対する分析物のピーク面積比} / t = 0\text{におけるISに対する分析物のピーク面積比}) \times 100\%$ を用いて残留パーセンテージ(残留%)に変換した。

(実施例1E)

i n v i v oマウス肝臓および脾臓Cyp1a1モジュレーションアッセイ

【0210】

体重およそ18~20gの6~8週齢の雌C57BL/6マウスを、Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltdまたは他の認定販売会社から購入し、研究において使用した。動物の飼育、給餌および健康状態は、動物福祉指針に従う。VAG539(30mg/kg、po)を、AHRアゴニストとして使用し、試験化合物を、適切なビヒクル、典型的に0.5%メチルセルロース中で製剤化した。

【0211】

C57BL/6マウス(1群当たりn=3)を、AHRアゴニスト単独で、またはAHRアゴニストおよび試験化合物で処置した。動物を、処置後4時間または10時間目に屠殺し、その時点で動物の肝臓および脾臓を収集し、続いてqPCRによって分析した。cyp1a1の正規化誘導倍率を、正規化倍率 $= 2^{-\Delta\Delta C_t}$ に従ってmCYP1A1およびmGAPDH計数(ct)を比較することによって決定した。阻害パーセントを、

【数1】

$$\left[1 - \frac{\text{AHRアゴニストおよび化合物での処置についての平均正規化倍率}}{\text{AHRアゴニストでの処置についての平均正規化倍率}} \right] \times 100 = \text{阻害}\%$$

に従って計算した。

(実施例1F)

T細胞研究

【0212】

ヒトT細胞を、ficoll密度勾配遠心分離によってヒトドナーの血液からPBMCを単離した後、CD3ネガティブ選択によって単離した。百万個のT細胞を、化合物の存在または非存在下で、CD3/CD28四量体(Stemcell) 25 μ Lを用いて2

4時間活性化した後、培地を除去し、後のサイトカイン分析のために -80°C で保存した。次いで、細胞をPBSで2回洗浄した後、RNAeasyミニキット (Qiagen) に関する製造者の指示に従ってRNAを単離した。

【0213】

RNAを、VILLO-IV RTマスターミックス (ThermoFisher) を使用してcDNAに変換し、q-RT-PCRを実施して、IL-22 (Hs01574154__m1)、Cyp1a1 (Hs01054797__g1) およびGAPDH (Hs00266705__g1) のレベルを決定した。データを、ddCT法を使用して分析し、それによって、各試料を、まずGAPDHハウスキーピング遺伝子に対して正規化した後、対照処置に対して正規化する。

10

【0214】

サイトカインレベルを、mesoscale discovery (MSD) プラットフォーム (K15067L-2) およびMSD分析ソフトウェアを製造社の指示に従って利用して決定した。

【0215】

CD3/CD28活性化T細胞は、遺伝子発現およびサイトカイン産生によって測定される通り活性化されたAHRである。AHR阻害剤を用いる処置により、cyp1a1およびIL22遺伝子発現、ならびにサイトカインIL-22産生が阻害される。AHR阻害はまた、炎症促進性サイトカインIL-2の産生を増大する。

20

(実施例1G)

Balb/cマウスのマウス結腸直腸がんモデルCT26におけるAHRアンタゴニストおよびチェックポイント阻害剤である抗PD-1の有効性研究

【0216】

CT26は、ATCCから得られたマウス結腸癌細胞系である。CT26細胞を、10% FBSを補充したRPMIで培養した。PBS $100\mu\text{l}$ 中、CT26細胞 5×10^5 個を、6~8週齢の雌Balb/cマウスの皮下に移植した。有効性研究のための投薬は、移植から4日後に開始し、AHRアンタゴニストを、 10mg/kg で毎日 (QD) 3週間経口投薬した。抗PD-1 (BioXcell RMP1-14) を、合計5回の投薬について腹腔内 (IP) により 10mg/kg で週2回投与した。腫瘍を、ノギス測定によって2~3日ごとにモニタリングし、体重を週3回測定した。

30

(実施例1H)

C57BL/6マウスのマウス黒色腫モデルB16-IDOにおけるAHRアンタゴニストおよびチェックポイント阻害剤である抗PD-1の有効性研究

【0217】

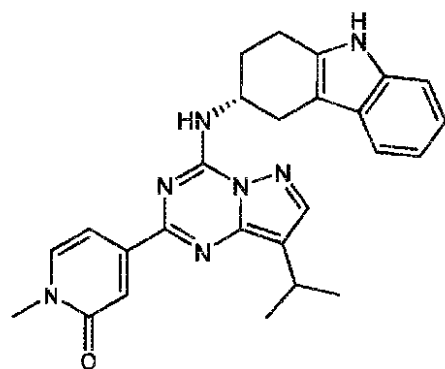
B16-IDOは、IDO1を過剰発現するように操作されているマウス黒色腫癌細胞系 (Holmgard, 2015 Cell Reports) である。B16-IDO細胞を、10% FBSを補充したDMEMで培養した。PBS $50\mu\text{l}$ 中、B16-IDO細胞 2×10^5 個を、6~8週齢の雌C57BL/6マウスの皮下に移植した。有効性研究のための投薬は、移植から7日後に開始し、AHRアンタゴニストI-70を、 10mg/kg で毎日 (QD) 2週間経口投薬した。抗PD-1 (BioXcell RMP1-14) を、合計5回の投薬について腹腔内 (IP) により $250\mu\text{g/マウス}$ で3日ごとに投与した。腫瘍を、ノギス測定によって2~3日ごとにモニタリングし、体重を週3回測定した。

40

(実施例2)

化合物I-1の合成

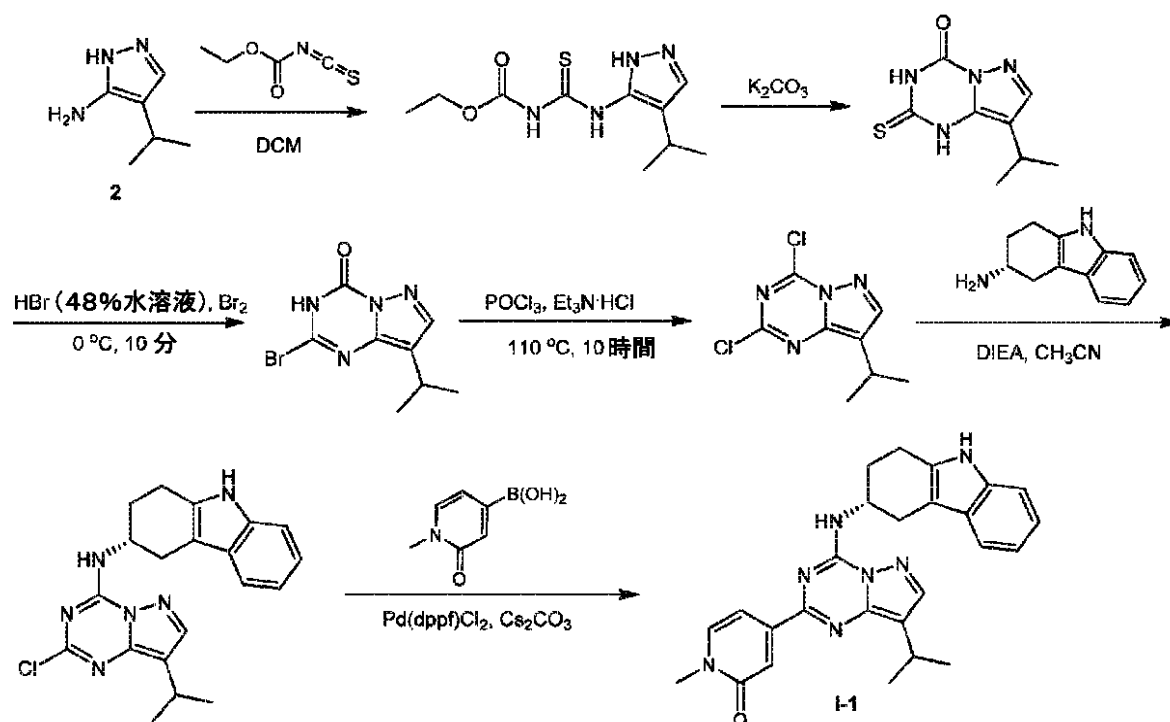
【化 6 3】

**I-1**

10

合成スキーム

【化 6 4】

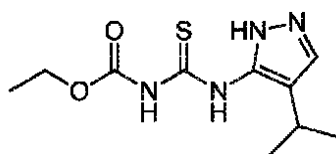


20

30

ステップ 1：エチル N-〔（4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル）カルバモチオイル〕カルバメート

【化 6 5】



40

【0218】

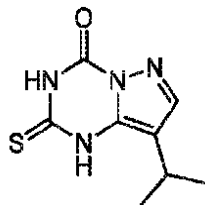
DCM (100 mL) 中の 4-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-アミン (9 g、71.90 mmol、1 当量) の溶液に、エチル N-(チオキソメチレン) カルバメート (7.54 g、57.52 mmol、6.80 mL、0.8 当量) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。濃縮した後、残留物に PE/EtOAc (10/1、150 mL) を添加し、20℃ で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを PE/EtOAc (10/1、30 mL × 2) で洗浄し、真空中で乾燥させて、エチル N-〔（4-イソ

50

プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバモチオイル]カルバメート(12g、42.13mmol、収率58.6%、純度90%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.47 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 257.2 [M+H]⁺。

ステップ2: 8-イソプロピル-2-チオキソ-1H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オン

【化66】



10

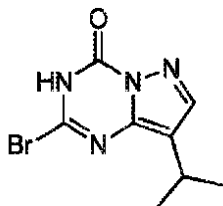
【0219】

MeCN(300mL)中のエチルN-[(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバモチオイル]カルバメート(12g、42.13mmol、1当量)の懸濁液に、K₂CO₃(17.47g、126.40mmol、3当量)を添加した。混合物を85℃で12時間攪拌した。混合物を水(200mL)で希釈し、AcOHでpHを7~8に調整した。溶媒を蒸発させ、残留物を水(500mL)に懸濁させた。固体を濾別し、水(30mL×2)で洗浄し、乾燥させて、8-イソプロピル-2-チオキソ-1H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オン(8.5g、38.41mmol、収率91.2%、純度95%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.83 (s, 1H), 3.04 (td, J = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 211.1 [M+H]⁺。

20

ステップ3: 2-ブロモ-8-イソプロピル-3H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オン

【化67】



30

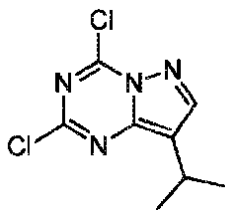
【0220】

0℃に冷却した48%HBr水溶液(100mL)中の8-イソプロピル-2-チオキソ-1H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オン(0.9g、4.07mmol、1当量)の溶液に、48%HBr水溶液(20mL)中のBr₂(1.30g、8.13mmol、419.26μL、2当量)の溶液を滴下添加した。混合物を0℃で10分間攪拌した。混合物を氷冷H₂O(200mL)に注ぎ、飽和Na₂CO₃水溶液でpH=7~8に中和した。混合物をEtOAc(150mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-ブロモ-8-イソプロピル-3H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オン(1g、2.76mmol、収率67.9%、純度71%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93 (br s, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 6H); E S - L C M S m/z 257.0、259.0 [M+H]⁺。

40

ステップ4: 2, 4-ジクロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン

【化 6 8】

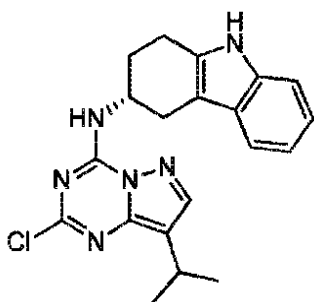


【0 2 2 1】

2-ブロモ-8-イソプロピル-3H-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オン(900mg、2.49mmol、1当量)、Et₃N・HCl(1.03g、7.46mmol、3当量)およびPOCl₃(141.5g、922.83mmol、85.76mL、371.28当量)の溶液を、110℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物にDCM(20mL)を添加し、次いで氷冷水(50mL)に注いだ。混合物をDCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 20g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~20%の酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離剤で30mL/分、TLC: (PE/EtOAc=5/1、R_f=0.5))により精製して、2,4-ジクロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(650mg、2.25mmol、収率90.5%、純度80%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 231.1、233.1 [M+H]⁺。

ステップ5: (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 6 9】



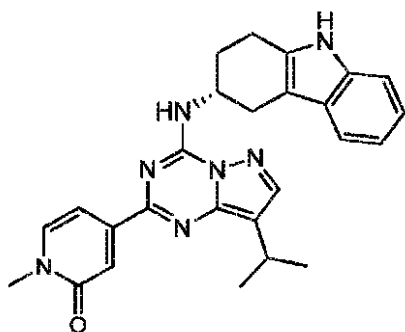
【0 2 2 2】

CH₃CN(20mL)中の2,4-ジクロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(650mg、2.25mmol、1当量)の溶液に、DIEA(872.48mg、6.75mmol、1.18mL、3当量)および(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(419.12mg、2.25mmol、1当量)を添加した。混合物を70℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮した。粗製材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1~2/1、TLC: PE/EtOAc=5/1、R_f=0.5)上で精製して、(3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(700mg、1.81mmol、収率80.5%、純度98.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.29 (dd, J = 4.9, 15.4 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.1

Hz, 6H); ES-LCMS m/z 381.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ6: 4-[8-イソプロピル-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-2-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オン (I-1)

【化70】



10

【0223】

1,4-ジオキサン (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (80 mg、207.10 μmol 、1当量)、(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)ボロン酸 (158.38 mg、1.04 mmol、5当量) の混合物に、 CS_2CO_3 (202.43 mg、621.31 μmol 、3当量) および $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (16.91 mg、20.71 μmol 、0.1当量) を N_2 雰囲気下で添加した。混合物をマイクロ波下で照射し、110°Cで0.5時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗製材料を、分取TLC ($DCM/MeOH=15/1$ 、 $R_f=0.3$) により精製して、粗製残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 65%~95%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、4-[8-イソプロピル-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-2-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オン (17.55 mg、35.67 μmol 、収率17.2%、純度99.6%、HCl、旋光度: $[\alpha]^{25}_D = +11.553$ (MeOH、 $c=0.034 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CD_3OD+Na_2CO_3$) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (dt, $J=2.7, 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.14-2.83 (m, 3H), 2.36 (br s, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.1 \text{ Hz}$, 6H); ES-LCMS m/z 454.2 $[M+H]^+$ 。

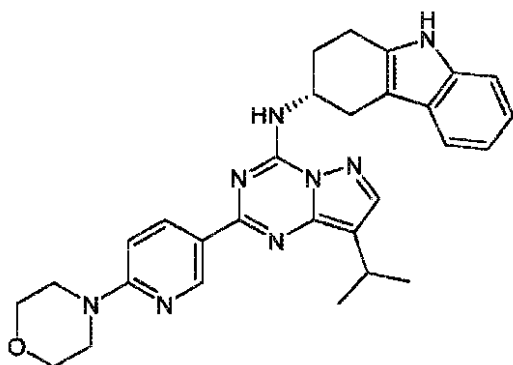
20

30

(実施例3)

化合物 I-2 の合成

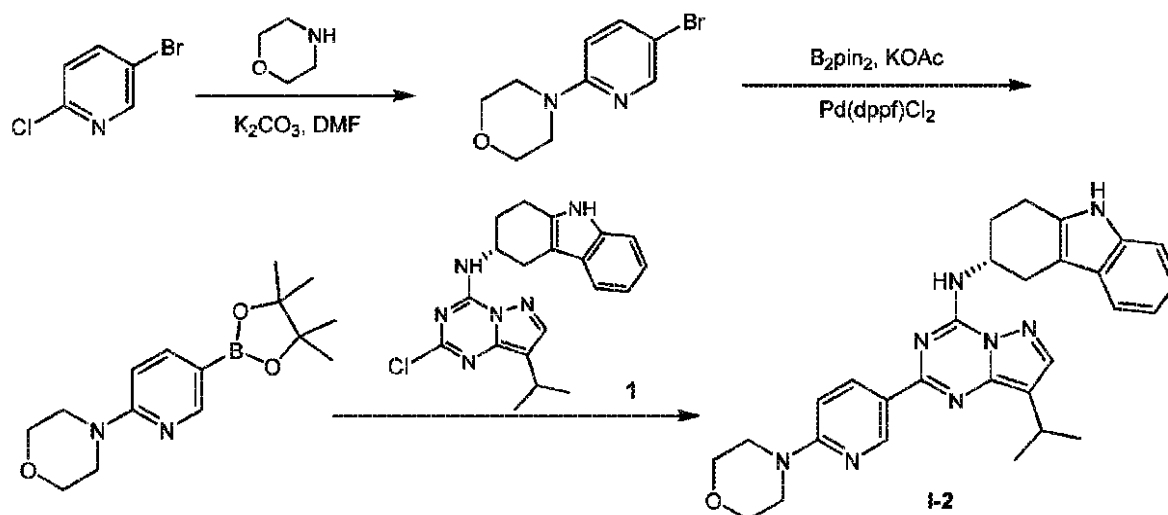
【化 7 1】

**I-2**

10

合成スキーム

【化 7 2】

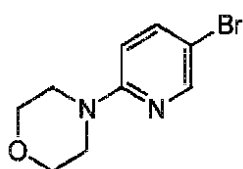


20

ステップ 1：4-（5-ブロモ-2-ピリジル）モルホリン

30

【化 7 3】



【0 2 2 4】

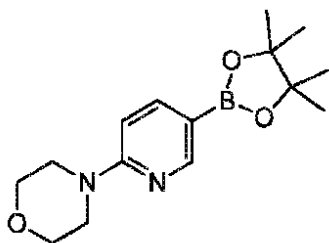
DMF（10 mL）中の 5-ブロモ-2-クロロピリジン（850 mg、4.42 mmol、1 当量）、モルホリン（577.21 mg、6.63 mmol、583.04 μ L、1.5 当量）および Cs_2CO_3 （4.32 g、13.25 mmol、3 当量）の混合物を、 N_2 雰囲気下で 120 $^\circ\text{C}$ において 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 1/0 ~ 3/1、TLC：PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0.5）上で精製して、4-（5-ブロモ-2-ピリジル）モルホリン（420 mg、1.64 mmol、収率 37.2%、純度 95%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 8.19（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.54（dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H）, 6.52（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 3.79（d, J = 5.1 Hz, 4H）, 3.44（d, J = 4.9 Hz, 4H）；ES-MS m/z 243.0、245.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

ステップ 2：4-〔5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-ピリジル〕モルホリン

50

【化 7 4】



【0 2 2 5】

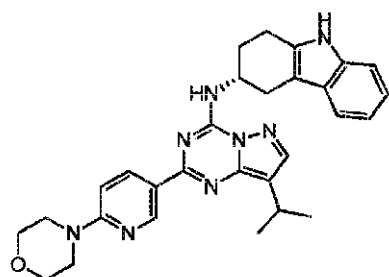
1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の 4-(5-ブromo-2-ピリジル) モルホリン (370 mg、1.45 mmol、1 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (403.89 mg、1.59 mmol、1.1 当量)、KOAc (425.70 mg、4.34 mmol、3 当量) および Pd(dppf)Cl₂·DCM (118.08 mg、144.59 μmol、0.1 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 100 °C において 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~30% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離剤で 40 mL/分において、TLC: PE/EtOAc = 3/1、R_f = 0.4) により精製して、4-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル] モルホリン (380 mg、1.18 mmol、収率 81.5%、純度 90%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H); ES-MS m/z 291.2 [M+H]⁺。

10

20

ステップ 3: (3R)-N-[8-イソプロピル-2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-2)

【化 7 5】



30

【0 2 2 6】

(3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (100 mg、258.88 μmol、1 当量)、4-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル] モルホリン (250.39 mg、776.64 μmol、3 当量)、Cs₂CO₃ (253.04 mg、776.64 μmol、3 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (18.94 mg、25.89 μmol、0.1 当量) の混合物を、マイクロ波管中、N₂ 雰囲気下で 1, 4-ジオキサン (4 mL) および H₂O (1 mL) に入れた。密封管を、マイクロ波下で 110 °C において 1 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.6) で精製して、黄色固体として得た。固体を、分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 50%~80%、8 分) により精

40

50

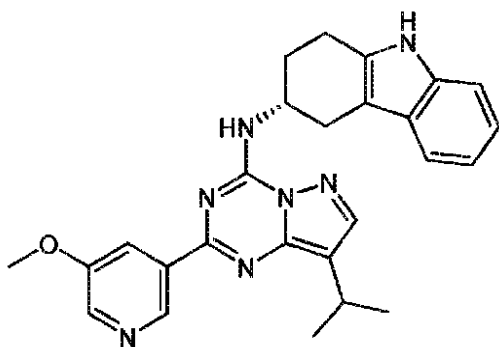
製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[8-イソプロピル-2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(50.7mg、87.18 μ mol、収率33.7%、純度100%、2HCl)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.95 (dd, J = 2.1, 9.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 509.3 [M+H]⁺。

10

(実施例4)

化合物I-3の合成

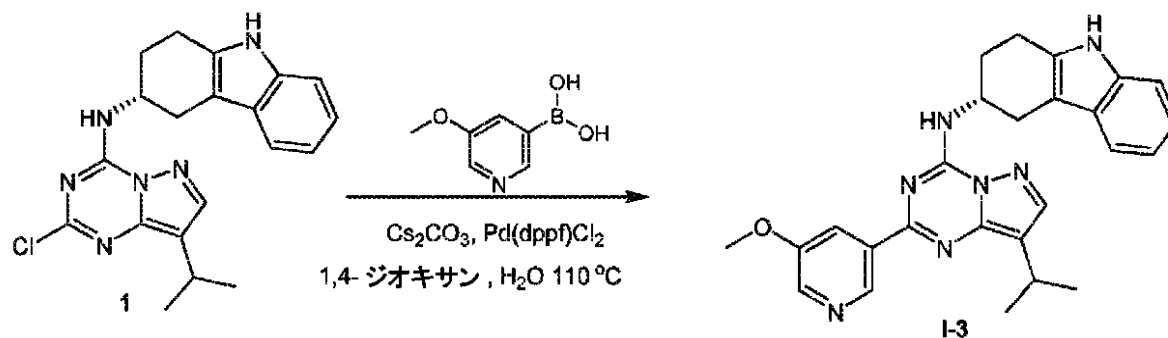
【化76】



20

合成スキーム

【化77】

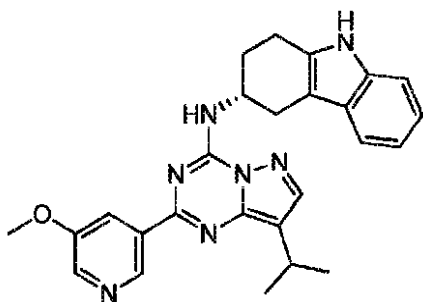


30

ステップ1: (3R)-N-[8-イソプロピル-2-(5-メトキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-3)

【化78】

40



【0227】

(3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

50

5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (70 mg、181.22 μmol 、1当量)、(5-メトキシ-3-ピリジル) ボロン酸 (83.15 mg、543.65 μmol 、3当量)、 Cs_2CO_3 (177.13 mg、543.65 μmol 、3当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13.26 mg、18.12 μmol 、0.1当量) の混合物を、マイクロ波管中、 N_2 雰囲気下で1, 4-ジオキサン (4 mL) および H_2O (1 mL) に入れた。密封管を、マイクロ波下で110℃において30分間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、分取TLC (PE/EtOAc=3/1、 $R_f=0.6$) で精製して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%~85%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[8-イソプロピル-2-(5-メトキシ-3-ピリジル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (25.42 mg、48.28 μmol 、収率26.6%、純度100%、2HCl、旋光度 ($[\alpha]^{23}_D=+35.783$ 、(MeOH、 $c=0.059\text{ g}/100\text{ mL}$)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.28 (s, 1H), 8.95 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.62(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.44 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 454.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

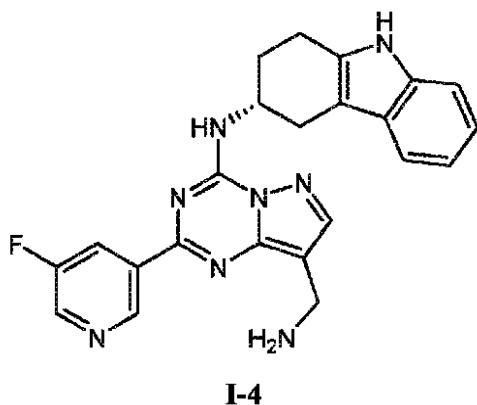
10

20

(実施例5)

化合物 I-4 の合成

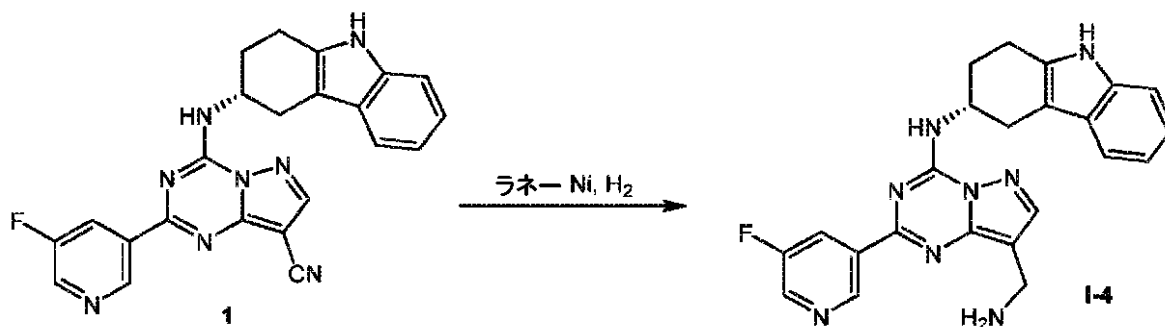
【化79】



30

合成スキーム

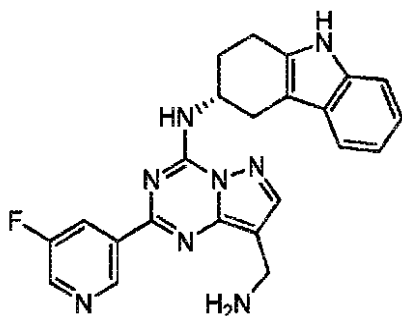
【化80】



40

ステップ1: (3R)-N-[8-(アミノメチル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-4)

【化 8 1】



10

【0228】

MeOH (10 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-8-カルボニトリル (100 mg、218.17 mmol、1 当量) の溶液に、ラネ-ニおよび $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (27.31 mg、218.17 mmol、30.01 mL、純度 28%、1 当量) を添加した。混合物を、 H_2 雰囲気 (15 psi) 下で 60℃において 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH (10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25mm*5mm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 25%~55%、7 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[8-(アミノメチル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (25 mg、46.48 mmol、収率 21.3%、純度 100%、3 HCl、旋光度 ($[\alpha]^{23}_D = +30.552$ 、(MeOH、 $c = 0.040 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.72 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.18-2.91 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H); ES-LCMS m/z 412.2 $[\text{M}-\text{NH}_3 + \text{H}]^+$ 。

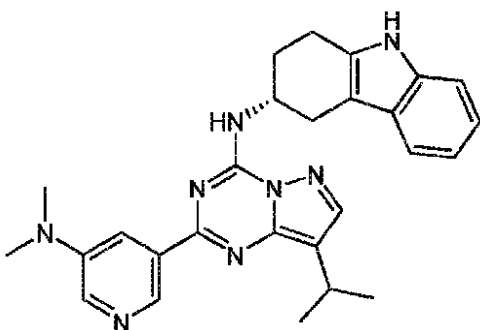
20

(実施例 6)

30

化合物 I-5 の合成

【化 8 2】

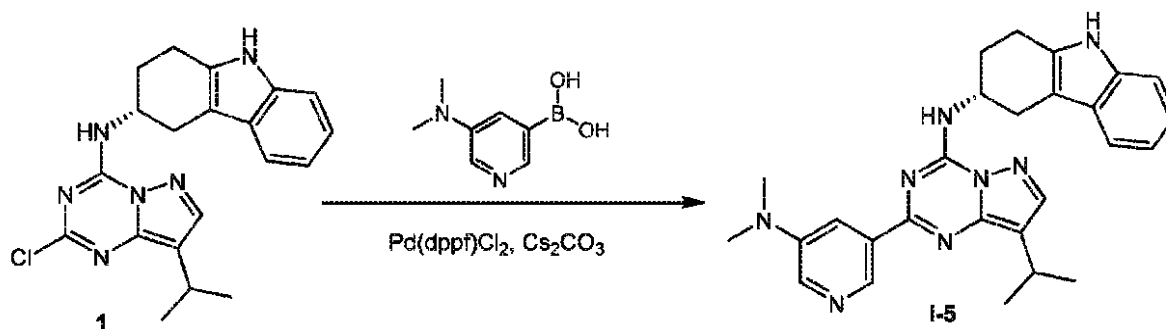


I-5

40

合成スキーム

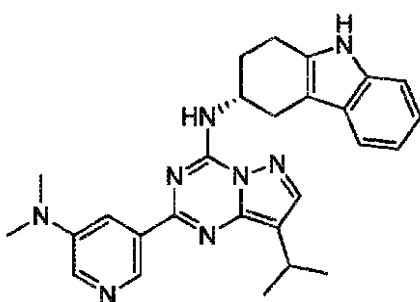
【化 8 3】



10

ステップ 1：(3R)-N-[2-[5-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-5)

【化 8 4】



20

【0229】

1, 4-ジオキサン (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (60 mg、155.33 mmol、1 当量) および [5-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル] ボロン酸 (51.56 mg、310.65 mmol、2.0 当量) の溶液に、 $Pd(dppf)Cl_2$ (11.37 mg、15.53 mmol、0.1 当量) および Cs_2CO_3 (151.83 mg、465.98 mmol、3.0 当量) を添加した。混合物を N_2 で 1 分間パージし、マイクロ波下で 110 °C において 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (TLC: PE/EtOAc = 1/2、 R_f = 0.29) により精製し、次いで分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 40% ~ 70%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[2-[5-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (49.05 mg、85.08 μ mol、収率 54.8%、純度 99.9%、3 HCl、旋光度 ($[\alpha]^{23.0}_D$ = +58.214、(MeOH、 c = 0.099 g/100 mL)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.12 (s, 6H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 467.3 $[M+H]^+$ 。

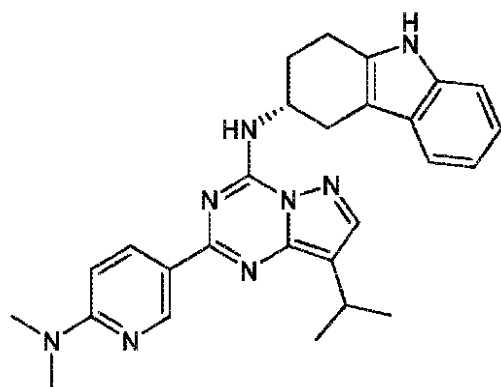
30

40

(実施例 7)

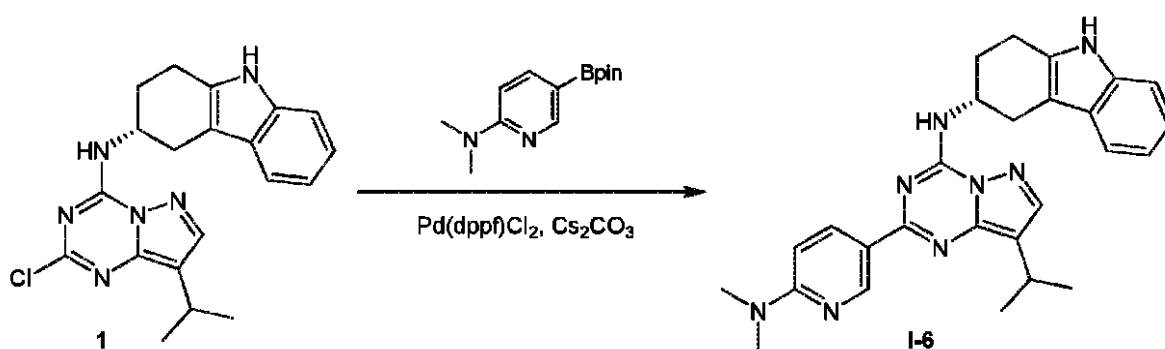
化合物 I-6 の合成

【化 8 5】

**I-6**

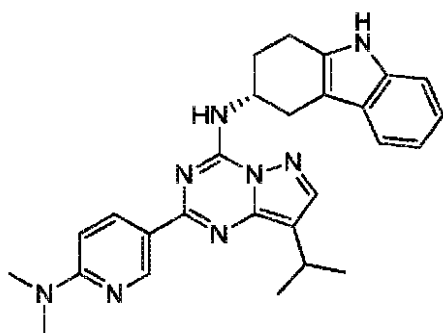
合成スキーム

【化 8 6】



ステップ1：（3R）-N-[2-[6-（ジメチルアミノ）-3-ピリジル]-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（I-6）

【化 8 7】



【0230】

1,4-ジオキサン（1.2 mL）およびH₂O（0.3 mL）中の（3R）-N-（2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（80 mg、207.10 mmol、1当量）の混合物に、N,N-ジメチル-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）ピリジン-2-アミン（51.39 mg、207.10 mmol、1当量）、Cs₂CO₃（202.43 mg、621.30 mmol、3当量）、Pd（dppf）Cl₂（15.15 mg、20.71 mmol、0.1当量）を添加した。混合物を、マイクロ波下で110℃において0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC（HCl条件；カラム：Xtimate C18 150*25mm*5um；移動

10

20

30

40

50

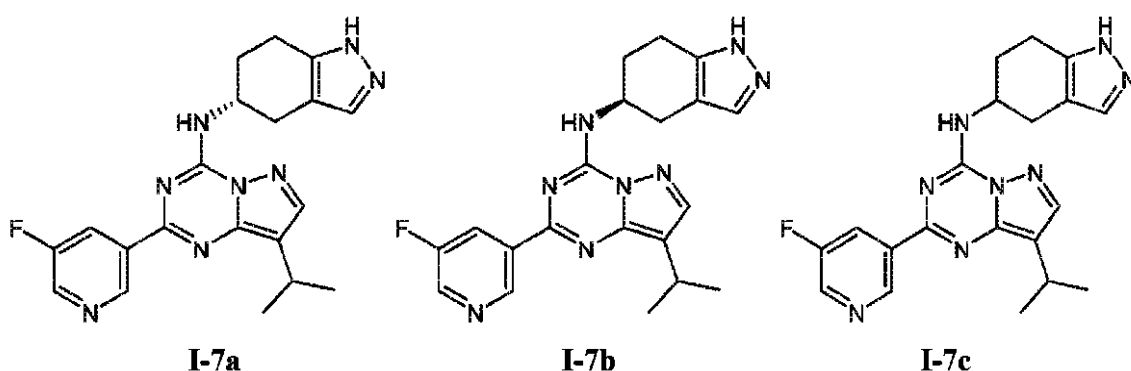
相：[水（0.05% HCl）-ACN]；B%：45%～75%、8分）により精製して、(3R)-N-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（50.43 mg、92.63 mmol、収率44.7%、純度99.1%、2 HCl、 $[\alpha]^{23}_D = +117.135$ （MeOH、 $c = 0.100 \text{ g}/100 \text{ mL}$ ））を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ） δ ppm 8.82 (dd, $J = 2.0, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.74 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.42-2.13 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H)；ES-MS m/z 467.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

（実施例8）

化合物 I-7a、I-7b および I-7c の合成

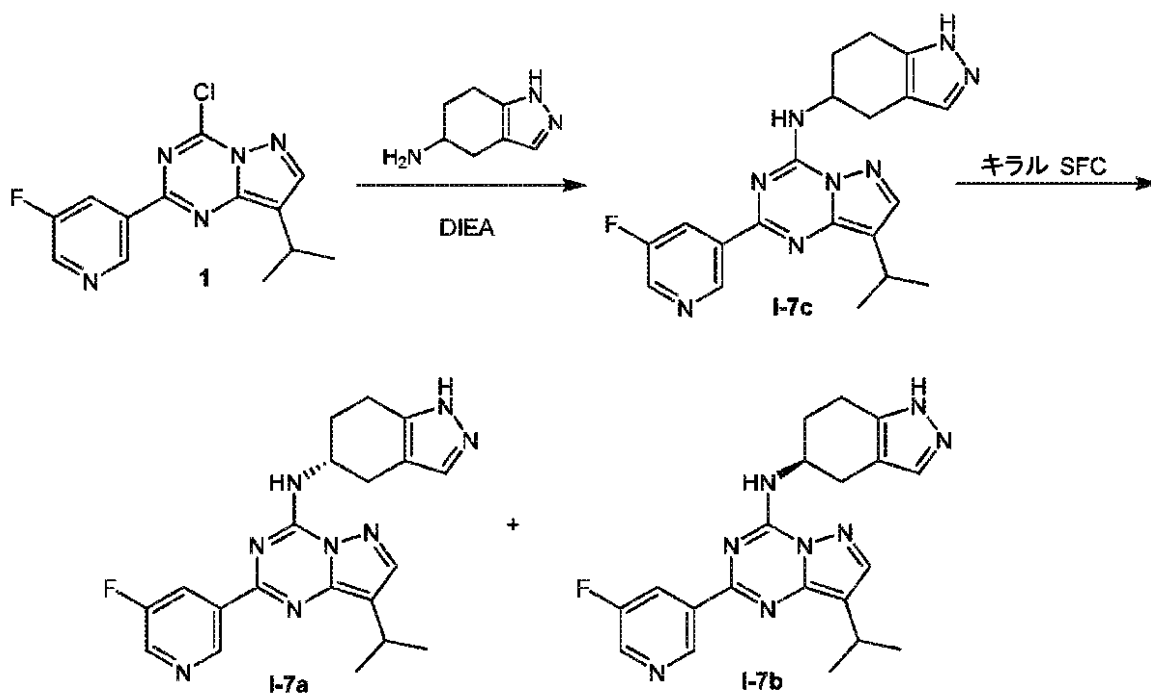
【化88】



20

合成スキーム

【化89】



30

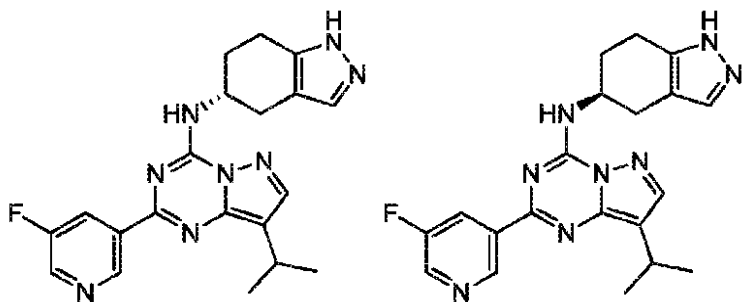
40

ステップ1：2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-N-[(5R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン（I-7a）および2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-N-[(5S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-

50

アミン (I-7b)

【化90】



10

【0231】

i-PrOH (5 mL) 中の4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(150 mg、500.84 μmol 、1当量)の溶液に、DIEA(323.64 mg、2.50 mmol、436.17 μL 、5当量)および4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-アミン(110.49 mg、525.88 μmol 、1.05当量、2 HCl)を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌した。TLC(PE/EtOAc=1/1、 R_f =0.20)は、出発材料が完全に消費され、1つの新しいスポットが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=100/1~4/3、TLC: PE/EtOAc=1/1、 R_f =0.20)により精製して、標的物を得、これをSFC(カラム: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm×30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / EtOH]; B%: 50%~50%)により分離し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー(86.21 mg、218.14 μmol 、収率43.6%、純度99.3%、SFC: R_t =3.953分、 ee =100.0%および $[\alpha]^{22}_D$ =+2.795、 CHCl_3 、 c =0.103 g/100 mL)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.56 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.64 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.88-4.75 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.78 (dd, J =7.5, 15.3 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.41 (d, J =6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。また他方のエナンチオマー(85.9 mg、218.89 μmol 、収率43.7%、純度100.0%、SFC: R_t =4.485分、 ee =97.18%および $[\alpha]^{22}_D$ =-5.324、 CHCl_3 、 c =0.113 g/100 mL)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.56 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.44 (td, J =2.2, 9.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.64 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.81 (t, J =8.0 Hz, 1H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.95 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.78 (dd, J =7.7, 15.2 Hz, 1H), 2.38-2.16 (m, 2H), 1.41 (d, J =6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

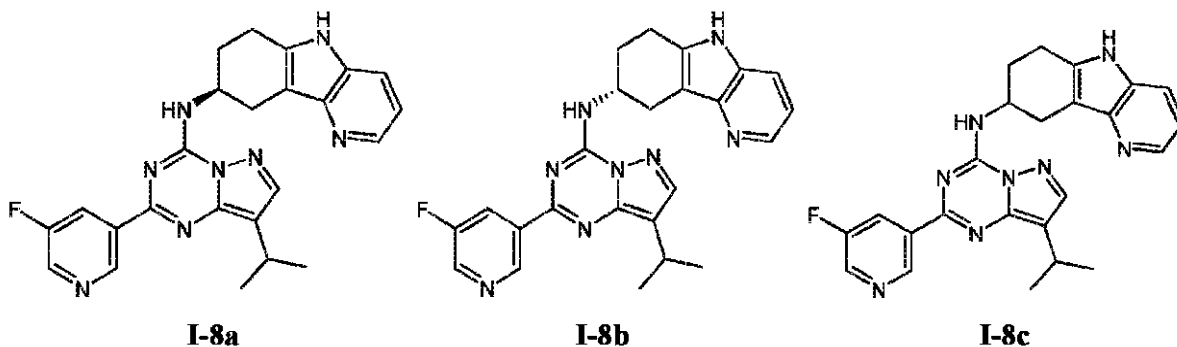
30

(実施例9)

40

化合物I-8a、I-8bおよびI-8cの合成

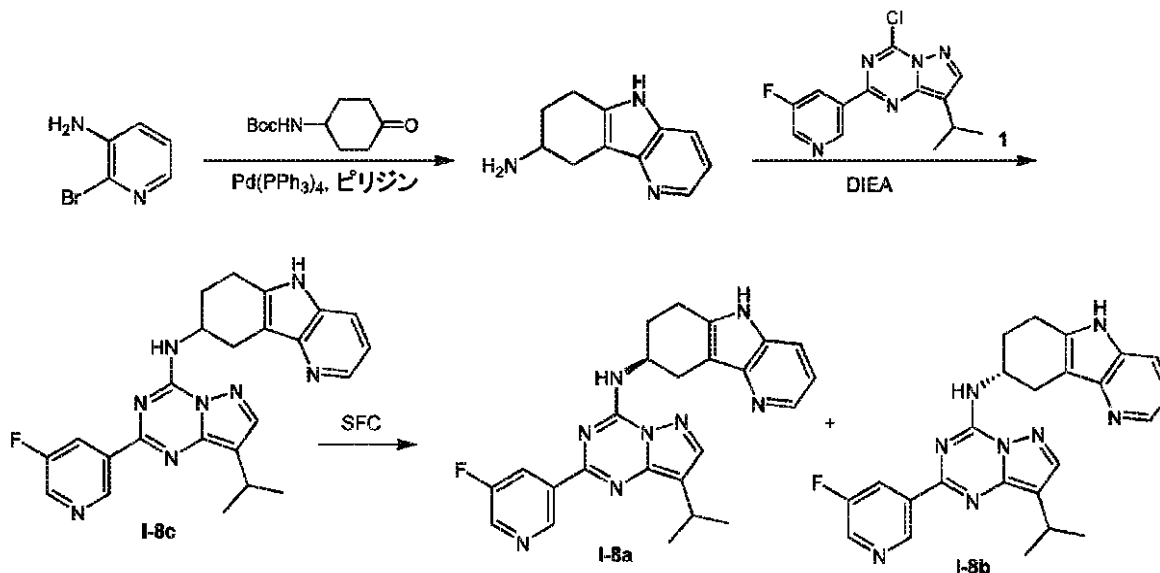
【化 9 1】



10

合成スキーム

【化 9 2】

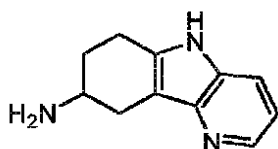


20

ステップ 1 : 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-アミン

30

【化 9 3】



【0 2 3 2】

ピリジン (3.5 mL) 中の 2-ブロモピリジン-3-アミン (1 g、5.78 mmol、1 当量) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (333.96 mg、289.00 μmol 、0.05 当量) を添加し、tert-ブチル N-(4-オキシシクロヘキシル) カルバメート (1.48 g、6.94 mmol、1.48 mL、1.2 当量) を、マイクロ波管に入れ、次いで N_2 で 1 分間バージした。密封管を、マイクロ波 (12 bar) 下で 160 °C において 2.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで水 (80 mL) を添加した。混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた水層を濃縮し、EtOH (50 mL) に溶解させた。反応混合物を濾過し、濾液を圧力下で濃縮して、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 2-b] インドール-8-アミン (1 g、4.27 mmol、収率 73.9%、純度 80.0%) を黒色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (dd, J = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9, 8.1 Hz, 1H),

40

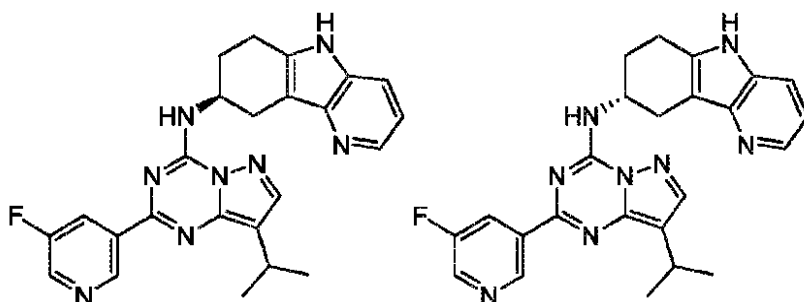
50

4.81-4.78 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H); E S - L C M S m/z 188.1 $[M+H]^+$ 。

ステップ2: (8S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-アミン(I-8a)および(8R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-アミン(I-8b)

【化94】

10



【0233】

i-PrOH (15 mL) 中の4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(150 mg、501.35 μmol 、1当量)の溶液に、DIEA (194.38 mg、1.50 mmol、261.97 μL 、3当量)および6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-b]インドール-8-アミン(140.81 mg、601.62 μmol 、1.2当量)を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で60℃において2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/0~1/1、TLC: PE/EtOAc=1/1、 R_f =0.2)上で精製して、生成物を得、これをキラルSFC(カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm×30 mm、5 μm ; 移動相: [0.1% NH_3 H_2O MeOH]; B%: 55%~55%)により精製し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー(30 mg、66.65 μmol 、収率13.2%、純度98.3%、SFC: R_t =1.536分、 ee =97.2%および $[\alpha]^{22}_D$ =-37.469、MeOH、 c =0.050 g/100 mL)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40(s, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.24 (d, J =4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J =5.1, 8.1 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.48 (dd, J =5.3, 15.3 Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J =6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 443.2 $[M+H]^+$ 。また他方のエナンチオマー(30 mg、67.80 μmol 、収率13.5%、純度100%、SFC: R_t =1.724分、 ee =98.2%および $[\alpha]^{22}_D$ =+41.698、MeOH、 c =0.051 g/100 mL)を、白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40(s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.24 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J =5.0, 8.2 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.48 (dd, J =5.4, 15.2 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.42 (d, J =6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 443.2 $[M+H]^+$ 。

20

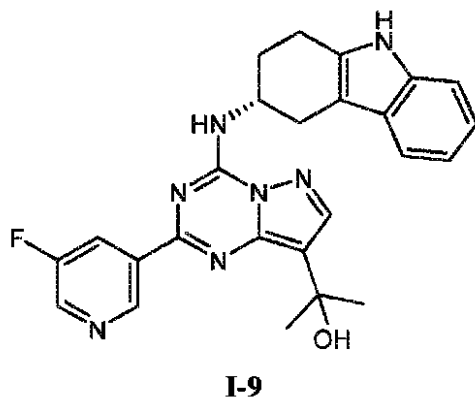
30

40

(実施例10)

化合物I-9の合成

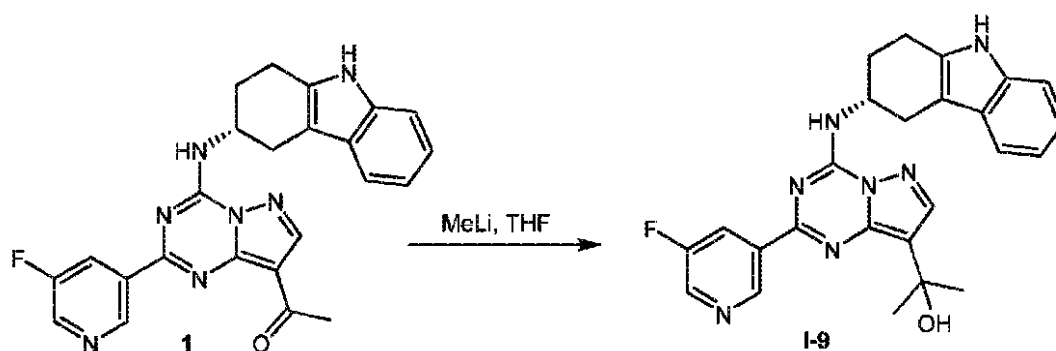
【化 9 5】



10

合成スキーム

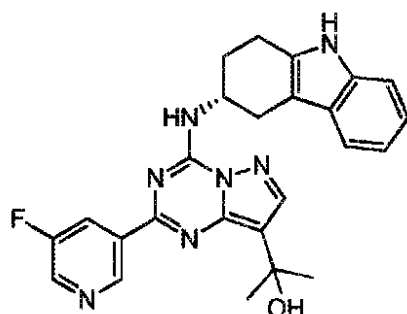
【化 9 6】



20

ステップ 1：2-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]プロパン-2-オール (I-9)

【化 9 7】



30

【0234】

MeLi (1.4 M、10 mL、41.20 当量) に、THF (10 mL) 中の 1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]エタノン (150 mg、339.78 μmol 、1 当量) の溶液を、 N_2 雰囲気下で -30°C において滴下添加した。次いで、混合物を $-5^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ で 10 分間攪拌した。反応混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、EtOAc (15 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム：Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ；移動相：[水 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM の NH_4HCO_3) - ACN]；B%：55% $\sim$ 85%、8 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、2-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a]

40

50

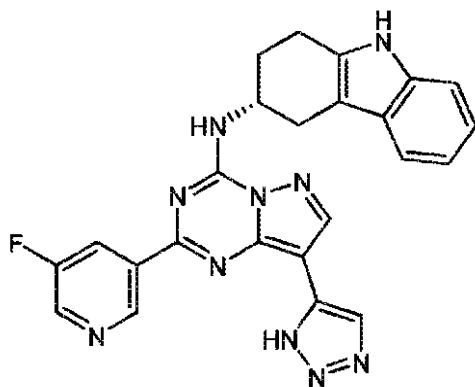
[1, 3, 5] トリアジン-8-イル] プロパン-2-オール (25.34 mg、51.51 μmol 、収率 15.2%、純度 93.0%、 $[\alpha]^{23}_D = +36.238$ (MeOH、 $c = 0.100 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.50(s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.76 (s, 6H); ESI-MS m/z 458.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例 11)

化合物 I-10 の合成

10

【化 98】

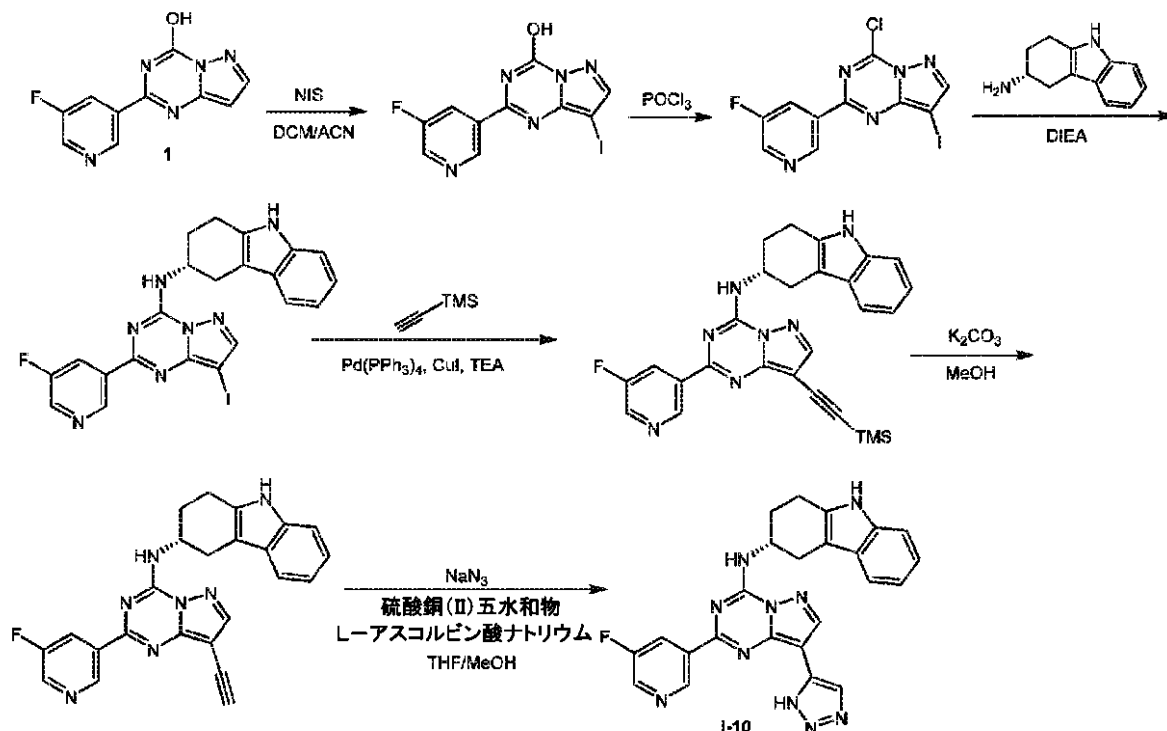


I-10

20

合成スキーム

【化 99】

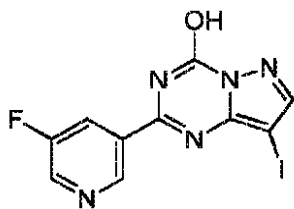


30

40

ステップ 1: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨード-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール

【化100】



【0235】

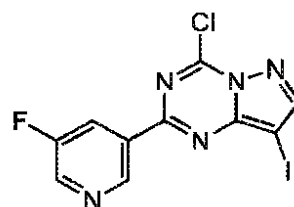
ACN (30 mL) および DCM (30 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール (4.50 g、19.46 mmol、1 当量) の溶液に、NIS (6.57 g、29.20 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 50 °C において 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを減圧下で乾燥させて、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール (6 g、15.96 mmol、収率 82.0%、純度 95.0%) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H); ESI-MS m/z 358.0 [M+H]⁺。

10

ステップ 2: 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン

20

【化101】



【0236】

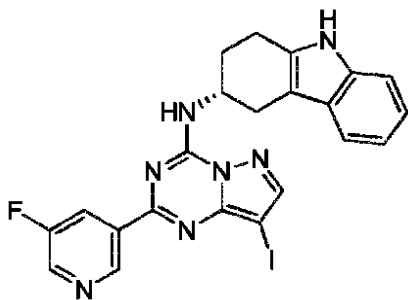
POCl₃ (173 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール (5.9 g、15.70 mmol、1 当量) の溶液を、N₂ 雰囲気下で 130 °C において 3 時間攪拌した。LC-MS は、出発材料の 40% が残っており、42% の所望の化合物が検出されたことを示した。溶液を、N₂ 雰囲気下で 130 °C において 9 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで氷水 (100 mL) を添加した。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 10/3、TLC: PE/EtOAc = 3/1、R_f = 0.70) 上で精製して、4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (5 g、9.99 mmol、収率 63.6%、純度 75.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.29 (s, 1H); ESI-MS m/z 375.9 [M+H]⁺。

30

40

ステップ 3: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 102】



10

【0237】

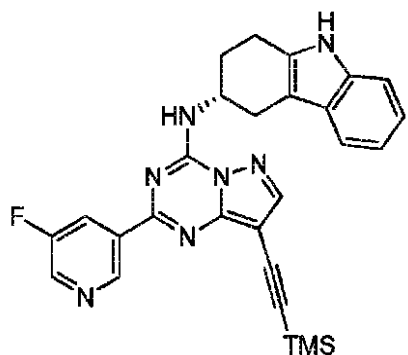
i-PrOH (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (1 g、2.00 mmol、1 当量)、(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (446.38 mg、2.40 mmol、1.2 当量) および DIEA (774.37 mg、5.99 mmol、1.04 mL、3 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で 60 °C において 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / (EtOAc : DCM = 4 : 1) = 1 / 0 ~ 10 / 3、TLC : PE / EtOAc = 3 / 1、R_f = 0.60) 上で精製して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (900 mg、1.59 mmol、収率 79.8%、純度 93.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.83 (J = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 2H); ESI-MS m/z 526.1 [M+H]⁺。

20

ステップ 4: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-トリメチルシリルエチニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

30

【化 103】



40

【0238】

TEA (5 mL) 中の (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (150 mg、265.55 μmol、1 当量)、CuI (10.11 mg、53.11 μmol、0.2 当量)、Pd(PPh₃)₄ (30.69 mg、26.56 μmol、0.1 当量) およびエチニル(トリメチル)シラン (521.65 mg、5.31 mmol、735.76 μL、20 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージした。混合物を、N₂ 雰囲気下で 70 °C において 5

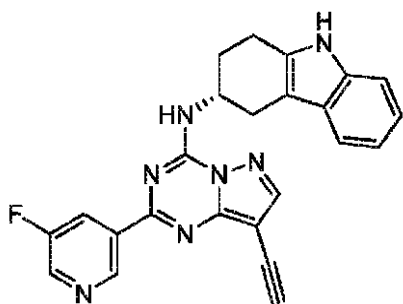
50

時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 1/0 ~ 10/3、TLC：PE/EtOAc = 3/1、 $R_f = 0.25$ ）上で精製して、（3R）-N-[2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（2-トリメチルシリルエチニル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（120 mg、205.80 μmol 、収率77.5%、純度85.0%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.53 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 0.31 (s, 9H); ESI-MS m/z 496.2 [M+H]⁺。

10

ステップ5：（3R）-N-[8-エチニル-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化104】



20

【0239】

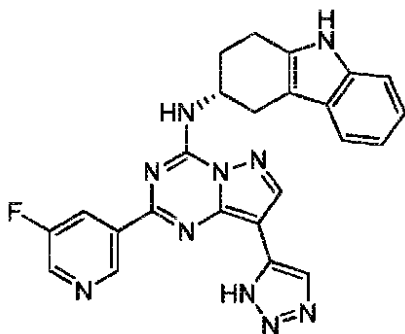
MeOH (5 mL) 中の（3R）-N-[2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（2-トリメチルシリルエチニル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（100 mg、171.50 μmol 、1当量）の溶液に、 K_2CO_3 （71.11 mg、514.50 μmol 、3当量）を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で15℃において2時間攪拌した。TLC（PE/EtOAc = 3/1、 $R_f = 0.25$ ）は、1つの主な新しいスポットが検出されたことを示した。混合物を濃縮し、次いで水（10 mL）を添加した。混合物をEtOAc（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 1/0 ~ 10/3、TLC：PE/EtOAc = 3/1、 $R_f = 0.25$ ）上で精製して、（3R）-N-[8-エチニル-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（75 mg、164.72 μmol 、収率96.1%、純度93.0%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.52 (J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.82 (J = 8.1 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H); ESI-MS m/z 424.2 [M+H]⁺。

30

40

ステップ6：（3R）-N-[2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（1H-トリアゾール-5-イル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（I-10）

【化 105】



10

【0240】

THF (3 mL) および MeOH (3 mL) 中の (3R)-N-[8-エチニル-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (75 mg、164.72 μmol 、1 当量)、ナトリウム; (2R)-2-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2H-フラン-3-オレート (39.16 mg、197.66 μmol 、1.2 当量)、 NaN_3 (12.85 mg、197.66 μmol 、1.2 当量)、 CuSO_4 (31.55 mg、197.66 μmol 、1.2 当量) および (2R)-2-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-3,4-ジヒドロキシ-2H-フラン-5-オン (34.81 mg、197.66 μmol 、1.2 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下で 20 $^{\circ}\text{C}$ において 12 時間攪拌した。混合物に DMF (2 mL) を添加し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 45% ~ 75%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(1H-トリアゾール-5-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (24.65 mg、42.81 μmol 、収率 26.0%、純度 100.0%、 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ ppm 9.66 (s, 1H), 9.17-9.76 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H); ESI-MS m/z 424.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.66 (s, 1H), 9.17-9.76 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H); ESI-MS m/z 424.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

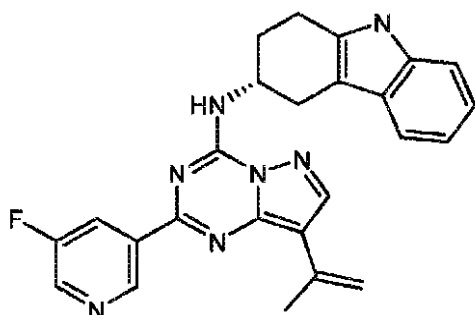
20

30

(実施例 12)

化合物 I-11 の合成

【化 106】

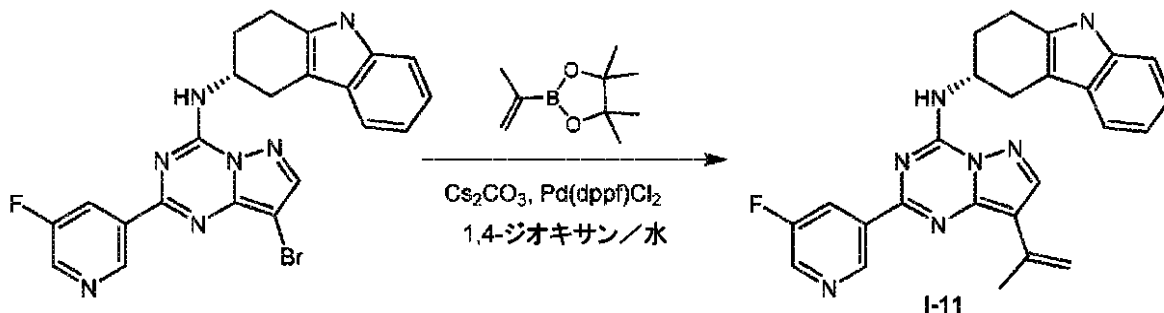


I-11

40

合成スキーム

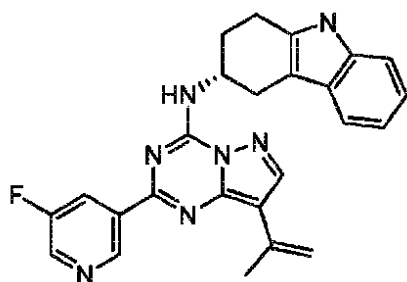
【化 107】



10

ステップ 1：(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロペニル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-11)

【化 108】



20

【0241】

1,4-ジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) 中の (3R)-N-[8-ブromo-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (320 mg、669.01 μmol、1 当量) の溶液に、Cs₂CO₃ (653.93 mg、2.01 mmol、3 当量)、2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (168.63 mg、1.00 mmol、1.5 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (48.95 mg、66.90 μmol、0.1 当量) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を脱気し、N₂ で 3 回バージし、マイクロ波下で 110 °C において 30 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトパッドを介して濾過し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾液を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 3/1、TLC : PE/EtOAc = 3/1、R_f = 0.35) により精製して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロペニル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (130 mg、286.33 μmol、収率 42.8%、純度 96.8%、[α]_D²⁴ = +6.152、MeOH、c = 0.100 g/100 mL) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.07-6.89 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 5H); ES-MS m/z 440.2 [M+H]⁺。

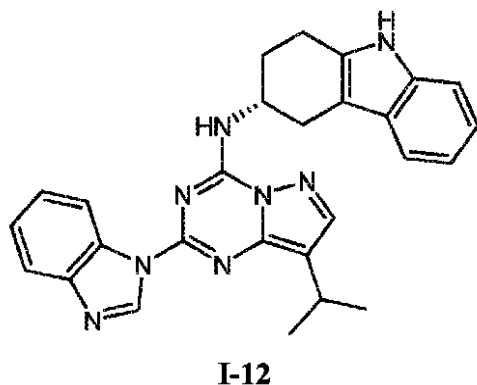
30

40

(実施例 13)

化合物 I-12 の合成

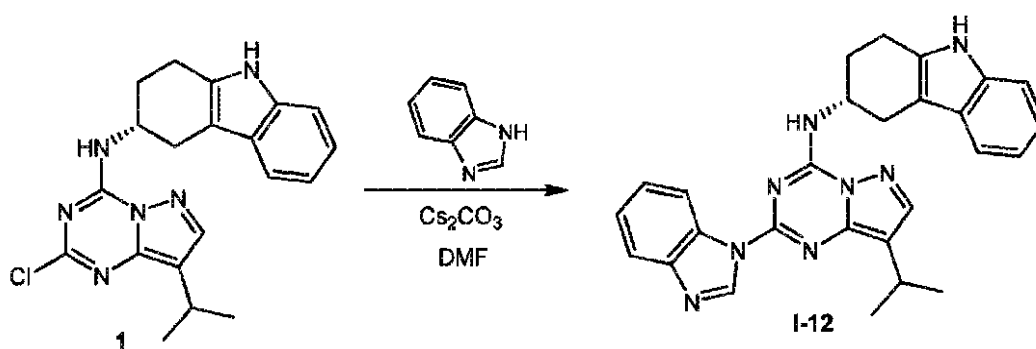
【化 1 0 9】



10

合成スキーム

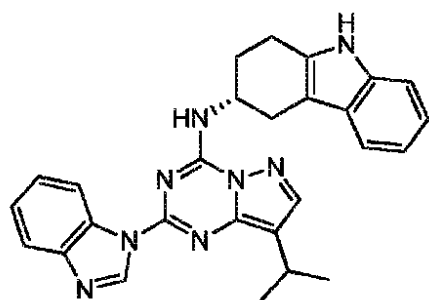
【化 1 1 0】



20

ステップ 1：(3R)-N-[2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-12)

【化 1 1 1】



30

【0 2 4 2】

DMF (3 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (70 mg、182.69 μmol、1 当量) の溶液に、ベンズイミダゾール (215.82 mg、1.83 mmol、10 当量) および Cs₂CO₃ (178.57 mg、548.06 μmol、3 当量) を添加した。混合物を、マイクロ波 (1 bar) 下で 130 °C において 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで EtOAc (30 mL) を添加した。混合物を水 (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を 5% LiCl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム：Agela ASB 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相：[水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 65% ~ 95%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4

40

50

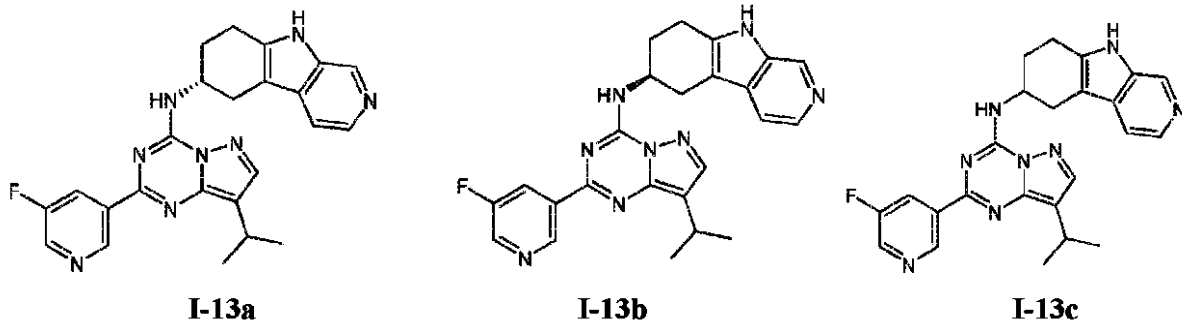
－イル]－2, 3, 4, 9－テトラヒドロ－1H－カルバゾール－3－アミン (30 mg、60.12 μmol 、収率32.9%、純度100%、HCl、 $[\alpha]_D^{25} = +31.274$ (MeOH、 $c = 0.047 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.81(s, 1H), 8.90-8.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.15-2.89 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H); E S-L C M S m/z 463.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例14)

化合物 I-13a、I-13b および I-13c の合成

10

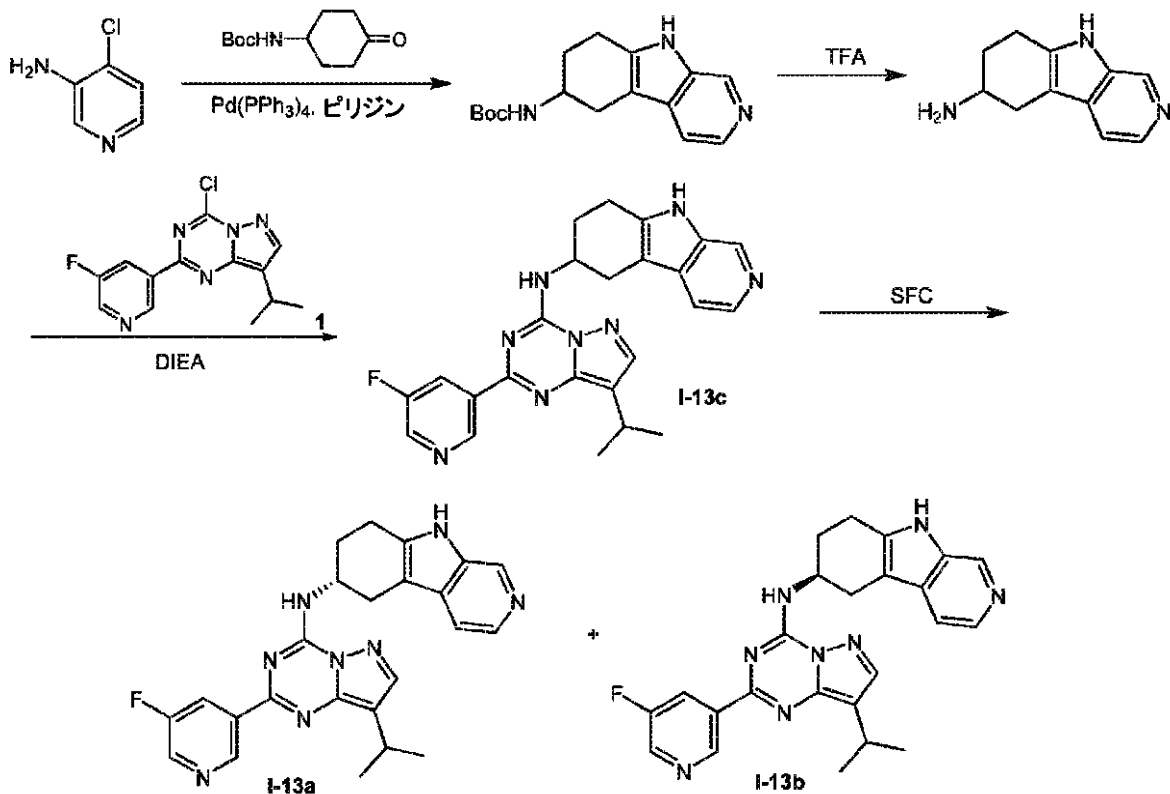
【化112】



20

合成スキーム

【化113】

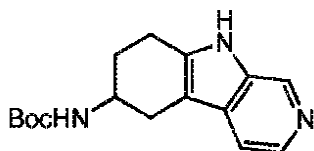


30

40

ステップ1: tert-ブチルN-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3, 4-b]インドール-6-イル)カルバメート

【化 1 1 4】

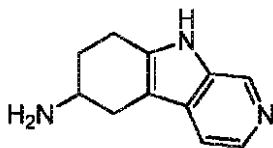


【0 2 4 3】

ピリジン (5 mL) 中の 4-クロロピリジン-3-アミン (1 g、7.78 mmol、1 当量) の混合物に、tert-ブチル N-(4-オキシシクロヘキシル) カルバメート (1.99 g、9.33 mmol、1.99 mL、1.2 当量) および Pd(PPh₃)₄ (179.77 mg、155.57 μmol、0.02 当量) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を、マイクロ波中、N₂ 雰囲気下で 160 °C において 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 ~ 10/1、TLC: CH₂Cl₂/MeOH = 10/1、R_f = 0.1) 上で精製して、tert-ブチル N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-イル) カルバメート (250 mg、600.3 μmol、収率 7.7%、純度 69.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.64(s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); ES-MS m/z 288.3 [M+H]⁺。

ステップ 2: 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-アミン

【化 1 1 5】

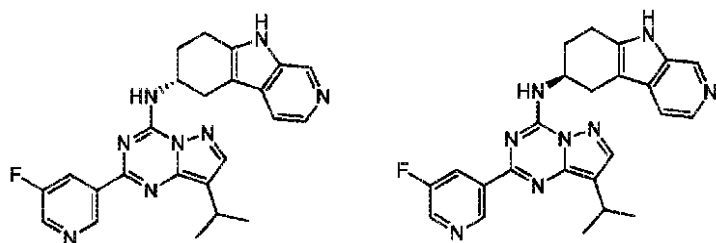


【0 2 4 4】

DCM (6 mL) 中の tert-ブチル N-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-イル) カルバメート (200 mg、480.24 μmol、1 当量) の混合物に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、56.25 当量) を添加した。混合物を 16 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-アミン (200 mg、464.71 μmol、収率 96.8%、純度 70.0%、TFA) を黄色固体として得、これを次のステップでさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.88(s, 1H), 8.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 9.0, 15.4 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H); ES-MS m/z 188.0 [M+H]⁺。

ステップ 3: (6R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-アミン (I-13a) および (6S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,4-b]インドール-6-アミン (I-13b)

【化 1 1 6】



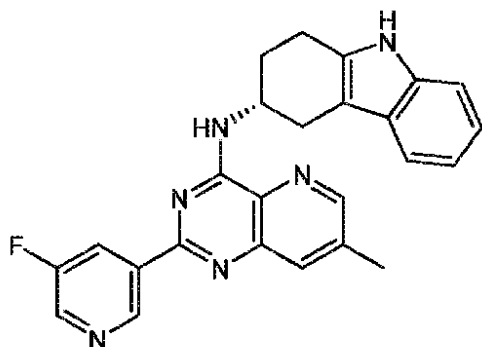
【 0 2 4 5】

i-PrOH (10 mL) 中の 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3, 4-b] インドール-6-アミン (200 mg、747.70 μmol 、1 当量) の混合物に、4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン (197.16 mg、598.16 μmol 、0.8 当量) および DIEA (483.18 mg、3.74 mmol、651.18 μL 、5 当量) を添加した。混合物を 60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 45% $\sim$ 75%、8 分および SFC カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm $\times$ 30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ IPA]; B% : 30% $\sim$ 30%) により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、エナンチオマー (12.89 mg、28.43 μmol 、収率 3.8%、純度 97.6%、SFC: Rt = 6.022、ee = 99.400%、 $[\alpha]^{23}_D = +20.575$ (MeOH、c = 0.020 g/100 mL)) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.86-4.86 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.14-2.89 (m, 3H), 2.42 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-MS m/z 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。また他方のエナンチオマー (16.05 mg、35.35 μmol 、収率 4.7%、純度 97.5%、SFC: Rt = 6.671、ee = 98.746%、 $[\alpha]^{23}_D = -25.506$ (MeOH、c = 0.020 g/100 mL)) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87-4.87 (m, 1H), 3.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-MS m/z 443.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(実施例 15)

化合物 I-14 の合成

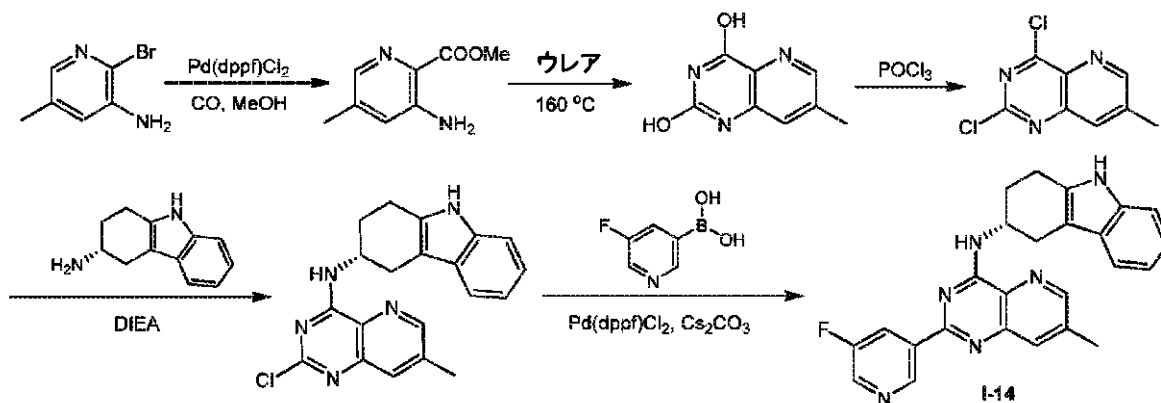
【化 1 1 7】



I-14

合成スキーム

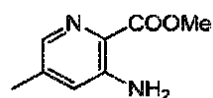
【化118】



10

ステップ1：メチル3-アミノ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート

【化119】



【0246】

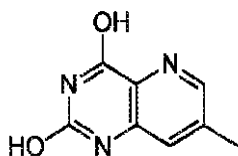
MeOH (10 mL) 中の2-ブロモ-5-メチルピリジン-3-アミン (3 g、16.04 mmol、1当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (1.17 g、1.60 mmol、0.1当量) およびTEA (1.62 g、16.04 mmol、2.23 mL、1当量) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、COで数回パージした。混合物を、CO (50 psi) 下で50 °Cにおいて48時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/EtOAc = 10/1 ~ 1/1、TLC : PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.53) により精製して、メチル3-アミノ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート (1.5 g、粗製) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ES-MS m/z 167.1 [M+H]⁺。

20

ステップ2：7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオール

30

【化120】



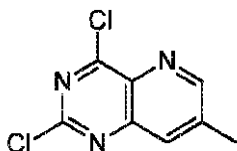
【0247】

メチル3-アミノ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート (1.5 g、9.03 mmol、1当量) およびウレア (2.71 g、45.13 mmol、2.42 mL、5当量) の混合物を、160 °Cで12時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) およびEtOH (30 mL) で希釈し、20 °Cで30分間撹拌し、次いで濾過し、水 (20 mL) およびEtOH (30 mL × 3) で洗浄して、7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオール (381 mg、1.94 mmol、収率21.44%、純度90%) を灰色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.18 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ES-MS m/z 178.0 [M+H]⁺。

40

ステップ3：2,4-ジクロロ-7-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン

【化 1 2 1】



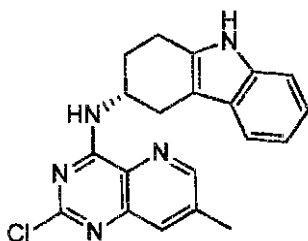
【0 2 4 8】

トルエン（10 mL）中の 7-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール（150 mg、762.02 μmol 、1 当量）、DIEA（984.86 mg、7.62 mmol、1.33 mL、10 当量）および POCl_3 （1.17 g、7.62 mmol、708.14 μL 、10 当量）の混合物を、110 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、2, 4-ジクロロ-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン（170 mg、粗製）を黒色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.70 (s, 3H); ESI-MS m/z 213.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

ステップ 4: (3R)-N-(2-クロロ-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 1 2 2】



20

【0 2 4 9】

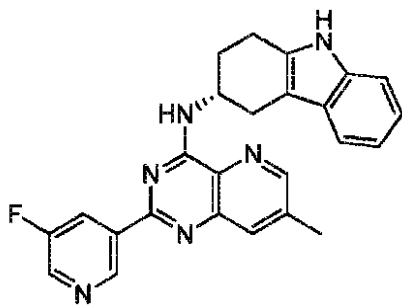
MeCN （10 mL）中の 2, 4-ジクロロ-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン（90 mg、420.46 μmol 、1 当量）、(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（86.14 mg、462.51 μmol 、1.1 当量）、および DIEA（54.34 mg、420.46 μmol 、73.24 μL 、1 当量）の混合物を、70 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 $\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1 \sim 1/1$ 、TLC: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/1$ 、 $R_f = 0.68$ ）により精製して、(3R)-N-(2-クロロ-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（74 mg、183.05 μmol 、収率 43.53%、純度 90%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 2H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H); ESI-MS m/z 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

ステップ 5: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-14)

【化 1 2 3】



10

【0 2 5 0】

1, 4-ジオキサン (2 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (74 mg、183.05 μmol 、1 当量)、(5-フルオロ-3-ピリジル) ボロン酸 (30.95 mg、219.66 μmol 、1.2 当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (13.39 mg、18.30 μmol 、0.1 当量) および Cs_2CO_3 (119.28 mg、366.09 μmol 、2 当量) の混合物を、マイクロ波 (1 bar) 下で 100 °C において 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 50%~80%、8 分) により精製して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-7-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (17.82 mg、41.41 μmol 、収率 22.6%、純度 98.6%、 $[\alpha]^{23}_D = +13.629$ (MeOH、 $c = 0.071 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.45-2.29 (m, 2H); E S-LCMS m/z 425.2 [M+H]⁺。

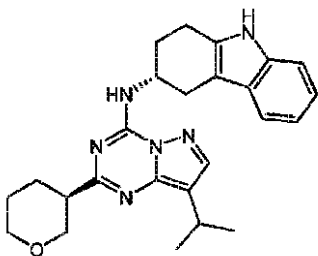
20

30

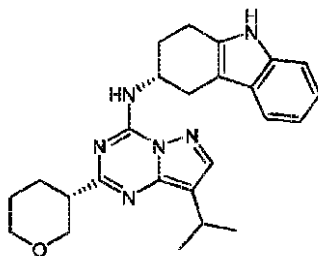
(実施例 16)

化合物 I-15a、I-15b および I-15c の合成

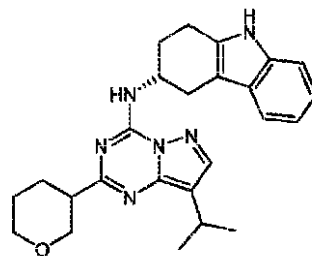
【化 1 2 4】



I-15a



I-15b

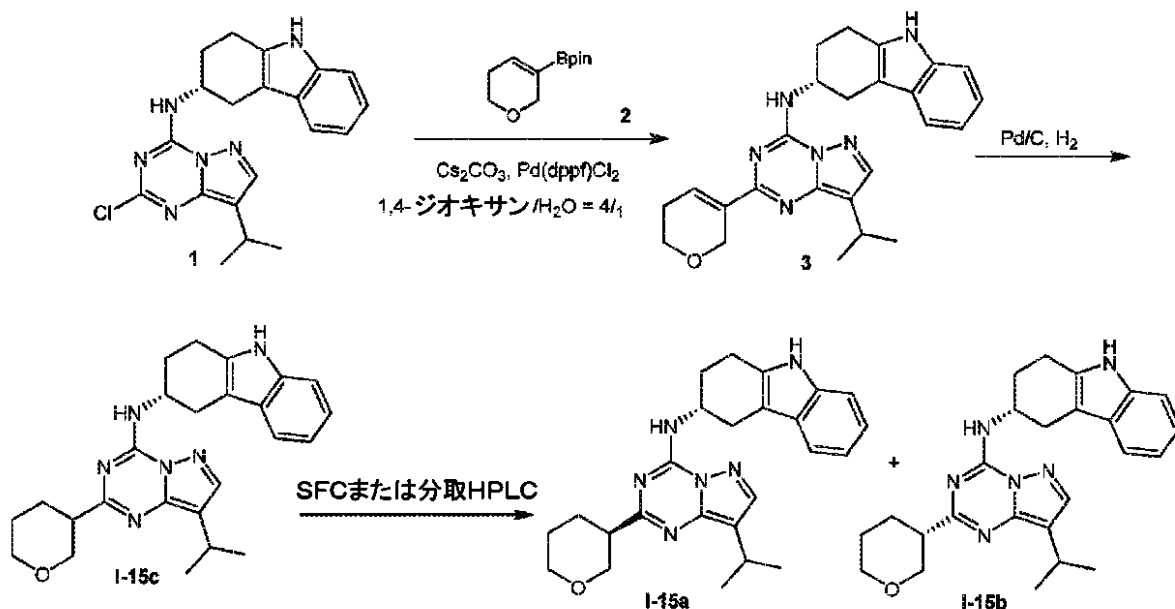


I-15c

40

合成スキーム

【化 1 2 5】

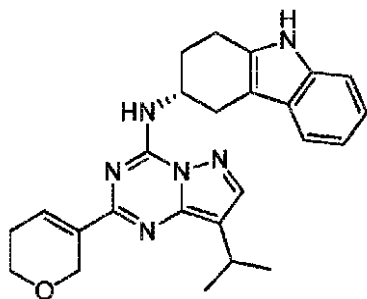


10

20

ステップ1：(3R)-N-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 1 2 6】



30

【0 2 5 1】

1,4-ジオキサン(2 mL)および H_2O (0.5 mL)中の(3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(100 mg、258.88 μmol 、1当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (18.94 mg、25.89 μmol 、0.1当量)および Cs_2CO_3 (253.04 mg、776.64 μmol 、3当量)の懸濁液に、2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(108.77 mg、517.76 μmol 、2当量)を添加した。混合物を、マイクロ波下で110℃において0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、水(10 mL)を添加し、 $EtOAc$ (30 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(純粋なPE~PE/ $EtOAc = 3/1$ 、TLC: PE/ $EtOAc = 3/1$ 、 $R_f = 0.45$)により精製して、(3R)-N-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(90 mg、189.02 μmol 、収率73.0%、純度90.0%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.81

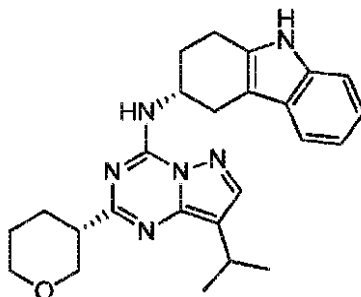
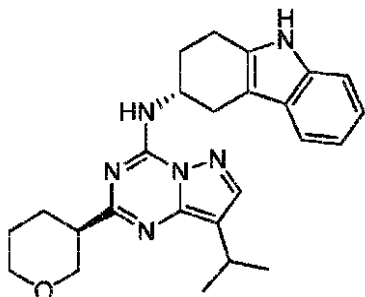
40

50

(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 5.3, 15.5$ Hz, 1H), 3.18 (td, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 7.3, 15.7$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H); E S - L C M S m/z 429.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ2: (3R)-N-(8-イソプロピル-2-テトラヒドロピラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-15a)および(3R)-N-[8-イソプロピル-2-[(3R)-テトラヒドロピラン-3-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-15b)

【化127】



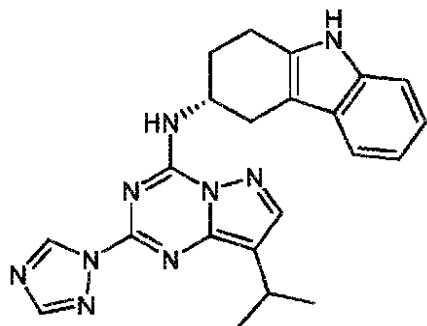
MeOH (3 mL) および EtOAc (3 mL) 中の (3R)-N-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (70 mg、147.01 μmol 、1 当量) の溶液に、Pd/C (40 mg、147.01 μmol 、純度 10%、1.00 当量) を添加した。懸濁液を真空中で脱気し、 H_2 で数回バージした。混合物を、 H_2 (15 psi) 下で 20 $^{\circ}\text{C}$ において 1 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残留物を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm、10 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 45% ~ 45%) によりさらに分離して、ピーク 1 および ピーク 2 を得た。これらのピーク的一方を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを MeCN (30 mL) および $H_2\text{O}$ (10 mL) に溶解させ、次いで凍結乾燥して、エナンチオマー (20.33 mg、45.85 μmol 、収率 18.3%、純度 97.1%。SFC: $R_t = 1.734$ 分、 $ee = 100\%$ 。 $[\alpha]^{24.5}_D = -7.141$ 、THF、 $c = 0.080$ g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 5.1, 15.2$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H), 2.35-2.18 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); E S - L C M S m/z 431.3 $[M+H]^+$ 。これらのピーク他方を、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを MeCN (30 mL) および $H_2\text{O}$ (10 mL) に溶解させ、次いで凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (22.05 mg、51.05 μmol 、収率 20.4%、純度 99.7%。SFC: $R_t = 2.283$ 分、 $ee = 100\%$ 。 $[\alpha]^{24.6}_D = -22.626$ 、THF、 $c = 0.082$ g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.48 (dt, $J = 3.5, 10.8$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 5.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.04-2.84 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz

, 6H); ES-LCMS m/z 431.3 $[M+H]^+$ 。

(実施例17)

化合物I-16の合成

【化128】

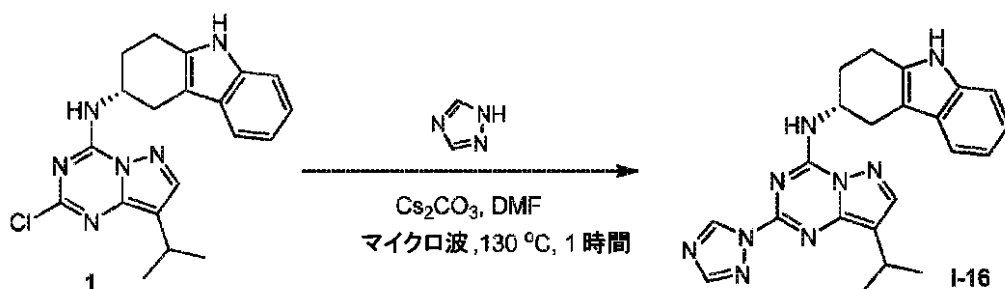


I-16

10

合成スキーム

【化129】

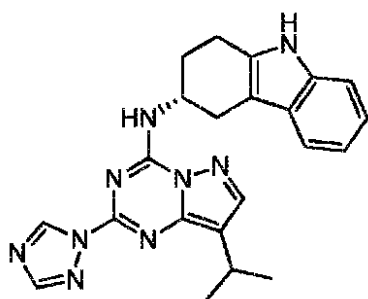


20

ステップ1: (3R)-N-[8-イソプロピル-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-16)

【化130】

30



【0252】

攪拌したDMF (3 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (70 mg、182.69 μmol 、1当量) の溶液に、 Cs_2CO_3 (178.57 mg、548.06 μmol 、3当量) および 1H-1,2,4-トリアゾール (126.17 mg、1.83 mmol、10当量) を添加した。反応混合物を、マイクロ波下で130 °Cにおいて1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、1N HCl水溶液によりpHを7~8に調整し、MeOH (2 mL) で希釈して、分取HPLC (HCl条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 58%~78%、8分) により精製して、残留物を得、これを分取HPLC (HCl条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN];

40

50

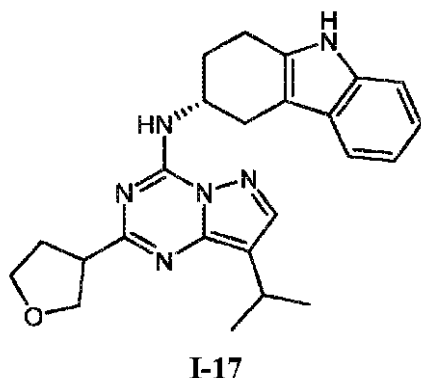
B % : 58 % ~ 78 %、8分) により再精製して、残留 DMSO を除去した。所望の画分を凍結乾燥して、(3R)-N-[8-イソプロピル-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (24.31 mg、52.79 μmol 、収率 28.9%、純度 97.7%、HCl、 $[\alpha]^{25}_D = +15.468$ 、MeOH、 $c = 0.053 \text{ g}/100 \text{ mL}$) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H); ESI-MS m/z 414.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

(実施例 18)

化合物 I-17 の合成

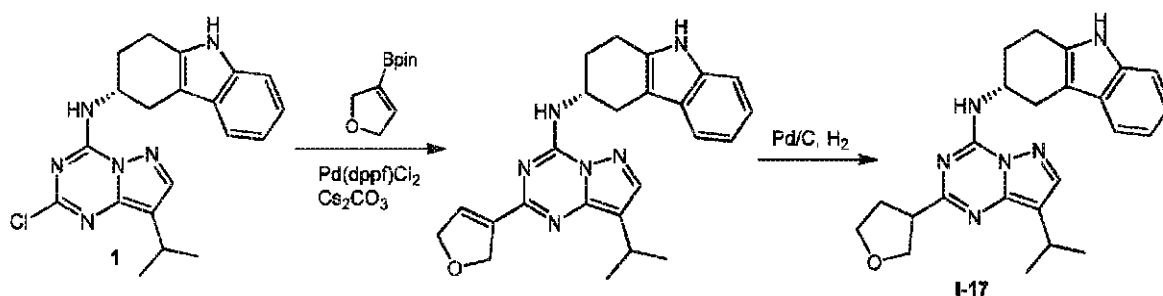
【化 131】



20

合成スキーム

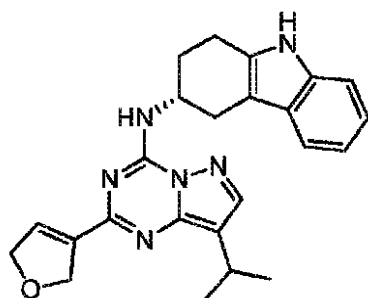
【化 132】



30

ステップ 1: (3R)-N-[2-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 133】



40

【0253】

1,4-ジオキサン (3 mL) および H_2O (1 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)

50

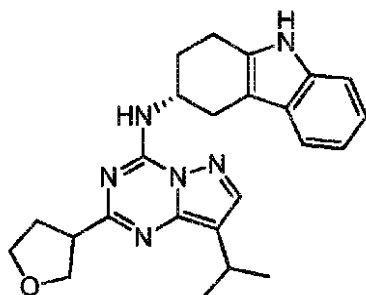
-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (200 mg、517.76 μmol 、1当量)、2-(2, 5-ジヒドロフラン-3-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (203.01 mg、1.04 mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂ (37.88 mg、51.78 μmol 、0.1当量) および Cs₂CO₃ (506.09 mg、1.55 mmol、3当量) を、マイクロ波管中に入れ、次いで N₂ で1分間パージした。密封管を、マイクロ波 (1 bar) 下で 110 °C において1時間加熱した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (純粋な PE ~ PE/EtOAc = 3/1、TLC : PE/EtOAc = 3/1、R_f = 0.40) により精製して、(3R)-N-[2-(2, 5-ジヒドロフラン-3-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (90 mg、214.31 μmol 、収率 41.4%、純度 98.7%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 2.1, 5.0 Hz, 2H), 4.91 (dt, J = 1.9, 5.0 Hz, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 5.0, 15.6 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 415.2 [M+H]⁺。

10

ステップ 2: (3R)-N-(8-イソプロピル-2-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-17)

20

【化 134】



30

【0254】

MeOH (10 mL) および EtOAc (10 mL) 中の (3R)-N-[2-(2, 5-ジヒドロフラン-3-イル)-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (80 mg、190.49 μmol 、1当量) および NH₃ · H₂O (23.85 mg、190.49 μmol 、26.20 μL 、純度 28%、1当量) の混合物に、Pd/C (120 mg、純度 10%) を添加した。反応混合物を、H₂ 雰囲気 (15 psi) 下で 25 °C において1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150 * 2.5 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 55% ~ 85%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-(8-イソプロピル-2-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (29.14 mg、63.50 μmol 、収率 33.3%、純度 98.7%、HCl、[α]_D²⁵ = +14.485 (MeOH、c = 0.095 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 4.9, 8.7 Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3

40

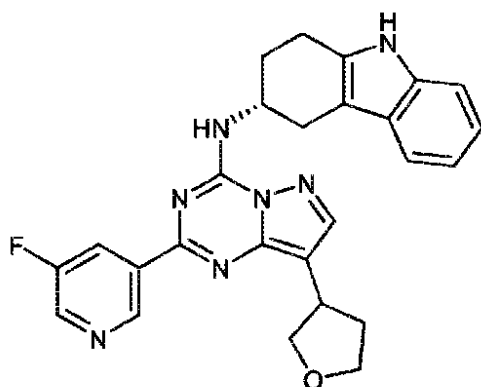
50

.19-3.01 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 417.2 [M+H]⁺。

(実施例 19)

化合物 I-18 の合成

【化 135】

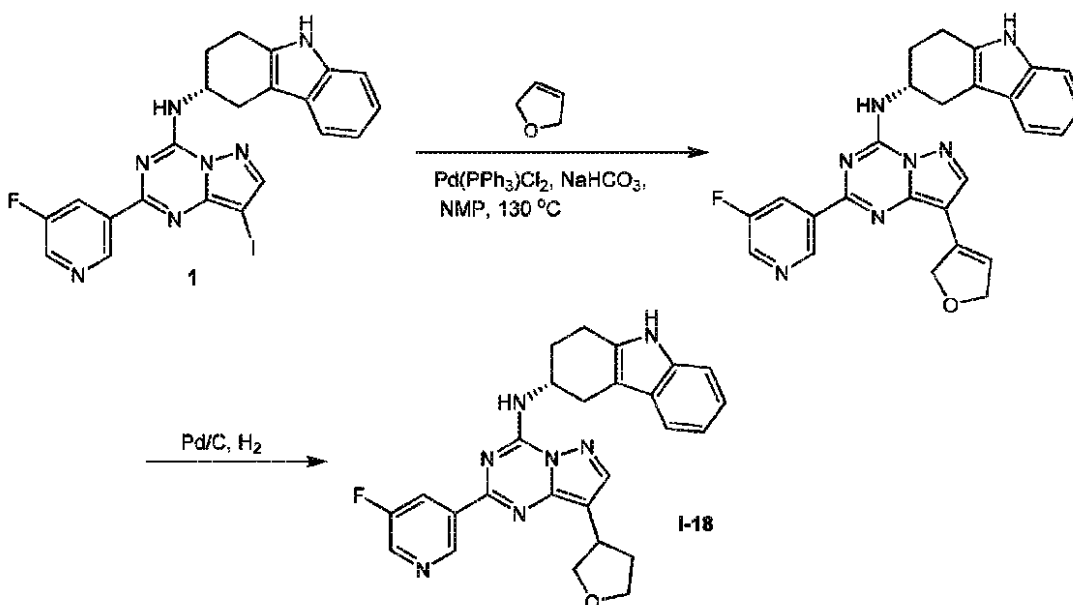


I-18

10

合成スキーム

【化 136】

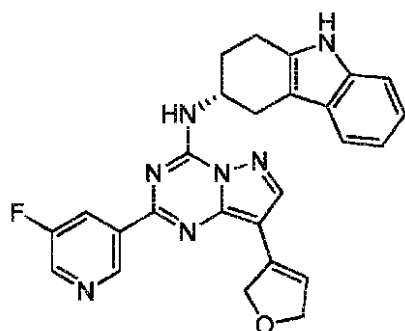


20

30

ステップ 1: (3R)-N-[8-(2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 137】



40

【0255】

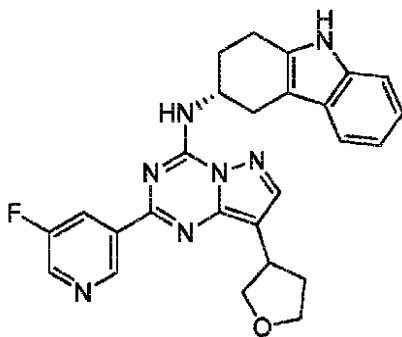
NMP (1 mL) 中の (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨ

50

ードーピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(150mg、265.55 μ mol、1当量)、2, 5-ジヒドロフラン(18.61mg、265.55 μ mol、20.08 μ L、1当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(18.64mg、26.56 μ mol、0.1当量)、NaHCO₃(37.93mg、451.44 μ mol、17.56 μ L、1.7当量)の混合物を、N₂(1bar)下で130℃において2時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、PE/EtOAc=10/1~1/1、TLC:PE/EtOAc=3/1、R_f=0.46)により精製して、(3R)-N-[8-(2, 5-ジヒドロフラン-3-イル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(50mg、粗製)を黄色固体として得た。ES-LCMS m/z 468.2 [M+H]⁺。

ステップ2: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-18)

【化138】



【0256】

THF(10mL)中の(3R)-N-[8-(2, 5-ジヒドロフラン-3-イル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(22.50mg、48.13 μ mol、1当量)およびPd/C(0.05mg、純度10%)の混合物を、H₂(15psi)下で25℃において0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Agela ASB 150×25mm×5 μ m;移動相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:60%~90%、8分)により精製して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-テトラヒドロフラン-3-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(15.53mg、33.08 μ mol、収率68.73%、純度100%、[α]_D²⁶=+12.889(MeOH、c=0.104g/100mL))を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (br s, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H); ES-LCMS m/z 470.3 [M+H]⁺。

(実施例20)

化合物I-19の合成

10

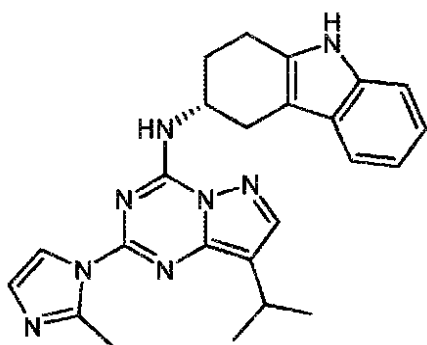
20

30

40

50

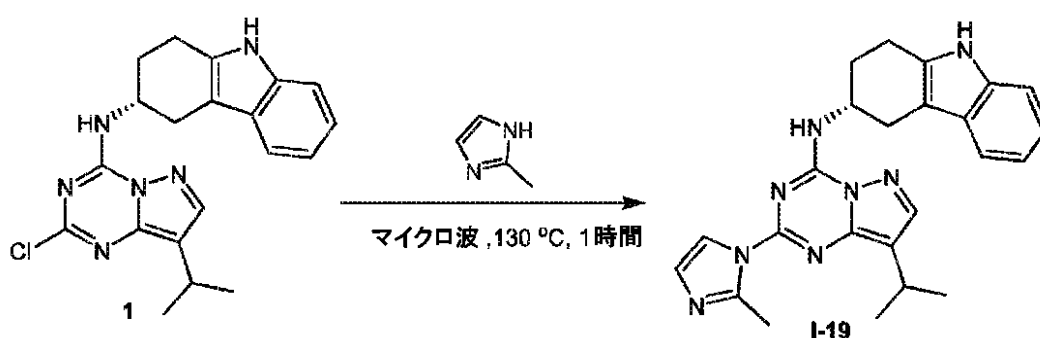
【化 1 3 9】

**I-19**

10

合成スキーム

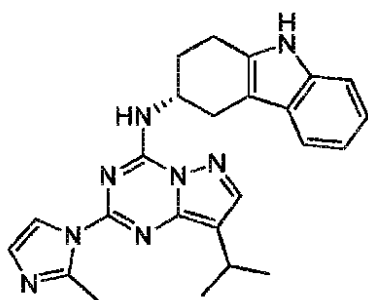
【化 1 4 0】



20

ステップ1：(3R)-N-[8-イソプロピル-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-19)

【化 1 4 1】



30

【0 2 5 7】

DMF (3 mL) 中の(3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(90 mg、234.88 μmol 、1当量)および2-メチル-1H-イミダゾール(192.85 mg、2.35 mmol、10当量)の溶液に、 N_2 雰囲気下で Cs_2CO_3 (229.59 mg、704.64 μmol 、3当量)を添加した。混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、マイクロ波下で130 °Cにおいて1時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH (5 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (HCl条件；カラム：YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μm ；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：20%~84%、7分)により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、(3R)-N-[8-イソプロピル-2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(54 mg、116.64 μmol 、収率49.6%、純度1

40

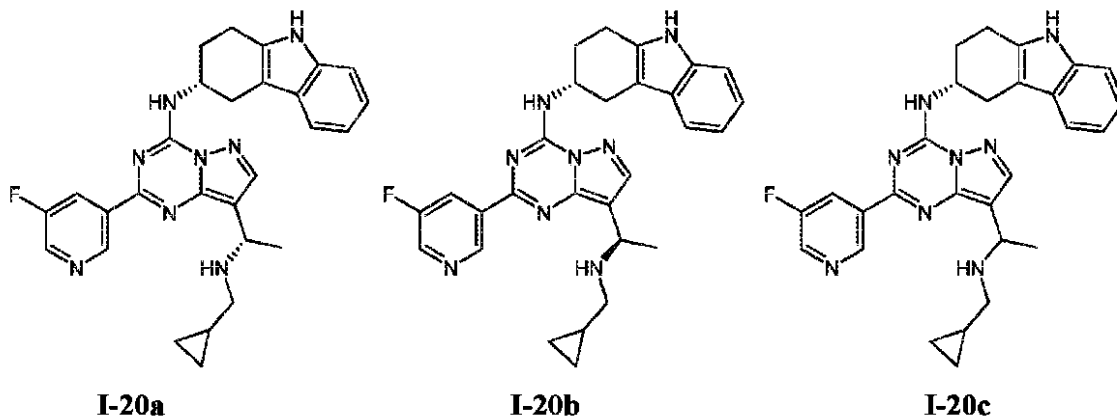
50

00.0%、HCl、 $[\alpha]^{24.2}_{\text{D}} = +19.276$ 、(MeOH、 $c = 0.101 \text{ g}/100 \text{ mL}$))を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.08(s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.27(d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06-2.88 (m, 3H), 2.43-2.19 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H); E S-LCMS m/z 427.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例 21)

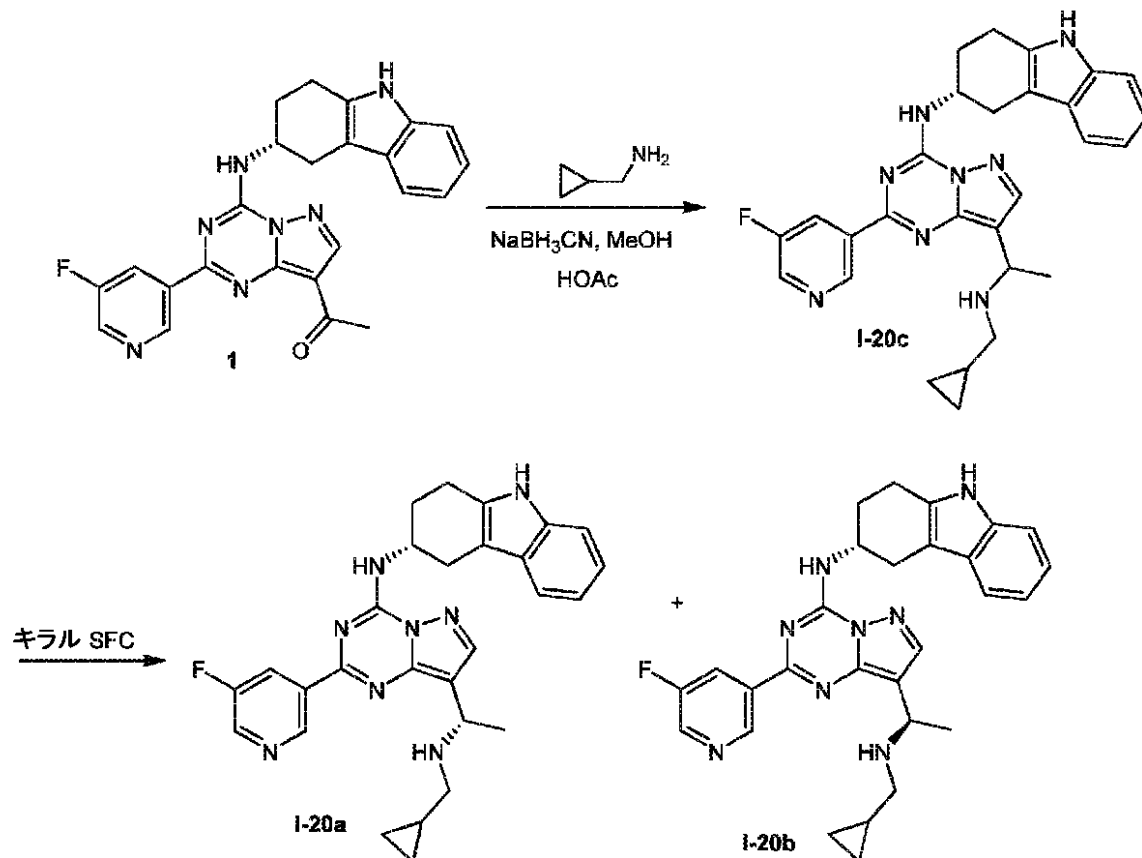
化合物 I-20a、I-20b および I-20c の合成

【化 142】



合成スキーム

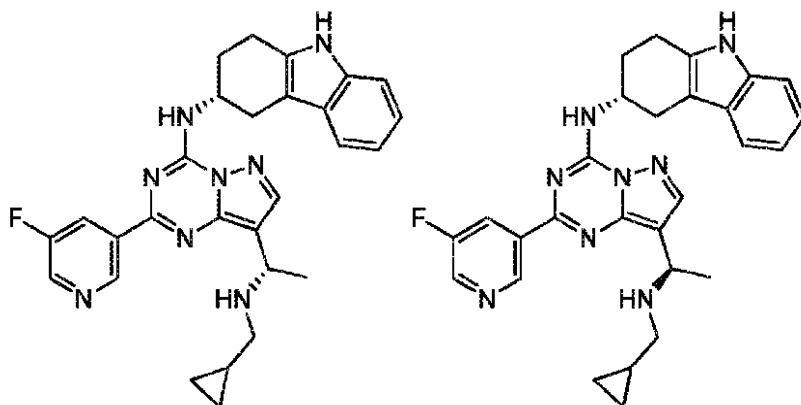
【化 143】



ステップ1: (3R)-N-[8-[(1S)-1-(シクロプロピルメチルアミノ)エチル]-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-20a) および (3R)-N-[8-[(1R)-1-(シクロプロピルメチル

アミノ) エチル] - 2 - (5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-20b)

【化144】



10

【0258】

THF (20 mL) 中の 1 - [2 - (5-フルオロ-3-ピリジル) - 4 - [[(3R) - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノン (200 mg、453.04 μ mol、1 当量)、シクロプロピルメタンアミン (161.10 mg、2.27 mmol、5 当量) および Ti (i-PrO)₄ (386.28 mg、1.36 mmol、401.13 μ L、3 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回パージし、次いで混合物を、N₂ 雰囲気下で 90 °C において 12 時間攪拌した。NaBH₄ (68.56 mg、1.81 mmol、4 当量) を、前述の混合物に添加した。混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (EtOAc/MeOH = 5/2、TLC: EtOAc/MeOH = 5/1、R_f = 0.40) により精製して、残留物を得、これを SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm、5 μ m); 移動相: [0.1% NH₃ H₂O EtOH]; B%: 40% ~ 40%) により分離した。分離後の溶液を濃縮して、粗製生成物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 35% ~ 65%、10 分) により 2 回精製し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (31.88 mg、55.98 μ mol、収率 12.3%、純度 100.0%、2 HCl、SFC: R_t = 4.583 分、e e = 99.4% および $[\alpha]^{25}_D = +11.005$ 、MeOH、c = 0.049 g/100 mL) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.77-8.66 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.14-2.89 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 7.9, 13.1 Hz, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 1H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H); ES-MS m/z 426.2 [M - C₄H₈NH]⁺。また他方のエナンチオマー (29.55 mg、51.89 μ mol、収率 11.4%、純度 100.0%、2 HCl、SFC: R_t = 4.980 分、e e = 96.9% および $[\alpha]^{25}_D = +39.076$ 、MeOH、c = 0.050 g/100 mL) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.73 (td, J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 7.9, 12.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.86 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H); ES-MS m/z 426.2

20

30

40

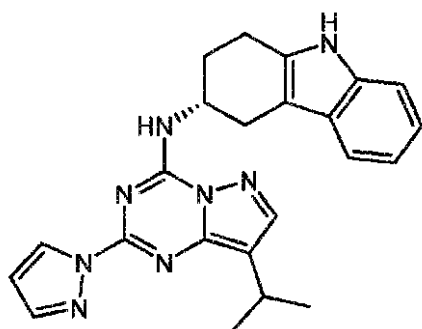
50

6. 2 $[M-C_4H_8NH]^+$ 。

(実施例 22)

化合物 I-21 の合成

【化 145】

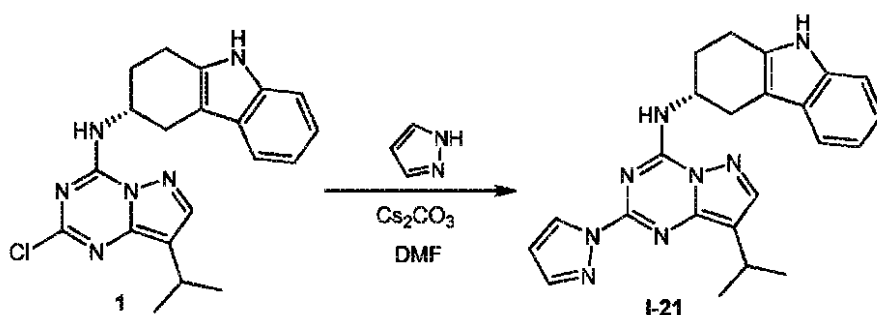


I-21

10

合成スキーム

【化 146】

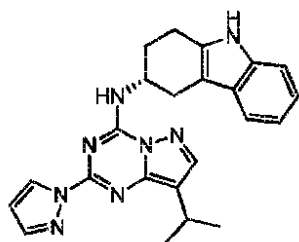


20

ステップ 1：(3R)-N-(8-イソプロピル-2-ピラゾール-1-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-21)

【化 147】

30



DMF (3 mL) 中の (3R)-N-(2-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (70 mg、182.69 μmol、1 当量) の溶液に、1H-ピラゾール (124.37 mg、1.83 mmol、10 当量) および Cs_2CO_3 (178.57 mg、548.06 μmol、3 当量) を添加した。混合物を、マイクロ波 (1 bar) 下で 130 °C において 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム：Agela ASB 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相：[水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 60% ~ 90%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-(8-イソプロピル-2-ピラゾール-1-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (30 mg、66.82 μmol、収率 36.6%、純度 100%、HCl、 $[\alpha]^{25}_D = +15.272$ 、MeOH、 $c = 0.056$ g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR

40

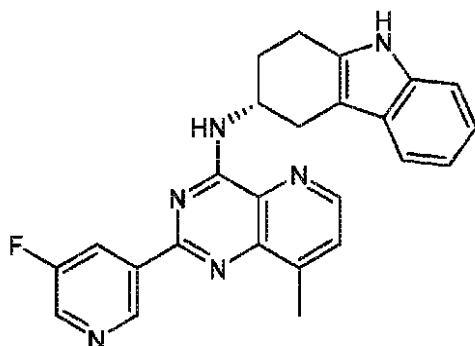
50

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 1.6, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); E S - L C M S m/z 413.2 $[M+H]^+$.

(実施例 23)

化合物 I-22 の合成

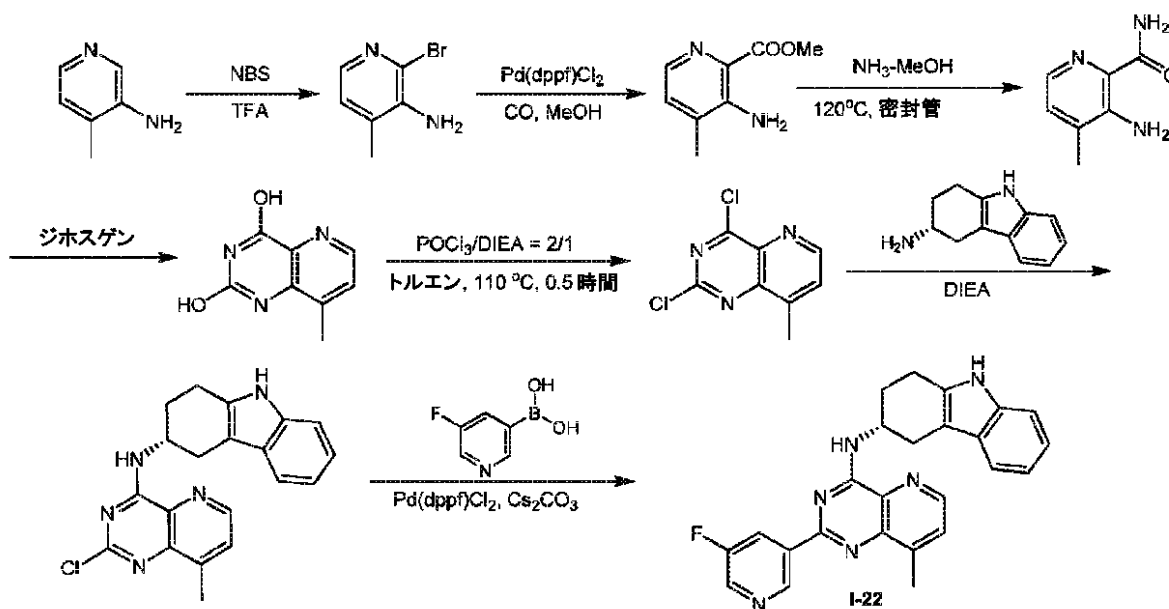
【化 148】



I-22

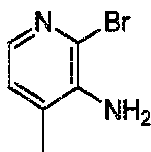
合成スキーム

【化 149】



ステップ 1: 2-ブロモ-4-メチル-ピリジン-3-アミン

【化 150】



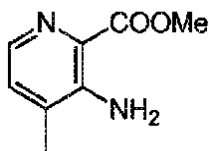
【0259】

攪拌した TFA (40 mL) 中の 4-メチルピリジン-3-アミン (3 g、27.74 mmol、1 当量) の溶液に、NBS (5.43 g、30.52 mmol、1.1 当量) を氷水浴下でゆっくり添加した。反応混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、10 % NaOH 溶液によって pH を 9 に調整し、EtOAc

(100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.45) により精製して、2-ブロモ-4-メチル-ピリジン-3-アミン (2.65 g、14.05 mmol、収率 50.7%、純度 99.2%) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); ESI-MS m/z 187.0、189.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ2: メチル 3-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキシレート

【化151】



10

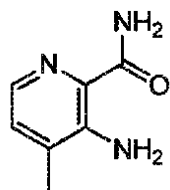
【0260】

撹拌した MeOH (50 mL) 中の 2-ブロモ-4-メチル-ピリジン-3-アミン (2.67 g、14.17 mmol、1当量) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (1.04 g、1.42 mmol、0.1当量) および Et_3N (7.17 g、70.84 mmol、9.86 mL、5当量) を添加した。反応混合物を脱気し、CO で 3 回バージし、CO 雰囲気 (50 psi) 下で 60 °C において 48 時間撹拌した。TLC (PE/EtOAc = 100/1、 R_f = 0.30) は、出発材料が完全に消費され、1つの新しいスポットが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.30) により精製して、メチル 3-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキシレート (2.25 g、13.54 mmol、収率 95.6%、純度 100.0%) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

20

ステップ3: 3-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化152】



30

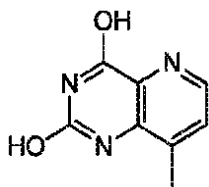
【0261】

メチル 3-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキシレート (500 mg、3.01 mmol、1当量) および NH_3 (MeOH 中 7M、20 mL、46.53 当量) の混合物を、100 mL の密封管中、125 °C で 12 時間撹拌した。混合物を濃縮して、3-アミノ-4-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (450 mg、2.98 mmol、収率 98.9%、純度 100.0%) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); ESI-MS m/z 152.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

ステップ4: 8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール

【化 1 5 3】

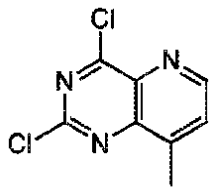


【0 2 6 2】

10
 20
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320
 3330
 3340
 3350
 3360
 3370
 3380
 3390
 3400
 3410
 3420
 3430
 3440
 3450
 3460
 3470
 3480
 3490
 3500
 3510
 3520
 3530
 3540
 3550
 3560
 3570
 3580
 3590
 3600
 3610
 3620
 3630
 3640
 3650
 3660
 3670
 3680
 3690
 3700
 3710
 3720
 3730
 3740
 3750
 3760
 3770
 3780
 3790
 3800
 3810
 3820
 3830
 3840
 3850
 3860
 3870
 3880
 3890
 3900
 3910
 3920
 3930
 3940
 3950
 3960
 3970
 3980
 3990
 4000
 4010
 4020
 4030
 4040
 4050
 4060
 4070
 4080
 4090
 4100
 4110
 4120
 4130
 4140
 4150
 4160
 4170
 4180
 4190
 4200
 4210
 4220
 4230
 4240
 4250
 4260
 4270
 4280
 4290
 4300
 4310
 4320
 4330
 4340
 4350
 4360
 4370
 4380
 4390
 4400
 4410
 4420
 4430
 4440
 4450
 4460
 4470
 4480
 4490
 4500
 4510
 4520
 4530
 4540
 4550
 4560
 4570
 4580
 4590
 4600
 4610
 4620
 4630
 4640
 4650
 4660
 4670
 4680
 4690
 4700
 4710
 4720
 4730
 4740
 4750
 4760
 4770
 4780
 4790
 4800
 4810
 4820
 4830
 4840
 4850
 4860
 4870
 4880
 4890
 4900
 4910
 4920
 4930
 4940
 4950
 4960
 4970
 4980
 4990
 5000
 5010
 5020
 5030
 5040
 5050
 5060
 5070
 5080
 5090
 5100
 5110
 5120
 5130
 5140
 5150
 5160
 5170
 5180
 5190
 5200
 5210
 5220
 5230
 5240
 5250
 5260
 5270
 5280
 5290
 5300
 5310
 5320
 5330
 5340
 5350
 5360
 5370
 5380
 5390
 5400
 5410
 5420
 5430
 5440
 5450
 5460
 5470
 5480
 5490
 5500
 5510
 5520
 5530
 5540
 5550
 5560
 5570
 5580
 5590
 5600
 5610
 5620
 5630
 5640
 5650
 5660
 5670
 5680
 5690
 5700
 5710
 5720
 5730
 5740
 5750
 5760
 5770
 5780
 5790
 5800
 5810
 5820
 5830
 5840
 5850
 5860
 5870
 5880
 5890
 5900
 5910
 5920
 5930
 5940
 5950
 5960
 5970
 5980
 5990
 6000
 6010
 6020
 6030
 6040
 6050
 6060
 6070
 6080
 6090
 6100
 6110
 6120
 6130
 6140
 6150
 6160
 6170
 6180
 6190
 6200
 6210
 6220
 6230
 6240
 6250
 6260
 6270
 6280
 6290
 6300
 6310
 6320
 6330
 6340
 6350
 6360
 6370
 6380
 6390
 6400
 6410
 6420
 6430
 6440
 6450
 6460
 6470
 6480
 6490
 6500
 6510
 6520
 6530
 6540
 6550
 6560
 6570
 6580
 6590
 6600
 6610
 6620
 6630
 6640
 6650
 6660
 6670
 6680
 6690
 6700
 6710
 6720
 6730
 6740
 6750
 6760
 6770
 6780
 6790
 6800
 6810
 6820
 6830
 6840
 6850
 6860
 6870
 6880
 6890
 6900
 6910
 6920
 6930
 6940
 6950
 6960
 6970
 6980
 6990
 7000
 7010
 7020
 7030
 7040
 7050
 7060
 7070
 7080
 7090
 7100
 7110
 7120
 7130
 7140
 7150
 7160
 7170
 7180
 7190
 7200
 7210
 7220
 7230
 7240
 7250
 7260
 7270
 7280
 7290
 7300
 7310
 7320
 7330
 7340
 7350
 7360
 7370
 7380
 7390
 7400
 7410
 7420
 7430
 7440
 7450
 7460
 7470
 7480
 7490
 7500
 7510
 7520
 7530
 7540
 7550
 7560
 7570
 7580
 7590
 7600
 7610
 7620
 7630
 7640
 7650
 7660
 7670
 7680
 7690
 7700
 7710
 7720
 7730
 7740
 7750
 7760
 7770
 7780
 7790
 7800
 7810
 7820
 7830
 7840
 7850
 7860
 7870
 7880
 7890
 7900
 7910
 7920
 7930
 7940
 7950
 7960
 7970
 7980
 7990
 8000
 8010
 8020
 8030
 8040
 8050
 8060
 8070
 8080
 8090
 8100
 8110
 8120
 8130
 8140
 8150
 8160
 8170
 8180
 8190
 8200
 8210
 8220
 8230
 8240
 8250
 8260
 8270
 8280
 8290
 8300
 8310
 8320
 8330
 8340
 8350
 8360
 8370
 8380
 8390
 8400
 8410
 8420
 8430
 8440
 8450
 8460
 8470
 8480
 8490
 8500
 8510
 8520
 8530
 8540
 8550
 8560
 8570
 8580
 8590
 8600
 8610
 8620
 8630
 8640
 8650
 8660
 8670
 8680
 8690
 8700
 8710
 8720
 8730
 8740
 8750
 8760
 8770
 8780
 8790
 8800
 8810
 8820
 8830
 8840
 8850
 8860
 8870
 8880
 8890
 8900
 8910
 8920
 8930
 8940
 8950
 8960
 8970
 8980
 8990
 9000
 9010
 9020
 9030
 9040
 9050
 9060
 9070
 9080
 9090
 9100
 9110
 9120
 9130
 9140
 9150
 9160
 9170
 9180
 9190
 9200
 9210
 9220
 9230
 9240
 9250
 9260
 9270
 9280
 9290
 9300
 9310
 9320
 9330
 9340
 9350
 9360
 9370
 9380
 9390
 9400
 9410
 9420
 9430
 9440
 9450
 9460
 9470
 9480
 9490
 9500
 9510
 9520
 9530
 9540
 9550
 9560
 9570
 9580
 9590
 9600
 9610
 9620
 9630
 9640
 9650
 9660
 9670
 9680
 9690
 9700
 9710
 9720
 9730
 9740
 9750
 9760
 9770
 9780
 9790
 9800
 9810
 9820
 9830
 9840
 9850
 9860
 9870
 9880
 9890
 9900
 9910
 9920
 9930
 9940
 9950
 9960
 9970
 9980
 9990
 10000

ステップ5：2, 4-ジクロロ-8-メチル-ピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化 1 5 4】



【0 2 6 3】

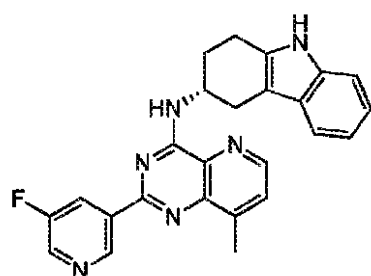
10
 20
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320
 3330

mol、0.58当量)を添加した。反応混合物を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=100/1~2/1、TLC:PE/EtOAc=3/1、 R_f =0.35)により精製して、(3R)-N-(2-クロロ-8-メチル-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(150mg、318.68 μ mol、収率28.4%、純度77.3%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 0.9, 4.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.02-2.81 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 2H); ES-MS m/z 364.1, 366.1 [M+H]⁺。

10

ステップ7: 2,4-ジクロロ-8-メチル-ピリド[3,2-d]ピリミジン(I-22)

【化156】



20

【0265】

1,4-ジオキサン(3mL)および水(1mL)中の(3R)-N-(2-クロロ-8-メチル-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(75mg、159.34 μ mol、1当量)の溶液に、Cs₂CO₃(155.75mg、478.02 μ mol、3当量)、Pd(dppf)Cl₂(11.66mg、15.93 μ mol、0.1当量)および(5-フルオロ-3-ピリジル)ボロン酸(56.13mg、398.35 μ mol、2.5当量)を添加した。混合物をN₂で3分間バブリングさせ、マイクロ波下で110℃において0.5時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 移動相:[水(0.05% HCl)-ACN]; B%:65%~95%、8分)により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-メチル-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(47.77mg、96.04 μ mol、収率60.3%、純度100.0%、2HCl、 $[\alpha]^{25}_D$ = +15.251、MeOH、 c = 0.113 g/100mL)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.79-8.72 (m, 2H), 8.66(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.44-2.23 (m, 2H); ES-MS m/z 425.3 [M+H]⁺。

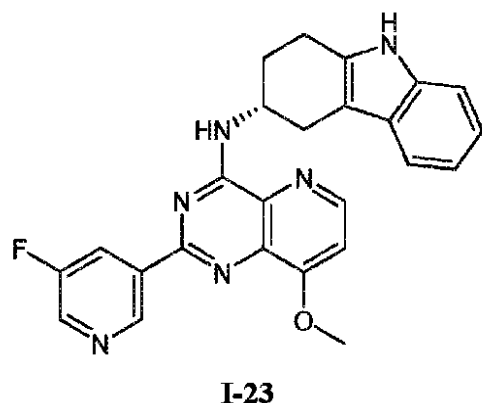
30

40

(実施例24)

化合物I-23の合成

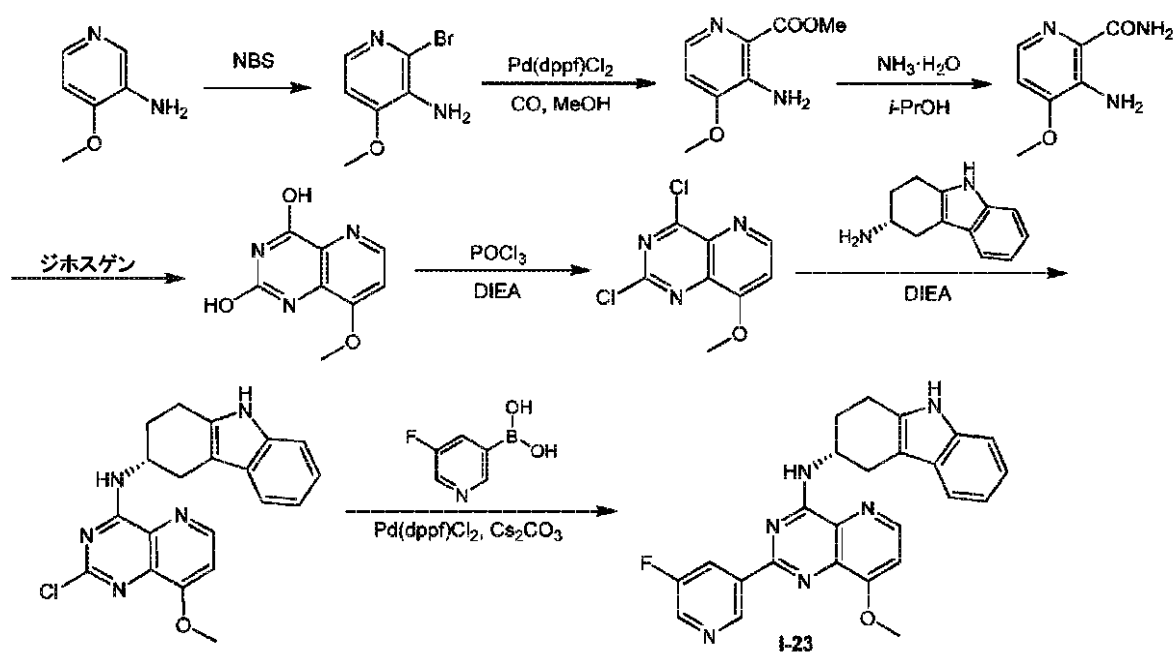
【化 1 5 7】



10

合成スキーム

【化 1 5 8】

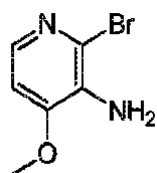


20

30

ステップ 1：2-ブロモ-4-メトキシピリジン-3-アミン

【化 1 5 9】



40

【0 2 6 6】

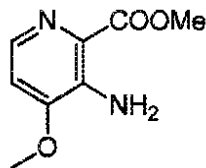
TFA (100 mL) 中の 4-メトキシピリジン-3-アミン (9 g、72.50 mmol、1 当量) の溶液を、氷浴温度で攪拌し、NBS (14.19 g、79.75 mmol、1.1 当量) をいくつかのバッチで添加した。混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを水で希釈し、次いで pH = 8 になるまで NaHCO₃ 水溶液を前述の溶液に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC : PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.4) により精製して、2-ブロモ-

50

4-メトキシピリジン-3-アミン (12 g、59.10 mmol、収率 81.5%、純度 100.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); ES-LCMS m/z 203.0、205.0 [M+H]⁺。

ステップ 2: メチル 3-アミノ-4-メトキシピリジン-2-カルボキシレート

【化 160】



10

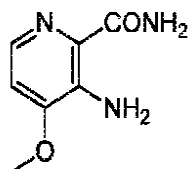
【0267】

MeOH (15 mL) 中の 2-ブロモ-4-メトキシピリジン-3-アミン (6 g、29.55 mmol、1 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (2.16 g、2.96 mmol、0.1 当量) および Et₃N (14.95 g、147.76 mmol、20.57 mL、5 当量) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を脱気し、CO で 3 回パージした。混合物を、CO (50 psi) 下で 60 °C において 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.2) により精製して、メチル 3-アミノ-4-メトキシピリジン-2-カルボキシレート (4.5 g、24.48 mmol、収率 82.8%、純度 99.1%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 3H); ES-LCMS m/z 183.1 [M+H]⁺。

20

ステップ 3: 3-アミノ-4-メトキシピリジン-2-カルボキサミド

【化 161】



30

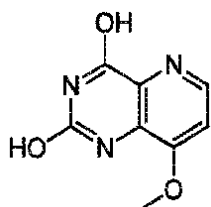
【0268】

NH₃/MeOH (7 M、30 mL) 中のメチル 3-アミノ-4-メトキシピリジン-2-カルボキシレート (1 g、5.49 mmol、1 当量) の溶液を、密封管中、120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、3-アミノ-4-メトキシピリジン-2-カルボキサミド (800 mg、4.76 mmol、収率 86.8%、純度 99.5%) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ES-LCMS m/z 168.1 [M+H]⁺。

40

ステップ 4: N'-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン-4-カルボキサミジン

【化 162】

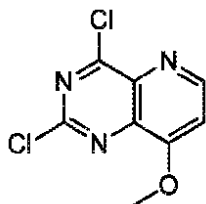


【0269】

50

1, 4-ジオキサン (10 mL) および THF (5 mL) 中の 3-アミノ-4-メトキシ-ピリジン-2-カルボキサミド (500 mg、2.98 mmol、1 当量) の溶液に、ジホスゲン (647.65 mg、3.27 mmol、394.91 μ L、1.1 当量) を添加した。混合物を 40 $^{\circ}$ C で 6 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、8-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (200 mg、783.90 μ mol、収率 26.3%、純度 90.0%、HCl) を灰色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.02 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); ESI-MS m/z 194.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 5: 2, 4-ジクロロ-8-メトキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン
【化 163】

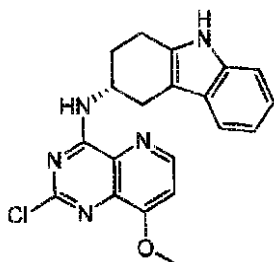


【0270】

トルエン (3 mL) 中の 8-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (160 mg、745.50 μ mol、1 当量) の溶液に、 POCl_3 (1.65 g、10.76 mmol、1 mL、14.43 当量) および DIEA (289.05 mg、2.24 mmol、389.56 μ L、3 当量) を添加した。混合物を 110 $^{\circ}$ C で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2, 4-ジクロロ-8-メトキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン (171.5 mg、粗製) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 230.0、232.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 6: (3R)-N-(2-クロロ-8-メトキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 164】



【0271】

CH_3CN (4 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-8-メトキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン (171.5 mg、745.49 μ mol、1 当量)、(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (145.79 mg、782.76 μ mol、1.05 当量) および DIEA (289.05 mg、2.24 mmol、389.55 μ L、3 当量) の混合物を、脱気し、 N_2 で 3 回バージし、混合物を、 N_2 雰囲気下で 60 $^{\circ}$ C において 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.3) により精製して、(3R)-N-(2-クロロ-8-メトキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (120 mg、291.91 μ mol、収率 39.2%、純度 92.4%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, J

10

20

30

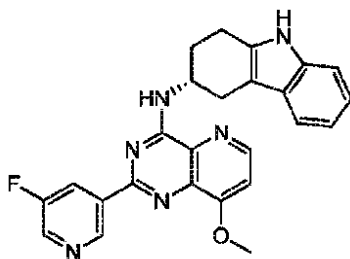
40

50

= 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.02-4.74 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H)) E S - L C M S m/z 380.2、381.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ7：(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-メトキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-23)

【化165】



10

【0272】

(3R)-N-(2-クロロ-8-メトキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (50 mg、121.10 μmol 、1当量)、(5-フルオロ-3-ピリジル) ボロン酸 (20.48 mg、145.32 μmol 、1.2当量)、 Cs_2CO_3 (118.37 mg、363.31 μmol 、3当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.86 mg、12.11 μmol 、0.1当量) を、マイクロ波管中、1, 4-ジオキサン (2 mL) および H_2O (0.5 mL) に入れた。密封管を、マイクロ波下で110℃において0.5時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 55%~85%, 8分;) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-メトキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (25.66 mg、49.98 μmol 、収率41.3%、2 HCl 、 $[\alpha]_D^{25} = +23.669$ 、 MeOH 、 $c = 0.113 \text{ g}/100 \text{ mL}$) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 2H); E S - L C M S m/z 441.2 $[M+H]^+$ 。

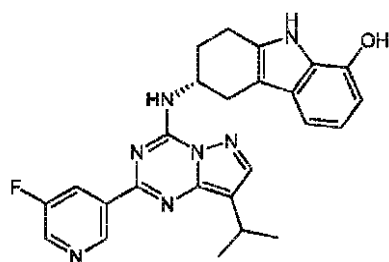
20

30

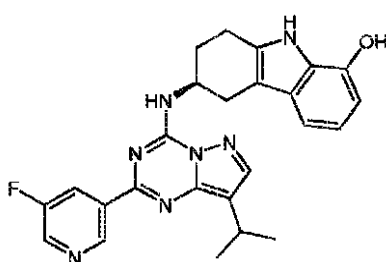
(実施例25)

化合物 I-24a および I-24b の合成

【化166】



I-24a

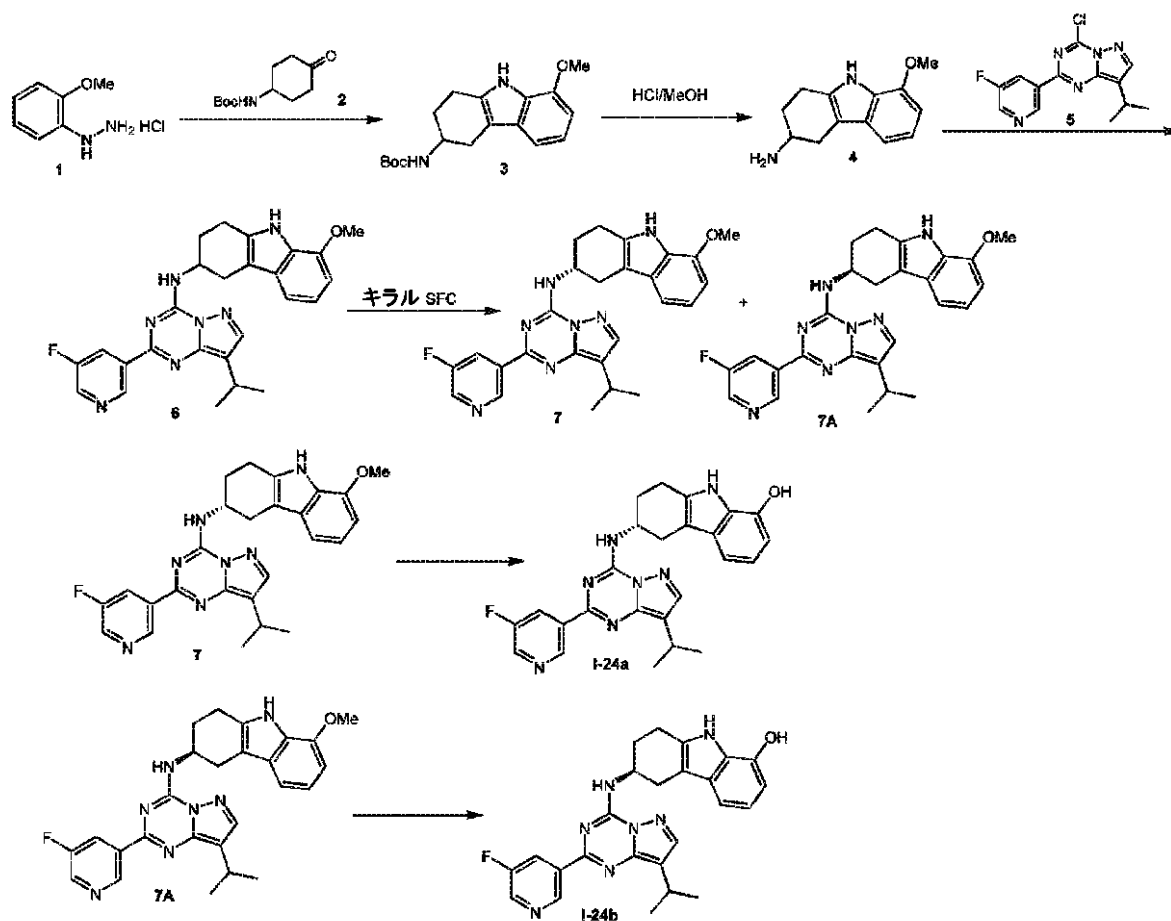


I-24b

40

合成スキーム

【化 1 6 7】

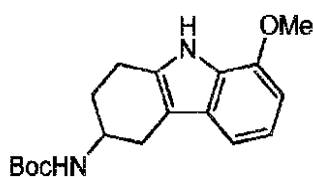


10

20

ステップ1：tert-ブチルN-（8-メトキシ-2，3，4，9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル）カルバメート

【化 1 6 8】



30

【0 2 7 3】

EtOH（30 mL）中の（2-メトキシフェニル）ヒドラジン（1.64 g、9.38 mmol、1当量、HCl）の溶液に、tert-ブチルN-（4-オキシシクロヘキシル）カルバメート（2 g、9.38 mmol、2.00 mL、1当量）を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で70℃において1時間攪拌した。混合物を濃縮し、水（20 mL）を添加し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（純粋なPE～PE/EtOAc＝2/1、TLC：PE/EtOAc＝3/1、R_f＝0.5）上で精製して、tert-ブチルN-（8-メトキシ-2，3，4，9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル）カルバメート（0.6 g、1.71 mmol、収率18.2%、純度90.0%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ppm 7.98（s，1H），7.08-6.98（m，2H），6.62（d，J＝7.3 Hz，1H），4.72（s，1H），4.12（s，1H），3.94（s，3H），3.07（dd，J＝5.1，15.4 Hz，1H），2.83（d，J＝5.6 Hz，2H），2.59（dd，J＝5.7，14.8 Hz，1H），2.17-2.06（m，1H），1.98（d，J＝6.1 Hz，1H），1.45（s，9H）；ES-LCMS m/z 317.2 [M+

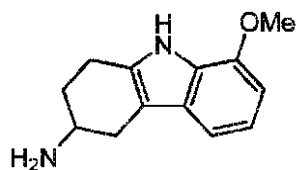
40

50

H]⁺。

ステップ2：8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化169】

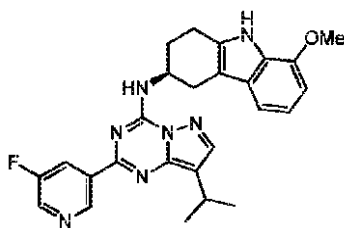
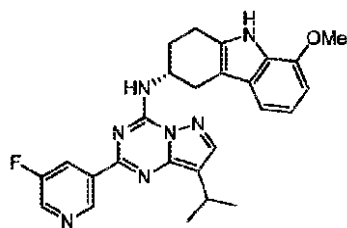


【0274】

HCl (MeOH中4M、5mL)中のtert-ブチルN-(8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)カルバメート(300mg、853.37μmol、1当量)の溶液を、20℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(250mg、778.01μmol、収率91.2%、純度90.0%、2HCl)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.01-6.96 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.17 (dd, J = 5.0, 14.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 8.6, 14.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 3.4, 8.3 Hz, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H); ESI-MS m/z 217.1 [M+H]⁺。

ステップ3：(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミンおよび(3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化170】



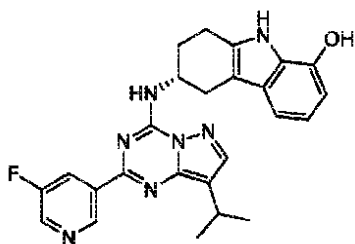
【0275】

ACN(8mL)中の4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン(200mg、667.78μmol、1当量)の溶液に、DIEA(401.50mg、3.11mmol、541.11μL、4.65当量)および8-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(214.58mg、667.78μmol、1当量、2HCl)を添加した。混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、水(20mL)を添加し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、SFC(カラム：DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm、10μm); 移動相：[0.1% NH₃ H₂O MeOH]; B%：35%~35%)によりさらに分離して、ピーク1およびピーク2を得た。これらのピークの一方を濃縮して、中間エナンチオマー(110mg、233.28μmol、収率34.9%、純度100.0%。SFC：R_t = 5.628分、ee = 100%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.75-6.61 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.97

(s, 3H), 3.39-3.21 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 472.2 $[M+H]^+$ 。これらのピークの他方を濃縮して、他方の中間エナンチオマー (100 mg、208.23 μmol 、収率 31.2%、純度 98.2%。S F C : R_t = 4.728 分、 $e e$ = 98.698%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.74-6.58 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.38-3.20 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 472.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ 4 : (6R) - 6 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 1 - オール (I - 24a)

【化 171】



20

【0276】

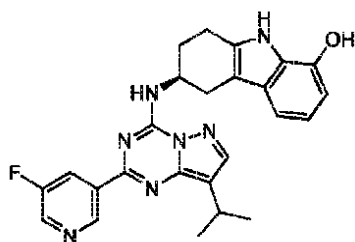
D C M (12 mL) 中の中間エナンチオマーの一方 (105.00 mg、222.68 μmol 、1 当量) の溶液に、 AlCl_3 (890.77 mg、6.68 mmol、365.07 μL 、30 当量) を N_2 雰囲気下で添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 40 °C において 12 時間攪拌した。混合物に水 (40 mL) を添加し、E t O A c (60 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (カラム : A g e l a A S B 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相 : [水 (0.05 % H C l) - A C N] ; B % : 70 % ~ 100 %、8 分) により精製し、凍結乾燥して、エナンチオマー (22.22 mg、41.15 μmol 、収率 18.5%、純度 98.2%、2 H C l、S F C : R_t = 3.727 分、 $e e$ = 99.69%。[α] $^{24.7}_{\text{D}}$ = +8.932、M e O H、 c = 0.054 g / 100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.49-8.35 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 6.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.23 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.11-2.81 (m, 4H), 2.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 458.3 $[M+H]^+$ 。

30

ステップ 5 : (6S) - 6 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 1 - オール (I - 24b)

40

【化 172】



【0277】

D C M (12 mL) 中の他方の中間エナンチオマー (95 mg、197.82 μmol

50

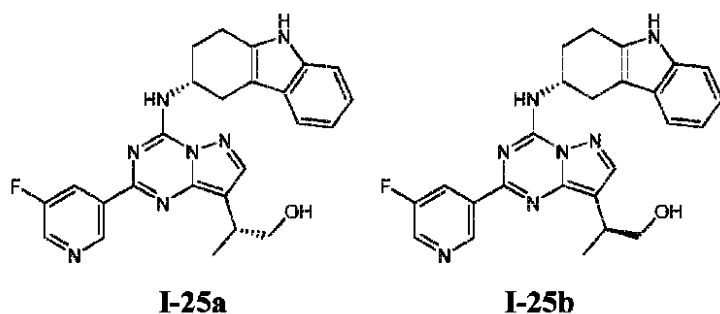
、1当量)の溶液に、 AlCl_3 (791.30mg、5.93mmol、324.30 μL 、30当量)を N_2 雰囲気下で添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で40℃において12時間攪拌した。混合物に水(40mL)を添加し、 EtOAc (60mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム:Agela ASB 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ;移動相:[水(0.05% HCl)- ACN];B%:70%~100%、8分)により精製し、凍結乾燥して、他方のエナンチオマー(21.35mg、40.25 μmol 、収率20.4%、純度100.0%、2 HCl 、SFC:Rt=4.584分、ee=98.126%。 $[\alpha]^{24.7}_{\text{D}}=-56.292$ 、 MeOH 、 $c=0.056\text{g}/100\text{mL}$)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.57 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.70(d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.49-8.35 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.45 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.89-4.73 (m, 1H), 3.23 (td, $J=6.9, 14.0\text{ Hz}$, 1H), 3.11-2.82 (m, 4H), 2.18 (d, $J=3.8\text{ Hz}$, 2H), 1.37 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H); ES-LCMS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

(実施例26)

化合物I-25aおよびI-25bの合成

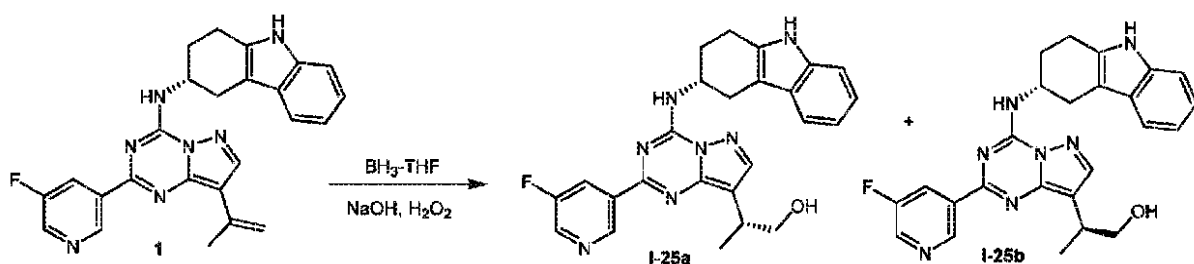
【化173】



20

合成スキーム

【化174】

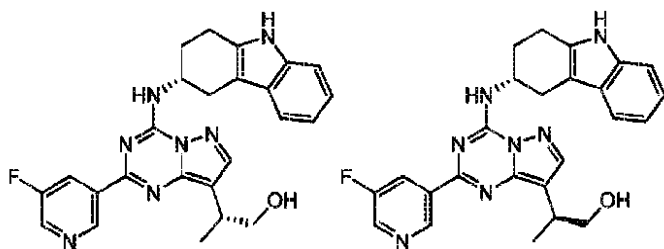


30

ステップ1: (2R)-2-[[2-((5R)-5-(2-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]プロパン-1-オール(I-25a)および(2S)-2-[[2-((5R)-5-(2-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]プロパン-1-オール(I-25b)

40

【化 175】



【0278】

THF (6 mL) 中の (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロペニル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (280 mg、637.11 μmol 、1 当量) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M、1.91 mL、3 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。次いで、 NaOH (1 M、3.65 mL、5.73 当量) および H_2O_2 (4.31 g、38.01 mmol、3.65 mL、純度 30.0%、59.66 当量) を、前述の混合物に添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 mL) の添加によりクエンチし、 EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.35) により精製して、残留物を得、これを SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm、10 μm) ; 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH] ; B% : 50% ~ 50%) により分離し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (38.56 mg、83.95 μmol 、収率 13.18%、純度 99.6%、SFC: R_t = 1.105 分、 ee = 99.0%、 $[\alpha]^{23}_D$ = -49.248、 CHCl_3 、 c = 0.052 g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.57-8.46 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 6.7, 10.6 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。また他方のエナンチオマー (28.99 mg、63.37 μmol 、収率 9.95%、純度 100%、SFC: R_t = 1.388 分、 ee = 99.8%、 $[\alpha]^{24}_D$ = -61.368、 CHCl_3 、 c = 0.052 g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 6.4, 10.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.6, 10.5 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(実施例 27)

化合物 I-26a および I-26b の合成

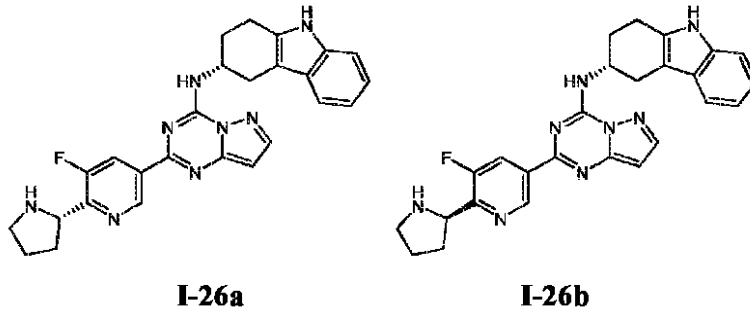
10

20

30

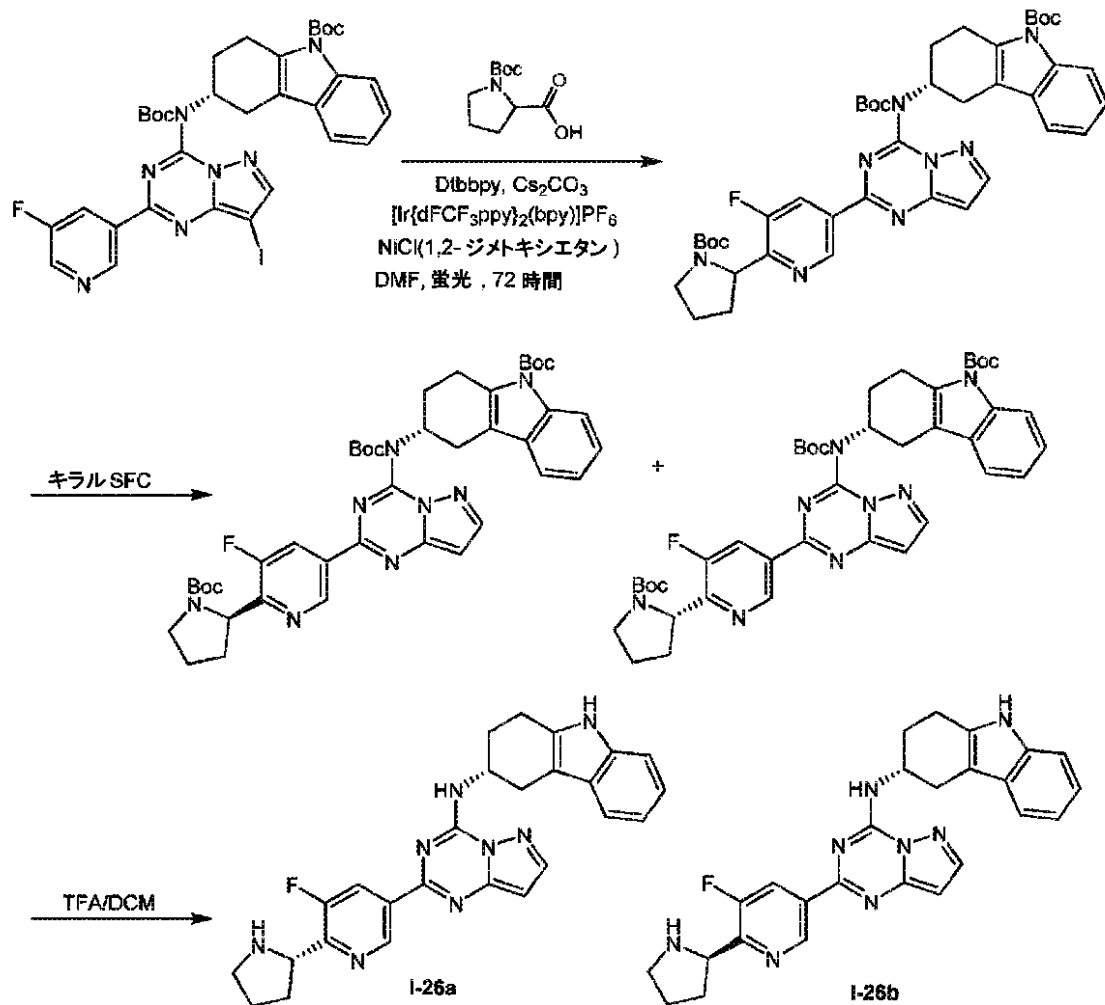
40

【化 1 7 6】



合成スキーム

【化 1 7 7】



ステップ1: tert-ブチル (3R) - 3 - [tert-ブトキシカルボニル - [2 - [6 - [(2S) - 1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン - 2-イル] - 5-フルオロ - 3-ピリジル] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン - 4-イル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール - 9-カルボキシレートおよび tert-ブチル (3R) - 3 - [tert-ブトキシカルボニル - [2 - [6 - [(2R) - 1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン - 2-イル] - 5-フルオロ - 3-ピリジル] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン - 4-イル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール - 9-カルボキシレート

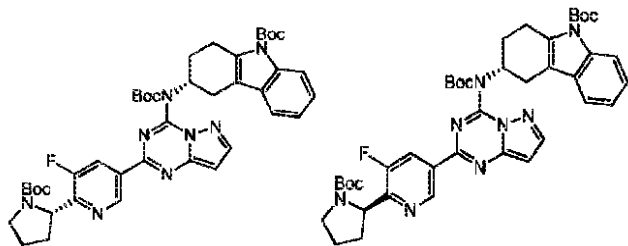
10

20

30

40

【化 178】

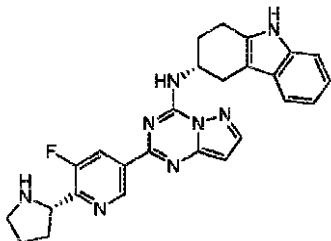


【0279】

ジクロロニックル；1, 2-ジメトキシエタン（11.74 mg、53.42 μmol 、0.1当量）および4-tert-ブチル-2-（4-tert-ブチル-2-ピリジル）ピリジン（14.34 mg、53.42 μmol 、0.1当量）を、DMF（3 mL）に添加した。混合物を、緑色溶液が得られるまで50℃においてN₂雰囲気下で撹拌した。[Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆（5.99 mg、5.34 μmol 、0.01当量）、Cs₂CO₃（348.12 mg、1.07 mmol、2当量）、1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸（1.47 g、6.81 mmol、12.74当量）およびDMF（3 mL）中のtert-ブチル（3R）-3-〔tert-ブトキシカルボニル-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-ヨードピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート（400 mg、534.22 μmol 、1当量）の溶液を、N₂雰囲気下で前述の混合物に添加した。得られた混合物を撹拌し、細長い標準的な72 WのLED電球を用いて25℃で48時間照射した。反応混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、5% LiOH溶液（30 mL×3）で洗浄した。有機層を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=100/1~3/1、TLC：PE/EtOAc=3/1、R_f=0.45）により精製し、SFC（カラム：DAICEL CHIRALPAK IC（250 mm×30 mm、5 μm ）；移動相：〔0.1% NH₃ H₂O EtOH〕；B%：45%~45%）により分離して、中間エナンチオマー（75 mg、86.62 μmol 、収率16.2%、純度88.8%、SFC：R_t=4.012分）を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.44-9.33 (m, 1H), 8.31 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.32-5.13 (m, 1H), 4.99-4.85 (m, 1H), 3.78-3.51 (m, 3H), 3.37-3.12 (m, 3H), 2.50 (td, J=6.2, 12.0 Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.10 (dd, J=6.1, 11.7 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.38 (t, J=9.0 Hz, 9H), 1.35-1.13 (m, 9H)；ES-MS m/z 769.4 [M+H]⁺。他方の中間エナンチオマー（65 mg、69.66 μmol 、収率13.04%、純度82.4%、SFC：R_t=4.590分）を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.45-9.33 (m, 1H), 8.31 (dd, J=1.5, 10.8 Hz, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 3H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.36 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.10 (dd, J=6.2, 11.1 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.38 (t, J=8.6 Hz, 9H), 1.27-1.23 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 5H)；ES-MS m/z 769.4 [M+H]⁺。

ステップ2：（3R）-N-〔2-〔5-フルオロ-6-〔（2S）-ピロリジン-2-イル〕-3-ピリジル〕-8-〔（2R）-ピロリジン-2-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（I-26a）

【化 1 7 9】



【0 2 8 0】

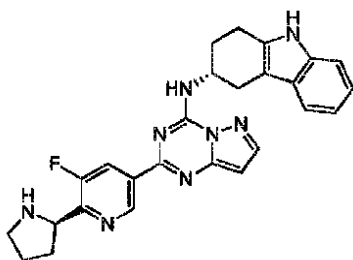
中間エナンチオマーの一方（75 mg、70.99 μmol 、1当量）を、TFA（2 mL）およびDCM（6 mL）の混合物に添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC（HCl条件；カラム：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μm ；移動相：[水（0.05% HCl）-ACN]；B%：25%～55%、10分）により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、エナンチオマー（31.27 mg、48.33 μmol 、収率68.1%、純度100.0%、3 HCl、SFC： R_t = 1.230分、 ee = 99.6%、 $[\alpha]^{25}_D$ = +96.138、MeOH、 c = 0.050 g/100 mL）を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 6.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H)；ES-LCMS m/z 469.2 $[M+H]^+$ 。

10

20

ステップ3：(3R)-N-[2-[5-フルオロ-6-[(2R)-ピロリジン-2-イル]-3-ピリジル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-26b)

【化 1 8 0】



30

【0 2 8 1】

他方の中間エナンチオマー（65 mg、69.66 μmol 、1当量）を、TFA（2 mL）およびDCM（6 mL）に添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC（HCl条件；カラム：YMC-Actus Triart C18 100×30 mm×5 μm ；移動相：[水（0.05% HCl）-ACN]；B%：25%～55%、10分）により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、他方のエナンチオマー（neantiomer）（26.79 mg、46.36 μmol 、収率66.6%、純度100.0%、3 HCl、SFC： R_t = 0.655分、 ee = 100.0%、 $[\alpha]^{25}_D$ = +23.602、MeOH、 c = 0.050 g/100 mL）を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.5, 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 3H)；ES-LCMS m/z 469.2 $[M+H]^+$ 。

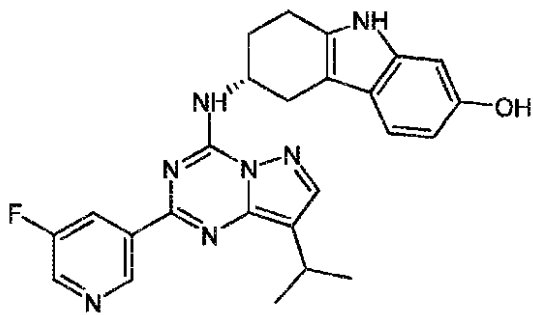
40

50

(実施例 28)

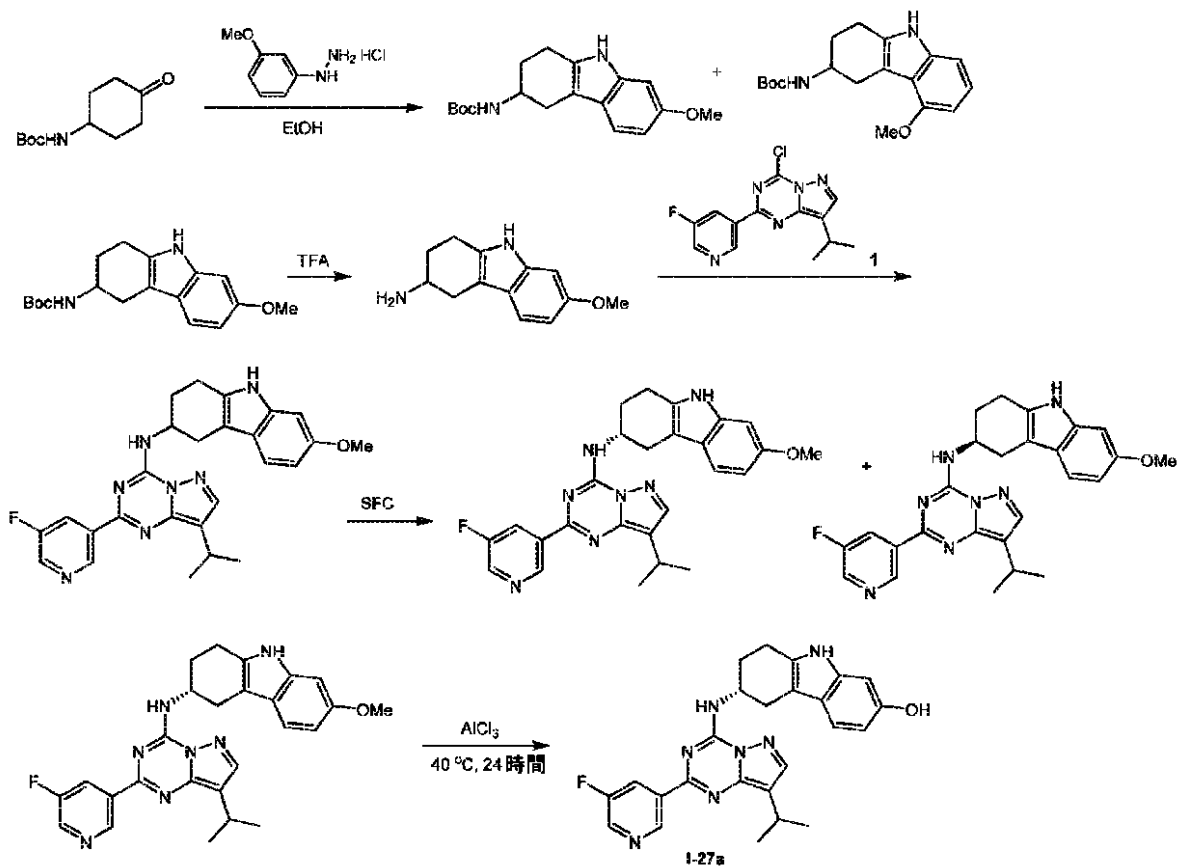
化合物 I-27a の合成

【化 181】

**I-27a**

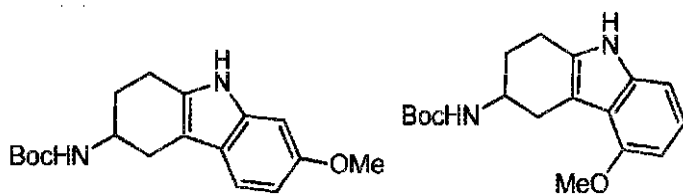
合成スキーム

【化 182】



ステップ1: tert-ブチルN-(5-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)カルバメートおよびtert-ブチルN-(7-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)カルバメート

【化 183】



【0282】

EtOH (40 mL) 中の tert-ブチルN-(4-オキシシクロヘキシル)カルバ

10

20

30

40

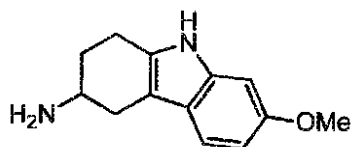
50

メート (2 g、9.38 mmol、2.00 mL、1 当量) および (3-メトキシフェニル) ヒドラジン; 塩酸塩 (1.64 g、9.38 mmol、1 当量) の混合物を、70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (純粋な PE ~ PE/EtOAc = 3/1) により精製して、tert-ブチル N-(5-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (360 mg、1.10 mmol、収率 11.7%、純度 96.5%) を黄色固体として得た (TLC: PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0.40)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 5.3, 16.1 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 9H); ES-MS m/z 261.1 [M-t-Bu+H]⁺。tert-ブチル N-(7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (1.1 g、3.37 mmol、収率 35.9%、純度 96.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 6.8, 15.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); ES-MS m/z 261.2 [M-t-Bu+H]⁺。
ステップ 2: 7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

10

20

【化 184】



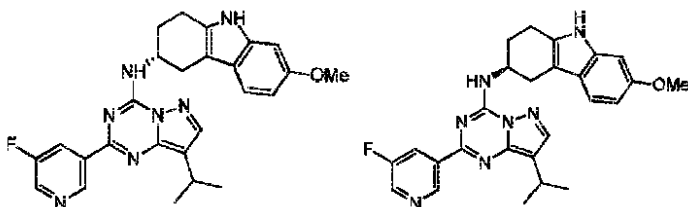
【0283】

DCM (8 mL) 中の tert-ブチル N-(7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (250 mg、765.66 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、35.2 8 当量) を添加した。反応混合物を 20 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (270 mg、735.69 μ mol、収率 96.1%、純度 90.0%、TFA) を黄色油状物として得、これを精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.27-2.04 (m, 3H); ES-MS m/z 217.2 [M+H]⁺。
ステップ 3: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミンおよび (3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

30

40

【化 185】



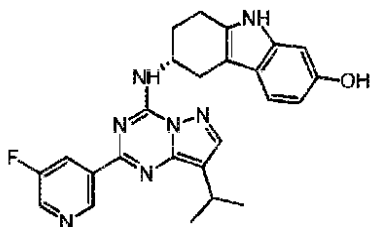
50

【0284】

CH₃CN (20 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(170 mg、513.42 μmol、1 当量)、7-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(230.65 mg、628.48 μmol、1.22 当量、TFA) および DIEA (265.42 mg、2.05 mmol、357.71 μL、4 当量) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1~2/1、TLC: PE/EtOAc=3/1、R_f=0.2)により精製し、次いでキラルSFC(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% NH₃ H₂O IPA]; B%: 40%~40%)により分離して、ピーク1である(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-7-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(70 mg、139.55 μmol、収率27.2%、純度94.0%、SFC: R_t=2.566分)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 472.3 [M+H]⁺。ピーク2である(3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-7-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(110 mg、228.62 μmol、収率44.5%、純度98.0%、R_t=3.445分)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (td, J = 2.2, 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 472.3 [M+H]⁺。

ステップ4: (6R)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-2-オール(I-27a)

【化186】



【0285】

DCM (15 mL) 中の(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-7-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(70 mg、139.55 μmol、1 当量)の溶液に、AlCl₃(1 g、7.50 mmol、409.84 μL、53.74 当量)を添加した。反応混合物を40℃で12時間攪拌した。混合物をDCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%~85%、8分)により精製し、続いて凍結乾燥して、(

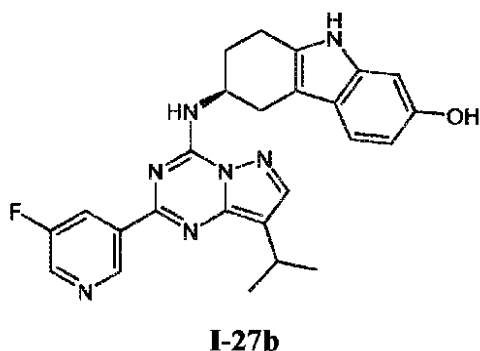
6 R) - 6 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 2 - オール (19. 20 mg、36. 20 μ mol、収率 25. 9%、純度 100. 0%、 ^1H NMR、SFC : $R_t = 1. 170$ 分、 $ee = 97. 588\%$ 、 $[\alpha]^{25}_D = +5. 799$ (MeOH、 $c = 0. 051$ g / 100 mL)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.72-8.65 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ESI-MS m/z 458. 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

(実施例 29)

化合物 I - 27b の合成

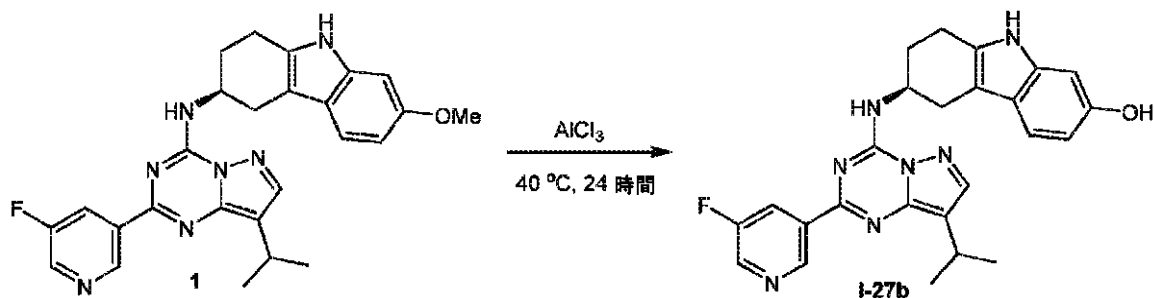
【化 187】



20

合成スキーム

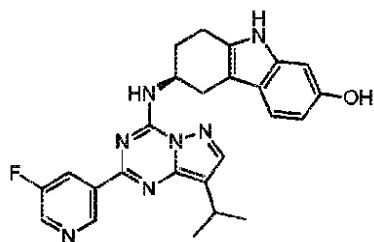
【化 188】



30

ステップ 1 : (6 S) - 6 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - カルバゾール - 2 - オール (I - 27 b)

【化 189】



40

【0286】

DCM (15 mL) 中の (3 S) - N - [2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 3 - アミン (90 mg、187. 05 μ mol、1 当量) に、 AlCl_3 (1 g、7. 50 mmol、409. 84 μ L、40. 09 当量) を添加した。反応混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。混合物

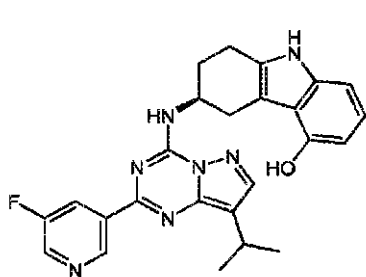
50

をDCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 55% ~ 85%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(6S)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-2-オール (17.76 mg、33.48 μmol、収率17.9%、純度100.0%、2HCl、SFC: $R_t = 0.861$ 分、 $[\alpha]^{25}_D = -19.229$ (MeOH、 $c = 0.051$ g/100 mL)) を黄色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ESI-MS m/z 458.3 [M+H]⁺。

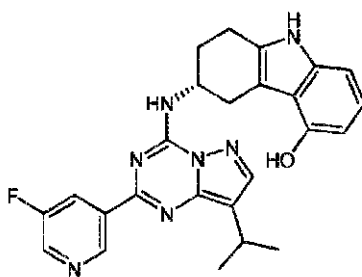
(実施例30)

化合物 I-29a、I-29b および I-29c の合成

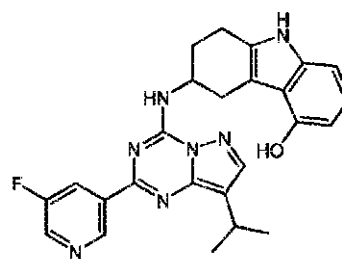
【化190】



I-29a



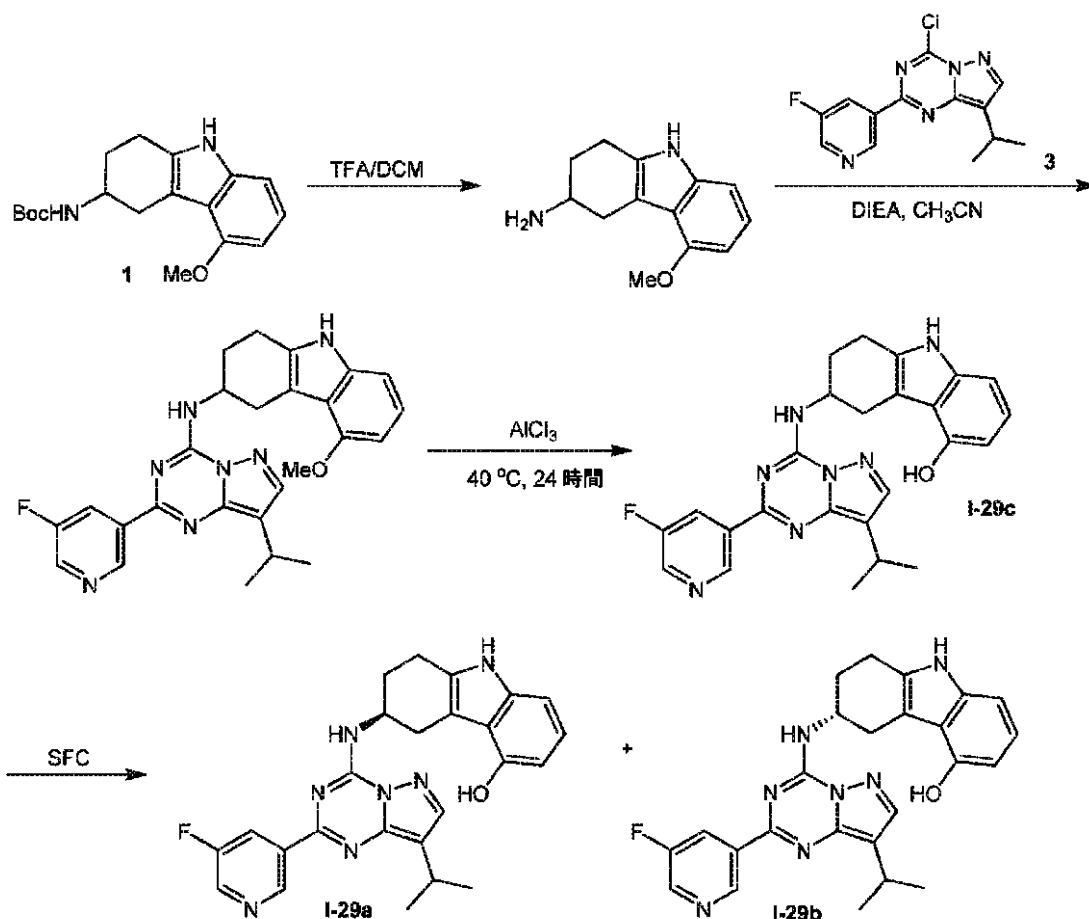
I-29b



I-29c

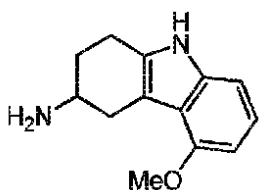
合成スキーム

【化 1 9 1】



ステップ 1 : 5-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 1 9 2】



【0 2 8 7】

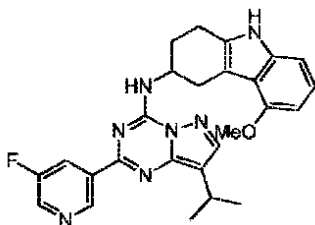
DCM (8 mL) 中の tert-ブチル N-(5-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (170 mg、526.56 μmol、1 当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、51.30 当量) を添加した。反応混合物を 20 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、5-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (180 mg、511.17 μmol、収率 97.1%、純度 93.8%、TFA) を褐色油状物として得た。生成物を、精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.99-6.93 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 5.1, 15.7 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H); ES-MS m/z 217.3 [M+H]⁺。

40

ステップ 2 : N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

50

【化 1 9 3】

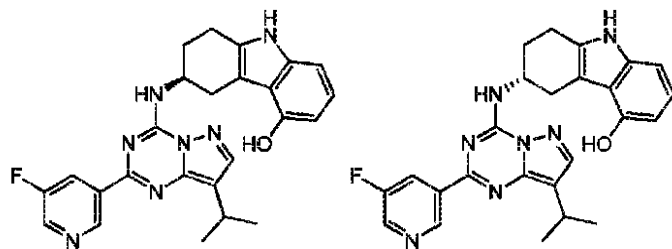


【0 2 8 8】

CH₃CN (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (120 mg、362.41 μmol、1 当量)、5-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (153.14 mg、434.90 μmol、1.2 当量、TFA) および DIEA (187.35 mg、1.45 mmol、252.50 μL、4 当量) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。褐色固体 (200 mg) を PE/EtOAc (1/1、20 mL) に添加し、20℃で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を収集し、PE/EtOAc (2/1、5 mL×2) で洗浄し、真空下で処理して、N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (180 mg、335.93 μmol、収率 92.7%、純度 88.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ESI-MS m/z 472.3 [M+H]⁺。

ステップ 3: (6S)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-4-オール (I-29a) および (6R)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-4-オール (I-29b)

【化 1 9 4】



【0 2 8 9】

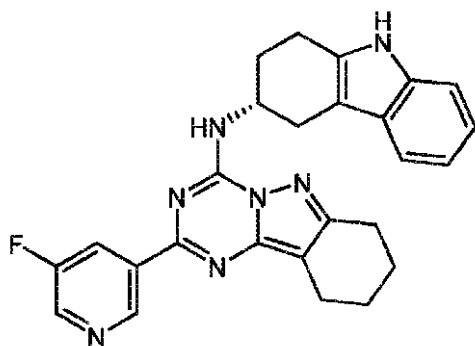
DCM (20 mL) 中の N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (170 mg、317.27 μmol、1 当量) の溶液に、AlCl₃ (2 g、15.00 mmol、819.67 μL、47.28 当量) を添加した。反応混合物を 40℃で12時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 55%~85%、8 分) により精製し、次いでキラル SF

C (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH₃ · H₂O EtOH]; B%: 50% ~ 50%) により分離して、エナンチオマー (15.72 mg、34.36 μmol、収率 10.8%、純度 100.0%、SFC: R_t = 1.284 分、[α]_D²⁵ = -19.164 (MeOH、c = 0.022 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 5.3, 15.8 Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 8.7, 15.4 Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.3 [M+H]⁺。また他方のエナンチオマー (15.15 mg、33.11 μmol、収率 10.4%、純度 100.0%、SFC: R_t = 1.853 分、[α]_D²⁵ = +16.454 (MeOH、c = 0.007 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 1.6, 6.7 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 8.5, 15.8 Hz, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 458.2 [M+H]⁺。

(実施例 31)

化合物 I-30 の合成

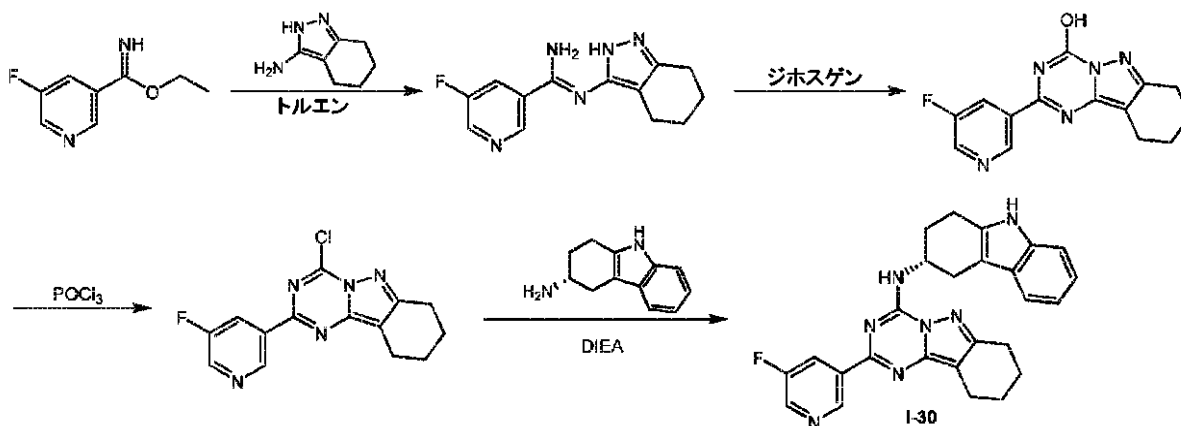
【化 195】



I-30

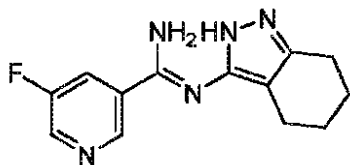
合成スキーム

【化 196】



ステップ 1: 5-フルオロ-N'-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミジン

【化 1 9 7】



【0 2 9 0】

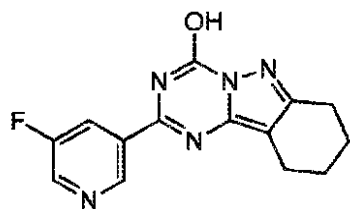
攪拌したトルエン（5 mL）中のエチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシイミデート（100 mg、564.91 μmol 、1 当量）の溶液に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン（98.09 mg、564.91 μmol 、1 当量、HCl）を添加した。反応混合物を、 N_2 雰囲気下で 120 $^{\circ}\text{C}$ において 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水浴下で 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、濾過した。濾過したケーキを濃縮して、5-フルオロ-N'-（4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル）ピリジン-3-カルボキサミジン（139 mg、482.49 μmol 、収率 85.4%、純度 90.0%）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.97-8.84 (m, 2H), 8.31 (td, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 6.7, 13.6 Hz, 4H); ES-MS m/z 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

20

ステップ 2: 2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5] トリアジノ[1, 2-b] インダゾール-4-オール

【化 1 9 8】



【0 2 9 1】

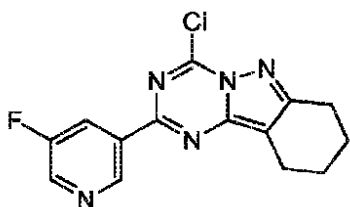
攪拌した 1, 4-ジオキサン（2.5 mL）および THF（2.5 mL）中の 5-フルオロ-N'-（4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル）ピリジン-3-カルボキサミジン（139 mg、482.49 μmol 、1 当量）の溶液に、トリホスゲン（114.54 mg、578.98 μmol 、69.84 μL 、1.2 当量）を添加した。反応混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5] トリアジノ[1, 2-b] インダゾール-4-オール（135 mg、粗製）を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (td, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 8.7, 15.2 Hz, 4H); ES-MS m/z 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

ステップ 3: 4-クロロ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5] トリアジノ[1, 2-b] インダゾール

【化 1 9 9】

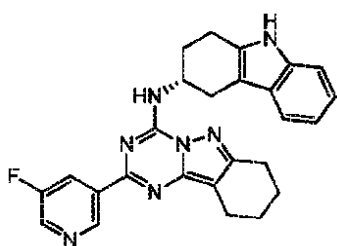


【0 2 9 2】

50

攪拌したトルエン（6 mL）中の2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5]トリアジノ[1, 2-b]インダゾール-4-オール（135 mg、473.23 μmol 、1当量）の溶液に、DIEA（183.48 mg、1.42 mmol、247.28 μL 、3当量）およびPOCl₃（742.50 mg、4.84 mmol、450.00 μL 、10.23当量）を添加した。反応混合物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-クロロ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5]トリアジノ[1, 2-b]インダゾール（150 mg、粗製、2 HCl）を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-LCMS m/z 304.0、306.1 [M+H]⁺。

ステップ4：（3R）-N-〔8-イソプロピル-2-（1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（I-30）
【化200】



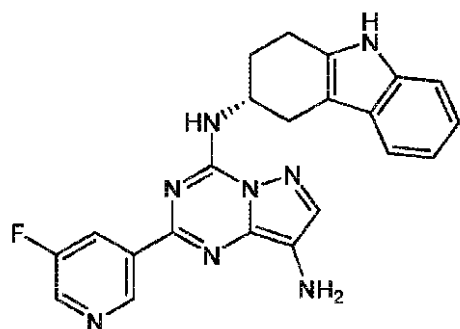
【0293】

ACN（10 mL）中の4-クロロ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5]トリアジノ[1, 2-b]インダゾール（150 mg、398.25 μmol 、1当量、2 HCl）の溶液に、DIEA（257.35 mg、1.99 mmol、346.84 μL 、5当量）および（3R）-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（74.18 mg、398.25 μmol 、1当量）を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC（HCl条件；カラム：DuraShell 150*25 mm*5 μm ；移動相：〔水（0.05% HCl）-ACN〕；B%：59%~89%、8分）により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-N-〔（3R）-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 3, 5]トリアジノ[1, 2-b]インダゾール-4-アミン（60.53 mg、114.98 μmol 、収率28.9%、純度100.0%、2 HCl、 $[\alpha]^{30.4}_{\text{D}} = +8.157$ （DMSO、c=0.108 g/100 mL）を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 7.38(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.81 (td, J = 5.9, 11.7 Hz, 4H), 2.43-2.20 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 7.1, 13.9 Hz, 4H)；ES-LCMS m/z 454.2 [M+H]⁺。

（実施例32）

化合物I-31の合成

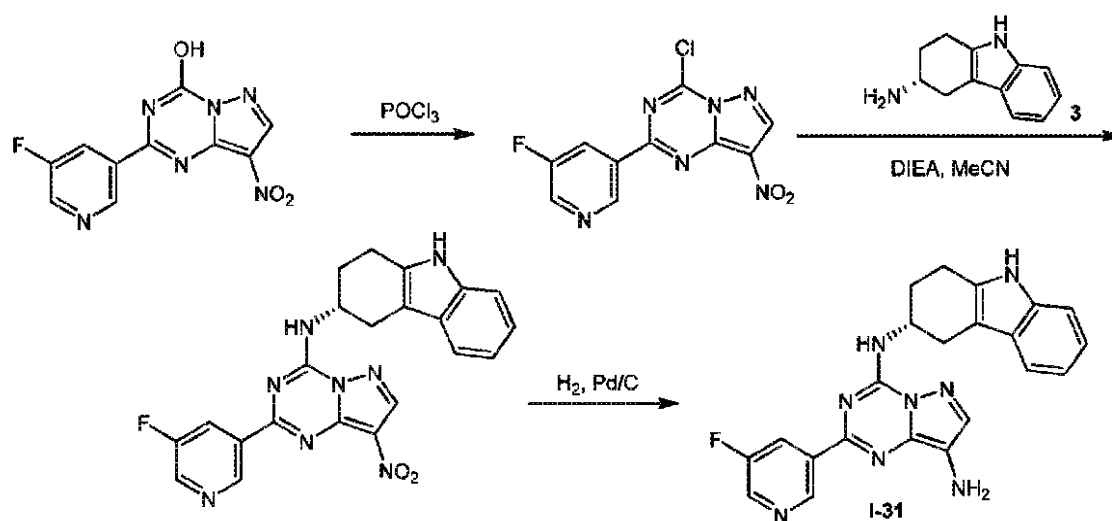
【化 2 0 1】

**I-31**

10

合成スキーム

【化 2 0 2】

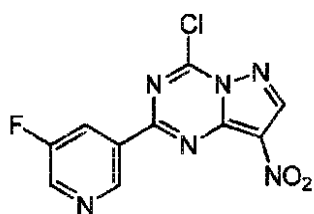


20

ステップ 1：4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ
[1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン

30

【化 2 0 3】



【0 2 9 4】

トルエン (10 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール (500 mg、1.81 mmol、1 当量) の溶液に、POCl₃ (33.00 g、215.22 mmol、20 mL、118.88 当量) および DIEA (701.94 mg、5.43 mmol、946.01 μL、3 当量) を添加した。混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン (533.39 mg、粗製) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-LCMS m/z 295.0、297.0 [M+H]⁺。

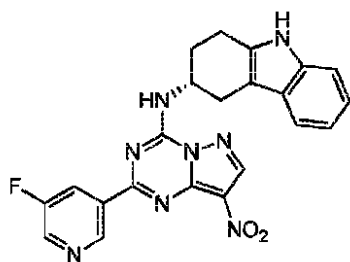
40

ステップ 2：(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒ

50

ドロー 1 H-カルバゾール-3-アミン)

【化 2 0 4】



10

【0 2 9 5】

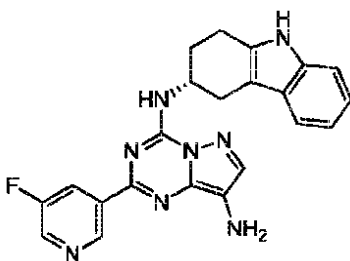
CH₃CN (30 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (300 mg、1.02 mmol、1 当量) の溶液に、DIEA (526.40 mg、4.07 mmol、709.43 μL、4 当量) および (3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (189.65 mg、1.02 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 60℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=100/1~1/1, TLC: PE/EtOAc=1/1, R_f=0.3) により精製して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (100 mg、225.01 μmol、収率 22.1%、純度 100.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.40 (d, J = 4.9, 15.7 Hz, 1H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H); ESI-MS m/z 445.1 [M+H]⁺。

20

ステップ 3: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N4-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4,8-ジアミン (I-31)

30

【化 2 0 5】



【0 2 9 6】

40

H₂O (5 mL) および EtOH (20 mL) 中の (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ニトロ-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (60 mg、135.01 μmol、1 当量)、Zn (353.13 mg、5.40 mmol、40 当量) および NH₄Cl (288.87 mg、5.40 mmol、40 当量) の混合物を、脱気し、N₂ で 3 回バージし、混合物を、N₂ 雰囲気下で 25℃において 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 100*30 mm*5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 30%~58%、9 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N4-[(3R)-

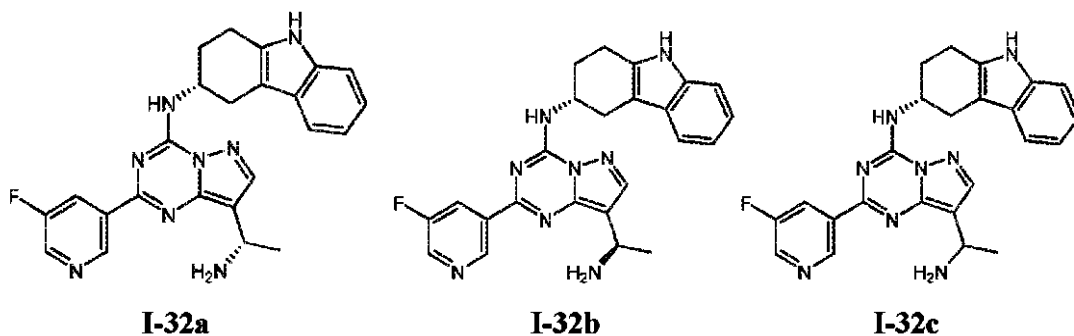
50

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4, 8-ジアミン(17.03mg、39.37 μ mol、収率29.2%、純度95.8%、 $[\alpha]^{29.6}_D = +20.592$ (DMSO、 $c = 0.038$ g/100mL)を褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.70-8.61 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H); ESI-MS m/z 415.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例33)

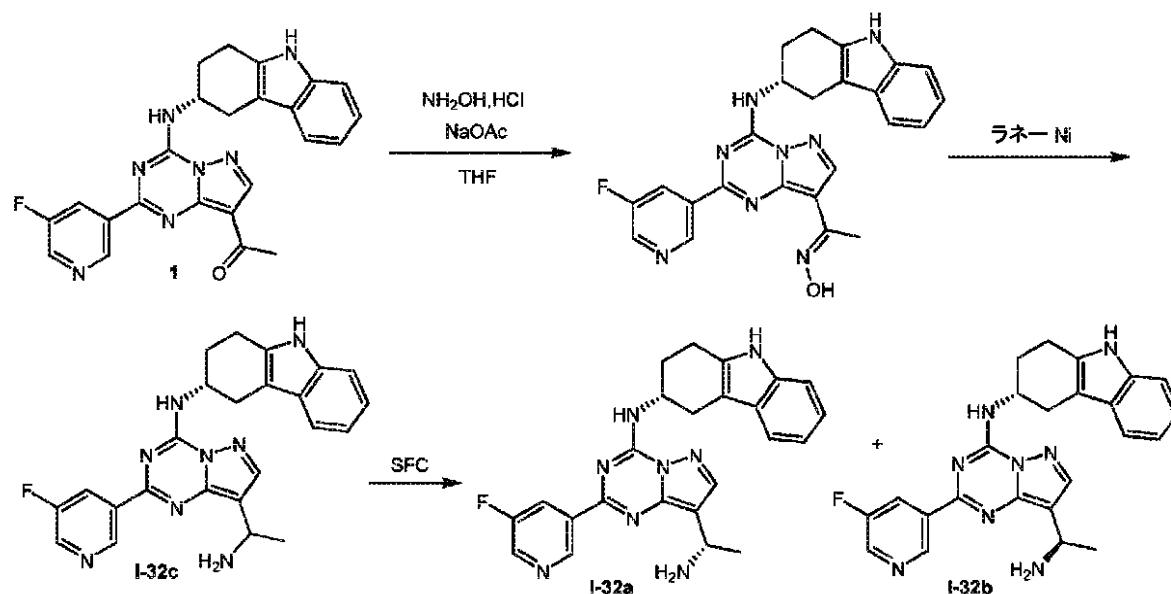
化合物I-32a、I-32bおよびI-32cの合成
【化206】

10



20

合成スキーム
【化207】

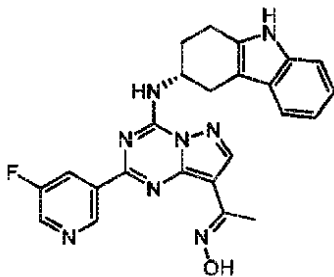


30

ステップ1: 1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-8-イル]エタノンオキシム

40

【化208】



【0297】

10

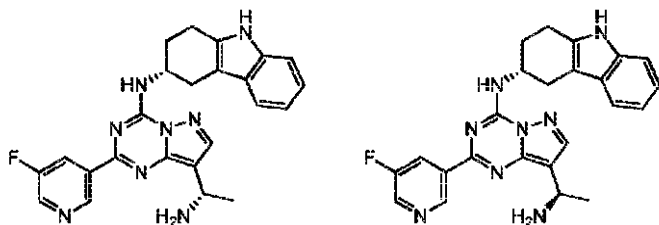
THF (20 mL) 中の 1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノン (200 mg、453.04 μmol、1 当量) の溶液に、NH₂OH・HCl (37.78 mg、543.65 μmol、1.2 当量) および NaOAc (55.75 mg、679.56 μmol、1.5 当量) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 60 °C において 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水 (20 mL) を添加した。混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノンオキシム (200 mg、413.17 μmol、収率 91.2%、純度 94.3%) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.51-8.41 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.09-2.88 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 2H); ES-MS m/z 457.2 [M+H]⁺。

20

ステップ 2: (3R) -N- [8- [(1S) -1-アミノエチル] -2- (5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-32a) および (3R) -N- [8- [(1R) -1-アミノエチル] -2- (5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-32b)

30

【化209】



40

【0298】

MeOH (30 mL) 中の 1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノンオキシム (80 mg、165.27 μmol、1 当量)、ラネー-Ni (100 mg、水を除去するために必要) および NH₃/MeOH (7M、2.40 mL) の混合物を、H₂ (15 Psi) 下で 25 °C において 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをキラル SFC (カラム: Phenomenex-Amylose-1 (250 mm × 30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% NH₃・H₂O EtOH]; B%:

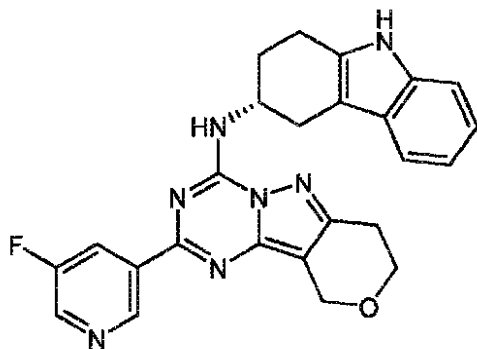
50

40%～40%)により分離して、ピーク1およびピーク2を得た。ピークの一方を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Boston Prime C18 150×30mm 5μm; 移動相: [水(0.05v/v%水酸化アンモニウム)–ACN]; B%: 43%～73%、9分)により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、残留物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=8/1、 $R_f=0.30$)により精製して、エナンチオマー(14.53mg、32.84μmol、収率19.9%、純度100.0%、SFC: $R_t=2.832$ 、 $ee=98.162\%$ 、 $[\alpha]^{28.9}_D=-32.128$ (MeOH、 $c=0.020g/100mL$))を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.48 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.26 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); ES-MS m/z 426.2 $[M-NH_2]^+$ 。これらのピークの他方を、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをキラルSFC(カラム: Phenomenex-Amylose-1 (250mm×30mm、5μm); 移動相: [0.1% NH₃·H₂O-EtOH]; B%: 40%～40%)により分離した。所望の画分を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=8/1、 $R_f=0.30$)により精製して、他方のエナンチオマー(4.48mg、9.70μmol、収率5.9%、純度95.8%、SFC: $R_t=3.640$ 、 $ee=96.138\%$ 、 $[\alpha]^{29.4}_D=-24.575$ (MeOH、 $c=0.006g/100mL$))を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13-2.84 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); ES-MS m/z 426.2 $[M-NH_2]^+$ 。

(実施例34)

化合物I-33の合成

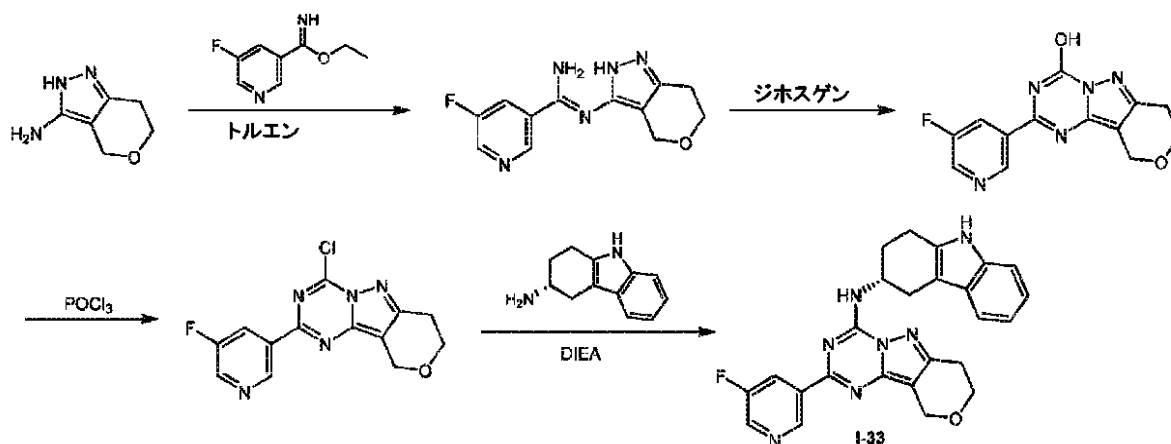
【化210】



I-33

合成スキーム

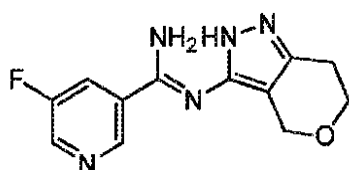
【化 2 1 1】



10

ステップ 1：5-フルオロ-N'-(2,4,6,7-テトラヒドロピラノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミジン

【化 2 1 2】



20

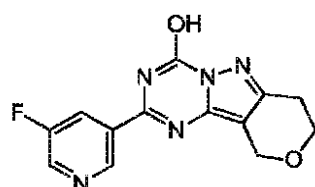
【0 2 9 9】

攪拌したトルエン（8 mL）中のエチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシイミデート（381.63 mg、2.16 mmol、1 当量）の溶液に、2,4,6,7-テトラヒドロピラノ[4,3-c]ピラゾール-3-アミン（300 mg、2.16 mmol、1 当量）を添加した。反応混合物を、N₂ 雰囲気下で 120℃において 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水浴下で 0℃に冷却し、濾過した。濾過したケーキを濃縮して、5-フルオロ-N'-(2,4,6,7-テトラヒドロピラノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミジン（415 mg、1.54 mmol、収率 71.3%、純度 96.8%）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H); ESI-MS m/z 262.1 [M+H]⁺。

30

ステップ 2：2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-4-オール

【化 2 1 3】



40

【0 3 0 0】

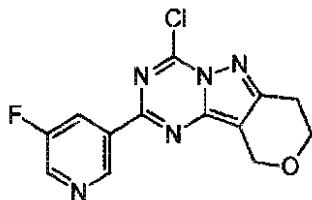
攪拌した 1,4-ジオキサン（2.5 mL）および THF（2.5 mL）中の 5-フルオロ-N'-(2,4,6,7-テトラヒドロピラノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミジン（415 mg、1.54 mmol、1 当量）の溶液に、ジホスゲン（760.49 mg、3.84 mmol、463.71 μL、2.5 当量）を添加した。反応混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。混合物を 28℃に冷却し、濾過した。濾過したケーキを濃縮して、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-4

50

ーオール (450 mg、粗製、HCl) を褐色固体として得、これを次のステップでさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.46 (td, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 288.1 [M+H]⁺。

ステップ3: 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン

【化214】



10

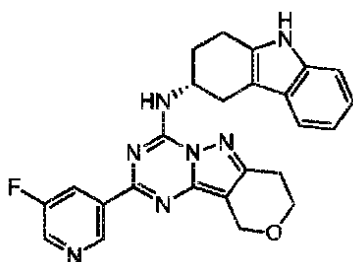
【0301】

攪拌したトルエン (5 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-4-オール (150 mg、463.38 μmol、1当量、HCl) の溶液に、DIEA (179.66 mg、1.39 mmol、242.13 μL、3当量) および POCl₃ (726.84 mg、4.74 mmol、440.51 μL、10.23当量) を添加した。反応混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン (160 mg、粗製、2 HCl) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-LCMS m/z 306.1、308.0 [M+H]⁺。

20

ステップ4: (3R)-N-[8-イソプロピル-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-33)

【化215】



30

【0302】

ACN (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン (160 mg、422.59 μmol、1当量、2 HCl) の溶液に、DIEA (273.08 mg、2.11 mmol、368.03 μL、5当量) および (3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (82.64 mg、443.72 μmol、1.05当量) を添加した。混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: DuraShell 150*25 mm*5 μm; 移動相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 52%~82%、8分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-8,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-4-アミン (34.1 mg、64.53 μmol、収率 1

40

50

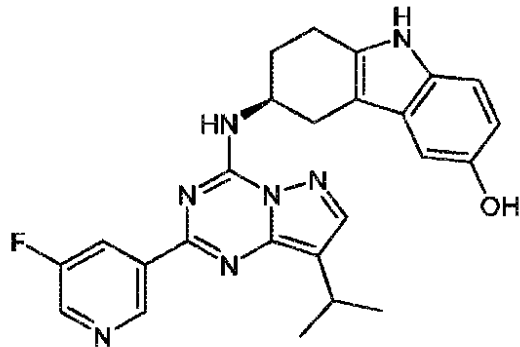
5.3%、純度100.0%、2HCl、 $[\alpha]^{28.6}_D = +17.400$ (DMSO、 $c = 0.050 \text{ g}/100 \text{ mL}$)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 2H), 7.36(d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 5H), 2.36 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H); ES-MS m/z 456.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例35)

化合物I-34aの合成

【化216】

10

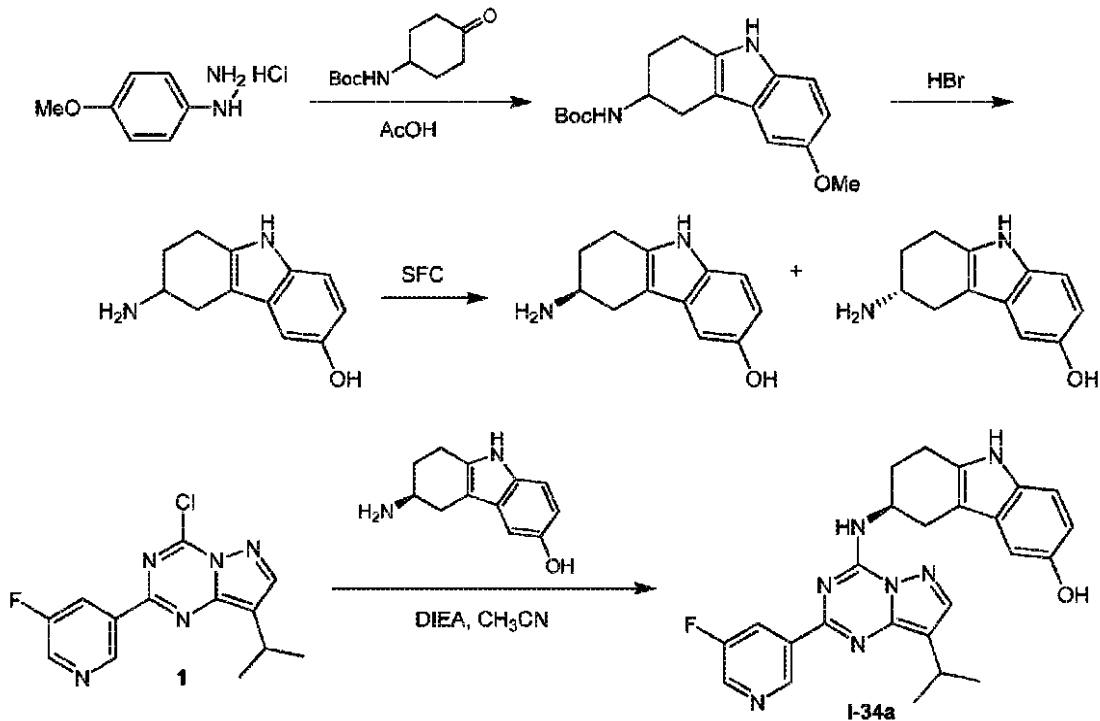


I-34a

20

合成スキーム

【化217】

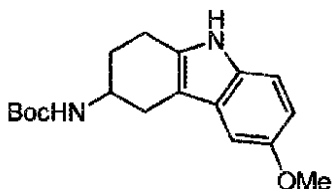


30

40

ステップ1: tert-ブチルN-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル)カルバメート

【化 2 1 8】

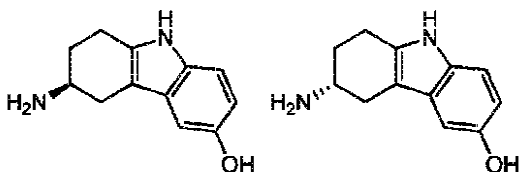


【0 3 0 3】

EtOH (40 mL) 中の (4-メトキシフェニル) ヒドラジン (2 g、11.45 mmol、1 当量、HCl) の溶液に、tert-ブチル N-(4-オキシシクロヘキシル) カルバメート (2.44 g、11.45 mmol、2.44 mL、1 当量) を添加し、次いで混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 3/1、TLC: PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0.4) 上で精製して、tert-ブチル N-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (2.9 g、8.71 mmol、収率 76.1%、純度 95.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 5.3, 14.8 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.48 (dd, J = 9.2, 14.8 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 3.3, 8.2 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); ES-MS m/z 317.2 [M+H]⁺。

ステップ 2: (6S)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オールおよび (6R)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール

【化 2 1 9】



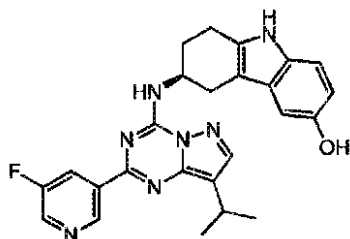
【0 3 0 4】

HBr (10 mL) 中の tert-ブチル N-(6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル) カルバメート (500 mg、1.50 mmol、1 当量) の溶液を、120 °C で 2 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0.40) は、出発材料が消失し、より大きい極性を有する 1 つの新しいスポットが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをキラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm、10 μ m); 移動相: [0.1% NH₃ · H₂O EtOH]; B%: 50% ~ 50%) により分離して、(6S)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (90 mg、432.98 μ mol、収率 28.9%、純度 97.3%、SFC: R_t = 3.057) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.6, 14.7 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 8.8, 14.7 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.75 (tdd, J = 7.9, 10.2, 12.6 Hz, 1H); ES-MS m/z 203.2 [M+H]⁺。(6R)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (90 mg、435.20 μ mol、収率 29.0%、純度 97.8%、SFC: R_t = 3.863) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 5.0, 15.0 Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 8.8, 14.9 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 4.2, 8

.2 Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H); E S - L C M S m/z 203.2 $[M+H]^+$

。ステップ3: (6S)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (I-34a)

【化220】



10

【0305】

ACN (10 mL) 中の4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (100 mg、336.29 μmol 、1当量)、(6S)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (69.90 mg、336.29 μmol 、1当量) およびDIEA (173.85 mg、1.35 mmol、234.30 μL 、4当量) の混合物を、80℃で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl)]-ACN; B%: 55%~85%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(6S)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (16.09 mg、28.70 μmol 、収率8.5%、純度94.6%、2HCl、SFC: R_t = 2.082、 ee = 97.2%、 $[\alpha]^{31.0}_D$ = -54.724、DMSO、 c = 0.040 g/100 mL) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.45 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.5, 9.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.23 (td, J = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.19 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 458.2 $[M+H]^+$ 。

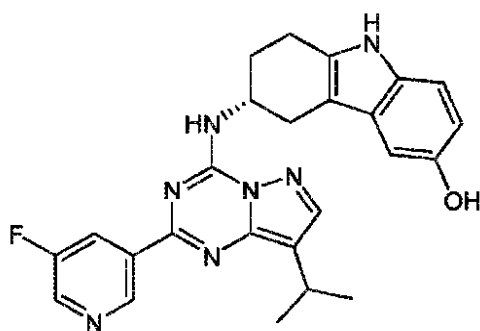
20

30

(実施例36)

化合物 I-34b の合成

【化221】

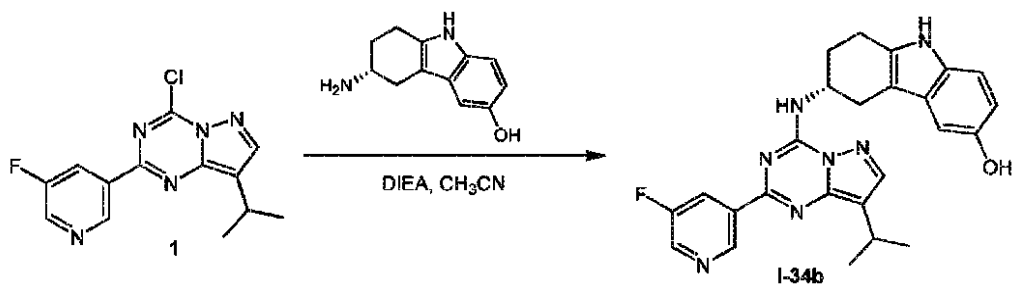


I-34b

40

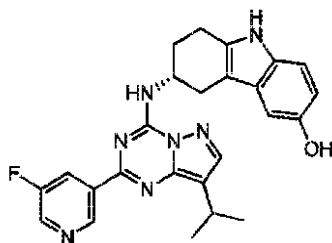
合成スキーム

【化 2 2 2】



ステップ 1：(6R)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (I-34b) 10

【化 2 2 3】



20

【0306】

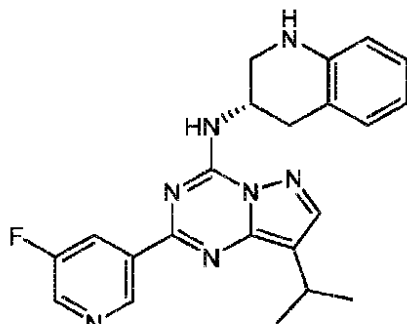
ACN (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (100 mg、336.29 μmol 、1 当量)、(6R)-6-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (69.55 mg、336.29 μmol 、1 当量) および DIEA (173.85 mg、1.35 mmol、234.30 μL 、4 当量) の混合物を、80℃で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム：Agela ASB 150*25mm*5 μm ；移動相：[水(0.05% HCl)]-ACN]；B%：55%~85%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(6R)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-オール (15.02 mg、27.13 μmol 、収率 8.1%、純度 95.8%、 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.45 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.6, 9.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.24 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H)；ES-MS m/z 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$) を黄色固体として得た。 30

(実施例 37)

40

化合物 I-35a の合成

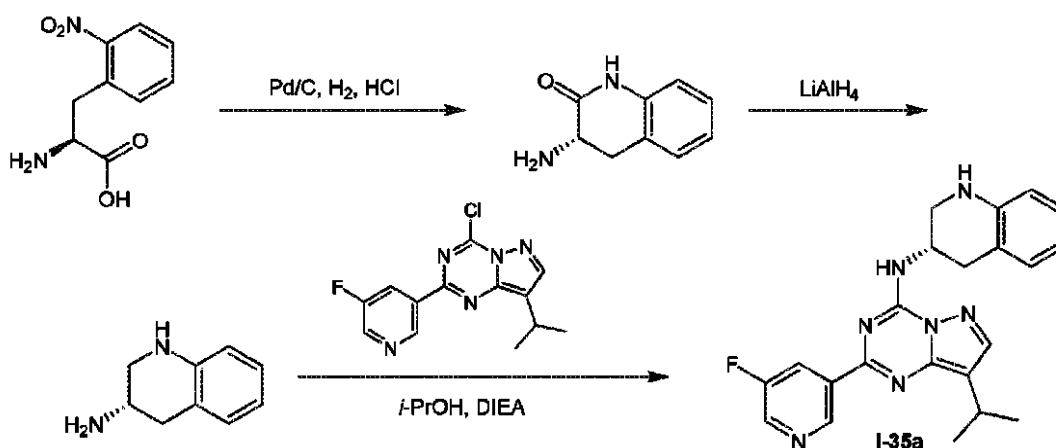
【化 2 2 4】

**I-35a**

10

合成スキーム

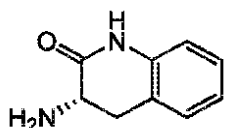
【化 2 2 5】



20

ステップ 1：(3S)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化 2 2 6】



30

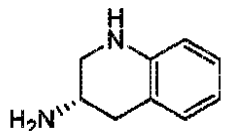
【0307】

MeOH (20 mL) 中の (2S)-2-アミノ-3-(2-ニトロフェニル)プロパン酸 (500 mg、2.38 mmol、1 当量) の溶液に、HCl (12 M、198.24 μ L、1 当量) および Pd/C (1 g、純度 10%) を添加した。反応混合物を、 H_2 雰囲気 (50 psi) 下で 40 $^{\circ}$ C において 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、(3S)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (420 mg、2.33 mmol、収率 98.0%、純度 90.0%) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.29-7.23 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.7, 14.7 Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H); ESI-MS m/z 163.3 $[M+H]^+$ 。

40

ステップ 2：(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン

【化 2 2 7】



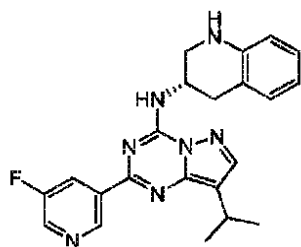
【0308】

50

THF (15 mL) 中の (3S)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (120 mg、665.89 μmol 、1 当量) の溶液に、LAH (126.35 mg、3.33 mmol、5 当量) を 0℃においていくつかの部分で添加した。反応混合物を 40℃で 2 時間攪拌した。H₂O (1 mL)、10% NaOH 溶液 (1 mL) および H₂O (3 mL) をゆっくり添加して、反応をクエンチした。次いで、MgSO₄ を添加し、濾過した。濾液を濃縮して、(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (120 mg、603.22 μmol 、収率 90.6%、純度 74.5%) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.95-6.88 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.20 (ddt, J = 3.5, 4.7, 7.8 Hz, 1H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.57 (dd, J = 7.5, 15.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 149.1 [M+H]⁺。

ステップ 3: (3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (I-35a)

【化 228】



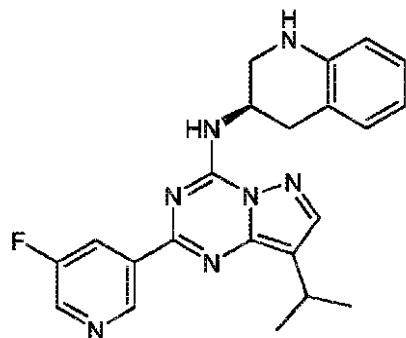
【0309】

ACN (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (100 mg、336.29 μmol 、1 当量)、(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (66.90 mg、336.29 μmol 、1 当量) および DIEA (173.85 mg、1.35 mmol、234.30 μL 、4 当量) の混合物を、80℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 65%~95%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、(3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (69.33 mg、132.86 μmol 、収率 39.5%、純度 98.3%、³HCl、SFC: Rt = 4.759、ee = 99%、 $[\alpha]_D^{29} = 5.265$ 、DMSO、c = 0.032 g/100 mL) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.83 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 404.2 [M+H]⁺。

(実施例 38)

化合物 I-35b の合成

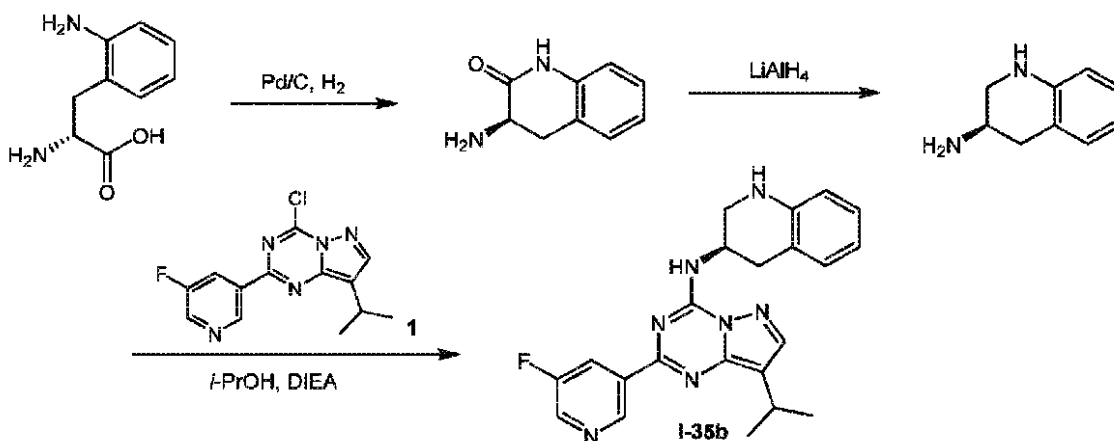
【化 2 2 9】

**I-35b**

10

合成スキーム

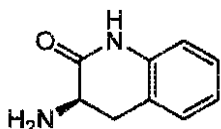
【化 2 3 0】



20

ステップ 1：(3R)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化 2 3 1】



30

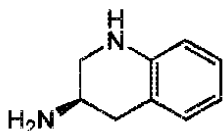
【0 3 1 0】

MeOH (20 mL) および濃 HCl (12 M、0.1 mL、純度 36%、0.5 当量) 中の (2R)-2-アミノ-3-(2-ニトロフェニル)プロパン酸 (500.00 mg、2.38 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (50 mg、2.38 mmol、純度 10%) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を、H₂ 雰囲気下で 40℃において 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(3R)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (500 mg、2.27 mmol、収率 95.2%、純度 90.0%、HCl) をオフホワイトの固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.31-7.24 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.7, 14.7 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H); ESI-MS m/z 163.3 [M+H]⁺。

40

ステップ 2：(R)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン

【化 2 3 2】



【0 3 1 1】

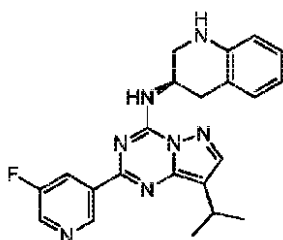
50

THF (20 mL) 中の (3R)-3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (150 mg、832.36 μmol 、1当量、HCl) の溶液に、LAH (157.94 mg、4.16 mmol、5当量) を N_2 雰囲気下で 0℃において添加した。混合物を 40℃で3時間撹拌した。 H_2O (0.5 mL)、10% NaOH 溶液 (0.5 mL) および H_2O (1.5 mL) を、順番にゆっくり添加して、反応をクエンチした。次いで、 Na_2SO_4 を添加し、濾過した。濾液を濃縮して、(3R)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (100 mg、粗製) を褐色油状物として得、これを精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.93-6.86 (m, 2H), 6.57-6.48 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 7.6, 16.4$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 149.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

ステップ3: (R)-N-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (I-35b)

【化233】



20

【0312】

CH_3CN (15 mL) 中の (3R)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (100 mg、674.74 μmol 、1当量) の溶液に、4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (200.64 mg、674.74 μmol 、1当量) および DIEA (261.62 mg、2.02 mmol、352.58 μL 、3当量) を添加した。混合物を 60℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これを SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 35%~35%、8分) により分離した。所望の画分を濃縮して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-アミン (21.48 mg、53.24 μmol 、収率 7.8%、純度 100%、SFC: Rt = 5.123 分、ee = 99.58%、 $[\alpha]^{30.2}_{\text{D}} = -37.52$ (MeOH, $c = 0.045$ g/100 mL)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.60-8.49 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.66-6.58 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 6.6, 11.2$ Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

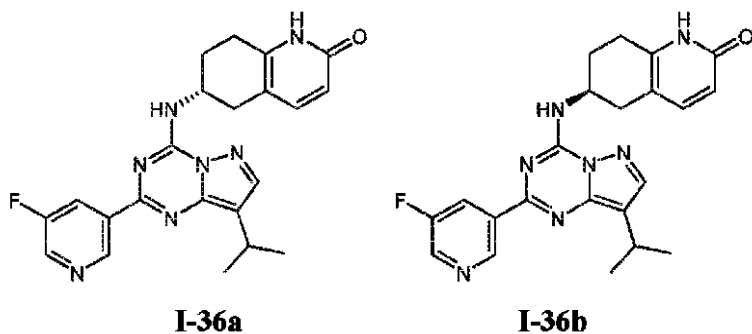
30

40

(実施例 39)

化合物 I-36a および I-36b の合成

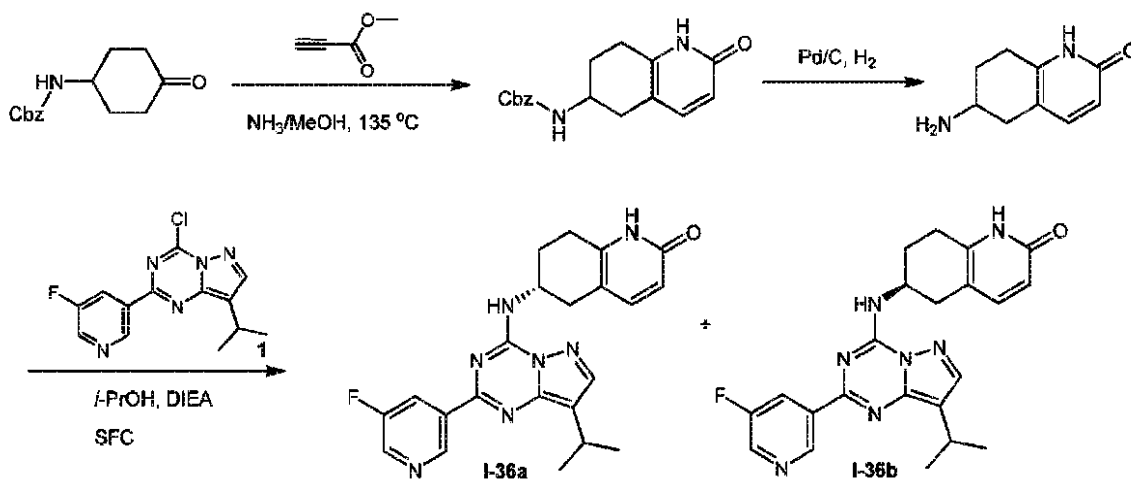
【化 2 3 4】



10

合成スキーム

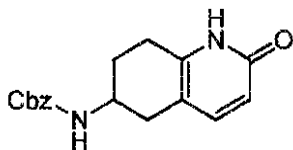
【化 2 3 5】



20

ステップ 1：ベンジル N-（2-オキソ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1H-キノリン-6-イル）カルバメート

【化 2 3 6】



30

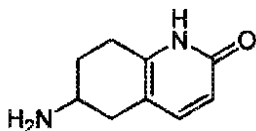
【0 3 1 3】

i-PrOH（15 mL）中のベンジル N-（4-オキソシクロヘキシル）カルバメート（2 g、8.09 mmol、1 当量）、メチルプロパー 2-イノエート（1.43 g、16.98 mmol、1.41 mL、2.1 当量）、NH₃/MeOH（7 M、20 mL、17.31 当量）の混合物を、135 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを MeOH（10 mL）に添加し、0.5 時間攪拌した。スラリーを濾過し、MeOH（5 mL × 2）ですすぎ、収集し、真空中で乾燥させて、ベンジル N-（2-オキソ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1H-キノリン-6-イル）カルバメート（900 mg、3.02 mmol、収率 37.3 %、純度 100 %）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 7.41-7.31(m, 5H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 8.8, 15.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68-1.49 (m, 1H); E S-L C M S m/z 299.2 [M+H]⁺。

40

ステップ 2：6-アミノ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化 2 3 7】

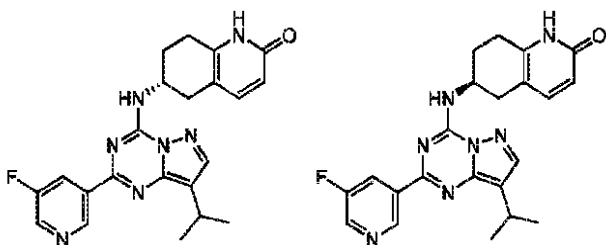


【0 3 1 4】

THF (10 mL) および MeOH (10 mL) 中のベンジル N- (2-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-キノリン-6-イル) カルバメート (300 mg、1.01 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (80 mg、10%) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を、H₂ (50 psi) 下で 25℃において 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、ケーキを MeOH (30 mL × 2) ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-キノリン-2-オン (165 mg、897.33 μmol、収率 89.2%、純度 89.3%) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 9.2, 15.7 Hz, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.73-1.53 (m, 1H); ESI-MS m/z 165.2 [M+H]⁺。

ステップ 3: (R)-6-((2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オン (I-36a) および (S)-6-((2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-オン (I-36b)

【化 2 3 8】



【0 3 1 5】

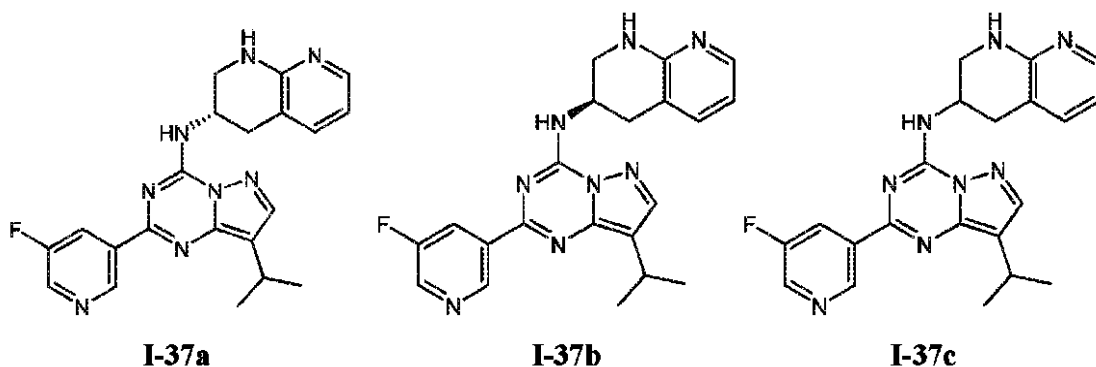
i-PrOH (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (266.83 mg、897.33 μmol、1 当量) の溶液に、DIEA (347.91 mg、2.69 mmol、468.88 μL、3 当量) および 6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-キノリン-2-オン (165 mg、897.33 μmol、1 当量) を添加した。混合物を 60℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc ~ EtOAc/MeOH = 10/1、TLC: DCM/MeOH = 10/1、R_f = 0.54) により精製して、粗製生成物を得、これを SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% NH₃ · H₂O IPA]; B%: 40% ~ 40%) により分離した。所望の画分を濃縮して、2つの粗製生成物を得た。粗製生成物の一方を、分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Durashell 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 57% ~ 87%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (64.26 mg、126.33 μmol、収率 21.5%、純度 96.8%、2 HCl、SFC: Rt = 1.870 分、ee = 96.48%、[α]_D^{29.7} = +11.184 (MeOH、c = 0.048 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.42-11.51 (m, 1H), 9.41-9.38 (m, 1H), 9.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

8.50-8.44 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 420.2 $[M+H]^+$ 。これらの粗製生成物の他方を、分取HPLC (HCl条件; カラム: Durashell 150*25mm*5 μ m; 移動相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 57%~87%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (38.10mg、77.38 μ mol、収率13.2%、純度100.0%、2HCl、SFC: $R_t = 2.055$ 分、 $ee = 95.44\%$ 、 $[\alpha]^{29.8}_D = -13.070$ (MeOH、 $c = 0.044$ g/100mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.72 (s, 1H), 9.44-9.37 (m, 1H), 9.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.21 (td, $J = 7.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ES-LCMS m/z 420.2 $[M+H]^+$ 。

(実施例40)

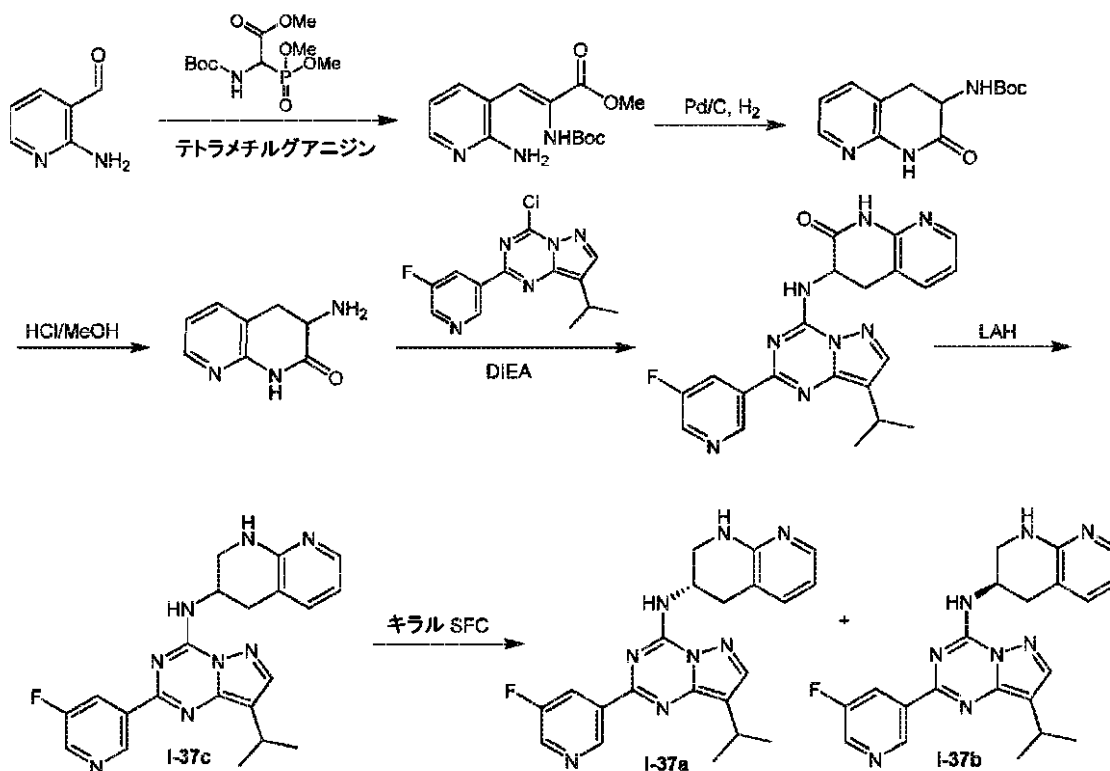
化合物I-37a、I-37bおよびI-37cの合成

【化239】



合成スキーム

【化240】



10

20

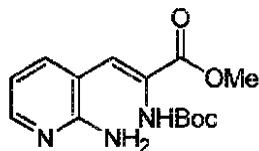
30

40

50

ステップ1：メチル（Z）－3－（2－アミノ－3－ピリジル）－2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパー2－エノエート

【化241】



【0316】

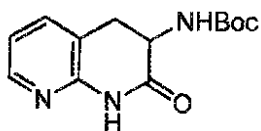
THF（135 mL）中のメチル2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－2－ジメトキシホスホリルアセテート（5.48 g、18.42 mmol、1当量）の溶液に、テトラメチルグアニジン（2.23 g、19.34 mmol、2.42 mL、1.05当量）を、N₂下で－70℃においてゆっくり添加した。15分間攪拌した後、THF（50 mL）中の2－アミノピリジン－3－カルバルデヒド（2.25 g、18.42 mmol、1当量）の溶液を、－70℃で滴下添加した。得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、水（100 mL）の添加によりクエンチし、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc＝1/0～0/1、TLC：PE/EtOAc＝1/1、R_f＝0.24）により精製して、メチル（Z）－3－（2－アミノ－3－ピリジル）－2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパー2－エノエート（3.1 g、10.04 mmol、収率54.5%、純度95.0%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.75-8.35（m, 1H）, 7.93（dd, J＝1.7, 4.9 Hz, 1H）, 7.64（dd, J＝1.5, 7.6 Hz, 1H）, 7.02（br s, 1H）, 6.58（dd, J＝4.9, 7.6 Hz, 1H）, 6.10（s, 2H）, 3.72（s, 3H）, 1.39（s, 9H）；ES-MS m/z 294.1 [M+H]⁺。

10

20

ステップ2：tert－ブチルN－（2－オキソ－3, 4－ジヒドロ－1H－1, 8－ナフチリジン－3－イル）カルバメート

【化242】



【0317】

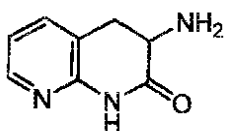
EtOH（60 mL）中のメチル（Z）－3－（2－アミノ－3－ピリジル）－2－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）プロパー2－エノエート（2.1 g、6.80 mmol、1当量）の溶液に、Pd/C（400 mg、純度10%）をH₂（30 psi）下で添加した。混合物を25℃で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert－ブチルN－（2－オキソ－3, 4－ジヒドロ－1H－1, 8－ナフチリジン－3－イル）カルバメート（1.6 g、粗製）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 10.61（br s, 1H）, 8.11（d, J＝4.2 Hz, 1H）, 7.60（d, J＝7.3 Hz, 1H）, 7.11-6.89（m, 2H）, 4.31-4.15（m, 1H）, 3.08-2.84（m, 2H）, 1.41（s, 9H）；ES-MS m/z 264.2 [M+H]⁺。

30

40

ステップ3：3－アミノ－3, 4－ジヒドロ－1H－1, 8－ナフチリジン－2－オン

【化243】



50

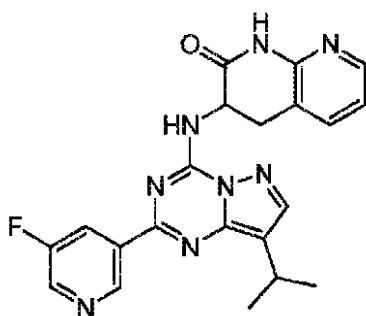
【0318】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1*H*-1,8-ナフチリジン-3-イル)カルバメート (500 mg、1.90 mmol、1 当量) の溶液に、HCl / 1,4-ジオキサン (4 M、5 mL) を添加した。混合物を 25 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1*H*-1,8-ナフチリジン-2-オン (450 mg、粗製、2 HCl) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.14 (s, 1H), 8.72-8.55 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H).

10

ステップ 4: 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-1*H*-1,8-ナフチリジン-2-オン (I-37c)

【化244】



20

【0319】

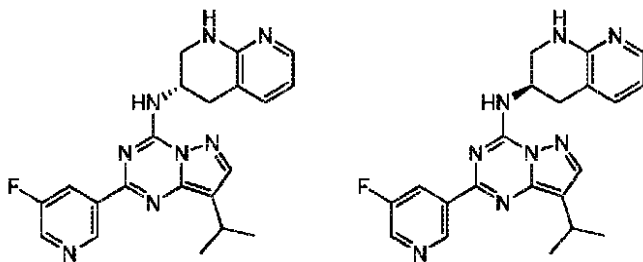
i-PrOH (20 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン (396.74 mg、1.33 mmol、0.7 当量) の溶液に、DIEA (985.34 mg、7.62 mmol、1.33 mL、4 当量) および 3-アミノ-3,4-ジヒドロ-1*H*-1,8-ナフチリジン-2-オン (450 mg、1.91 mmol、1 当量、2 HCl) を添加した。混合物を 60 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 0/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、*R*_f = 0.24) により精製して、3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-1*H*-1,8-ナフチリジン-2-オン (280 mg、659.14 μmol、収率 34.5%、純度 98.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.54-8.41 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 7.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 7.0, 14.3 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS *m/z* 419.2 [M+H]⁺.

30

ステップ 5: (3*S*)-*N*-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-アミン (I-37a) および (3*R*)-*N*-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-アミン (I-37b)

40

【化 2 4 5】



【0 3 2 0】

10

THF (25 mL) 中の 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-1,8-ナフチリジン-2-オン (230 mg、541.43 μ mol、1 当量) の溶液に、LAH (102.75 mg、2.71 mmol、5 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を THF (100 mL) で希釈し、水 (0.11 mL)、10% NaOH 水溶液 (0.11 mL)、水 (0.33 mL) を 0℃ で順番に添加することによりクエンチした。30 分間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.49) により精製して、生成物 (150 mg) を得た。生成物を、SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm * 30 mm、10 μ m) ; 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH] ; B% : 40% ~ 40%) により分離した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN] ; B% : 51% ~ 81%、10 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (17.52 mg、34.10 μ mol、収率 6.3%、純度 100%、3 HCl、SFC: R_t = 1.914、 ee = 100%、 $[\alpha]^{30.0}_D$ = +7.067 (MeOH、 c = 0.065 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.90-8.83 (m, 1H), 8.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 6.91 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 2.8, 12.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.7, 12.8 Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; E S-LCMS m/z 405.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。また他方のエナンチオマー (18.38 mg、35.77 μ mol、収率 6.6%、純度 100%、3 HCl、SFC: R_t = 1.560、 ee = 99.2%、 $[\alpha]^{29.8}_D$ = -17.487 (MeOH、 c = 0.060 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.80-8.70 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 7.0, 12.8 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H) ; E S-LCMS m/z 405.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

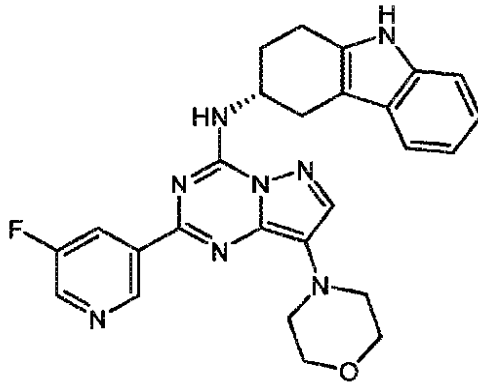
30

(実施例 41)

40

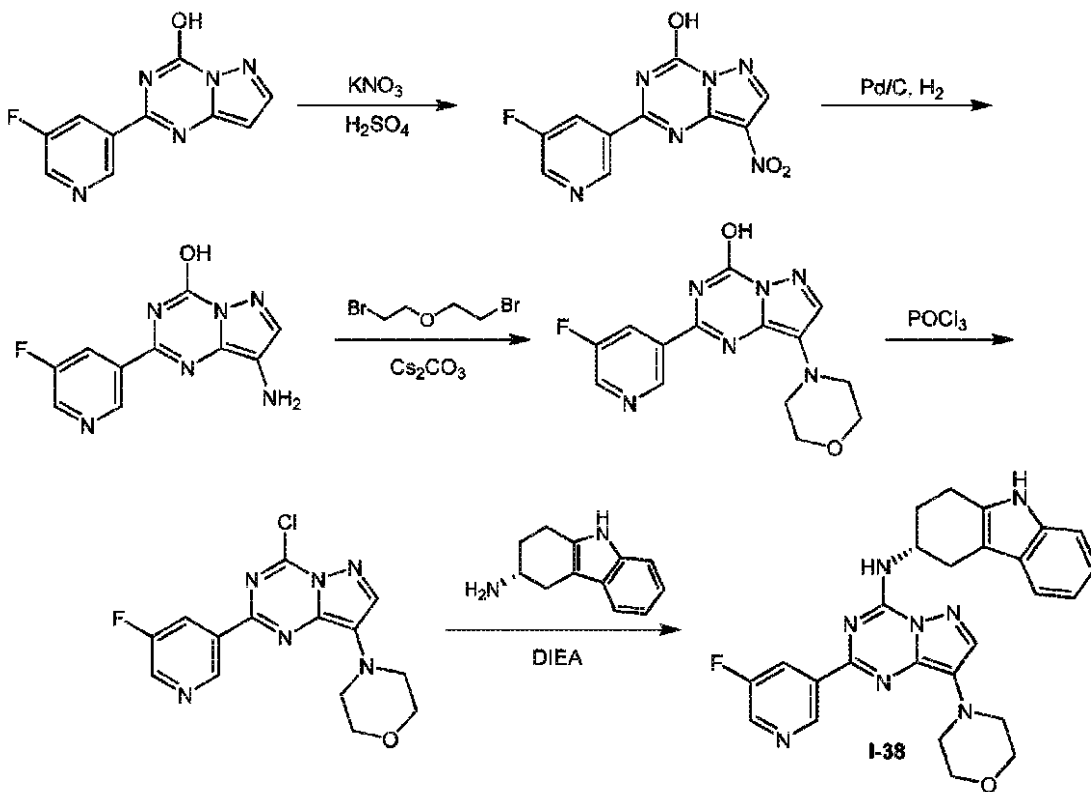
化合物 I-38 の合成

【化 2 4 6】

**I-38**

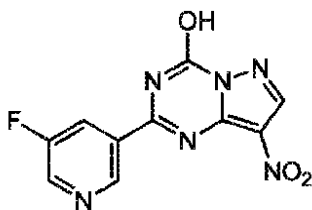
合成スキーム

【化 2 4 7】



ステップ 1：2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-ニトロ-ピラゾロ〔1，5-a〕〔1，3，5〕トリアジン-4-オール

【化 2 4 8】



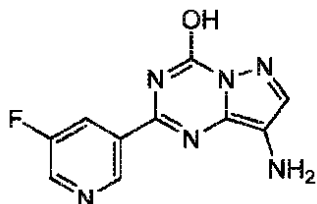
【0 3 2 1】

H₂SO₄（90 mL）中の2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ〔1，5-a〕〔1，3，5〕トリアジン-4-オール（9.2 g、32.95 mmol、1当量）の混合物に、KNO₃（9.99 g、98.85 mmol、3当量）を小分けにして0℃で添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。TLC（EtOAc、R_f = 0.05

）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を氷水（500 mL）に注ぎ、固体NaOHによってpH約3に調整し、濾過した。固体を水（100 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（8 g、21.38 mmol、収率64.9%、純度100.0%、H₂SO₄）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H); E S - L C M S m/z 277.1 [M+H]⁺。

ステップ2：8-アミノ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール
【化249】

10



【0322】

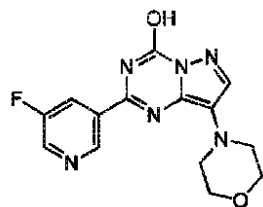
MeOH（80 mL）およびTHF（80 mL）中の2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-ニトロ-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（8 g、28.97 mmol、1当量）およびPd/C（1 g、純度10%）の混合物を、H₂（30 Psi）下で25℃において12時間攪拌した。混合物に水（300 mL）を添加した。混合物を、pH=3になるまでHCl水溶液（2 M）で酸性にし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、8-アミノ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（7.5 g、26.27 mmol、収率90.7%、純度99.0%、HCl）をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.37 (td, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H); E S - L C M S m/z 247.2 [M+H]⁺。

20

ステップ3：2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-モルホリノ-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール

30

【化250】



【0323】

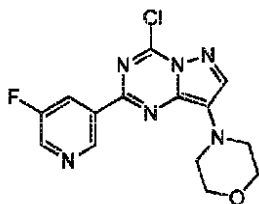
攪拌したDMF（30 mL）中の8-アミノ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（500 mg、1.75 mmol、1当量、HCl）の溶液に、Cs₂CO₃（2.85 g、8.76 mmol、5当量）および1-ブロモ-2-（2-ブロモエトキシ）エタン（446.74 mg、1.93 mmol、241.48 μL、1.1当量）を添加した。反応混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=100/1~10/1、TLC：DCM/MeOH=10/1、R_f=0.15）により精製して、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-モルホリノ-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（400 mg、862.50 μmol、収率49.3%、純度68.2%）を褐色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.30-8.

40

50

26 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 4H); E S - L C M S m/z 317.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ4: 4-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]モルホリン
【化251】



10

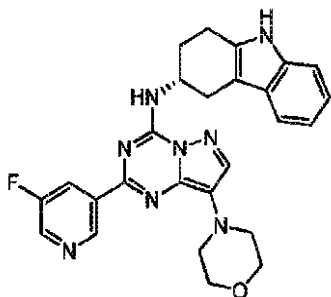
【0324】

攪拌したトルエン (5 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-モルホリノーピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール (400 mg、862.50 μmol 、1当量) の溶液に、DIEA (334.41 mg、2.59 mmol、450.69 μL 、3当量) および POCl_3 (1.32 g、8.62 mmol、801.50 μL 、10当量) を添加した。反応混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]モルホリン (300 mg、390.77 μmol 、収率 45.3%、純度 53.1%、2 HCl) を褐色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。E S - L C M S m/z 335.1、337.1 $[M+H]^+$ 。

20

ステップ5: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-モルホリノーピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-38)

【化252】



30

【0325】

ACN (5 mL) 中の 4-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]モルホリン (300 mg、390.77 μmol 、1当量、2 HCl) の溶液に、DIEA (252.52 mg、1.95 mmol、340.32 μL 、5当量) および (3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (72.78 mg、390.77 μmol 、1当量) を添加した。混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 53%~83%、8分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-モルホリノーピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (29.64 mg、49.91 μmol 、収率 12.8%、純度 100.0%、3 HCl、 $[\alpha]_D^{29} = +5.657$ (DMSO, $c = 0.045 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m,

40

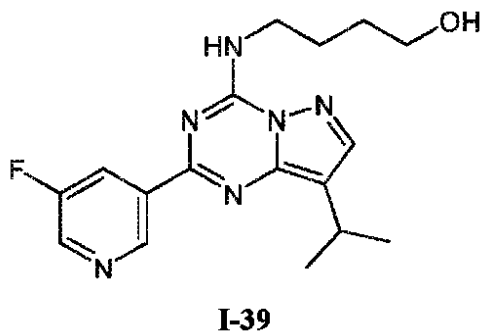
50

1H), 4.92 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.11-2.91 (m, 3H), 2.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H); E S - L C M S m/z 485.3 [M+H]⁺。

(実施例 4 2)

化合物 I - 3 9 の合成

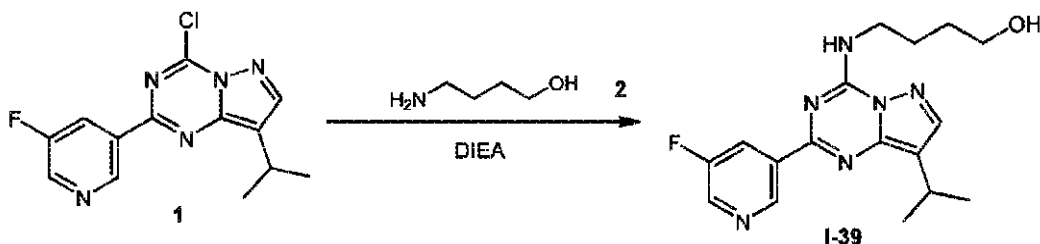
【化 2 5 3】



10

合成スキーム

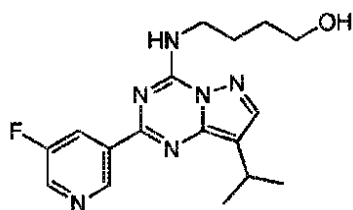
【化 2 5 4】



20

ステップ 1 : 4 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] ブタン - 1 - オール (I - 3 9)

【化 2 5 5】



30

【 0 3 2 6 】

i - P r O H (3 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン (5 0 m g 、 1 6 8 . 1 5 μ m o l 、 1 当量) の溶液に、D I E A (6 5 . 1 9 m g 、 5 0 4 . 4 4 μ m o l 、 8 7 . 8 6 μ L 、 3 当量) および 4 - アミノブタン - 1 - オール (2 9 . 9 8 m g 、 3 3 6 . 2 9 μ m o l 、 3 1 . 2 2 μ L 、 2 当量) を添加した。混合物を 9 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 H P L C (カラム : A g e l a A S B 1 5 0 * 2 5 m m * 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % H C l) - A C N] ; B % : 4 5 % ~ 7 5 % 、 8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、4 - [[2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] ブタン - 1 - オール (3 8 . 4 m g 、 9 2 . 0 2 μ m o l 、 収率 5 4 . 7 % 、 純度 1 0 0 % 、 2 H C l) を黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ p p m 9.42 (s , 1 H) , 8.61-8.43 (m , 2 H) , 7.96 (s , 1 H) , 3.80 (t , J = 7.0 H z , 2 H) , 3.64 (t , J = 6.5 H z , 2 H) , 3.29-3.23 (m , 1 H) , 1.94-1.82 (m , 2 H) , 1.75-1.64 (m , 2 H) , 1.41 (d , J = 7.1 H z , 6 H) ; E S - L C M S m/z 345.2

40

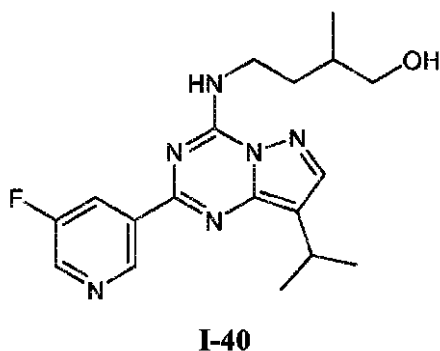
50

[M + H]⁺。

(実施例 43)

化合物 I-40 の合成

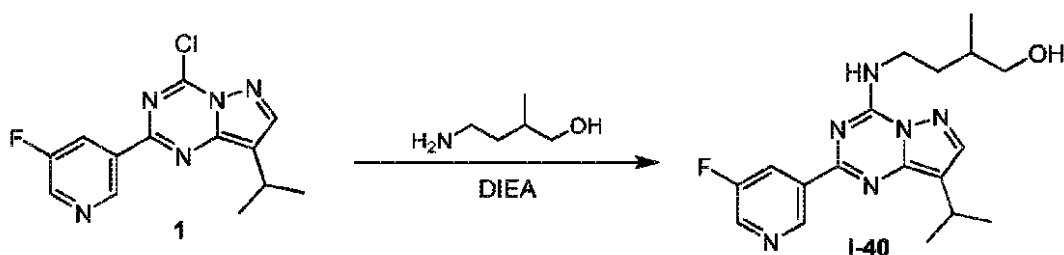
【化 256】



10

合成スキーム

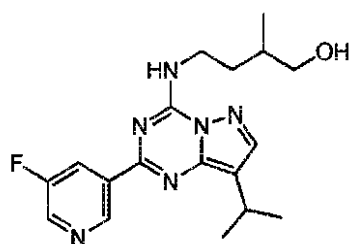
【化 257】



20

ステップ 1: 4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-ブタン-1-オール (I-40)

【化 258】



30

【0327】

ACN (5 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (50.97 mg、171.40 μmol、1 当量) の溶液に、DIEA (110.76 mg、857.01 μmol、149.27 μL、5 当量) および 4-アミノ-2-メチル-ブタン-1-オール (18.57 mg、179.97 μmol、1.05 当量) を添加した。混合物を 60℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 50%~80%、8 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-ブタン-1-オール (44.62 mg、103.45 μmol、収率 60.4%、純度 100.0%、2 HCl) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.62-8.54 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.41 (d, J

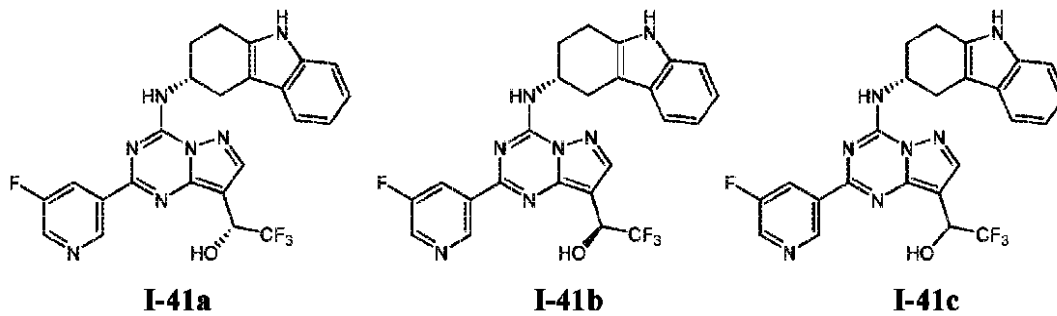
40

50

= 6.8Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H); E S - L C M S m/z 359.2 [M + H]⁺。

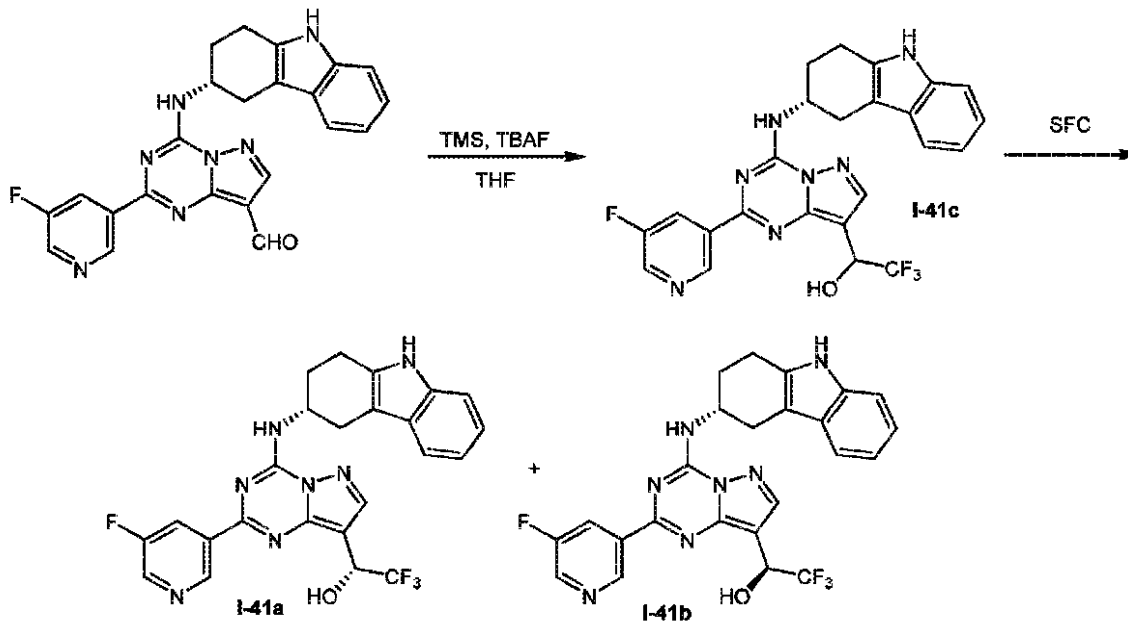
(実施例 44)

化合物 I-41a、I-41b および I-41c の合成
【化 259】



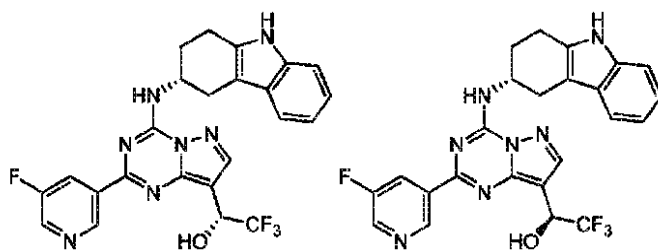
合成スキーム

【化 260】



ステップ 1: (1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノール (I-41a) および (1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノール (I-41b)

【化 261】



【0328】

THF (14 mL) 中の 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2

10

20

30

40

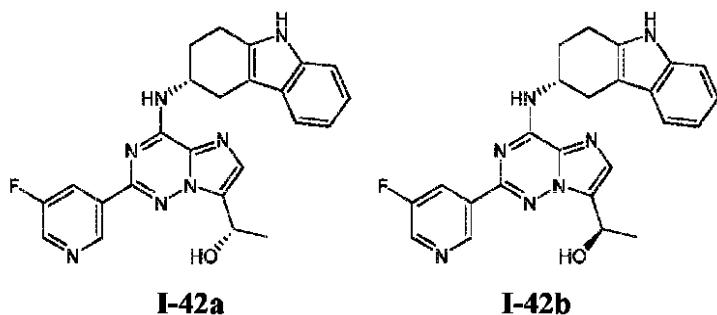
50

, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-カルバルデヒド (700 mg、1.54 mmol、1 当量) の溶液を、0℃に冷却し、TBAF (1M、11.81 mL、7.67 当量) を添加した。次いで、TMS-CF₃ (3.79 g、26.62 mmol、3.94 mL、17.29 当量) を、前述の混合物に0℃で添加した。混合物を28℃に加温し、24時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (塩基性条件; カラム: Boston Prime C18 150×30 mm 5 μm; 移動相: [水 (0.05 v/v % 水酸化アンモニウム) - ACN] ; B% : 50%~70%、9分) により精製して、純粋物としてのエナンチオマー (24.44 mg、46.72 μmol、収率3.0%、純度95.1%、SFC: R_t = 5.190分、ee = 97.4%、[α]^{28.7}_D = +33.394、MeOH、c = 0.044 g/100 mL) を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.40 (td, J = 2.2, 9.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 5.4, 15.2 Hz, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H); ES-LCMS m/z 498.2 [M+H]⁺。また粗製物としての他方のエナンチオマーを得、これを分取TLC (PE/EtOAc = 2/1、TLC: PE/EtOAc = 2/1、R_f = 0.50) により再精製して、純粋物としての他方のエナンチオマー (12.28 mg、23.75 μmol、収率1.5%、純度96.2%、SFC: R_t = 5.839分、ee = 100.0%、[α]^{28.6}_D = +23.768、MeOH、c = 0.042 g/100 mL) を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 4.9, 15.4 Hz, 1H), 3.09-2.93 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 498.2 [M+H]⁺。

(実施例45)

化合物 I-42a および I-42b の合成

【化262】



合成スキーム

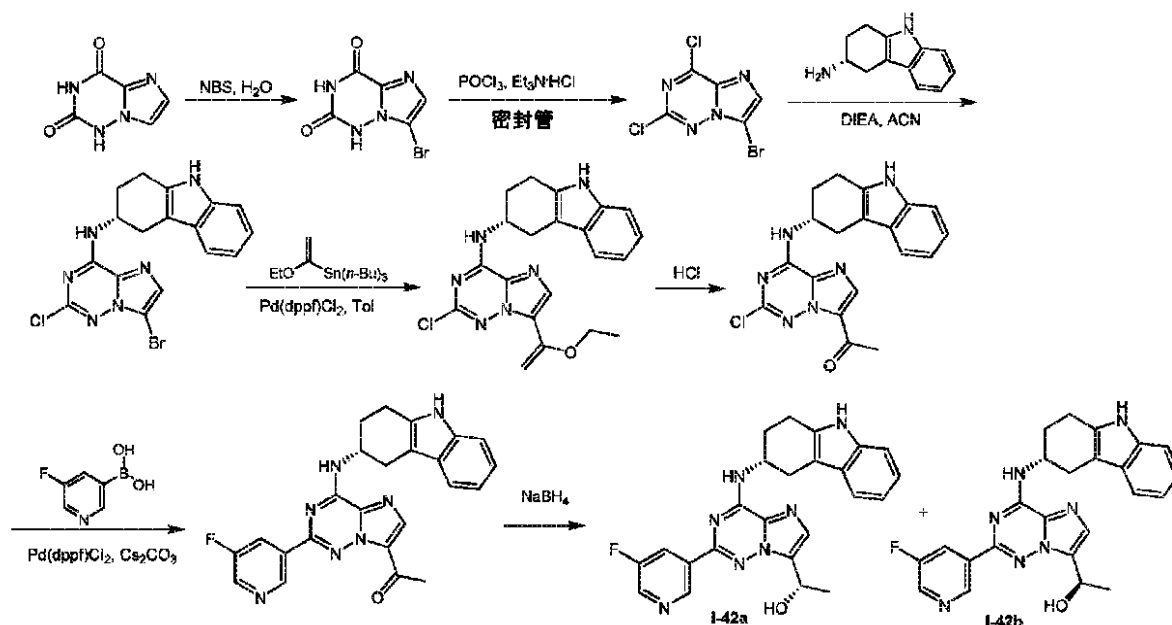
10

20

30

40

【化 2 6 3】

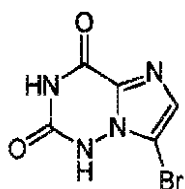


10

ステップ 1：7-ブロモ-1H-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオン

20

【化 2 6 4】



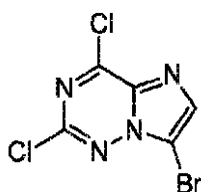
【0 3 2 9】

H₂O (40 mL) 中の 1H-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオン (1.64 g、9.70 mmol、1 当量) の溶液に、NBS (1.21 g、6.79 mmol、0.7 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。MeOH (30 mL) を添加し、1 時間攪拌した。混合物を濾過し、残留物を濃縮して、7-ブロモ-1H-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオン (2.3 g、8.96 mmol、収率 92.4%、純度 90.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.20-7.06 (m, 1 H); ESI-MS m/z 231.1、233.1 [M+H]⁺。

30

ステップ 2：7-ブロモ-2,4-ジクロロ-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

【化 2 6 5】



40

【0 3 3 0】

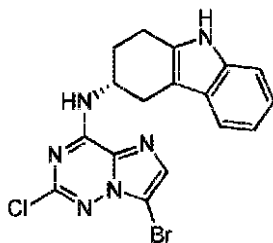
7-ブロモ-1H-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオン (2.3 g、8.96 mmol、1 当量)、Et₃N·HCl (2.47 g、17.92 mmol、2 当量) および POCl₃ (132.00 g、860.89 mmol、80 mL、96.07 当量) の混合物を、密封管中、135℃ で 24 時間攪拌した。反応混合

50

物を濃縮し、残留物にDCM（60 mL）を添加した。混合物を氷冷水（20 mL）に注ぎ、DCM（60 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-ブロモ-2,4-ジクロロイミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン（2.8 g、8.36 mmol、収率93.3%、純度80.0%）を褐色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用了。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (s, 1H); E S-L C M S m/z 267.0、269.0、271.0 [M+H]⁺。

ステップ3: (3R)-N-(7-ブロモ-2-クロロイミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン
【化266】

10



【0331】

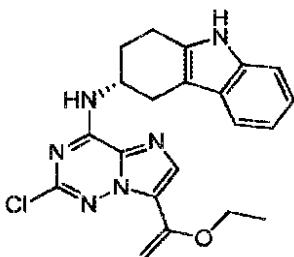
CH₃CN（40 mL）中の7-ブロモ-2,4-ジクロロイミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン（1.5 g、4.48 mmol、1当量）、(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（834.28 mg、4.48 mmol、1当量）およびDIEA（2.32 g、17.92 mmol、3.12 mL、4当量）の混合物を、80℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5/1~3/1、TLC: PE/EtOAc=3/1、R_f=0.30）上で精製して、(3R)-N-(7-ブロモ-2-クロロイミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（1.3 g、2.72 mmol、収率60.8%、純度87.5%）を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, J=1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.29 (dd, J=5.1, 15.4 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H); E S-L C M S m/z 417.0、419.0 [M+H]⁺。

20

30

ステップ4: (3R)-N-[2-クロロ-7-(1-エトキシビニル)イミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化267】



40

【0332】

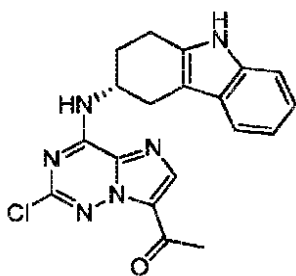
トルエン（20 mL）中の(3R)-N-(7-ブロモ-2-クロロイミダゾ〔2,1-f〕〔1,2,4〕トリアジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（500 mg、1.05 mmol、1当量）およびトリブチル（1-エトキシビニル）スタンナン（945.69 mg、2.62 mmol、883.

50

83 μ L、2.5当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(153.28mg、209.49 μ mol、0.2当量)をN₂雰囲気下で添加した。混合物を120℃で24時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1~2/1~PE/EtOAc/DCM=1/1/1、TLC:PE/EtOAc=3/1、R_f=0.36)上で精製して、(3R)-N-[2-クロロ-7-(1-エトキシビニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(160mg、313.05 μ mol、収率29.9%、純度80.0%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 14.6 Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 3H), 4.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 409.2 [M+H]⁺。
 ステップ5: 1-[2-クロロ-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]エタノン

10

【化268】



20

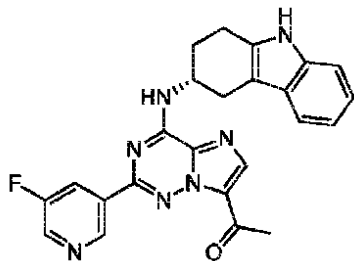
【0333】

DCM(15mL)中の(3R)-N-[2-クロロ-7-(1-エトキシビニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(300mg、586.96 μ mol、1当量)の溶液に、HCl/MeOH(4M、1mL、6.81当量)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。TLC(PE/EtOAc=2/1、R_f=0.35)は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮した。粗製材料にEtOAc(20mL)を添加し、飽和Na₂CO₃水溶液(solution)でpH=7~8に中和した。混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-[2-クロロ-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]エタノン(250mg、525.17 μ mol、収率89.5%、純度80.0%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.23 (dd, J = 4.9, 15.7 Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H); ES-LCMS m/z 381.1 [M+H]⁺。
 ステップ6: 1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]エタノン

30

40

【化 2 6 9】



【0 3 3 4】

10

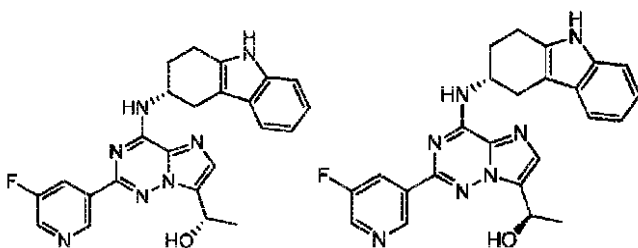
1, 4-ジオキサン (12 mL) および H_2O (3 mL) 中の 1- [2-クロロ-4- [[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] エタノン (230 mg、483.15 μmol 、1 当量) および (5-フルオロ-3-ピリジル) ボロン酸 (204.24 mg、1.45 mmol、3 当量) の混合物に、 Cs_2CO_3 (472.26 mg、1.45 mmol、3 当量) および $Pd(dppf)Cl_2$ (17.68 mg、24.16 μmol 、0.05 当量) を N_2 雰囲気下で添加した。混合物をマイクロ波下で照射し、110℃で1時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.35) は、反応が完了したことを示した。混合物に H_2O (5 mL) を添加し、EA (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.35) で精製して、1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] エタノン (130 mg、235.58 μmol 、収率 48.8%、純度 80%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.29 (dd, J = 4.4, 15.2 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H); ES-MS m/z 442.2 $[M+H]^+$ 。

20

30

ステップ7: (1S)-1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] エタノール (I-42a) および (1R)-1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] エタノール (I-42b)

【化 2 7 0】



40

【0 3 3 5】

MeOH (10 mL) 中の 1- [2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -4- [[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] エタノン (130 mg、235.58 μmol 、1 当量) の溶液に、 $NaBH_4$ (71.30 mg、1.88 mmol、8 当量) を数回に分けて添加した。混合物を 25℃で15分間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.3) は、反応が完了したことを示した。混合物を H_2O

50

(20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Boston Prime C18 150 × 30 mm 5 μm; 移動相: [水 (0.04% NH₃ · H₂O + 10 mM の NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 50% ~ 80%、8分) により精製し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (18.53 mg、41.78 μmol、収率 17.8%、純度 100%、SFC: R_t = 4.780、ee = 99.96%、[α]^{30, 1}_D = -88.261 (CHCl₃、c = 0.030 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.80 (brs, 1H), 3.30 (dd, J = 4.6, 15.2 Hz, 1H), 3.03-2.82 (m, 3H), 2.39-2.16 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 444.1

10

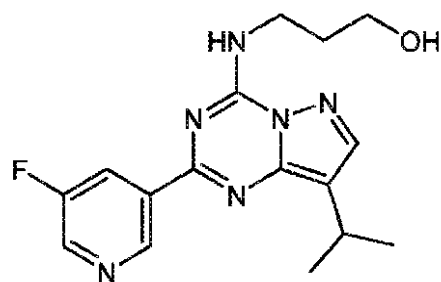
[M+H]⁺。他方のエナンチオマーを、分取HPLC (カラム: Agela Durashell C18 150 × 25 5 μm; 移動相: [水 (10 mM の NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 42% ~ 72%、9分) により再び精製し、続いて凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (19.20 mg、42.98 μmol、収率 18.3%、純度 99.3%、SFC: R_t = 4.509、ee = 100%、[α]^{30, 1}_D = -1.514 (CHCl₃、c = 0.031 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.29 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 444.1 [M+H]⁺。

20

(実施例 46)

化合物 I-43 の合成

【化 271】

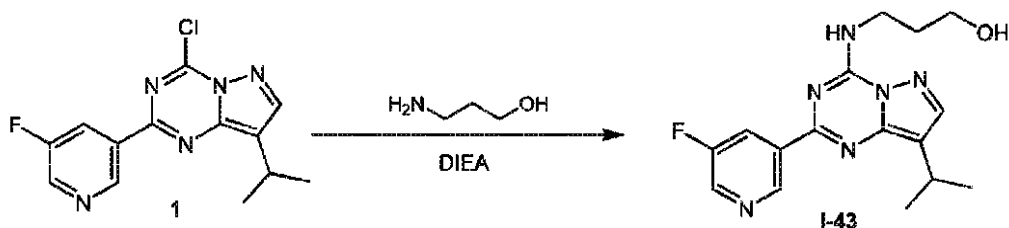


I-43

30

合成スキーム

【化 272】

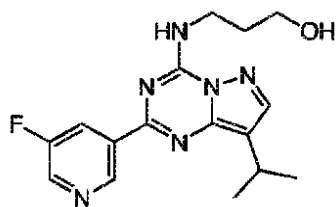


40

ステップ 1: 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オール (I-43)

50

【化 2 7 3】



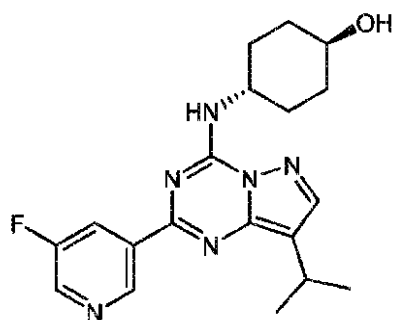
【0 3 3 6】

i-PrOH (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (50 mg、161.46 μmol、1 当量)、DIEA (41.73 mg、322.92 μmol、56.25 μL、2 当量) および 3-アミノプロパン-1-オール (13.34 mg、177.61 μmol、13.70 μL、1.1 当量) の混合物を、70 °C で 10 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 1/1 ~ PE/EtOAc/DCM = 1/2/2、TLC: PE/EtOAc = 2/1、R_f = 0.25) 上で精製して、3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オール (27.46 mg、83.12 μmol、収率 51.5%、純度 100%) を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48-9.42 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.94 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-MS m/z 331.2 [M+H]⁺。

(実施例 47)

化合物 I-44a の合成

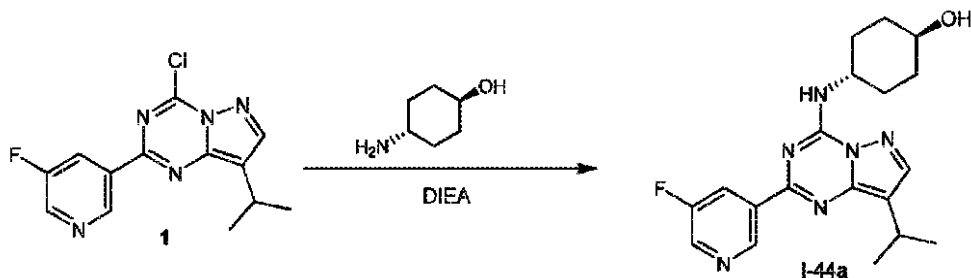
【化 2 7 4】



I-44a

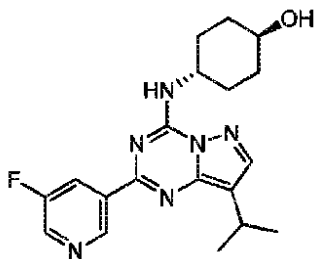
合成スキーム

【化 2 7 5】



ステップ 1: 4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール (I-44a)

【化 2 7 6】



【0 3 3 7】

10

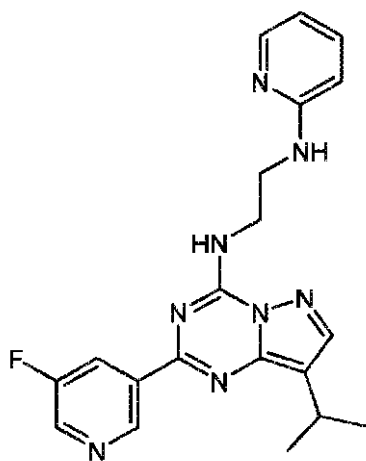
i-PrOH (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(70 mg、235.40 μmol 、1 当量)の溶液に、4-アミノシクロヘキサノール(32.53 mg、282.49 μmol 、1.2 当量)および DIEA (152.12 mg、1.18 mmol、205.02 μL 、5 当量)を添加した。混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 51%~81%、8 分)により精製し、続いて凍結乾燥して、4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール(43.33 mg、97.73 μmol 、収率 41.5%、純度 100%、2 HCl)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.17 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS m/z 371.3 [M+H]⁺。

20

(実施例 48)

化合物 I-45 の合成

【化 2 7 7】



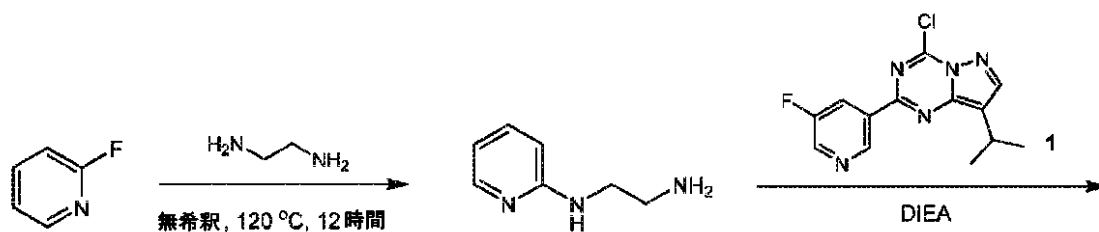
30

I-45

40

合成スキーム

【化 2 7 8】

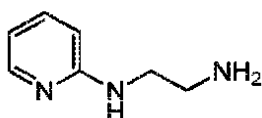


10

20

ステップ 1 : N'-(2-ピリジル)エタン-1,2-ジアミン

【化 2 7 9】



【0 3 3 8】

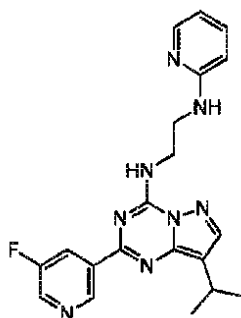
2-フルオロピリジン (5 g、51.50 mmol、4.42 mL、1 当量) およびエタン-1,2-ジアミン (2.79 g、46.35 mmol、3.10 mL、0.9 当量) の混合物を、120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物に EtOAc (50 mL) を添加し、25 °C で 4 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を収集し、EtOAc (10 mL × 2) で洗浄し、真空下で処理して、N'-(2-ピリジル)エタン-1,2-ジアミン (3.7 g、2.70 mmol、収率 5.2%、純度 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H); E S - L C M S m/z 138.1 [M+H]⁺。

30

ステップ 2 : N'-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル]-N-(2-ピリジル)エタン-1,2-ジアミン (I-45)

【化 2 8 0】

40



【0 3 3 9】

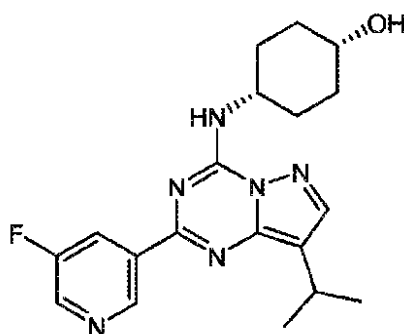
50

i-PrOH (5 mL) 中の N'-(2-ピリジル)エタン-1,2-ジアミン (483.51 mg、352.46 μmol 、1.2 当量) および 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (90 mg、293.72 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (189.80 mg、1.47 mmol、255.80 μL 、5 当量) を添加した。混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、分取 HPLC (HCl 条件; カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 25%~55%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、N'-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-N-(2-ピリジル)エタン-1,2-ジアミン (29.84 mg、57.87 μmol 、収率 19.7%、純度 97.3%、3 HCl) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.85 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-MS m/z 393.3 [M+H]⁺。

(実施例 49)

化合物 I-44b の合成

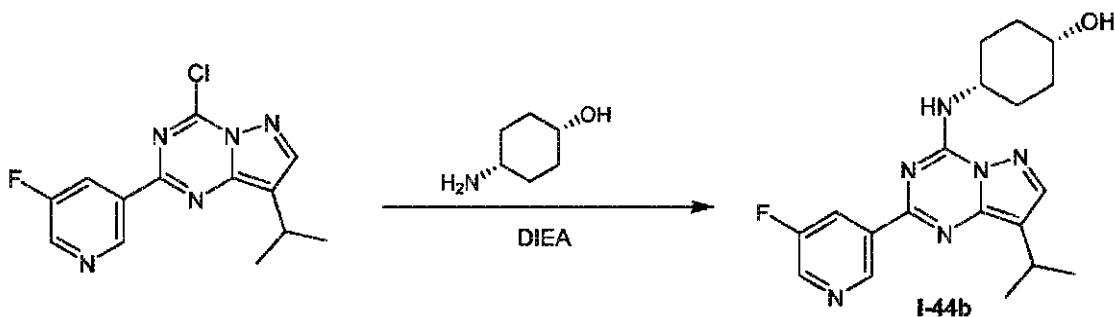
【化 281】



I-44b

合成スキーム

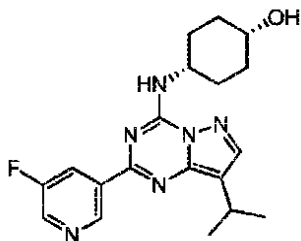
【化 282】



I-44b

ステップ 1: 4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール (I-44b)

【化 2 8 3】



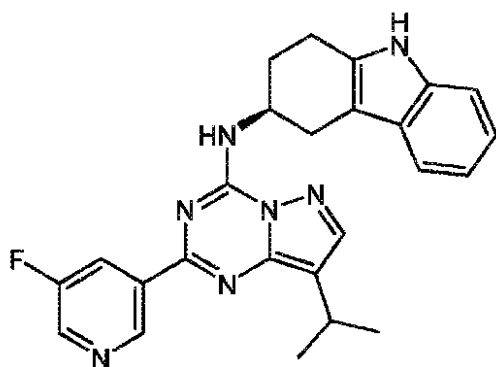
【0 3 4 0】

i-PrOH (2 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (60 mg、195.81 μmol 、1 当量)、4-アミノシクロヘキサノール (22.55 mg、195.81 μmol 、1 当量) および DIEA (75.92 mg、587.43 μmol 、102.32 μL 、3 当量) の混合物を、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 52%~82%、8 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、4-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]シクロヘキサノール (38.92 mg、87.79 μmol 、収率 44.8%、純度 100.0%、2 HCl) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 6H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ESI-MS m/z 371.2 [M+H]⁺。

(実施例 50)

化合物 I-47 の合成

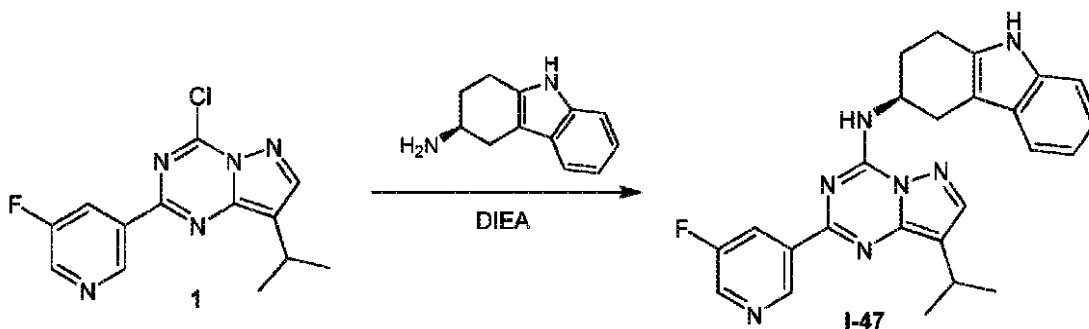
【化 2 8 4】



I-47

合成スキーム

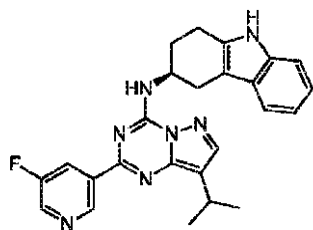
【化 2 8 5】



I-47

ステップ1：(3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(I-47)

【化286】



10

【0341】

i-PrOH (10 mL) 中の4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(150 mg、484.38 μmol 、1当量)の溶液に、DIEA (313.02 mg、2.42 mmol、421.85 μL 、5当量)および(3S)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(94.73 mg、508.60 μmol 、1.05当量)を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをMeOH (5 mL)に添加し、29℃で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキをMeOH (100 mL)に溶解させ、70℃で15分間攪拌した。次いで、溶液を、油ポンプによって真空下で60℃において1時間濃縮して、(3S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(111.58 mg、252.73 μmol 、収率52.2%、純度100.0%、 $[\alpha]^{27.4}_{\text{D}} = -17.220$ (MeOH、 $c = 0.050 \text{ g}/100 \text{ mL}$))を白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.45-3.24 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ESI-MS m/z 442.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

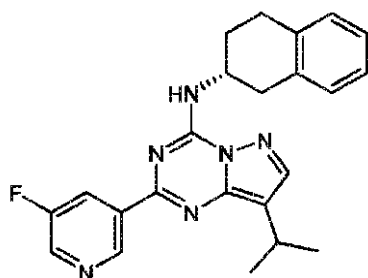
20

30

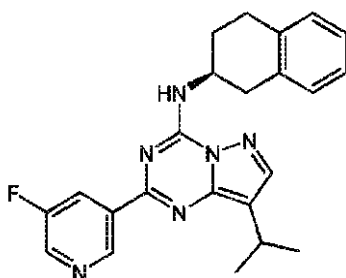
(実施例51)

化合物I-48a、I-48bおよびI-48cの合成

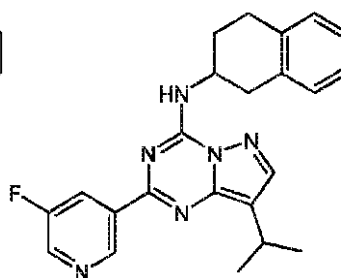
【化287】



I-48a



I-48b

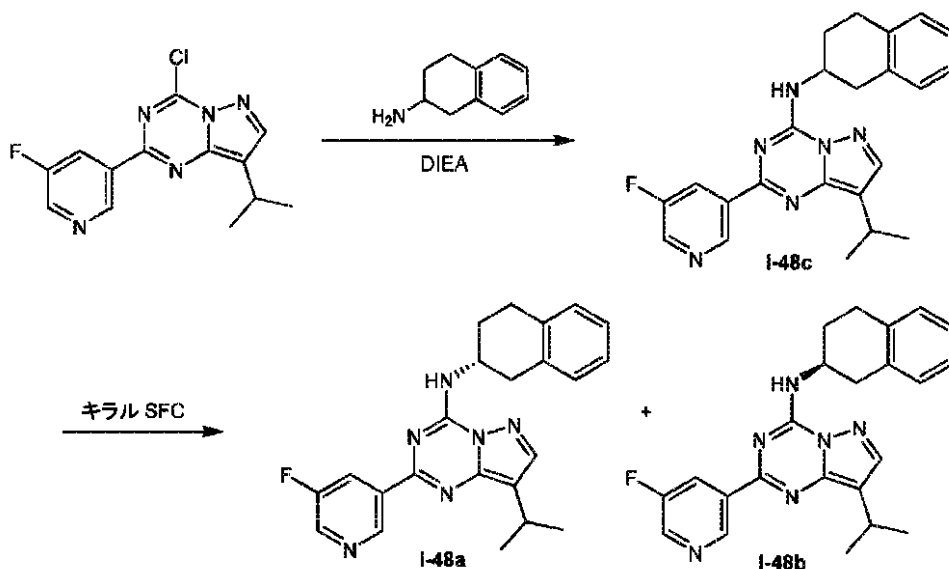


I-48c

合成スキーム

40

【化 288】

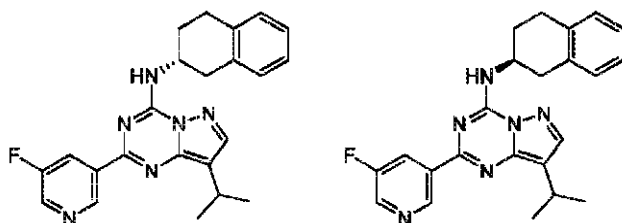


10

ステップ 1 : 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-N-[(2R)-テトラリン-2-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン (I-48a) および 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-N-[(2S)-テトラリン-2-イル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン (I-48b)

20

【化 289】



30

【0342】

i-PrOH (10 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (150 mg、484.38 μmol、1 当量)、テトラリン-2-アミン (88.97 mg、484.38 μmol、1 当量、HCl) および DIEA (187.81 mg、1.45 mmol、253.11 μL、3 当量) の混合物を、60 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を 25 °C に冷却し、濾過した。固体を i-PrOH (10 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させた。残留物を、キラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm、5 μm) ; 移動相: [0.1% NH₃ H₂O IPA] ; B% : 30% ~ 30%) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。これらのピークの一方を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを凍結乾燥して、エナンチオマー (49.73 mg、123.56 μmol、収率 25.5%、純度 100.0%、SFC : R_t = 4.600、ee = 99.758%、[α]²⁶_D = +13.824 (CHCl₃、c = 0.106 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.50 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 5.2, 16.4 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 8.4, 16.4 Hz, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.08 (dtd, J = 6.4, 9.2, 12.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 6H) ; ESI-MS m/z 403.2 [M+H]⁺。これらのピーク他方を、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (49.48 mg、1

40

50

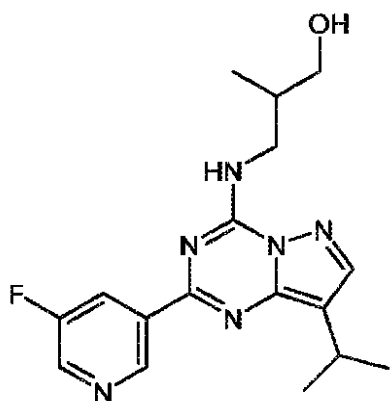
22.94 μmol 、収率 25.4%、純度 100.0%、SFC: $R_t = 4.931$ 、 $ee = 98.946\%$ 、 $[\alpha]_D^{26} = -18.677$ (CHCl_3 、 $c = 0.110 \text{ g}/100 \text{ mL}$) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.53-9.47 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 6.62 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 5.2, 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J = 7.2, 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 8.4, 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H); ES-LCMS m/z 403.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例 52)

化合物 I-49 の合成

10

【化 290】

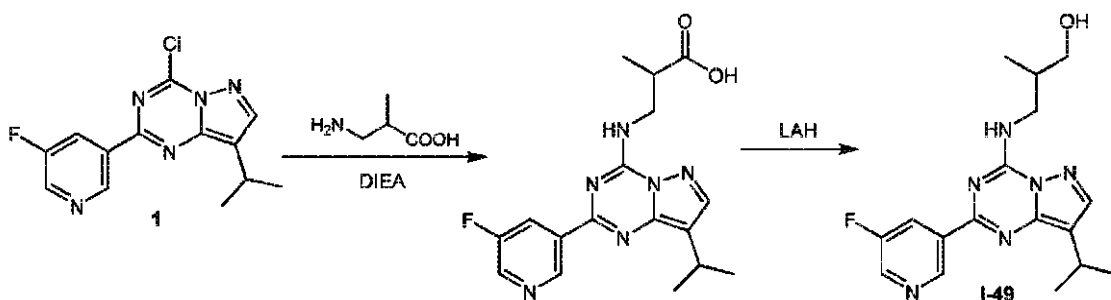


I-49

20

合成スキーム

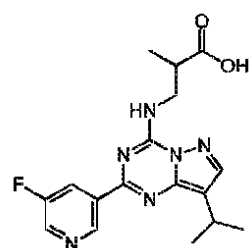
【化 291】



30

ステップ 1: 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン酸

【化 292】



40

【0343】

i-PrOH (5 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (200 mg、658.87 μmol 、1 当量) の溶液に、DIEA (85.15 mg、658.87 μmol 、114.76 μL 、1 当量) および 3-アミノ-2-メチル-プロパン酸 (71.34

50

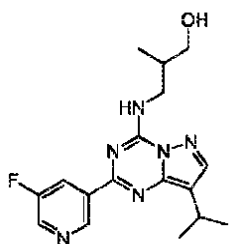
mg、691.82 μmol 、1.05当量)を添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン酸(240mg、470.80 μmol 、収率71.5%、純度70.3%)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 3H); E S - L C M S m/z 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ2: 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン-1-オール (I-49)

10

【化293】



20

【0344】

THF (10 mL) 中の 3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン酸(240mg、470.80 μmol 、1当量)の溶液を、0℃に冷却し、LAH (89.33mg、2.35 mmol、5当量)を氷水浴下で添加した。混合物を、氷水浴下で0℃において2時間攪拌した。水(0.5 mL)および10% NaOH 溶液(0.5 mL)を、反応混合物に添加した。次いで、水(0.5 mL)を前述の混合物に添加し、15分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキをTHF (10 mL $\times$ 2)で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (HCl 条件; カラム: Agela ASB 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 52%~82%、8分)により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロパン-1-オール(61.3mg、146.89 μmol 、収率31.2%、純度100.0%、2 HCl)を黄色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 9.49-9.41 (m, 1H), 8.70-8.62 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.16 (d, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H); E S - L C M S m/z 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

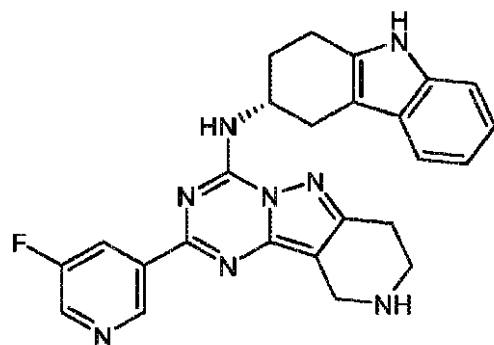
30

(実施例53)

化合物 I-50 の合成

40

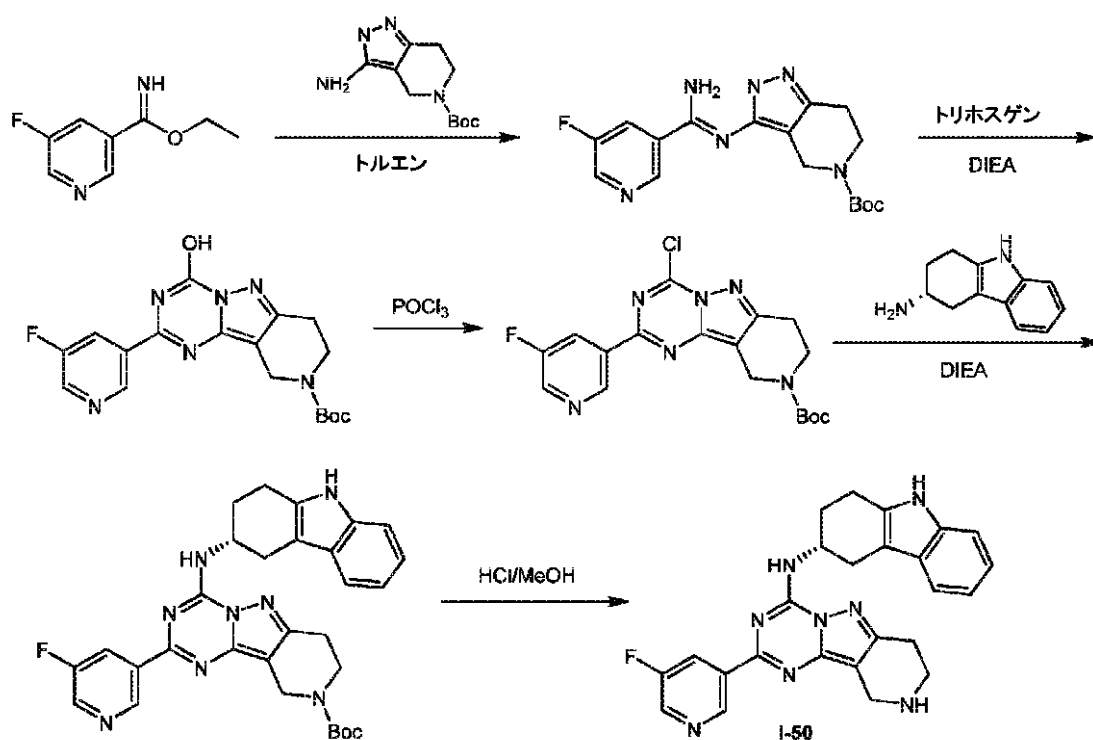
【化 2 9 4】

**I-50**

10

合成スキーム

【化 2 9 5】

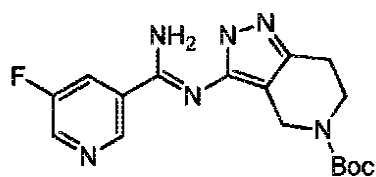


20

30

ステップ1：tert-ブチル 3-[(Z)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-2,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート

【化 2 9 6】



40

【0 3 4 5】

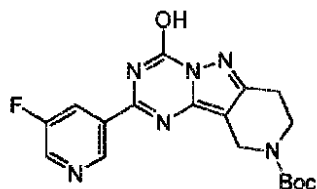
トルエン (20 mL) 中のエチル 5-フルオロピリジン-3-カルボキシイミデート (742.88 mg、4.20 mmol、1 当量) の溶液に、tert-ブチル 3-アミノ-2,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (1 g、4.20 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 110 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物に PE/EtOAc (5/1、50 mL)

50

を添加し、25℃で1時間攪拌した。スラリーを濾過し、ケーキをPE(30mL×2)ですすぎ、収集し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル3-[(Z)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-2,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1.3g、3.51mmol、収率83.6%、純度97.3%)を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.20(s,1H), 9.04(br s, 1H), 8.67(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.18(d, J = 9.0Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 3.61(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78-2.57(m, 2H), 1.43(s, 9H); E S - L C M S m/z 361.2 [M+H]⁺。

ステップ2: tert-ブチル2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシ-8,10-ジヒドロ-7H-ピリド[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-9-カルボキシレート

【化297】

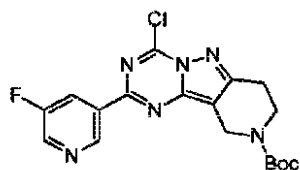


【0346】

THF(15mL)および1,4-ジオキサン(15mL)中のtert-ブチル3-[(Z)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-2,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(600mg、1.62mmol、1当量)の溶液に、トリホスゲン(480.71mg、1.62mmol、1当量)およびDIEA(418.72mg、3.24mmol、564.31μL、2当量)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1、DCM/MeOH=10/1、R_f=0.29)により精製して、tert-ブチル2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシ-8,10-ジヒドロ-7H-ピリド[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-9-カルボキシレート(180mg、335.42μmol、収率20.7%、純度72%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz,CDCl₃) δ ppm 9.25(br s,1H), 8.66-8.43(m, 1H), 8.33(br s, 1H), 4.68(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.02-2.77(m, 2H), 1.51(br s, 9H); E S - L C M S m/z 387.2 [M+H]⁺。

ステップ3: 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピリド[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-9-カルボキシレート

【化298】



【0347】

トルエン(15mL)中のtert-ブチル2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシ-8,10-ジヒドロ-7H-ピリド[2,3]ピラゾロ[2,4-c][1,3,5]トリアジン-9-カルボキシレート(150mg、279.52μmol、1当量)の溶液に、POCl₃(428.58mg、2.80mmol、259.75μL、10当量)およびDIEA(361.26mg、2.80mmol、486.87μL、10当量)を添加した。混合物を130℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷

10

20

30

40

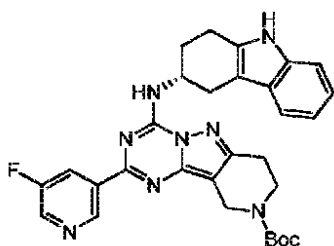
50

却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、冷却した 18% $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 水溶液 (20 mL) でクエンチした。溶液を分離し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8,10-ジヒドロ-7H-ピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-c] [1, 3, 5] トリアジン-9-カルボキシレート (113 mg、粗製) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ES-MS m/z 405. 1、407. 1 [M+H]⁺。

10

ステップ 4: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-8, 10-ジヒドロ-7H-ピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-c] [1, 3, 5] トリアジン-9-カルボキシレート

【化 299】



20

【0348】

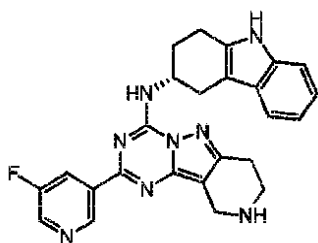
i-PrOH (10 mL) 中の tert-ブチル 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8, 10-ジヒドロ-7H-ピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-c] [1, 3, 5] トリアジン-9-カルボキシレート (113 mg、279. 13 μ mol、1 当量) の溶液に、DIEA (108. 23 mg、837. 40 μ mol、145. 86 μ L、3 当量) および (3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (51. 99 mg、279. 13 μ mol、1 当量) を添加した。混合物を 60 $^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 2/1、 R_f = 0. 17) は、出発材料が消費され、1つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0. 17) により精製して、tert-ブチル 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ]-8, 10-ジヒドロ-7H-ピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-c] [1, 3, 5] トリアジン-9-カルボキシレート (80 mg、124. 05 μ mol、収率 44. 4%、純度 86%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.04-4.85 (m, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.37 (dd, J = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 3.15-2.82 (m, 5H), 2.47-2.23 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); ES-MS m/z 555. 2 [M+H]⁺。

30

40

ステップ 5: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N-[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-c] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン (I-50)

【化 3 0 0】



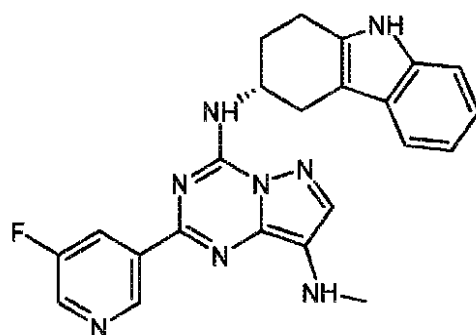
【 0 3 4 9】

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3*R*)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-イル] アミノ]-8, 10-ジヒドロ-7*H*-ピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-*c*] [1, 3, 5] トリアジン-9-カルボキシレート (75 mg、116.30 μ mol、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、3 mL、103.18 当量) を添加した。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物に DCM (10 mL) を添加し、25 °C で 0.5 時間攪拌した。スラリーを濾過し、濾過ケーキを DCM (5 mL $\times$ 2) ですすいだ。固体を MeCN (10 mL) および H₂O (10 mL) に溶解させ、続いて凍結乾燥して、2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-*N*-[[(3*R*)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-イル]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピリド [2, 3] ピラゾロ [2, 4-*c*] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン (53.32 mg、94.56 μ mol、収率 81.3%、純度 100%、3 HCl、 $[\alpha]^{22}_D = +15.441$ (DMSO、*c* = 0.109 g/100 mL) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.13-2.87 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 2H); ES-MS *m/z* 455.2 [M+H]⁺。

(実施例 54)

化合物 I-51 の合成

【化 3 0 1】



I-51

合成スキーム

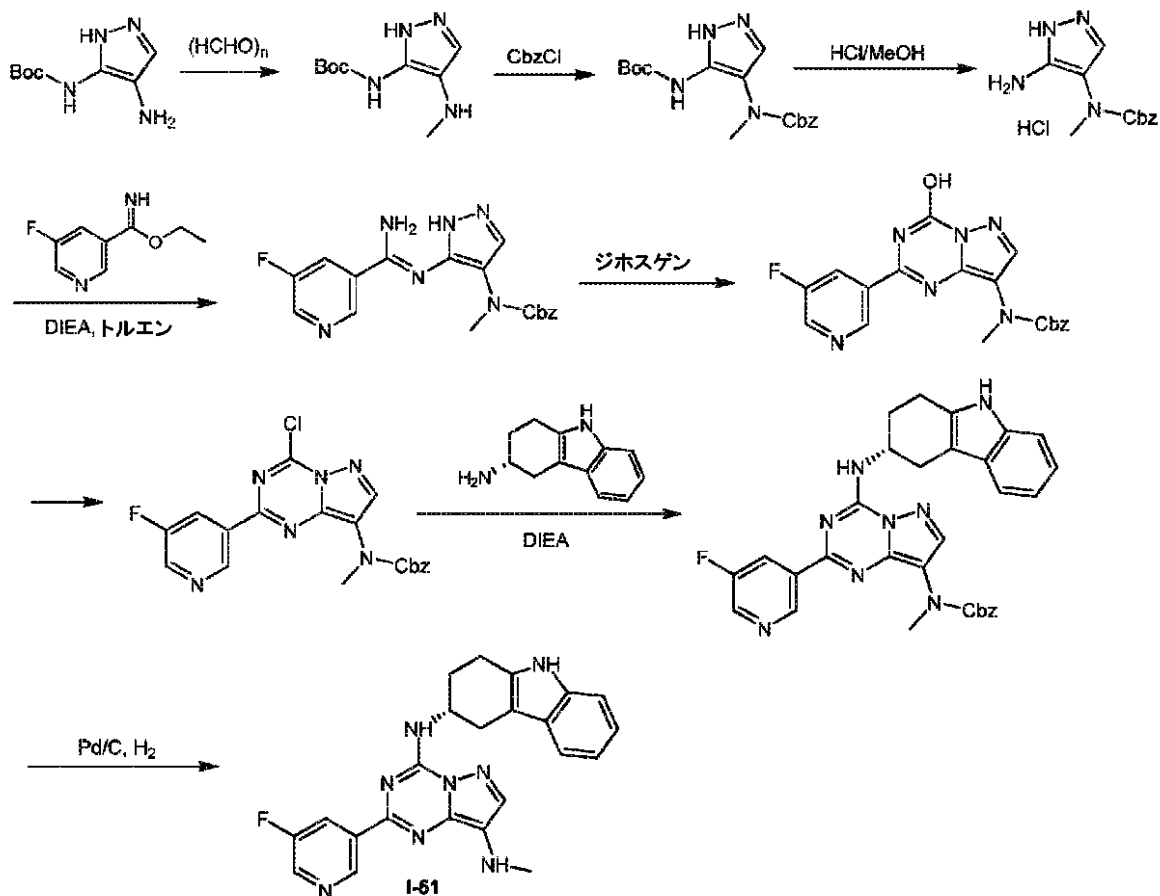
10

20

30

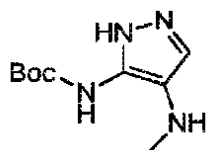
40

【化 3 0 2】



ステップ1：tert-ブチルN-[4-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-5-イル]カルバメート

【化 3 0 3】



【0 3 5 0】

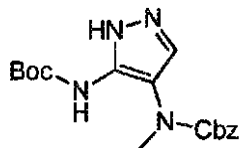
MeOH (60 mL) 中のtert-ブチルN-(4-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート (6 g、28.76 mmol、1 当量) の溶液に、HCHO 溶液 (2.33 g、28.76 mmol、2.14 mL、純度 37%、1 当量) を添加した。次いで、混合物を 50℃ で 11 時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (5.42 g、86.27 mmol、3 当量) を混合物に添加した。次いで、混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) および EtOAc (100 mL) に添加した。次いで、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (純粋な PE ~ PE/EtOAc = 1/1、TLC : PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.2) 上で精製して、tert-ブチルN-[4-(メチルアミノ)-1H-ピラゾール-5-イル]カルバメート (2.6 g、8.57 mmol、収率 29.8%、純度 70.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ES-MS m/z 157.2 [M-t-Bu+H]⁺。

40

ステップ2：ベンジルN-[5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-メチルカルバメート

50

【化 3 0 4】

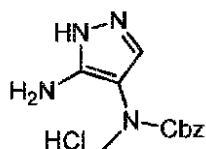


【 0 3 5 1】

DCM (70 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[4-(メチルアミノ)-1*H*-ピラゾール-5-イル] カルバメート (2.6 g、8.57 mmol、1 当量) の溶液に、CbzCl (1.76 g、10.29 mmol、1.46 mL、1.2 当量) および Et₃N (2.60 g、25.72 mmol、3.58 mL、3 当量) を添加した。次いで、混合物を 30 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) および EtOAc (30 mL) に添加した。次いで、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.5) 上で精製して、ベンジル *N*-[5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-*N*-メチルカルバメート (1.6 g、4.16 mmol、収率 48.5%、純度 90.0%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12-7.44 (m, 6H), 4.99-5.31 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.39-1.55 (m, 9H); ESI-MS *m/z* 291.1 [M-*t*-Bu+H]⁺。 10 20

ステップ 3: ベンジル *N*-(5-アミノ-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-メチルカルバメート

【化 3 0 5】

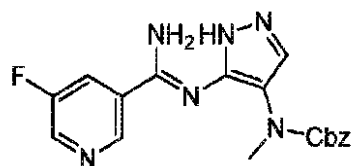


【 0 3 5 2】

DCM (27 mL) 中の ベンジル *N*-[5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1*H*-ピラゾール-4-イル]-*N*-メチルカルバメート (1.6 g、4.16 mmol、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4M、9 mL、8.66 当量) を添加した。次いで、混合物を 30 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、ベンジル *N*-(5-アミノ-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-メチルカルバメート (1.1 g、3.89 mmol、収率 93.6%、粗製、HCl) を黄色油状物として得、これを次のステップにおいてさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 5.03-5.17 (m, 2H), 3.02-3.26 (m, 3H); ESI-MS *m/z* 247.2 [M+H]⁺。 30 40

ステップ 4: ベンジル *N*-[5-[(*Z*)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-1*H*-ピラゾール-4-イル]-*N*-メチルカルバメート

【化 3 0 6】



【 0 3 5 3】

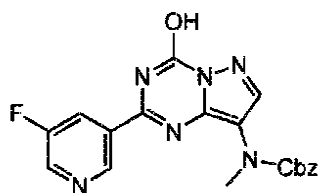
トルエン (20 mL) 中の ベンジル *N*-(5-アミノ-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-メチルカルバメート (1.1 g、4.47 mmol、1 当量) の溶液に、エチル 50

5-フルオロピリジン-3-カルボキシイミデート (790.70 mg、4.47 mmol、1当量) を添加した。混合物を120℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (純粋なPE~PE/EtOAc=10/1、TLC: PE/EtOAc=1/10、 $R_f=0.5$) 上で精製して、ベンジルN-[5-[(Z)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-1H-ピラゾール-4-イル]-N-メチルカルバメート (730 mg、1.88 mmol、収率48.4%、純度95.0%) を黄色油状物として得た。ES-LCMS m/z 369.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ5: ベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]-N-メチルカルバメート

10

【化307】



【0354】

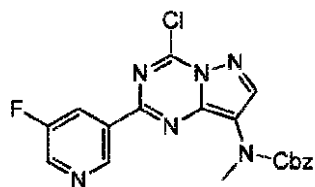
1,4-ジオキサン (15 mL) およびTHF (15 mL) 中のベンジルN-[5-[(Z)-[アミノ-(5-フルオロ-3-ピリジル)メチレン]アミノ]-1H-ピラゾール-4-イル]-N-メチルカルバメート (300 mg、732.97 μ mol、1当量) の溶液に、ジホスゲン (435.02 mg、2.20 mmol、265.25 μ L、3当量) を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。濾過後、濾過ケーキをPE/EtOAc (2/1、5 mL $\times$ 2) で洗浄し、真空中で乾燥させて、ベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]-N-メチルカルバメート (200 mg、405.72 μ mol、収率55.4%、純度80%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.24 (br s, 5H), 5.07 (br s, 2H), 3.45-3.38 (m, 3H); ES-LCMS m/z 395.2 $[M+H]^+$ 。

20

30

ステップ6: ベンジルN-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]-N-メチルカルバメート

【化308】



40

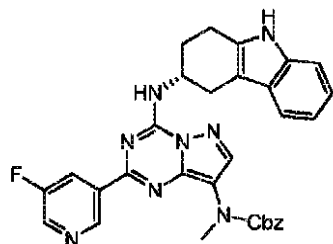
【0355】

トルエン (6 mL) 中のベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]-N-メチルカルバメート (200 mg、405.72 μ mol、1当量) およびDIEA (262.18 mg、2.03 mmol、353.35 μ L、5当量) の混合物に、POCl₃ (3.6 g、23.48 mmol、2.18 mL、57.87当量) を添加した。混合物を130℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、ベンジルN-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]-N-メチルカルバメート (150 mg、247.05 μ mol、収率60.9%、純度80%、2HCl) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (

50

br s, 1H), 8.69 (m, 2H), 7.37-7.22 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 3H); E S - L C M S m/z 413.1 [M+H]⁺。

ステップ7: ベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル]-N-メチル-カルバメート
【化309】



10

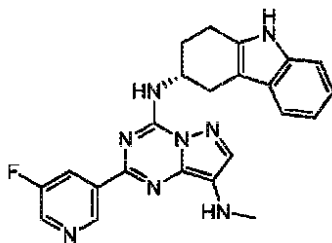
【0356】

CH₃CN (10 mL) 中のベンジルN-[4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル]-N-メチル-カルバメート (140 mg、230.58 μmol、1当量、2 HCl)、DIEA (149.01 mg、1.15 mmol、200.82 μL、5当量) および (3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (42.95 mg、230.58 μmol、1当量) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取TLC (PE/EtOAc=3/2、R_f=0.5) で精製して、ベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル]-N-メチル-カルバメート (120 mg、202.63 μmol、収率87.88%、純度95%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 5.23-5.06 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H); E S - L C M S m/z 563.3 [M+H]⁺。

30

ステップ8: 2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-N8-メチル-N4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4, 8-ジアミン (I-51)

【化310】



40

【0357】

MeOH (8 mL) および THF (8 mL) 中のベンジルN-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル]-N-メチル-カルバメート (110 mg、185.75 μmol、1当量) の溶液に、Pd/C (50 mg、185.75 μmol、純度10%、1.00当量) をN₂ 雰囲気下で添加した。混合物を、H₂ 雰囲気 (15 psi) 下で30℃において3時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25 mm*5 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%

50

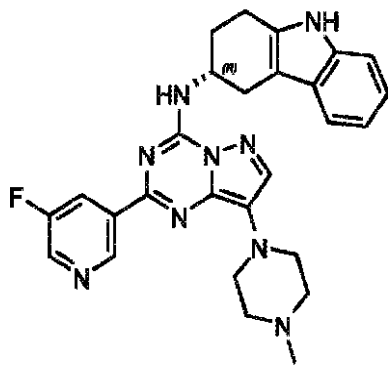
：36%～66%、8分）により精製し、続いて凍結乾燥して、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-N8-メチル-N4-〔（3R）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4,8-ジアミン（6.44mg、11.83 μ mol、収率6.37%、純度98.81%、 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (br s, 1H), 8.76-8.69 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H); ESI-MS m/z 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

（実施例55）

化合物I-52の合成

【化311】

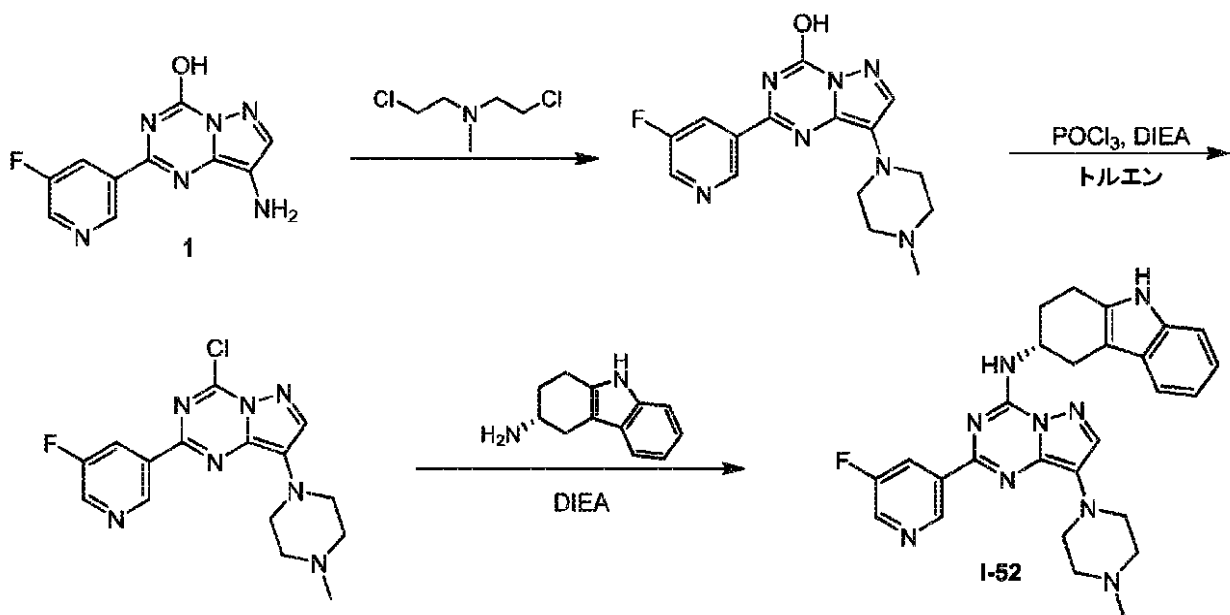


I-52

20

合成スキーム

【化312】

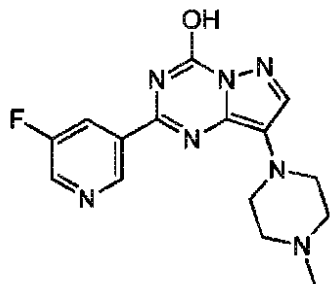


30

40

ステップ1：2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-オール

【化 3 1 3】



【0 3 5 8】

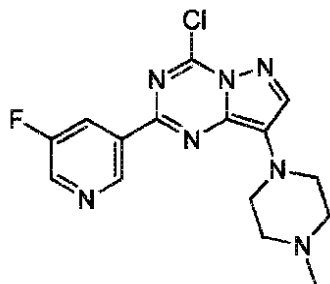
10

攪拌したDMF（30 mL）中の8-アミノ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（800 mg、2.80 mmol、1当量、HCl）の溶液に、Cs₂CO₃（4.56 g、14.01 mmol、5当量）、NaI（1.26 g、8.41 mmol、3当量）および2-クロロ-N-（2-クロロエチル）-N-メチル-エタンアミン（1.08 g、5.60 mmol、2当量、HCl）を添加した。反応混合物を90℃で12時間攪拌した。反応混合物を、油ポンプによって真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC（塩基性条件；カラム：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水（0.04% NH₃ H₂O + 10 mMのNH₄HCO₃）-ACN]；B%：0%～37%，7.5分）により精製して、2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（75 mg、182.19 μmol、収率6.5%、純度80.0%）を、凍結乾燥により黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.70 (s, 3H).

20

ステップ2：4-クロロ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン

【化 3 1 4】



30

【0 3 5 9】

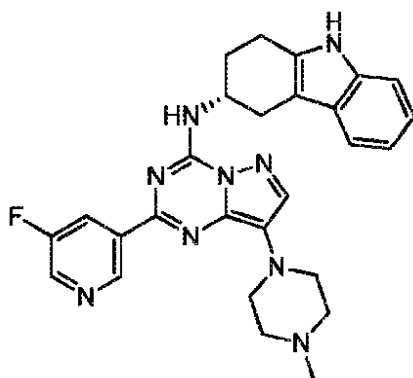
POCl₃（8.27 g、53.94 mmol、5.01 mL、296.04当量）中の2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-オール（75 mg、182.19 μmol、1当量）の溶液を、130℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをDCM（30 mL）に添加し、氷水（50 mL）で希釈した。混合物をDCM（30 mL×2）で抽出し、飽和KH₂PO₄溶液（20 mL×2）で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、4-クロロ-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン（25 mg、65.56 μmol、収率36.0%、純度91.2%）を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-LCMS m/z 348.1, 350.0 [M+H]⁺.

40

ステップ3：（3R）-N-[2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]

50

【化 3 1 5】



10

20

30

化合物 I - 53 の合成

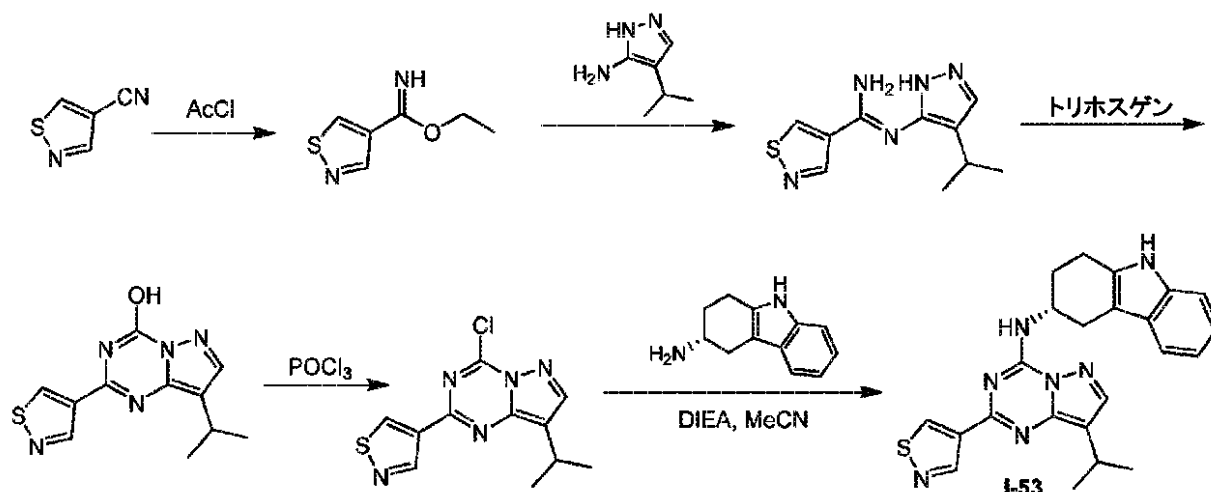
CC(C)c1cnc2n(cnc12)nc3ccsc3N[C@@H]4C=Cc5ccccc5N4

I-53

40

合成スキーム

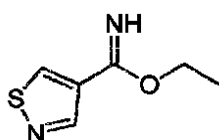
【化 3 1 7】



10

ステップ 1：エチルイソチアゾール-4-カルボキシイミデート

【化 3 1 8】



20

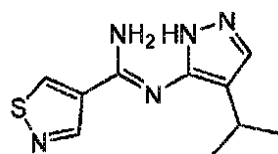
【0 3 6 1】

DCM (4 mL) および EtOH (8 mL) に、塩化アセチル (4.56 g、58.1 mmol、4.15 mL、8 当量) を、N₂ 雰囲気下で 0℃において滴下添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 0℃において 1 時間攪拌した。DCM (8 mL) 中のイソチアゾール-4-カルボニトリル (800 mg、7.26 mmol、1 当量) の溶液を、N₂ 雰囲気下で 0℃において滴下添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で 25℃において 12 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 3/1、R_f = 0.16) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチルイソチアゾール-4-カルボキシイミデート (973 mg、5.62 mmol、収率 77.4%、純度 90.2%) を無色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z 157.2 [M+H]⁺。

30

ステップ 2：N'-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル) イソチアゾール-4-カルボキサミジン

【化 3 1 9】



40

【0 3 6 2】

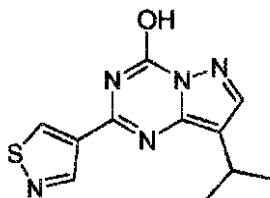
トルエン (15 mL) 中のエチルイソチアゾール-4-カルボキシイミデート (973 mg、5.62 mmol、1 当量) および 4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (703.28 mg、5.62 mmol、1 当量) の混合物を、115℃で 12 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 2/3、R_f = 0.39) は、出発材料が完全に

50

消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 20/1 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 2/3、 R_f = 0.39）により精製して、N'-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)イソチアゾール-4-カルボキサミジン（1.16 g、4.76 mmol、収率 84.8%、純度 96.6%）を無色ガム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-MS m/z 236.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
ステップ 3: 8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール

【化 3 2 0】

10



【0 3 6 3】

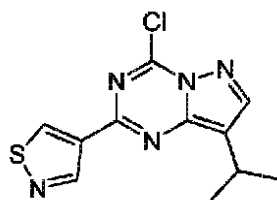
1, 4-ジオキサン（10 mL）および THF（10 mL）中の N'-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)イソチアゾール-4-カルボキサミジン（1.16 g、4.76 mmol、1 当量）の溶液に、ジホスゲン（984.00 mg、4.97 mmol、0.6 mL、1.04 当量）を 25 °C で滴下添加した。混合物を 25 °C で 15 分間攪拌し、次いで 80 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物に EtOAc（10 mL）および PE（50 mL）を添加した。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、濾過した。固体を PE/EtOAc（5/1、10 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール（1.15 g、3.75 mmol、収率 78.6%、純度 97.1%、HCl）を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.72 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-MS m/z 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

ステップ 4: 4-(4-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-イル)イソチアゾール

30

【化 3 2 1】



【0 3 6 4】

トルエン（10 mL）中の 8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール（200 mg、743.20 μmol 、1 当量）および DIEA（960.53 mg、7.43 mmol、1.29 mL、10 当量）の混合物に、POCl₃（1.14 g、7.43 mmol、690.64 μL 、10 当量）を 25 °C で添加した。混合物を 130 °C で 2 時間攪拌した。残留物を EtOAc（30 mL）に溶解させ、飽和 KH_2PO_3 水溶液（30 mL）に注ぎ、EtOAc（30 mL $\times$ 3）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(4-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2-イル)イソチアゾール（140 mg、472.42 μmol 、収率 63.6%、純度 94.4%）を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.16 (s

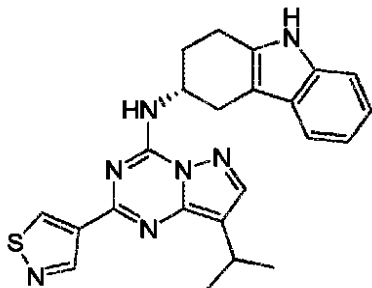
40

50

, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.2Hz, 6H); E S - L C M S m/z 280. 1、282. 1 $[M+H]^+$ 。

ステップ5: (3R)-N-(8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-53)

【化322】



10

【0365】

MeCN (10 mL) 中の4-(4-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-2-イル)イソチアゾール (80 mg、269. 96 μ mol、1当量)、(3R)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (56 mg、300. 67 μ mol、1. 11当量) およびDIEA (174. 45 mg、1. 35 mmol、235. 11 μ L、5当量) の混合物を、60℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μ m; 移動相: [水 (0. 05% HCl) - ACN]; B%: 68%~98%、8分) により精製して、(3R)-N-(8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (42. 45 mg、91. 09 μ mol、収率33. 7%、純度100. 0%、HCl、 $[\alpha]^{24}_D = +33. 96$ (DMSO、c=0. 106 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.60(s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.37(d, J = 6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 430. 2 $[M+H]^+$ 。

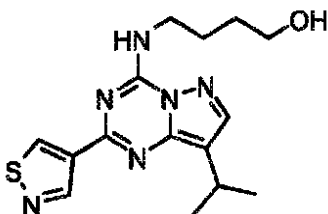
20

30

(実施例57)

化合物I-54の合成

【化323】

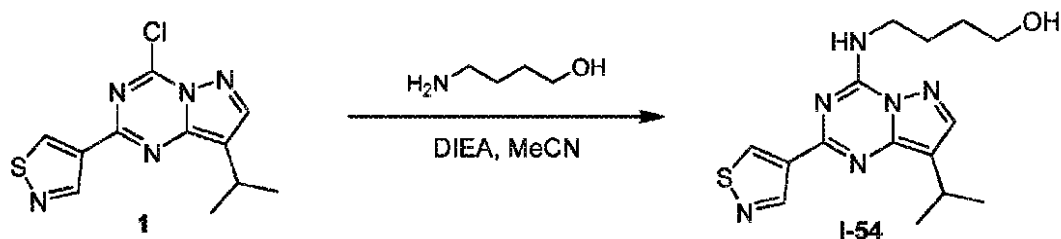


I-54

40

合成スキーム

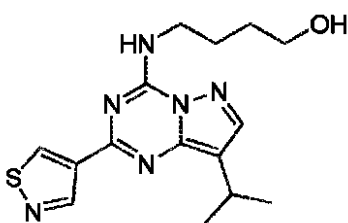
【化 3 2 4】



ステップ 1 : 4-[(8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)アミノ]ブタン-1-オール (I-54)

10

【化 3 2 5】



【0 3 6 6】

20

MeCN (10 mL) 中の 4-(4-クロロ-8-イソプロピル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-2-イル)イソチアゾール (60 mg、202.47 μmol 、1 当量)、4-アミノブタン-1-オール (20 mg、224.38 μmol 、20.83 μL 、1.11 当量) および DIEA (130.84 mg、1.01 mmol、176.33 μL 、5 当量) の混合物を、60℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Agela ASB 150*25mm*5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 45%~75%、8 分) により精製して、4-[(8-イソプロピル-2-イソチアゾール-4-イル-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル)アミノ]ブタン-1-オール (48.10 mg、130.39 μmol 、収率 64.4%、純度 100.0%、HCl) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.82 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 6H); E S-LCMS m/z 333.2 [M+H]⁺。

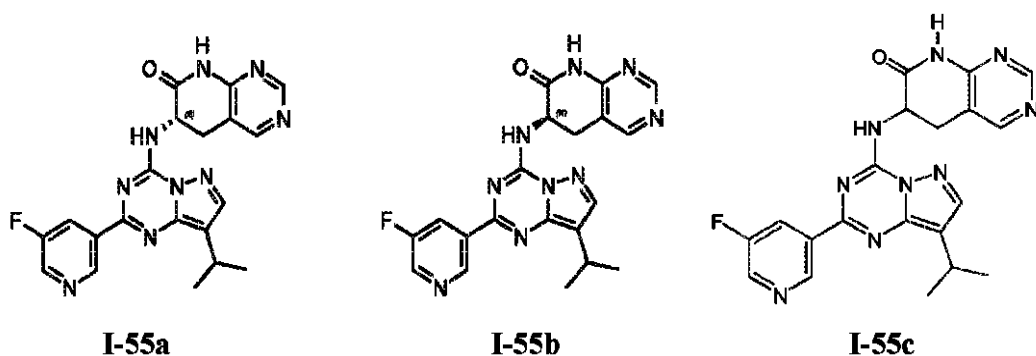
30

(実施例 58)

化合物 I-55a、I-55b および I-55c の合成

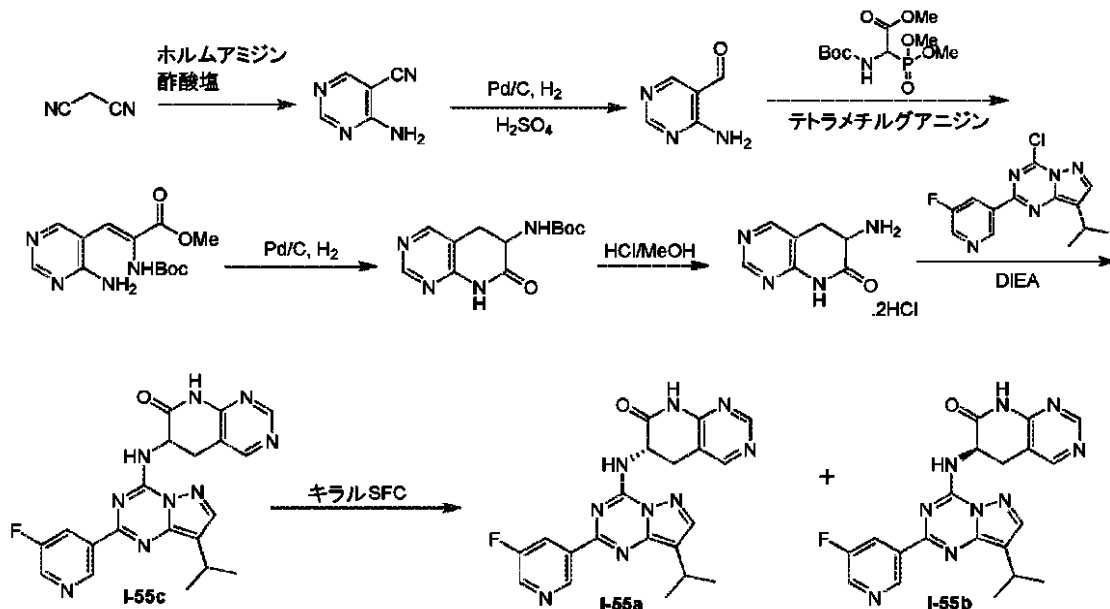
【化 3 2 6】

40



合成スキーム

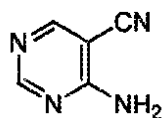
【化 3 2 7】



10

ステップ 1：4-アミノピリミジン-5-カルボニトリル

【化 3 2 8】



20

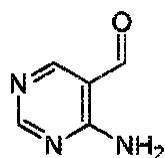
【0 3 6 7】

MeOH (900 mL) に、Na (17.40 g、756.87 mmol、17.94 mL、2 当量) を小分けにして 0℃ で添加した。混合物を Na が消失するまで 0℃ で攪拌して、NaOMe 溶液を得た。MeOH (100 mL) 中のプロパンジニトリル (25 g、378.44 mmol、23.81 mL、1 当量) およびホルムアミジン酢酸塩 (78.80 g、756.87 mmol、2 当量) の混合物に、前述の NaOMe 溶液を 25℃ で滴下添加した。混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。混合物を、減圧下で元の量のおよそ半分に濃縮し、次いで 25℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。固体を MeOH (150 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、4-アミノピリミジン-5-カルボニトリル (23.4 g、194.82 mmol、収率 51.5%) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (br s, 2H).

30

ステップ 2：4-アミノピリミジン-5-カルバルデヒド

【化 3 2 9】



40

【0 3 6 8】

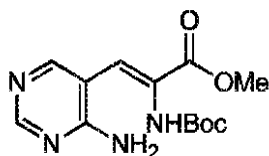
4-アミノピリミジン-5-カルボニトリル (1 g、8.33 mmol、1 当量) に、H₂O (10 mL) および H₂SO₄ (2 mL) を 25℃ で添加した。次いで、その溶液に、Pd/C (200 mg、純度 10%) を N₂ 雰囲気下で 25℃ において添加した。混合物を、H₂ (15 Psi) 下で 25℃ において 12 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.52) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を、セライト床を介して濾過して、触媒を除去した。透明薄黄色の濾液を、濃水酸化ア

50

ンモニウムで処理して、酸を中和した。冷やした後、固体を収集し、冷水（15 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、4-アミノピリミジン-5-カルバルデヒド（0.16 g、1.30 mmol、収率15.6%）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H).

ステップ3：メチル（Z）-3-（4-アミノピリミジン-5-イル）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパ-2-エノエート

【化330】



10

【0369】

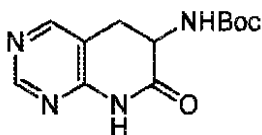
THF（80 mL）中のメチル2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2-ジメトキシホスホリルアセテート（2.41 g、8.12 mmol、1当量）の溶液に、テトラメチルグアニジン（935.54 mg、8.12 mmol、1当量）を、N₂ 下で-70℃においてゆっくり添加した。15分経過した後、THF（60 mL）中の4-アミノピリミジン-5-カルバルデヒド（1 g、8.12 mmol、1当量）の溶液を、-70℃で滴下添加した。得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、水（50 mL）の添加によりクエンチし、EtOAc（40 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=1/0~0/1、TLC：PE/EtOAc=1/1、R_f=0.15）により精製して、メチル（Z）-3-（4-アミノピリミジン-5-イル）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパ-2-エノエート（1.14 g、3.33 mmol、収率41.1%、純度86.0%）を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS m/z 295.2 [M+H]⁺.

20

ステップ4：tert-ブチルN-（7-オキソ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）カルバメート

30

【化331】



【0370】

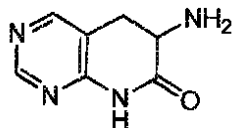
EtOH（15 mL）中のメチル（Z）-3-（4-アミノピリミジン-5-イル）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパ-2-エノエート（240 mg、815.48 μmol、1当量）の溶液に、Pd/C（50 mg、2.38 mmol、純度10%）をN₂ 雰囲気下で添加した。混合物を、H₂（30 psi）雰囲気下で25℃において16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、tert-ブチルN-（7-オキソ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）カルバメート（150 mg、539.20 μmol、収率66.1%、純度95.0%）をオフホワイトの固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 265.1 [M+H]⁺.

40

ステップ5：6-アミノ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

50

【化 3 3 2】



【0 3 7 1】

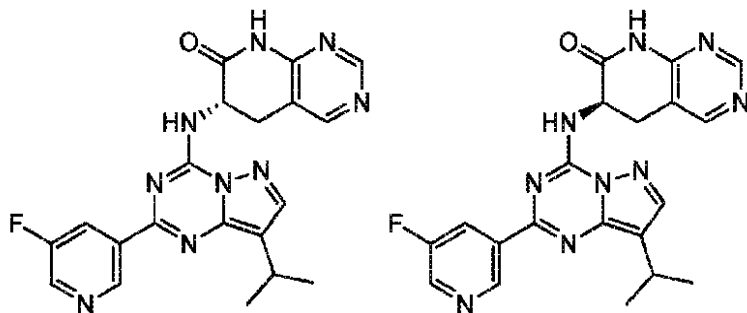
CH₂Cl₂ (6 mL) 中の tert-ブチル N- (7-オキソ-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) カルバメート (150 mg、539.20 μmol、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、3 mL) を添加し、混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.1) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、6-アミノ-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (83.7 mg、353.04 μmol、収率 65.5%、N/A 純度、2 HCl) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.69 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 7.0, 15.6 Hz, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H).

10

ステップ 6: 6S) - 6- [[2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (I-55a) および (6R) -6- [[2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ] -6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (I-55b)

20

【化 3 3 3】



30

【0 3 7 2】

i-PrOH (10 mL) 中の 6-アミノ-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (80 mg、337.43 μmol、1 当量、2 HCl)、4-クロロ-2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン (103.39 mg、337.43 μmol、1 当量)、DIEA (218.05 mg、1.69 mmol、293.86 μL、5 当量) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 60℃において 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 ~ 1/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.12) により精製した。生成物を、キラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm、10 μm); 移動相: [0.1% NH₃ · H₂O/EtOH]; B%: 50% ~ 50%) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。これらのピークの一方を、減圧下で 25℃において濃縮して、エナンチオマー (34 mg、81.07 μmol、収率 24.1%、純度 100.0%、SFC: R_t = 4.176、ee = 75.726%、[α]_D²⁵ = 6.67 (DMSO、c = 0.030 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.23 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.43 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.35 (d,

40

50

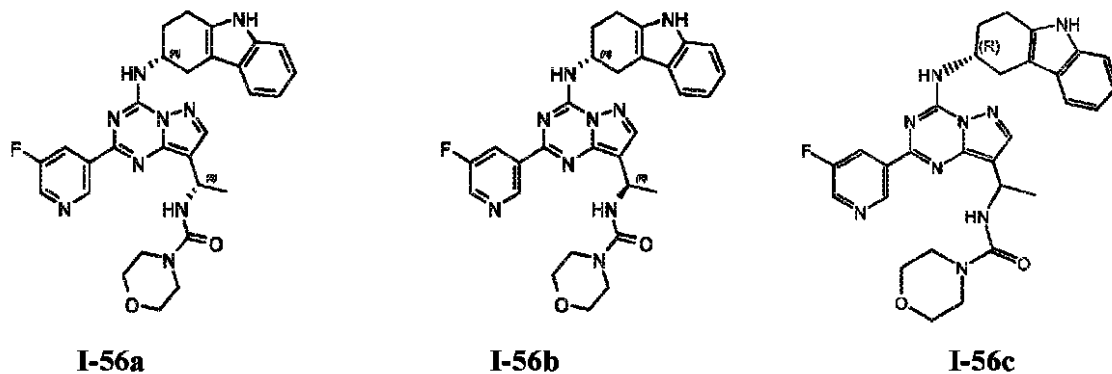
$J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H); ES-LCMS m/z 420.1 $[M+H]^+$ 。これらのピークの他方を、減圧下で25℃において濃縮して、他方のエナンチオマー(26mg、61.99 μmol 、収率18.4%、純度100.0%、SFC: $R_t = 5.927$ 、 $ee = 48.742\%$ 、 $[\alpha]^{25}_D = -13.33$ (DMSO、 $c = 0.030 \text{ g}/100 \text{ mL}$))を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H); ES-LCMS m/z 420.2 $[M+H]^+$ 。

(実施例59)

化合物I-56a、I-56bおよびI-56cの合成

10

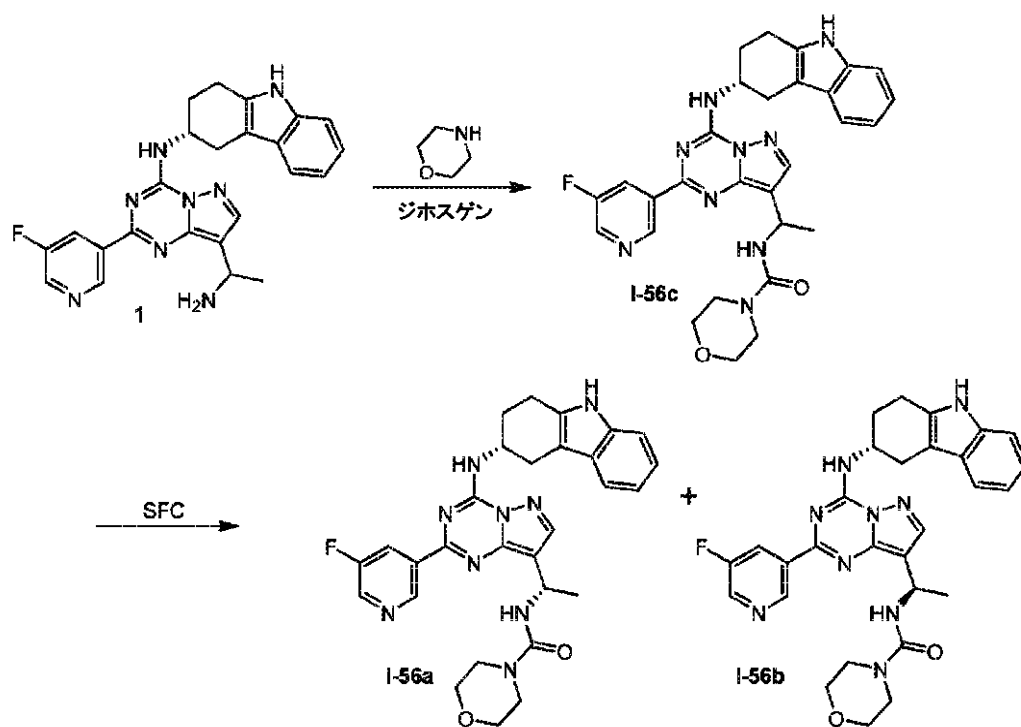
【化334】



20

合成スキーム

【化335】



30

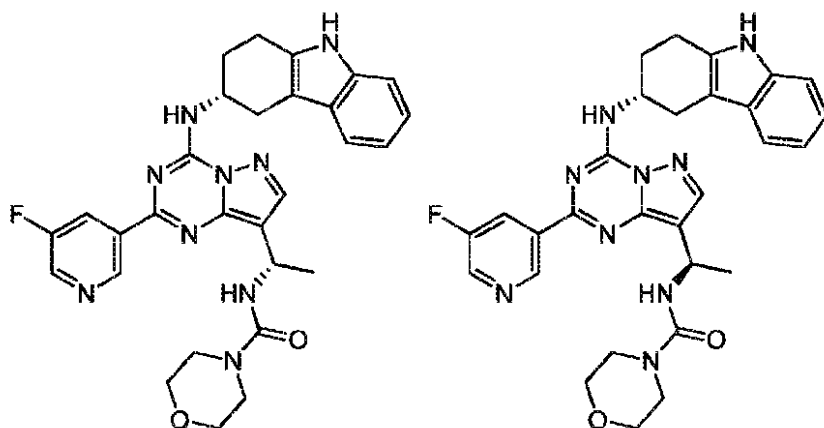
40

ステップ1: N-[(1S)-1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]エチル]モルホリン-4-カルボキサミド (I-56a) および N-[(1R)-1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]エチル]

50

〕 モルホリンー４－カルボキサミド（I－５６b）

【化３３６】



10

【０３７３】

攪拌したTHF（１０mL）中の（３R）－N－〔８－（１－アミノエチル）－２－（５－フルオロ－３－ピリジル）ピラゾロ〔１，５－a〕〔１，３，５〕トリアジン－４－イル〕－２，３，４，９－テトラヒドロ－１H－カルバゾール－３－アミン（２１０mg、４０７．２０μmol、１当量）の溶液に、カルボノクロリド酸トリクロロメチル（４０２．７８mg、２．０４mmol、２４５．６０μL、５当量）を添加した。反応混合物を５５℃で３時間攪拌した。モルホリン（２．７２g、３１．２６mmol、２．７５mL、７６．７７当量）を、前述の反応混合物に添加し、５５℃で１２時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC（塩基性条件；カラム：Bost on Green ODS 150×30 5u；移動相：〔水（０．０４％NH₃H₂O）＋１０mMのNH₄HCO₃）－ACN〕；B％：４５％～７５％、８分）により精製して、生成物を得、これをSFC（カラム：DAICEL CHIRALCEL OJ（２５０mm×３０mm、１０μm）；移動相：〔０．１％NH₃H₂O ETOH〕；B％：４０％～４０％、分）により分離して、エナンチオマー（１５．１５mg、２６．７２μmol、収率６．６％、純度９８．０％、SFC：R_t＝２．７５９分、e e＝９８．０％、〔α〕²²_D＝＋２．０、MeOH、c＝０．１００g／１００mL）を凍結乾燥により白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.38 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.30 (q, J＝7.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.41 (q, J＝4.6 Hz, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.15-2.89 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.66 (d, J＝7.1 Hz, 3H)；ES－LCMS m/z 556.3 [M+H]⁺。また他方のエナンチオマー（４２．９７mg、７５．８７μmol、収率１８．６％、純度９８．１％、SFC：R_t＝３．５８３分、e e＝１００．０％、〔α〕²²_D＝＋１６．５、MeOH、c＝０．０９７g／１００mL）を凍結乾燥により白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.38 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.30 (q, J＝6.8 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 4H), 3.28 (d, J＝5.1 Hz, 1H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.38 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, J＝7.1 Hz, 3H)；ES－LCMS m/z 556.3 [M+H]⁺。

20

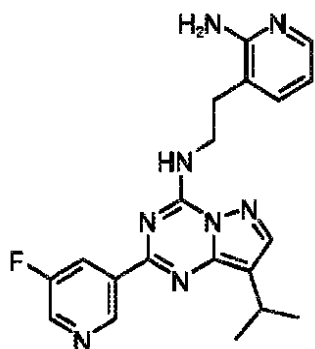
30

40

（実施例６０）

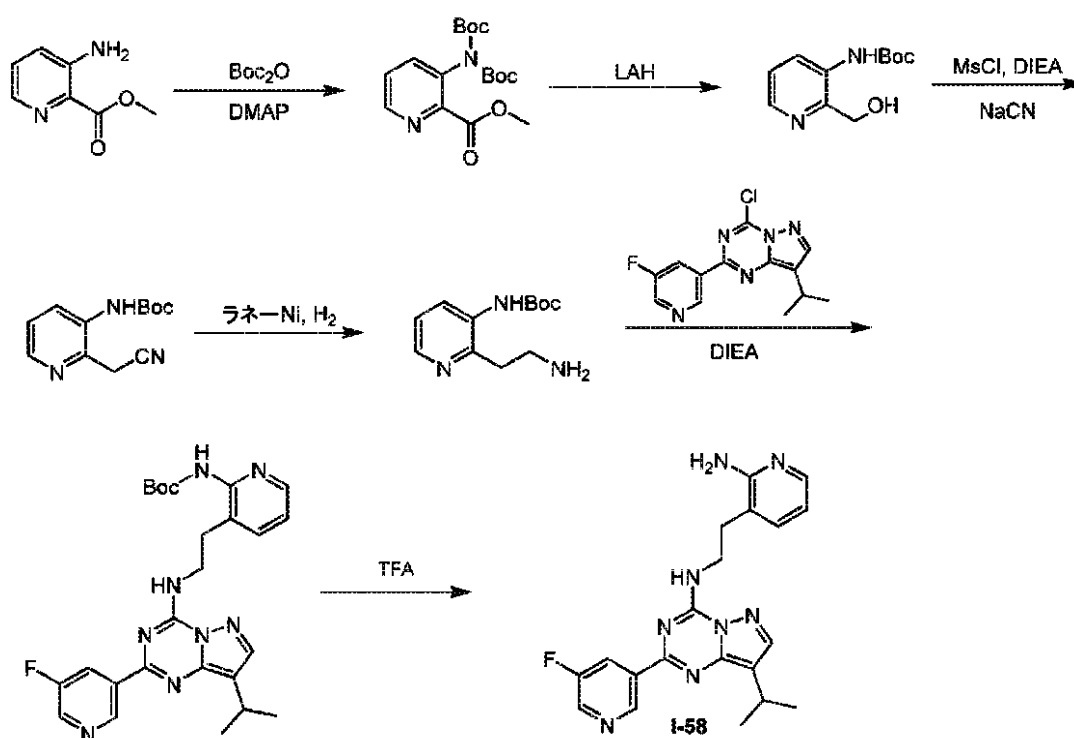
化合物I－５８の合成

【化 3 3 7】

**I-58**

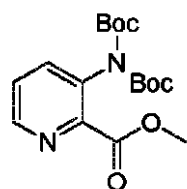
合成スキーム

【化 3 3 8】



ステップ 1：メチル 3-アミノピリジン-2-カルボキシレート

【化 3 3 9】



【0 3 7 4】

DCM (100 mL) 中のメチル 3-アミノピリジン-2-カルボキシレート (5 g、32.86 mmol、1 当量) の溶液に、 Boc_2O (21.52 g、98.59 mmol、22.65 mL、3 当量) および DMAP (200.74 mg、1.64 mmol、0.05 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 36 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減

10

20

30

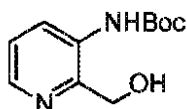
40

50

圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 1/0 ~ 5/1）により精製して、メチル 3-〔ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕ピリジン-2-カルボキシレート（7.4 g、18.90 mmol、収率 57.5%、純度 90.0%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.63 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.32 (s, 18H).

ステップ 2: tert-ブチル（2-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）カルバメート

【化 340】



10

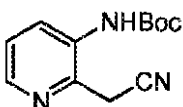
【0375】

THF (100 mL) 中のメチル 3-〔ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕ピリジン-2-カルボキシレート（5.3 g、13.54 mmol、1 当量）の溶液に、LiAlH₄（770.56 mg、20.30 mmol、1.5 当量）を添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を、0℃で水（30 mL）の添加によりクエンチし、次いで水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル〔2-（ヒドロキシメチル）-3-ピリジル〕カルバメート（3.1 g、12.44 mmol、収率 91.9%、純度 90.0%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

20

ステップ 3: tert-ブチル（2-（シアノメチル）ピリジン-3-イル）カルバメート

【化 341】



30

【0376】

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル N-〔2-（ヒドロキシメチル）-3-ピリジル〕カルバメート（1.9 g、7.63 mmol、1 当量）の溶液に、DIEA（2.3 g、17.80 mmol、3.10 mL、2.33 当量）および MsCl（1.72 g、15.02 mmol、1.16 mL、1.97 当量）を添加した。混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残留物を DMF（20 mL）に溶解させ、NaCN（2.60 g、53.05 mmol、6.96 当量）を添加した。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃（約 50 mL）で pH 約 8 の塩基性にし、水（100 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 1/0 ~ 5/1）により精製して、化合物 tert-ブチル N-〔2-（シアノメチル）-3-ピリジル〕カルバメート（600 mg、2.31 mmol、収率 30.4%、純度 90.0%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

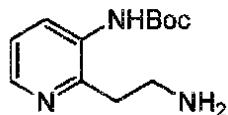
40

【0377】

ステップ 4: tert-ブチル N-〔2-（2-アミノエチル）-3-ピリジル〕カルバメート

50

【化 3 4 2】



【0 3 7 8】

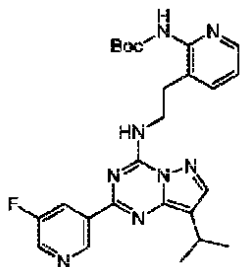
MeOH (15 mL) 中の tert-ブチル N-[2-(シアノメチル)-3-ピリジル] カルバメート (600 mg、2.31 mmol、1 当量) の溶液に、ラネーニッケル (198.32 mg、2.31 mmol、1 当量) を Ar 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回バージした。混合物を、H₂ (15 psi) 下で 25℃において 12 時間攪拌した。反応混合物を、セライト床を介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1、R_f=0.10) により精製して、化合物 tert-ブチル N-[2-(2-アミノエチル)-3-ピリジル] カルバメート (75 mg、284.45 μmol、収率 12.3%、純度 90.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 2 H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 238.3 [M+H]⁺。

10

ステップ 5: tert-ブチル N-[3-[2-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]エチル]-2-ピリジル] カルバメート

20

【化 3 4 3】



【0 3 7 9】

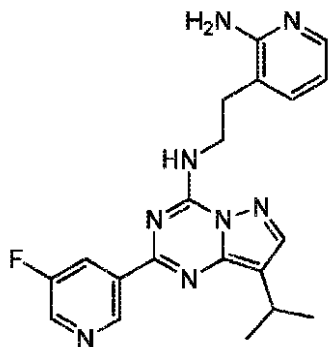
30

i-PrOH (6 mL) 中の 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (130 mg、445.65 μmol、1.57 当量)、tert-ブチル N-[2-(2-アミノエチル)-3-ピリジル] カルバメート (75 mg、284.45 μmol、1 当量) の溶液に、DIEA (148.40 mg、1.15 mmol、200 μL、4.04 当量) を添加した。混合物を 60℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (PE/EtOAc=1/1) により精製して、tert-ブチル N-[3-[2-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]エチル]-2-ピリジル] カルバメート (75 mg、152.27 μmol) を黄色固体として得た。ES-LCMS m/z 493.3 [M+H]⁺。

40

ステップ 6: N-[2-(2-アミノ-3-ピリジル)エチル]-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン (I-58)

【化 3 4 4】



10

【0 3 8 0】

DCM (6 mL) 中の *tert*-ブチル N-[3-[2-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ] エチル]-2-ピリジル] カルバメート (75 mg、152.27 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (3.85 g、33.77 mmol、2.5 mL、221.75 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 2.5 mm * 5 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 28% ~ 58%、8 分) により精製し、続いてフリーズドライして、N-[2-(2-アミノ-3-ピリジル) エチル]-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン (15.66 mg、31.21 μ mol、収率 20.5%、純度 100.0%、3 HCl) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.01-8.88 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ESI-MS m/z 393.2 [M+H]⁺。

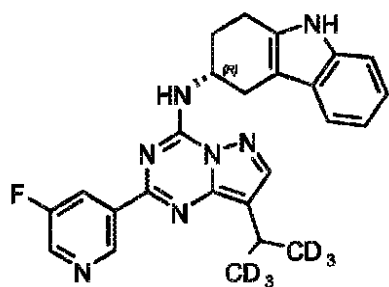
20

(実施例 61)

化合物 I-59 の合成

【化 3 4 5】

30

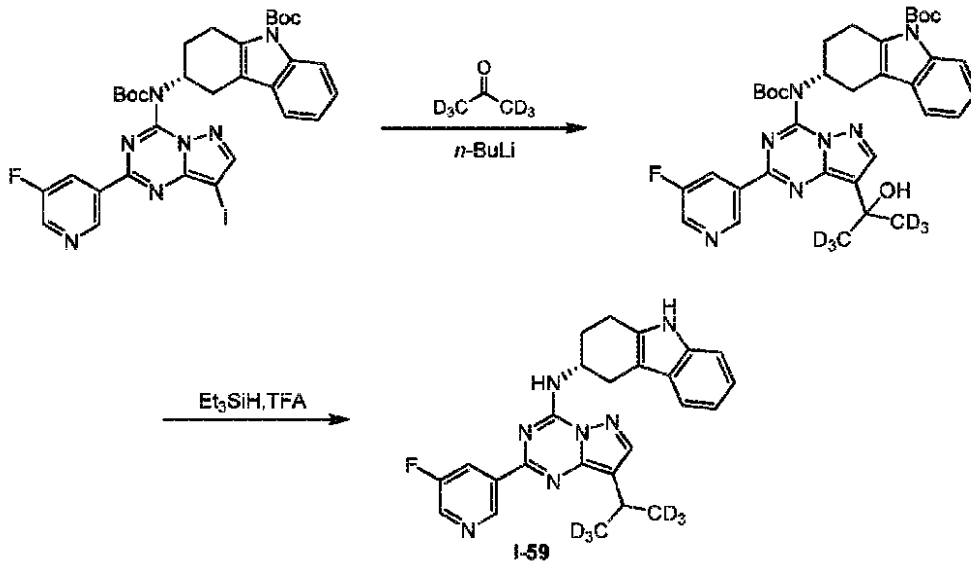


I-59

40

合成スキーム

【化 3 4 6】

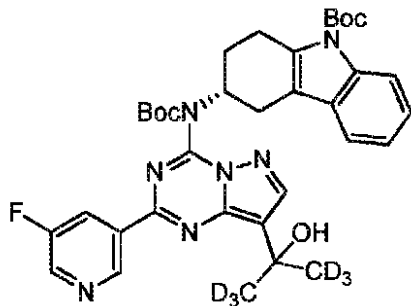


10

ステップ1：tert-ブチル（3R）-3-〔tert-ブトキシカルボニル-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-〔2,2,2-トリジユウテリオ-1-ヒドロキシ-1-（トリジユウテリオメチル）エチル〕ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート

20

【化 3 4 7】



30

【0381】

THF（20 mL）中のtert-ブチル（3R）-3-〔tert-ブトキシカルボニル-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-ヨード-ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート（500.00 mg、689.13 μmol 、1当量）の溶液に、n-BuLi（2.5 M、0.4 mL、1.45当量）を N_2 雰囲気下で -78°C において滴下添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で -78°C において0.5時間攪拌した。1,1,1,3,3,3-ヘキサジュウテリオプロパン-2-オン（130 mg、2.03 mmol、149.08 μL 、2.94当量）を、 N_2 雰囲気下で -78°C において滴下添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で -78°C において1時間攪拌した。TLC（PE/EtOAc = 3/1、 $R_f = 0.40$ ）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を水（30 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL $\times$ 3）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 20/1 ~ 4/1、TLC：PE/EtOAc = 3/1、 $R_f = 0.40$ ）により精製して、tert-ブチル（3R）-3-〔tert-ブトキシカルボニル-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-〔2,2,2-トリジユウテリオ-1-ヒドロキシ-1-（トリジユウテリオメチル）エチル〕ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート（280 mg、168

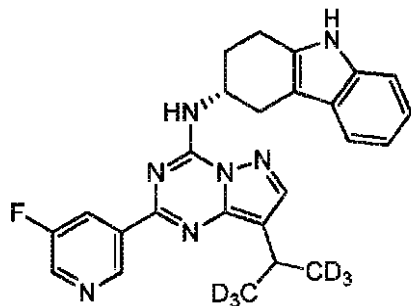
40

50

. 73 μmol 、収率 24.5%、純度 40.0%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); E S - L C M S m/z 646.3 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 2: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-59)

【化 348】



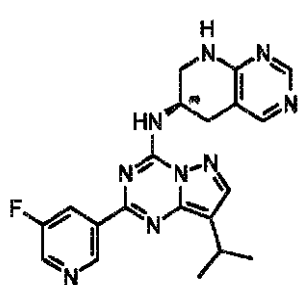
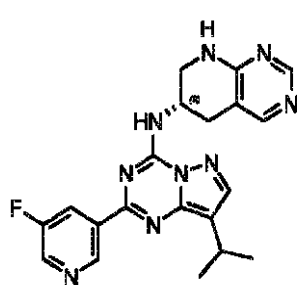
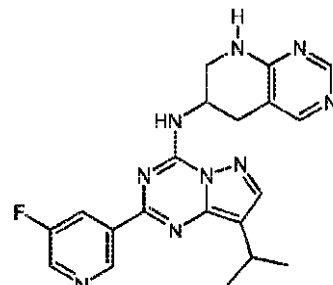
【0382】

DCM (50 mL) 中の tert-ブチル (3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[2,2,2-トリジュウテリオ-1-ヒドロキシ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (280 mg、168.73 μmol 、1 当量) の溶液に、 Et_3SiH (291.21 mg、2.50 mmol、400.01 μL 、14.84 当量)、TFA (615.98 mg、5.40 mmol、399.99 μL 、32.02 当量) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (460.01 mg、3.24 mmol、400.01 μL 、19.21 当量) を添加した。混合物を 20 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、 $\text{pH}=8$ になるまで飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性にし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Venusil ASB Phenyl 250 $\times$ 50 10 μ ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 70% $\sim$ 100%, 10 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥した。残留物に水 (10 mL) を添加した。混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[2,2,2-トリジュウテリオ-1-(トリジュウテリオメチル)エチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (29.02 mg、63.81 μmol 、収率 37.8%、純度 98.4%、 $[\alpha]^{24.9}_{\text{D}} = +10.5$ (MeOH, $c=0.038$ g/100 mL)) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.95-7.77 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=5.2, 15.2$ Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 2H); E S - L C M S m/z 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(実施例 62)

化合物 I-60a、I-60b および I-60c の合成

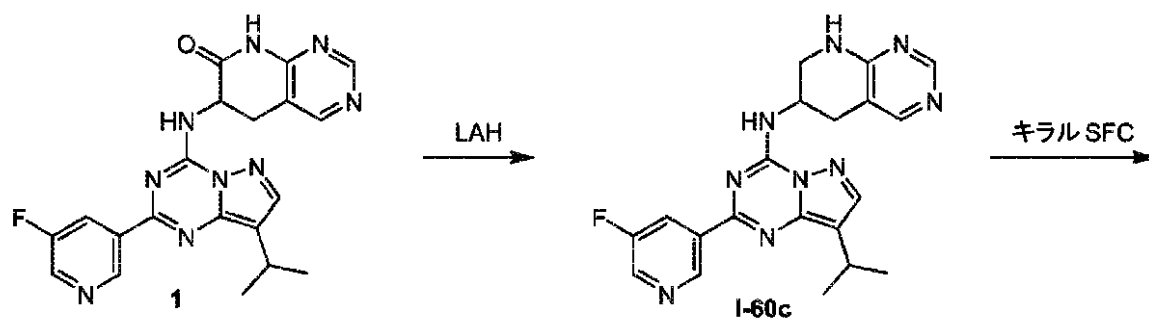
【化 3 4 9】

**I-60a****I-60b****I-60c**

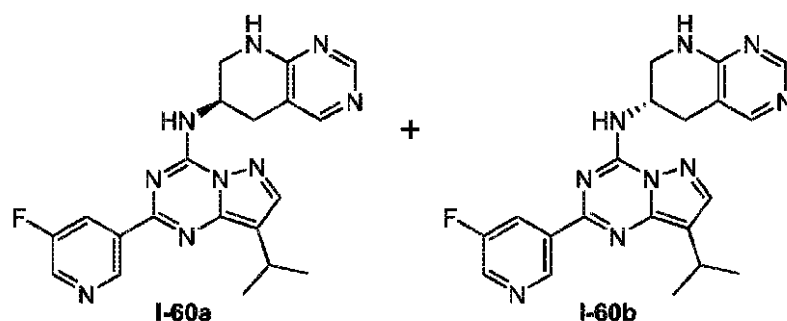
10

合成スキーム

【化 3 5 0】



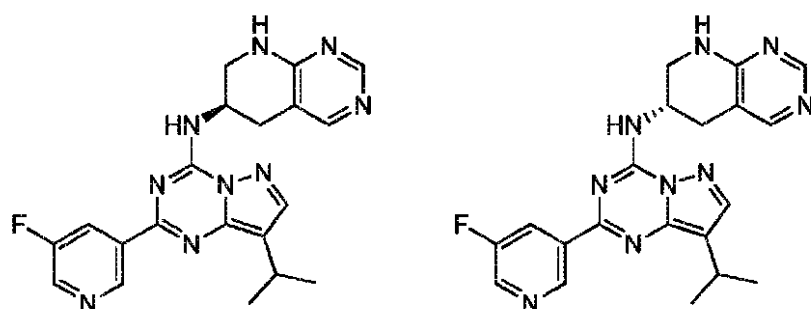
20



30

ステップ1：(6R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-アミン(I-60a)および(6S)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-アミン(I-60b)

【化 3 5 1】



40

【0383】

THF(50mL)中のLiAlH₄(450.00mg、11.86mmol、16.25当量)の混合物に、THF(10mL)中の6-[2-(5-フルオロ-3-ピ

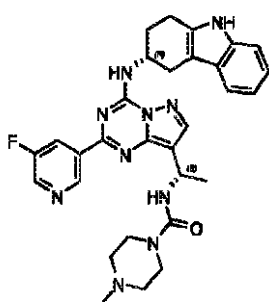
50

リジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (340 mg、729.59 μmol 、1 当量) の溶液を、0 °C で滴下添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水 (1 mL)、NaOH 水溶液 (3 mL、15%)、水 (1 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 20% ~ 50%、8 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥し、次いでキラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm、10 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{EtOH}$]; B%: 45% ~ 45%) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。これらのピークの一方を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、エナンチオマー (33.13 mg、81.32 μmol 、収率 11.2%、純度 99.5%、SFC: $R_t = 2.105$ 、 $ee = 100\%$ 、 $[\alpha]^{26.5}_D = -20.0$ (DMSO、 $c = 0.075 \text{ g} / 100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J = 1.6, 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 2.8, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J = 7.2, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 6H); ES-MS m/z 406.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。これらのピーク他方を、減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (43.44 mg、104.18 μmol 、収率 14.3%、純度 97.2%、SFC: $R_t = 3.503$ 、 $ee = 98.062\%$ 、 $[\alpha]^{26.5}_D = +21.2$ (DMSO、 $c = 0.085 \text{ g} / 100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 2.4, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.8, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H); ES-MS m/z 406.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

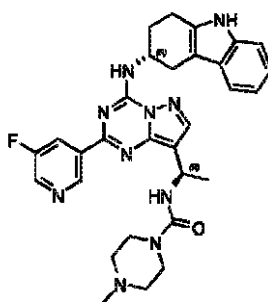
(実施例 63)

化合物 I-61a、I-61b および I-61c の合成

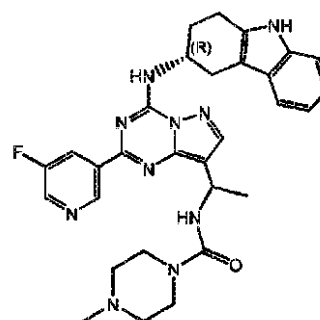
【化 352】



I-61a



I-61b



I-61c

合成スキーム

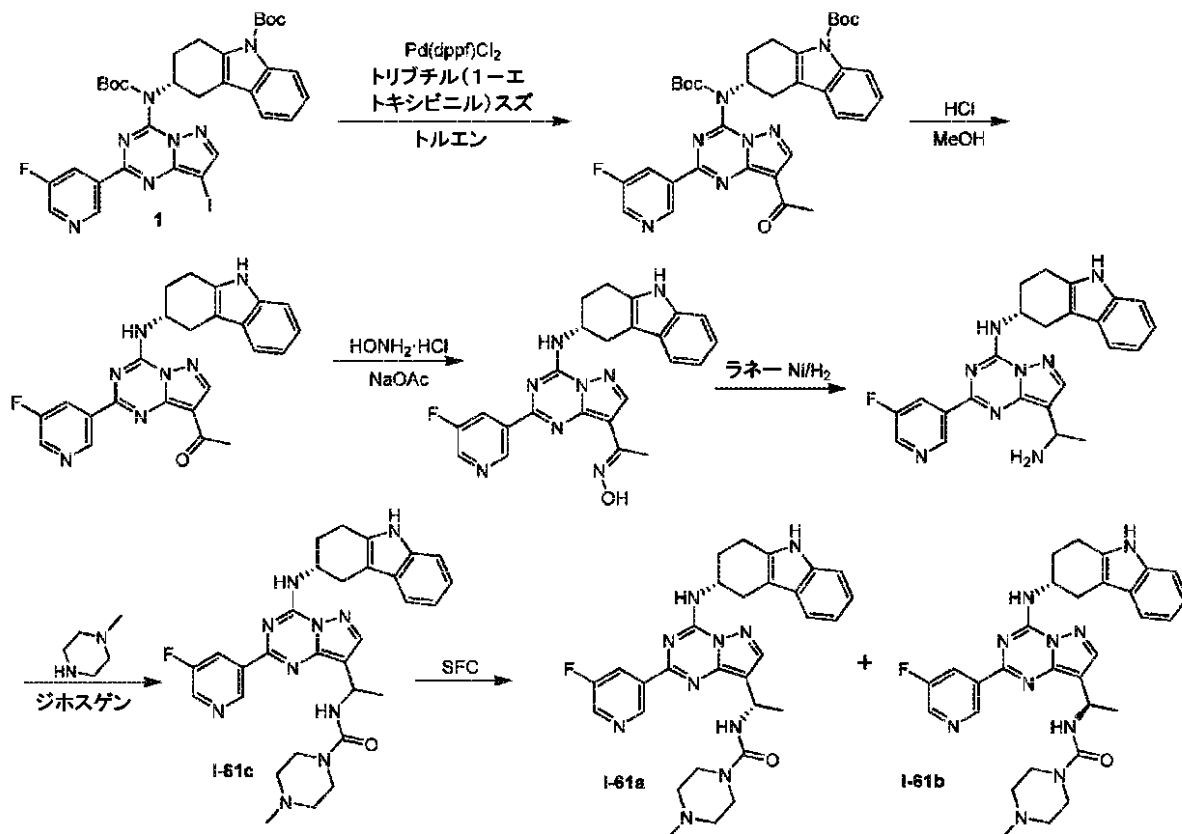
10

20

30

40

【化 3 5 3】



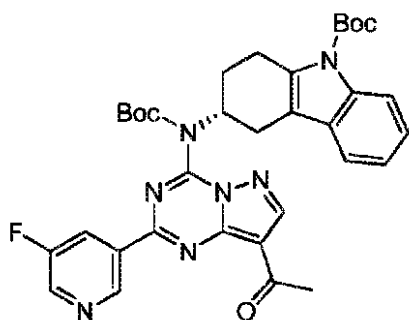
10

20

ステップ1: *tert*-ブチル (3*R*) - 3 - [[8 - アセチル - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [1, 5 - *a*] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] - *tert* - ブトキシカルボニル - アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - カルボキシレート

【化 3 5 4】

30



【 0 3 8 4 】

トルエン (50 mL) 中の *tert*-ブチル (3*R*) - 3 - [*tert*-ブトキシカルボニル - [2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - ヨード - ピラゾロ [1, 5 - *a*] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - カルボキシレート (2. 5 g, 3. 45 mmol, 1 当量)、トリブチル (1 - エトキシビニル) スタンナン (5. 66 g, 15. 67 mmol, 5. 29 mL, 4. 55 当量) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (252. 12 mg, 344. 57 μmol, 0. 1 当量) を添加した。混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、N₂ 雰囲気下で 120 °C において 12 時間撹拌した。冷却した後、その混合物に飽和 KF 溶液 (80 mL) を添加し、10 分間撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EtOAc

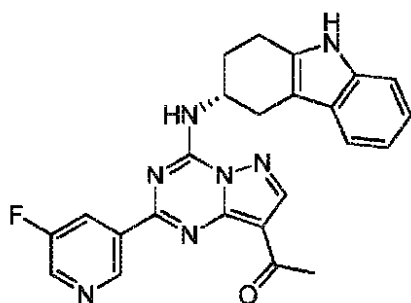
40

50

c = 100 / 1 ~ 3 / 1、TLC : PE / EtOAc = 3 / 1、 $R_f = 0.50$) により精製して、tert-ブチル (3R) - 3 - [[8-アセチル-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] -tert-ブトキシカルボニル-アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (1.25 g、1.95 mmol、収率 56.5%、純度 100.0%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.33-3.19 (m, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); ES-MS m/z 642.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

ステップ2 : 1 - [2-(5-フルオロ-3-ピリジル) -4-[[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノン
【化355】



20

【0385】

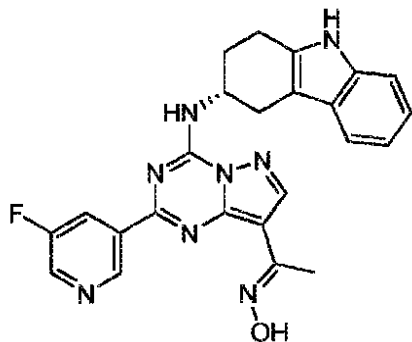
攪拌したMeOH (40 mL) 中のtert-ブチル (3R) - 3 - [[8-アセチル-2-(5-フルオロ-3-ピリジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] -tert-ブトキシカルボニル-アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (1.25 g、1.95 mmol、1当量) の溶液に、HCl (12 M、30 mL、184.81当量) を添加した。反応混合物を40℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、次いで飽和NaHCO₃ 溶液によってpHを8~9に調整し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を濃縮して、1 - [2-(5-フルオロ-3-ピリジル) -4-[[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノン (800 mg、1.81 mmol、収率 93.0%、純度 100.0%) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.54-9.40 (m, 2H), 8.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H); ES-MS m/z 442.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

40

ステップ3 : 1 - [2-(5-フルオロ-3-ピリジル) -4-[[(3R) -2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル] アミノ] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-8-イル] エタノンオキシム

【化 3 5 6】



10

【0 3 8 6】

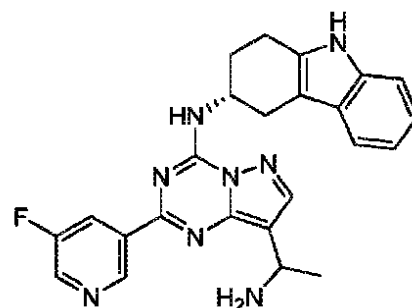
攪拌したTHF（15 mL）中の1-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-4-〔〔（3R）-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-8-イル〕エタノン（800 mg、1.81 mmol、1当量）の溶液に、NH₂OH・HCl（251.86 mg、3.62 mmol、2当量）およびNaOAc（445.96 mg、5.44 mmol、3当量）を添加した。反応混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を水（50 mL）に添加し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=100/1～1/1、TLC：PE/EtOAc=1/1、R_f=0.25）により精製して、1-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-4-〔〔（3R）-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-8-イル〕エタノンオキシム（800 mg、1.75 mmol、収率96.7%、純度100.0%）を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.60-9.50 (m, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.38 (dd, J = 5.0, 15.3 Hz, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.43-2.28 (m, 2H); ES-MS m/z 457.2 [M+H]⁺。

20

30

ステップ4：（3R）-N-〔8-（1-アミノエチル）-2-（5-フルオロ-3-ピリジル）ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 3 5 7】



40

【0 3 8 7】

攪拌したTHF（6 mL）およびMeOH（6 mL）の溶液中の1-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-4-〔〔（3R）-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル〕アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-8-イル〕エタノンオキシム（250 mg、547.68 μmol、1当量）の溶液に、ラネー-Ni（558.66 mg、6.52 mmol、11.91当量）（水を低減するために無水MeOHによって3回洗浄した）およびMeOH中のNH₃（7M、391.20 μ

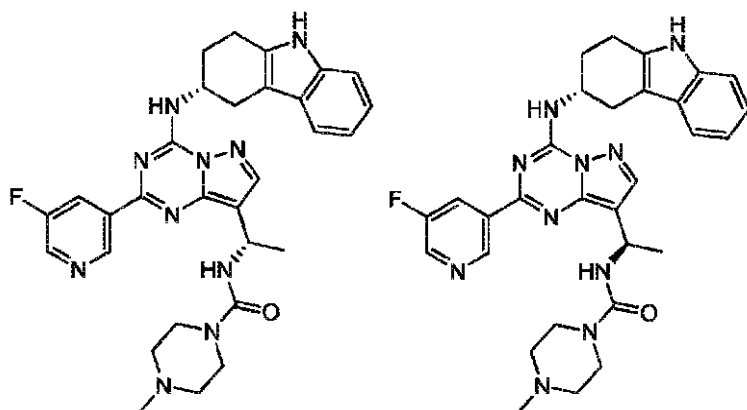
50

L、5当量)の溶液を、N₂雰囲気下で添加した。反応混合物を脱気し、H₂で3回パー
ジし、H₂雰囲気下で30℃において12時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッド
を介して濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグ
ラフィー(DCM/MeOH=100/1~10/1、TLC:DCM/MeOH=10
/1、R_f=0.25)により精製して、(3R)-N-[8-(1-アミノエチル)-
2-(5-フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン
-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(130mg、
281.45μmol、収率51.4%、純度95.8%)を黄色固体として得
た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.67-8.57 (m, 2H), 8.20 (s, 1H),
7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.9
9-6.94 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.13-2.92 (m, 3H), 2.45-2.36 (m,
1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 426
.2 [M-NH₂]⁺。

10

ステップ5: N-[(1S)-1-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-イル]アミノ]ピラ
ゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8-イル]エチル]-4-メチルピペ
ラジン-1-カルボキサミド(I-61a)およびN-[(1R)-1-[2-(5-フ
ルオロ-3-ピリジル)-4-[[(3R)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カ
ルバゾール-3-イル]アミノ]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-8
-イル]エチル]-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド(I-61b)
【化358】

20



30

【0388】

攪拌したTHF(6mL)中の(3R)-N-[8-(1-アミノエチル)-2-(5-
フルオロ-3-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イ
ル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン(130mg、
281.45μmol、1当量)の溶液に、カルボノクロリド酸トリクロロメチル(33
4.08mg、1.69mmol、203.71μL、6当量)を添加した。反応混合物
を60℃で2時間攪拌した。1-メチルピペラジン(903.00mg、9.02mmol、
1mL、32.03当量)を、前述の反応混合物に添加し、60℃で12時間攪拌し
た。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC(塩基性条件;カラム:B
oston Green ODS 150*30 5μ;移動相:[水(0.04%NH
3H₂O+10mMのNH₄HCO₃)-ACN];B%:40%~70%、8分)により
精製して、生成物を得、これをSFC(塩基性条件;カラム:DAICEL CHIR
ALPAK AS-H(250mm*30mm、5μm);移動相:[0.1%NH₃H
2O ETOH];B%:40%~40%、分)により分離して、エナンチオマー(59
mg、103.76μmol、収率36.9%、純度100.0%、SFC:R_t=3.
560分、ee=99.7%、[α]_D²⁴=+30.0、MeOH、c=0.02
g/100mL)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (s, 1H)

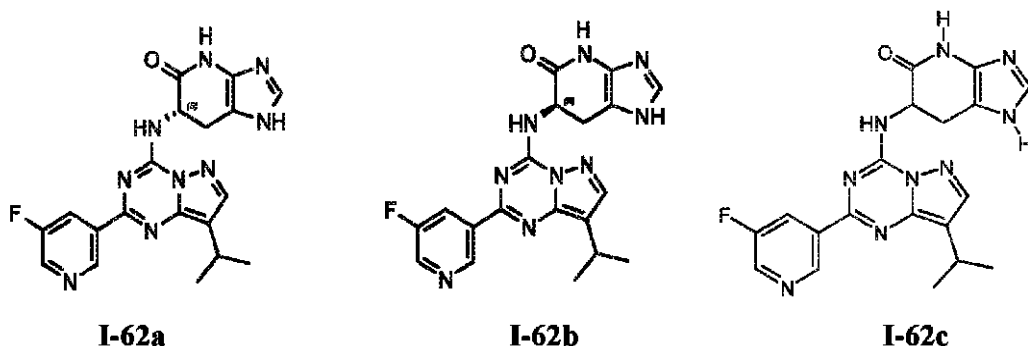
40

50

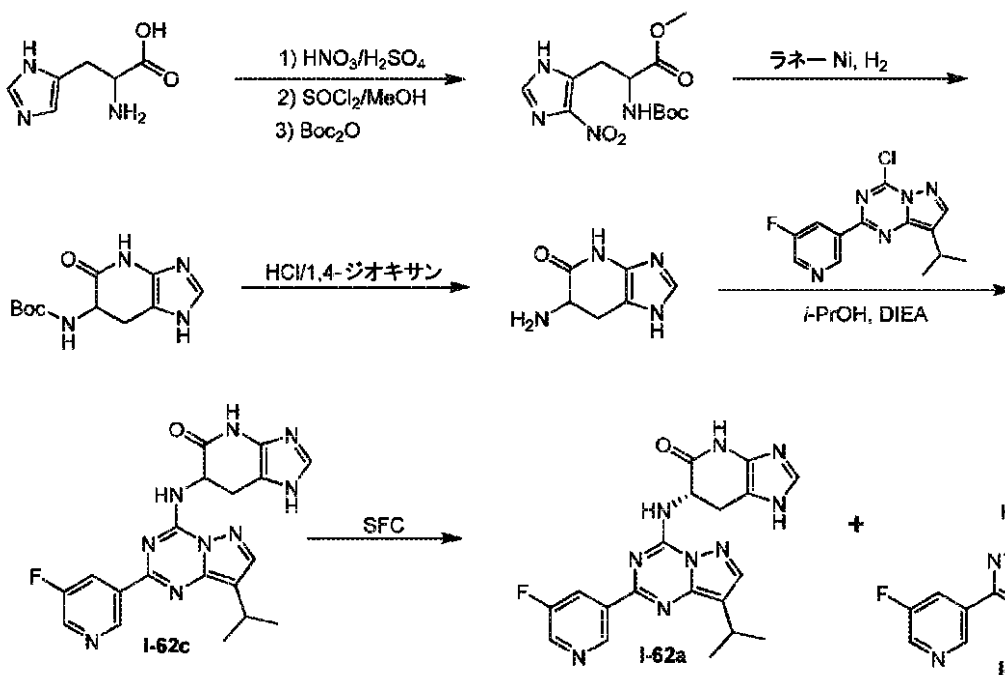
, 8.61-8.51 (m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.29 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.11-2.89 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 5H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); E S - L C M S m/z 569.3 $[M+H]^+$ 。また他方のエナンチオマー (19.3 mg、33.94 μmol 、収率 12.1%、純度 100.0%、SFC: $R_t = 3.990$ 分、 $ee = 99.1\%$ 、 $[\alpha]_D^{23} = +20.0$ 、MeOH、 $c = 0.02$ g/100 mL) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.29 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); E S - L C M S m/z 569.3 $[M+H]^+$ 。

(実施例 64)

化合物 I-62a、I-62b および I-62c の合成
【化 359】

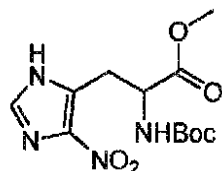


合成スキーム
【化 360】



ステップ 1: メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)プロパノエート

【化 3 6 1】

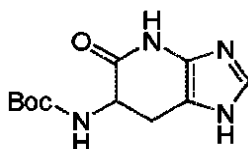


【0 3 8 9】

濃 H_2SO_4 (12 mL) 中の 2-アミノ-3-(1H-イミダゾール-5-イル) プロパン酸 (2 g、12.89 mmol、1 当量) の溶液に、硝酸 (5.49 g、87.14 mmol、3.92 mL、6.76 当量) を 0°C で添加した。混合物を 25°C で 1 時間 10
 攪拌し、次いで MeOH (80 mL) に滴下添加した。 60°C で 3 時間攪拌した後、混合物を、冷却した H_2O (240 mL) に注ぎ、 0°C において NaOH (固体) で $\text{pH} = 7 \sim 8$ に中和し、濃縮して、 MeOH を除去した。水性残留物に、 THF (80 mL)、 Na_2CO_3 (4.10 g、38.67 mmol、3 当量) および *tert*-ブトキシカルボニル *tert*-ブチルカーボネート (2.81 g、12.89 mmol、2.96 mL、1.0 当量) を添加した。得られた混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/0 \sim 0/1$ 、 $\text{TLC} : \text{EtOAc}$ 、 $R_f = 0.50$) により精製して、メチル 2-(*tert*-ブトキシカルボニル 20
 アミノ)-3-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル) プロパノエート (1.5 g、4.61 mmol、収率 35.7%、純度 96.6%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.01 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 6.6, 14.2$ Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); ES-LCMS m/z 259.1 $[\text{M}-\text{t}-\text{Bu}+\text{H}]^+$ 。
 。

ステップ 2: *tert*-ブチル *N*-(5-オキソ-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-*b*] ピリジン-6-イル) カルバメート

【化 3 6 2】



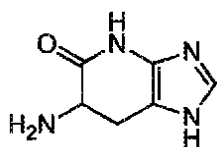
【0 3 9 0】

MeOH (100 mL) 中のメチル 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル) プロパノエート (800 mg、2.46 mmol、1 当量) の溶液に、ラネ- Ni (1.0 g、11.67 mmol、4.75 当量) を H_2 (35 psi) 下で添加した。混合物を 60°C で 40 時間攪拌した。混合物を、セライトを介して濾過し、次いでケーキを MeOH (100 mL $\times$ 2) ですすいだ。 40
 濾液を濃縮して、残留物 (500 mg、粗製) を得、これを分取 HPLC (カラム: *Boston Green ODS* 150 $\times$ 30 μm ; 移動相: [水 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM の NH_4HCO_3) - ACN]; $\text{B}\%$: 15% $\sim$ 45%、8 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、*tert*-ブチル *N*-(5-オキソ-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-*b*] ピリジン-6-イル) カルバメート (130 mg、513.78 μmol 、収率 20.9%、純度 99.7%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.84 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 2.97 (dd, $J = 8.1, 15.2$ Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS m/z 253.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 。

ステップ 3: 6-アミノ-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-*b*] ピリジ 50

ン-5-オン

【化363】

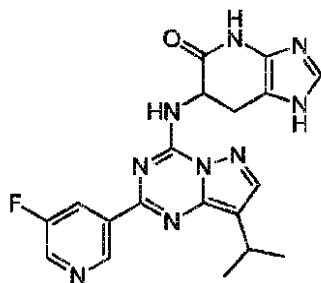


【0391】

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-(5-オキソ-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)カルバメート (110 mg、434.73 μ mol、1 当量) の溶液に、HCl/1,4-ジオキサン (4 M、2 mL、18.40 当量) を添加した。混合物を 15 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、6-アミノ-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン (97.8 mg、粗製、2 HCl) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 8.78 (br s, 3H), 8.48 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H); E S-LCMS m/z 153.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ4: 6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

【化364】



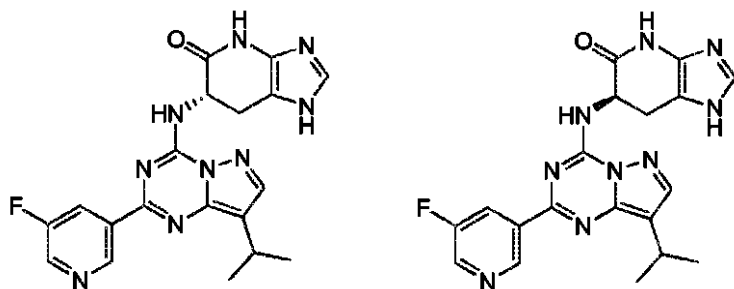
【0392】

i-PrOH (10 mL) 中の 6-アミノ-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン (97.8 mg、434.52 μ mol、1 当量、2 HCl) の溶液に、DIEA (168.47 mg、1.30 mmol、227.05 μ L、3 当量) および 4-クロロ-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (126.75 mg、434.52 μ mol、1 当量) を添加した。混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH = 1/0 ~ 10/1、TLC: EtOAc/MeOH = 10/1、 R_f = 0.49) により精製して、6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン (150 mg、360.09 μ mol、収率 82.8%、純度 97.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.95 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.46-5.29 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); E S-LCMS m/z 408.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ5: (6S)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン (I-62a) および (6R)-6-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ

〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-オン (I-62b)

【化365】



10

【0393】

6-〔〔2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-オン (100 mg、240.06 μmol、1当量) を、SFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm × 3 mm、10 μm; 移動相: [0.1% NH₃ · H₂O EtOH]; B%: 45% ~ 45%、ピーク1 = 2.726; ピーク2 = 3.912) により分離して、ピーク1およびピーク2を得た。これらのピークの一方を濃縮して、残留物を得、それに MeCN (30 mL) および水 (30 mL) を添加し、続いて凍結乾燥して、エナンチオマー (17.4 mg、41.98 μmol、収率 17.4%、純度 98.3%、SFC: R_t = 2.721、e e = 99.44%、[α]^{27.1}_D = +69.23 (MeOH、c = 0.026 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6, 9.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 8.3, 13.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.4, 15.3 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 6H); E S-LCMS m/z 408.2 [M+H]⁺。これらのピーク他方を濃縮して、残留物を得、それに MeCN (30 mL) および水 (30 mL) を添加し、続いて凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (16.1 mg、39.44 μmol、収率 16.4%、純度 99.8%、SFC: R_t = 3.908、e e = 98.6%、[α]^{27.2}_D = -63.64 (MeOH、c = 0.022 g/100 mL)) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 8.6, 13.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.3, 14.9 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H); E S-LCMS m/z 408.2 [M+H]⁺。

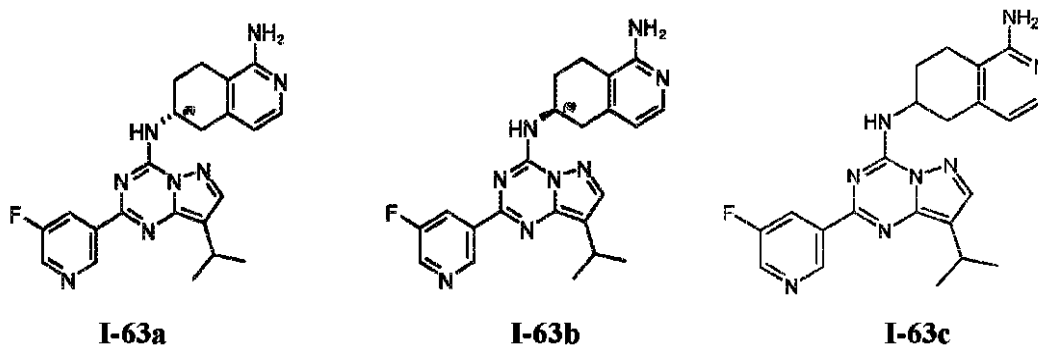
20

30

(実施例 65)

化合物 I-63a、I-63b および I-63c の合成

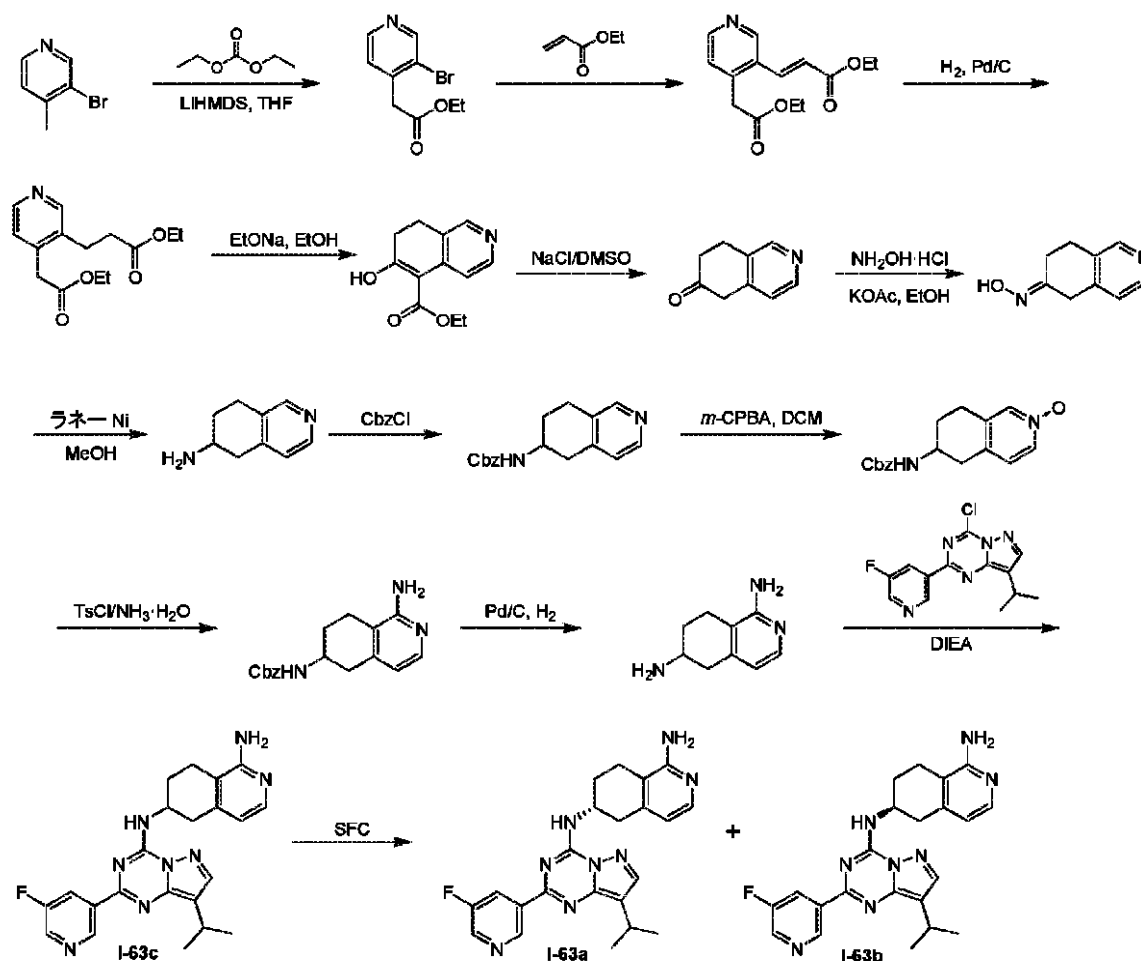
【化366】



40

合成スキーム

【化 3 6 7】



10

20

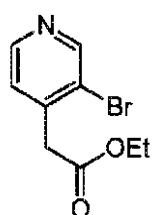
30

40

50

ステップ 1：エチル 2-（3-ブロモ-4-ピリジル）アセテート

【化 3 6 8】

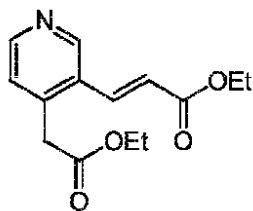


【0 3 9 4】

THF（150 mL）中の 3-ブロモ-4-メチルピリジン（15.50 g、90.10 mmol、1.0 mL、1 当量）およびジエチルカルボネート（12.59 g、106.61 mmol、12.92 mL、1.18 当量）の溶液に、 LiHMDS （1M、142.08 mL、1.58 当量）を N_2 雰囲気下で 0°C において添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で 0°C において 3 時間撹拌した。TLC（PE/EtOAc = 5/1、 $R_f = 0.3$ ）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液（100 mL）でゆっくりクエンチし、EtOAc（100 mL × 3）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 0/1 ~ 5/1、TLC：PE/EtOAc = 5/1、 $R_f = 0.3$ ）により精製して、エチル 2-（3-ブロモ-4-ピリジル）アセテート（15 g、61.45 mmol、収率 68.2%）を褐色油状物として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 8.73（s, 1H），8.49（d, $J = 4.8$ Hz, 1H），7.28（d, $J = 4.8$ Hz, 1H），4.21（q, $J = 6.8$ Hz, 2H），3.79（s, 2H），1.29（t, $J = 6.8$ Hz, 3H）；ES-LCMS m/z 244.0、246.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 2：エチル（E）－3－〔4－（2－エトキシ－2－オキソ－エチル）－3－ピリジル〕プロパー2－エノエート

【化 3 6 9】



【0 3 9 5】

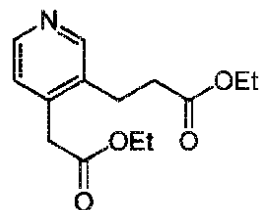
10

エチル 2－（3－ブロモ－4－ピリジル）アセテート（17 g、69.65 mmol、1 当量）、エチルプロパー2－エノエート（35 g、349.60 mmol、38.00 mL、5.02 当量）、Pd（OAc）₂（781.83 mg、3.48 mmol、0.05 当量）、トリ－o－トリルホスフィン（2.12 g、6.96 mmol、0.1 当量）および Et₃N（109.05 g、1.08 mol、150 mL、15.47 当量）の混合物を、N₂ 雰囲気下で 95℃において 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 20/1～1/1、TLC：PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.30）により精製して、エチル（E）－3－〔4－（2－エトキシ－2－オキソ－エチル）－3－ピリジル〕プロパー2－エノエート（5.7 g、5.41 mmol、収率 7.77%、純度 25%）を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79(s, 1H), 8.55(d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.88(d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.46(d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.29(q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 1.35(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27(t, J = 7.2 Hz, 3H); E S－L C M S m/z 264.1 [M+H]⁺。

20

ステップ 3：エチル 3－〔4－（2－エトキシ－2－オキソ－エチル）－3－ピリジル〕プロパノエート

【化 3 7 0】



【0 3 9 6】

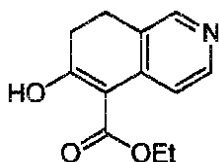
30

EtOH（50 mL）および EtOAc（50 mL）中のエチル（E）－3－〔4－（2－エトキシ－2－オキソ－エチル）－3－ピリジル〕プロパー2－エノエート（9 g、10.25 mmol、1 当量）および Pd/C（1 g、純度 10%）の混合物を、H₂（30 Psi）下で 30℃において 12 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc = 20/1～5/1、TLC：PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.40）により精製して、エチル 3－〔4－（2－エトキシ－2－オキソ－エチル）－3－ピリジル〕プロパノエート（2.7 g、10.04 mmol、収率 98.0%、純度 98.7%）を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.42(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16(dd, J = 7.2, 14.4 Hz, 4H), 3.69(s, 2H), 3.00(t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27-1.23(m, 6H); E S－L C M S m/z 266.2 [M+H]⁺。

40

ステップ 4：エチル 6－ヒドロキシ－7，8－ジヒドロイソキノリン－5－カルボキシレート

【化 3 7 1】



【0 3 9 7】

EtOH (20 mL) に、Na (1.15 g、50.22 mmol、1.19 mL、5 当量) を 20 °C で添加した。Na が消失するまで、混合物を 20 °C で攪拌した。EtOH (100 mL) 中のエチル 3- [4- (2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-ピリ

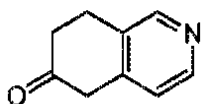
10 ジル] プロパノエート (2.7 g、10.04 mmol、1 当量) の混合物に、前述の NaOMe 溶液を 20 °C で添加した。混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.20) は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を 20 °C に冷却し、HCl 水溶液 (30 mL、2 M) に注ぎ、pH = 8 になるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性にし、減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 6-ヒドロキシ-7, 8-ジヒドロイソキノリン-5-カルボキシレート (1.2 g、5.47 mmol、収率 54.5%、純度 100.0%) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.81 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-MS m/z 220.1 [M+H]⁺。

10

20

ステップ 5 : 7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オン

【化 3 7 2】



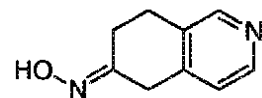
【0 3 9 8】

H₂O (120 mL) 中の HCl (12 M、15 mL、32.89 当量) の溶液に、エチル 6-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-5-カルボキシレート (1.2 g、5.47 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 120 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オン (1 g、5.45 mmol、収率 99.5%、N/A 純度、HCl) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 3H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.59 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-MS m/z 148.1 [M+H]⁺。

30

ステップ 6 : 7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オンオキシム

【化 3 7 3】



【0 3 9 9】

EtOH (50 mL) 中の 7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オン (1 g、5.45 mmol、1 当量、HCl)、NH₂OH · HCl (600 mg、8.63 mmol、1.59 当量) および KOAc (2.67 g、27.23 mmol、5 当量) の混合物を、20 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オンオキシム (4 g、粗製) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-MS m/z 16

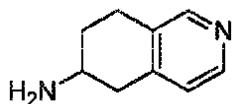
40

50

3. 1 $[M+H]^+$ 。

ステップ7：5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン

【化374】



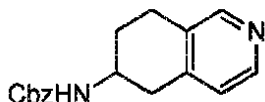
【0400】

MeOH (100 mL) 中の7, 8-ジヒドロ-5H-イソキノリン-6-オンオキシム (4 g、24.66 mmol、1当量)、ラネーNi (500 mg) およびNH₃/MeOH (7 M、5 mL) の混合物を、H₂ (15 Psi) 下で45℃において12時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン (3.5 g、粗製) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ES-LCMS m/z 147.1 $[M+H]^+$ 。

10

ステップ8：ベンジルN-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート

【化375】



20

【0401】

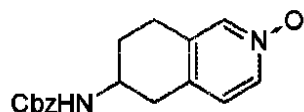
DCM (50 mL) およびH₂O (50 mL) 中の5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン (3.5 g、23.62 mmol、1当量) およびNa₂CO₃ (3 g、28.30 mmol、1.20当量) の溶液に、CbzCl (1.8 g、10.55 mmol、1.50 mL、4.47 equiv当量) を20℃で滴下添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 20/1 ~ 1/2、TLC: PE/EtOAc = 1/1、R_f = 0.10) により精製して、ベンジルN-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート (700 mg、2.27 mmol、収率9.6%、純度91.6%) を無色ガム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 5.2, 17.2 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 9.4, 17.2 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.74 (dtd, J = 6.0, 10.4, 12.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 283.1 $[M+H]^+$ 。

30

ステップ9：ベンジルN-(2-オキシド-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-2-イウム-6-イル)カルバメート

【化376】

40



【0402】

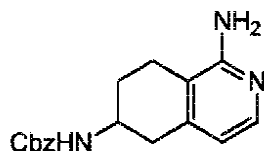
DCM (30 mL) 中のベンジルN-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート (700 mg、2.27 mmol、1当量) の溶液に、m-CBPBA (922.13 mg、4.54 mmol、純度85%、2当量) を20℃で添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液 (20 mL) でクエンチし、pH = 8になるまで飽和NaHCO₃水溶液で塩基性にし、DCM (5

50

0 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジルN-(2-オキシド-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-2-イウム-6-イル)カルバメート(600 mg、2.01 mmol、収率88.6%、純度N/A)を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 5.4, 17.6 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 8.8, 17.6 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H); ESI-MS m/z 299.1 [M+H]⁺。

ステップ10: ベンジルN-(1-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート
【化377】

10



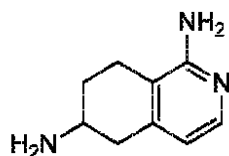
【0403】

CHCl₃ (50 mL)中のベンジルN-(2-oxido-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-2-イウム-6-イル)カルバメート(580 mg、1.94 mmol、1当量)およびNH₃・H₂O (2.73 g、21.81 mmol、3 mL、純度28%、11.22当量)の混合物に、ToxCl (550 mg、2.88 mmol、1.48当量)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH₂O (50 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1~0/1および次いでEtOAc/MeOH=1/0~3/1、TLC: EtOAc、R_f=0.15)により精製して、ベンジルN-(1-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート(300 mg、838.40 μmol、収率43.1%、純度83.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.88-3.71 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H); ESI-MS m/z 298.1 [M+H]⁺。

20

30

ステップ11: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1, 6-ジアミン
【化378】



【0404】

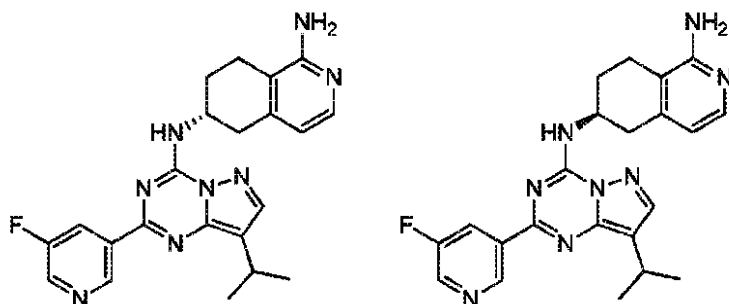
MeOH (30 mL)中のベンジルN-(1-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルバメート(300 mg、838.40 μmol、1当量)およびPd/C (100 mg、純度10%)の混合物を、H₂ (15 Psi)下で20℃において12時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1, 6-ジアミン(135 mg、粗製)を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 4.2, 16.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.60 (dtd, J = 6.0, 10.4, 12.8 Hz, 1H)。

40

50

ステップ 12: (6R) - N6 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 1, 6 - ジアミン (I - 63a) および (6S) - N6 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 1, 6 - ジアミン (I - 63b)

【化 379】



10

【0405】

i - Pr OH (30 mL) 中の 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン - 1, 6 - ジアミン (135 mg、827.11 μ mol、1 当量)、4 - クロロ - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 8 - イソプロピル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン (300 mg、1.03 mmol、1.24 当量) および DIEA (534.49 mg、4.14 mmol、720.34 μ L、5 当量) の混合物を、60 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 0/1 および次いで EtOAc/MeOH = 95/5、TLC: EtOAc/MeOH = 10/1、 R_f = 0.34) により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮して、所望の化合物 (200 mg) を得た。所望の化合物 140 mg を、キラル SFC (カラム: YMC CHIRAL Amylose-C (250 mm $\times$ 30 mm、10 μ m; 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /EtOH]; B% : 45% ~ 45%) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。ピークの一方を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 4 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 36% ~ 66%、10 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、エナンチオマー (47.51 mg、89.65 μ mol、収率 10.8%、純度 99.6%、3 HCl、SFC: R_t = 2.717、 ee = 100%、 $[\alpha]^{23}_D = -22.6$ (DMSO、 c = 0.053 g/100 mL)) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.75 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ES-MS m/z 419.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。ピークの方を、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 4 μ m; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 32% ~ 62%、10 分) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (53.69 mg、101.71 μ mol、収率 12.3%、純度 100.0%、3 HCl、SFC: R_t = 3.575、 ee = 99.358%、 $[\alpha]^{23}_D = +52.5$ (DMSO、 c = 0.061 g/100 mL)) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.63 (br s, 1H), 9.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.85 Hz, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.77 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.19 (q, J

20

30

40

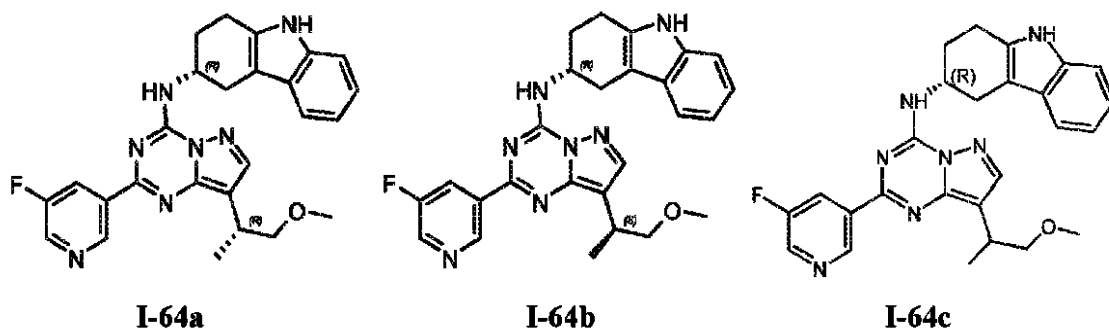
50

= 6.8 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); E S - L C M S m/z 419.2 [M+H]⁺。

(実施例 66)

化合物 I-64a、I-64b および I-64c の合成

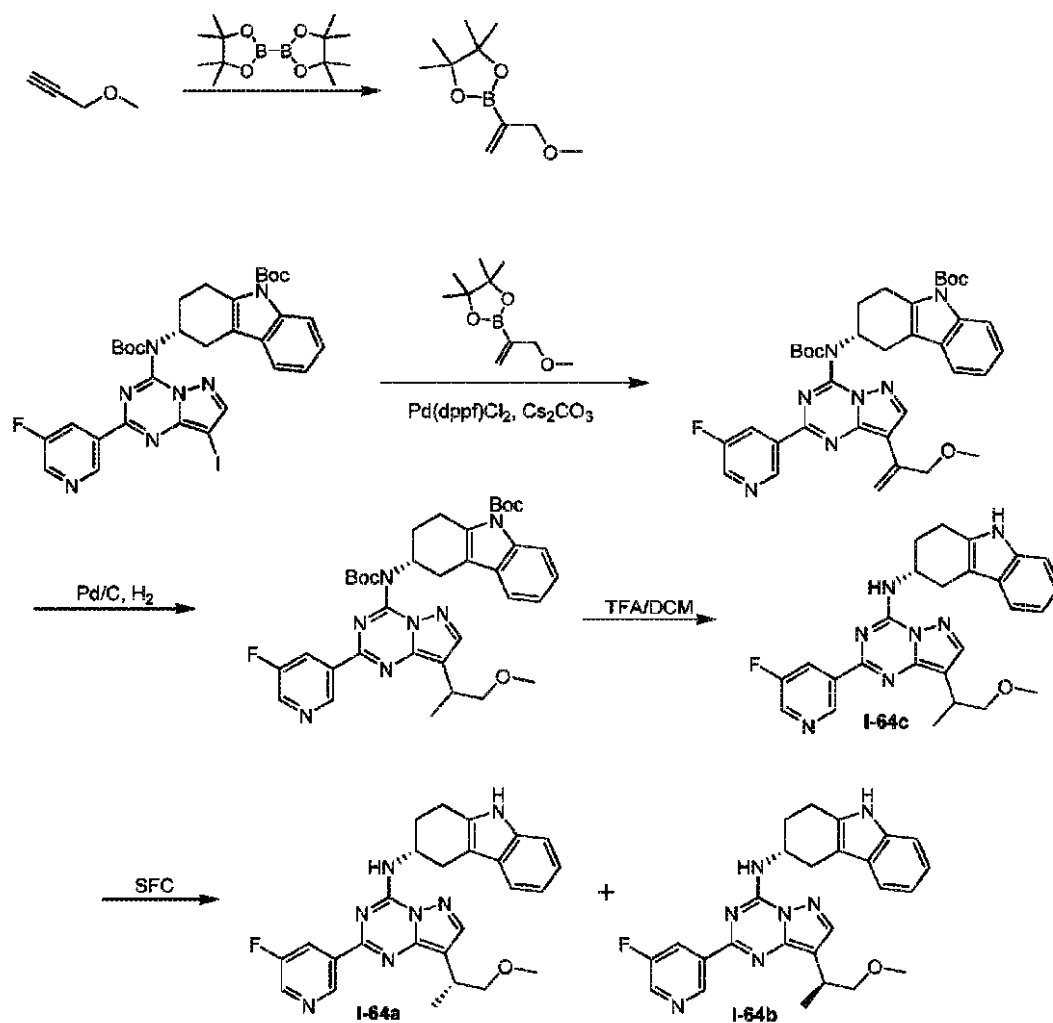
【化 380】



10

合成スキーム

【化 381】



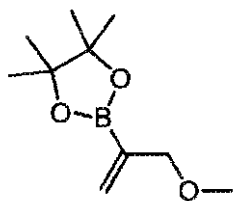
20

30

40

ステップ 1 : 2 - [1 - (メトキシメチル) ビニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

【化 3 8 2】

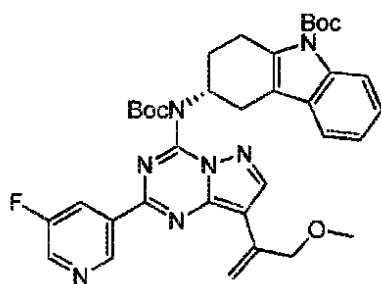


【0 4 0 6】

トルエン (10 mL) 中の 3-メトキシプロパー-1-イン (500 mg、7.13 mmol、588.24 μ L、1 当量) および CuCl (70.59 mg、713.00 μ mol、0.1 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.81 g、7.13 mmol、1 当量)、t-BuONa (102.78 mg、1.07 mmol、0.15 当量)、t-Bu₃PBF₄ (173.10 mg、855.60 μ mol、200.81 μ L、0.12 当量) の混合物に、MeOH (456.92 mg、14.26 mmol、577.06 μ L、2 当量) を N₂ 雰囲気下で 0 °C において滴下添加した。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。混合物を MeOH (2 mL) によりクエンチし、濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 10/1、R_f = 0.75) により精製して、2-[1-(メトキシメチル)ビニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (190 mg、863.35 μ mol、収率 12.1%、純度 90%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.97-5.86 (m, 2H), 4.04 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 1.27 (s, 12H); E S-L C M S m/z 199.2 [M+H]⁺。

ステップ 2: tert-ブチル (3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[1-(メトキシメチル)ビニル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート

【化 3 8 3】



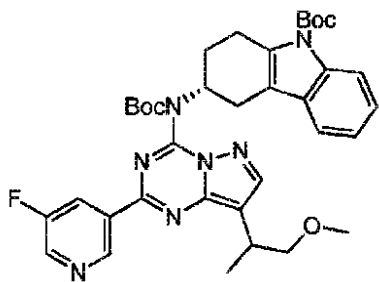
【0 4 0 7】

1, 4-ジオキサン (10 mL) および H₂O (2 mL) 中の tert-ブチル (3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨードピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (560 mg、771.83 μ mol、1 当量) および 2-[1-(メトキシメチル)ビニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (169.86 mg、771.83 μ mol、1 当量) の溶液に、Cs₂CO₃ (502.95 mg、1.54 mmol、2 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (56.47 mg、77.18 μ mol、0.1 当量) を添加した。混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 5/1、TLC: PE/EtOAc = 5/1、R_f = 0.56) により精製して、tert-ブチル (3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ

－3－ピリジル）－8－[1－（メトキシメチル）ビニル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン－4－イル]アミノ]－1, 2, 3, 4－テトラヒドロカルバゾール－9－カルボキシレート（260mg、368.80μmol、収率47.7%、純度95.0%）を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); E S - L C M S m/z 670.3 [M+H]⁺。

ステップ3: tert-ブチル(3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート

【化384】

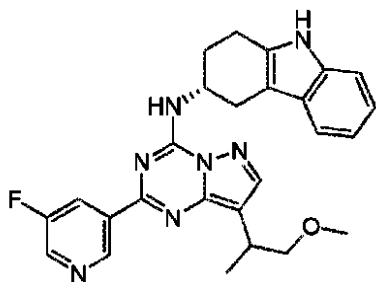


【0408】

THF (10mL) 中の tert-ブチル(3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[1-(メトキシメチル)ビニル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (220mg、312.06μmol、1当量) の溶液に、Pd/C (200mg、純度10%) および H₂ (30psi) を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取TLC (PE/EtOAc=0/1、R_f=0.35、0.31) により精製して、tert-ブチル(3R)-3-[tert-ブトキシカルボニル-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (150mg、196.50μmol、収率62.9%、純度88.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.28-3.04 (m, 3H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.37 (s, 9H); E S - L C M S m/z 672.4 [M+H]⁺。

ステップ4: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化 3 8 5】



【0 4 0 9】

10

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル (3*R*)-3-[*tert*-ブトキシカルボニル- [2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)ピラゾロ [1, 5-*a*] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート (140 mg、183.40 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (6.18 g、54.19 mmol、4.01 mL、295.46 当量) を添加した。混合物を 25℃で2時間攪拌した。混合物に水 (30 mL) を添加し、DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1、*R_f* = 0.50) により精製して、(3*R*)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)ピラゾロ [1, 5-*a*] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-アミン (80 mg、135.73 μ mol、収率 74.0%、純度 80.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

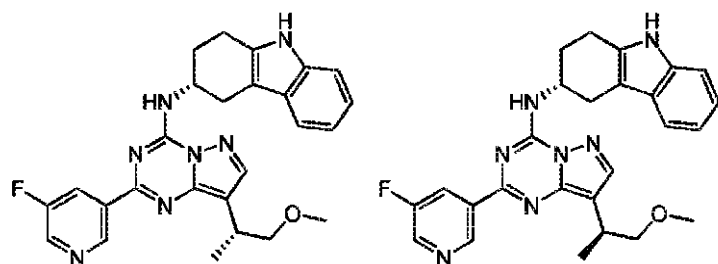
20

δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.00-4.90 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 4H), 3.03-2.91 (m, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.43 (dd, *J* = 1.7, 7.0 Hz, 3H); ES-MS *m/z* 472.2 [M+H]⁺。

30

ステップ 5: (3*R*)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[(1*R*)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]ピラゾロ [1, 5-*a*] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-アミン (I-64a) および (3*R*)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]ピラゾロ [1, 5-*a*] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-アミン (I-64b)

【化 3 8 6】



40

【0 4 1 0】

EtOAc (15 mL) 中の (3*R*)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-[1-(メトキシメチル)ビニル]ピラゾロ [1, 5-*a*] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1*H*-カルバゾール-3-アミン (200 mg、404.67 μ mol、1 当量) の溶液に、Pd/C (200 mg、純度 10%) および H₂ (30 psi) を添加した。混合物を 20℃で1時間攪拌した。反応混合

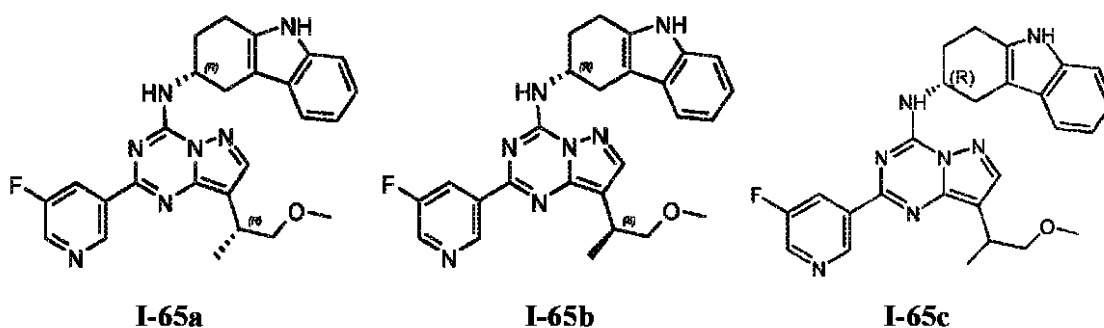
50

物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物に水 (30 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 66% ~ 86%、10 分) により精製し、続いて凍結乾燥して、生成物を得、これを SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm、5 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ - EtOH]; B%: 40% ~ 40%、分) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。これらのピークの一方を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを MeCN (20 mL) および H_2O (40 mL) に溶解させ、次いで凍結乾燥して、エナンチオマー (19.7 mg、41.78 μmol 、収率 10.3%、純度 100.0%、 $R_t = 5.188$ 、 $ee = 99.76\%$ 、 $[\alpha]^{23}_D = +61.81$ (DMSO、 $c = 0.11 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (td, $J = 2.3, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.7, 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.47-3.33 (m, 5H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); ES-MS m/z 472.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。これらのピーク他方を濃縮して、残留物を得、これを MeCN (20 mL) および H_2O (40 mL) に溶解させ、次いで凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (18.2 mg、38.60 μmol 、収率 9.5%、純度 100%、 $R_t = 5.706$ 分、 $ee = 99.23\%$ 、 $[\alpha]^{23}_D = +37.89$ (DMSO、 $c = 0.095 \text{ g}/100 \text{ mL}$)) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 6.3, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J = 6.7, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.46-3.33 (m, 5H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); ES-MS m/z 472.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例 67)

化合物 I-65a、I-65b および I-65c の合成

【化 387】



合成スキーム

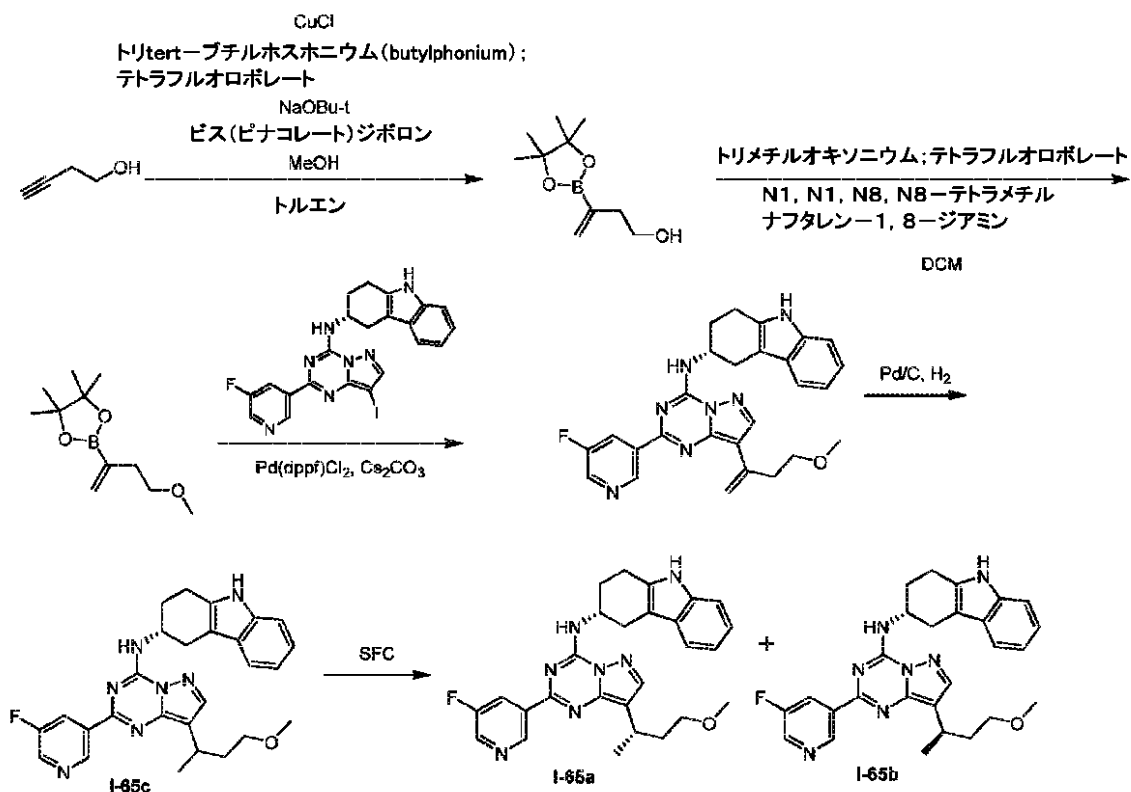
10

20

30

40

【化 3 8 8】

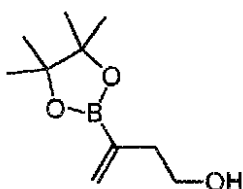


10

20

ステップ1：3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブター3-エン-1-オール

【化 3 8 9】



30

【0 4 1 1】

トルエン (40 mL) 中のブター3-イン-1-オール (3 g、42.80 mmol、3.24 mL、1当量) の溶液に、CuCl (423.74 mg、4.28 mmol、0.1当量)、t-BuONa (617.02 mg、6.42 mmol、0.15当量) およびビス(ピナコレート)ジボロン (11.96 g、47.08 mmol、1.1当量) を添加した。混合物を脱気し、N₂ で3回パージし、次いでトリtert-ブチルホスホニウム;テトラフルオロボレート (1.49 g、5.14 mmol、0.12当量) を反応混合物に添加した。混合物を脱気し、N₂ で3回パージした。次いで、その混合物に、MeOH (2.74 g、85.60 mmol、3.46 mL、2当量) をN₂ 雰囲気下で 0℃において滴下添加した。混合物全体を0℃で1時間攪拌した。反応をMeOH (10 mL) でクエンチし、セライトパッドを介して濾過し、DCM (10 mL×2) で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1~5/1、TLC: PE/EtOAc=1/1、R_f=0.50) により精製して、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)ブター3-エン-1-オール (1.6 g、8.08 mmol、収率18.9%) を白色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.91 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.28 (s, 12H); ES-LCMS m/z 199.1 [M+H]⁺。

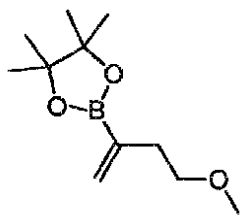
40

ステップ2：2-(3-メトキシ-1-メチレン-プロピル)-4,4,5,5-テトラ

50

メチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化390】



【0412】

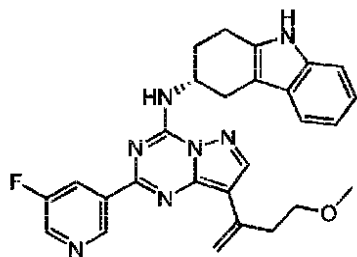
10

DCM (20 mL) 中の 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) ブター-3-エン-1-オール (1.6 g、8.08 mmol、1 当量) の溶液に、トリメチルオキソニウム；テトラフルオロボレート (1.43 g、9.69 mmol、1.2 当量) および N1, N1, N8, N8-テトラメチルナフタレン-1, 8-ジアミン (2.08 g、9.69 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキを DCM (10 mL × 2) で洗浄した。濾液を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 3/1、TLC: PE/EtOAc = 3/1、 R_f = 0.60) により精製して、2-(3-メトキシ-1-メチレン-プロピル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (970 mg、3.98 mmol、収率 49.3%、純度 87.0%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (s, 12H); ESI-MS m/z 213.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

ステップ 3: (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-(3-メトキシ-1-メチレン-プロピル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン

【化391】



30

【0413】

1, 4-ジオキサン (9 mL) および H_2O (3 mL) 中の 2-(3-メトキシ-1-メチレン-プロピル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (350 mg、1.44 mmol、1.10 当量)、(3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-ヨード-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (800 mg、1.31 mmol、1 当量) および Cs_2CO_3 (853.44 mg、2.62 mmol、2 当量) の溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (95.83 mg、130.97 μmol 、0.1 当量) を添加した。混合物を脱気し、 N_2 で 3 回バージし、次いで N_2 雰囲気下で 110 °C において 30 分間攪拌した。反応混合物を、ESI0655-104 頁の別のバッチと合わせた。混合物に水 (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 100/1 ~ 20/1、TLC: PE/EtOAc = 1/1、 R_f = 0.60) により精製して、(3R)-

40

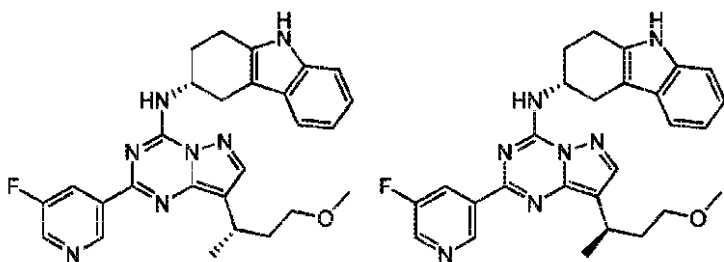
50

N-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（3-メトキシ-1-メチレン-プロピル）ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（430mg、835.03 μ mol、収率63.8%、純度93.9%）を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J= 1.5, 9.5 Hz, 1H), 8.15-8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 5H), 2.42-2.33 (m, 2H); E S-L C M S m/z 484.4 [M+H]⁺。

ステップ4: (3R)-N-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-〔(1S)-3-メトキシ-1-メチル-プロピル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-65a) および (3R)-N-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-〔(1R)-3-メトキシ-1-メチル-プロピル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (I-65b)

【化392】



【0414】

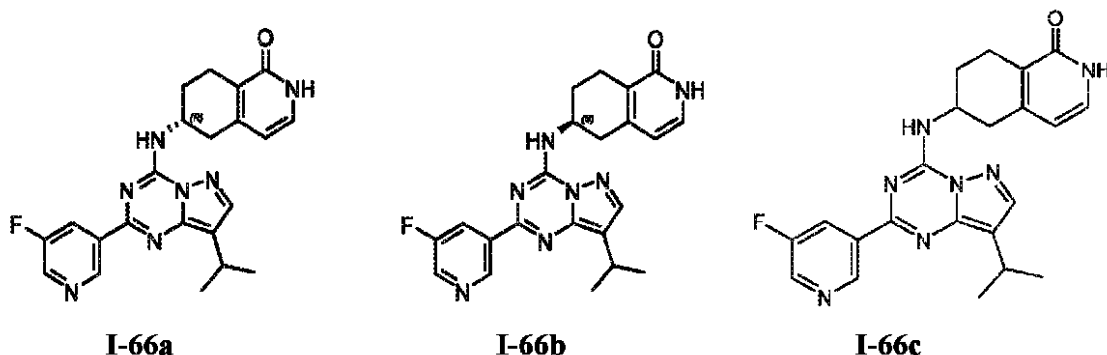
EtOH (5mL) および EtOAc (5mL) 中の (3R)-N-〔2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-8-（3-メトキシ-1-メチレン-プロピル）ピラゾロ〔1, 5-a〕〔1, 3, 5〕トリアジン-4-イル〕-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン（430mg、835.03 μ mol、1当量）の溶液に、Pd/C（400mg、純度10%）をN₂雰囲気下で添加し、混合物をH₂（30psi）雰囲気下で攪拌した。混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過したケーキをEtOAc（15mL×3）で洗浄し、次いで濾液を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=100/1~20/1、TLC: PE/EtOAc=1/1、R_f=0.6）により精製して、生成物を得、これをSFC（塩基性条件；カラム：DAICEL CHIRALPAK AS-H（250mm×30mm、5 μ m）；移動相：〔0.1% NH₃・H₂O EtOH〕；B%：40%~40%）により分離して、ピーク1およびピーク2を得た。これらのピークの一方を濃縮し、次いで凍結乾燥して、エナンチオマー（72.33mg、144.57 μ mol、収率17.3%、純度97.1%、R_t=6.493、e e=100.0%、 $[\alpha]^{19.5}_D$ =+22.64 (MeOH、c=0.106g/100mL)) を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.48 (td, J = 2.0, 9.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.85- 4.81 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 5H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); E S-L C M S m/z 486.2。これらのピーク他方を、減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥して、他方のエナンチオマー（79.71mg、157.09 μ mol、収率18.8%、純度95.7%、R_t=6.912、e e=96.96%、 $[\alpha]^{19.6}_D$ =+18.00 (MeOH、c=0.100g/100mL)) を白色

固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 5H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H); E S - L C M S m/z 486.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

(実施例 68)

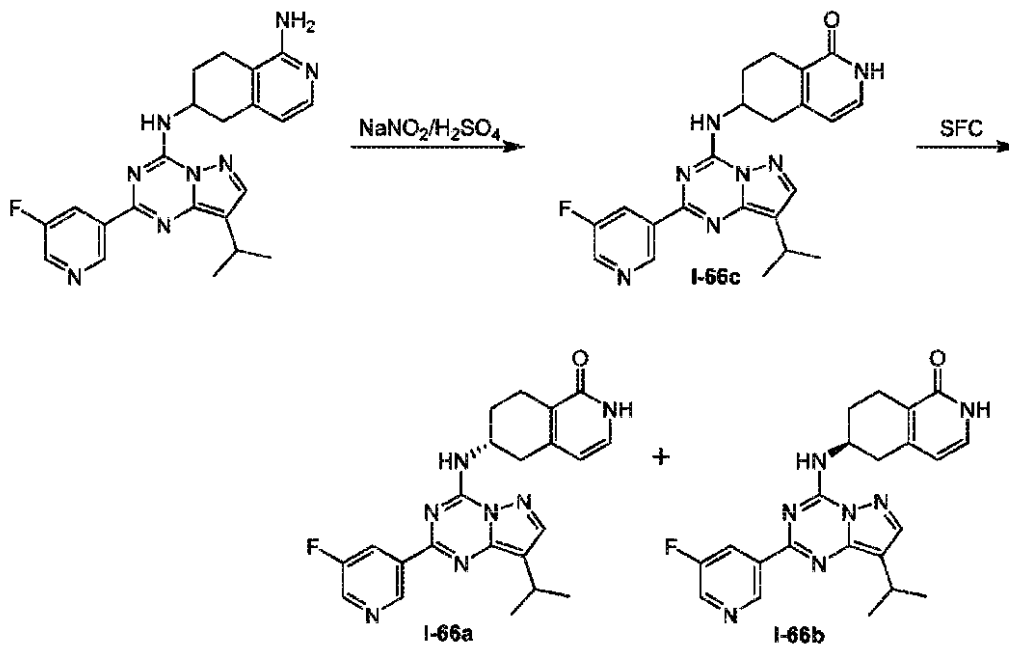
化合物 I-66a、I-66b および I-66c の合成

【化 393】



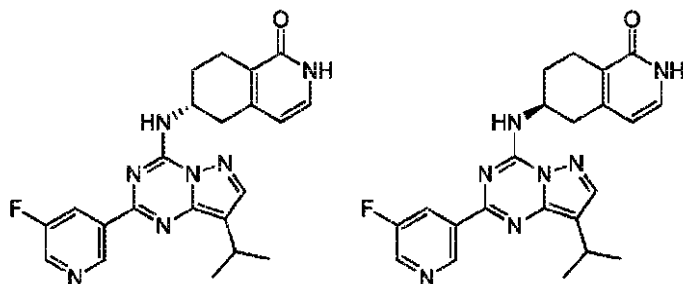
合成スキーム

【化 394】



ステップ 1: (6R)-6-[[2-((5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (I-66a) および (6S)-6-[[2-((5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (I-66b)

【化 3 9 5】



【0 4 1 5】

10

H₂O (2 mL) に、H₂SO₄ (11.04 g、112.56 mmol、6.00 mL、785.07 当量) を添加した。N6-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-1,6-ジアミン (60 mg、143.38 μmol、1 当量) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、NaNO₂ (9.89 mg、143.38 μmol、1 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで 75℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、pH=8 になるまで NaOH 水溶液 (15%) で塩基性にし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、キラル SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm、5 μm) ; 移動相: [0.1% NH₃·H₂O/IPA] ; B% : 35%~35%) により分離して、ピーク 1 およびピーク 2 を得た。これらのピークの一方を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN] ; B% : 49%~69%、10 分) により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、pH=9 になるまで飽和 Na₂CO₃ 水溶液で塩基性にし、EtOAc (50 mL×5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、エナンチオマー (22.78 mg、収率 35.14%、純度 100%、SFC: R_t = 5.546、ee = 100.000%、[α]_D²⁰ = -27.6 (DMSO、c = 0.058 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H) ; ES-LCMS m/z 420.2 [M+H]⁺。これらのピーク他方を、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN] ; B% : 49%~69%、10 分) により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、pH=9 になるまで飽和 Na₂CO₃ 水溶液で塩基性にし、EtOAc (50 mL×5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、他方のエナンチオマー (21.73 mg、SFC: R_t = 5.863、ee = 100.000%、[α]_D²¹ = +21.9 (DMSO、c = 0.064 g/100 mL)) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 6H) ; ES-LCMS m/z 420.2 [M+H]⁺。

20

30

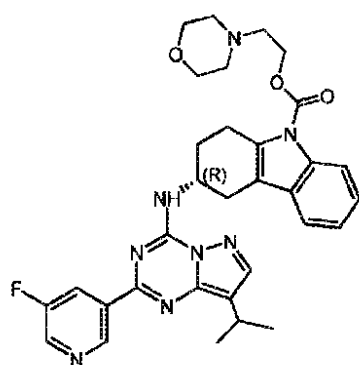
40

(実施例 69)

50

化合物 I-67 の合成

【化 3 9 6】

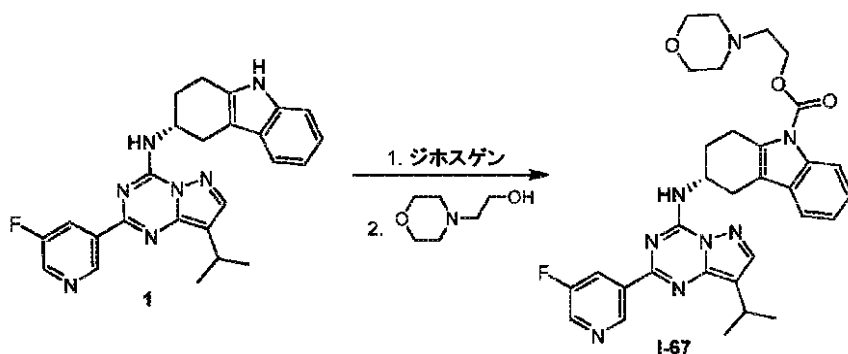


I-67

10

合成スキーム

【化 3 9 7】

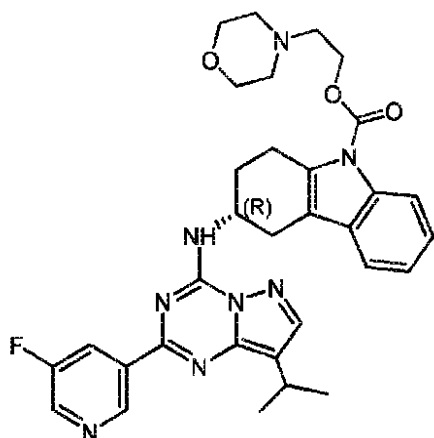


20

ステップ 1：2-モルホリノエチル (3R)-3-[[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート

【化 3 9 8】

30



40

【0 4 1 6】

THF (3 mL) 中の (3R)-N-[2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-3-アミン (784.00 mg、1.78 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (106.54 mg、2.66 mmol、純度 60%、1.5 当量) を添加した。混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌した。次いで、カルボノクロリド酸トリクロロメチル (1.05 g、5.33 mmol、642.62 μL、3 当量) を添加した。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。混合物に 2-モルホリノエタノール

50

(465.86 mg、3.55 mmol、435.39 μ L、2当量)を添加した。混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=100/1~0/1)により精製した。所望の画分を濃縮して、残留物を得、これを分取HPLC(カラム:Agela DuraShell C18 250×25 mm×10 μ m;移動相:[水(0.04% NH₃・H₂O+10 mMのNH₄HCO₃)-ACN];B%:72%~100%、10分)により精製した。所望の画分を凍結乾燥して、2-モルホリノエチル(3R)-3-[[(2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-カルボキシレート(29.21 mg、48.06 μ mol、収率38.2%、純度98.5%、 $[\alpha]^{19.6}_D = -10.0$ (MeOH、c=0.020 g/100 mL)、 $[\alpha]^{20.2}_D = -9.1$ (DMSO、c=0.022 g/100 mL))を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43(s, 1H), 8.63-8.47 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.42 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-MS m/z 599.4 [M+H]⁺。

10

【0417】

20

本発明者らは、多数の本発明の実施形態を記載してきたが、本発明者らの基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために改変することができる。したがって、本発明の範囲は、例示によって提示されている具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることを理解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/56455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - C07D 473/34; C07D 487/04 (2020.01)
 CPC - A61P 29/00; A61P 35/00; C07D 401/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- A	PubChem-CID-53894831, Create Date: 04 December 2011 (04.12.2011), pg 2, Fig; pg 4, Table.	1-2, 14 15-22
A	US 2018/0072741 A1 (INCYTE CORPORATION) 15 March 2018 (15.03.2018), entire document, especially: abstract; para [0007]; para [0102], Formula (IIC1); para [0451].	15-22
A	WO 1996/040706 A1 (GENSIA INC) 07 June 1995 (07.06.1995), entire document, especially: abstract; pg 9, ln 5-8, Formula I; pg 43, ln 8-14; pg 43, ln 23-27; pg 51, ln 1-12.	15-22
A	PubChem-CID-22906251, Create Date: 05 December 2007 (05.12.2007), pg 2, Fig.	1-2, 14-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2020

Date of mailing of the international search report

12 FEB 2020

Name and mailing address of the ISA/US

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

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/56455

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--see attached extra sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2 and 14-22

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US 19/56455

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-22 directed to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein Ring A is the first substructure indicated; L1 is a bond; Ring B is absent; Ring C is phenyl; Rx is R, R is hydrogen, m is 1; Ry is R, R is hydrogen, n is 1; Rz is R, R is hydrogen. It is believed that claims 1-2 and 13-18 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1.

Applicant is invited to elect additional compounds of formula I, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein Ring A is the first substructure indicated; L1 is a bond; Ring B is absent; Ring C is a 6-membered heteroaryl ring; Rx is halogen, m is 1; Ry is R, R is hydrogen, n is 1; Rz is R, R is hydrogen (i.e. claims 1-3 and 13-18).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the core structure of formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the document entitled PubChem-CID-22906251 (hereinafter 'PubChem-251').

PubChem-251 discloses a compound of formula I (pg 2, Fig).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims for the first named invention were incorrectly assigned. Claims 19-22 should have been included. Also claim 13 should not have been included. Claim 13 refers to a Table containing specific formulas, but none of the formulas matches the first species identified in Group I+. Therefore, Group I+ includes claims 1-2 and 14-22, and these claims were searched.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/14	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D	471/14	1 0 2
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
		A 6 1 K	31/519	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. S p a n

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カストロ, アルフレッド シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, サマー ストリート 6 4 5, スイート 1 0 1 気付

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 DD08 EE04 FF10 GG04 GG10 HH04
 4C063 AA03 BB09 CC31 DD08 EE01
 4C065 AA04 BB05 BB11 CC01 CC04 DD03 DD05 EE02 EE03 HH01
 HH02 JJ01 JJ03 KK06 LL07 PP12 PP18
 4C072 MM02
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 CB05 CB09 CB22 GA07 GA08 GA16
 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52 NA14 ZB11 ZB26 ZC42