

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-503052

(P2025-503052A)

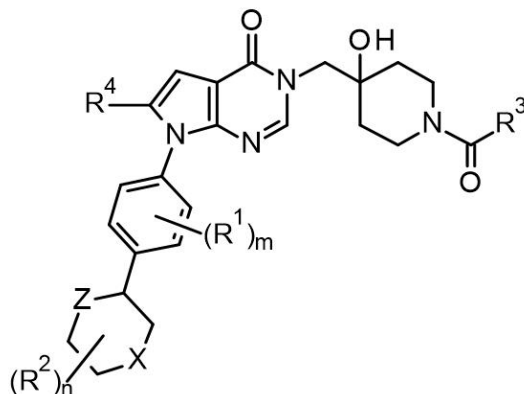
(43)公表日 令和7年1月30日(2025.1.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		1 4 0	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		C S P	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		C 0 7 D 519/00		3 0 1	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
A 6 1 K 31/538 (2006.01)		A 6 1 K 31/5386			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全239頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-543181(P2024-543181)	(71)出願人	508362789		
(86)(22)出願日	令和5年1月20日(2023.1.20)		アルマック・ディスカバリー・リミテッ ド		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月18日(2024.9.18)		Almac Discovery Lim ited		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/051447		英国ビーティ63・5キューディ、クレ イガボン、シーゴー・インダストリアル ・エステイト20番、アルマック・ハウ ス		
(87)国際公開番号	WO2023/139241	(74)代理人	100106518		
(87)国際公開日	令和5年7月27日(2023.7.27)		弁理士 松谷 道子		
(31)優先権主張番号	2200753.8	(74)代理人	100156144		
(32)優先日	令和4年1月21日(2022.1.21)		弁理士 落合 康		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(72)発明者	バーカンプ, フランク		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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 最終頁に続く		英国ビーティ63・5キューディ、 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ユビキチン特異的プロテアーゼ7阻害剤としてのヘテロ環式化合物

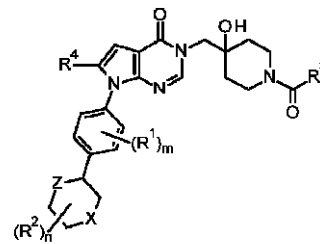
(57)【要約】

本発明は、ユビキチン特異的プロテアーゼ7(USP7)の阻害剤およびその使用方法に関する。具体的に、本発明は、立体異性体を含む、式(I)：



式(I)

〔式中：

「m」は0、1または2であり、各R¹は独立してハロ

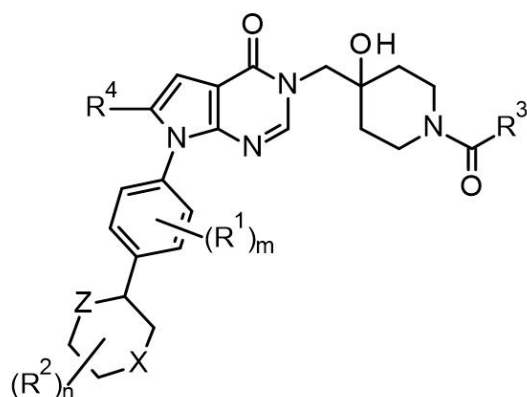
Formula (I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

立体異性体を含む、式(I)：

【化 1】



式(I)

〔式中：

「m」は0、1または2であり、各R¹は独立してハロ；所望によりハロで置換されているC₁－C₆アルキル；およびC₃－C₆シクロアルキルから選択され；

「n」は0、1または2であり、各R²は独立して所望により置換されているC₁－C₆アルキル、所望により置換されているC₃－C₆シクロアルキルから選択され、ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してC₁－C₆アルキルおよびハロから選択され、

またはここで「n」は2であり、各R²は、それらが結合している1個以上の炭素環原子と一体となって、C₃－C₆縮合シクロアルキル環、C₃－C₆スピロ環状シクロアルキル環またはC₃－C₄架橋を形成し；

R³は所望により置換されているC₁－C₆アルキル、所望により置換されているC₃－C₆シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されているC₇－C₁₀アリールアルキル、所望により置換されているC₈－C₁₀アリールアルケニルおよび所望により置換されているC₃－C₆ヘテロアリールから選択され；ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されているC₁－C₆アルキル；および所望によりメチルまたはCF₃で置換されているC₃－C₆シクロアルキルから選択され；

R⁴はH、Cl、C₁－C₆アルキルであり；

ここで、XおよびZがモルホリン環であるように、XおよびZの一方がOであり、XおよびZの一方がNR'であり、ここで、R'はHまたはC₁－C₆アルキル、所望によりHである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

立体異性体を含む、式(Ia)：

10

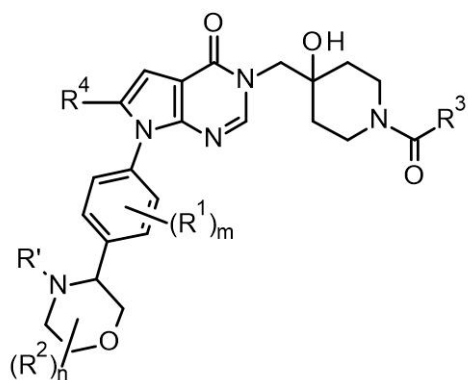
20

30

40

50

【化 2】



10

(I a)

〔式中：

「m」、「n」、 $R^1 \sim R^4$ および R' は請求項 1 に定義するとおりである。〕

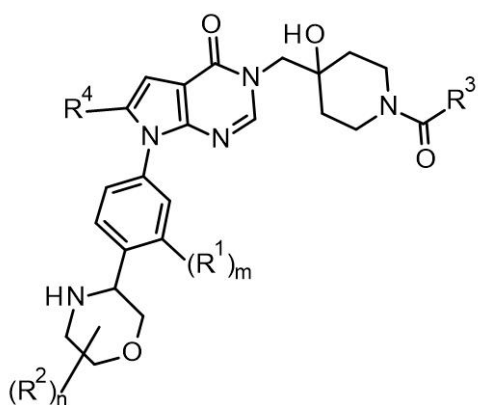
の化合物である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

立体異性体を含む、式 (I c) :

20

【化 3】



30

(I c)

〔式中：

「m」、「n」、 $R^1 \sim R^4$ および R' は請求項 1 に定義するとおりである。〕

の化合物である、請求項 1 または請求項 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

40

X が NR' であり、Z が O である、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

「m」が 0 または 1 である、請求項 1 ～ 4 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

「m」が 0 である、請求項 1 ～ 5 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

「n」が 1 または 2 である、請求項 1 ～ 6 の何れかの化合物またはその薬学的に許容さ

50

れる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

各 R^1 が独立して Cl ; F ; 所望により F で置換されているメチル、所望により CF_3 ; 所望により F で置換されているエチル、プロピルおよびシクロプロピルから選択される、請求項 1 ~ 7 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

各 R^1 が独立して所望により F で置換されているメチルである、請求項 1 ~ 8 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

各 R^2 が独立して所望により F で置換されているメチル ; エチル ; およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 ~ 9 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 11】

各 R^2 が独立してメチル ; エチル ; およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 ~ 10 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

各 R^2 が独立してメチルまたはエチルから選択される、請求項 1 ~ 11 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

「 n 」が 1 および R^2 がメチルである、請求項 1 ~ 12 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 14】

「 n 」が 2 であり、各 R^2 がメチルである、請求項 1 ~ 13 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

「 n 」が 2 であり、各 R^2 が、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_3 または C_4 スピロ環状シクロアルキル環を形成する、請求項 1 ~ 13 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

「 n 」が 2 であり、各 R^2 が、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_3 - C_6 縮合シクロアルキル環、所望により C_3 、 C_5 または C_6 縮合シクロアルキル環を形成する、請求項 1 ~ 13 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 17】

「 n 」が 2 であり、各 R^2 が、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_4 架橋を形成する、請求項 1 ~ 13 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

「 n 」が 1 である、請求項 1 ~ 12 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 19】

少なくとも 1 個の R^2 基がモルホリニル環の 6 位であり、所望により各 R^2 置換基がモルホリニル環の 6 位である、請求項 1 ~ 18 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

少なくとも 1 個の R^2 基がモルホリニル環の 2 位であり、所望により各 R^2 置換基がモルホリニル環の 2 位である、請求項 1 ~ 19 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

少なくとも 1 個の R^2 基がモルホリニル環の 5 位であり、所望により各 R^2 置換基がモ

50

ルホリニル環の 5 位である、請求項 1 ～ 20 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 22】

R^4 が塩素である、請求項 1 ～ 21 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

R^4 が H または $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 21 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 24】

R^4 が H またはメチル、請求項 23 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 25】

R^3 が所望により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル(ここで、1 個以上の所望による置換基の各々は独立してハ口である)；所望により F で置換されている $C_1 - C_2$ アルキル；および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 1 ～ 24 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

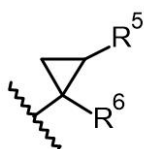
R^3 が所望により置換されているシクロプロピルであり、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々が独立してメチル、 CHF_2 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 ～ 25 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 27】

R^3 が一般式：

【化 4】



〔式中、 R^5 および R^6 は各々独立して水素、ハ口；所望により F で置換されている $C_1 - C_2$ アルキル；および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される。〕

30

の所望により置換されているシクロプロピル基である、請求項 1 ～ 25 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

R^5 および R^6 が各々独立して水素、メチル、 CHF_2 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択され、好ましくは R^5 が独立して水素および CF_3 から選択され、 R^6 が独立してメチルおよびシクロプロピルから選択される、請求項 27 の化合物。

【請求項 29】

R^3 が所望により置換されているフェニルであり、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々が独立してハ口、所望により F で置換されている $C_1 - C_2$ アルキルおよび所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 1 ～ 28 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 30】

R^3 が所望により置換されているフェニルであり、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々が独立して Cl、F、メチル、 CF_3 、 CHF_2 および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されているシクロプロピルから選択される、請求項 1 ～ 29 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

R^3 が所望により置換されている $C_7 - C_{10}$ アリールアルキル、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々が独立してハ口；所望によりハ口で置換されている $C_1 - C_6$ ア

50

ルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル

32 から選択される、請求項 1 ～ 30 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 32】

R^3 が所望により置換されている $(\text{CH}_2)_2$ - フェニルであり、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々が独立してハロ；所望によりハロで置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 1 ～ 31 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 33】

R^3 がアリールアルキル基であるとき、アリールアルキル基の 1 個以上の所望による置換基の各々が独立してハロ、メチル、エチル、 CHF_2 および CF_3 から選択される、請求項 1 ～ 32 の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 34】

次のものから選択される、請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

$\text{rac-6-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3\text{R}, 6\text{S}))-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

20

$\text{rac-6-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3\text{R}, 5\text{S}))-5\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$6\text{-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(3\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3\text{R}, 6\text{S}))-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

30

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3\text{-メチル-4-}((3\text{R}, 6\text{S}))-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2\text{S}, 3\text{S}))-2\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$6\text{-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-}((\text{R}))-4,4,4\text{-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3\text{R}, 6\text{S}))-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

40

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2\text{R}, 3\text{R}))-2\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$\text{rac-6-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3\text{R}, 6\text{R}))-6\text{-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4-オン}$

$6\text{-クロロ-7-(4-((\text{S}))-6,6\text{-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3-((4\text{-ヒドロキシ-1-}((\text{R}))-4,4,4\text{-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]\text{ピリミジン-4}$

50

－オン

6－クロロ－7－(4－((R)－6,6－ジメチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3－(4－ヒドロキシ－1－((R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3S,6R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(3－メチル－4－((3S,6R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－((R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3S,6R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－((R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－7－(3－メチル－4－((3S,6R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－7－(4－(5,5－ジメチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3－((4－ヒドロキシ－1－(1－メチルシクロプロパン－1－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－(5,5－ジメチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

rac－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3R,6S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

7－(4－(7－オキサ－4－アザスピロ[2.5]オクタン－5－イル)フェニル)－6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

7－(4－(7－オキサ－4－アザスピロ[2.5]オクタン－5－イル)フェニル)－6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－(1－メチルシクロプロパン－1－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

3－((1－ベンゾイル－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－((3R,6S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((1－(4－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3R,6S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

6－クロロ－3－((1－(2,4－ジフルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3R,6S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

(S)－6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－(6,6－ジメチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

3－((1－ベンゾイル－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－((3S,6R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－オン

10

20

30

40

50

6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,5S)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,5R)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 (S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 (R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(3-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 6-クロロ-3-((1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 (S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

(R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

7-(4-((1R,2S,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

7-(4-((1R,2S,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(2-クロロ-4-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

7-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-シンナモイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロ

10

20

30

40

50

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(3-フルオロ-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(4-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)

10

20

30

40

50

フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) - 4 - ヒ
 ドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) フェ
 ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) シク
 ロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((S) - モルホ
 リン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4
 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) シク
 ロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((R) - モルホ
 リン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4
 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) - 4 - ヒ
 ドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((R) - モルホリン - 3 - イル) フェ
 ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 7 - (3 - クロロ - 4 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ((4
 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) ピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 7 - (3 - クロロ - 4 - ((R) - モルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ((4
 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) ピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニ
 ルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((S) - モルホリン - 3 - イル)
 - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピ
 リミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニ
 ルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((R) - モルホリン - 3 - イル)
 - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピ
 リミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル)
 ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - (モルホリン - 2 - イル) フェニル) - 3, 7 -
 ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン。
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 7 - (3 - メチル - 4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモルホリン -
 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((3 R, 6 S) - 6 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェ
 ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((3 R, 6 S) - 6 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェ
 ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジ
 ン - 4 - イル) メチル) - 7 - (3 - メチル - 4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモルホリン -
 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - シクロプロピルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン -
 4 - イル) メチル) - 7 - (3 - メチル - 4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモルホリン - 3 -
 イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (1 - メチルシクロプロピル) ベンゾイル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモル
ホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-
4-オン

6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニ
ル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチ
ルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミ
ジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニ
ル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチ
ルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミ
ジン-4-オン

7-(4-((1S,2R,5R)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-
イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペ
リジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-
オン

(R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-(
(4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-
イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-(
(4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-
イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジ
ン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェ
ニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニ
ル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリ
ジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-
オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)
ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-
イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピ
ペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イ
ル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジ
ン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニ
ル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニ
ル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリ
ジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-
オン

6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-
-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-
イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-
-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-
イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)
ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-
イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンおよび

20

6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン。

【請求項35】

請求項1～34の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項36】

治療に使用するための、請求項1～34の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項35の医薬組成物。

30

【請求項37】

癌を処置する方法で使用するための、請求項1～34の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項35の医薬組成物。

【請求項38】

癌を処置する方法で使用するための医薬の製造における、請求項1～34の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項35の医薬組成物の使用。

【請求項39】

対象に有効量の請求項1～34の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または請求項35の医薬組成物を投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

40

【請求項40】

方法がさらなる治療剤の投与を含む、請求項38の使用または請求項39の方法または請求項36または請求項37の使用のための化合物または医薬組成物。

【請求項41】

方法が免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、請求項38の使用または請求項39の方法または請求項36または請求項37の使用のための化合物または医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本出願は、2022年1月21日出願のGB出願2200753.8に基づく優先権を主張し、その内容および構成要素は、引用により全ての目的のために本明細書に包含させる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ユビキチン特異的プロテアーゼ7(USP7)の阻害剤およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

過去30年間にわたり、タンパク質ユビキチン化は、タンパク質分解、遺伝子発現、DNA修復、免疫応答、代謝および細胞サイクル制御を含む数多くの細胞過程に役割を有する重要な翻訳後修飾として浮上してきている。ユビキチンプロテアソーム系(UPS)の調節不全は、癌(Hoeller et al., Nat. Rev. Cancer (2006), 6, 776-788)、ウイルス感染(Gao et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. (2006), 84, 5-14)、代謝または神経変性障害(Loosdregt et al., Immunity (2013), 39, 259-271; Rubinsztein et al., Nature (2006), 443, 780-786)ならびに免疫および炎症関連症状(Wang et al., Cell Mol. Immunol. (2006), 3, 255-261; Corn J. et al., Nat. Struct. Mol. Biol. (2014), 21, 297-300; Nicholson et al., Cell Biochem. Biophys. (2011), 60, 61-68)を含む(しかしこれらに限定されない)複数のヒト疾患の病理と関連付けられている。

【0004】

確立され、かつ増え続けているUSP7とヒト疾患に関与する多数のタンパク質の相互関係は、USP7の小分子阻害剤が、ヒトの健康に有益かつ広範な治療用途がある可能性を示唆する。小分子USP7阻害物質は、次の特許出願に記載されている: US2008/0103149A1、WO2010/114881A1、WO2010/081783A1、WO2011/086178A1、WO2013/030218A1、EP2565186A1、EP1749822A1、WO2016/109515A1、WO2016/109480A1、WO2016/126929A1、WO2016/126926A1、WO2016/126935A1、WO2016/150800A1、WO2017/158381、WO2017/158388、WO2018/073602およびWO2021/161047。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

それにも関わらず、改善されたUSP7阻害剤、例えば阻害活性が改善された、溶解度が改善された、インビボ安定性が改善された、薬物動態が改善されたまたはこれら性質の一部または全ての組み合わせが改善されたものがなお必要とされている。本発明は、この要請に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

ここに記載する化合物は、USP7活性を選択的に阻害できる。それ故に、ここに提供する化合物は、例えば、癌および新生物症状の処置および予防に適し得る。化合物は単剤療法または放射線および／またはさらなる治療剤との組み合わせ療法において使用され得る。

【0007】

それ故に、本発明は、第一の態様において、立体異性体を含む式(I)

10

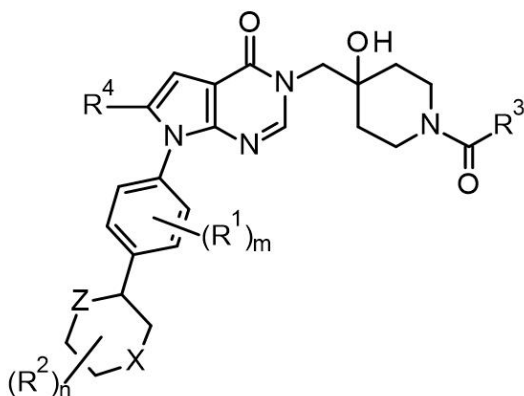
20

30

40

50

【化 1】



式(I)

〔式中：

「 m 」は0、1または2であり、各 R^1 は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および C_3-C_6 シクロアルキルから選択され；

「 n 」は0、1または2であり、各 R^2 は独立して所望により置換されている C_1-C_6 アルキル、所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立して C_1-C_6 アルキルおよびハロから選択され、

またはここで「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している1個以上の炭素環原子と一体となって、 C_3-C_6 縮合シクロアルキル環、 C_3-C_6 スピロ環状シクロアルキル環または C_3-C_4 架橋を形成し；

R^3 は所望により置換されている C_1-C_6 アルキル、所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されている C_7-C_{10} アリールアルキル、所望により置換されている C_8-C_{10} アリールアルケニルおよび所望により置換されている C_3-C_6 ヘテロアリールから選択され；ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択され；

R^4 はH、Cl、 C_1-C_6 アルキルであり；

ここで、XおよびZがモルホリン環であるように、XおよびZの一方がOであり、XおよびZの一方がNR'であり、ここで、R'はHまたは C_1-C_6 アルキル、所望によりHである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0008】

特定の実施態様において、立体異性体を含む、式(Ia)

10

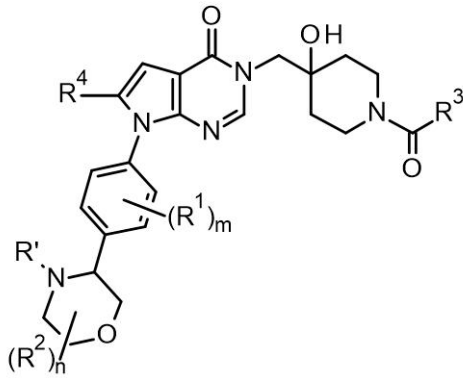
20

30

40

50

【化 2】



10

(I a)

〔式中：

「m」、「n」、 $R^1 \sim R^4$ および R' は式(I)について定義したとおりである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0009】

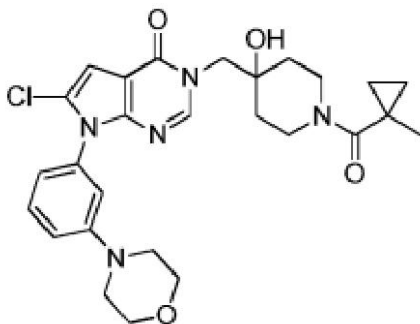
本発明の化合物は、文献に記載されたUSP7阻害剤と比較して改善された性質を示すため、格別に有利である。

20

【0010】

WO2018/073602は、構造：

【化3】



30

を有するUSP7阻害剤を記載する(比較例 - WO2018/073602の実施例226)。

【0011】

本発明の化合物は、この比較例と、少なくとも式(I)における側鎖モルホリニル環がN結合ではなくC結合であり、3(メタ)位ではなく4(パラ)位でフェニルに結合する点において相異なる。

40

【0012】

比較例226と比較して、本発明の化合物は、USP7の阻害の改善を示す。このことは、USP7阻害を細胞標的としてのUSP7の結合を使用して決定した際に、特に明白である(表1)。

50

【表 1】

表 1

	生化学： USP 7 IC ₅₀ (μ M)	細胞標的結合： HEK 293 安定クローン M6C5 USP 7 IC ₅₀ (μ M)
実施例 8	0.077	0.066
実施例 14	0.018	0.040
実施例 21	0.11	0.18
実施例 32	0.048	0.13
実施例 62	0.038	0.10
実施例 66	0.063	0.074
実施例 67	0.053	0.072
実施例 82	0.0060	0.0094
実施例 83	0.028	0.076
比較例(WO 2018073602の実施例 226)	0.19	>50

10

20

【0013】

本発明の化合物はまた先行文献における USP 7 化合物と比較して、溶解度およびミクロソーム安定性の改善を示す(表 2)。

【表 2】

表 2

	動的溶解度 (μ M)	肝臓ミクロソーム： CL _{hep} (mL/分/kg)			
		ヒト	ラット	マウス	イヌ
実施例 21	203	3.2	6.5	19.1	4.5
実施例 32	197	5.8	6.5	11.5	4.5
比較例(WO 2018073602の実施例 226)	151	14.5	27	63.9	22.3

30

【0014】

本発明は、故に、先行文献に記載のものと比較して性質が改善された新規 USP 7 阻害化合物を提供する。

40

【0015】

本発明は、記載する全態様および好ましい特性の組み合わせを、そのような組み合わせが明らかに許容されないまたは明確に避けられる場合を除き、包含する。

【0016】

本発明の構成を説明する実施態様および実験を、添付する図面を参照して、ここに記載し、その図面には以下のことが記載される：

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】 下の実施例に記載するとおり、本発明の阻害剤と複合体の USP 7 の結晶構造決定に由来する電子密度図を示す。図 1(a) は、BUSTERでの化合物のモデリング前の初

50

期モデルの微調整に由来するモデルの初期 $F_o - F_c$ 差分電子密度図 (3.0σ での等高線) を示す。鎖 B における化合物結合部位の領域を示す。明確性のために、最終微調整座標も示す；図 1 (b) は、BUSTER での最終モデルの微調整に由来する、最終 $2 F_o - F_c$ 電子密度図 (1.5σ での等高線) を示す。化合物結合部位の領域が示されている。

【0018】

【図 2】本発明の阻害剤と複合体化した USP 7 の全体的構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細な記載

本発明の態様および実施態様を、以下に添付する図面を参照して説明する。さらなる態様および実施態様は当業者には明らかである。本明細書に記載する全ての文献は、引用により本明細書に包含させる。

【0020】

ここで特に断らない限り、本発明と関連して使用する科学用語および技術用語は、当業者に共通して理解される意味を有する。しかしながら、何らかの潜在的な不明確性がある場合には、用語の意味および範囲を明確にするため、ここに提供する定義が、あらゆる辞書または外的定義に優先する。

【0021】

本明細書および添付する特許請求の範囲において使用する限り、特に反する指示がない限り、次の用語はここに示す意味を有する：

用語「アルキル基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、典型的に 1～15 個の炭素原子、例えば 1～10 個、1～8 個、1～6 個または 1～4 個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖飽和炭化水素置換基を意味する。「 C_n アルキル」基は、 n 個の炭素原子を含む脂肪族基をいう。例えば、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基は、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個の炭素原子を含む。アルキル基への結合は、炭素原子を介する。そのような置換基の例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル(分岐または非分岐)、ヘキシル(分岐または非分岐)、ヘプチル(分岐または非分岐)、オクチル(分岐または非分岐)、ノニル(分岐または非分岐)およびデシル(分岐または非分岐)を含む。

【0022】

用語「アルケニル基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、1 個以上の二重結合および典型的に 2～15 個の炭素原子；例えば 2～10 個、2～8 個、2～6 個または 2～4 個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖炭化水素置換基を含む。そのような置換基の例は、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを含む。

【0023】

用語「アルキニル基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、1 個以上の三重結合および典型的に 2～15 個の炭素原子；例えば 2～10 個、2～8 個、2～6 個または 2～4 個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖炭化水素置換基を意味する。そのような置換基の例は、エチニル、1-プロピニル、3-プロピニル、1-ブチニル、3-ブチニルおよび 4-ブチニルを含む。

【0024】

用語「シクロアルキル基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、3～14 個の炭素環原子を含む飽和環状炭化水素置換基を意味する。シクロアルキルは、典型的に 3～8 個の炭素環原子およびより典型的に 3～6 個の環原子を含む、単一炭素環であり得る。シクロアルキル基への結合はシクロアルキル基の環原子を介することは、理解される。単環シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。シクロアルキルはあるいは多環式であってよく、または 1 個を超える環を含み得る。多環式シクロアルキルは、架橋、縮合およびスピロ環状シクロアルキルを含

10

20

30

40

50

む。

【0025】

用語「アリール基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、6～14個の炭素環原子、所望により6～8個、6～7個、所望により6個の炭素環原子を含む、芳香族カルボシクリルを意味する。「 C_n アリール」基は、 n 個の炭素原子を含む芳香族基をいう。例えば、 C_6-C_{10} アリール基は、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含む。アリール基への結合は、炭素原子を介する。アリール基は単環式または多環式であり得る(すなわち1個を超える環を含み得る)。多環式芳香環の場合、多環系における1個の環のみが不飽和であることが必要であり、一方で残りの環は飽和、一部飽和または不飽和であり得る。アリール基への結合は、環に含まれる炭素原子を介する。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、アクリジニル、インデニル、インダニルおよびテトラヒドロナフチルを含む。好ましくは、アリール基はフェニルである。

10

【0026】

用語「アリールアルキル」は、アルキル鎖を介して結合したアリール置換基をいう。アリールアルキル置換基の例は、フェニルエチル／エチルベンジル(ここで、エチル鎖はフェニル基と結合点を連結させる)を含む。「 C_n 」アリールアルキルにおいて、 C_n はアルキル鎖およびアリール基の炭素原子を含む。例えば、エチルベンゼンは C_8 アリールアルキルである。

【0027】

用語「アリールアルケニル」は、アルケニル鎖を介して結合したアリール置換基をいう。アリールアルケニル置換基の例は、フェニルエテニル／エテニルベンジル(ここで、エテニル鎖はフェニル基と結合点を連結させる)を含む。「 C_n 」アリールアルキルにおいて、 C_n はアルキル鎖およびアリール基の炭素原子を含む。例えば、フェニルエテニルは C_8 アリールアルケニルである。

20

【0028】

用語「ヘテロアリール基」(単独でまたは他の用語との組み合わせで)は、5～14個の環原子を含む芳香族ヘテロシクリルを意味する。「 C_n ヘテロアリール」基は、 n 個の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族基をいう。例えば、 C_2-C_{10} アリール基は、少なくとも1個のヘテロ原子に加えて、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含む。ヘテロアリール基への結合は、炭素原子またはヘテロ原子を介する。ヘテロアリール基は単環式または多環式であり得る。ヘテロアリールは単環または2もしくは3縮合環であり得る。単環式ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよび1,3,5-, 1,2,4-または1,2,3-トリアジニルなどの6員環; イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-または1,3,4-オキサジアゾリルおよびイソチアゾリルなどの5員環を含む。多環式ヘテロアリール基は2または3縮合環であり得る。多環式ヘテロアリール基の例は、ベンゾチオフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリルおよびプリニルなどの6/5員縮合環基; およびベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニルなどの6/6員縮合環基を含む。多環式ヘテロアリール基の場合、多環系における1個の環のみが不飽和である必要があり、一方で残りの環は飽和、一部飽和または不飽和であり得る。

30

40

【0029】

用語「アミノ基」は、 $-NR'R''$ 基をいう。アミノ基は置換されていなくても、置換されていてもよい。非置換アミノ基において、 R' および R'' は水素である。置換アミノ基において、 R' および R'' は互いに独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アルコキシ、スルホニル、アルケニル、アルカノイル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリール基であり得るが、これらに限定されず、ただし、 R' および R'' は両者が同時に水素ではない。置換アミノ基において、 R' および R'' は環化して、それら

らが結合する窒素を含むヘテロ環式基を形成し得る(例えばピロリジン基)。R'およびR'により形成されたヘテロ環式基は、所望によりさらなるヘテロ原子、例えば窒素または酸素を含み得る(例えばNR'R'基はモルホリンまたはピペラジンを形成し得る)。R'およびR'により形成されたヘテロ環式基は単環式、多環式(例えば二環式)、スピロ環状または架橋環基(例えばジアザビシクロ[3.2.1]オクタン基)であり得る。そのような環状アミノ基は、所望により、例えばアミノ基、メチル基、ヒドロキシル基またはオキソ基で置換されていてよい。

【0030】

用語「ヒドロキシル基」は、-OH基をいう。

【0031】

用語「オキソ基」は、(=O)基、すなわち二重結合により他の原子に結合した置換基炭素原子をいう。例えば、カルボニル基(-C(=O)-)は酸素原子に二重結合で結合した炭素原子、すなわち炭素原子に結合したオキソ基である。

【0032】

用語「ハロ基」は、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素から選択される基をいう。好ましくは、ハロ基は塩素およびフッ素から選択される。

【0033】

用語「所望により置換されている」は、該基が同一でも異なってもよい1個以上の置換基で置換されていてよいまたは基が置換基を有さなくてよいことを意味する。用語「所望により一置換」は、該基が単一置換基を有してよいまたは非置換であってよいことを意味する。

【0034】

置換基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは基における炭素原子および/またはヘテロ原子を介して結合し得る。用語「置換基」(または「ラジカル」)は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アミド、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、チオ、アルカノイル、カルボキシル、アルコキシカルボニルおよびオキソを含むが、これらに限定されない。

【0035】

ある態様において、置換基はアルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アミド、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ニトロ、チオ、アルカノイル、カルボキシル、アルコキシカルボニルおよびオキソである。

【0036】

ある実施態様において、任意の所望により置換されている基の1個以上の置換基の各々は、独立してOH、F、Cl、Br、I、CN、C₁-C₆アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂OH、C(O)CH₃、CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、アミノ、C₁-C₆アルキルアミン、C₅-C₆アリール、C₃-C₆ヘテロアリール、ベンジル、オキソおよびアミドから選択されるかまたは2個の隣接置換基が一体となって環を構成し得る。

【0037】

ある基がさらなる所望により置換されている基で置換されているならば、最初の置換基はそれ自体非置換または置換であり得ることは理解される。

【0038】

完全性のために、ここで使用するある化学式は非局在化系を定義することも留意される。この定義はまた当分野で芳香族性の定義として知られ、例えば、(4n+2)電子(ここで、nは整数である)を含む平面単環、二環または三環系の存在を示し得る。換言すると

10

20

30

40

50

、これらの系はヒュッケル芳香族性を示し得る。

【0039】

何れの態様においても、本発明の化合物は、立体化学のある態様を有し得る。例えば、化合物はキラル中心および／または対称の平面および／または軸を有し得る。特に断らない限り、本発明の化合物は全てのそのような立体異性体を包含する。すなわち、化合物は、特に断らない限り、単一立体異性体、単一ジアステレオマー、立体異性体混合物またはラセミ混合物として提供され得る。立体異性体は、同じ分子式および結合原子の配置を有するが、原子および／または基の空間配向が異なる分子として当分野で知られる。

【0040】

さらに、本発明の化合物は互変異性を示し得る。各互変異性形態は、本発明の範囲内に入ることが意図される。

10

【0041】

さらに、本発明の化合物はプロドラッグとしても提供される。プロドラッグは、一般にインビボで、ある形態から、ここに記載する薬物の活性形態に変換される。

【0042】

さらに、ここに記載する元素は、一般的同位体または一般的同位体以外の同位体であり得ることは理解される。例えば、水素原子は ^1H 、 ^2H (重水素)または ^3H (トリチウム)であり得る。

【0043】

さらに、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩または共結晶の形態で提供され得る。

20

【0044】

用語「薬学的に許容される塩」は、塩基への酸の付加により形成される、イオン性化合物をいう。本用語は、当分野で、例えばインビボでの患者と接触して使用するのに適すると考えられる塩をいい、薬学的に許容される塩は一般に非毒性、非刺激性特徴により選択される。

【0045】

用語「共結晶」は、非イオン性相互作用を含み得る多成分分子をいう。

【0046】

薬学的に許容される塩および共結晶は、イオン交換クロマトグラフィーによりまたは遊離塩基または酸性形態の化合物と化学量論量または過剰の所望の塩形成無機または有機酸または塩基の1個以上の適当な溶媒中での反応によりまたは本化合物と共結晶を形成できる他の薬学的に許容される化合物との混合により製造できる。

30

【0047】

患者と接触して使用するのに一般に適することが当分野で知られる塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩および酒石酸塩を含む、無機および／または有機酸由来の塩を含む。これらは、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどのアルカリおよびアルカリ土類金属に基づくカチオンを含み得る。さらに適当な薬学的に許容される塩を調査するいくつかの文献情報源、例えばIUPACにより出版されている医薬塩のハンドブックを参照されたい。

40

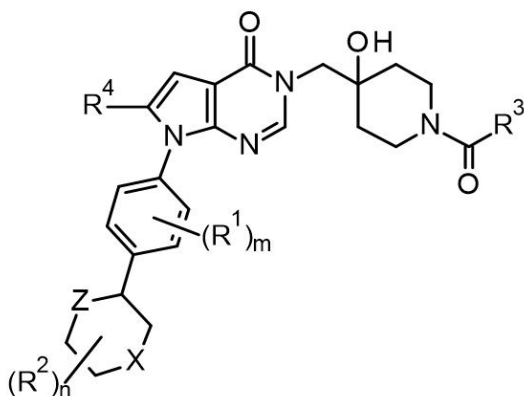
【0048】

さらに、本発明の化合物は、双性イオンとして存在することがあり、これは、本発明の一部と考えられる。

【0049】

従って、本発明の第一の態様において、立体異性体を含む、式(I)：

【化 4】



式(I)

〔式中：

「 m 」は0、1または2であり、各 R^1 は独立してハロ；所望によりハロで置換されている $C_1 - C_6$ アルキル；および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択され；

「 n 」は0、1または2であり、各 R^2 は独立して所望により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、所望により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択され、ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立して $C_1 - C_6$ アルキルおよびハロから選択され、

またはここで「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している1個以上の炭素環原子と一体となって、 $C_3 - C_6$ 縮合シクロアルキル環、 $C_3 - C_6$ スピロ環状シクロアルキル環または $C_3 - C_4$ 架橋を形成し；

R' はHまたは $C_1 - C_6$ アルキル、所望によりHであり；

R^3 は所望により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、所望により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されている $C_7 - C_{10}$ アリールアルキル、所望により置換されている $C_8 - C_{10}$ アリールアルケニルおよび所望により置換されている $C_3 - C_6$ ヘテロアリールから選択され；ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている $C_1 - C_6$ アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択され；

R^4 はH、Cl、 $C_1 - C_6$ アルキルであり；

ここで、XおよびZがモルホリン環であるように、XおよびZの一方がOであり、XおよびZの一方がNR'であり、ここで、 R' はHまたは $C_1 - C_6$ アルキル、所望によりHであり；

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0050】

式(I)によって、各 R^1 および R^2 は、存在するとき、各環の炭素原子のどれに結合してもよい。

【0051】

式(I)によって、「 m 」が2であるとき、各 R^1 置換基は独立して記載した選択肢から選択され、故に、互いに同一でも異なってもよい。同様に、「 n 」が2であるとき、各 R^2 置換基は独立して記載した選択肢から選択され、故に、互いに同一でも異なってもよい。

【0052】

好ましい実施態様において、立体異性体を含む、式(Ia)：

10

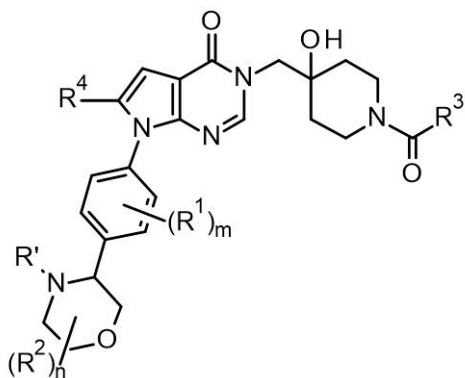
20

30

40

50

【化 5】



(I a)

10

〔式中：

「 m 」、「 n 」、 $R^1 \sim R^4$ および R' は式 (I) に関連して上で定義したとおりである。）
 の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0053】

式 (I) または (I a) のある実施態様において、 R' は好ましくは H である。

20

【0054】

式 (I) の別の実施態様において、 X は NR' であり、 Z は O である。

【0055】

式 (I) または (I a) のある好ましい実施態様において、「 m 」は 0 または 1 である。あるこのような実施態様において、「 m 」は 0 である — すなわちフェニル環は置換されていない。ある別の実施態様において、「 m 」は 1 である — すなわちフェニル環は一置換されている。

【0056】

「 m 」が 1 であるこれらの実施態様において、 R^1 はハロ；所望によりハロで置換されている $C_1 - C_6$ アルキル；および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される。あるそのような実施態様において、 R^1 はフルオロ、クロロ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび所望によりフルオロで置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、例えばメチルまたは CF_3 から選択される。ある好ましい実施態様において、 R^1 は Cl；F；および所望により F で置換されているメチル、所望により CF_3 から選択される。ある好ましい実施態様において、 R^1 は Cl または F である。ある好ましい実施態様において、 R^1 は所望により F で置換されているメチルである。ある好ましい実施態様において、 R^1 は CF_3 である。

30

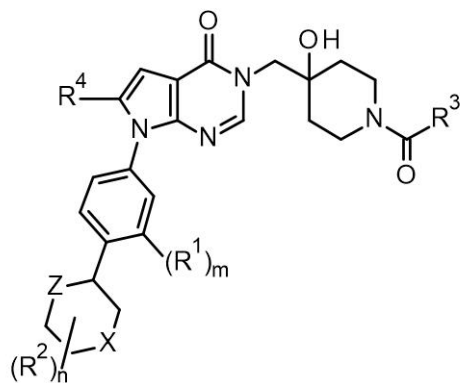
【0057】

ある好ましい実施態様において、 R^1 は、一置換基として存在するとき、フェニル環の 3 位である。すなわち、好ましくは本発明の化合物は式 (I b)：

40

50

【化 6】



式(I b)

10

〔式中、「m」は0または1であり、残りの整数は式(I)に関連して定義したとおりである。〕

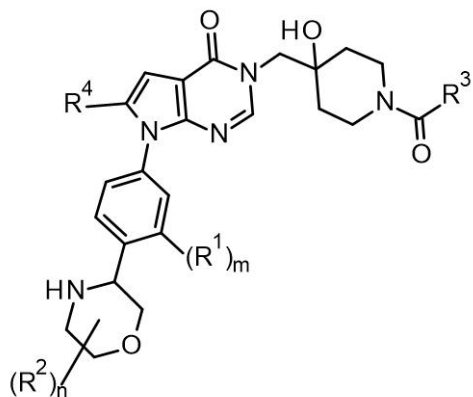
のものである。

【0058】

ある実施態様において、式(I a)および(I b)の好ましい特性を、ZがNHであり、XがOであり、R¹が、一置換基として存在するとき、フェニル環の3位であるように組み合わせる。すなわち、ある好ましい本発明の化合物は、式(I c)：

20

【化 7】



式(I c)

30

〔式中、「m」は0または1であり、残りの整数は式(I)に関連して定義したとおりである。〕

のものである。

【0059】

全態様の好ましい実施態様において(式(I)、(I a)、(I b)、(I c)および(I d)を含む)、「n」は1または2である。あるいは、ある実施態様において、「n」は0であり、モルホリン環はR²置換基を有しない。ある好ましい実施態様において、「n」は1である。ある好ましい実施態様において、「n」は2である。

40

【0060】

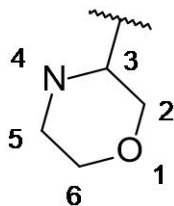
ある実施態様において、「n」が2であるとき、各R²置換基はモルホリニル環の同じ位置にある。あるいは、「n」が2であるとき、各R²置換基はモルホリニル環の異なる位置にあってよい。

【0061】

50

当業者により認識されたとおりおよび IUPAC 慣例に従い、モルホリン環の環原子の番号付けは常に酸素原子から始まる。ここで使用するナンバリングにおいて、ナンバリングの方法は、モルホリニル環のフェニル環への結合点が、可能な最も小さい数値になるものである。それ故に、Z が NR' であり、X が O である化合物について、環原子は下記のとおり番号付けされ：

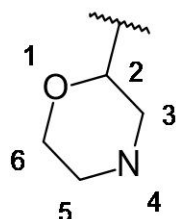
【化 8】



10

一方、Z が O であり、X が NR' である化合物について、環原子は下記のとおり番号付けされる。

【化 9】



20

【0062】

モルホリニル環のある位置の置換基についてのここでの記載は、これに従って解釈され得る。

【0063】

ある好ましい実施態様において、「n」が 1 または 2 であるとき、少なくとも 1 個の R² 置換基はモルホリニル環の 6 位である。好ましいこのような実施態様において、各 R² 置換基はモルホリニル環の 6 位である。

30

【0064】

ある実施態様において、「n」が 1 または 2 であるとき、少なくとも 1 個の R² 基はモルホリニル環の 2 位である。ある好ましいこのような実施態様において、各 R² 置換基はモルホリニル環の 2 位である。

【0065】

ある実施態様において、「n」が 1 または 2 であるとき、少なくとも 1 個の R² 基はモルホリニル環の 5 位である。ある好ましい実施態様において、各 R² 置換基はモルホリニル環の 5 位である。

【0066】

ある実施態様において、「n」は 2 であり、各 R² は同じ炭素環原子に結合する。ある別の実施態様において、「n」は 2 であり、各 R² は異なる炭素環原子、例えば隣接炭素環原子に結合する。

40

【0067】

全態様のある好ましい実施態様において、R² は独立して所望により F で置換されているメチル；エチル；およびシクロプロピルから選択される。あるそのような実施態様において、R² はメチル、CHF₂、CF₃、エチルおよびシクロプロピルから選択される。ある実施態様において、R² はメチルである。ある実施態様において、「n」は 2 であり、各 R² はメチルである。あるそのような実施態様において、各メチル基は同じ炭素環原子に結合する。あるそのような実施態様において、各メチル基はモルホリン環の 6 位に結合する。あるいは、各メチル基は異なる炭素環原子に結合し得る。

50

【0068】

あるいは、ある実施態様において、「 n 」は1であり、 R^2 はメチルである。

【0069】

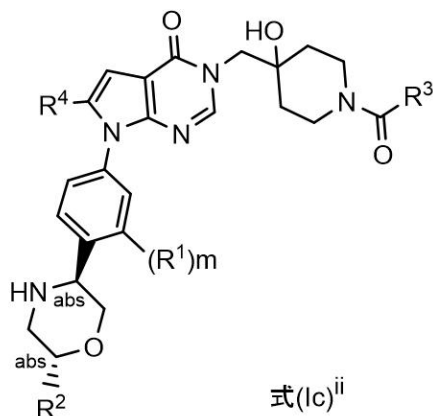
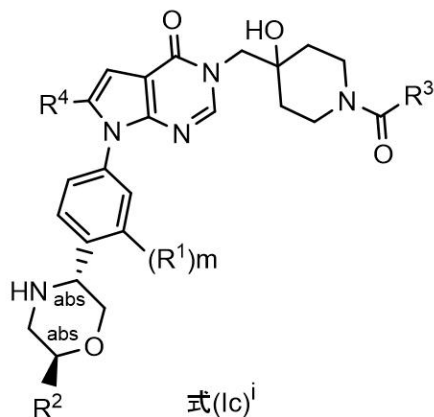
全態様のある実施態様において(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(I d)を含む)、 R^2 置換基の存在は、それが結合するモルホリニル環炭素にキラル中心をもたらす。ある好ましいこのような実施態様において、 R^2 置換基はR位である。ある別のかつ同様に好ましい実施態様において、 R^2 置換基はS位である。

【0070】

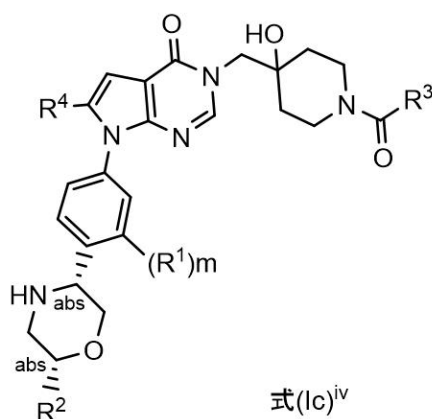
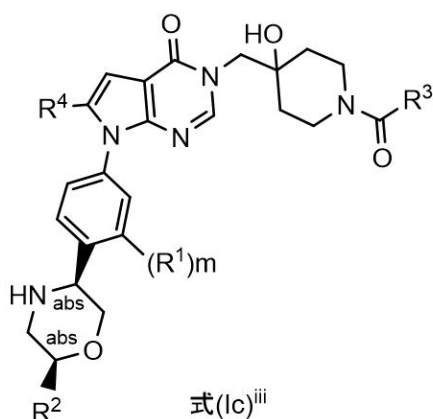
例えば、 n が1であり、 R^2 がモルホリン環の6位である式(Ic)のある実施態様において、本発明は、式(Ic)^I、(Ic)ⁱⁱ、(Ic)ⁱⁱⁱまたは(Ic)^{iv}：

10

【化10】



20



30

〔式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は式(Ic)に関連して定義したとおりであり； R^2 は好ましくはメチル、 CHF_2 、 CF_3 、エチルおよびシクロプロピルから独立して選択される。〕

の化合物を包含する。あるこのような実施態様において、 R^2 は好ましくはメチル、エチルまたはシクロプロピルである。あるこのような実施態様において、 R^2 はメチルである。あるこのような実施態様において、 R^2 はエチルである。

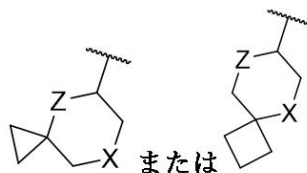
40

【0071】

ある実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している1個以上の炭素環原子と一体となって、 C_3 – C_6 スピロ環状シクロアルキル環を形成する。ある好ましい実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_3 または C_4 スピロ環状シクロアルキル環を形成する。ある好ましいこのような実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は一体となって：

50

【化 1 1】



を形成する。

【0072】

あるそのような実施態様において、ZはNR'であり、XはOである。あるいは、XはNR'であり、ZはOである。

10

【0073】

ある好ましい実施態様において、「n」は2であり、各R²は、それらが結合している炭素環原子と一体となって、C₃ - C₆縮合シクロアルキル環を形成する。

【0074】

あるそのような実施態様において、2個のR²置換基は隣接炭素環原子にある。

【0075】

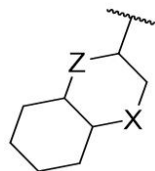
ある実施態様において、「n」は2であり、各R²は、それらが結合している炭素環原子と一体となって、C₃、C₅またはC₆縮合シクロアルキル環を形成する。あるそのような実施態様において、各R²は、一体となって、C₃縮合シクロアルキル環を形成する。あるそのような実施態様において、各R²は、一体となって、C₅縮合シクロアルキル環を形成する。あるそのような実施態様において、各R²は、一体となって、C₆縮合シクロアルキル環を形成する。

20

【0076】

ある実施態様において、「n」は2であり、各R²は、一体となって：

【化 1 2】



30

を形成する。

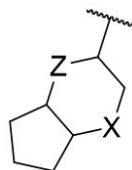
【0077】

あるそのような実施態様において、ZはNR'であり、XはOである。あるいは、XはNR'であり、ZはOである。

【0078】

ある実施態様において、「n」は2であり、各R²は、一体となって：

【化 1 3】



40

を形成する。

【0079】

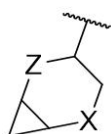
あるそのような実施態様において、ZはNR'であり、XはOである。あるいは、XはNR'であり、ZはOである。

【0080】

50

ある実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、一体となって：

【化14】



を形成する。

【0081】

あるそのような実施態様において、Zは NR' であり、XはOである。あるいは、Xは NR' であり、ZはOである。

10

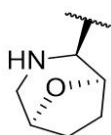
【0082】

ある実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_3 または C_4 架橋環を形成する。ある実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している炭素環原子と一体となって、 C_4 架橋環を形成する。

【0083】

ある実施態様において、「 n 」は2であり、各 R^2 は、それらが結合している炭素環原子と一体となって：

【化15】



20

を形成する。

【0084】

全態様において(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)を含む)、 R^3 は所望により置換されている C_1-C_6 アルキル、所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されている C_7-C_{10} アリールアルキル、所望により置換されている C_8-C_{10} アリールアルケニルおよび所望により置換されている C_3-C_6 ヘテロアリールから選択され；ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。

30

【0085】

ある実施態様において(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)を含む)、 R^3 は所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されている C_7-C_{10} アリールアルキル、所望により置換されている C_8-C_{10} アリールアルケニルおよび所望により置換されている C_3-C_6 ヘテロア

40

【0086】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキルである。あるそのような実施態様において、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりFで置換されている C_1-C_2 アルキル；および C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。

【0087】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているシクロプロピルである。ある

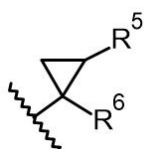
50

そのような実施態様において、1個以上の所望による置換基の各々は独立してメチル、 CHF_2 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択される。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているシクロプロピルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はメチルである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているシクロプロピルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は CHF_2 である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているシクロプロピルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は CF_3 である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているシクロプロピルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はシクロプロピルである。

【0088】

ある実施態様において、 R^3 は一般式：

【化16】



10

〔式中、 R^5 および R^6 は各々独立して水素、ハロ；所望によりFで置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル；および $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから選択される。〕

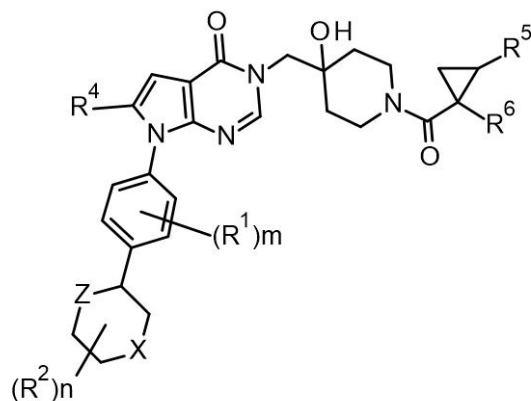
の所望により置換されているシクロプロピル基である。

20

【0089】

すなわち、ある実施態様において、本発明の化合物は式(I d)：

【化17】



30

式(I d)

〔式中、 R^5 および R^6 はここで定義したとおりであり、残りの整数は式(I)、(I a)、(I b)または(I c)に関連して定義したとおりである。〕

のものであり得る。

40

【0090】

R^5 および R^6 は上に定義したとおりの置換基であり、独立して水素、ハロ；所望によりFで置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル；および $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから選択される。ある実施態様において、 R^5 および R^6 は各々独立して水素、メチル、 CHF_2 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択される。

【0091】

ある実施態様において、 R^5 は水素、メチル、 CHF_2 および CF_3 から選択される。ある実施態様において、 R^5 は水素、メチルおよび CF_3 から選択される。ある実施態様において、 R^5 は水素および CF_3 から選択される。ある実施態様において、 R^5 は水素である。ある実施態様において、 R^5 は CF_3 である。

50

【0092】

ある実施態様において、 R^6 は水素、メチル、 CHF_2 、 CF_3 およびシクロプロピルから選択される。ある実施態様において、 R^6 はメチルおよびシクロプロピルから選択される。ある実施態様において、 R^6 はメチルである。

【0093】

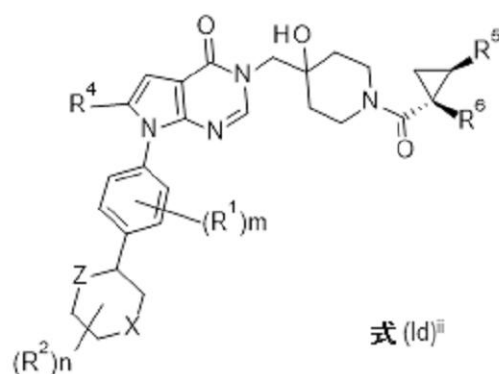
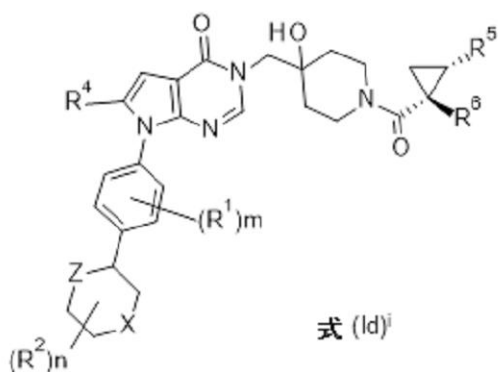
式(I d)の化合物において、 R^5 および／または R^6 置換基の存在は、関連するシクロプロピル環炭素にキラル中心をもたらす。あるそのような実施態様において、 R^5 置換基はR配置である。ある別の実施態様において、 R^5 置換基はS配置である。あるそのような実施態様において、 R^6 置換基はR配置である。ある別の実施態様において、 R^6 置換基はS配置である。

10

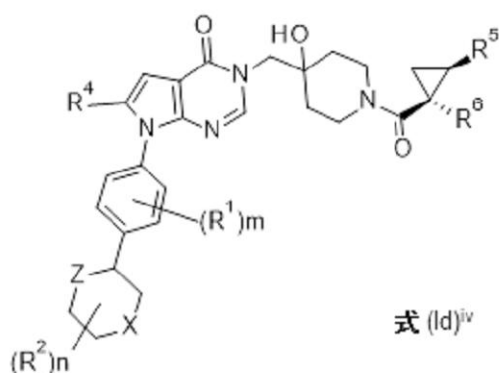
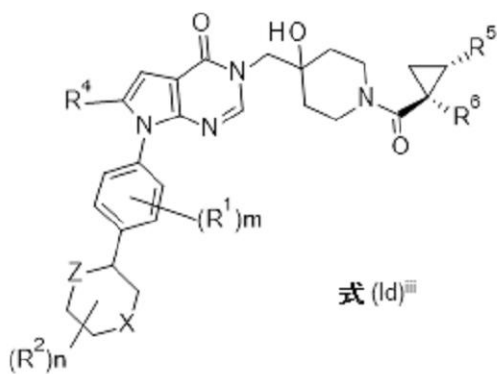
【0094】

例えば、式(I d)のある実施態様において、化合物は式(I d)ⁱ、(I d)ⁱⁱ、(I d)ⁱⁱⁱまたは(I d)^{iv}：

【化18】



20



30

のいずれかであり得る。

【0095】

ある他の実施態様において(すなわち式(I)、(I a)、(I b)または(I c))、 R^3 は所望により置換されているフェニルである。あるそのような実施態様において、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりFで置換されている C_1-C_2 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。

40

【0096】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の各々は独立してCl、F、メチル、 CF_3 、 CHF_2 および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されているシクロプロピルから選択される。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はClである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換さ

50

れているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はFである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はメチルである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は CF_3 である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は CHF_2 である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は所望によりメチルで置換されているシクロプロピルである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されているフェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は所望により CF_3 で置換されているシクロプロピルである。

10

【0097】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている C_7-C_{10} アリーラルキルである。あるそのような実施態様において、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。

【0098】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルである。あるそのような実施態様において、1個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はハロである。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル、例えば CHF_2 または CF_3 である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は所望によりメチルで置換されている C_3-C_6 シクロアルキル(例えばシクロプロピル)である。ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個は所望により CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキル(例えばシクロプロピル)である。

20

30

【0099】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はエチレン鎖にある。あるそのような実施態様において、エチレン鎖の所望による置換基は、所望によりFで置換されているメチルまたはエチルから選択される。

【0100】

ある実施態様において、 R^3 は所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであり、ここで、1個以上の所望による置換基の1個はエチレン鎖にあり、メチル、 CHF_2 および CF_3 から選択される。あるこのような実施態様において、所望による置換基は CHF_2 である。あるこのような実施態様において、所望による置換基は CF_3 である。

40

【0101】

ある好ましい実施態様において、 R^3 が所望により置換されている $(CH_2)_2$ -フェニルであるとき、エチレン鎖の所望による置換基は第二のメチレン基にある — すなわち R^3 は $-CH_2-CH(R)-Ph$ であり、ここで、「R」は所望による置換基である。

【0102】

あるそのような実施態様において、 R^3 のエチレン鎖の置換基は、鎖炭素にキラル中心をもたらす。ある好ましい実施態様において、化合物はこの位置でR立体異性体である。ある別の好ましい実施態様において、化合物はこの位置でS立体異性体である。

【0103】

好ましくは、 R^3 がアリーラルアルキル基であるとき、アリーラルアルキル基の1個以上の

50

所望による置換基の各々は独立してF、Cl、メチル、エチル、 CHF_2 および CF_3 から選択される。

【0104】

全態様によって(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)を含む)、 R^4 はH、Clおよび $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから選択される。

【0105】

ある実施態様において、 R^4 は塩素である。

【0106】

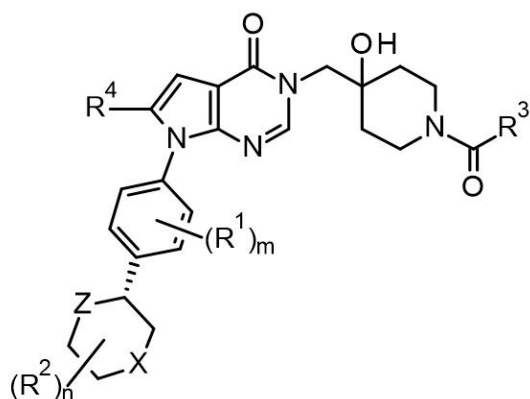
ある別の実施態様において、 R^4 はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。例えば、 R^4 はHまたはメチルであり得る。

10

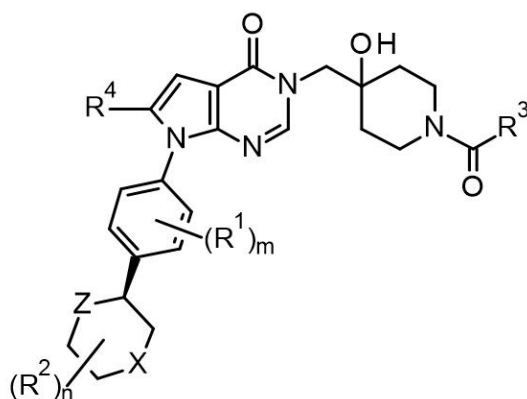
【0107】

全態様のある実施態様において(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)を含む)、フェニル環に結合しているモルホリニル環炭素でのキラル中心はR位である。全態様の実施態様において(式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)および(Id)を含む)、フェニル環に結合しているモルホリニル環炭素でのキラル中心はS位である。すなわち、本発明は、一般式：

【化19】



または



20

の化合物を包含する。

【0108】

第一の態様でまた提供されるのは、次の化合物(またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)である：

$\text{rac-6-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]ピリミジン-4\text{-オン}$ 、

$\text{rac-6-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,5S)-5\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]ピリミジン-4\text{-オン}$ 、

40

$6\text{-クロロ-3-}((4\text{-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(3\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]ピリミジン-4\text{-オン}$ 、

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]ピリミジン-4\text{-オン}$ 、

$6\text{-クロロ-3-}((1-(4\text{-クロロベンゾイル})-4\text{-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3\text{-メチル-4-}((3R,6S)-6\text{-メチルモルホリン-3-イル)フェニル})-3,7\text{-ジヒドロ-4H-ピロロ}[2,3\text{-d}]ピリミジン-4\text{-オン}$

50

ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((2 S, 3 S) - 2 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 -
 ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニ
 ルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((3 R, 6 S) - 6 - メチルモル
 ホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン -
 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)
) メチル) - 7 - (4 - ((2 R, 3 R) - 2 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 10
 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 r a c - 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン -
 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((3 R, 6 R) - 6 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 3
 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 7 - (4 - ((S) - 6, 6 - ジメチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ((4 -
 ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) ピペ
 リジン - 4 - イル) メチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4
 - オン、
 6 - クロロ - 7 - (4 - ((R) - 6, 6 - ジメチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ((4 -
 ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニルブタノイル) ピペ 20
 リジン - 4 - イル) メチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4
 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)
) メチル) - 7 - (4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7
 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)
) メチル) - 7 - (3 - メチル - 4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェ
 ニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニ
 ルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (4 - ((3 S, 6 R) - 6 - メチルモル 30
 ホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン -
 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - フェニ
 ルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 7 - (3 - メチル - 4 - ((3 S, 6 R) - 6
 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d]
 ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 7 - (4 - (5, 5 - ジメチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3 - ((4 -
 ヒドロキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル)
 メチル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)
) メチル) - 7 - (4 - (5, 5 - ジメチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 - ジヒド 40
 ロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 r a c - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メ
 チル) - 7 - (4 - ((3 R, 6 S) - 6 - メチルモルホリン - 3 - イル) フェニル) - 3, 7 -
 ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 7 - (4 - (7 - オキサ - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - イル) フェニル) - 6 - ク
 ロロ - 3 - ((1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチ
 ル) - 3, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン、
 7 - (4 - (7 - オキサ - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン - 5 - イル) フェニル) - 6 - ク
 ロロ - 3 - ((4 - ヒドロキシ - 1 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリ 50

ジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,5S)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,5R)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル

10

20

30

40

50

)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3, 7
 －ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(2－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,
 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(3, 4－ジフルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－
 4－イル)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル
)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(3－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3,
 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(2, 3－ジフルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－
 4－イル)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－3－イル)フェニル
)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 (S)－3－((1－([1, 1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒドロキシピ
 ペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－(6, 6－ジメチルモルホリン－3
 －イル)フェニル)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 (R)－3－((1－([1, 1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒドロキシピ
 ペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－(6, 6－ジメチルモルホリン－3
 －イル)フェニル)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 3－((1－([1, 1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒドロキシピペリジ
 ン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－((3 R, 6 S)－6－メチルモルホリン－
 3－イル)フェニル)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン
 、
 7－(4－(5－オキサ－8－アザスピロ[3.5]ノナン－7－イル)フェニル)－3－((1
 －([1, 1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－
 イル)メチル)－6－クロロ－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4
 －オン、
 7－(4－(5－オキサ－8－アザスピロ[3.5]ノナン－7－イル)フェニル)－6－クロ
 ロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)
 －3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－7－(4－((3 R, 6 S)－6－エチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3
 －((1－(4－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－3
 , 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル
)メチル)－7－(4－((3 R, 6 S)－6－エチルモルホリン－3－イル)フェニル)－3, 7
 －ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(4－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル
)メチル)－7－(3－メチル－4－((3 S, 6 R)－6－メチルモルホリン－3－イル)フ
 ェニル)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 7－(4－((1 R, 2 S, 5 S)－8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－2－
 イル)フェニル)－6－クロロ－3－((1－(4－クロロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペ
 リジン－4－イル)メチル)－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[2, 3－d]ピリミジン－4
 －オン、
 7－(4－((1 R, 2 S, 5 S)－8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－2－
 イル)フェニル)－3－((1－([1, 1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒ
 ドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－3, 7－ジヒドロ－4 H－ピロロ[
 2, 3－d]ピリミジン－4－オン、
 6－クロロ－3－((1－(4－クロロ－2－フルオロベンゾイル)－4－ヒドロキシピペリ
 ジン－4－イル)メチル)－7－(3－メチル－4－((3 S, 6 R)－6－メチルモルホリン

10

20

30

40

50

)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(3-フルオロ-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(4-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-
 -3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
 -イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H
 -ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-
 -イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H
 -ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニ
 ルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)
 フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピ
 ペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-
 -3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 (R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピ
 ペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-
 -3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニ
 ルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)
 フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((1-((R)-4,4-ジフルオロ-3-フェニルブタノイル)-4-ヒ
 ドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェ
 ニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シク
 ロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホ
 リン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4
 -オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シク
 ロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホ
 リン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4
 -オン、
 6-クロロ-3-((1-((R)-4,4-ジフルオロ-3-フェニルブタノイル)-4-ヒ
 ドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェ
 ニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(3-クロロ-4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4
 -ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジ
 ン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(3-クロロ-4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4
 -ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジ
 ン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニ
 ルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)
 -3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピ
 リミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニ
 ルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)
 -3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピ
 リミジン-4-オン、

10

20

30

40

50

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-2-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(4-シクロプロピルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

7-(4-((1S,2R,5R)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

10

6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、
 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

20

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

30

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、

40

および

6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン。

【0109】

ある実施態様において、本発明の化合物は、USP7に対して約1nM～約10,000nM、より好ましくは約1nM～約1000nMまたは約100nM～約1000nMまたは約100nM～約500nMまたは約100nM～約300nMまたは約100nM～約25

50

0 nMのIC₅₀値を有する。ある好ましい実施態様において、本発明の化合物は、USP 7に対して500 nM未満、最も好ましくは250 nM未満のIC₅₀値を有する。化合物のUSP 7に対するIC₅₀値を決定する方法は下記のとおりである(実施例参照)。

【0110】

ある実施態様において、第一の態様の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1個の薬学的に許容される添加物が提供される。

【0111】

本発明の化合物を単独で投与することが可能であるが、少なくとも1個のここに記載するUSP 7阻害剤を、薬学的に許容される担体、希釈剤、添加物、アジュバント、充填剤、緩衝液、防腐剤、抗酸化剤、滑沢剤、安定化剤、可溶化剤、界面活性剤(例えば、湿潤剤)、マスキング剤、着色剤、風味剤および甘味剤を含む当業者に周知の1個以上の他の薬学的に許容される成分と共に含む医薬製剤(例えば、組成物、調製物、医薬)として提供することが好ましい。製剤はさらに他の活性剤、例えば、他の治療または予防剤を含み得る。

【0112】

第二の態様において、それ故に、本発明は、第一の態様の任意の実施態様の化合物、例えば式(I)、(I a)、(I b)、(I c)または(I d)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1個の薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物を提供する。

【0113】

医薬組成物は、特定の用途および目的に応じて、例えば、添加物、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、コーティング剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、安定化剤、吸収促進剤および／または軟膏基剤を、混合して製剤化され得る。組成は、経口、注射、直腸、局所側、舌下、経粘膜、経皮、鼻腔内、肺、眼、膈または非経腸投与に適し得る。

【0114】

適当な担体、希釈剤、添加物などは、標準医薬品参考書、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005に見られ得る。

【0115】

適当な薬学的に許容される添加物は、それ故に当業者に知られ、例えば：脂肪、水、生理食塩水、アルコール(例えばエタノール)、グリセロール、ポリオール、水性グルコース溶液、増量剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、甘味剤、着色剤、調味剤または芳香剤、濃縮剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒または可溶化剤、保存効果を達成する化学物質、浸透圧修飾用塩、コーティング剤または抗酸化剤、ラクトースまたはグルコースなどの糖類；トウモロコシ、小麦またはコメのデンプン；ステアリン酸などの脂肪酸；メタケイ酸アルミン酸マグネシウムまたは無水リン酸カルシウムなどの無機塩；ポリビニルピロリドンまたはポリアルキレングリコールなどの合成ポリマー；ステアリルアルコールまたはベンジルアルコールなどのアルコール；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの合成セルロース誘導体；およびゼラチン、タルク、植物油およびアラビアゴムなどのその他の慣用の添加物である。

【0116】

例えば、医薬組成物は、錠剤、被覆錠剤、硬または軟ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形態などで、経口投与され得る。投与はまた、例えば坐薬を使用して、直腸的に、例えば、軟膏、クリーム、ゲルまたは溶液を使用して局所的または経皮的にまたは、例えば、注射用溶液を使用して、非経腸的にも実施され得る。

【0117】

製剤は、製薬分野で周知の任意の方法で製造され得る。そのような方法は、化合物と1

10

20

30

40

50

個以上の補助成分を構成する担体を結合させる工程を含む。一般に、製剤は、化合物と担体(例えば、液体担体、微粉碎固体担体など)を均一かつ緊密に結合させ、次いで、必要であれば、製品を成形することにより製造される。

【0118】

錠剤、被覆錠剤または硬ゼラチンカプセルの製造について、本発明の化合物を薬学的に不活性、無機または有機添加物と混合し得る。適当な添加物の例は、ラクトース、メイブデンブレンまたはその誘導体、タルクまたはステアリン酸またはその塩を含む。軟ゼラチンカプセルでの使用のための適当な添加物は、例えば、植物油、蠟、脂肪および半固体または液体ポリオールを含む。

【0119】

溶液およびシロップの製造について、添加物は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖およびグルコースを含む。

【0120】

注射用溶液について、添加物は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリンおよび植物油を含む。

【0121】

坐薬および局所および経皮適用について、添加物は、例えば、天然または硬化油、蠟、脂肪および半固体または液体ポリオールを含む。

【0122】

医薬組成物は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着臭剤、緩衝液、コーティング剤および／または抗酸化剤も含み得る。

【0123】

組み合わせ療法について、第二薬物は、本発明と共に医薬組成物に提供されてよくまたは個々に提供されてよい。

【0124】

故に、経口投与用医薬製剤は、例えば、顆粒、錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤であり得る。例えば、静脈内、筋肉内または皮下使用のための、非経腸注射について、例えば、溶液を等張とするための塩および／またはグルコースを含む他の物質を含み得る無菌水溶液が提供され得る。抗癌剤は坐薬またはペッサリーの形態でも投与され得てまたはローション、溶液、クリーム、軟膏または散布剤の形態で局所的に適用され得る。

【0125】

第三の態様において、本発明は、治療、好ましくは癌の処置および／または予防に使用するための、第一の態様または第二の態様の任意の実施態様の化合物または医薬組成物を提供する。

【0126】

第四の態様において、本発明は、癌を処置または予防する方法であって、対象に本発明の第一の態様の任意の実施態様の化合物または本発明の第二の態様の任意の実施態様の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0127】

障害を処置する説明でここで使用する用語「処置」は、一般に、ある所望の治療効果、例えば、障害の進行の阻害が達成されるヒトまたは動物(例えば、獣医用途)の処置に関し、進行速度の低減、進行の停止、障害の症状の軽減、障害の改善および障害の治療を含む。予防(すなわち、防止)手段としての処置もまた含む。例えば、障害をまだ発症していないが、障害を発症するリスクのある患者への使用は、用語「処置」に含まれる。例えば、処置は、癌の予防、癌の発生の低減、癌の症状軽減などを含む。

【0128】

対象／患者は、哺乳動物、脊索動物、脊椎動物、有胎盤哺乳類、有袋類(例えば、カンガルー、ウォンバット)、単孔目(カモノハシ)、齧歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、マウス(例えば、マウス)、兔形目(例えば、ウサギ)、鳥類(例えば、

10

20

30

40

50

トリ)、イヌ科(例えば、イヌ)、ネコ科(例えば、ネコ)、ウマ科(例えば、ウマ)、ブタ(例えば、ブタ)、ヒツジ(例えば、ヒツジ)、ウシ(例えば、乳牛)、霊長類、類人猿(例えば、サルまたは類人猿)、サル類(例えば、マーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)またはヒトであり得る。さらに、対象／患者は、その成長形態の何れでもよく、例えば、胎児であり得る。

【0129】

好ましい実施態様において、対象／患者はヒトである。

【0130】

これらの方法により処置または予防されるのに適する癌または新生物状態は、例えば、前立腺癌、結腸癌、乳癌、肺癌、腎臓癌、皮膚癌(例えば黒色腫)、肝臓癌、膵臓癌、CNS癌(例えば神経芽腫、神経膠芽腫)、骨肉腫、血液学的悪性腫瘍(例えば白血病、多発性骨髄腫およびマンツル細胞リンパ腫)を含む。ある好ましい実施態様において、癌はp53調節不全に関連する。ある好ましい実施態様において、癌は血液学的悪性腫瘍(例えばマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫)、前立腺癌、神経芽腫または神経膠芽腫から選択される。

10

【0131】

本発明の化合物または組成物で処置するのに適する癌または新生物状態は、例えば、前立腺癌、結腸癌、乳癌、肺癌、腎臓癌、皮膚癌(例えば黒色腫)、肝臓癌、膵臓癌、CNS癌(例えば神経芽腫、神経膠芽腫)、骨肉腫、血液学的悪性腫瘍(例えば白血病、多発性骨髄腫およびマンツル細胞リンパ腫)を含む。ある好ましい実施態様において、癌はp53調節不全に関連する。ある好ましい実施態様において、癌は血液学的悪性腫瘍(例えばマンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫)、前立腺癌、神経芽腫または神経膠芽腫から選択される。

20

【0132】

WO2021/161047において、USP7阻害剤が、例えば、線維芽細胞におけるUSP7阻害により、腫瘍微小環境(TME)に作用することにより癌を処置できることが示されている。WO2021/161047の内容および開示を、引用により本明細書に明示的に包含させる。

【0133】

従って、ここに提供されるのは、線維芽細胞におけるUSP7活性の阻害により癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を投与することを含む、方法である。

30

【0134】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、癌関連線維芽細胞(CAF)におけるUSP7活性の阻害により、癌を処置する。

【0135】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、対象の血清におけるVEGFのレベルを低減することにより、癌を処置する。ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、腫瘍微小環境におけるVEGFのレベルを低減することにより、癌を処置する。

40

【0136】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、癌関連線維芽細胞(CAF)によるVEGFの産生の阻害により、癌を処置する。

【0137】

さらなる態様において、腫瘍免疫環境の調節により癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物の投与が腫瘍免疫環境を調節する、方法が

50

提供される。

【0138】

さらなる態様において、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の増加により癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物の投与がTIL、好ましくはCD8+TILの数を増加させる、方法が提供される。

【0139】

さらなる態様において、TMEにおけるCD8+T細胞に対するTreg細胞の減少により癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物の投与がTMEにおけるCD8+T細胞に対するTreg細胞の割合を減少させる、方法が提供される。

10

【0140】

さらなる態様において、TMEにおけるマクロファージ数の減少により癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物の投与がTMEにおけるマクロファージの数を減少させる、方法が提供される。

【0141】

WO2021/161047にまた免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用されたUSP7阻害剤が、癌の処置に有利な有効性(例えば相乗的有効性)を示すことも示されている。WO2021/161047の内容および開示を、引用により本明細書に明示的に包含させる。

20

【0142】

さらなる態様において、組み合わせ療法を、それを必要とする対象に投与することにより、癌を処置する方法であって、組み合わせ療法がここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物および免疫チェックポイント阻害剤を含む組成物を含む、方法が提供される。

【0143】

さらなる態様において、癌を処置する方法に使用するためのここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供され、方法は、それを必要とする対象に、組み合わせ療法を投与することを含み、組み合わせ療法がここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物および免疫チェックポイント阻害剤を含む組成物を含む。

30

【0144】

さらなる態様において、癌を処置する方法に使用するための免疫チェックポイント阻害剤が提供され、方法は、それを必要とする対象に、組み合わせ療法を投与することを含み、組み合わせ療法が、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物および免疫チェックポイント阻害剤を含む組成物を含む。

【0145】

さらなる態様において、癌を処置する方法に使用するための組み合わせ療法が提供され、方法がそれを必要とする対象に組み合わせ療法を投与することを含み、組み合わせ療法がここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物および免疫チェックポイント阻害剤を含む組成物を含む。

40

【0146】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、癌関連線維芽細胞による細胞外マトリックス(ECM)リモデリングの阻害により、癌を処置する。このような実施態様において、ECMは腫瘍微小環境のECMである。

【0147】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もし

50

くは溶媒和物の投与は、基底膜の分解、所望により尿細管基底膜の分解の阻害により、癌を処置する。

【0148】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、血管形成、所望により新血管形成の阻害により、癌を処置する。そのような実施態様において、血管形成は腫瘍微小環境で阻害される。

【0149】

ある実施態様において、ここに提供される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与は、腫瘍免疫環境の調節、例えばCD8⁺ T細胞の浸潤促進により、癌を処置する。

【0150】

ある実施態様において、処置される癌は癌細胞から形成され、該癌細胞は投与する化合物(または薬学的に許容される塩または溶媒和物)に耐性である。ある実施態様において、本方法により処置される癌は癌細胞から形成され、該癌細胞はインビトロでUSP7阻害剤に耐性である。

【0151】

本発明の化合物または組成物をお単剤療法および／または組み合わせモダリティで使用し得る。

【0152】

既に記載したとおり、ある態様において、ここに提供される化合物(またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)を免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与し得る。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤はPD1、PD-L1、CTLA4、TIGIT、41BB、OX40、GITRの阻害剤から選択される。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、抗41BB抗体、抗OX40抗体、抗GITR抗体および抗ICOS抗体から選択される。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は抗PD1抗体、抗PD-L1抗体および抗CTLA4抗体から選択される。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は抗PD1抗体および抗PD-L1抗体から選択される。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は抗CTLA4抗体である。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ(キイトルーダTM)、ニボルマブ(オブジーボTM)、セミプリマブ(リブタヨTM)、アテゾリズマブ(テセントリクTM)、アベルマブ(バベンチオTM)、デュルバルマブ(イミフィンジTM)およびイピリムマブ(ヤーボイTM)から選択される。

【0153】

組み合わせモダリティで本発明の化合物または組成物との組み合わせ得る他の適当な薬剤は、抗癌剤、抗炎症剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、神経疾患剤、抗糖尿病剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤および／または放射線療法の1個以上を含む。

【0154】

本発明の化合物と組み合わせて使用する薬剤は、本発明の化合物が標的とするのと同じまたは類似する生物学的経路を標的としてよくまたは異なるまたは無関係の経路に作用してよい。

【0155】

処置する疾患に依存して、多様な組み合わせパートナーを、本発明の化合物と共投与し得る。第二の活性成分は、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、メルファラン、クロロエチルニトロソ尿素およびベンダムスチンを含むアルキル化剤；シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチンおよびサトラプラチンを含む白金誘導体；ピンカルカロイド(ピンクリスチン、ビノレルビンおよびビンブラスチン)、タキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、エポチロンならびにオーロラおよびポロキナーゼを含む有糸分裂キナーゼの阻害剤を含む有糸分裂阻害剤；アントラサイクリン、エピドドフィロトキシン、カンプトテシンおよびカンプトテシンのアナログを含むトポイソメラーゼ阻害剤；5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン

10

20

30

40

50

、6-チオグアニン、フルダラビン、メトトレキサートおよびペメトレキセドを含む代謝拮抗剤；イマチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ダサチニブおよびラパチニブを含むタンパク質キナーゼ阻害剤；ボルテゾミブを含むプロテオソーム阻害剤；バロプロエートおよびSAHAを含むヒストンデアセチラーゼ阻害剤；ベバシズマブを含む抗血管新生薬物；トラスツズマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、トシツモマブ、セツキシマブ、パニツムマブを含むモノクローナル抗体；ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタンを含むモノクローナル抗体のコンジュゲート；抗エストロゲン(タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン)、抗アンドロゲン(フルタミド、ビカルタミド)および黄体ホルモンアナログまたはアンタゴニストを含むホルモン療法剤を含み得るが、これらに限定されない。

10

【0156】

本発明の化合物および該化合物を含む組成物の適切な投与量は患者毎に変わり得ることは当業者には認識される。最適投与量の決定は、一般に何らかのリスクまたは有害な副作用に対する治療利益のレベルの平衡化を含む。治療効果のための投与量は、診断効果に必要な投与量と異なり得る。選択した投与量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄速度、処置期間、組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または物質、障害の重症度ならびに患者の種、性別、年齢、体重、状態、一般健康および病歴を含む多様な因子に依存する。化合物の量および投与経路は、最終的に、医師、獣医師または臨床医の裁量であるが、一般に投与量は、実質的な危険なまたは有害な副作用を引き起こすことなく、所望の効果を達成する作用部位での局所濃度を達成するように選択される。

20

【0157】

投与は処置過程を通して1回、連続的または間欠的(例えば、適切な間隔で分割用量で)に行われ得る。投与の最も有効な手段および投与量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に使用する製剤、治療目的、処置する標的細胞および処置する対象で異なる。単回または複数回投与を、処置する医師、獣医師または臨床医により選択された用量レベルおよびパターンで実施し得る。

【0158】

本発明の化合物の治療用途に関連する本発明の態様に関して、化合物を、処置を必要とする対象に、「有効量」で投与し得る。用語「有効量」は、対象への単回または複数回投与により、疾患の処置における治療有効性を提供する、化合物の量または用量をいう。本発明の化合物の治療有効量は、1回投与あたり約0.1mg/kg～約20mg/kgの範囲の量を含み得る。ある個々の患者への治療有効量は、当業者により理解される方法で、医療従事者により決定され得る。ある時点で投与される化合物の量は、化合物の最適量が、単独でまたは何らかの他の治療剤との組み合わせの何れかで用いて、処置過程に投与されるように変わり得る。本発明の化合物またはそのような化合物を含む医薬組成物を、組み合わせ療法として、任意の他の癌処置と組み合わせて投与することも意図される。

30

【0159】

特定の形態または開示される機能または開示される結果を得るための方法または過程で表される、前の記載または次の特許請求の範囲もしくは添付する図面に開示される特性は、適切である限り、個別にまたはそのような特性の任意の組み合わせで、多様な形態で本発明を実現するために利用され得る。

40

【0160】

本発明を上記実施態様と共に記載しているが、多くの同等な修飾および変法が、本開示を考慮して、当業者には明らかである。従って、上記の本発明の例示的实施態様は説明的であって、限定的ではないと見なされるべきである。記載する実施態様への種々の変化が、本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされ得る。

【0161】

あらゆる誤解を避けるために、ここに提供される何らかの理論的説明は、読み手の理解を向上させる意図で提供される。本発明者らは、これらの理論的説明の何れにも拘束さ

50

れることを願わない。

【0162】

ここで使用するあらゆるセクション見出しは単なる構成上の目的であり、記載される主題を限定するとして解釈してはならない。

【0163】

後記の特許請求の範囲を含む本明細書を通して、文脈から異なる解釈が必要ではない限り、用語「含む」および「包含する」ならびに「含み」、「含んで」および「包含し」などのその変形は、記載する整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を包含することを含意するが、あらゆる他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群の除外でないことは理解される。

10

【0164】

本明細書および添付する特許請求の範囲で使用する単数表現は、文脈から明らかに他の解釈が必要ではない限り、複数表現を包含することは留意すべきである。範囲は、「約」ある特定の値からおよび／または「約」他の特定の値までとして表現され得る。このような範囲が表されるとき、他の実施態様は、ある特定の値からおよび／または他の特定の値までを含む。同様に、接頭辞「約」により値が近似値として表されるとき、特定の値が他の実施態様を形成することは理解される。数値に関連する用語「約」は任意であり、例えば±10%を意味する。

【実施例】

【0165】

20

本発明を、次にいくつかの実施例と関連して記載する。

【0166】

下記実施例化合物は、その後記の方法により合成された。生化学阻害IC₅₀値は下記の通り決定されており、次表に示す。

【0167】

30

40

50

【表 3】

実施例番号 お号	U S P 7 I C ₅₀ 活性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性
1	***	23	**	45	**	67	***
2	***	24	**	46	**	68	*
3	**	25	**	47	***	69	*
4	**	26	**	48	*	70	***
5	**	27	**	49	**	71	***
6	***	28	**	50	**	72	**
7	***	29	**	51	***	73	***
8	***	30	**	52	**	74	**
9	*	31	**	53	*	75	*
10	***	32	***	54	**	76	***
11	***	33	**	55	**	77	***
12	**	34	***	56	**	78	***
13	***	35	**	57	***	79	***
14	***	36	*	58	*	80	***
15	**	37	*	59	*	81	***
16	**	38	*	60	*	82	***
17	**	39	*	61	**	83	***
18	*	40	**	62	***	84	***
19	*	41	***	63	**	85	***
20	*	42	***	64	**	86	**
21	**	43	***	65	**	87	*
22	**	44	**	66	***	88	**

表 3 a. 例示化合物による U S P 7 阻害。

【表 4】

実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性	実施例番号	U S P 7 I C ₅₀ 活 性
89	**	95	**	101	***	107	***
90	*	96	***	102	***	108	***
91	**	97	**	103	**	109	**
92	**	98	***	104	***	110	***
93	**	99	*	105	***	111	**
94	**	100	***	106	**	112	***

表 3 a (続き). 例示化合物による U S P 7 阻害。

表 3 a における U S P 7 阻害性活性は次のとおり分類される。

10

20

30

40

50

【表 5】

	***	**	*
USP 7 IC ₅₀ [μ M]	IC ₅₀ <0.1	0.1 $\leq$ IC ₅₀ <0.25	0.25 $\leq$ IC ₅₀ <2

【0168】

【表 6】

実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活性	実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活性	実施例番 号	USP 7 IC ₅₀ 活 性	実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活性
1	0.030	29	0.118	57	0.084	85	0.006
2	0.046	30	0.164	58	0.414	86	0.134
3	0.132	31	0.144	59	0.545	87	0.292
4	0.222	32	0.048	60	0.313	88	0.158
5	0.225	33	0.226	61	0.128	89	0.204
6	0.050	34	0.088	62	0.038	90	0.293
7	0.016	35	0.224	63	0.221	91	0.167
8	0.077	36	0.511	64	0.110	92	0.111
9	0.420	37	0.254	65	0.156	93	0.160
10	0.017	38	0.302	66	0.063	94	0.193
11	0.080	39	1.148	67	0.053	95	0.132
12	0.130	40	0.156	68	0.702	96	0.037
13	0.028	41	0.079	69	0.586	97	0.174
14	0.018	42	0.091	70	0.022	98	0.045
15	0.169	43	0.050	71	0.094	99	0.263
16	0.249	44	0.113	72	0.211	100	0.079

表 3 b. 例示化合物による USP 7 阻害。

【表 7】

実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活 性	実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活性	実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活 性	実施例 番号	USP 7 IC ₅₀ 活性
17	0.175	45	0.176	73	0.018	101	0.057
18	0.378	46	0.162	74	0.112	102	0.050
19	0.372	47	0.091	75	2.094	103	0.211
20	0.379	48	0.320	76	0.038	104	0.094
21	0.108	49	0.223	77	0.052	105	0.073
22	0.222	50	0.164	78	0.016	106	0.121
23	0.143	51	0.258	79	0.039	107	0.093
24	0.250	52	0.179	80	0.041	108	0.042
25	0.147	53	0.264	81	0.015	109	0.182
26	0.161	54	0.151	82	0.006	110	0.079
27	0.194	55	0.159	83	0.028	111	0.145
28	0.218	56	0.113	84	0.045	112	0.018

表 3 b (続き). 例示化合物による USP 7 阻害。

【0169】

実験セクション

略語および頭字語

B₂Pi n₂:ビス(ピナコラト)ジボロン; Boc:tert-ブチルオキシカルボニル; Boc₂O:二炭酸ジ-tert-ブチル; br:幅広; c.a.:触媒量; Cu(OTf)₂:トリフルオロメタンスルホン酸銅(II); DCM:ジクロロメタン; d:二重項(スペクトル); DIPEA:ジイソプロピルエチルアミン; DMAP:4-ジメチルアミノピリジン; DMF:N,N-ジメチルホルムアミド; DMSO:ジメチルスルホキシド; dp:データ点; Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンと錯体; EDC:N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩; ee:エナンチオマー過剰; equiv.:当量; EtOAc:酢酸エチル; Ex.:実施例; h:時間; HATU:N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート N-オキシド; hept:七重項(スペクトル); HFIP:ヘキサフルオロイソプロパノール; HPLC:高速液体クロマトグラフィー; IPA:2-プロパノール; KOAc:酢酸カリウム; LC:液体クロマトグラフィー; LCMS:液体クロマトグラフィーマスマススペクトロメトリー; M:モル濃度; m/z:質量電荷比; m-CPBA:3-クロロ過安息香酸; MeCN:アセトニトリル; MeOH:メタノール; min:分; MS:マスマススペクトロメトリー; m:多重項(スペクトル); MTBE:メチルtert-ブチルエーテル; NMR:核磁気共鳴; p:五重項(スペクトル); Ph:フェニル; ppm:百万分率; prep:分取; q:四重項(スペクトル); quint:五重項(スペクトル); RBF:丸底フラスコ; R_T:保持時間; rt:室温; s:一重項; TFA:トリフルオロ酢酸; THF:テトラヒドロフラン; t:三重項(スペクトル); UV:紫外; v/v:体積/単位体積; w/w:重量/単位重量。

10

20

【0170】

一般的実験条件

溶媒および試薬

反応で使用した一般的有機溶媒(例えばTHF、DMF、DCMおよびMeOH)は、Sigma-Aldrich(登録商標)からSure/Seal™ボトルの無水品を購入し、窒素下、適切に取扱った。水は、Elga PURELAB Option-Qを使用して脱イオン化した。使用した他の全ての溶媒(すなわちワークアップ過程および精製)は一般にHPLCグレードであり、各種商業的供給源から供給されたものを使用した。特に断らない限り、使用したすべての出発物質は、商業的供給源から購入し、提供されたものを使用した。

30

【0171】

マイクロ波合成

マイクロ波操作は、Biotage Initiator™ Eight装置を使用して実施した。このシステムは再現性、60~250℃の温度範囲および最大20バールまでの圧力の制御が良好である。

【0172】

フラッシュクロマトグラフィー

特に断らない限り、フラッシュクロマトグラフィーによる化合物の精製は、Biotage(登録商標)Sfaer Silica D Duo 60 μmカートリッジカラム(10~340 g)、Grace GraceResolvカートリッジカラム(4~330 g)、SILICYCLE SiliaSep™カートリッジカラム(4~12 g)またはSILICYCLE SiliaSep PREMIUMカートリッジカラム(25~40 g)を使用するBiotage Isolera Four系を使用して達成した。シクロヘキサン、EtOAc、DCMおよびMeOHの適切な勾配を、化合物の極性に応じて使用した。より極性かつ塩基性の化合物の場合、Biotage(登録商標)Sfaer KP-Amino Dカートリッジカラム(11~28 g)を使用した。

40

【0173】

50

NMRスペクトロスコピー

¹H NMRスペクトルを、Bruker Avance(300 MHz)、Bruker Avance III(400 MHz)またはBruker Ascend(500 MHz)スペクトロメーターを使用して、環境温度で記録した。全化学シフト(δ)をppmで表す。残存溶媒シグナルを内部標準として使用し、特徴的溶媒ピークをJ. Org. Chem., 1997, 62, p7512-7515に概説の参照データに対して補正した；他の場合において、NMR溶媒は、内部標準として使用したテトラメチルシランを含んだ。

【0174】

液体クロマトグラフィーマスマススペクトロメトリー(LCMS)

保持時間(R_T)および関連マスイオンを決定するための液体クロマトグラフィーマスマススペクトロメトリー(LCMS)試験を、次の方法を使用して実施した：

方法A：系は、UVダイオードアレイ検出器およびオートサンプラーを備えたAgilent Technologies 1290 Infinity LC系に連結したAgilent Technologies 6130四重極マスマススペクトロメーターからなった。スペクトロメーターは、陽および陰イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン化源からなった。LCMS試験を、次の条件を使用して提供された各サンプルで実施した：LCカラム：Agilent Eclipse Plus C18 RRHD、1.8 μ m、50 $\times$ 2.1 mm、40 $^{\circ}$ Cに維持。移動相：A) 0.1 % (v/v) ギ酸水溶液；B) 0.1 % (v/v) ギ酸アセトニトリル溶液。

【表8】

勾配時間(分)	流速(mL/分)	%A
0.00	0.5	80
1.80	0.5	0
2.20	0.5	0
2.50	0.5	80
3.00	0.5	80

【0175】

方法B：系は、UVダイオードアレイ検出器およびオートサンプラーを備えたAgilent Technologies 1290 Infinity LC系に連結したAgilent Technologies 6140単一四重極マスマススペクトロメーターからなった。スペクトロメーターは、陽および陰イオンモードで操作するマルチモーロイオン化源(エレクトロスプレーおよび大気圧下化学イオン化)からなった。LCMS試験を、次の条件を使用して提供された各サンプルで実施した：LCカラム：Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD、1.8 μ m、50 $\times$ 2.1 mm、40 $^{\circ}$ Cに維持。移動相：A) 0.1 % (v/v) ギ酸水溶液；B) 0.1 % (v/v) ギ酸アセトニトリル溶液。

【表9】

勾配時間(分)	流速(mL/分)	%A
0.00	1.0	95
1.80	1.0	0
2.20	1.0	0
2.21	1.0	95
2.50	1.0	95

【0176】

方法C：系はAgilent Technologies 1100 Series LC/MSD系とUVダイオードアレイ検出器および蒸発光散乱法検出器(DAD/ELSD)およびAgilent LC/MSD VL(G1956A)、SL(G1956B)マスマススペクトロメーターまたはAgilent 1200 Series LC/MSD系とDAD/ELSDおよびAgilent LC/MSD SL(G6130A)、SL(G6140A)マスマススペクト

ロメーターからなった。全LCMSデータは、 m/z 80～1000の走査範囲で陽および陰イオンモードスイッチングを用いる大気圧化学イオン化モードを使用して、取得した。LCMS試験を、次の条件を使用して提供された各サンプルで実施した：LCカラム：Zorbax SB-C18 RRHD、 $1.8\ \mu\text{m}$ 、 $4.6 \times 15\ \text{mm}$ 。移動相：A) 0.1% (v/v) ギ酸水溶液；B) 0.1% (v/v) ギ酸アセトニトリル溶液。

【表 10】

勾配時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0.00	3.0	100	0
1.50	3.0	0	100
1.80	3.0	0	100
1.81	3.0	100	0

10

【0177】

方法D：系は、Waters iClass UPLC系とTUV検出器に連結したWaters QDaマスマスペクトロメーターからなった。スペクトロメーターは、陽および陰イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン化源からなった。LCMS試験を、次の条件を使用して提供された各サンプルで実施した：LCカラム：Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD、 $1.8\ \mu\text{m}$ 、 $50 \times 2.1\ \text{mm}$ 、 40°C に維持。移動相：A) 0.1% (v/v) ギ酸水溶液；B) 0.1% (v/v) ギ酸アセトニトリル溶液。

20

【表 11】

勾配時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0.00	0.8	95	5
1.80	0.8	0	100
2.20	0.8	0	100
2.30	0.8	95	5
2.50	0.8	95	5

【0178】

分取高速液体クロマトグラフィー

塩基性条件：LCカラム：Waters XBridge™ Prep C18 $5\ \mu\text{m}$ OBD™ $19 \times 50\ \text{mm}$ カラムで、rtで、移動相：B) 0.1% (v/v) 水酸化アンモニウムの95：5アセトニトリル／水溶液中A) 0.1% (v/v) 水酸化アンモニウム水溶液の勾配を使用。

30

【0179】

両臨界流体クロマトグラフィー(SFC)による立体異性体のキラル分離

立体異性体混合物の分離を、次の一般法を使用して実施した。立体異性体混合物をメタノールに $50\ \text{mg/mL}$ まで溶解し、記載する条件下、SFCで精製した。各立体異性体の合併したフラクションをロータリーエバポレーターを使用してほぼ乾固するまで蒸発させ、DCMを使用して最終容器に移し、それを 40°C で圧縮空気流下に除去し、その後 40°C で $5\ \text{mbar}$ で16時間真空オープンに貯蔵した。

40

【0180】

HPLCによる立体異性体のキラル分離

立体異性体混合物の分離を、次の一般法を使用して実施した。立体異性体混合物をメタノールに $66\ \text{mg/mL}$ まで溶解し、記載する条件下、HPLCで精製した。各立体異性体の合併したフラクションをロータリーエバポレーターを使用してほぼ乾固するまで蒸発させ、MeOHを使用して最終容器に移し、それを 35°C で圧縮空気流下に除去し、その後 35°C で $5\ \text{mbar}$ で16時間真空オープンに貯蔵した。

【0181】

50

キラル純度分析

キラル立体異性体混合物の分離後、各立体異性体を、記載する条件下、次の分析的 S F C または H P L C 方法を使用して分析して、キラル純度を決定した。

【0182】

方法 A (H P L C) :

【表 1 2】

カラム詳細	Chiralpak AS-H(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	環境
流速	0.6mL/分
検出器波長	220nm
注入体積	1 μL
定組成条件	95 : 5ヘキサン(0.1% TFA) : IPA

10

【0183】

方法 B (H P L C) :

【表 1 3】

カラム詳細	Chiralpak IG(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	環境
流速	0.6mL/分
検出器波長	220nm
注入体積	1 μL
定組成条件	90 : 10ヘキサン : IPA

20

【0184】

方法 C (S F C) :

【表 1 4】

カラム詳細	Chiralpak IH(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4mL/分
検出器波長	210~400nm
注入体積	1 μL
B P R	125BarG
定組成条件	40 : 60 MeOH : CO ₂ (0.2% v/v NH ₃)

30

【0185】

方法 D (H P L C) :

【表 1 5】

カラム詳細	Chiralcel OD-H(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	環境
流速	0.6mL/分
検出器波長	220nm
注入体積	1 μL
定組成条件	95 : 5ヘキサン : IPA

40

【0186】

方法 E (S F C) :

50

【表 16】

カラム詳細	Amy-C Neo (4.6 mm × 250 mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4 mL/分
検出器波長	210 ~ 400 nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	20 : 80 IPA : CO ₂ (0.2 % v / v NH ₃)

10

【0187】

方法 F (SFC) :

【表 17】

カラム詳細	Chiralpak IH (4.6 mm × 250 mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4 mL/分
検出器波長	210 ~ 400 nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	15 : 85 IPA : CO ₂ (0.2 % v / v NH ₃)

20

【0188】

方法 G (SFC) :

【表 18】

カラム詳細	Chiralpak IG (4.6 mm × 250 mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4 mL/分
検出器波長	210 ~ 400 nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	60 : 40 MeOH : CO ₂ (0.1 % v / v NH ₃)

30

【0189】

方法 H (SFC) :

【表 19】

カラム詳細	Chiralpak IG (4.6 mm × 250 mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4 mL/分
検出器波長	210 ~ 400 nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	30 : 70 MeOH : CO ₂ (0.1 % v / v NH ₃)

40

【0190】

方法 I (SFC) :

50

【表 2 0】

カラム詳細	Chiralpak IG(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4mL/分
BPR	125 BarG
検出器波長	210～400nm
注入体積	1 μL
定組成条件	50 : 50 EtOH : CO ₂ (0.2% v/v NH ₃)

10

【0191】

方法 J (SFC) :

【表 2 1】

カラム詳細	Lux C1(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4mL/分
検出器波長	210～400nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	25 : 75 MeOH : CO ₂ (0.1% v/v NH ₃)

20

【0192】

方法 K (SFC) :

【表 2 2】

カラム詳細	Amy-C(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4mL/分
検出器波長	210～400nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	40 : 60 MeOH : CO ₂ (0.2% v/v NH ₃)

30

【0193】

方法 L (SFC) :

【表 2 3】

カラム詳細	Chiralpak IH(4.6mm×250mm、5 μm)
カラム温度	40℃
流速	4mL/分
検出器波長	210～400nm
注入体積	1 μL
BPR	125 BarG
定組成条件	10 : 90 MeOH : CO ₂ (0.1% v/v NH ₃)

40

【0194】

命名法および立体化学

特に断らない限り、構造の命名を、ChemDraw Professional 20.1(CambridgeSoft/PerkinElmer)の‘Convert Structure to Name’機能を使用して決定した。モル 50

ホリン置換基の相対的立体化学は、文献法(Org. Lett. 2014, 16, 1236-1239; J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 9739-9745)およびNMR試験に基づき、割り当てている。実施例26、実施例27、実施例61、実施例64、実施例68および実施例69の場合、これらは、既知相対的立体化学の単一非ラセミアステレオ異性体であるが、絶対立体化学は未知であり、任意に割り当てられており、よって、記載するものと逆である可能性がある。

【0195】

実施例32、実施例33、実施例62および実施例66の場合、これらは、モルホリン置換基の絶対立体化学が知られているが、シクロプロピル置換基の絶対立体化学は未知であった単一非ラセミアステレオ異性体である。実施例67の場合、これは、全3か所の立体中心の絶対立体化学が未知であった単一非ラセミアステレオ異性体である。実施例32、実施例33、実施例62、実施例66および実施例67の場合、シクロプロピル置換基の相対的立体化学は、NOE実験に基づき割り当てた。実施例62のシクロプロパン環の置換基の絶対立体化学は、USP7と複合体の実施例62の共結晶のX線分析によりその後決定した。関連実施例32、33、62、66および67のシクロプロパン環の置換基の絶対立体化学は、よって、実施例62/USP7の共結晶構造から決定した(下記実施例参照)。より活性なシクロプロパン異性体の相対的立体化学もまた実施例95および96と一致する。同じシリーズである実施例108、109および110の立体化学は、同様に決定した。実施例23、実施例28、実施例29、実施例34、実施例40、実施例41、実施例70、実施例71、実施例73、実施例74、実施例76、実施例77、実施例79および実施例80の場合、立体化学が任意に割り当てられており、よって、記載するものと逆である可能性がある絶対配置未知の単一エナンチオマーである。実施例1、実施例2、実施例9および実施例17の場合、これらは、既知相対的立体化学のラセミアステレオ異性体である。実施例10、実施例86および実施例87の場合、各々2個のジアステレオ異性体の1:1混合物である。実施例53、実施例54および実施例60の場合、これらはジアステレオ異性体の未知混合物である。実施例78、実施例81、実施例82および実施例85の場合、これらは、モルホリン環の立体中心の絶対立体化学が未知であり、任意に割り当てられており、よって、記載するものと逆である可能性がある単一非ラセミアステレオ異性体である。実施例83および実施例84の場合、これらは、モルホリン環の立体中心の絶対立体化学が未知であり、任意に割り当てられており、よって、記載するものと逆である可能性があるジアステレオ異性体の4:4:1:1混合物である。実施例111および112は各活性に基づき命名した。

【0196】

一般的手順

一般的手順1: HATUカップリング

適切なアミンまたはアミン塩酸塩(1当量)、カルボン酸(1当量)およびHATU(1当量)をDCMに溶解し、その後DIPEA(3当量)を添加した。反応物を記載した時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。得られた混合物をDCM($\times 3$)を使用して、ISOLUTE(登録商標)分離器を使用して、抽出し、合併した有機相を減圧下濃縮し、残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。

【0197】

一般的手順2: m-CPBA酸化

m-CPBA($< 77\% w/w$)(1.2当量)のDCM(0.2M)溶液を、シリンジまたは滴下漏斗を使用して攪拌中のアルケン(1当量)のDCM(0.2M)溶液にrtまたは0°Cで滴下した。添加完了後、反応混合物をrtで記載する時間攪拌した。過剰のm-CPBAを飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(約0.4 mL/g m-CPBA)の添加によりクエンチし、その後得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含む分液ロートに移した。得られた相性混合物をDCM($\times 3$)で抽出し、併合した有機層をISOLUTE(登録商標)相分離器を通し、減圧下濃縮した。残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し

て、生成物を得た。

【0198】

一般的手順3：宮浦ホウ素化

適切なアリールブロマイド(1当量)、 B_2Pin_2 (1.5当量)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.1当量)および $KOAc$ (3当量)の1,4-ジオキサン(0.1M)懸濁液を、加熱した、記載する方法で、記載する時間攪拌した。ワークアップA: *rt*に冷却後、反応混合物をセライトを通して濾過し、固体を $EtOAc$ で洗浄した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。ワークアップB: *rt*に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をDCMに懸濁した。得られた懸濁液をセライトを通して濾過し、固体DCMで洗浄し、その後合併した濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。

10

【0199】

一般的手順4：チャン・ラムカップリング

適切なNH-ヘテロ環(1~1.5当量)、適切なアリールボロネート(1~2当量)、適切な銅(II)塩(2当量)、1,10-フェナントロリン(2当量)およびホウ酸(2~4当量)のDMF懸濁液を記載する温度で、空気雰囲気下、記載する時間攪拌した。ワークアップA: *rt*に冷却後、反応混合物を1:1塩水/水で希釈し、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を1:1塩水/水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。ワークアップB: *rt*に冷却後、反応混合物を10%水酸化アンモニウム水溶液で希釈し、得られた懸濁液をISOLUTE(登録商標)分離器を使用して、DCM($\times 3$)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。

20

【0200】

一般的手順5：クロロピリミジンの加水分解

クロロピリミジン(1当量)、水酸化ナトリウム水溶液(10~20当量)および1,4-ジオキサンの混合物を100°Cで所定時間加熱した。*rt*に冷却後、反応混合物を記載する酸の添加により約pH4~5に酸性化し、生成物をDCM($\times 3$)で抽出した。得られた溶液をISOLUTE(登録商標)分離器を通し、減圧下濃縮して生成物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

【0201】

30

一般的手順6：ピリミジノンでのエポキシド開環

適切なピリミジノン(1当量)、エポキシド(1~1.5当量)および Cs_2CO_3 (1~3当量)をDMFに懸濁し、反応混合物を80°Cで記載する時間加熱した。反応物を*rt*に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液または水を添加し、得られた混合物をDCMまたは $EtOAc$ ($\times 3$)を使用して、抽出した。合併した有機相を乾燥させ(ISOLUTE(登録商標)相分離器または $MgSO_4$)、減圧下濃縮し、残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。

【0202】

一般的手順7：遊離塩基へのBoc脱保護

Boc保護アミン(1当量)をDCMに溶解し、TFAを添加した。反応物を*rt*で記載する時間攪拌し、その後減圧下濃縮した。残った残渣をMeOHとDCMの混合物に溶解し、前平衡SCX-2カートリッジに負荷した。カートリッジをDCM/MeOHの4:1混合物で洗浄し、塩基性化合物をDCM/7M NH_3 のMeOH溶液の4:1混合物を使用して、溶出した。アンモニア性フラクションを濃縮して、所望の生成物を得た。

40

【0203】

一般的手順8：SnAP試薬を使用する飽和ヘテロ環の合成

SnAP試薬(1当量)のDCM溶液に、*rt*で対応するアルデヒド(1当量)および4 Åモレキュラー・シーブ(約100mg/mmole)を添加した。反応混合物を*rt*で2時間攪拌し、セライトの短層をとおして濾過した。濾液を減圧下濃縮して、イミンを得た。

【0204】

50

別に、2,6-ジメチルピリジン(1当量)をHFIP(0.25M)および無水Cu(OTf)₂(1当量)懸濁液に一度に添加した。得られた混合物をrtで1時間攪拌し、その間に均一懸濁液が形成された。イミン(1当量)のDCM(0.0625M)溶液を一度に添加し、得られた混合物をrtで12時間攪拌した。反応物をrtで10%水酸化アンモニウム水溶液でクエンチし、15分間激しく攪拌した。層を分離し、水層をDCM(×3)で抽出した。合併した有機層を水(×3)および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物を得た。

【0205】

一般的手順9：Boc保護

置換モルホリン(1当量)のDCM溶液に、Boc₂O(1.2当量)を添加した。rtで18時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。

10

【0206】

一般的手順10：Boc保護

置換モルホリン(1当量)のMeCN溶液に、Boc₂O(2当量)を添加した。rtで18時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。

【0207】

一般的手順11：EDCカップリング

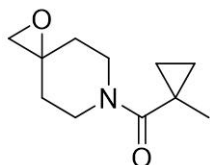
対応するカルボン酸(1当量)のDCM(0.1M)溶液に、EDC(1.2当量)を添加し、得られた混合物をrtで15分間攪拌し、その後4,5,6,7-テトラクロロイソインドリン-1,3-ジオン(1当量)およびDMAP(0.1当量)を添加した。得られた混合物をrtで18時間攪拌し、その後反応混合物を直接フラッシュクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。

20

【0208】

エポキシド1：(1-メチルシクロプロピル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化20】



30

工程1：4-メチレンピペリジン塩酸塩：1-N-boc-4-メチレン-ピペリジン(1.97g、10mmol)のDCM(10mL)および4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(25mL、100mmol)中の溶液をrtで100分間攪拌し、その後減圧下濃縮して、表題化合物(1.34g、定量的)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 6.1 Hz, 4H).

【0209】

40

工程2：(1-メチルシクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(1.34g、10mmol)、1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸(1.00g、10mmol)、HATU(3.80g、10mmol)、DIPEA(4.18mL、30mmol)およびDCM(100mL)を使用する一般的手順1で、1時間後、表題化合物(1.69g、94%)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.77 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.15 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H).

【0210】

工程3：(1-メチルシクロプロピル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(1-メチルシクロプロピル)-(4-メチレン-1-ピペリジル)メタ

50

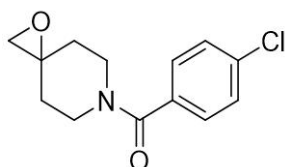
ノン(1.69 g、9.43 mmol)のDCM(47 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(2.54 g、11.3 mmol)のDCM(47 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(1.51 g、82%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.69 (ddd, J = 13.1, 8.6, 4.2 Hz, 2H), 1.43 (ddd, J = 13.3, 6.5, 3.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.83 - 0.77 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H).

【0211】

エポキシド2：(4-クロロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化21】

10



工程1：(4-クロロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(267 mg、2.00 mmol)、4-クロロ安息香酸(313 mg、2.00 mmol)、HATU(760 mg、2.00 mmol)、DIPEA(1.05 mL、6.00 mmol)およびDCM(20 mL)を使用する一般的手順1で、1時間後、表題化合物(405 mg、85%)を無色油状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.41分, m/z = 236, 238 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.60 (br. s, 2H), 3.34 (br. s, 2H (H₂Oとシグナル重複)), 2.20 (br. s, 4H).

20

【0212】

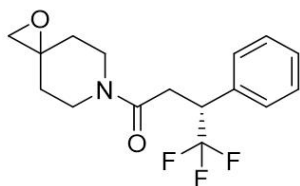
工程2：(4-クロロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(4-クロロフェニル)-(4-メチレン-1-ピペリジル)メタノン(405 mg、1.72 mmol)のDCM(8.5 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(462 mg、2.06 mmol)のDCM(8.5 mL)を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(430 mg、99%)を無色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法A): R_T = 0.99分, m/z = 252, 254 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 3.85 (br. s, 1H), 3.58 (br. s, 1H), 3.42 (br. s, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.76 (br. s, 2H), 1.47 (br. s, 2H).

30

【0213】

エポキシド3：(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニル-1-(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ブタン-1-オン

【化22】



40

工程1：(R)-4,4,4-トリフルオロ-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-3-フェニルブタン-1-オン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(59.5 mg、0.445 mmol)、(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタン酸(97.1 mg、0.445 mmol)、HATU(169 mg、0.445 mmol)、DIPEA(0.233 mL、1.34 mmol)およびDCM(4.5 mL)を使用する一般的手順1で、1時間、rtの後、表題化合物(129.5 mg、97%)を無色油状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.54分, m/z

50

= 298 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 16.4, 9.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 16.4, 4.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H).

【0214】

工程3：(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ブタン-1-オン：(R)-4,4,4-トリフルオロ-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-3-フェニルブタン-1-オン(130 mg、0.436 mmol)のDCM(2.1 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(117 mg、0.523 mmol)のDCM(2.1 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(143 mg、94%)を無色油状物として得た。LCMS(方法A)：R_T = 1.23分, m/z = 314 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.70 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 16.4, 9.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.4, 4.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 0.5H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 0.5H).

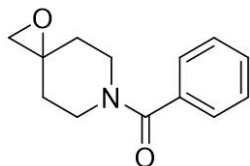
10

【0215】

エポキシド4：フェニル(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

20

【化23】



工程1：(4-メチレンピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(165 mg、1.23 mmol)、安息香酸(151 mg、1.23 mmol)、HATU(470 mg、1.23 mmol)、DIPEA(645 μL、3.70 mmol)およびDCM(11 mL)を使用する一般的手順1で、30分後、表題化合物(196 mg、78%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 - 7.29 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (br. s, 2H), 3.40 (br. s, 2H), 2.33 (br. s, 2H), 2.18 (br. s, 2H).

30

【0216】

工程2：フェニル(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(4-メチレンピペリジン-1-イル)(フェニル)メタノン(196 mg、0.974 mmol)のDCM(4.5 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(164 mg、0.733 mmol)のDCM(4.5 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(163 mg、77%)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 - 7.32 (m, 5H), 4.25 (br. s, 1H), 3.76 - 3.42 (br. m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.08 - 1.79 (br. m, 2H), 1.68 - 1.30 (br. m, 2H (H₂Oとシグナル重複)).

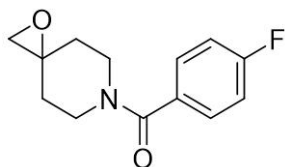
40

【0217】

エポキシド5：(4-フルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 2 4】



工程 1 : (4-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (2.67 g、20.0 mmol)、4-フルオロ安息香酸 (2.80 g、20.0 mmol)、HATU (7.60 g、20.0 mmol)、DIPEA (10.5 mL、60.0 mmol) および DCM (200 mL) を使用する一般的手順 1 で、30 分後、表題化合物 (4.31 g、98%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.25$ 分, $m/z = 220$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.59 (br. s, 2H), 3.33 (br. s, 2H (H₂O とシグナル重複)), 2.20 (br. s, 4H).

10

【0218】

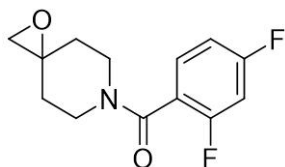
工程 2 : (4-フルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (4-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (4.31 g、19.7 mmol) の DCM (98 mL) 溶液を 0 °C および m-CPBA (< 77% w/w) (5.29 g、23.6 mmol) の DCM (98 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物 (3.74 g、80%) を無色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法 A): $R_T = 0.82$ 分, $m/z = 236$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 3.85 (br. s, 1H), 3.70 - 3.33 (br. m, 3H), 2.69 (s, 2H), 1.76 (br. s, 2H), 1.47 (br. s, 2H).

20

【0219】

エポキシド 6 : (2,4-ジフルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 2 5】



30

工程 1 : (2,4-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (134 mg、1.00 mmol)、2,4-ジフルオロ安息香酸 (158 mg、1.00 mmol)、HATU (380 mg、1.00 mmol)、DIPEA (523 μ L、3.00 mmol) および DCM (10 mL) を使用する一般的手順 1 で、75 分後、表題化合物 (146 mg、61%) を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.31$ 分, $m/z = 238$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.64 (br. s, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H).

40

【0220】

工程 2 : (2,4-ジフルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (2,4-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (145 mg、0.611 mmol) の DCM (2.7 mL) 溶液を rt および m-CPBA (< 77% w/w) (164 mg、0.733 mmol) の DCM (2.7 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、22 時間、rt の後、表題化合物 (150 mg、97%) を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 0.89$ 分, $m/z = 254$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500

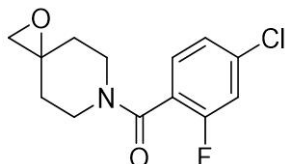
50

MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H).

【0221】

エポキシド7：(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化26】



10

工程1：(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、4-クロロ-2-フルオロ安息香酸(443 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 mL、7.61 mmol)およびDCM(20 mL)を使用する一般的な手順1で、19時間後、表題化合物(569 mg、88%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法A)：R_T = 1.46分, m/z = 254, 256 [M+H]⁺.

20

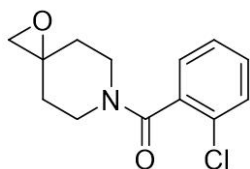
【0222】

工程2：(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(569 mg、2.24 mmol)のDCM(22 mL)溶液を0℃およびm-CPPBA(<77% w/w)(603 mg、2.69 mmol)のDCM(22 mL)溶液を使用する一般的な手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(574 mg、94%)を無色油状物として得た。LCMS (方法B)：R_T = 1.06分, m/z = 270, 272 [M+H]⁺.

【0223】

エポキシド8：(2-クロロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化27】



30

工程1：(2-クロロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、2-クロロ安息香酸(397 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 mL、7.61 mmol)およびDCM(20 mL)を使用する一般的な手順1で、20時間後、表題化合物(564 mg、94%)を無色油状物として得た。LCMS (方法A)：R_T = 1.34分, m/z = 236, 238 [M+H]⁺.

40

【0224】

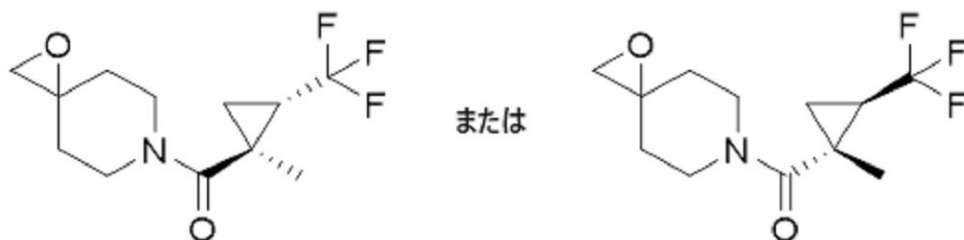
工程2：(2-クロロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(2-クロロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(564 mg、2.39 mmol)のDCM(22 mL)溶液を0℃およびm-CPPBA(<77% w/w)(644 mg、2.87 mmol)のDCM(22 mL)溶液を使用する一般的な手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(530 mg、88%)を無色油状物として得た。LCMS (方法B)：R_T = 0.85分, m/z = 252, 254 [M+H]⁺.

50

【0225】

エポキシド9：((1*S**, 2*S**)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化28】



10

工程1：4-ニトロフェニル(1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラートおよび4-ニトロフェニル(1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート：市販の1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(*d r* 82:18)をフラッシュクロマトグラフィー(5:95 THFのヘキサン溶液)で精製して、単一ジアステレオ異性体を得た。NOE実験に基づき、主を*rac*-(1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸として割り当てた。*rac*-(1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(10 g、59.5 mmol)のDMF(178.5 mL)溶液に、EDC(13.7 g、71.4 mmol)を添加し、得られた混合物を*rt*で15分間攪拌し、その後4-ニトロフェノール(9.93 g、71.4 mmol)およびDMAP(73 mg、0.595 mmol)を添加した。得られた混合物を*rt*で19時間攪拌し、その後反応混合物を水で希釈し、EtOAc(×3)で抽出した。合併した有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~20% EtOAcのヘキサン溶液)で精製して、*rac*-4-ニトロフェニル(1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート(12.7 g、74%)を得た。*rac*-4-ニトロフェニル(1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート(2 g)を、Chiralpak AS-H(4.6 mm×250 mm、5 μm)カラムを定組成溶媒条件：95:5ヘキサン(0.1% v/v TFA)/IPAで使用する半分離キラルHPLCにより、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質を、任意に4-ニトロフェニル(1*S**, 2*S**)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート(532 mg、26%回収)として割り当てた。キラル純度(方法A)：R_T = 17.06分, 100% ee. [α]_D²⁰ = +44.72 (c 0.25, MeOH)。二番目に溶出した物質を、任意に4-ニトロフェニル(1*R**, 2*R**)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート(449 mg、22%回収)として割り当てた。キラル純度(方法A)：R_T = 18.41分, 97.7% ee. [α]_D²⁰ = -43.92 (c 0.25, MeOH)。

20

30

【0226】

工程2：((1*S**, 2*S**)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-ニトロフェニル(1*S**, 2*S**)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシラート(142 mg、0.491 mmol)、4-メチレンピペリジン塩酸塩(98.4 mg、0.737 mmol)、DIPEA(257 μL、1.47 mmol)およびDMF(4.9 mL)の混合物を*rt*で70分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)で希釈し、ISOLUTE(登録商標)分離器を使用して、DCM(3×20 mL)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(94.6 mg、77%)を粘性無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.79 (s, 2H), 3.50 (br. s, 4H), 2.34 - 2.06 (m, 5H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.

40

50

3.2 (m, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 1H).

【0227】

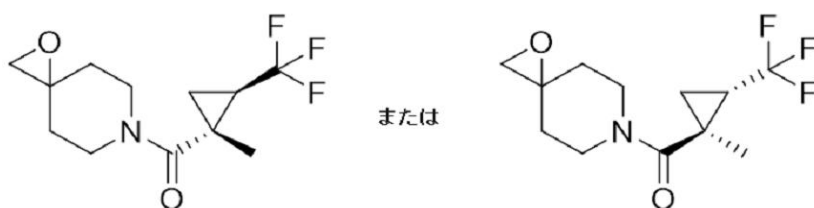
工程3：((1S*, 2S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：((1S*, 2S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(94.6 mg、0.383 mmol)のDCM(1.9 mL)溶液をrtおよびm-CPBA(<77% w/w)(103 mg、0.459 mmol)のDCM(1.9 mL)溶液を使用する一般的手順2で、22時間30分間、rtの後、表題化合物(87 mg、86%)を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法A, 220 nm): R_T = 0.99分, m/z = 264 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.52 (br. s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.72 (br. s, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 3H), 1.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

10

【0228】

エポキシド10：((1R*, 2R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化29】



20

工程1：((1R*, 2R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-ニトロフェニル(1R*, 2R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(238 mg、0.823 mmol)、4-メチレンピペリジン塩酸塩(165 mg、1.23 mmol)、DIPEA(430 μ L、2.47 mmol)およびDMF(8.2 mL)の混合物をrtで80分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)で希釈し、ISOLUTE(登録商標)相分離器を使用して、DCM(3 $\times$ 20 mL)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(103 mg、50%)を粘性無色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.79 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.29 - 2.06 (m, 5H), 1.40 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 3H), 1.13 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

30

【0229】

工程2：((1R*, 2R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：((1R*, 2R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(102 mg、0.413 mmol)のDCM(2 mL)溶液をrtおよびm-CPBA(<77% w/w)(111 mg、0.495 mmol)のDCM(2 mL)溶液を使用する一般的手順2で、22時間、rtの後、表題化合物(107.9 mg、99%)を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法A, 220 nm): R_T = 1.00分 (220 nm), m/z = 264 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.53 (br. s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.72 (br. s, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 3H), 1.13 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

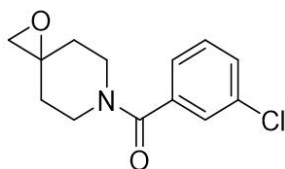
40

【0230】

エポキシド11：(3-クロロフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 3 0】



工程 1 : (3-クロロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、3-クロロ安息香酸(397 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 mL、7.61 mmol)およびDCM(20 mL)を使用する一般的手順 1 で、20 時間後、表題化合物(520 mg、86%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 1.41$ 分, $m/z = 236, 238 [M+H]^+$.

10

【0231】

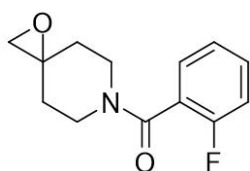
工程 2 : (3-クロロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (3-クロロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(520 mg、2.21 mmol)のDCM(10 mL)溶液を0℃およびm-CPPBA(<77% w/w)(593 mg、2.65 mmol)のDCM(10 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物(445 mg、80%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 0.98$ 分, $m/z = 252, 254 [M+H]^+$.

20

【0232】

エポキシド 12 : (2-フルオロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 3 1】



工程 1 : (2-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、2-フルオロ安息香酸(355 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 mL、7.61 mmol)およびDCM(5 mL)を使用する一般的手順 1 で、20 時間後、表題化合物(501 mg、90%)を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 A) : $R_T = 1.24$ 分, $m/z = 220 [M+H]^+$.

30

【0233】

工程 2 : (2-フルオロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (2-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(501 mg、2.29 mmol)のDCM(10 mL)溶液をrtおよびm-CPPBA(<77% w/w)(615 mg、2.74 mmol)のDCM(10 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物(501 mg、93%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 A) : $R_T = 0.80$ 分, $m/z = 236 [M+H]^+$.

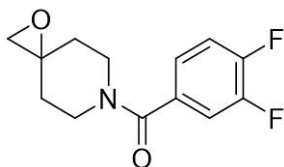
40

【0234】

エポキシド 13 : (3,4-ジフルオロフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 3 2】



工程 1 : (3,4-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、3,4-ジフルオロ安息香酸(401 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 mL、7.61 mmol)およびDCM(15 mL)を使用する一般的手順 1 で、19 時間後、表題化合物(533、88%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.32$ 分, $m/z = 238 [M+H]^+$.

10

【0235】

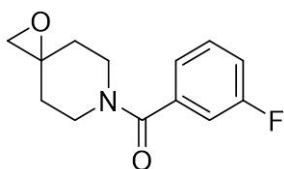
工程 2 : (3,4-ジフルオロフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (3,4-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(533 mg、2.25 mmol)のDCM(10 mL)溶液を 0℃およびm-CPPBA(<77% w/w)(604 mg、2.70 mmol)のDCM(10 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物(533 mg、93%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.91$ 分, $m/z = 254 [M+H]^+$.

20

【0236】

エポキシド 14 : (3-フルオロフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 3 3】



30

工程 1 : (3-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(134 mg、1.00 mmol)、3-フルオロ安息香酸(140 mg、1.00 mmol)、HATU(380 mg、1.00 mmol)、DIPEA(523 μL、3.00 mmol)およびDCM(10 mL)を使用する一般的手順 1 で、19 時間後、表題化合物(178 mg、81%)を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.27$ 分, $m/z = 220 [M+H]^+$.

【0237】

工程 2 : (3-フルオロフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (3-フルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(178 mg、0.812 mmol)のDCM(4 mL)溶液を rt およびm-CPPBA(<77% w/w)(218 mg、0.974 mmol)のDCM(4 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、18 時間、rt の後、表題化合物(183 mg、95%)を無色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 0.85$ 分, $m/z = 236 [M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.09 (m, 3H), 3.87 (br. s, 1H), 3.59 (br. s, 1H), 3.40 (br. s, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.77 (br. s, 2H), 1.50 (br. s, 1H), 1.43 (br. s, 1H).

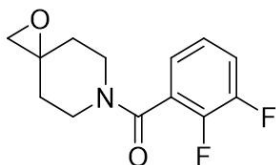
40

【0238】

エポキシド 15 : (2,3-ジフルオロフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 3 4】



工程 1 : (2,3-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (339 mg、2.54 mmol)、2,3-ジフルオロ安息香酸 (401 mg、2.54 mmol)、HATU (965 mg、2.54 mmol)、DIPEA (1.33 mL、7.61 mmol) および DCM (15 mL) を使用する一般的手順 1 で、19 時間後、表題化合物 (504 mg、83%) を白色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.31$ 分, $m/z = 238 [M+H]^+$.

10

【0239】

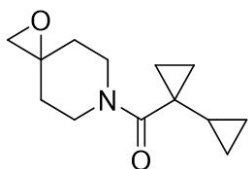
工程 2 : (2,3-ジフルオロフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (2,3-ジフルオロフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (504 mg、2.12 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を 0℃ および m-CPPBA (<77% w/w) (571 mg、2.55 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物 (501 mg、93%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.89$ 分, $m/z = 254 [M+H]^+$.

20

【0240】

エポキシド 16 : [1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-イル(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 3 5】



工程 1 : [1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-イル(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (267 mg、2.00 mmol)、[1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボン酸 (252 mg、2.00 mmol)、DIPEA (1.05 mL、6.00 mmol)、HATU (760 mg、2.00 mmol) および DCM (20 mL) を使用する一般的手順 1 で、19 時間、rt の後、表題化合物 (392 mg、95%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.78 (s, 2H), 3.57 (br. s, 4H), 1.16 (tt, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 4H), 0.73 - 0.65 (m, 2H), 0.52 - 0.42 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.15 - 0.05 (m, 2H).

30

【0241】

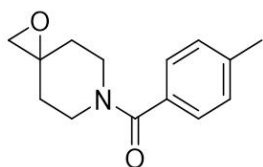
工程 2 : [1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-イル(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : [1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-イル(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (392 mg、1.91 mmol) の DCM (9.5 mL) 溶液を 0℃ および m-CPPBA (<77% w/w) (514 mg、2.29 mmol) の DCM (9.5 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物 (421 mg、90%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 0.79$ 分, $m/z = 222 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.78 (br. s, 2H), 3.59 (br. s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 0.74 - 0.69 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H), 0.43 - 0.35 (m, 2H), 0.17 - 0.08 (m, 2H).

40

【0242】

エポキシド 17 : (1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)(p-トリル

50

メタノン【化 3 6】

工程 1 : (4-メチレンピペリジン-1-イル)(p-トリル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(668 mg、5.00 mmol)、4-メチル安息香酸(681 mg、5.00 mmol)、HATU(1.90 g、5.00 mmol)、DIPEA(2.61 mL、15.0 mmol)およびDCM(50 mL)を使用する一般的手順 1 で、1 時間後、表題化合物(940 mg、87%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.36$ 分, $m/z = 216 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.58 (br. s, 2H), 3.34 (br. s, 2H (H₂Oとシグナル重複)), 2.34 (s, 3H), 2.19 (br. s, 4H).

10

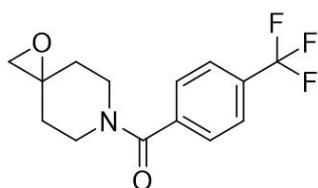
【0 2 4 3】

工程 2 : (1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)(p-トリル)メタノン : (4-メチレンピペリジン-1-イル)(p-トリル)メタノン(940 mg、4.37 mmol)のDCM(22 mL)溶液を0℃およびm-CPPA(<77% w/w)(1.17 g、5.24 mmol)のDCM(22 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、19 時間、rtの後、表題化合物(984 mg、97%)を無色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法 A): $R_T = 0.93$ 分, $m/z = 232 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.98 - 3.33 (br. m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.73 (br. s, 2H), 1.46 (br. s, 2H).

20

【0 2 4 4】

エポキシド 18 : (1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン

【化 3 7】

30

工程 1 : (4-メチレンピペリジン-1-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(668 mg、5.00 mmol)、4-(トリフルオロメチル)安息香酸(951 mg、5.00 mmol)、HATU(1.90 g、5.00 mmol)、DIPEA(2.61 mL、15.0 mmol)およびDCM(50 mL)を使用する一般的手順 1 で、1 時間後、表題化合物(1.31 g、97%)を結晶白色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.48$ 分, $m/z = 270 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.16 (s, 2H).

40

【0 2 4 5】

工程 2 : (1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン : (4-メチレンピペリジン-1-イル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン(1.31 g、4.87 mmol)のDCM(24 mL)溶液を0℃およびm-CPPA(<77% w/w)(1.31 g、5.84 mmol)のDCM(24 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、19 時間、rtの後、表題化合物(1.29 g、92%)を白色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.12$ 分, $m/z = 286 [M+H]^+$. ^1H NMR (500

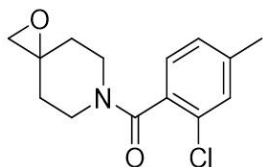
50

MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H).

【0246】

エポキシド19：(2-クロロ-4-メチルフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化38】



10

工程1：(2-クロロ-4-メチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(668 mg、5.00 mmol)、2-クロロ-4-メチル安息香酸(853 mg、5.00 mmol)、HATU(1.90 g、5.00 mmol)、DIPEA(2.61 mL、15.0 mmol)およびDCM(50 mL)を使用する一般的な手順1で、1時間後、表題化合物(1.21 g、96%)を無色油状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.48分, m/z = 250, 252 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.8, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H).

20

【0247】

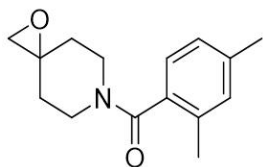
工程2：(2-クロロ-4-メチルフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン：(2-クロロ-4-メチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(1.21 g、4.85 mmol)のDCM(24 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(1.30 g、5.81 mmol)のDCM(24 mL)溶液を使用する一般的な手順2で、19時間、rtの後、表題化合物(1.29 g、92%)を白色固体として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.16分, m/z = 266, 268 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 0.5H), 3.89 - 3.81 (m, 0.5H), 3.67 (ddd, J = 13.0, 8.5, 4.0 Hz, 0.5H), 3.58 (ddd, J = 12.8, 8.9, 3.8 Hz, 0.5H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (ddd, J = 13.4, 8.8, 4.1 Hz, 0.5H), 1.78 - 1.63 (m, 1.5H), 1.58 - 1.51 (m, 0.5H), 1.51 - 1.34 (m, 1.5H).

30

【0248】

エポキシド20：(2,4-ジメチルフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化39】



工程1：(2,4-ジメチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン：4-メチレンピペリジン塩酸塩(339 mg、2.54 mmol)、2,4-ジメチル安息香酸(401 mg、2.54 mmol)、HATU(965 mg、2.54 mmol)、DIPEA(1.33 m

40

L、7.61 mmol)およびDCM(15 mL)を使用する一般的手順1で、19時間後、表題化合物(572 mg、98%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.31$ 分, $m/z = 230$ $[M+H]^+$.

【0249】

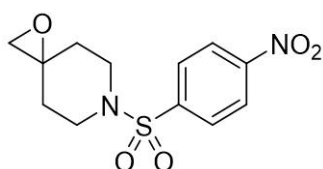
工程2: (2,4-ジメチルフェニル)(1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン: (2,4-ジメチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(572 mg、2.49 mmol)のDCM(10 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(671 mg、2.99 mmol)のDCM(10 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(519 mg、84%)を無色油状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.00$ 分, $m/z = 246$ $[M+H]^+$.

10

【0250】

エポキシド21: 6-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン

【化40】



20

工程1: 4-メチレン-1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン: 4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド(1.12 g、5.07 mmol)、4-メチレンピペリジン塩酸塩(678 mg、5.074 mmol)、DIEA(2.65 mL、15.2 mmol)およびTHF(50 mL)の混合物をrtで一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で希釈し、DCM(3×100 mL)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.43 mg、99%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.34$ 分, マスイオン観察されず, ^1H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 - 8.32 (m, 2H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 4H).

【0251】

30

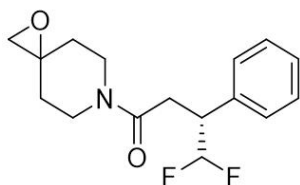
工程2: 6-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-1-オキサー6-アザスピロ[2.5]オクタン: 4-メチレン-1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン(1.43 g、5.07 mmol)のDCM(50 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(1.36 g、6.08 mmol)のDCM(50 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物を得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.07$ 分, マスイオン観察されず, ^1H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 - 8.34 (m, 2H), 8.04 - 7.91 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 2.92 (td, $J = 11.3, 3.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H).

【0252】

エポキシド22: (R)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-3-フェニルブタン-1-オン

40

【化41】



工程1: (R)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-3-フェニルブタン-1-オン: 4-メチレンピペリジン塩酸塩(138 mg、1.03 mmol)、

50

(R)-4,4-ジフルオロ-3-フェニルブタン酸(207 mg、1.03 mmol)、HATU(393 mg、1.03 mmol)、DIPEA(0.540 mL、3.10 mmol)およびDCM(10.3 mL)を使用する一般的手順1で、3日後、表題化合物(255 mg、88%)を無色油状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.46$ 分, $m/z = 280$ $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 - 7.24 (m, 5H), 6.24 (td, $J = 56.5$, 3.9 H, 1H), 4.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 2.95 (dd, $J = 16.2$, 8.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.2$, 5.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H).

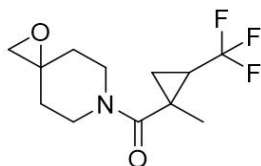
【0253】

工程2: (R)-4,4-ジフルオロ-3-フェニル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ブタン-1-オン: (R)-4,4-ジフルオロ-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-3-フェニルブタン-1-オン(250 mg、0.895 mmol)のDCM(4.5 mL)溶液を0℃およびm-CPBA(<77% w/w)(241 mg、1.074 mmol)のDCM(4.5 mL)溶液を使用する一般的手順2で、20時間、rtの後、表題化合物(245 mg、92%)を無色油状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.08$ 分, $m/z = 296$ $[M+H]^+$.

【0254】

エポキシド23: (1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化42】



工程1: (1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン: 攪拌中の1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(4:1混合物ジアステレオ異性体、5.00 g、29.8 mmol)のDMF(25 mL)溶液に、rtで、HATU(11.3 g、29.8 mmol)およびDIPEA(18.1 mL、104 mmol)を逐次的に添加した。rtで3分間攪拌後、4-メチレンピペリジン塩酸塩(3.97 g、29.8 mmol)を一度に添加し、得られた混合物をrtで一晩攪拌した。反応混合物を150 mLの水に注加し、得られた混合物をEtOAc(3×100 mL)で抽出した。合併した有機層を水および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、生成物を乾燥させて(0.1 mbar/50℃で5時間)、表題化合物(6.69 g、91%)を得た。この物質をさらに精製することなく次工程で使用した。

【0255】

工程2: (1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン: (1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(4:1混合物ジアステレオ異性体、6.69 g、27.1 mmol)のDCM(200 mL)溶液を0℃および固体として添加するm-CPBA(<70% w/w)(7.84 g、3.5 mmol)を使用する一般的手順2で、1時間、rtの後、表題化合物(4.42 g、62%)を黄色油状物として得た。LCMS(方法C): $R_T = 0.95$ 分, $m/z = 264$ $[M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, クロロホルム- d) δ 1.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.40 - 1.54 (m, 6H), 1.79 - 1.93 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 3.27 - 3.74 (m, 2H), 3.89 - 4.09 (m, 2H).

【0256】

エポキシド24: (4-クロロ-2-メチルフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

10

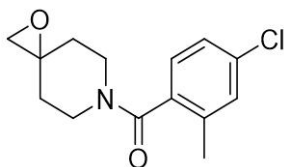
20

30

40

50

【化 4 3】



工程 1 : (4-クロロ-2-メチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (356 mg、2.66 mmol)、4-クロロ-2-メチル安息香酸 (455 mg、2.66 mmol)、HATU (1.01 g、2.66 mmol)、DIP E A (1.39 mL、7.99 mmol) および DCM (20 mL) を使用する一般的な手順 1 で、20 時間後、表題化合物 (548 mg、82%) を白色固体として得た。LCMS (方法 A) : $R_T = 1.34$ 分, $m/z = 250, 252 [M+H]^+$.

10

【0257】

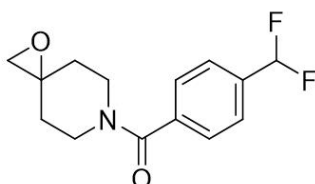
工程 2 : (4-クロロ-2-メチルフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (4-クロロ-2-メチルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (545 mg、2.18 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を 0℃ および m-C P B A (<77% w/w) (587 mg、2.62 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を使用する一般的な手順 2 で、20 時間、r t の後、表題化合物 (554 mg、95%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 1.04$ 分, $m/z = 266, 268 [M+H]^+$.

20

【0258】

エポキシド 25 : (4-(ジフルオロメチル)フェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 4 4】



工程 1 : (4-(ジフルオロメチル)フェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (372 mg、2.78 mmol)、4-(ジフルオロメチル)安息香酸 (479 mg、2.78 mmol)、HATU (1.06 g、2.78 mmol)、DIP E A (1.45 mL、8.35 mmol) および DCM (20 mL) を使用する一般的な手順 1 で、20 時間後、表題化合物 (595 mg、85%) を白色固体として得た。LCMS (方法 A) : $R_T = 1.20$ 分, $m/z = 252 [M+H]^+$.

30

【0259】

工程 2 : (4-(ジフルオロメチル)フェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (4-(ジフルオロメチル)フェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (595 mg、2.37 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を 0℃ および m-C P B A (<77% w/w) (637 mg、2.84 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を使用する一般的な手順 2 で、20 時間、r t の後、表題化合物 (581 mg、91%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 0.91$ 分, $m/z = 268 [M+H]^+$.

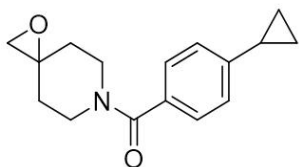
40

【0260】

エポキシド 26 : (4-シクロプロピルフェニル)(1-オキサー-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 4 5】



工程 1 : (4-シクロプロピルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(1.00 g、7.49 mmol)、4-シクロプロピル安息香酸(1.26 g、7.77 mmol)、HATU(2.85 g、7.49 mmol)、DIPEA(3.91 mL、22.5 mmol)およびDMF(12 mL)を使用する一般的手順 1 で、20 時間後、表題化合物(1.33 g、71%)を淡黄色油状物として得た。LCMS (方法 C): $R_T = 1.26$ 分, $m/z = 242 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.45 (br. s, 2H), 2.25 (br. s, 4H), 1.91 (tt, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.81 - 0.61 (m, 2H).

10

【0261】

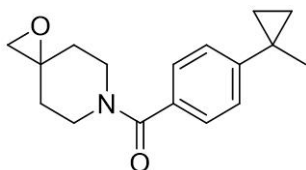
工程 2 : (4-シクロプロピルフェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (4-シクロプロピルフェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(1.33 g、5.52 mmol)のDCM(50 mL)溶液を0℃およびm-CrBA(<70% w/w)(1.50 g、6.08 mmol)のDCM(50 mL)溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物(653 mg、46%)を淡黄色油状物として得た。LCMS (方法 C): $R_T = 1.21$ 分, $m/z = 258 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.35 - 4.07 (m, 1H), 3.81 - 3.45 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.07 - 1.76 (m, 3H), 1.53 - 1.32 (m, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H), 0.79 - 0.62 (m, 2H).

20

【0262】

エポキシド 27 : (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

【化 4 6】



工程 1 : (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩(1.63 g、12.2 mmol)、4-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸(2.16 g、12.2 mmol)、HATU(4.64 g、12.2 mmol)、DIPEA(5.10 mL、36.6 mmol)およびDMF(18 mL)を使用する一般的手順 1 で、20 時間後、表題化合物(2.31 g、74%)を淡黄色油状物として得た。LCMS (方法 C): $R_T = 1.34$ 分, $m/z = 256 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.68 (br. s, 2H), 3.49 (br. s, 2H), 2.25 (br. s, 4H), 1.41 (s, 3H), 0.99 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.63 (m, 2H).

40

【0263】

工程 2 : (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(2.31 g、9.06 mmol)のDCM(50 mL)溶液を0℃およびm-CrBA(<70% w/w)(1.50 g、6.08 mmol)のDCM(50

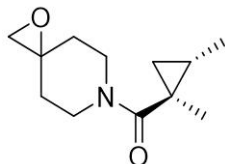
50

mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、r t の後、表題化合物 (1.19 g、49 %) を淡黄色油状物として得た。LCMS (方法 C): $R_T = 1.16$ 分, $m/z = 272$ [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.35 - 4.04 (m, 1H), 3.79 - 3.46 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.03 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 5H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.22 (br. s, 1H), 3.65 (br. s, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.89 (br. s, 2H), 1.49 (br. s, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.65 (m, 2H).

【0264】

エポキシド 28 : ((1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル) (1 - オキサー 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタノン

【化 47】



工程 1 : 4 - ニトロフェニル (1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロパン - 1 - カルボキシレート : (1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (404 mg、3.54 mmol) の DMF (10.6 mL) 溶液に、EDC (814 mg、4.25 mmol) を添加し、得られた混合物を r t で 15 分間攪拌し、その後 4 - ニトロフェノール (542 mg、3.89 mmol) および DMA P (43 mg、0.354 mmol) を添加した。得られた混合物を r t で 19 時間攪拌し、その後反応混合物を水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合併した有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、表題化合物 (633 mg、76 %) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.58 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H).

【0265】

工程 2 : ((1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル) (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) メタノン : 1 - N - b o c - 4 - メチレン - ピペリジン (796 mg、4.04 mmol) の 4 M HCl の 1, 4 - ジオキサン溶液 (3.36 mL、13.5 mmol) および DCM (2.3 mL) 中の溶液を r t で 1 時間攪拌し、その後減圧下濃縮した。得られた固体に、4 - ニトロフェニル (1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロパン - 1 - カルボキシレート (633 mg、2.69 mmol) の DMF (15.6 mL) および DIPEA (1.41 mL、8.07 mmol) 溶液を添加した。得られた混合物を r t で 90 分間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (×3) で抽出し、合併した有機層を 1 : 1 水 / 塩水 (×4) で洗浄し、相分離器を通し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (456 mg、87 %) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.12$ 分 (220 nm), $m/z = 194$ [$M+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.78 (s, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 2.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 5H), 0.19 (dd, $J = 5.4, 4.4$ Hz, 1H).

【0266】

工程 3 : ((1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル) (1 - オキサー 6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) メタノン : ((1S, 2S) - 1, 2 - ジメチルシクロプロピル) (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) メタノン (455 mg、2.35 mmol) の DCM (11.

10

20

30

40

50

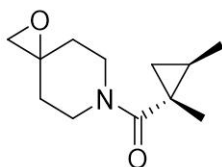
7 mL) 溶液を 0 °C および *m*-CPBA (< 77 % w/w) (633 mg、2.82 mmol) の DCM (11.7 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、*r t* の後、表題化合物 (413 mg、83 %) を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.79$ 分 (220 nm), $m/z = 210$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.84 (ddd, $J = 14.0, 9.8, 4.5$ Hz, 2H), 1.49 (ddd, $J = 5.2, 3.6, 1.3$ Hz, 1H), 1.46 (ddd, $J = 5.1, 3.8, 1.4$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 5H), 0.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【0267】

エポキシド 29 : ((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

10

【化 48】



工程 1 : 4-ニトロフェニル (1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキシレート : (1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボン酸 (598 mg、5.24 mmol) の DMF (15.7 mL) 溶液に、EDC (1.21 g、6.29 mmol) を添加し、得られた混合物を *r t* で 15 分間攪拌し、その後 4-ニトロフェノール (802 mg、5.76 mmol) および DMAP (64 mg、0.524 mmol) を添加した。得られた混合物を *r t* で 19 時間攪拌し、その後反応混合物を水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合併した有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、表題化合物 (912 mg、74 %) を淡黄色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.58 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H).

20

30

【0268】

工程 2 : ((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン : 1-*N*-boc-4-メチレン-ピペリジン (1.15 g、5.82 mmol) の 4M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (4.85 mL、19.4 mmol) および DCM (3.7 mL) 溶液を *r t* で 1 時間攪拌し、その後減圧下濃縮した。得られた固体に、4-ニトロフェニル (1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキシレート (912 mg、3.88 mmol) の DMF (22.5 mL) および DIPEA (2.03 mL、11.6 mmol) 溶液を添加した。得られた混合物を *r t* で 90 分間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (×3) で抽出し、合併した有機層を 1 : 1 水 / 塩水 (×4) で洗浄し、相分離器を通し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (722 mg、96 %) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.12$ 分 (220 nm), $m/z = 194$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.78 (s, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 2.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 5H), 0.19 (dd, $J = 5.4, 4.4$ Hz, 1H).

40

【0269】

工程 3 : ((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : ((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (722 mg、3.74 mmol) の DCM (18.7 mL) 溶液を 0 °C および *m*-CPBA (< 77 % w/w) (1.00 g、4.48 mmol) の D

50

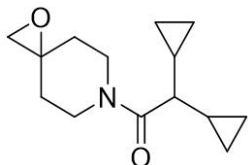
CM (18.7 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物 (618 mg、79%) を粘性無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.79$ 分 (220 nm), $m/z = 210 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.84 (ddd, $J = 14.0, 9.8, 4.5$ Hz, 2H), 1.49 (ddd, $J = 5.2, 3.6, 1.3$ Hz, 1H), 1.46 (ddd, $J = 5.1, 3.8, 1.4$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 5H), 0.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【0270】

エポキシド 30: 2,2-ジシクロプロピル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)エタン-1-オン

10

【化 49】



工程 1: 2,2-ジシクロプロピル-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)エタン-1-オン: 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (159 mg、1.19 mmol)、2,2-ジシクロプロピル酢酸 (167 mg、1.19 mmol)、HATU (452 mg、1.19 mmol)、DIPEA (0.622 mL、3.57 mmol) および DCM (21 mL) を使用する一般的手順 1 で、19 時間後、表題化合物 (180 mg、69%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.22$ 分, $m/z = 220 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.77 (s, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.11 (br s, 4H), 1.70 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 4H), 0.11 - 0.04 (m, 2H).

20

【0271】

工程 2: 2,2-ジシクロプロピル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)エタン-1-オン: 2,2-ジシクロプロピル-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)エタン-1-オン (180 mg、0.821 mmol) の DCM (4.1 mL) 溶液を 0°C および m-CPBA (<77% w/w) (221 mg、0.985 mmol) の DCM (4.1 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、rt の後、表題化合物 (187 mg、97%) を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.90$ 分, $m/z = 236 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 2H), 0.37 - 0.23 (m, 4H), 0.13 - 0.03 (m, 2H).

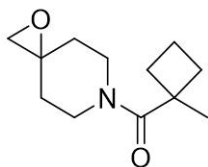
30

【0272】

エポキシド 31: (1-メチルシクロブチル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

40

【化 50】



工程 1: (1-メチルシクロブチル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン: 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (97 mg、0.726 mmol)、1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸 (83 mg、0.726 mmol)、HATU (276 mg、0.726 mmol)、DI

50

P E A (0.379 mL、2.18 mmol) および D C M (7.2 mL) を使用する一般的手順 1 で、1 時間後、表題化合物 (131 mg、93%) を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.76 (s, 2H), 3.54 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).

【0273】

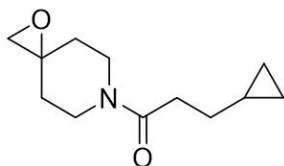
工程 2 : (1-メチルシクロブチル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン : (1-メチルシクロブチル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン (129 mg、0.667 mmol) の D C M (3.5 mL) 溶液を 0℃ および m-CPBA (< 77% w/w) (179 mg、0.801 mmol) の D C M (3.5 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、22.5 時間、r t の後、表題化合物 (133 mg、95%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.36 (s, 3H).

10

【0274】

エポキシド 32 : 3-シクロプロピル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)プロパン-1-オン

【化 51】



20

工程 1 : 3-シクロプロピル-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン : 4-メチレンピペリジン塩酸塩 (356 mg、2.66 mmol)、3-シクロプロピルプロパン酸 (304 mg、2.66 mmol)、H A T U (1.01 g、2.66 mmol)、D I P E A (1.39 mL、7.99 mmol) および D C M (20 mL) を使用する一般的手順 1 で、19 時間後、表題化合物 (269 mg、52%) を無色ガム状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.79 - 4.76 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 16.3, 5.9 Hz, 4H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 1H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H).

30

【0275】

工程 2 : 3-シクロプロピル-1-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)プロパン-1-オン : 3-シクロプロピル-1-(4-メチレンピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン (269 mg、1.39 mmol) の D C M (6 mL) 溶液を 0℃ および m-CPBA (< 77% w/w) (374 mg、1.67 mmol) の D C M (6 mL) 溶液を使用する一般的手順 2 で、20 時間、r t の後、表題化合物 (200 mg、68%) を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 13.5, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J = 13.4, 9.9, 3.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 2H), 0.12 - 0.03 (m, 2H).

40

【0276】

エポキシド 33 : r a c - ((1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン

50

【化 5 2】



工程 1: *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-(ジメトキシメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシラート: エチル 2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエート (6.67 mL, 31.1 mmol) および 2-(ジメトキシメチル)オキシラン (5.00 g, 42.3 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (60 mL) 溶液に、 -78°C で、*n*-ブチルリチウム (2.4 M ヘキサン溶液、13 mL, 0.0311 mol) を滴下した。反応混合物を *rt* に温め、さらに 15 分間攪拌した。反応混合物をオートクレーブ加圧容器に移し、 145°C で 18 時間加熱した。*rt* に冷却後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) でクエンチし、生成物を MTBE (3 × 200 mL) で抽出した。合併した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物 (6.80 g, 108%) を淡黄色油状物として得た。この物質をさらに精製することなく次工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 1.84 (dt, $J = 9.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.41 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 - 1.11 (m, 3H), 0.74 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 1H).

10

20

【0277】

工程 2: *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-ホルミル-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシラート: 粗製 *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-(ジメトキシメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシラート (6.80 g, 31.1 mmol) の THF (100 mL) および水 (32 mL) 溶液に、濃塩酸水溶液 (8 mL) を添加した。得られた混合物を *rt* で 2 時間攪拌し、その後揮発物を減圧下除去した。残渣を塩水 (200 mL) で希釈し、生成物を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合併した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物 (4.60 g, 94% (2 工程)) を黄色油状物として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 1.72 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

30

【0278】

工程 3: *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシラート: 攪拌中の粗製 *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-ホルミル-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシラート (4.60 g, 29.5 mmol) の DCM (80 mL) 溶液に、 0°C で、三フッ化モルホリノ硫黄 (7.65 g, 43.7 mmol) を添加した。反応物を *rt* で 19 時間攪拌し、その後激しく攪拌している飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と氷塊の混合物にゆっくり注加した。氷が溶けたら、得られた混合物を分液漏斗に移し、層を分離し、水層をさらに DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合併した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物 (5.14 g, 97%) を黄色油状物として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.60 (td, $J = 55.9, 6.1$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 1H). ^{19}F NMR (プロトンデカップリング, 376 MHz, クロロホルム-*d*) δ -109.20 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 289.2$ Hz), -113.89 (d, $^2J_{\text{F-F}} = 289.2$ Hz).

40

【0279】

工程 4: *rac*-(1*R*, 2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸: 攪拌中の *rac*-エチル (1*R*, 2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-

50

メチルシクロプロパン-1-カルボキシレート(5.14 g、28.8 mmol)のMeOH(40 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(2.62 g、0.0655 mmol)の水(10 mL)溶液を添加した。得られた混合物をrtで19時間攪拌し、その後揮発物を減圧下除去した。残渣を水(100 mL)で希釈し、混合物を濃塩酸水溶液の添加によりpH 3~4に酸性化し、その後生成物をDCM(3×50 mL)で抽出した。合併した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、2~5% THFのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物(1.77 g、40%)を淡灰色結晶固体として得た。¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 11.38 (br. s, 1H), 5.63 (td, J = 55.8, 5.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 1H). ¹⁹F NMR (プロトンはデカップリング, 376 MHz, クロロホルム-d) δ -109.84 (d, J = 289.7 Hz), -114.24 (d, J = 289.7 Hz)。生成物を、NOE試験に基づきrac-(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸として同定した。

10

【0280】

工程5: rac-((1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン: 攪拌中のrac-(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸(751 mg、5.00 mmol)およびDMF(19.36 μL、0.250 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、0℃で、窒素雰囲気下、塩化オキサリル(2 MのDCM溶液、3.00 mL、6.00 mmol)を滴下した。反応混合物をrtに温め、さらに2時間攪拌し、その後シリンジを介して、攪拌中の4-メチレンピペリジン塩酸塩(802 mg、6.00 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、窒素雰囲気下に添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(2.09 mL、15.0 mmol)を滴下した。添加完了後、氷浴を外し、反応混合物をrtで1時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60 mL)を添加した。得られた混合物を相分離器を使用してDCM(3×20 mL)で抽出し、合併した有機層を減圧下濃縮して、表題化合物(1.25 g、109%)を黄色油状物として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5.94 (ddd, J = 56.2, 54.5, 7.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 2H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 2.26 - 2.07 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 0.95 - 0.91 (m, 1H).

20

【0281】

工程6: rac-((1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロピル)(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノン: 粗製rac-((1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロピル)(4-メチレンピペリジン-1-イル)メタノン(1.25 g、5.00 mmol)のDCM(25 mL)溶液をrtおよびm-CPBA(<77% w/w)(1.46 g、6.50 mmol)のDCM(25 mL)溶液を使用する一般的手順2で、19時間、rtの後、表題化合物(1.16 g、94%(2工程))を黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5.94 (ddd, J = 56.2, 54.6, 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.63 (m, 2H), 3.53 (br. s, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 1H).

30

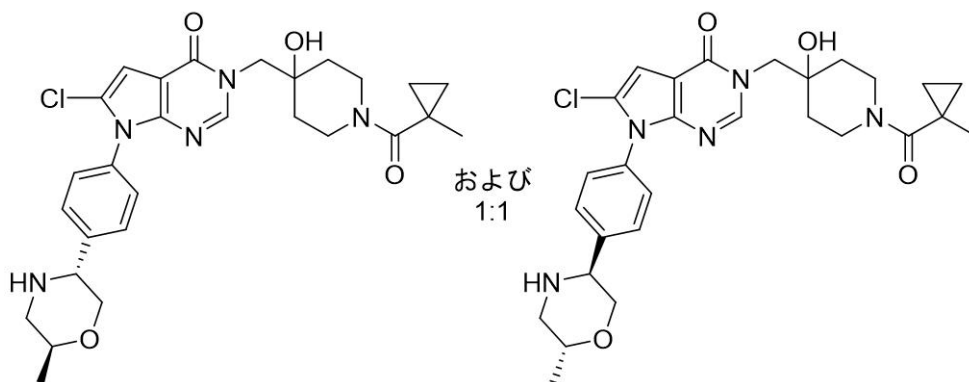
40

【0282】

実施例1: rac-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R, 6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 5 3】



10

工程 1 : $\text{rac}-(2R,5S)-5-(4\text{-ブロモフェニル})-2\text{-メチルモルホリン}$: 4-ブロモベンズアルデヒド (1.85 g、10.0 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-1-アミン (3.78 g、10.0 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.62 g、10 mmol)、2,6-ジメチルピリジン (1.07 g、10.0 mmol)、 HFIP (40 mL)、4 Å モレキュラー・シーブ (約 1 g) および DCM (160 mL) を使用する一般的な手順 8 により、表題化合物 (1 g、39%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 3.65 (ddd, $J = 10.2, 6.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 11.6, 10.1$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

20

【 0 2 8 3 】

工程 2 : r a c - t e r t - ブチル (2 R , 5 S) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシラート : r a c - (2 R , 5 S) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルモルホリン (1 g 、 3.90 mmol) および B o c ₂ O (1.02 g 、 4.68 mmol) を使用する一般の手順 9 により、表題化合物 (1.39 g 、 定量的) を得た。LCMS (方法 C) , R_T = 1.47 分, m/z = 256, 258 [M - B o c + H] ⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

【 0 2 8 4 】

工程 3 : rac-tert-ブチル (2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: rac-tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-ブromoフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (600 mg、1.68 mmol)、B₂Pi n₂ (642 mg、2.53 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (143 mg、0.168 mmol)、KOAc (496 mg、5.05 mmol) および 1,4-ジオキサン (17 mL) を使用する一般的な手順 3 (ワークアップ A) で、120 °C (マイクロ波照射) で 30 分間攪拌後、表題化合物 (648 mg、95 %) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 A): R_T = 1.97 分、m/z = 404 [M+H]⁺.

40

【 0 2 8 5 】

工程 4: rac-tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カル
ボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (80 mg、0.4
26 mmol)、rac-tert-ブチル (2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4,4,5
5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4
-カルボキシラート (343 mg、0.851 mmol)、酢酸銅(II) (155 mg、0.851 m
mol)、1,10-フェナントリン (153 mg、0.851 mmol)、ホウ酸 (105 mg、
1.70 mmol) および DMF (8 mL) を使用する一般的な手順 4 (ワークアップ A) で、3 日

50

後、表題化合物(98 mg、49%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.90$ 分, $m/z = 463, 465 [M+H]^+$.

【0286】

工程5: *rac*-tert-ブチル(2*R*,5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート:*rac*-tert-ブチル(2*R*,5*S*)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(98 mg、0.212 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4*M*、1.06 mL、4.23 mmol)および1,4-ジオキサン(1.1 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃で、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物(95 mg、定量的)を黄色油状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.22$ 分, $m/z = 445 [M+H]^+$.

10

【0287】

工程6: *rac*-tert-ブチル(2*R*,5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート:*rac*-tert-ブチル(2*R*,5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(94 mg、0.211 mmol)、エポキシド1(42 mg、0.211 mmol)、Cs₂CO₃(207 mg、0.634 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(31 mg、22%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.42$ 分, $m/z = 640, 642 [M+H]^+$.

20

【0288】

工程7: *rac*-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*,6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン:*rac*-tert-ブチル(2*R*,5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(31 mg、0.0484 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(14 mg、53%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.96 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.59 - 1.36 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.55 - 0.49 (m, 2H).

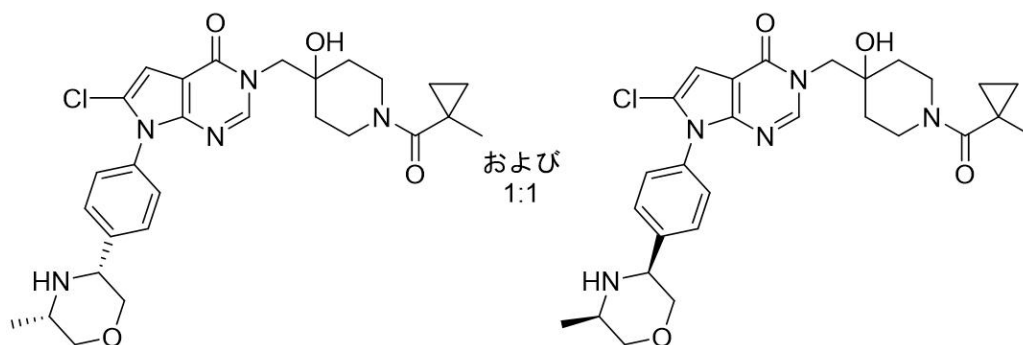
30

40

【0289】

実施例2: *rac*-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*,5*S*)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

【化 5 4】



10

工程 1: *rac*-(3*R*,5*S*)-3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン: 4-ブロモベンズアルデヒド(2.83 g、15.3 mmol)、1-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-2-アミン(5.78 g、15.3 mmol)、Cu(OTf)₂(5.51 g、15.3 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.63 g、15.3 mmol)、HFIP(61 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1.5 g)およびDCM(243 mL)を使用する一般の手順 8 により、表題化合物(737 mg、19%)を得た。LCMS (方法 C): *R*_T = 0.68 分, *m/z* = 256, 258 [M+H]⁺.

【0290】

工程 2: *rac*-tert-ブチル (3*R*,5*S*)-3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: *rac*-(3*R*,5*S*)-3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン(737 mg、2.88 mmol)およびBoc₂O(754 mg、3.45 mmol)を使用する一般の手順 9 により、表題化合物(820 mg、80%)を得た。LCMS (方法 C), *R*_T = 1.50 分, 256, 258 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.11 (dt, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

20

【0291】

工程 3: *rac*-tert-ブチル (3*R*,5*S*)-3-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: *rac*-tert-ブチル (3*R*,5*S*)-3-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(600 mg、1.68 mmol)、B₂Pi_n₂(642 mg、2.53 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(143 mg、0.168 mmol)、KOAc(496 mg、5.05 mmol)および1,4-ジオキサン(17 mL)を使用する一般の手順 3 (ワークアップ A)で、120 °C(マイクロ波照射)で60分間攪拌後、表題化合物(588 mg、86%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): *R*_T = 1.74 分, *m/z* = 304 [M-Boc+H]⁺.

30

【0292】

工程 4: *rac*-tert-ブチル (3*R*,5*S*)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(548 mg、2.91 mmol)、*rac*-tert-ブチル (3*R*,5*S*)-3-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(1.76 mg、4.37 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(1.69 g、5.83 mmol)、1,10-フェナントロリン(1.05 g、5.83 mmol)、ホウ酸(721 mg、11.7 mmol)およびDMF(55 mL)を使用する一般の手順 4 (ワークアップ A)で、3日後、表題化合物(882 mg、65%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): *R*_T = 1.69 分, *m/z* = 463, 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.62 (s, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.74

40

50

(s, 1H), 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12.3, 1.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

【0293】

工程5: rac-tert-ブチル (3R, 5S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: rac-tert-ブチル (3R, 5S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (145 mg、0.313 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (2 M、2.35 mL、4.69 mmol) および 1,4-ジオキサン (2.5 mL) を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、表題化合物 (140 mg、定量的) を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.22$ 分, $m/z = 445, 446 [M+H]^+$.

10

【0294】

工程6: rac-tert-ブチル (3R, 5S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: rac-tert-ブチル (3R, 5S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (140 mg、0.315 mmol)、エポキシド1 (62 mg、0.315 mmol)、 Cs_2CO_3 (205 mg、0.629 mmol) および DMF (2.5 mL) を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物 (120 mg、59%) を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.33$ 分, $m/z = 584, 586 [M-ブテン+H]^+$, 540, 542 $[M-Boc+H]^+$.

20

【0295】

工程7: rac-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R, 5S)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: rac-tert-ブチル (3R, 5S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (10 mg、0.0156 mmol)、TFA (0.25 mL) および DCM (0.5 mL) を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物 (7.1 mg、78%) を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.68$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (dt, J = 13.0, 4.6 Hz, 3H), 3.75 (dd, J = 36.0, 10.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.50 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.96 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.77 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.53 - 0.50 (m, 2H).

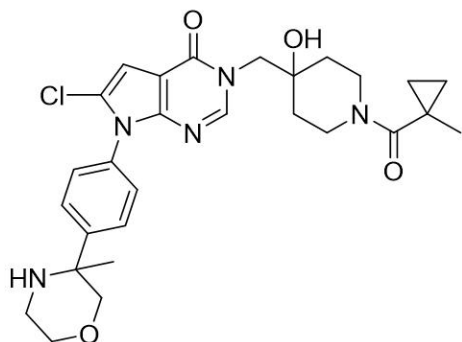
30

【0296】

実施例3: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(3-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 5 5】



10

工程 1 : N-(2-(4-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-クロロアセトアミド : 2-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール塩酸塩 (7.25 g、27.2 mmol) の DCM 懸濁液に、トリエチルアミン (7.96 ml、57.1 mmol) を添加した。得られた溶液を -30 °C に冷却し、クロロアセチルクロライド (2.16 ml、27.2 mmol) を滴下した。得られた混合物を r t で一夜攪拌し、その後水で希釈した。得られた相を分離し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (5.00 g、60 %) を得た。LCMS (方法 C) : $R_T = 1.12$ 分, $m/z = 306, 308 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (br. s, 1H), 4.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.45 (br. s, 1H), 1.68 (s, 3H).

20

【0297】

工程 2 : 5-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン-3-オン : N-(2-(4-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-クロロアセトアミド (5.00 g、16.3 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、0 °C で、水素化ナトリウム (鉱油中 55 % 分散、1.53 g、35.1 mmol) を添加した。得られた混合物を r t で 18 時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) を添加し、混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (3.35 g、76 %) を得た。LCMS (方法 C) : $R_T = 1.11$ 分, $m/z = 270, 272 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.78 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.84 (br. s, 1H).

30

【0298】

工程 3 : 3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルモルホリン : 5-(4-ブロモフェニル)-5-メチルモルホリン-3-オン (3.35 g、12.4 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、0 °C で、窒素雰囲気下、ボランジメチルスルフィド錯体 (5.88 mL、62.0 mmol) を添加した。得られた混合物を r t に温め、さらに 16 時間攪拌した。過剰のボランをクエンチするため、MeOH (120 mL) を滴下し、得られた混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。r t に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、5 % 塩酸水溶液を残渣に添加した。得られた pH 1 の混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出して、副生成物を除去した。水層の pH を Na_2CO_3 の添加により pH 10 に調節し、その後生成物を EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物 (700 mg、22 %) を得た。LCMS (方法 C) : $R_T = 1.36$ 分, $m/z = 256, 258 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.67 (br. s, 1H), 1.34 (s, 3H).

40

【0299】

50

工程4: *tert*-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルモルホリン(700 mg、2.73 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.457 mL、3.28 mmol)、 Boc_2O (0.691 mL、3.01 mmol)およびDMAP(c.a.)を添加した。得られた溶液をrtで16時間攪拌し、その後 Boc_2O (0.457 mL、3.28 mmol)を添加した。出発物質の消費後、トリフルオロエタノール(0.43 mL)を添加して、過剰の Boc_2O を分解した。5時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(800 mg、82%)を得た。LCMS(方法C): $R_T = 1.61$ 分, $m/z = 300, 302$ [M-ブテン+H] $^+$. ^1H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

10

【0300】

工程5: *tert*-ブチル 3-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(180 mg、0.505 mmol)、 B_2Pin_2 (192 mg、0.758 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43 mg、0.0505 mmol)、 KOAc (149 mg、1.52 mmol)および1,4-ジオキサン(4 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)により、120°C(マイクロ波照射)で30分間攪拌後、表題化合物(171 mg、84%)を黄色油状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.97$ 分, $m/z = 404, 406$ [M+H] $^+$.

20

【0301】

工程6: *tert*-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(40 mg、0.213 mmol)、*tert*-ブチル 3-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(171 mg、0.426 mmol)、酢酸銅(II)(77.3 mg、0.426 mmol)、1,10-フェナントロリン(76.7 mg、0.426 mmol)、ホウ酸(78.9 mg、1.28 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)に従い、3日後、表題化合物(32 mg、32%)を無色フィルム状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.65$ 分, $m/z = 463, 465$ [M+H] $^+$.

30

【0302】

工程4: *tert*-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(32.0 mg、0.0691 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(2 M、0.52 mL、1.04 mmol)および1,4-ジオキサン(1 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100°Cの後、表題化合物(31 mg、定量的)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.19$ 分, $m/z = 445, 447$ [M+H] $^+$.

【0303】

工程7: *tert*-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(31 mg、0.0697 mmol)、エポキシド1(13.6 mg、0.0697 mmol)、 Cs_2CO_3 (45 mg、0.139 mmol)およびDMF(0.7 mL)を使用する一般的手順6で、3日間、80°Cの後、表題化合物(25.4 mg、56%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.30$ 分, $m/z = 584, 586$ [M-ブテン+H] $^+$; 540, 542 [M-Boc+H] $^+$.

40

50

【0304】

工程8：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(3-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(25 mg、0.0391 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(1 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(11.3 mg、51%)を灰白色固体として得た。LCMS (方法B)： $R_T = 0.674$ 分、 $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (dt, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.16 (br. s, 2H), 2.71 (dd, $J = 53.7, 7.1$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.77 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H), 0.53 - 0.50 (m, 2H).

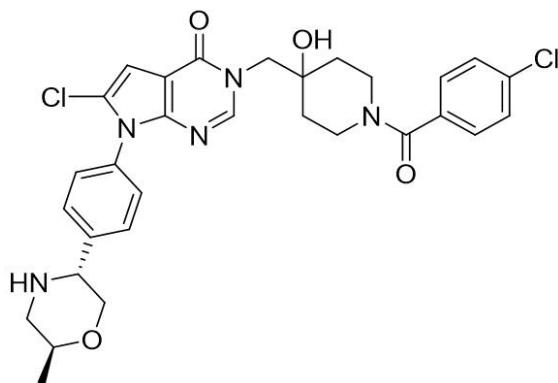
10

【0305】

実施例4：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化56】



30

工程1：(2S,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン：4-ブロモベンズアルデヒド(1.85 g、10.0 mmol)、(S)-2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239に概説の手順に従い、(S)-1-アミノプロパン-2-オールから出発して製造)(3.78 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.37 g、53%)を得た。LCMS (方法C)： $R_T = 0.63$ 分、 $m/z = 256, 258 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.66 (td, $J = 7.4, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

40

【0306】

工程2：tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート：(2S,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン(1.37 g、5.37 mmol)およびBoc₂O(1.4 g、6.42 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(1.7 g、89%)を得た。LCMS (方法C)： $R_T = 1.32$ 分、 $m/z = 256, 258 [M-Boc+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ

50

7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 12.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). キラル純度(方法B): $R_T = 1.132$ 分, $> 98\%$ ee.

【0307】

工程3: tert-ブチル (2S, 5R)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-ブromoフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (2g、5.61 mmol)、 B_2Pin_2 (2.14 g、8.42 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (475 mg、0.561 mmol)、KOAc (1.65 g、16.8 mmol) および 1,4-ジオキサン (55 mL) を使用する一般的手順3 (ワークアップA) で、 $100^\circ C$ (熱的) で2時間攪拌後、表題化合物 (2.10 g、92%) を薄黄色油状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.71$ 分, $m/z = 304$ [M-Boc+H] $^+$.

10

【0308】

工程4: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (652 mg、3.48 mmol)、tert-ブチル (2S, 5R)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (2.10 g、5.20 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物 (2.01 g、6.94 mmol)、1,10-フェナントリン (1.25 g、6.94 mmol)、ホウ酸 (858 mg、13.9 mmol) および DMF (65 mL) を使用する一般的手順4 (ワークアップA) で、24時間、 $75 \sim 80^\circ C$ の後、表題化合物 (1.07 g、66%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.68$ 分, $m/z = 463, 465$ [M+H] $^+$.

20

【0309】

工程5: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (1.07 g、2.30 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、17.2 mL、69.0 mmol) および 1,4-ジオキサン (17.3 mL) を使用する一般的手順5で、18時間、 $100^\circ C$ で1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物 (1.08 g、 $> 100\%$) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.30$ 分, $m/z = 445, 447$ [M+H] $^+$.

30

【0310】

工程6: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (442 mg、0.994 mmol)、エポキシド2 (375 mg、1.49 mmol)、 Cs_2CO_3 (971 mg、2.98 mmol) および DMF (10 mL) を使用する一般的手順6で、18時間、 $80^\circ C$ の後、表題化合物 (498 mg、72%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 640, 642$ [M-ブテン+H] $^+$.

40

【0311】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル

50

(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(498 mg、0.715 mmol)、TFA(5 mL)およびDCM(10 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(385 mg、90%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.83$ 分, $m/z = 596, 598 [M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.77 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.25 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). キラル純度(方法C): $R_T = 2.98$ 分, 99.8% ee.

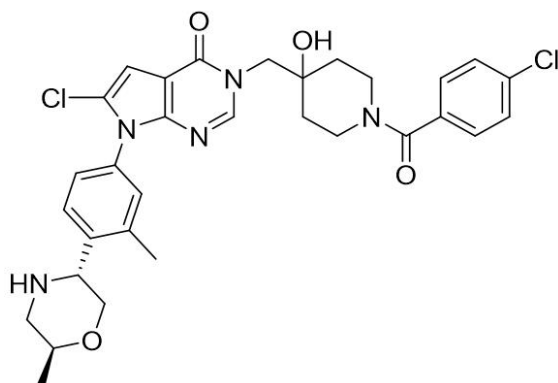
10

【0312】

実施例5: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((3-メチル-4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化57】

20



工程1: (2S,5R)-5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン: 4-ブromo-2-メチルベンズアルデヒド(1.99 g、10.0 mmol)、(S)-2-((トリブチルスタニル)メトキシ)プロパン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239に概説の手順に従い、(S)-1-アミノプロパン-2-オールから出発して製造)(3.78 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.45 g、53%)を得た。LCMS(方法C): $R_T = 0.63$ 分, $m/z = 270, 272 [M+H]^+$.

【0313】

30

工程2: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: (2S,5R)-5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン(1.45 g、5.37 mmol)およびBoc₂O(1.4 g、6.42 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(1.77 g、89%)を得た。LCMS(方法C、5分 勾配): $R_T = 3.54$ 分, $m/z = 270, 272 [M-Boc+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.36 - 7.12 (m, 3H), 4.72 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 7.2, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 12.3, 8.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H). キラル純度(方法D): $R_T = 5.371$ 分, > 98% ee.

40

【0314】

工程3: tert-ブチル(2S,5R)-2-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,

50

5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(600mg、1.62mmol)、 B_2Pin_2 (617mg、2.43mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (137mg、0.162mmol)、 $KOAc$ (477mg、4.86mmol)および1,4-ジオキサン(17mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、120℃(マイクロ波照射)で30分間攪拌後、表題化合物(432mg、63%)を淡黄色油状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.83$ 分, $m/z = 318 [M-Boc+H]^+$.

【0315】

工程4: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン(97mg、0.516mmol)、*tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-2-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(431mg、1.03mmol)、酢酸銅(II)(187mg、1.03mmol)、1,10-フェナントリン(186mg、1.03mmol)、ホウ酸(128mg、2.06mmol)およびDMF(10mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、6日間、50℃の後、表題化合物(107mg、43%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.76$ 分, $m/z = 477, 479 [M+H]^+$.

【0316】

工程5: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(107mg、0.224mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4*M*、1.12mL、4.48mmol)および1,4-ジオキサン(1.12mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃で、 $AcOH$ を使用して酸性化後、表題化合物(104mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.28$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$.

【0317】

工程6: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(52mg、0.113mmol)、エポキシド2(42.8mg、0.170mmol)、 Cs_2CO_3 (111mg、0.340mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(33mg、41%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.55$ 分, $m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]^+$.

【0318】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*R*,6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*,5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(33mg、0.0464mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(26mg、91%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.87$ 分, $m/z = 610, 612 [M+H]^+$.

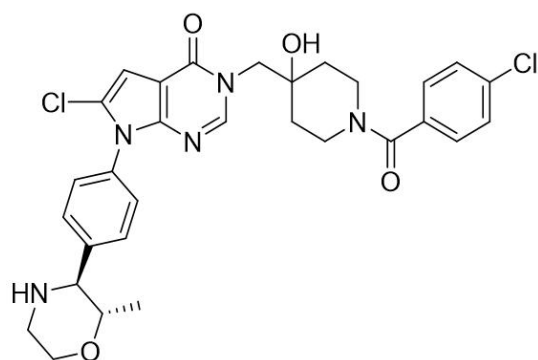
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.29 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【0319】

実施例6：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2S,3S)-2-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

【化58】



20

工程1：4-(tert-ブチル)3-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキサソインドリン-2-イル)(2S,3R)-2-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート：(2S,3R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルモルホリン-3-カルボン酸(1.11g、4.54mmol)、4,5,6,7-テトラクロロ-2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(1.37g、4.54mmol)、EDC(1.04g、5.45mmol)およびDMAP(55mg、0.454mmol)を使用する一般的な手順11により、表題化合物(1.10g、46%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.60 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 12H).

30

【0320】

工程2：tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート：4-(tert-ブチル)3-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキサソインドリン-2-イル)(2S,3R)-2-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート(363mg、0.687mmol)、(4-ブロモフェニル)ボロン酸(414mg、2.06mmol)に、100mL RBF中、窒素下で、1,4-ジオキササン(26mL)を添加した。反応混合物を75℃(内部温度)に加熱し、その後トリエチルアミン(958μL、6.87mmol)およびNiCl₂・6H₂O：バソフェナントロリン錯体のDMF溶液(0.05M、2.6mL、0.130mmol(Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 9676-9679))を逐次的に添加した。得られた混合物を75℃で一夜攪拌した。rに冷却後、反応混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(103mg、42%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.61分, m/z = 256, 258 [M-Boc+H]⁺.

40

【0321】

工程3：tert-ブチル(2S,3S)-2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(243mg、0.682mmol)、B₂Pin₂(346mg、1.

50

36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(58 mg、0.0682 mmol)、KOAc(201 mg、2.046 mmol)および1,4-ジオキサン(7 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、120℃(マイクロ波照射)で30分間攪拌後、表題化合物(133 mg、48%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.73分, m/z = 304 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 4.68 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.97 (td, J = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
【0322】

工程4: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(62 mg、0.330 mmol)、tert-ブチル(2S,3S)-2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(133 mg、0.330 mmol)、酢酸銅(II)(120 mg、0.660 mmol)、1,10-フェナントリン(119 mg、0.660 mmol)、ホウ酸(82 mg、1.32 mmol)およびDMF(6.2 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、5日間、50℃の後、表題化合物(40 mg、26%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.68分, m/z = 463, 465 [M+H]⁺.
【0323】

工程5: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(40 mg、0.0863 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.43 mL、1.73 mmol)および1,4-ジオキサン(0.43 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃で、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物(38 mg、98%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.22分, m/z = 445, 447 [M+H]⁺.
【0324】

工程6: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(39 mg、0.0877 mmol)、エポキシド2(33.1 mg、0.132 mmol)、Cs₂CO₃(85.7 mg、0.263 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(14 mg、22%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.48分, m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]⁺.
【0325】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2S,3S)-2-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,3S)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(14 mg、0.0201 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(11 mg、91%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): R_T = 0.85分, m/z = 596, 598 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DM

10

20

30

40

50

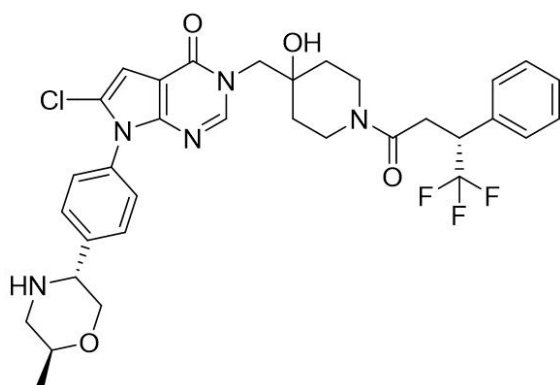
SO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 (dq, J = 8.6, 6.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0326】

実施例 7 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

【化59】



20

工程 1 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (41 mg、0.0922 mmol)、エポキシド 3 (43.3 mg、0.138 mmol)、Cs₂CO₃ (90.1 mg、0.277 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (15 mg、21%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.58 分, m/z = 702, 704 [M-ブテン+H]⁺.

30

【0327】

工程 2 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン :

tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (15 mg、0.0198 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (12 mg、92%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 0.89 分, m/z = 658, 660 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 7H), 6.79 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 4.88 (s, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.68 (m, 6H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 3H), 3.01 - 2.78 (m, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 1.68 - 1.16 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

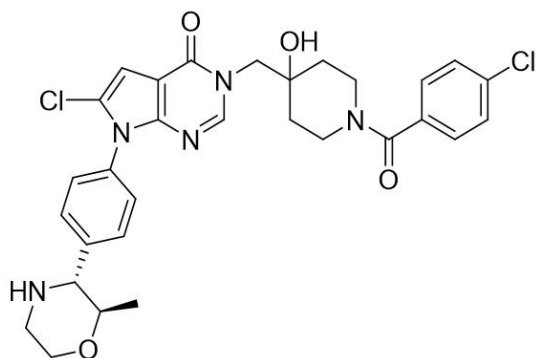
40

【0328】

50

実施例 8：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2R,3R)-2-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 0】



工程 1：4-(tert-ブチル)3-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(2R,3S)-2-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート：(2R,3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルモルホリン-3-カルボン酸(581 mg、2.37 mmol)、4,5,6,7-テトラクロロ-2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(713 mg、2.37 mmol)、EDC(546 mg、2.84 mmol)およびDMAP(29 mg、0.237 mmol)を使用する一般的な手順 11 により、表題化合物(513 mg、41%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.60 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 12H).

【0329】

工程 2：tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート：4-(tert-ブチル)3-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(2R,3S)-2-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート(513 mg、0.971 mmol)、(4-ブロモフェニル)ボロン酸(585 mg、2.91 mmol)に、100 mL RBF 中、窒素下で、1,4-ジオキサン(37 mL)を添加した。反応混合物を 75 °C (内部温度) に加熱し、その後トリエチルアミン(1.35 mL、9.71 mmol)および NiCl₂・6H₂O：バソフェナントロリン錯体の DMF 溶液(0.05 M、3.7 mL、0.185 mmol、(Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 9676-9679))を逐次的に添加した。得られた混合物を 75 °C で一夜攪拌した。rt に冷却後、反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(118 mg、34%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 1.61 分, m/z = 256, 258 [M-Boc+H]⁺.

【0330】

工程 3：tert-ブチル(2R,3R)-2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(118 mg、0.331 mmol)、B₂Pin₂(168 mg、0.663 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(28.1 mg、0.0331 mmol)、KOAc(97.5 mg、0.994 mmol)および 1,4-ジオキサン(4 mL)を使用する一般的な手順 3 (ワークアップ A) で、120 °C (マイクロ波照射) で 1 時間攪拌後、表題化合物(65 mg、48%)を白色固体として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 1.76 分, m/z = 304 [M-Boc+H]⁺.

【0331】

工程 4：tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラ

ト：4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30 mg、0.160 mmol)、tert-ブチル(2R,3R)-2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(64.4 mg、0.160 mmol)、酢酸銅(II)(58 mg、0.319 mmol)、1,10-フェナントリン(57.5 mg、0.319 mmol)、ホウ酸(39.5 mg、0.638 mmol)およびDMF(3 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、6日間、50℃の後、表題化合物(24 mg、32%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.89$ 分, $m/z = 463, 465 [M+H]^+$.

【0332】

工程5: tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(24 mg、0.0518 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.39 mL、1.55 mmol)および1,4-ジオキサン(0.4 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃で、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物(24 mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.22$ 分, $m/z = 445, 447 [M+H]^+$.

【0333】

工程6: tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(24 mg、0.0539 mmol)、エポキシド2(20.4 mg、0.0809 mmol)、Cs₂CO₃(52.7 mg、0.162 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(12 mg、31%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.48$ 分, $m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]^+$.

【0334】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((2R,3R)-2-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,3R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(12 mg、0.0172 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(10 mg、97%)を灰白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.94$ 分, $m/z = 596, 598 [M+H]^+$. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.40 (dq, J = 8.7, 6.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.25 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0335】

実施例9: rac-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6R)-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

ラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.71$ 分, $m/z = 517, 519 [M+H]^+$.

【0339】

工程5: *rac*-tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボキシラート (17 mg, 0.0329 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4*M*、0.25 mL、1.00 mmol) および 1,4-ジオキサン (0.25 mL) を使用する一般の手順5で、18時間、100°Cの後、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物 (17 mg、>100%) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.33$ 分, $m/z = 499, 501 [M+H]^+$.

10

【0340】

工程6: *rac*-tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボキシラート (17 mg, 0.0341 mmol)、エポキシド2 (12.9 mg, 0.0511 mmol)、 Cs_2CO_3 (33.3 mg, 0.102 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般の手順6で、18時間、80°Cの後、表題化合物 (12 mg、46%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.55$ 分, $m/z = 694, 696 [M-ブテン+H]^+$.

20

【0341】

工程7: *rac*-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*, 6*R*)-6-(トリフルオロメチル)モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *rac*-tert-ブチル (2*R*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボキシラート (12 mg, 0.0160 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般の手順7で、フリーズドライ後、表題化合物 (7 mg、67%) を灰白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.00$ 分, $m/z = 650, 652 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 4.14 - 3.92 (m, 4H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 1H), 1.69 - 1.27 (m, 4H).

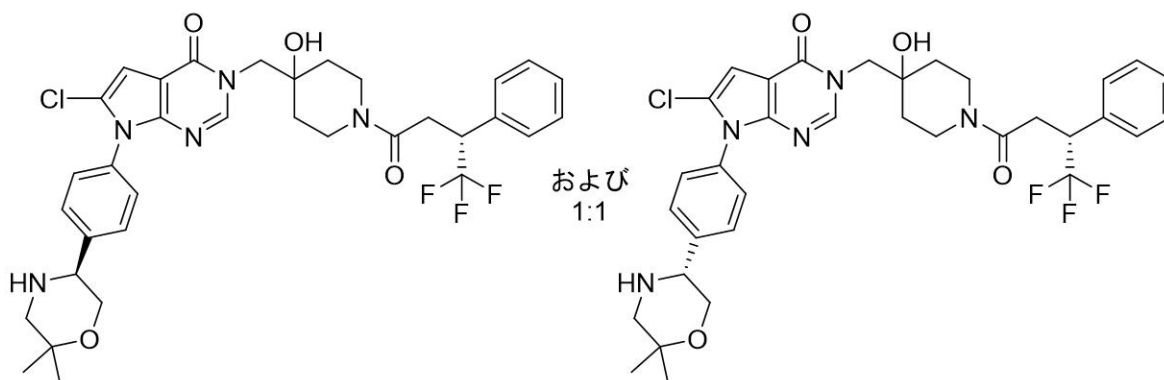
30

【0342】

実施例10: 6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン および 6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン (1:1).

40

【化 6 2】



10

工程 1 : 5-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルモルホリン : 4-ブロモベンズアルデヒド(1.85 g、10.0 mmol)、2-メチル-2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239に概説の手順に従い、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールから製造)(3.92 g、10.0 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.74 g、64%)を得た。LCMS (方法C): $R_T = 0.75$ 分, $m/z = 270, 272$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

20

【0343】

工程 2 : tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート : 5-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルモルホリン(1.74 g、6.44 mmol)および Boc_2O (1.69 g、7.73 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(2.10 g、88%)を得た。LCMS (方法C): $R_T = 1.64$ 分, $m/z = 270, 272$ $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

30

【0344】

工程 3 : tert-ブチル 2,2-ジメチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : 5-(4-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルモルホリン(1.40 g、3.78 mmol)、 B_2Pin_2 (1.44 mg、5.67 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (320 mg、0.378 mmol)、KOAc(1.11 g、11.3 mmol)および1,4-ジオキサン(36 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、100°C(熱的)で2時間攪拌後、表題化合物(1.52 g、96%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.78$ 分, $m/z = 318$ $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

40

【0345】

工程 4 : tert-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート : 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(457 mg、2.43 mmol)、tert-ブチル 2,2-ジメチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(1.52 g、3.65 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(1.41 mg、4.86 mmol)、1,10-フェナントロリン(876 mg、4.86 mmol)、ホウ酸(601 mg、9.72 mmol)およびDMF(46 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、4日間、50°Cの後、表題化合物(772 mg、66%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.74$

50

分, $m/z = 477, 479 [M+H]^+$.

【0346】

工程5: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(97 mg、0.203 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、1.52 mL、6.09 mmol)および1,4-ジオキサン(1.6 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物(94 mg、定量的)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.30$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$.

10

【0347】

工程6: *tert*-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートおよび *tert*-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(1:1): *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(47 mg、0.102 mmol)、エポキシド3(48.1 mg、0.154 mmol)、 Cs_2CO_3 (100 mg、0.307 mmol)およびDMF(3 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(27 mg、34%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.62$ 分, $m/z = 716, 718 [M-ブテン+H]^+$.

20

【0348】

工程7: 6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンおよび6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(1:1): *tert*-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートおよび *tert*-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(1:1)(27 mg、0.0350 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(23 mg、97%)を灰白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.94$ 分, $m/z = 672, 674 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.27 (m, 7H), 6.80 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.5H), 4.88 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.66 (m, 5H), 1.63 - 1.56 (m, 0.5H), 1.46 - 1.26 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 0.5H), 1.14 (s, 3H).

30

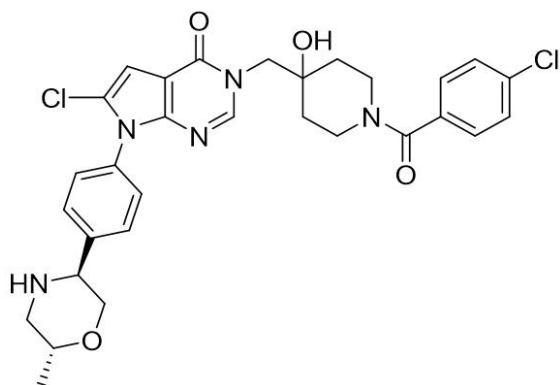
40

【0349】

実施例11: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジ

50

ン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 【化63】



10

工程1: (2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン: 4-ブロモベンズアルデヒド(1.85 g、10.0 mmol)、(R)-2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239に概説の手順に従い、(R)-1-アミノプロパン-2-オールから製造)(3.78 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.10 g、43%)を得た。LCMS (方法C): R_T = 0.81分, m/z = 256, 258 [M+H]⁺.

20

【0350】

工程2: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: (2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン(1.10 g、4.30 mmol)およびBoc₂O(1.12 g、5.15 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(1.4 g、91%)を得た。LCMS (方法C): R_T = 1.60分, m/z = 256, 258 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). キラル純度(方法B): R_T = 1.061分, > 99% ee.

30

【0351】

工程3: tert-ブチル(2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(600 mg、1.68 mmol)、B₂Pi₂(642 mg、2.53 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(143 mg、0.168 mmol)、KOAc(496 mg、5.05 mmol)および1,4-ジオキサン(16.8 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、120°C(熱的)で1時間攪拌後、表題化合物(541 mg、79%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.77分, m/z = 348 [M-ブテン+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.66 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 12H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

40

【0352】

工程4: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(127 mg、0.676 mmol

50

)、*tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-2-メチル-5-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (545 mg、1.35 mmol)、酢酸銅(II) (245 mg、1.35 mmol)、1, 10-フェナントリン (243 mg、1.35 mmol)、ホウ酸 (167 mg、2.70 mmol) および DMF (6.8 mL) を使用する一般的手順 4 (ワークアップ A) で、4 日間、50 °C の後、表題化合物 (122 mg、38 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.69$ 分, $m/z = 463, 465 [M+H]^+$.

【0353】

工程 5: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(4, 6-ジクロロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (100 mg、0.216 mmol) および水酸化ナトリウム水溶液 (2*M*、1.62 mL、3.24 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液を 100 °C で 18 時間加熱した。*rt* に冷却後、水を添加し、水相を DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮して、表題化合物 (96 mg、定量的) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.24$ 分, $m/z = 445, 447 [M+H]^+$.

【0354】

工程 6: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド 2 (27.1 mg、0.108 mmol)、 Cs_2CO_3 (64.4 mg、0.198 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (20 mg、31 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.49$ 分, $m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]^+$.

【0355】

工程 7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3, 7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (20 mg、0.0287 mmol)、TFA (0.35 mL) および DCM (0.7 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (8.5 mg、47 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.97$ 分, $m/z = 596, 598 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). キラル純度 (方法 C): $R_T = 3.96$ 分, 100% ee.

【0356】

実施例 12: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3, 7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-オン

10

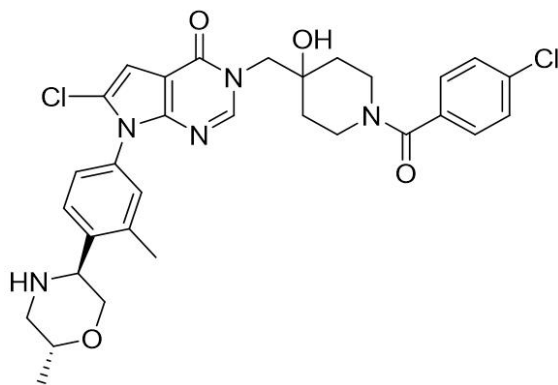
20

30

40

50

【化 6 4】



10

工程 1: (2R,5S)-5-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン
: 4-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒド(1.99 g、10.0 mmol)、(R)-2-((
トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1
236-1239に概説の手順に従い、(R)-1-アミノプロパン-2-オールから製造)(3.
78 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチル
ピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(
約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.73 g
、66%)を得た。LCMS (方法C): R_T = 0.88分, m/z = 270, 272 [M+H]⁺.

20

【0357】

工程 2: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-
メチルモルホリン-4-カルボキシレート: (2R,5S)-5-(4-ブロモ-2-メチル
フェニル)-2-メチルモルホリン(1.73 g、6.60 mmol)およびBoc₂O(1.4 g
、7.92 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(2.25 g、92%)を得た。
LCMS (方法C): R_T = 1.69分, m/z = 270, 272 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500
MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 - 7.12 (m, 3H), 4.72 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1
H), 3.92 (td, J = 7.2, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H),
3.76 (dd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.3, 8.8 Hz, 1H), 3.23 (d
d, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.19 (s,
9H). キラル純度(方法D): R_T = 4.742分, > 99% ee.

30

【0358】

工程 3: tert-ブチル (2R,5S)-2-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,
5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-
カルボキシレート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-ブロモ-2-メチルフェ
ニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(1.57 g、4.24 mmol)、B₂
Pin₂(1.62 g、6.36 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(359 mg、
0.424 mmol)、KOAc(1.25 g、12.7 mmol)および1,4-ジオキサン(42.
4 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップB)で、100°C(熱的)で65分間攪拌後、
表題化合物(1.92 g、>100%)を黄色油状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 2
.03分, m/z = 362 [M-ブテン+H]⁺.

40

【0359】

工程 4: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,
3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カル
ボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(620 mg、3.
30 mmol)、tert-ブチル (2R,5S)-2-メチル-5-(2-メチル-4-(4,
4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン
-4-カルボキシレート(1.79 g、4.29 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(1.
91 g、6.60 mmol)、1,10-フェナントロリン(1.19 g、6.60 mmol)、ホウ
酸(530 mg、8.57 mmol)およびDMF(33 mL)を使用する一般的手順4(ワークア

50

ップB)で、5日間、50℃の後、表題化合物(970mg、61%)を白色泡状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.99$ 分, $m/z = 477, 479 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.81 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.22 - 1.16 (m, 12H).

【0360】

工程5: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(968mg、2.03mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4M、5.07mL、20.3mmol)および1,4-ジオキサン(10.1mL)を使用する一般的手順5で、47時間、100℃で、2M塩酸水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(1.07g、>100%)を褐色泡状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.36$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (br. s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.80 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 12H).

【0361】

工程6: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(150mg、0.327mmol)、エポキシド2(123mg、0.490mmol)、 Cs_2CO_3 (213mg、0.654mmol)およびDMF(3.3mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(119mg、52%)を橙色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.54$ 分, $m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]^+$.

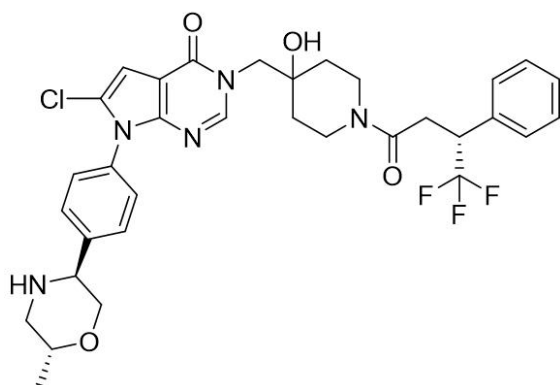
【0362】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(119mg、0.168mmol)、TFA(2mL)およびDCM(4mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(66mg、64%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.85$ 分, $m/z = 610, 612 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 21.0$ Hz, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.08 (m, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 - 1.26 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0363】

実施例 13：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 5】



工程 1：tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド 3 (33.8 mg、0.108 mmol)、Cs₂CO₃ (64.4 mg、0.198 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80℃ の後、表題化合物 (18.5 mg、27%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 1.57 分，m/z = 702, 704 [M-ブテン+H]⁺。

【0364】

工程 2：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (18.5 mg、0.0244 mmol)、TFA (0.35 mL) および DCM (0.7 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (7.4 mg、43%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 0.89 分，m/z = 658, 660 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.76 - 7.13 (m, 9H), 6.79 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 4.88 (s, 1H), 4.17 - 3.69 (m, 7H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 3H), 3.06 - 2.72 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 0.5H), 1.49 - 1.27 (m, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 0.5H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0365】

実施例 14：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

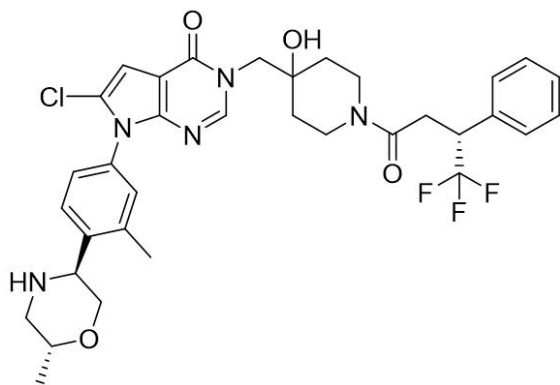
20

30

40

50

【化 6 6】



10

工程 1: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: A tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg、0.0872 mmol)、エポキシド 3 (34 mg、0.109 mmol) および DIPEA (76 μ L、0.436 mmol) の DMF (0.87 mL) 懸濁液を 100℃ で 20 時間攪拌した。rt に冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で希釈し、得られた懸濁液を ISOLUTE (登録商標) 相分離器を使用して、DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (38.6 mg、57%) を白色固体として得た。LCMS (方法 A): R_T = 1.61 分, m/z = 716, 718 [M -ブテン+H] $^+$.

20

【0366】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (38.6 mg、0.0500 mmol)、TFA (0.25 mL) および DCM (0.5 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (31.3 mg、91%) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.96 分, m/z = 672, 674 [M +H] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.11 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.58 (ddd, J = 8.9, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.67 (m, 4H), 2.58 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 0.5H), 1.45 - 1.27 (m, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 0.5H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

30

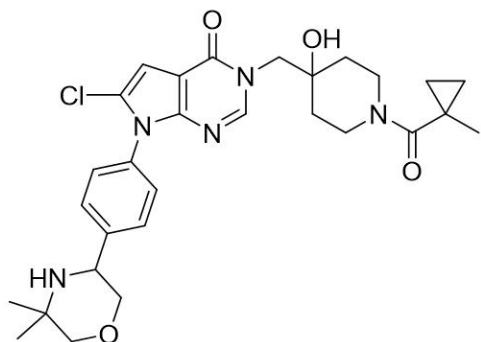
40

【0367】

実施例 15: 6-クロロ-7-(4-(5,5-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 6 7】



10

工程 1 : 5-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジメチルモルホリン : 4-ブロモベンズアルデヒド(1.85 g、10.0 mmol)、2-メチル-1-((トリブチルスタンニル)メトキシ)プロパン-2-アミン(Helv. Chim. Acta 2020, 103, e2000179)(3.92 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約 1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般的手順 8 により、表題化合物(360 mg、13%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.78 分, m/z = 270, 272 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

20

【0368】

工程 2 : tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート : 5-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジメチルモルホリン(360 mg、1.33 mmol)およびBoc₂O(580 mg、2.66 mmol)を使用する一般的手順 10 により、表題化合物(310 mg、63%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.60 分, m/z = 270, 272 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (d, J = 3.2 Hz, 12H).

30

【0369】

工程 3 : tert-ブチル 3,3-ジメチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート(310 mg、0.8372 mmol)、B₂Pi n₂(319 mg、1.26 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(70.9 mg、0.0837 mmol)、KOAc(247 mg、2.51 mmol)および1,4-ジオキサン(8.4 mL)を使用する一般的手順 3 (ワークアップ B)で、100 °C(熱的)で2時間10分間攪拌後、表題化合物(390 mg、>100%)を僅かに黄色の油状物として得た。LCMS (方法 A): R_T = 2.09 分, m/z = 418 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 11.8 Hz, 1H (HDOとシグナル重複)), 1.13-1.49 (m, 27H).

40

【0370】

工程 4 : tert-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート : 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(130 mg、0.692 mmol)、tert-ブチル 3,3-ジメチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(346 mg、0.

50

830 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(290 mg、1.38 mmol)、1,10-フェナントリン(249 mg、1.38 mmol)、ホウ酸(103 mg、1.66 mmol)およびDMF(7 mL)を使用する一般的手順4(最終処理B)で、4日間、50℃の後、表題化合物(181 mg、54%)を灰白色泡状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.77$ 分, $m/z = 477, 479 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.96 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

【0371】

工程5: tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(179 mg、0.375 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、937 μ L、3.75 mmol)および1,4-ジオキサン(1.9 mL)を使用する一般的手順5で、18時間30分間、100℃で、2 M塩酸水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(171.3 mg、99.5%)を黄色固体として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.43$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (br. s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

【0372】

工程6: tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(10 mg、0.0218 mmol)、エポキシド1(6.4 mg、0.0327 mmol)、 Cs_2CO_3 (14.2 mg、0.0436 mmol)およびDMF(0.44 mL)を使用する一般的手順6で、19時間、80℃の後、表題化合物(8 mg、56%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.55$ 分, $m/z = 654, 656 [M+H]^+$.

【0373】

工程7: 6-クロロ-7-(4-(5,5-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(8 mg、0.0122 mmol)のTFA(0.2 mL)およびDCM(0.4 mL)溶液を30分間攪拌し、その後反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を1:1 DCM/トリエチルアミン(1 mL)に溶解し、得られた溶液をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage(登録商標)Sfaer KP-Amino D 11 gカートリッジ、0~100% DCMのシクロヘキサン溶液、次いで0~10% MeOHのDCM溶液)で精製して、表題化合物(6.6 mg、94%)を、凍結乾燥後、白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 554, 556 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (dt, $J = 13.2, 4.1$

10

20

30

40

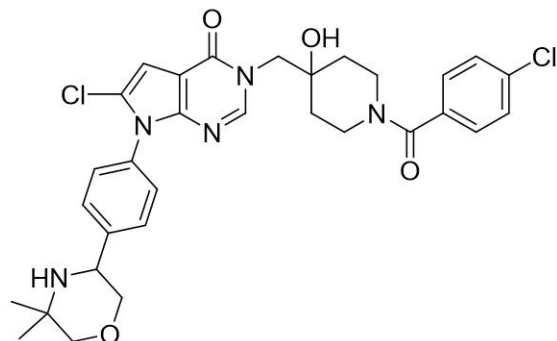
50

Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.22 - 2.98 (m, 4H), 2.43 (s, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.57 - 0.45 (m, 2H).

【0374】

実施例 16：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(5,5-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化68】



工程 1：tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート：tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (10 mg、0.0218 mmol)、エポキシド 2 (8.2 mg、0.0327 mmol)、 Cs_2CO_3 (14.2 mg、0.0436 mmol) および DMF (0.44 mL) を使用する一般的手順 6 で、19 時間、80 °C の後、表題化合物 (8.1 mg、52 %) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A)： $R_T = 1.74$ 分、 $m/z = 710, 712$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

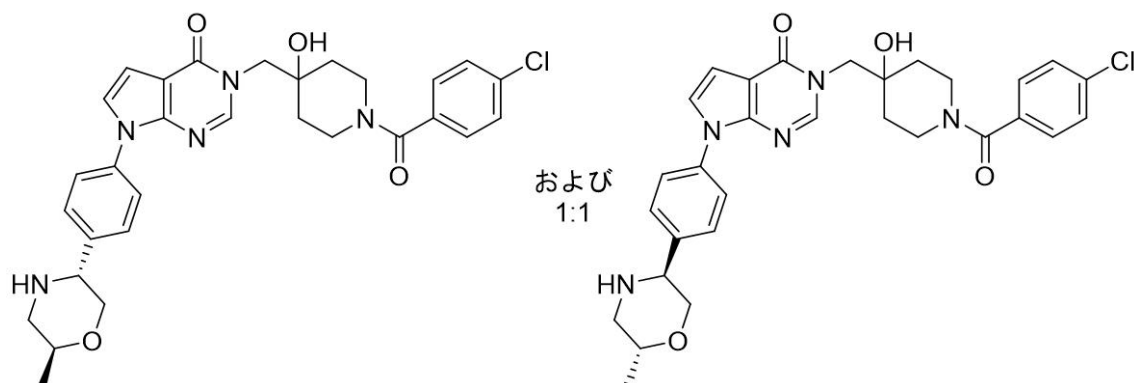
【0375】

工程 2：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(5,5-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (8.1 mg、0.0114 mmol) の TFA (0.2 mL) および DCM (0.4 mL) 溶液を 30 分間攪拌し、その後反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を 1：1 DCM / トリエチルアミン (1 mL) に溶解し、得られた溶液をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage (登録商標) Sfaer KP-Amino D 11 g カートリッジ、0～100 % DCM のシクロヘキサン溶液、次いで 0～100 % MeOH の DCM 溶液) で精製して、表題化合物 (7.1 mg、94 %) を、凍結乾燥後、白色固体として得た。LCMS (方法 B)： $R_T = 0.84$ 分、 $m/z = 610, 612$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (br. s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.41 - 3.03 (m, 5H (HD O とシグナル重複)), 2.42 (br. s, 1H), 1.60 (br. s, 2H), 1.46 (br. s, 1H), 1.33 (br. s, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

【0376】

実施例 17：rac-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-

4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 【化69】



工程1: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(41mg、0.267mmol)、*rac*-tert-ブチル(2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(215mg、0.534mmol)、酢酸銅(II)(97mg、0.534mmol)、1,10-フェナントリン(96mg、0.534mmol)、ホウ酸(66mg、1.07mmol)およびDMF(23mL)を使用する一般的な手順4(ワークアップA)で、5日間、50℃の後、表題化合物(95mg、83%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.57$ 分, $m/z = 429, 431 [M+H]^+$.

【0377】

工程2: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(95mg、0.222mmol)および水酸化ナトリウム水溶液(2M、1.66mL、3.32mmol)の1,4-ジオキサン(2.5mL)溶液を100℃で18時間加熱した。*rt*への冷却後、水を添加し、得られた混合物をDCM(3×15mL)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮して、表題化合物(90.3mg、99%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.14$ 分, $m/z = 411 [M+H]^+$.

【0378】

工程3: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-2-メチル-5-(4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(90mg、0.219mmol)、エポキシド2(66mg、0.263mmol)、 Cs_2CO_3 (157mg、0.482mmol)およびDMF(1.5mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、分取HPLCで精製後、表題化合物(73.1mg、50%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.40$ 分, $m/z = 606, 608 [M-ブテン+H]^+$.

【0379】

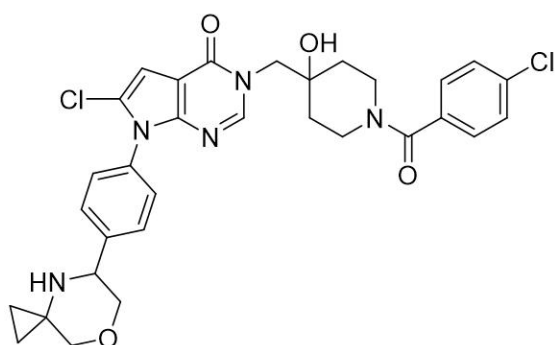
工程4: *rac*-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *rac*-tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピ

ペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(73 mg、0.110 mmol)、TFA(0.25 mL)およびDCM(0.25 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(61 mg、97%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.77$ 分, $m/z = 562, 564 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.17 (br. s, 1H), 4.05 (br. s, 3H), 3.87 (br. s, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 3.62 - 3.20 (m, 3H (H₂Oとシグナル重複)), 3.13 (br. s, 3H), 2.69 (br. s, 1H), 1.61 (br. s, 2H), 1.48 (br. s, 1H), 1.34 (br. s, 1H), 1.13 (br. s, 3H).

10

【0380】

実施例18: 7-(4-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化70】



20

工程1: 5-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)モルホリン-3-オン: 5-(4-ブロモフェニル)モルホリン-3-オン(3.30 g、12.9 mmol)のDMF(129 mL)溶液を0℃に冷却し、その後水素化ナトリウム(鉱油中60%)(670 mg、27.9 mmol)を添加した。反応混合物をrtに温め、1時間攪拌し、その後1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(2.22 g、14.2 mmol)をゆっくり添加した。rtで12時間攪拌後、反応混合物をEtOAcで希釈し、その後水および塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(3.9 g、80%)を得た。LCMS(方法C): $R_T = 1.36$, $m/z = 376, 378 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 16.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J = 12.0, 3.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H).

30

【0381】

工程2: 5-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン: エチルマグネシウムブロマイド(3.4 MのTHF溶液)(9.15 mL、31.1 mmol)溶液を、チタン(IV)イソプロポキシド(3.24 g、11.4 mmol)の無水THF(55 mL)溶液に-60℃で添加した。5-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)モルホリン-3-オン(3.90 g、10.4 mmol)のTHF(10 mL)溶液を滴下し、混合物-60℃で2時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液/水でクエンチし、揮発物を減圧下除去した。残渣を水で希釈し、EtOAcで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物(0.9 g、22%)を得た。LCMS(方法C): $R_T = 1.58$, $m/z = 388, 390 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 1$

40

50

1.9, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 0.36 - 0.28 (m, 2H), 0.68 - 0.60 (m, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 1H).

【0382】

工程3: 5-(4-ブロモフェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン: A 5-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン(0.9 g、2.32 mmol)のTFA(10 mL)溶液を70℃で一夜加熱した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.3 g、47%)を得た。LCMS (方法C): $R_T = 0.72$, $m/z = 268, 270$ [$M+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.79 - 0.69 (m, 1H), 0.67 - 0.53 (m, 3H).

10

【0383】

工程4: tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート: 5-(4-ブロモフェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン(0.3 g、1.10 mmol)およびBoc₂O(0.48 g、2.2 mmol)のMeCN(2 mL)溶液を70℃で一夜攪拌した。rtに冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(368 mg、91%)を得た。LCMS (方法C): R_T 1.50分, $m/z = 268, 270$ [$M-Boc+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.59 - 7.35 (m, 4H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (dt, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 0.65 (dt, $J = 9.9, 6.8$ Hz, 1H), 0.38 (ddd, $J = 10.0, 7.2, 5.2$ Hz, 1H), -0.03 (ddd, $J = 10.9, 7.7, 5.4$ Hz, 1H).

20

【0384】

工程5: tert-ブチル 5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート: tert-ブチル 5-(4-ブロモフェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート(385 mg、1.05 mmol)、B₂Pin₂(398 mg、1.57 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(88.5 mg、0.105 mmol)、KOAc(308 mg、3.14 mmol)および1,4-ジオキサン(11 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、100℃(マイクロ波)で1時間攪拌後、表題化合物(374 mg、85%)を僅かに黄色の油状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.74$ 分, $m/z = 316$ [$M-Boc+H$]⁺.

30

【0385】

工程6: tert-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(113 mg、0.601 mmol)、tert-ブチル 5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート(374 mg、0.902 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(348 mg、1.20 mmol)、1,10-フェナントロリン(217 mg、1.20 mmol)、ホウ酸(149 mg、2.40 mmol)およびDMF(11.3 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、1日間、65℃および12時間、80℃の後、表題化合物(62 mg、21%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.74$ 分, $m/z = 475, 477$ [$M+H$]⁺.

40

【0386】

工程7: tert-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2

50

.5]オクタン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート(62 mg、0.130 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.98 mL、3.91 mmol)および1,4-ジオキサン(1 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃で1 M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(60 mg、定量的)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.29$ 分, $m/z = 457, 459 [M+H]^+$.

【0387】

工程8: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート(30 mg、0.0657 mmol)、エポキシド2(24.8 mg、0.0985 mmol)、 Cs_2CO_3 (64.2 mg、0.197 mmol)およびDMF(1.3 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(24 mg、51%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.54$ 分, $m/z = 652, 654 [M-ブテン+H]^+$.

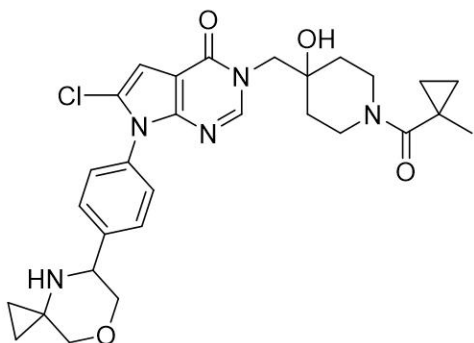
【0388】

工程9: 7-(4-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート(24 mg、0.0339 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(20 mg、97%)を灰白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.83$ 分, $m/z = 608, 610 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 1.70 - 1.25 (m, 4H), 0.64 - 0.45 (m, 4H).

【0389】

実施例19: 7-(4-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシー-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化71】



工程 1: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート (30 mg、0.0657 mmol)、エポキシド 1 (19.23 mg、0.0985 mmol)、 Cs_2CO_3 (64.2 mg、0.197 mmol) および DMF (1.3 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (25 mg、58 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.39$ 分, $m/z = 596, 598$ $[\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}]^+$.

10

【0390】

工程 2: 7-(4-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル 5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート (25 mg、0.0383 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (21 mg、99 %) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.70$ 分, $m/z = 552, 554$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.30 - 3.02 (m, 4H), 2.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.62 - 1.32 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.61 - 0.44 (m, 6H).

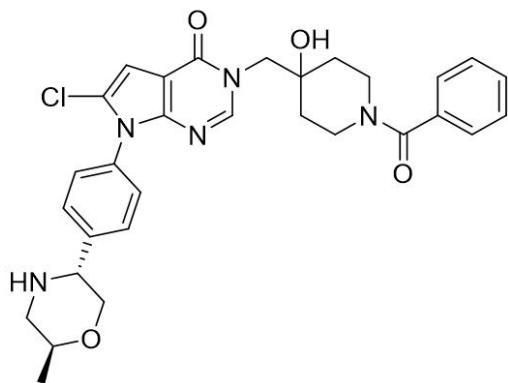
20

【0391】

実施例 20: 3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 72】

30



40

工程 1: *tert*-ブチル (2S,5R)-5-(4-(3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド 4 (29.3 mg、0.135 mmol)、 Cs_2CO_3 (88 mg、0.270 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (40 mg、67 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.51$ 分, $m/z = 606, 608$ $[\text{M}-$

50

ブテン+H]⁺.

【0392】

工程2：3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(40mg、0.0604mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(32mg、94%)を灰白色固体として得た。LCMS(方法B)：R_T = 0.75分、m/z = 562, 564 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.74 - 1.22 (m, 4H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

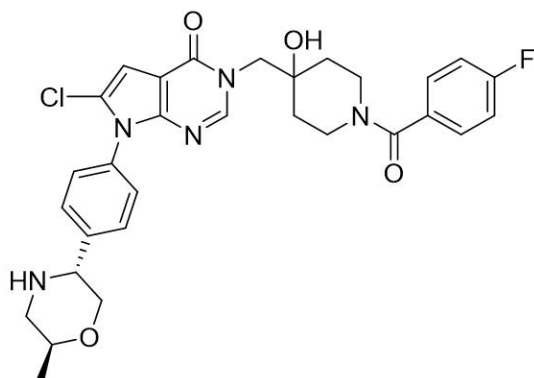
10

【0393】

実施例21：6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化73】



30

工程1：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(40mg、0.0899mmol)、エポキシド5(31.7mg、0.135mmol)、Cs₂CO₃(88mg、0.270mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(36mg、58%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.42分、m/z = 624, 626 [M-ブテン+H]⁺.

40

【0394】

工程2：6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(36mg、0.0529mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する

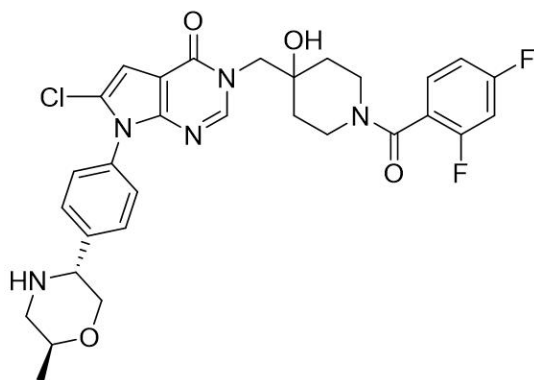
50

一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (29 mg、94%) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.77$ 分, $m/z = 580, 582 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.76 - 1.25 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0395】

実施例 22: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシ
ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-
イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 74】



工程 1: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド 6 (34.2 mg、0.135 mmol)、 Cs_2CO_3 (88 mg、0.270 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (38 mg、60%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.44$ 分, $m/z = 642, 644 [M-ブテン+H]^+$.

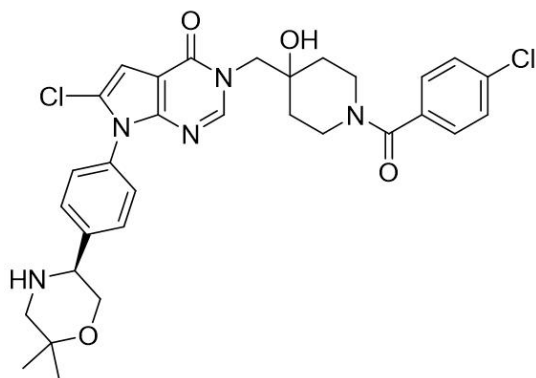
【0396】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (38 mg、0.0544 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (31 mg、95%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.79$ 分, $m/z = 598, 600 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.18 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.68 - 1.44 (m, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0397】

実施例 23 : (S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化75】



10

工程 1 : tert-ブチル (S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート :
tert-ブチル 5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (776 mg) を、Lux A1 (21.2 mm × 250 mm、5 μm) カラムを定組成溶媒条件 : 25 : 75 MeOH : CO₂ で使用するキラル SFC により、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (288 mg、37% 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 E) : R_T = 1.45 分、100% ee。最初に溶出した灰白色固体としての物質を、任意の tert-ブチル (R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (320.9 mg、41% 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 E) : R_T = 2.25 分、100% ee。

20

30

【0398】

工程 2 : tert-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (288 mg、0.603 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、4.52 mL、18.1 mmol) および 1,4-ジオキサン (4.5 mL) を使用する一般的な手順 5 で、18 時間、100 °C の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物 (286 mg、>100%) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.40 分、m/z = 459, 461 [M+H]⁺。

40

【0399】

工程 3 : tert-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (80 mg、0.174 mmol)、エポキシド 2 (65.8 mg、0.262 mmol)、Cs₂CO₃ (170 mg、0.523 mmol) および DMF (3 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (85 mg、6

50

8 %)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.77$ 分, $m/z = 654, 656$ $[M\text{-ブテン}+H]^+$.

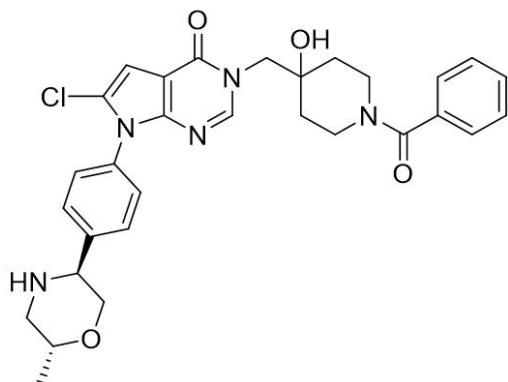
【0400】

工程4: (S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (85 mg、0.120 mmol)、TFA (2 mL)およびDCM (4 mL)を使用する一般的な手順7
10
で、フリーズドライ後、表題化合物 (69 mg、94 %)を灰白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.86$ 分, $m/z = 610, 612$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.32 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.75 - 1.23 (m, 7H), 1.14 (s, 3H).

【0401】

実施例24: 3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
20

【化76】



工程1: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (70 mg、0.157 mmol)、エポキシド4 (41 mg、0.189 mmol)、 Cs_2CO_3 (113 mg、0.346 mmol)およびDMF (1.5 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、分取HPLCで精製後、表題化合物 (64 mg、61 %)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.39$ 分, $m/z = 606, 608$ $[M\text{-ブテン}+H]^+$.

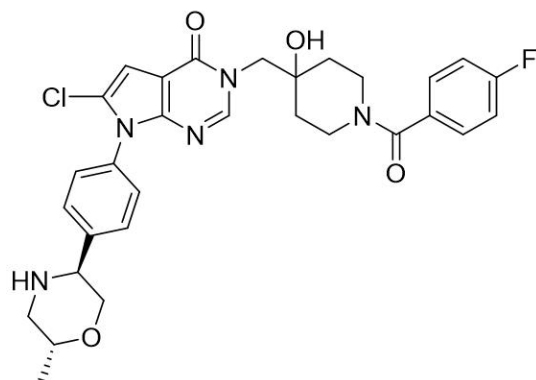
【0402】

工程2: 3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(3-((1-ベンゾイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (64 mg、0.0967
40
50

mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(29.1 mg、53%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.74$ 分, $m/z = 562, 564 [M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (td, $J = 7.6, 7.0, 2.8$ Hz, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (ddd, $J = 19.5, 10.3, 3.2$ Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.69 - 1.25 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
【0403】

実施例25: 6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化77】

10



20

工程1: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(70 mg、0.157 mmol)、エポキシド5(44.4 mg、0.189 mmol)、 Cs_2CO_3 (113 mg、0.346 mmol)およびDMF(1.5 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃後、分取HPLCで精製後、表題化合物(91.4 mg、85%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.42$ 分, $m/z = 624, 626 [M-ブテン+H]^+$.
【0404】

30

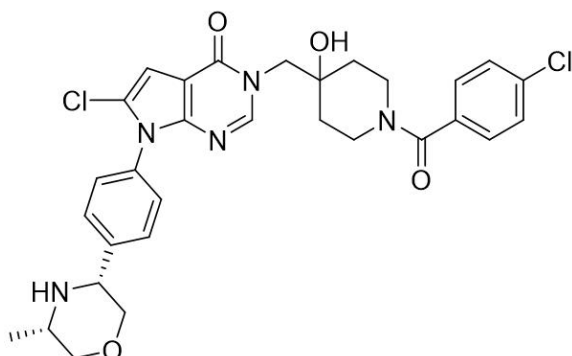
工程2: 6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(95.4 mg、0.140 mmol)、TFA(1.5 mL)およびDCM(3 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(42.8 mg、52%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.73$ 分, $m/z = 580, 582 [M+H]^+$. ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (ddd, $J = 19.6, 10.3, 3.3$ Hz, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.4, 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 72.6$ Hz, 4H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

40

50

【0405】

実施例 26 : 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,5S)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化78】



工程 1 : tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレートおよび tert-ブチル (3S,5R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート : rac-tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (664.7 mg) を、Chiralpak IH (20 mm × 250 mm, 5 μm) カラムを定組成溶媒条件 : 15 : 85 MeOH : CO₂ で使用するキラル SFC により、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (309 mg, 46% 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 F) : R_T = 1.45 分, 100% ee。最初に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (3S,5R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (318.8 mg, 47% 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 F) : R_T = 1.70 分, 99.4% ee。

【0406】

工程 2 : tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (309 mg, 0.667 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M, 5 mL, 20.0 mmol) および 1,4-ジオキサン (5 mL) を使用する一般的手順 5 で、18 時間、100 °C の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物 (337 mg, >100%) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.32 分, m/z = 445, 447 [M+H]⁺。

【0407】

工程 3 : tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル (3R,5S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (80 mg, 0.180 mmol)、エポキシド 2 (68 mg, 0.270 mmol)、Cs₂CO₃ (176 mg, 0.539 mmol) および DMF (3 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (69 mg, 55%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.50 分, m/z = 640,

642 [M-ブテン+H]⁺.

【0408】

工程4：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,5S)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(3R,5S)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(69mg、0.0990mmol)、TFA(2mL)およびDCM(4mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(54mg、91%)を灰白色固体として得た。LCMS(方法A)：R_T = 0.76分, m/z = 596, 598 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 3.08 - 2.78 (m, 3H), 1.76 - 1.27 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

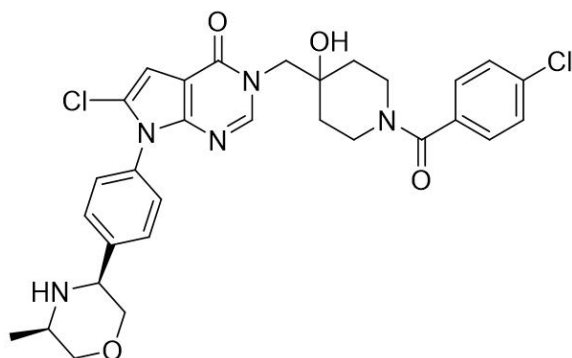
10

【0409】

実施例27：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,5R)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化79】



30

工程1：tert-ブチル(3S,5R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル(3S,5R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(319mg、0.688mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4M、5.16mL、20.7mmol)および1,4-ジオキサン(5.2mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、1M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(360mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.32分, m/z = 445, 447 [M+H]⁺.

40

【0410】

工程2：tert-ブチル(3S,5R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル(3S,5R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(80mg、0.180mmol)、エポキシド2(68mg、0.270mmol)、Cs₂CO₃(176mg、0.539mmol)およびDMF(3mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(78mg、62%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A)：R_T = 1.64分, m/z = 696,

50

698 [M+H]⁺.

【0411】

工程3：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,5R)-5-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(3S,5R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(69mg、0.0990mmol)、TFA(2mL)およびDCM(4mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(59mg、99%)を白色固体として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.08分、m/z = 596, 598 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 3H), 1.73 - 1.26 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

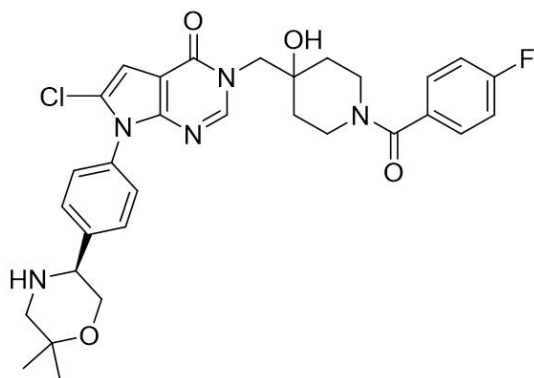
10

【0412】

実施例28：(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化80】



30

工程1：tert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート：tert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(40mg、0.0872mmol)、エポキシド5(30.8mg、0.131mmol)、Cs₂CO₃(85.2mg、0.262mmol)およびDMF(3mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(45mg、74%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A)：R_T = 1.61分、m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]⁺.

40

【0413】

工程2：(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(

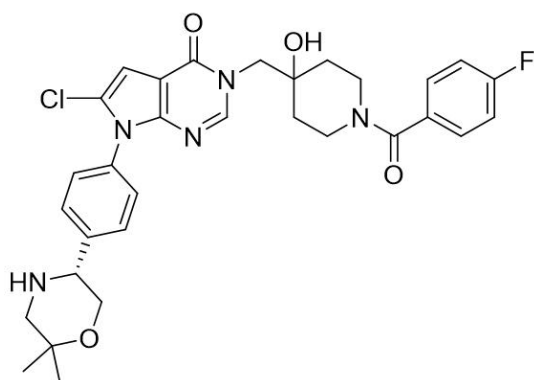
50

45 mg、0.0648 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (38 mg、98%) を白色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 0.74$ 分, $m/z = 594, 596 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.74 - 1.25 (m, 7H), 1.13 (s, 3H).

【0414】

実施例 29: (R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 81】



工程 1: tert-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル (R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート (321 mg、0.672 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、5.04 mL、20.2 mmol) および 1,4-ジオキサン (5.1 mL) を使用する一般的手順 5 で、18 時間、100 °C の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物 (321 mg、>100%) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.40$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$.

【0415】

工程 2: tert-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート (40 mg、0.0872 mmol)、エポキシド 5 (30.8 mg、0.131 mmol)、 Cs_2CO_3 (85.2 mg、0.262 mmol) および DMF (3 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (29 mg、47%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.64$ 分, $m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]^+$.

【0416】

工程 3: (R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピ

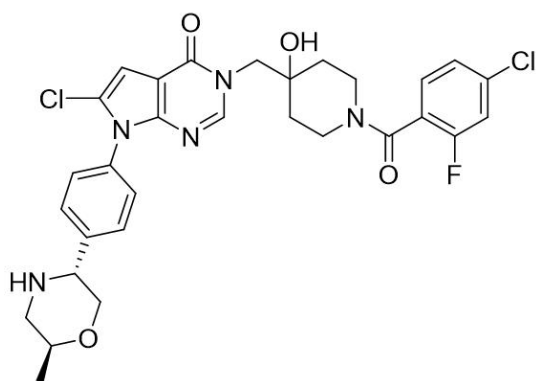
ペリジンを4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(29 mg、0.0418 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(24 mg、96%)を白色固体として得た。LCMS(方法A): $R_T = 0.75$ 分, $m/z = 594, 596 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.72 - 1.26 (m, 7H), 1.13 (s, 3H).

10

【0417】

実施例30: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジンを4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化82】



20

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジンを4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド7(36.4 mg、0.135 mmol)、 Cs_2CO_3 (88 mg、0.270 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(32 mg、49%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.69$ 分, $m/z = 658, 660 [M-ブテン+H]^+$.

30

【0418】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジンを4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジンを4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(32 mg、0.0448 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(23 mg、83%)を白色固体として得た。LCMS(方法A): $R_T = 0.79$ 分, $m/z = 614, 616 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 6.79 (s,

40

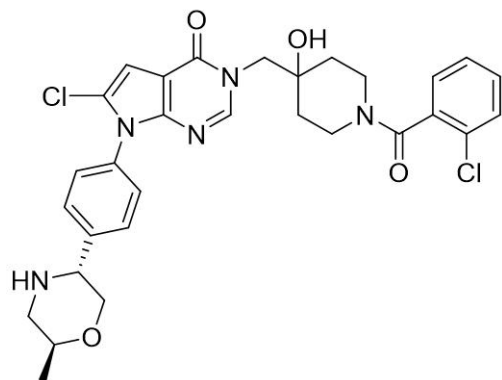
50

1H), 4.98 (s, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.69 - 1.42 (m, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【0419】

実施例 31：6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化83】



工程1：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(40mg、0.0899mmol)、エポキシド8(34mg、0.135mmol)、Cs₂CO₃(88mg、0.270mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(45mg、71%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A)：R_T = 1.62分, m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]⁺.

【0420】

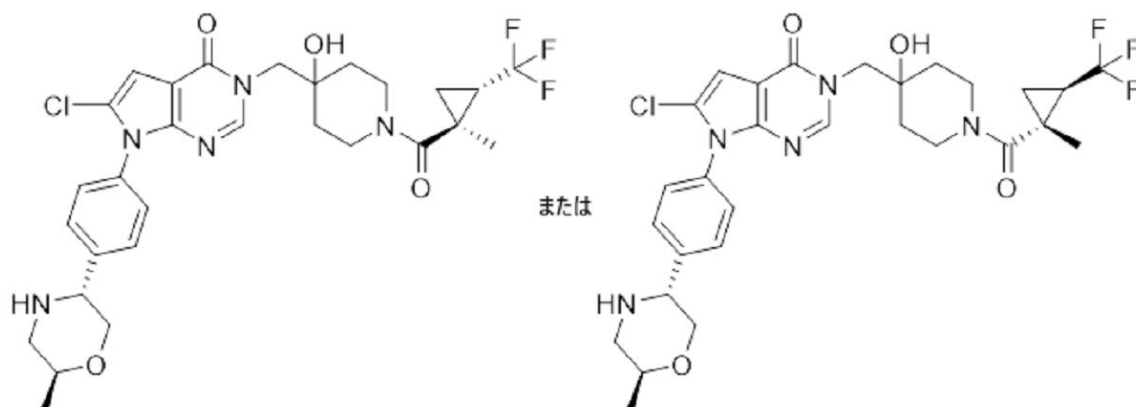
工程2：6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(45mg、0.0646mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(33mg、85%)を白色固体として得た。LCMS(方法A)：R_T = 0.71分, m/z = 596, 598 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 5H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.29 - 3.03 (m, 4H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.72 - 1.43 (m, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【0421】

実施例 32：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-3-((4-ヒド

ロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化84】



工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレートまたはtert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(100mg、0.225mmol)、エポキシド9(71mg、0.270mmol)、Cs₂CO₃(161mg、0.495mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃後、分取HPLCで精製して、表題化合物(72.9mg、45%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.48分, m/z = 652, 654 [M-ブテン+H]⁺.

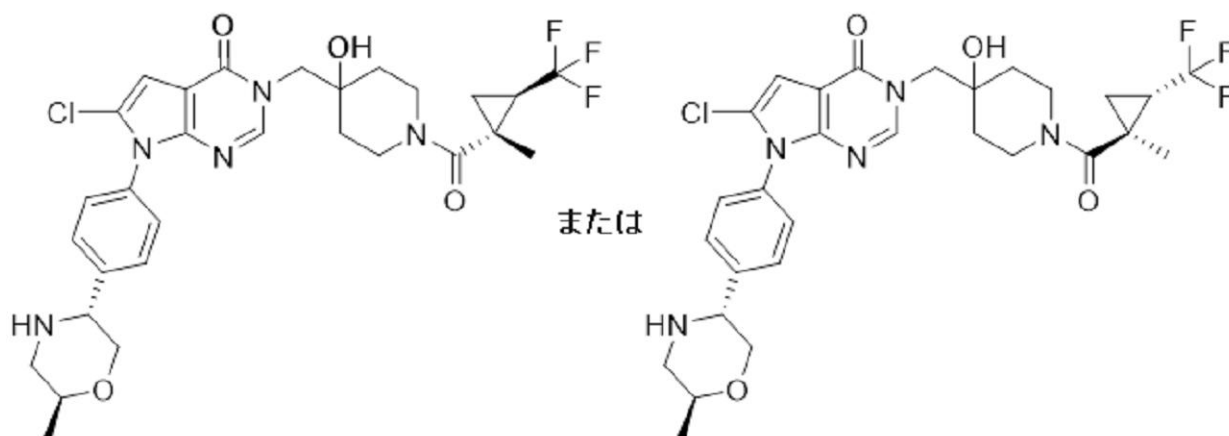
【0422】

工程2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレートまたはtert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(72.9mg、0.103mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化

合物(45.6 mg、72%)を白色固体として得た。LCMS (方法A): $R_T = 0.69$ 分, $m/z = 608, 610 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 - 3.77 (m, 6H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.12 - 2.76 (m, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.74 - 1.35 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
【0423】

実施例33: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化85】



工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(100 mg、0.225 mmol)、エポキシド10(71 mg、0.270 mmol)、 Cs_2CO_3 (161 mg、0.495 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃後、分取HPLCで精製して、表題化合物(111 mg、69%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.48$ 分, $m/z = 652, 654 [M-ブテン+H]^+$.
【0424】

工程2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

ルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(111mg、0.157mmol)、TFA(1.5mL)およびDCM(3mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(73mg、75%)を極く淡黄色固体として得た。LCMS(方法A): $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 608, 610 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.06 - 3.78 (m, 6H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.08 - 2.79 (m, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.73 - 1.36 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

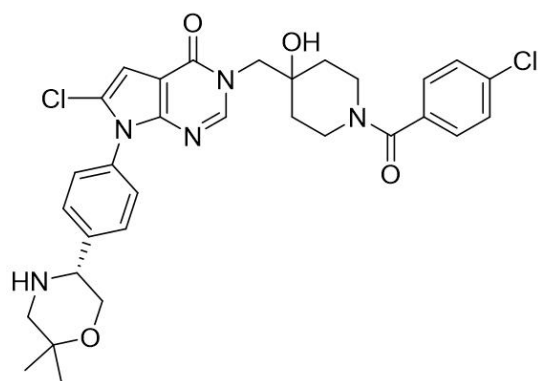
10

20

【0425】

実施例34: (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化86】



30

工程1: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(80mg、0.174mmol)、エポキシド2(52.7mg、0.209mmol)、 Cs_2CO_3 (125mg、0.384mmol)およびDMF(1.5mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃後、分取HPLCで精製して、表題化合物(87mg、70%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.55$ 分, $m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]^+$.

40

【0426】

工程2: (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペ

50

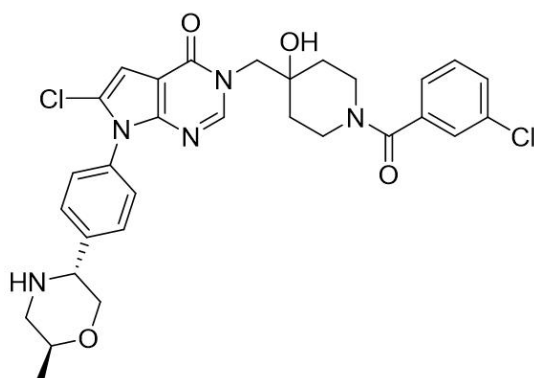
リジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(87 mg、0.122 mmol)、TFA(1.5 mL)およびDCM(3 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(45.8 mg、61%)を灰白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.78$ 分, $m/z = 610, 612 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

10

【0427】

実施例35: 6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化87】



20

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.112 mmol)、エポキシド11(34 mg、0.135 mmol)、 Cs_2CO_3 (80.6 mg、0.247 mmol)およびDMF(1 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(55 mg、70%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.61$ 分, $m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]^+$.

30

【0428】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(55 mg、0.0790 mmol)、TFA(0.74 mL)およびDCM(1.5 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(35 mg、73%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.73$ 分, $m/z = 596, 598 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.32

40

50

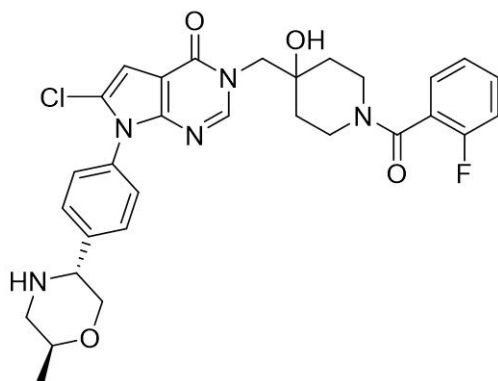
(m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 3H (H₂O とシグナル重複)), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【0429】

実施例 36 : 6-クロロ-3-((1-(2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化88】

10



20

工程 1 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (50 mg、0.112 mmol)、エポキシド 12 (31.7 mg、0.135 mmol)、Cs₂CO₃ (80.6 mg、0.247 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (42 mg、54 %) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 A) : R_T = 1.52 分, m/z = 624, 626 [M-ブテン+H]⁺.

30

【0430】

工程 2 : 6-クロロ-3-((1-(2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (42 mg、0.0617 mmol)、TFA (0.75 mL) および DCM (1.5 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (30.1 mg、83 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 A) : R_T = 0.66 分, m/z = 580, 582 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.22 (dt, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (dq, J = 12.5, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

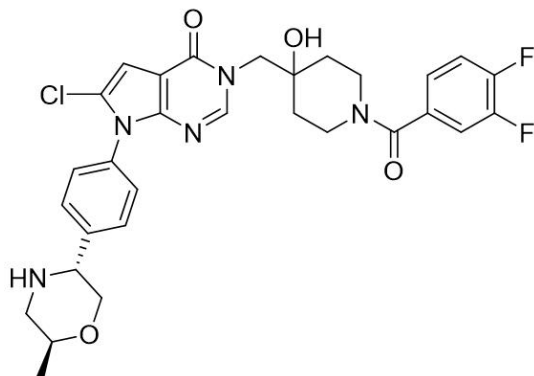
40

【0431】

実施例 37 : 6-クロロ-3-((1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシ

50

ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
 【化89】



10

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50mg、0.112mmol)、エポキシド13(34mg、0.135mmol)、Cs₂CO₃(80.6mg、0.247mmol)およびDMF(1mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(50mg、63%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法A): R_T = 1.57分, m/z = 642, 644 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0432】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50mg、0.0716mmol)、TFA(0.75mL)およびDCM(1.5mL)を使用する一般的な手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(35mg、80%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): R_T = 0.72分, m/z = 598, 600 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.57-7.46(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.30-7.23(m, 1H), 6.79(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.15(br. s, 1H), 4.09-3.90(m, 2H), 3.89-3.77(m, 2H), 3.55(dqd, J = 12.5, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 3.36(br. s, 1H), 3.25(t, J = 10.3 Hz, 2H), 3.12(br. s, 1H), 3.00-2.92(m, 1H), 2.89(br. s, 1H), 2.58-2.52(m, 1H), 1.70-1.56(m, 2H), 1.51-1.27(m, 2H), 1.09(d, J = 6.2 Hz, 3H).

30

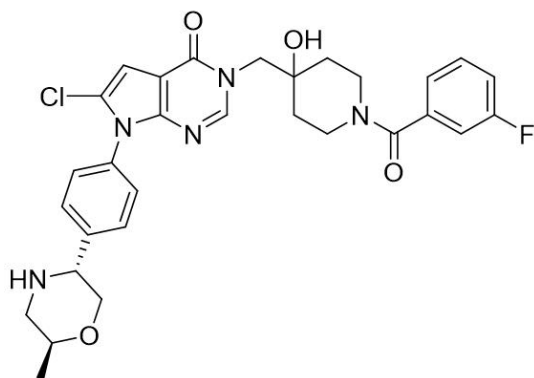
40

【0433】

実施例38: 6-クロロ-3-((1-(3-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 90】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg、0.0899 mmol)、エポキシド 14 (25.4 mg、0.108 mmol)、 Cs_2CO_3 (64.4 mg、0.198 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (29.5 mg、48 %) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.53$ 分, $m/z = 624, 626$ [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0434】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(3-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (29 mg、0.0426 mmol)、TFA (0.75 mL) および DCM (1.5 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (18 mg、72 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 0.69$ 分, $m/z = 580, 582$ [$M+H$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (td, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.82 (ddd, $J = 19.6, 10.3, 3.2$ Hz, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.4, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 3H (HDO とシグナル重複)), 3.12 (t, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

30

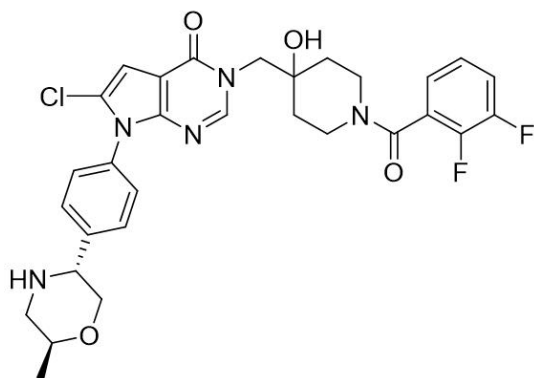
【0435】

実施例 39: 6-クロロ-3-((1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 1】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.112 mmol)、エポキシド 15 (34.2 mg、0.135 mmol)、 Cs_2CO_3 (80.6 mg、0.247 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (30 mg、38%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.56$ 分, $m/z = 642, 644$ [$\text{M}^+ + \text{H}^+$].

20

【0436】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (30 mg、0.0430 mmol)、TFA (0.75 mL) および DCM (1.5 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (22.3 mg、86%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.79$ 分, $m/z = 598, 600$ [$\text{M}^+ + \text{H}^+$]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.22 (dt, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.5, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

30

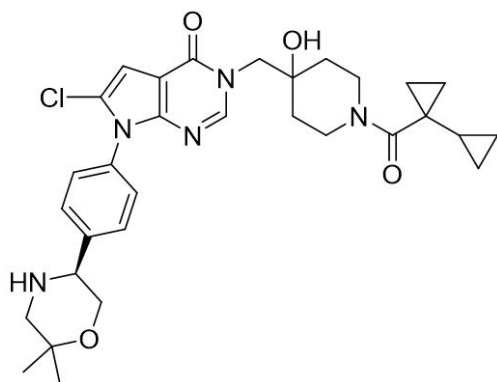
【0437】

実施例 40: (S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 2】



10

工程 1: *tert*-ブチル (S)-5-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (45 mg、0.0981 mmol)、エポキシド 16 (32.6 mg、0.147 mmol)、Cs₂CO₃ (95.8 mg、0.294 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (55 mg、82%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.47 分, m/z = 624, 626 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0438】

工程 2: (S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (S)-5-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (55 mg、0.0809 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (40 mg、85%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.78 分, m/z = 580, 582 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.19 - 3.89 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.38 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 3H), 1.69 - 1.38 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 4H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.52 - 0.42 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.14 - 0.05 (m, 2H).

30

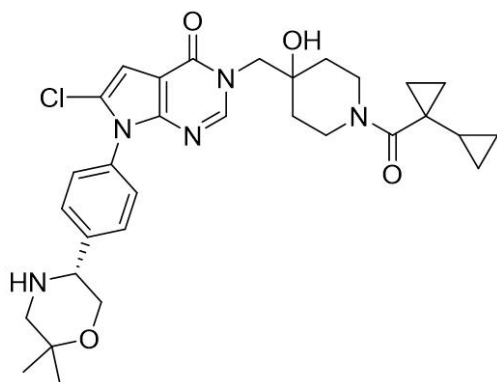
【0439】

実施例 41: (R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 3】



10

工程 1: *tert*-ブチル (R)-5-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (45 mg、0.0981 mmol)、エポキシド 16 (32.6 mg、0.147 mmol)、 Cs_2CO_3 (95.8 mg、0.294 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (46 mg、69%) を無色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.47$ 分, $m/z = 624, 626$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$.

20

【0440】

工程 2: (R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (R)-5-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート (46 mg、0.0676 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (37 mg、94%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.77$ 分, $m/z = 580, 582$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 4H), 3.81 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.37 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.65 (m, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 4H), 0.72 - 0.62 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.15 - 0.04 (m, 2H).

30

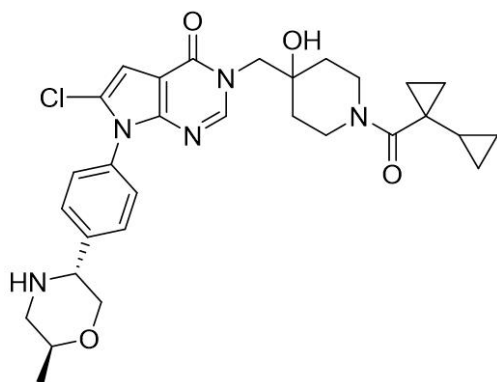
【0441】

実施例 42: 3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 4】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(3-((1-([1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (45 mg、0.101 mmol)、エポキシド 16 (34 mg、0.152 mmol)、 Cs_2CO_3 (98.9 mg、0.303 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (47 mg、69%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.41$ 分、 $m/z = 610, 612$ [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0442】

工程 2: 3-((1-([1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3, 7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(3-((1-([1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (47 mg、0.0705 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (36 mg、90%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.76$ 分、 $m/z = 566, 568$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 4H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 2.75 (m, 5H (H $_2\text{O}$ とシグナル重複)), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.13 - 0.04 (m, 2H).

30

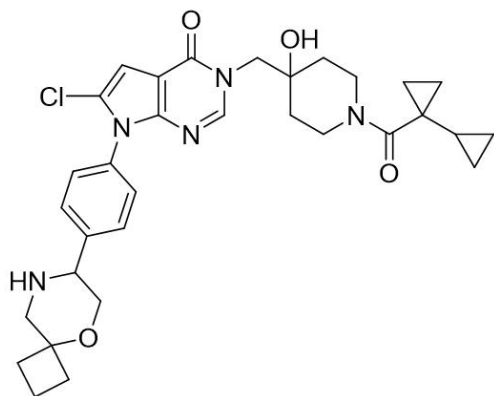
【0443】

実施例 43: 7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-3-((1-([1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-3, 7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 5】



10

工程 1：8-(tert-ブチル)7-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7,8-ジカルボキシラート：8-(tert-ブトキシカルボニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸(2.60 g、9.59 mmol)、4,5,6,7-テトラクロロ-2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(2.89 g、9.59 mmol)、EDC(2.21 g、11.5 mmol)およびDMAP(117 mg、0.959 mmol)を使用する一般的な手順 11 により、表題化合物(2.34 g、46%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.11 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.40 (m, 9H).

20

【0444】

工程 2：tert-ブチル 7-(4-ブロモフェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート：8-(tert-ブチル)7-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7,8-ジカルボキシラート(710 mg、1.28 mmol)、(4-ブロモフェニル)ボロン酸(772 mg、3.84 mmol)に、100 mL RBF 中、窒素下で、1,4-ジオキサン(48.5 mL)を添加した。反応混合物を 75 ~ 80 °C (内部温度) に加熱し、その後トリエチルアミン(1.79 mL、12.8 mmol)および NiCl₂ · 6H₂O：バソフェナントロリン錯体の DMF 溶液(0.05 M、4.85 mL、0.243 mmol、(Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 9676-9679))を逐次的に添加した。得られた混合物を 75 °C で一夜攪拌した。rt に冷却後、反応混合物を EtOAc (250 mL) で希釈し、塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(366 mg、74%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 1.75 分, m/z = 282, 284 [M-Boc+H]⁺。この物質をさらに精製することなく使用した。

30

【0445】

工程 3：tert-ブチル 7-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート：tert-ブチル 7-(4-ブロモフェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート(415 mg、1.09 mmol)、B₂Pi n₂(414 mg、1.63 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂(91.9 mg、0.109 mmol)、KOAc(320 mg、3.26 mmol)および 1,4-ジオキサン(11 mL)を使用する一般的な手順 3 (ワークアップ A) で、100 °C (熱的) で 4 時間攪拌後、表題化合物(460 mg、98%)を黄色固体として得た。LCMS (方法 B)：R_T = 1.84 分, m/z = 330 [M-Boc+H]⁺。この物質をさらに精製することなく使用した。

40

【0446】

工程 4：tert-ブチル 7-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボ

50

キシラート：4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(200 mg、1.06 mmol)、tert-ブチル 7-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート(457 mg、1.06 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(616 mg、2.13 mmol)、1,10-フェナントリン(383 mg、2.13 mmol)、ホウ酸(263 mg、4.26 mmol)およびDMF(20 mL)を使用する一般的な手順4(ワークアップA)で、3日間、50℃の後、表題化合物(127 mg、24%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.80$ 分, $m/z = 489, 491 [M+H]^+$.

【0447】

工程5: tert-ブチル 7-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート: tert-ブチル 7-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート(20 mg、0.0409 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.31 mL、1.23 mmol)および1,4-ジオキサン(0.3 mL)を使用する一般的な手順5で、18時間、100℃の後、1 M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(19 mg、定量的)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.38$ 分, $m/z = 471, 473 [M+H]^+$.

【0448】

工程6: tert-ブチル 7-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート: tert-ブチル 7-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート(10 mg、0.0212 mmol)、エポキシド16(7.1 mg、0.0319 mmol)、 Cs_2CO_3 (20.8 mg、0.0637 mmol)およびDMF(0.5 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(7.5 mg、51%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.54$ 分, $m/z = 636, 638 [M-ブテン+H]^+$.

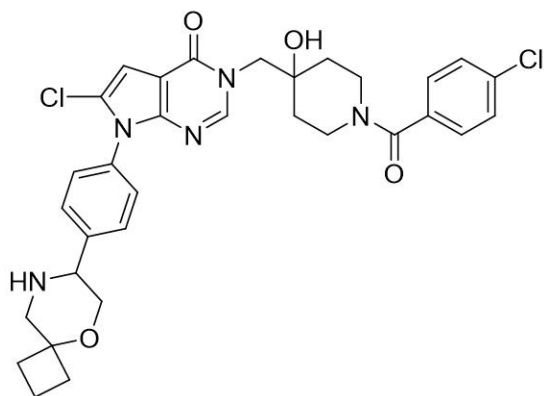
【0449】

工程7: 7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 7-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート(7.5 mg、0.0108 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(6 mg、93%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.81$ 分, $m/z = 592, 594 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 4H), 3.84 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.47 - 2.75 (m, 5H), 2.70 (dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 1.69 (m, 4H), 1.70 - 1.32 (m, 5H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.67 (s, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.32 (m, 2H), 0.12 - 0.07 (m, 1H).

【0450】

実施例44: 7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 9 6】



10

工程 1: *tert*-ブチル 7-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート: *tert*-ブチル 7-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート (10 mg、0.0212 mmol)、エポキシド 2 (8.02 mg、0.0319 mmol)、 Cs_2CO_3 (20.8 mg、0.0637 mmol) および DMF (0.5 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (6 mg、39%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.61$ 分, $m/z = 666, 668$ [$M\text{-ブテン}+H$] $^+$.

20

【0451】

工程 2: 7-(4-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル 7-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシラート (6 mg、0.0083 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (5 mg、96%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.88$ 分, $m/z = 622, 624$ [$M+H$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.27 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 2.96 (m, 4H), 2.96 - 2.76 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 11.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.27 (m, 5H).

30

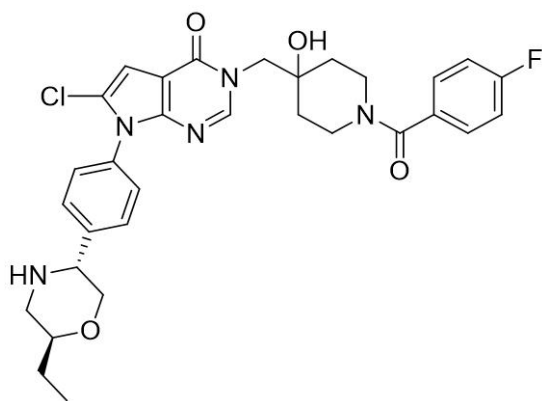
【0452】

実施例 45: 6-クロロ-7-(4-((3*R*,6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 9 7】



10

工程 1 : (2 S, 5 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - エチルモルホリン : 4 - ブロモベンズアルデヒド (2.36 g、12.8 mmol)、(S) - 2 - ((トリブチルスタンニル)メトキシ)ブタン - 1 - アミン (Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239 に概説の手順に従い、(S) - 1 - アミノブタン - 2 - オール から出発して製造) (5.00 g、12.8 mmol)、Cu(OTf)₂ (4.63 g、12.8 mmol)、2,6 - ジメチルピリジン (1.37 g、12.8 mmol)、HFIP (51 mL)、4 Å モレキュラー・シーブ (約 1.28 g) および DCM (205 mL) を使用する一般的な手順 8 により、表題化合物 (1.93 g、56%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.93 分, m/z = 270, 272 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 - 1.66 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 11.5, 10.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.50 (m, 2H), 3.76 - 3.93 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

20

【0453】

工程 2 : tert-ブチル (2 S, 5 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - エチルモルホリン - 4 - カルボキシレート : (2 S, 5 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - エチルモルホリン (1.93 g、7.15 mmol) および Boc₂O (1.87 g、8.58 mmol) を使用する一般的な手順 9 により、表題化合物 (1.77 g、67%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.40 分, m/z = 270, 272 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.48 - 1.61 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 1H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

30

【0454】

工程 3 : tert-ブチル (2 S, 5 R) - 2 - エチル - 5 - (4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)モルホリン - 4 - カルボキシレート : tert-ブチル (2 S, 5 R) - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - エチルモルホリン - 4 - カルボキシレート (741 mg、2.00 mmol)、B₂Pi n₂ (762 mg、3.00 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (169 mg、0.200 mmol)、KOAc (589 mg、6.00 mmol) および 1,4 - ジオキサン (20 mL) を使用する一般的な手順 3 (ワークアップ B) で、100 °C (熱的) で 70 分間攪拌後、表題化合物 (914 mg、>100%) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 A): R_T = 2.07 分, m/z = 362 [M-ブテン+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。この物質をさらに精製することなく使用した。

40

【0455】

工程 4 : tert-ブチル (2 S, 5 R) - 5 - (4 - (4,6 - ジクロロ - 7 H - ピロロ[2,

50

3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(289 mg、1.54 mmol)、tert-ブチル(2S,5R)-2-エチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(834 mg、2.00 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(890 mg、3.07 mmol)、1,10-フェナントリン(554 mg、3.07 mmol)、ホウ酸(247 mg、4.00 mmol)およびDMF(15.4 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップB)で、3日間、50℃の後、表題化合物(469 mg、63%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 2.02$ 分, $m/z = 477, 479 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.70 (tt, $J = 7.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

10

【0456】

工程5: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート(467 mg、0.978 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、2.45 mL、9.78 mmol)および1,4-ジオキサン(4.9 mL)を使用する一般的手順5で、26時間20分間、100℃で、2 M塩酸水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(525 mg、>100%)を褐色固体として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.43$ 分, $m/z = 459, 461 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.69 (tt, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

20

【0457】

工程6: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート(60 mg、0.131 mmol)、エポキシド5(36.9 mg、0.157 mmol)、 Cs_2CO_3 (93.7 mg、0.288 mmol)およびDMF(1 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(43 mg、47%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]^+$.

30

【0458】

工程7: 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート(43 mg、0.0619 mmol)、TFA(0.75 mL)およびDCM(1.5 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(26.9 mg、73%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.82$ 分, $m/z = 594, 596 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s,

40

50

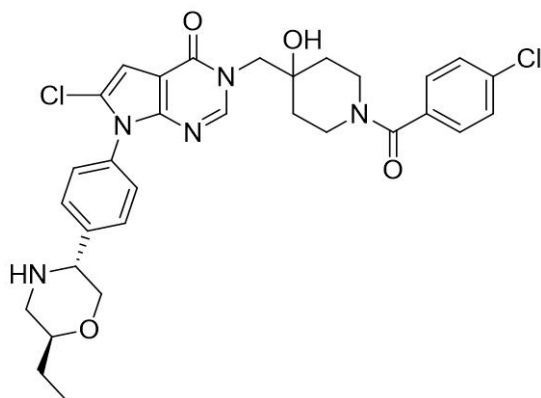
1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.56 - 2.76 (m, 7H (H₂Oとシグナル重複)), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.25 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0459】

実施例46：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化98】

10



20

工程1：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート(60mg、0.131mmol)、エポキシド2(39.5mg、0.157mmol)、Cs₂CO₃(93.7mg、0.288mmol)およびDMF(1mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(43mg、46%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.57分, m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]⁺.

30

【0460】

工程2：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート(32.0mg、0.0450mmol)、TFA(0.17mL)およびDCM(1.5mL)を使用する一般的な手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(18.5mg、67%)を白色固体として得た。LCMS(方法B)：R_T = 0.87分, m/z = 610, 612 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.43 - 3.20 (m, 4H (H₂Oとシグナル重複)), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

40

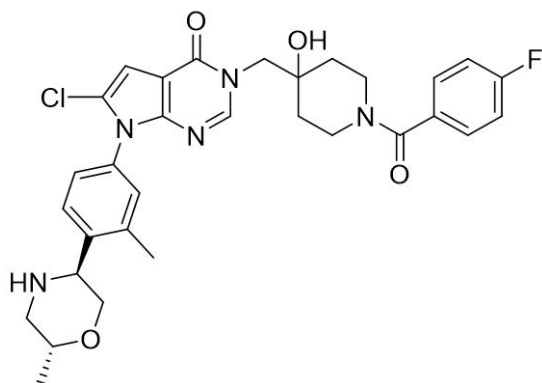
【0461】

実施例47：6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン

50

－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－4－オン

【化99】



10

工程1: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(60 mg、0.131 mmol)、エポキシド5(36.9 mg、0.157 mmol)、Cs₂CO₃(93.7 mg、0.288 mmol)およびDMF(1 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(57 mg、62%)を明褐色ガム状物として得た。LCMS(方法B): R_T=1.46分, m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0462】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート(57 mg、0.0821 mmol)、TFA(0.75 mL)およびDCM(1.5 mL)を使用する一般的な手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(34.3 mg、70%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): R_T=0.81分, m/z = 594, 596 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.73(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42(m, 2H), 7.35 - 7.17(m, 4H), 6.78(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.16(br. s, 1H), 4.06 - 3.93(m, 3H), 3.80(dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.53(m, 1H), 3.39(br. s, 1H), 3.34 - 3.06(m, 3H(H₂Oとシグナル重複)), 3.03 - 2.94(m, 1H), 2.83(br. s, 1H), 2.61 - 2.54(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.69 - 1.53(m, 2H), 1.52 - 1.40(m, 1H), 1.39 - 1.27(m, 1H), 1.10(d, J = 6.2 Hz, 3H).

30

40

【0463】

実施例48: 7-(4-((1R,2S,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【0466】

工程4：(S)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート：(S)-tert-ブチル ((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ジフェニルシラン(1.00 g、2.95 mmol)に、TBAF(1 MのTHF溶液、2.95 mL、2.95 mmol)を添加し、得られた混合物をrtで1時間攪拌した。反応混合物をDCM(20 mL)で希釈し、0℃に冷却し、その後トリエチルアミン(3.29 mL、23.6 mmol)および4-メチルベンゼンスルホニルクロライド(2.25 g、11.8 mmol)を添加した。rtで19時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、1：1塩水／水(2×50 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(683 mg、90%)を無色油状物として得た。LCMS (方法A)：R_T = 1.38分、m/z = 255 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 2H), 2.45 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.16 - 1.58 (m, 3H).

10

【0467】

工程5：(S)-2-((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン：

(S)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(683 mg、2.69 mmol)およびカリウム1,3-ジオキソイソインドリン-2-イド(746 mg、4.03 mmol)の混合物のDMF(10 mL)溶液を、窒素下、75℃で19時間攪拌した。rtに冷却後、反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、1：1塩水／水(3×50 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(465 mg、75%)を白色固体として得た。LCMS (方法A)：R_T = 1.18分、m/z = 230 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.86 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 6.25 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.82 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 2.77 (ddt, J = 15.1, 10.1, 2.4 Hz, 1H), 2.40 (ddt, J = 15.3, 6.0, 2.4 Hz, 1H).

20

【0468】

工程6：(S)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メタンアミン：(S)-2-((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(230 mg、1.00 mmol)のMeOH(4 mL)溶液に、ヒドラジン-水和物(0.19 mL、6.02 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2 h加熱した。rtへの冷却後、水酸化ナトリウム水溶液(2 M、7.5 mL)を添加し、得られた混合物をDCM(3×15 mL)で抽出した。合併した有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して(41℃、200 mbar)、表題化合物(150 mg、>100%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.28 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 4.55 (ddt, J = 10.7, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (ddt, J = 15.1, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 2.30 (ddt, J = 15.2, 7.4, 2.4 Hz, 1H), 1.37 - 1.19 (m, 2H)。この物質を、精製することなく次工程で使用した。

30

40

【0469】

工程7：(1R,2S,5S)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサー3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン：(S)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(100 mg、1.01 mmol)、4-ブロモベンズアルデヒド(187 mg、1.01 mmol)および3 Åモレキュラー・シーブ(200 mg)の混合物のDCM(1 mL)溶液をrtで19時間攪拌した。反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、揮発物を減圧下(200 mbar、40℃)蒸発させた。残渣を2-プロパノール(10 mL)に溶解し、25 mL耐圧バイアルに移し、その後トリス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナート)マンガン(III)(30.4 mg、0.0504 mmol)を添加し、バイアルをセプタムで密封した。次いで、得られた混合物にセプタムを通してシリンジを介してPhSiH₃(0.248 μL、2.0

50

1 mmol)を添加し、反応物を85℃で5時間加熱した。さらにPhSiH₃(0.248 μL、2.01 mmol)を添加し、バイアルの内圧を解放し、反応物を85℃で19時間加熱した。さらにPhSiH₃(0.248 μL、2.01 mmol)を添加し、バイアルの内圧を解放し、反応物を85℃で4時間加熱した。rtに冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(112 mg、41%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 0.50分, m/z = 268, 270 [M+H]⁺.
【0470】

工程8: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: a 溶液 of (1R,2S,5S)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(164 mg、0.612 mmol)およびDIPEA(160 μL、0.917 mmol)のDCM(6 mL)溶液に、rtでBoc₂O(160 mg、0.734 mmol)のDCM(2 mL)溶液を滴下した。反応混合物をrtで18時間攪拌し、その後揮発物を減圧下除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(173 mg、76%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.58分, m/z = 268, 270 [M-Boc+H]⁺.
【0471】

工程9: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(173 mg、0.470 mmol)、B₂Pi₂(179 mg、0.705 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(39.8 mg、0.0470 mmol)、KOAc(138 mg、1.41 mmol)および1,4-ジオキサン(5 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、100℃(熱的)で4時間攪拌後、表題化合物(195 mg、95%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.71分, m/z = 315 [M-Boc+H]⁺.
【0472】

工程10: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(68 mg、0.362 mmol)、tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(195 mg、0.470 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(209 mg、0.723 mmol)、1,10-フェナントリン(130 mg、0.723 mmol)、ホウ酸(89.5 mg、1.45 mmol)およびDMF(6.8 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、3日間、65℃の後、表題化合物(105 mg、61%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.67分, m/z = 475, 477 [M+H]⁺.
【0473】

工程11: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(105 mg、0.221 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、1.66 mL、6.63 mmol)および1,4-ジオキサン(1.65 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、1 M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(154 mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.24分, m/z = 455, 456 [M-H]⁻。この物質をさらに精製することなく使用した。
【0474】

工程12: tert-ブチル(1R,2S,5S)-2-(4-(6-クロロ-3-((1-(4

ークロロベンゾイル)ー4ーヒドロキシピペリジンー4ーイル)メチル)ー4ーオキソー3,4ージヒドロー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル)フェニル)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーカルボキシラート:tert-ブチル(1R,2S,5S)ー2ー(4ー(6ークロロー4ーオキソー3,4ージヒドロー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル)フェニル)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーカルボキシラート(50mg、0.109mmol)、エポキシド2(41.3mg、0.164mmol)、Cs₂CO₃(107mg、0.328mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(47mg、60%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B):R_T=1.46分、m/z=652,654[M-ブテン+H]⁺.

10

【0475】

工程13:7ー(4ー((1R,2S,5S)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー2ーイル)フェニル)ー6ークロロー3ー((1ー(4ークロロベンゾイル)ー4ーヒドロキシピペリジンー4ーイル)メチル)ー3,7ージヒドロー4Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー4ーオン:tert-ブチル(1R,2S,5S)ー2ー(4ー(6ークロロー3ー((1ー(4ークロロベンゾイル)ー4ーヒドロキシピペリジンー4ーイル)メチル)ー4ーオキソー3,4ージヒドロー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル)フェニル)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーカルボキシラート(47mg、0.0663mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(36mg、89%)を白色固体として得た。LCMS(方法B):R_T=0.82分、m/z=608,610[M+H]⁺.¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07(s, 1H), 7.66-7.57(m, 2H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.46-7.37(m, 4H), 6.80(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.30-4.22(m, 2H), 4.22-4.08(m, 2H), 4.08-3.96(m, 2H), 3.51-3.34(m, 1H), 3.30-3.06(m, 2H), 3.06-2.96(m, 1H), 2.83-2.59(m, 2H), 1.98-1.88(m, 1H), 1.84-1.72(m, 2H), 1.70-1.24(m, 5H).

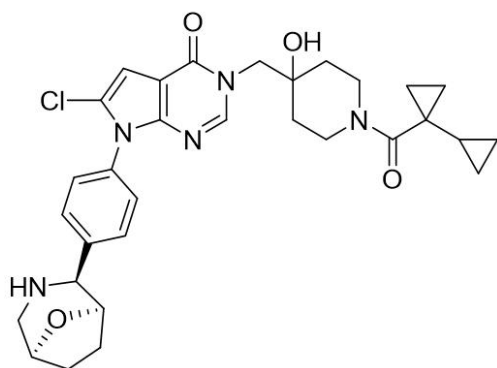
20

【0476】

実施例49:7ー(4ー((1R,2S,5S)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー2ーイル)フェニル)ー3ー((1ー([1,1'ービ(シクロプロパン)]ー1ーカルボニル)ー4ーヒドロキシピペリジンー4ーイル)メチル)ー6ークロロー3,7ージヒドロー4Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー4ーオン

30

【化101】



40

工程1:tert-ブチル(1R,2S,5S)ー2ー(4ー(3ー((1ー([1,1'ービ(シクロプロパン)]ー1ーカルボニル)ー4ーヒドロキシピペリジンー4ーイル)メチル)ー6ークロロー4ーオキソー3,4ージヒドロー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル)フェニル)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーカルボキシラート:tert-ブチル(1R,2S,5S)ー2ー(4ー(6ークロロー4ーオキソー3,4ージヒドロー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル)フェニル)ー8ーオキサー3ーアザビシクロ[3.2.1]オクタンー3ーカルボキシラート(50mg、0.109mmol)、

50

エポキシド 16 (36.3 mg、0.164 mmol)、 Cs_2CO_3 (107 mg、0.328 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (32 mg、43 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.38$ 分, $m/z = 622, 624$ [M-ブテン+H]⁺.

【0477】

工程 2: 7-(4-((1R,2S,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (1R,2S,5S)-2-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート (32 mg、0.0472 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (26 mg、95 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.75$ 分, $m/z = 578, 580$ [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 4H), 3.42 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.29 (m, 5H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.76 - 0.59 (m, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 2H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), 0.12 - 0.06 (m, 2H).

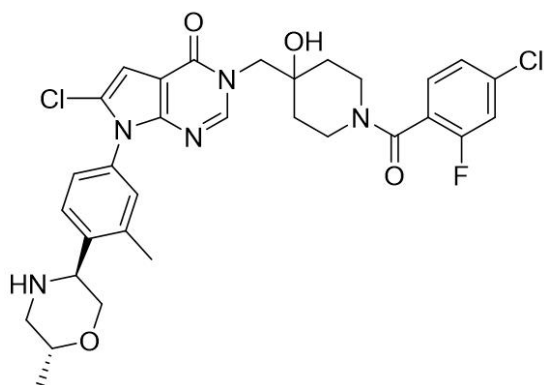
10

20

【0478】

実施例 50: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 102】



30

工程 1: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 7 (44 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (39 mg、49 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.56$ 分, $m/z = 672, 674$ [M-ブテン+H]⁺.

40

【0479】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシ

50

シピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(39mg、0.0535mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(33mg、98%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.87$ 分, $m/z = 628, 630 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.67 - 1.44 (m, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

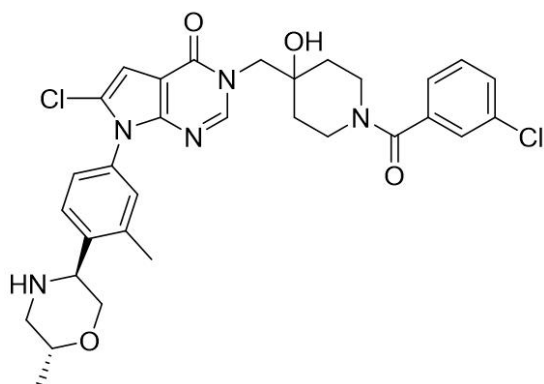
10

【0480】

実施例51: 6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化103】



30

工程1: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50mg、0.109mmol)、エポキシド11(41mg、0.163mmol)、 Cs_2CO_3 (106mg、0.327mmol)およびDMF(2mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(46mg、59%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.68$ 分, $m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]^+$.

40

【0481】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(46mg、0.0647mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(37mg、93

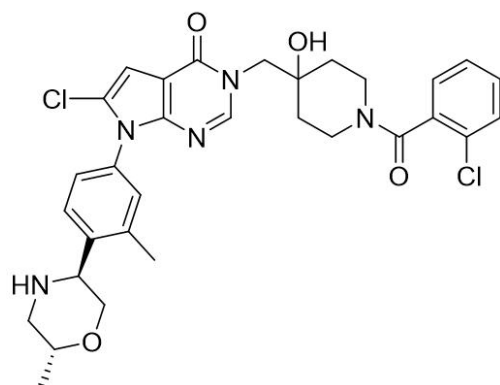
50

%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.86$ 分, $m/z = 610, 612 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.04 (m, 3H), 2.97 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.88 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.26 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0482】

実施例52: 6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化104】

10



20

工程1: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.109 mmol)、エポキシド8(41.1 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(47 mg、60%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.62$ 分, $m/z = 654, 656 [M-ブテン+H]^+$.

30

【0483】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(47 mg、0.0661 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(34 mg、84%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.82$ 分, $m/z = 610, 612 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 4H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.10 (d, $J =$

40

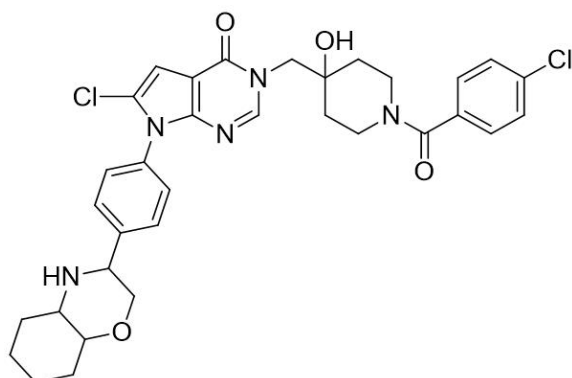
50

6.2 Hz, 3H).

【0484】

実施例 53：6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化105】



工程 1：3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン：4-ブロモベンズアルデヒド(1.02 g、5.53 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(2.32 g、5.53 mmol)、Cu(OTf)₂(2.00 g、5.53 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(592 mg、5.53 mmol)、HFIP(22 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約0.5 g)およびDCM(49 mL)を使用する一般的手順 8 により、表題化合物(0.97 g、59%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.58 分, m/z = 296, 298 [M+H]⁺.

【0485】

工程 2：tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシレート：3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(0.97 g、3.26 mmol)およびBoc₂O(854 mg、3.91 mmol)を使用する一般的手順 9 により、表題化合物(852 mg、66%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.67 分, m/z = 296, 298 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.21 - 1.34 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.56 - 1.70 (m, 3H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 3.27 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 5.05 - 5.14 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

【0486】

工程 3：tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシレート：tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシレート(400 mg、1.01 mmol)、B₂Pi n₂(384 mg、1.51 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(85.5 mg、0.101 mmol)、KOAc(297 mg、3.03 mmol)および1,4-ジオキサン(10.1 mL)を使用する一般的手順 3 (ワークアップ B)で、90 °C(熱的)で1時間攪拌後、表題化合物(408 mg、91%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.90 分, m/z = 344 [M-Boc+H]⁺.

【0487】

工程 4：tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシレート：4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(259.5 m

g、1.38 mmol)、tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート(408 mg、0.920 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(533 mg、1.84 mmol)、1,10-フェナントリン(332 mg、1.84 mmol)、ホウ酸(171 mg、2.76 mmol)およびDMF(9.2 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップB)で、5日間、50℃の後、表題化合物(190 mg、41%)を白色泡状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.85$ 分, $m/z = 503, 505 [M+H]^+$.

【0488】

工程5: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート(190 mg、0.377 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.94 mL、3.77 mmol)および1,4-ジオキサン(2 mL)を使用する一般的手順5で、26時間、100℃の後、2 M塩酸水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(181 mg、90%)を褐色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.42$ 分, $m/z = 485, 487 [M+H]^+$ 。この化合物をさらに精製することなく使用した。

【0489】

工程6: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート(181 mg、0.373 mmol)、エポキシド2(113 mg、0.448 mmol)、 Cs_2CO_3 (268 mg、0.821 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(72 mg、26%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.65$ 分, $m/z = 636, 638 [M-Boc+H]^+$.

【0490】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)オクタヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-カルボキシラート(10 mg、0.0136 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(1 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(7 mg、81%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.88$ 分, $m/z = 636, 638 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.82 (dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.18 (m, 5H).

【0491】

実施例54: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

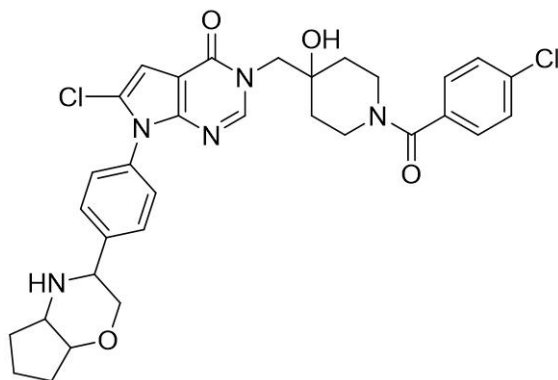
20

30

40

50

【化 1 0 6】



10

工程 1 : 3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン : 4-ブロモベンズアルデヒド(1.87 g、10.1 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)シクロペンタン-1-アミン(4.08 g、10.1 mmol)、Cu(OTf)₂(3.66 g、10.1 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.08 g、10.1 mmol)、HFIP(40 mL)、4 Åモレキュラー・シーブ(約1 g)およびDCM(160 mL)を使用する一般の手順 8 により、表題化合物(1.45 g、51%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.58 分, m/z = 282, 284 [M+H]⁺.

20

【0492】

工程 2 : tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシレート : 3-(4-ブロモフェニル)オクタヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン(1.45 g、5.14 mmol)およびBoc₂O(1.35 g、6.17 mmol)を使用する一般の手順 9 により、表題化合物(1.24 g、63%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.62 分, m/z = 282, 284 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.42 (s, 9H), 1.44 - 1.64 (m, 3H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 2.48 - 2.61 (m, 1H), 3.51 (td, J = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 2H), 4.89 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 85.9, 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

30

【0493】

工程 3 : tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシレート : tert-ブチル 3-(4-ブロモフェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシレート(500 mg、1.31 mmol)、B₂Pin₂(498 mg、1.96 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(111 mg、0.131 mmol)、KOAc(385 mg、3.92 mmol)および1,4-ジオキサン(13 mL)を使用する一般の手順 3 (ワークアップ B)で、90 °C(熱的)で1時間攪拌後、表題化合物(555 mg、98%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.82 分, m/z = 330 [M-Boc+H]⁺.

40

【0494】

工程 4 : tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシレート : 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(364.5 mg、1.94 mmol)、tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシレート(555 mg、1.29 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(749 mg、2.59 mmol)、1,10-フェナントロリン(466 mg、2.59 mmol)、ホウ酸(240 mg、3.88 mmol)およびDMF(12.9 mL)を使用する一般の手順 4 (ワークアップ B)で、5日間、50 °Cの後、表題化合物(265 mg、41%)を白色泡状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.77 分, m/z = 489, 491 [M+H]⁺.

50

【0495】

工程5: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシラート(265 mg、0.542 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、1.35 mL、5.41 mmol)および1,4-ジオキサン(3 mL)を使用する一般的手順5で、26時間、100℃の後、2 M塩酸水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(254 mg、91%)を褐色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.34$ 分, $m/z = 471, 473 [M+H]^+$.

10

【0496】

工程6: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシラート(254 mg、0.539 mmol)、エポキシド2(163 mg、0.647 mmol)、 Cs_2CO_3 (387 mg、1.19 mmol)およびDMF(3 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(43 mg、11%)を無色ガム状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.58$ 分, $m/z = 622, 624 [M-Boc+H]^+$.

20

【0497】

工程7: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(オクタヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b][1,4]オキサジン-4(4aH)-カルボキシラート(20 mg、0.0277 mmol)、TFA(1.5 mL)およびDCM(3 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(12 mg、69%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.85$ 分, $m/z = 622, 624 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 2H), 3.86 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.02 (m, 5H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H).

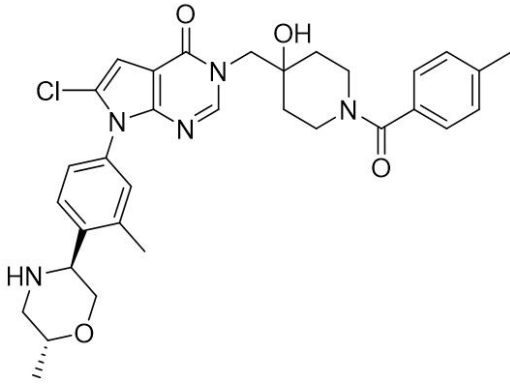
30

【0498】

実施例55: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 1 0 7】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 17 (27.7 mg、0.120 mmol)、 Cs_2CO_3 (71 mg、0.218 mmol) および DMF (1.1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、19 時間、80 °C の後、表題化合物 (61 mg、81%) を粘性黄色ガム状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.64$ 分、 $m/z = 634, 636$ [M -ブテン+ H] $^+$, 690, 692 [M + H] $^+$.

20

【0499】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (61 mg、0.0884 mmol)、TFA (0.44 mL) および DCM (0.88 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (28.7 mg、54%) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.86$ 分、 $m/z = 590, 592$ [M + H] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.10 (m, 6H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.57 (ddt, $J = 13.7, 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.42 (br. s, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.14 (br. s, 1H), 2.97 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (br. s, 2H), 1.44 (br. s, 1H), 1.33 (br. s, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). NH 不可視.

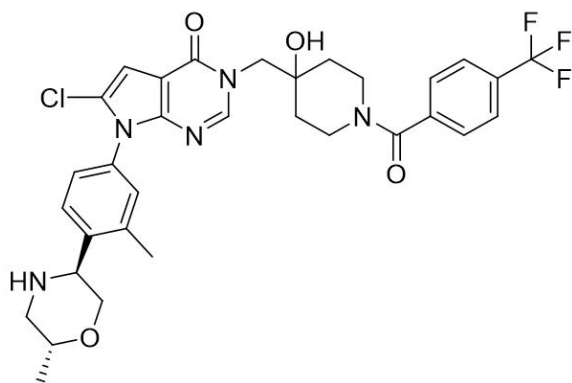
30

【0500】

実施例 56: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

【化 108】



10

工程 1: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 18 (34 mg、0.120 mmol)、Cs₂CO₃ (71 mg、0.218 mmol) および DMF (1.1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、19 時間、80 °C の後、表題化合物 (60 mg、74 %) を粘性黄色ガム状物として得た。LCMS (方法 A): R_T = 1.72 分, m/z = 688, 690 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0501】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.0806 mmol)、TFA (0.41 mL) および DCM (0.82 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (33.3 mg、62 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.92 分, m/z = 644, 646 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.22 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (br. s, 1H), 2.58 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

30

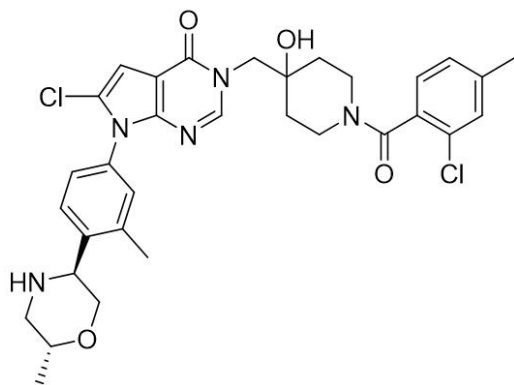
40

【0502】

実施例 57: 6-クロロ-3-((1-(2-クロロ-4-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 109】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロ-4-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 19 (31.9 mg、0.120 mmol)、 Cs_2CO_3 (71 mg、0.218 mmol) および DMF (1.1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、19 時間、80 °C の後、表題化合物 (54.6 mg、69 %) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.71$ 分, $m/z = 668, 670$ [*M*-ブテン+*H*]⁺.

20

【0503】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(2-クロロ-4-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2-クロロ-4-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (54.6 mg、0.0753 mmol)、TFA (0.38 mL) および DCM (0.75 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (30.7 mg、63 %) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.89$ 分, $m/z = 624, 626$ [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 4H), 6.77 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.5H), 4.97 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 3H), 3.79 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 4H), 2.97 (dd, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.57 (dd, *J* = 11.7, 10.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

30

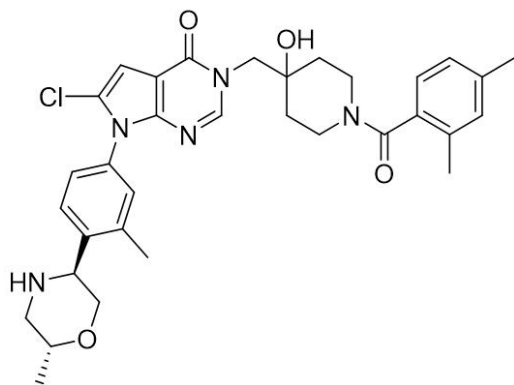
40

【0504】

実施例 58: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 1 0】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 20 (40.1 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (47 mg、61%) を得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.55$ 分、 $m/z = 648, 650$ [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0505】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (47 mg、0.067 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (35 mg、87%)。LCMS (方法 B): $R_T = 0.87$ 分、 $m/z = 604, 606$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 6.92 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 3H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.07 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 1.66 - 1.36 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). NH 不可視.

30

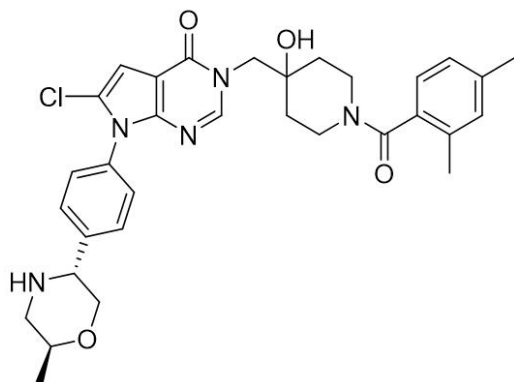
【0506】

実施例 59: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 1 1】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.112 mmol)、エポキシド 20 (41.4 mg、0.169 mmol)、 Cs_2CO_3 (110 mg、0.337 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (50 mg、65%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 634, 636$ [*M*-ブテン+*H*]⁺.

20

【0507】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,4-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.0724 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (29 mg、67%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.83$ 分, $m/z = 590, 592$ [*M*+*H*]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 6.95 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.25 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 - 2.03 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

30

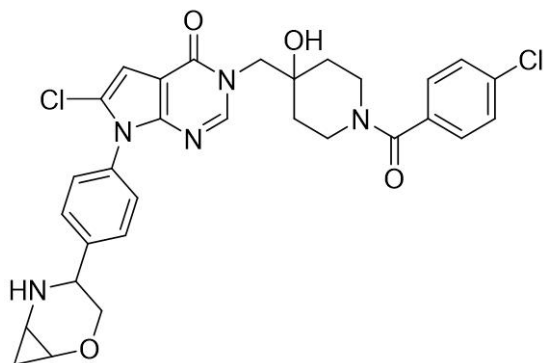
【0508】

実施例 60: 7-((4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 1 2】



10

工程 1：5-(tert-ブチル)4-メチル 2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4,5-ジカルボキシラート：4-(tert-ブチル)3-メチル 2,3-ジヒドロ-4H-1,4-オキサジン-3,4-ジカルボキシラート(5 g、20.6 mmol)およびジヨードメタン(9.91 mL、123 mmol)のトルエン(150 mL)溶液を-25℃(浴温度)に冷却し、その後ジエチル亜鉛(1 M ヘキサン溶液、62.0 mL、62.0 mmol)を15分間かけて滴下した。反応物を-25℃で8時間攪拌し、その後一夜、ゆっくり温めた。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、沈殿を濾過により除去し、層を分離した。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%クロロホルム：ヘキサン)で精製して、表題化合物(2.50 g、47%)をジアステレオ異性体の混合物として得た。LCMS (方法C)：R_T = 0.96分, m/z = 202 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0509】

工程 2：5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-カルボン酸：5-(tert-ブチル)4-メチル 2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4,5-ジカルボキシラート(1.54 g、5.98 mmol)のMeOH(50 mL)および水(10 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(717 mg、17.9 mmol)を添加した。得られた混合物をrtで一晩攪拌し、水(約40 mL)を添加し、混合物をMTBEで1回抽出した(有機相を廃棄)。水相を0℃に冷却し、5%塩酸水溶液で注意深く酸性化し、その後生成物をEtOAc(3×75 mL)で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物(1.05 g、72%)を得た。LCMS (方法C)：R_T = 0.96分, m/z = 242 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.54 - 0.65 (m, 1H), 0.74 - 0.85 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 2.57 (s, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.73 (m, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 1H).

30

【0510】

工程 3：5-(tert-ブチル)4-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4,5-ジカルボキシラート：5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-カルボン酸(1.05 g、4.31 mmol)、4,5,6,7-テトラクロロ-2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(1.43 g、4.31 mmol)、EDC(991 mg、5.17 mmol)およびDMAP(53 mg、0.431 mmol)を使用する一般的な手順 11により、表題化合物(1.91 g、44%)を得た。LCMS (方法C)：R_T = 1.39分, m/z = 427, 425 [M-Boc+H]⁺.

40

【0511】

工程 4：tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート：5-(tert-ブチル)4-(4,5,6,7-テトラクロロ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4,5-ジカルボキシラート(807 mg、1.53 mmol)、(

50

4-ブロモフェニル)ボロン酸(924 mg、4.60 mmol)に、100 mL RBF中、窒素下で、1,4-ジオキサン(58 mL)を添加した。反応混合物を75℃(内部温度)に加熱し、その後トリエチルアミン(2.14 mL、15.3 mmol)およびNiCl₂・6H₂O：バソフェナントロリン錯体のDMF溶液(0.05 M、5.8 mL、0.290 mmol(Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 9676-9679))を逐次的に添加した。得られた混合物を75℃で一夜攪拌した。rtに冷却後、反応混合物をEtOAc(250 mL)で希釈し、塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(360 mg、66%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.52分, m/z = 254, 256 [M-Boc+H]⁺.

【0512】

工程5: tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート: tert-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート(360 mg、1.02 mmol)、B₂Pi_n₂(387 mg、1.52 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(86 mg、0.102 mmol)、KOAc(299 mg、3.05 mmol)および1,4-ジオキサン(10 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップA)で、100℃(熱的)で4時間攪拌後、表題化合物(352 mg、86%)を黄色固体として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.65 - 1.68分 (ジアステレオ異性体混合物), m/z = 302 [M-Boc+H]⁺.

【0513】

工程6: tert-ブチル 4-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(165 mg、0.878 mmol)、tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート(352 mg、0.878 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物(508 mg、1.76 mmol)、1,10-フェナントロリン(316 mg、1.76 mmol)、ホウ酸(217 mg、3.51 mmol)およびDMF(16.5 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、3日間、50℃の後、表題化合物(153 mg、37%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.60分, m/z = 461, 463 [M+H]⁺.

【0514】

工程7: tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート: tert-ブチル 4-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート(20 mg、0.0434 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.33 mL、1.30 mmol)および1,4-ジオキサン(0.3 mL)を使用する一般的手順5で、19時間、100℃の後、1 M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(26 mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.17分, m/z = 443, 445 [M+H]⁺。この物質をさらに精製することなく使用した。

【0515】

工程8: tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート: tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート(19.2 mg、0.0434 mmol)、エポキシド2(16.4 mg、0.0650 mmol)、Cs₂CO₃(42.4 mg、0.130 mmol)およびDMF(1 mL)を使用する一般的手順6で、18時

10

20

30

40

50

間、80℃の後、表題化合物(14mg、46%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.44$ 分, $m/z = 638, 640$ [M -ブテン+ H] $^+$.

【0516】

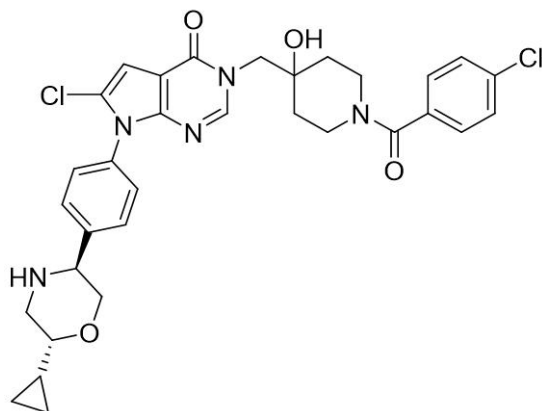
工程9: 7-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-4-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート(14mg、0.0202mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(11mg、91%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.84$ 分, $m/z = 594, 596$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 2.93 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.70 - 1.28 (m, 4H), 0.81 - 0.73 (m, 1H), 0.59 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H).

10

【0517】

実施例61: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化113】

20



30

工程1: rac-(2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピルモルホリン: 4-ブロモベンズアルデヒド(1.37g、7.43mmol)、2-シクロプロピル-2-((トリブチルスタニル)メトキシ)エタン-1-アミン(Org. Lett. 2014, 16 (4), 1236-1239に概説の手順に従い、2-アミノ-1-シクロプロピルエタン-1-オールから出発して製造)(3.00g、7.43mmol)、Cu(OTf) $_2$ (2.69g、7.43mmol)、2,6-ジメチルピリジン(795mg、7.43mmol)、HFIP(30mL)、4Åモレキュラー・シーブ(約0.75g)およびDCM(119mL)を使用する一般的手順8により、表題化合物(1.23g、62%)を得た。LCMS (方法C): $R_T = 0.93$ 分, $m/z = 282, 284$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 0.20 - 0.32 (m, 1H), 0.36 - 0.45 (m, 1H), 0.47 - 0.63 (m, 2H), 0.81 - 0.94 (m, 1H), 2.77 - 2.86 (m, 1H), 2.87 - 2.96 (m, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 1H), 3.29 - 3.39 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

40

【0518】

工程2: rac-tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート: rac-(2R,5S)-5-(4-ブロモ

50

フェニル)−2−シクロプロピルモルホリン(1.23 g、4.61 mmol)および Boc_2O (1.21 g、5.53 mmol)を使用する一般的手順9により、表題化合物(1.46 g、83%)を得た。LCMS (方法C): $R_T = 1.63$ 分, $m/z = 282, 284$ [$\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 0.27 (dt, $J = 9.7, 4.6$ Hz, 1H), 0.41 (dt, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 1H), 0.60 (ddt, $J = 13.6, 8.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.17 - 1.24 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 2.94 - 3.02 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.71 (m, 1H), 3.73 - 3.81 (m, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.81 - 4.87 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

【0519】

工程3: *rac*-tert-ブチル (2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-ブromoフェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート(765 mg、2.00 mmol)、 B_2Pin_2 (762 mg、3.00 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (169 mg、0.200 mmol)、 KOAc (589 mg、6.00 mmol)および1,4-ジオキサン(20 mL)を使用する一般的手順3(ワークアップB)で、90℃(熱的)で1時間攪拌後、表題化合物(839 mg、97%)を黄色半固体として得た。LCMS (方法A): $R_T = 2.03$ 分, $m/z = 374$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.29 (s, 15H), 1.17 (s, 6H), 1.15 - 1.09 (m, 1H), 0.55 - 0.45 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).

10

20

【0520】

工程4: *rac*-tert-ブチル (2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(283 mg、1.51 mmol)、*rac*-tert-ブチル (2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(840 mg、1.96 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(I)水和物(872 mg、3.01 mmol)、1,10-フェナントロリン(543 mg、3.01 mmol)、ホウ酸(242 mg、3.91 mmol)およびDMF(15.1 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップB)で、3日間、50℃の後、表題化合物(383 mg、51%)を白色泡状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.98$ 分, $m/z = 489, 491$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 12.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 13.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 13.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.13 (dt, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.57 - 0.47 (m, 2H), 0.35 - 0.26 (m, 2H).

30

【0521】

工程5: tert-ブチル (2S,5R)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *rac*-tert-ブチル (2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(641 mg、1.31 mmol)を、Lux iC5(21.2 mm×250 mm、5 μm)カラムを定組成溶媒条件: 3:2ヘキサン/ EtOH (0.2% v/v NH_3)で使用するキラルHPLCにより、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (2S,5R)-2-シクロプロピル-5-

40

50

(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(226 mg、35%回収)として割り当てた。キラル純度(方法G): $R_T = 3.83$ 分, 100% ee。二番目に溶出した物質を、任意にtert-ブチル(2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(265.6 mg、41%回収)として割り当てた。キラル純度(方法G): $R_T = 2.61$ 分, 97.8% ee。

【0522】

工程6: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(40 mg、0.0817 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.61 mL、2.45 mmol)および1,4-ジオキサン(0.61 mL)中で18時間、100℃の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化する一般的手順5により、表題化合物(38 mg、98%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.32$ 分, $m/z = 471, 473$ [M+H]⁺。

10

【0523】

工程7: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート(38.5 mg、0.0817 mmol)、エポキシド2(30.9 mg、0.123 mmol)、Cs₂CO₃(79.9 mg、0.245 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(31 mg、52%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.56$ 分, $m/z = 666, 668$ [M-ブテン+H]⁺。

20

【0524】

工程8: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート(31 mg、0.0429 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(16 mg、97%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.88$ 分, $m/z = 622, 624$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 2.97 (m, 5H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 1.73 - 1.25 (m, 4H), 0.91 - 0.77 (m, 1H), 0.51 - 0.38 (m, 2H), 0.37 - 0.16 (m, 2H)。

30

40

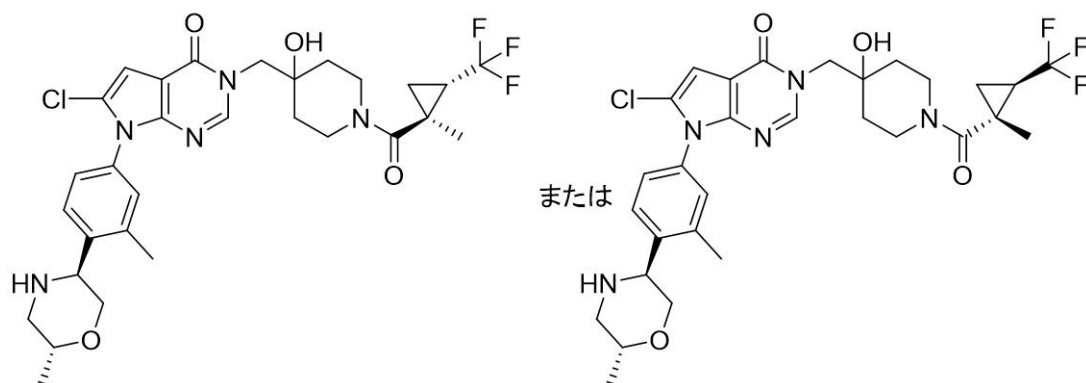
【0525】

実施例62: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロ

50

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化114】



10

工程1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg, 0.0872 mmol)、エポキシド 9 (34.4 mg, 0.131 mmol)、 Cs_2CO_3 (85.2 mg, 0.262 mmol) および DMF (1 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (43 mg, 68%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.52 分, m/z = 666, 668 [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0526】

工程2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オンまたは 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (43 mg, 0.0595 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (37 mg, 99%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.90 分, m/z = 622, 624 [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.18 - 3.75 (m, 6H), 3.68 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 1H), 3.30 -

30

40

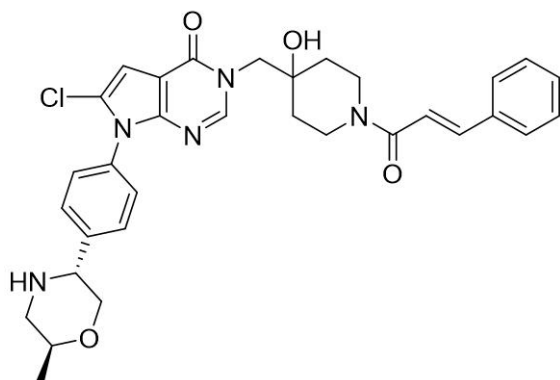
50

2.73 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.28 (m, 8H), 1.19 - 1.04 (m, 4H).

【0527】

実施例 63 : 6-クロロ-3-((1-シンナモイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化115】



10

工程 1 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (40 mg, 0.0899 mmol)、エポキシド 21 (40.2 mg, 0.135 mmol)、Cs₂CO₃ (88 mg, 0.270 mmol) および DMF (1.5 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (36 mg, 53 %) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A) : R_T = 1.53 分, m/z = 743, 745 [M+H]⁺.

20

【0528】

工程 2 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (36 mg, 0.0484 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、チオフェノール (25 μL, 0.242 mmol) および K₂CO₃ (33.5 mg, 0.242 mmol) を添加した。反応混合物を rt で 19 時間、そして 50 °C で 6 時間攪拌した。さらなるチオフェノール (25 μL, 0.242 mmol) および K₂CO₃ (33.5 mg, 0.242 mmol) を添加し、反応混合物を 50 °C で 19 時間攪拌した。rt への冷却後、反応混合物を DCM (5 mL) で希釈し、DCM で前平衡化した 5 g SCX-2 カートリッジに注加した。カートリッジを DCM/MeOH の 4 : 1 混合物で洗浄し、塩基性化合物を DCM/7 M NH₃ の MeOH 溶液の 4 : 1 混合物を使用して、溶出した。アンモニア性フラクションを減圧下濃縮して、表題化合物 (20 mg, 74 %) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.00 分, m/z = 558, 560 [M+H]⁺.

30

40

【0529】

工程 3 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-シンナモイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-

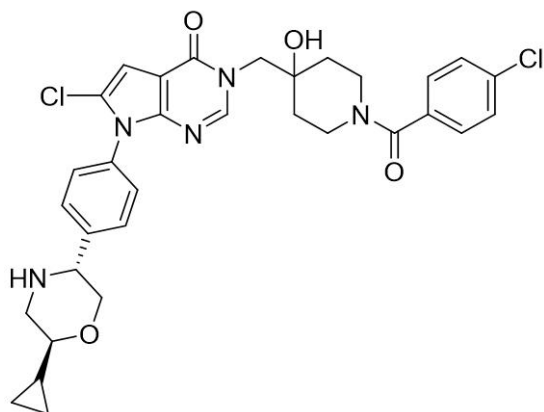
50

ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(20mg、0.0358mmol)、ケイ皮酸(8mg、0.0538mmol)、HATU(20.4mg、0.0538mmol)、DIPEA(19μL、0.108mmol)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順1で、19時間後、表題化合物(16mg、64%)を無色油状物として得た。LCMS(方法b): $R_T = 1.48$ 分, $m/z = 632, 634$ [M -ブテン+ H] $^+$.
【0530】

工程4: 6-クロロ-3-((1-シンナモイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-シンナモイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(16mg、0.0232mmol)、TFA(1mL)およびDCM(2mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(13mg、95%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.88$ 分, $m/z = 588, 590$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.24 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 2.77 (m, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.67 - 1.37 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0531】

実施例64: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化116】



工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-2-シクロプロピル-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(50mg、0.102mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4M、0.77mL、3.07mmol)および1,4-ジオキサン(0.61mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、1M重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(38mg、79%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.32$ 分, $m/z = 471, 473$ [$M+H$] $^+$.
【0532】

工程2: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジ

ヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピル
 モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-
 クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル
)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート (38 mg、0.08
 1 mmol)、エポキシド2 (30.5 mg、0.121 mmol)、 Cs_2CO_3 (79 mg、0.2
 42 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表
 題化合物 (39 mg、67%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.56$
 分、 $m/z = 666, 668$ [M-ブテン+H]⁺.

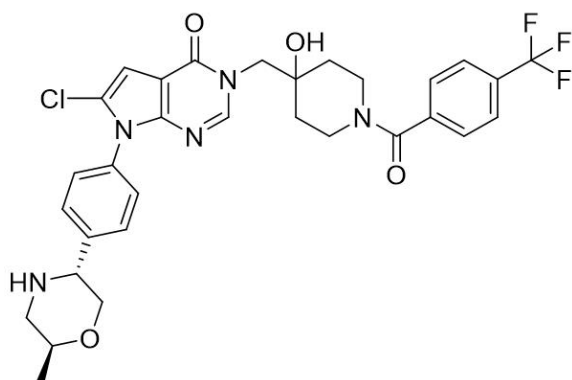
【0533】

工程3: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-
 4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)
 フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-
 ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-
 4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-
 ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-
 4-カルボキシラート (39.0 mg、0.0540 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2
 mL) を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリ-
 ーズドライ後、表題化合物 (20 mg、59%) を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.91$ 分、 $m/z = 622, 624$ [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06
 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 6
 .79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.89 - 3.77
 (m, 2H), 3.43 - 3.07 (m, 5H (H₂Oとシグナル重複)), 3.03 (dd, $J = 11.5, 2.2$
 Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 10.1, 7.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H),
 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.87 - 0.
 78 (m, 1H), 0.48 - 0.39 (m, 2H), 0.34 - 0.21 (m, 2H).

【0534】

実施例65: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベン
 ゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-メチルモルホリン
 -3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オ
 ン

【化117】



工程1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(3-((1-(*tert*-ブトキシカ
 ルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-
 3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチ
 ルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-
 クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル
)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (25 mg、0.0562 mmo
 l)、*tert*-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシラ
 ート (14.4 mg、0.0674 mmol)、 Cs_2CO_3 (36.6 mg、0.112 mmol) およ

びDMF(0.56 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(40 mg、>100%)を粘性黄色ガム状物として得た。LCMS(方法A): $R_T = 1.71$ 分、 $m/z = 658, 660 [M+H]^+$.

【0535】

工程2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(40 mg、0.0608 mmol)、TFA(0.3 mL)およびDCM(0.6 mL)を使用する一般的手順7により、表題化合物(22.9 mg、82%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.47$ 分、 $m/z = 458, 460 [M+H]^+$.

10

【0536】

工程3: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: 4-(トリフルオロメチル)安息香酸(9.5 mg、0.0500 mmol)およびHATU(19 mg、0.0500 mmol)の混合物のDMF(1 mL)溶液に、rtで、5 mL RBFで、DIPEA(26.1 μ L、0.150 mmol)を添加した。rtで10分間攪拌後、反応混合物をシリンジに取り、6-クロロ-3-((4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(22.9 mg、0.0500 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液に0℃で滴下した。0℃で20分間攪拌後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)の添加によりクエンチした。rtに温めた後、反応混合物をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で希釈し、得られた混合物をISOLUTE(登録商標)相分離器を使用して、DCM(3×10 mL)で抽出した。合併した有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(10 mg、30%)を、凍結乾燥後、白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.93$ 分、 $m/z = 630, 632 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H (H₂Oとシグナル重複)), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.89 (br. s, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H (DMSOとシグナル重複)), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

20

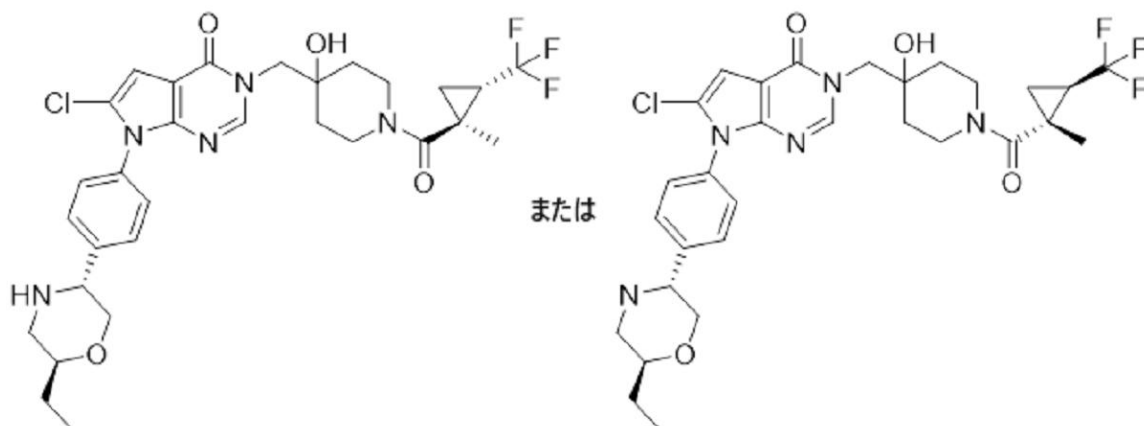
30

【0537】

実施例66: 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

【化 1 1 8】



工程 1 : *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート : *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート (73 mg、0.159 mmol)、エポキシド 9 (46.1 mg、0.175 mmol)、 Cs_2CO_3 (104 mg、0.318 mmol) および DMF (1.6 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (91.1 mg、79.3 %) を粘性黄色油状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 1.56$ 分、 $m/z = 666, 668$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$ 。

【0538】

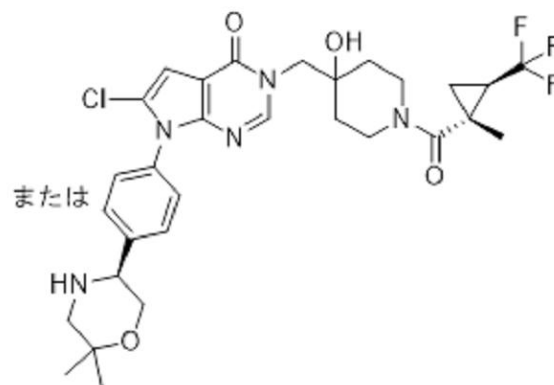
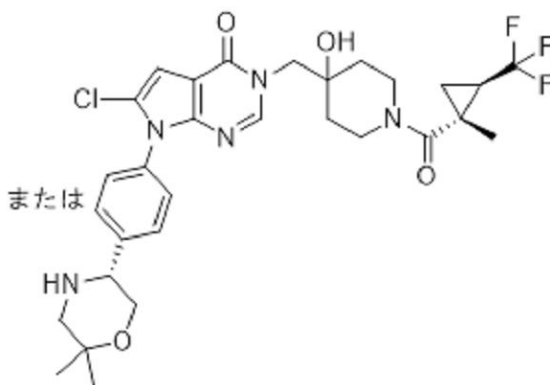
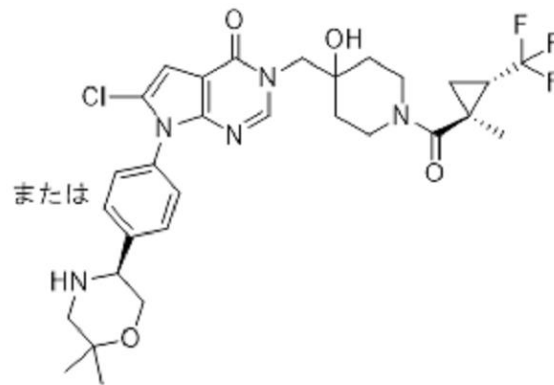
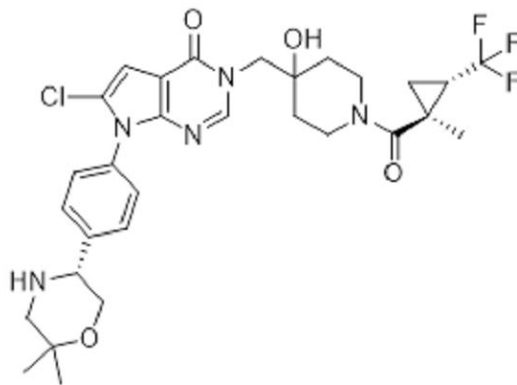
工程 2 : 6-クロロ-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オンまたは 6-クロロ-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン : *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート (91.1 mg、0.126 mmol)、TFA (0.63 mL) および DCM (1.26 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (48.3 mg、60 %) を極僅かに灰白色の固体として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 0.88$ 分、 $m/z = 622, 624$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.20 - 3.64 (m, 7H), 3.51 - 3.21 (m, 2H (H₂O とシグナル重複

)), 3.14 - 2.80 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.35 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0539】

実施例67：6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化119】



工程1：tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート、tert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート、tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリ

ジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(67 mg、0.146 mmol)、エポキシド9(42.3 mg、0.161 mmol)、Cs₂CO₃(95.1 mg、0.292 mmol)およびDMF(1.46 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(113 mg、>100%)を粘性黄色油状物として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.54分, m/z = 666, 668 [M-ブテン+H]⁺, [0540]

工程: 2: 6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン、6-クロロ-7-(4-((R)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは6-クロロ-7-(4-((S)-6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート、tert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S,2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート、tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ペペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(113 mg、0.157 mmol)、TFA(0.78 mL)およびDCM(1.56 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(49.7 mg、49%)を灰白色固体として得た。LCMS(方法B): R_T = 0.85分, m/z = 622, 624 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.16 - 3.66 (m, 6H), 3.57 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H (H₂Oとシグナル重複)), 2.96 (s, 1H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H),

10

20

30

40

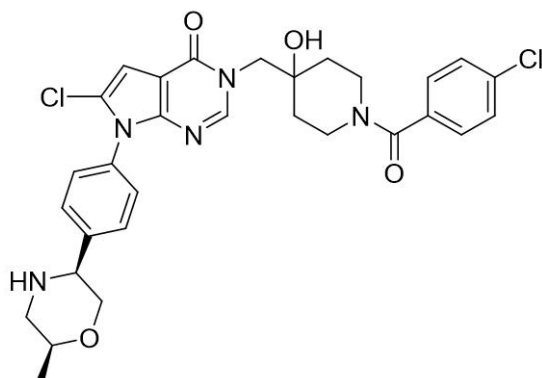
50

2.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.37 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 - 1.07 (m, 1H).

【0541】

実施例 68 : 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*S*,6*S*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

【化120】



10

工程 1 : N-(1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-2-クロロプロパンアミド : 攪拌中の 2-アミノ-2-(4-ブロモフェニル)エタン-1-オール塩酸塩 (15.0 g、59.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (200 mL) 懸濁液に、NEt₃ (18.0 mL、131 mmol) を添加し、得られた混合物を 0℃ に冷却し、その後 2-クロロプロパノイルクロライド (7.54 g、59.4 mmol) を 20 分間かけて滴下した。反応混合物を *rt* で 2 時間攪拌し、その後揮発物を減圧下除去した。残渣を水および EtOAc を使用して分液漏斗に移し、得られた混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (勾配 0 ~ 50% MTBE のクロロホルム溶液) で精製して、表題化合物 (11.9 g、65%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.09 分, $m/z = 306, 308$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.46 - 1.55 (m, 3H), 3.54 - 3.60 (m, 2H), 4.53 - 4.66 (m, 1H), 4.74 - 4.82 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 8.56 - 8.68 (m, 1H).

20

30

【0542】

工程 2 : rac-(2*R*,5*R*)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-3-オン : 攪拌中の N-(1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-2-クロロプロパンアミド (9.92 g、32.4 mmol) の 2-メチル-2-プロパノール (90 mL) 溶液に、*rt* で、カリウム *tert*-ブトキシド (7.26 g、64.7 mmol) の 2-メチル-2-プロパノール (150 mL) 溶液を滴下した。*rt* で 1 時間攪拌後、反応混合物を 1 M 塩酸水溶液の添加により約 pH 3 に酸性化し、得られた溶液を減圧下濃縮して、大部分の 2-メチル-2-プロパノールを除去した。得られた混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物 (8.20 g、94%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.11 分, $m/z = 270, 272$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.72 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H).

40

【0543】

工程 3 : rac-(2*R*,5*R*)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン : rac-(2*R*,5*R*)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-3-オン (6.20 g、23.0 mmol) の THF (155 mL) 溶液をナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド (63% トルエン溶液、33.12 g の溶液、103 mmol)

50

に 0℃で滴下した。rtに温めた後、反応物を rtで 19 時間攪拌し、その後 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) の添加によりクエンチした。得られた混合物を MTBE (3 × 200 mL) で抽出し、合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5 : 1 クロロホルム : MTBE) で精製して、表題化合物 (1 g、17%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.84 分, m/z = 256, 258 [M+H]⁺.

【0544】

工程 4: rac-tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: rac-(2R,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン (1.54 g、6.02 mmol) および Boc₂O (1.58 g、7.22 mmol) を使用する一般的手順 9 により、表題化合物 (2.44 g、67%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.55 分, m/z = 300, 302 [M-ブテン+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.48 - 3.78 (m, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 2H), 4.25 - 4.39 (m, 1H), 4.75 - 5.18 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

10

【0545】

工程 5: rac-tert-ブチル (2R,5R)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: rac-tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (3.89 g、10.9 mmol)、B₂Pi₂ (4.16 g、16.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (925 mg、1.09 mmol)、KOAc (3.21 g、32.8 mmol) および 1,4-ジオキサン (110 mL) を使用する一般的手順 3 (ワークアップ A) で、100℃(熱的)で 4 時間攪拌後、表題化合物 (2.97 g、67%) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.73 分, m/z = 304 [M-Boc+H]⁺.

20

【0546】

工程 6: tert-ブチル (2S,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1.07 g、5.66 mmol)、rac-tert-ブチル (2R,5R)-2-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (2.97 g、7.36 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物 (3.28 g、11.3 mmol)、1,10-フェナントロリン (2.04 g、11.3 mmol)、ホウ酸 (1.40 g、22.7 mmol) および DMF (143 mL) を使用する一般的手順 4 (ワークアップ A) で、24 時間、75~80℃の後、rac-tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (1.23 g、46%) を白色泡状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.68 分, m/z = 463, 465 [M+H]⁺. rac-tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (1.23 g) を、Chiralpak IG (21 mm × 250 mm、5 μm) カラムを定組成溶媒条件: 30 : 70 MeOH / CO₂ で使用するキラル SFC により、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (2S,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (457.6 mg、37% 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 H): R_T = 2.86 分, 100% ee. 二番目に溶出した物質を、任意に tert-ブチル (2R,5R)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (439.5 mg、35% 回収) として割り当てた。キラ

30

40

50

ル純度(方法H): $R_T = 3.40$ 分, 99.4% ee.

【0547】

工程7: tert-ブチル(2S,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5S)-5-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(458 mg、0.988 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、7.41 mL、29.7 mmol)および1,4-ジオキサン(7.4 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物(485 mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.25$ 分, $m/z = 445, 447 [M+H]^+$ 。この物質をさらに精製することなく使用した。

10

【0548】

工程8: tert-ブチル(2S,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(45 mg、0.101 mmol)、エポキシド2(38.2 mg、0.152 mmol)、 CS_2CO_3 (99 mg、0.303 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(48 mg、68%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 640, 642 [M-ブテン+H]^+$ 。

20

【0549】

工程9: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(48 mg、0.0689 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(40 mg、97%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.89$ 分, $m/z = 596, 598 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $DM SO-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 2.95 (m, 3H), 2.82 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.3, 6.3$ Hz, 1H), 1.73 - 1.27 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

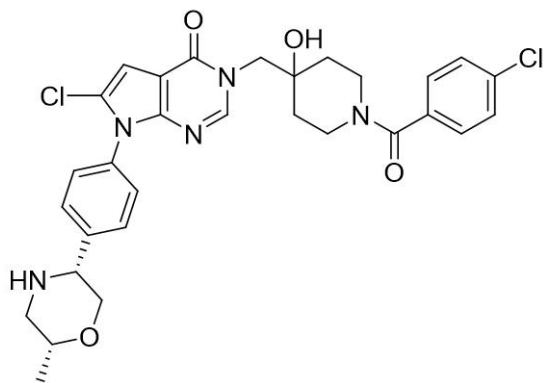
30

【0550】

実施例69: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

10



20

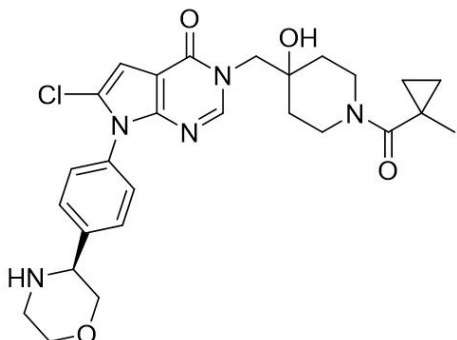
30

40

50

実施例 70 : (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパ

10



20

30

40

50

シド 1 (396 mg、2.03 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.98 g、6.08 mmol) および DMF (4 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、ラセミ生成物 (250 mg、19 %) を得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.27$ 分, $m/z = 570$ [M -ブテン+ H] $^+$ 。この物質を、Chiralpak IG (30 mm × 250 mm、5 μ m) カラムを定組成溶媒条件: 45 : 55 EtOH : CO_2 (0.2 % v/v NH_3) で使用するキラル SFC により、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した灰白色固体としての物質を、任意の *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (97.4 mg、39 % 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 I): $R_T = 3.23$ 分, 100 % ee。二番目に溶出した灰白色固体としての物質を、任意の *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (99.8 mg、40 % 回収) として割り当てた。キラル純度 (方法 I): $R_T = 4.57$ 分, 99.7 % ee。

10

【0557】

工程 5 : (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (97 mg、0.155 mmol)、TFA (2 mL) および DCM (4 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (72 mg、88 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B), $R_T = 0.68$ 分, $m/z = 526, 528$ [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 3H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 1.60 - 1.34 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H)。

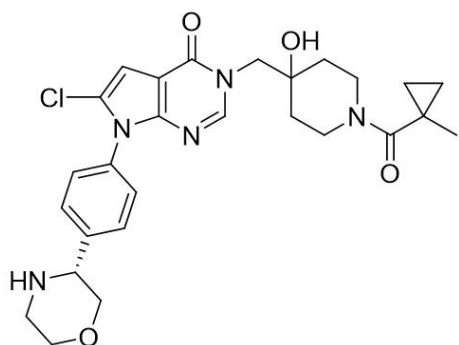
20

30

【0558】

実施例 71 : (R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 123】



40

tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (99.8 mg、0.160 mmol)、TFA (2 mL) および DCM (4 mL)

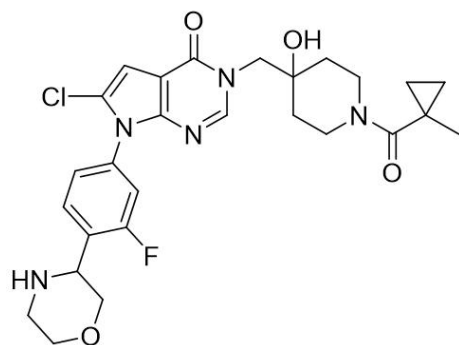
50

を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (71 mg、84%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B), $R_T = 0.68$ 分, $m/z = 526, 528 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 1.60 - 1.35 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.82 - 0.72 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H).

【0559】

実施例 72: 6-クロロ-7-(3-フルオロ-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化124】

10



20

工程 1: 3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)モルホリン: 4-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (2.03 g、10.0 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)エタン-1-アミン (3.64 g、10.0 mmol)、 $Cu(OTf)_2$ (3.62 g、10 mmol)、2,6-ジメチルピリジン (1.07 g、10.0 mmol)、HFIP (40 mL)、4 Å モレキュラー・シーブ (約 1 g) および DCM (160 mL) を使用する一般的手順 8 により、表題化合物 (1 g、39%) を得た。LCMS (方法 C), $R_T = 0.64$ 分, $m/z = 260, 262 [M+H]^+$.

【0560】

30

工程 2: tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: 3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)モルホリン (1 g、3.90 mmol) および Boc_2O (1.02 g、4.68 mmol) を使用する一般的手順 9 により、表題化合物 (1.39 g、定量的) を得た。LCMS (方法 C), $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 382, 384 [M+Na]^+$; 260, 262 $[M-Boc+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.60 (td, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

【0561】

工程 3: tert-ブチル 3-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (600 mg、1.67 mmol)、 B_2Pin_2 (634 mg、2.50 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (141 mg、0.167 mmol)、KOAc (490 mg、5.00 mmol) および 1,4-ジオキサン (17 mL) を使用する一般的手順 3 (ワークアップ A) で、120 °C (マイクロ波照射) で 30 分間攪拌後、表題化合物 (546 mg、80%) を黄色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法 B): $R_T = 1.70$ 分, $m/z = 308 [M-Boc+H]^+$, 352 $[M-ブテン+H]^+$.

40

【0562】

工程 4: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ

50

ミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(63 mg、0.335 mmol)、tert-ブチル 3-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(273 mg、0.670 mmol)、酢酸銅(II)(122 mg、0.670 mmol)、1,10-フェナントリン(121 mg、0.670 mmol)、ホウ酸(83 mg、1.34 mmol)およびDMF(6.3 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、4日後、表題化合物(36 mg、23%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): $R_T = 1.61$ 分, $m/z = 467, 469 [M+H]^+$.

【0563】

工程5: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(36 mg、0.0770 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.39 mL、1.54 mmol)および1,4-ジオキサン(0.4 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100°Cの後、AcOHで酸性化して、表題化合物(35 mg、定量的)を帯黄色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法B): $R_T = 1.20$ 分, $m/z = 449, 451 [M+H]^+$.

【0564】

工程6: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(35 mg、0.0780 mmol)、エポキシド1(15.2 mg、0.0780 mmol)、Cs₂CO₃(76.2 mg、0.234 mmol)およびDMF(1 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80°Cの後、表題化合物(12 mg、23%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): $R_T = 1.40$ 分, $m/z = 644, 646 [M+H]^+$.

【0565】

工程7: 6-クロロ-7-(3-フルオロ-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(12 mg、0.0186 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(7 mg、69%)を白色固体として得た。LCMS (方法B): $R_T = 0.68$ 分, $m/z = 544, 546 [M+H]^+$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 1.59 - 1.34 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.81 - 0.73 (m, 2H), 0.57 - 0.46 (m, 2H).

【0566】

実施例73: (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

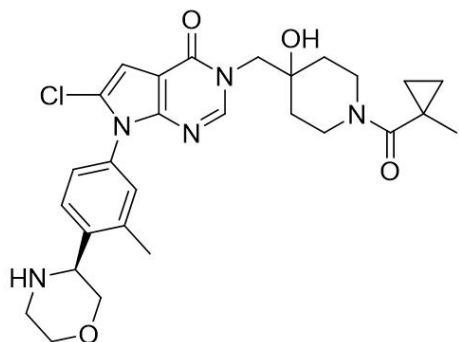
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

工程 1 : 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)モルホリン : 4-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒド (5.97 g、30.0 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)エタン-1-アミン (10.9 g、30.0 mmol)、Cu(OTf)₂ (10.9 g、30.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン (3.21 g、30.0 mmol)、HFIP (120 mL)、4 Å モレキュラー・シーブ (約 3 g) および DCM (480 mL) を使用する一般的手順 8 により、表題化合物を得て、これを直接工程で使用した。

【0567】

工程 2 : tert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)モルホリン (7.68 g、30.0 mmol) および Boc₂O (7.85 g、36.0 mmol) を使用する一般的手順 9 により、表題化合物 (2.4 g、22% (2 工程)) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.46 分, m/z = 256, 258 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 11.3, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.29 (ddd, J = 13.7, 11.4, 3.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

20

【0568】

工程 3 : tert-ブチル 3-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (1.80 g、5.05 mmol)、B₂Pi n₂ (1.92 g、7.58 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (428 mg、0.505 mmol)、KOAc (1.49 g、15.2 mmol) および 1,4-ジオキサン (51 mL) を使用する一般的手順 3 (ワークアップ A) で、90 °C (熱的) で 3 時間攪拌後、表題化合物 (622 mg、91%) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.69 分, m/z = 304 [M-Boc+H]⁺.

30

【0569】

工程 4 : tert-ブチル (S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート および tert-ブチル (R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (450 mg、2.39 mmol)、tert-ブチル 3-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (1.93 g、4.79 mmol)、酢酸銅(II) (869 mg、4.79 mmol)、1,10-フェナントロリン (863 mg、4.79 mmol)、ホウ酸 (592 mg、9.57 mmol) および DMF (45 mL) を使用する一般的手順 4 (ワークアップ A) で、3 日後、ラセミ生成物 (374 mg、33%) を白色泡状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.66 分, m/z = 463, 465 [M+H]⁺. この物質を、Lux C4 (21.2 mm × 250 mm、5 μm) カラムを定組成溶媒条件: EtOH で使

40

50

用するキラル HPLC により、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した灰白色固体としての物質を、任意の *tert*-ブチル (S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(155 mg、41%回収)として割り当てた。キラル純度(方法 J): $R_T = 1.95$ 分, 97.2% ee。二番目に溶出した灰白色固体としての物質を、任意の *tert*-ブチル (R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(121 mg、32%回収)として割り当てた。キラル純度(方法 J): $R_T = 2.44$ 分, 99.2% ee。

【0570】

工程 5: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(120 mg、0.259 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、1.29 mL、5.18 mmol)および 1,4-ジオキサン(1.3 mL)を使用する一般的手順 5 で、18 時間、100 °C、次いで 24 時間、90 °C の後、AcOH で酸性化後、表題化合物(120 mg、>100%)を黄色固体として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。LCMS (方法 B): $R_T = 1.20$ 分, $m/z = 445, 447 [M+H]^+$ 。

【0571】

工程 6: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(115 mg、0.259 mmol)、エポキシド 1(50.5 mg、0.259 mmol)、 Cs_2CO_3 (253 mg、0.775 mmol)および DMF(3 mL)を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物(61 mg、36%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.43$ 分, $m/z = 640, 642 [M+H]^+$ 。

【0572】

工程 7: (S)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(61 mg、0.0953 mmol)、TFA(1 mL)および DCM(2 mL)を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物(47 mg、91%)を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.29 - 2.69 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.60 - 1.35 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 2H), 0.59 - 0.45 (m, 2H)。

【0573】

実施例 7 4: (R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10

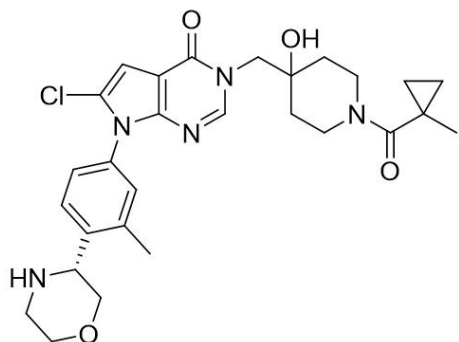
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

工程 1: *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (R)-3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (120 mg、0.259 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、1.29 mL、5.18 mmol) および 1,4-ジオキサン (1.3 mL) を使用する一般的な手順 5 で、18 時間、100 °C、次いで 24 時間、90 °C の後、AcOH で酸性化後、表題化合物 (130 mg、>100%) を黄色固体として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。LCMS (方法 B): $R_T = 1.21$ 分, $m/z = 445, 447 [M+H]^+$.

20

【0574】

工程 2: *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (115 mg、0.259 mmol)、エポキシド 1 (50.5 mg、0.259 mmol)、 Cs_2CO_3 (253 mg、0.775 mmol) および DMF (3 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (61 mg、36%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.42$ 分, $m/z = 640, 642 [M+H]^+$.

30

【0575】

工程 3: (R)-6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (61 mg、0.0953 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (51 mg、99%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B), $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 2.76 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.58 - 1.35 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H).

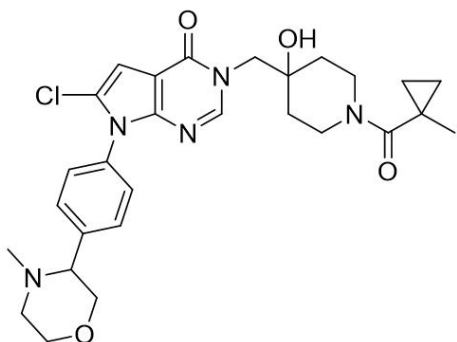
40

【0576】

実施例 75: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(4-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 2 7】



10

工程 1：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(30 mg、0.0479 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物(23 mg、91%)を白色固体として得た。LCMS (方法 A), $R_T = 0.57$ 分, $m/z = 526, 528 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H).

20

【0577】

工程 2：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(4-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン：6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(16 mg、0.0304 mmol)の 1 : 1 MeCN/MeOH(2 mL)溶液に、rt で、37%ホルムアルデヒド水溶液(23 μ L、0.304 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(64 mg、0.304 mmol)を添加した。反応物を rt で 18 時間攪拌し、減圧下濃縮し、その後 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を添加した。得られた混合物をISOLUTE(登録商標)相分離器を使用して、DCM(2 $\times$ 3 mL)で抽出した。合併した有機相を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、フリーズドライ後、表題化合物(14 mg、85%)を白色固体として得た。LCMS (方法 B), $R_T = 0.69$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.02 (m, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.80 - 0.74 (m, 2H), 0.55 - 0.49 (m, 2H).

30

40

【0578】

実施例 76：(S)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

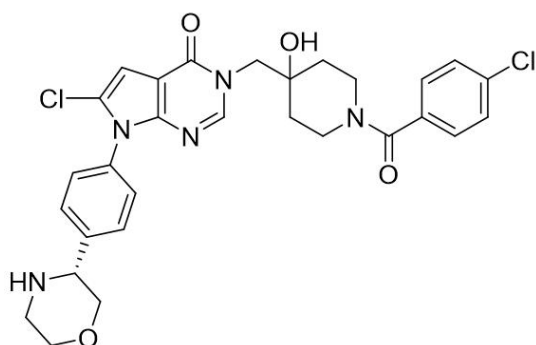
50

ーイル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.0733 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(36 mg、84%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.84$ 分, $m/z = 582, 584 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.27 (m, 2H).

【0582】

実施例77: (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化129】



工程1: tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.116 mmol)、エポキシド2(44 mg、0.174 mmol)、 Cs_2CO_3 (113 mg、0.348 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80°Cの後、表題化合物(50 mg、63%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.46$ 分, $m/z = 626, 628 [M-Boc+H]^+$.

【0583】

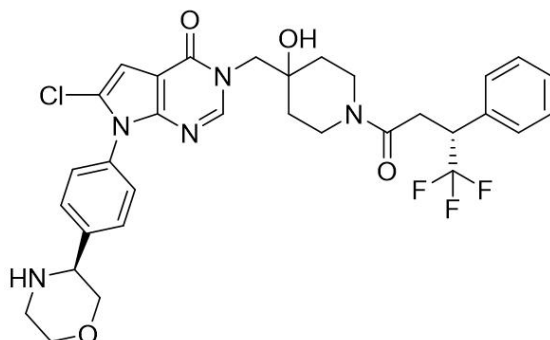
工程4: (R)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.0733 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(42 mg、98%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.84$ 分, $m/z = 582, 584 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 3H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.29 (m, 2H).

【0584】

実施例78: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ

－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((S)－モルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－4－オン

【化130】



10

工程1：tert-ブチル (S)－3－(4－(6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－(R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－4－オキソ－3,4－ジヒドロ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)フェニル)モルホリン－4－カルボキシラート：tert-ブチル (S)－3－(4－(6－クロロ－4－オキソ－3,4－ジヒドロ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)フェニル)モルホリン－4－カルボキシラート(60 mg、0.139 mmol)、エポキシド3(52 mg、0.167 mmol)、Cs₂CO₃(100 mg、0.306 mmol)およびDMF(1.4 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、分取HPLCで精製後、表題化合物(63 mg、61%)を橙色油状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.54分、m/z = 688, 690 [M-ブテン+H]⁺。

20

【0585】

工程2：6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－((R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－7－(4－((S)－モルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－4－オン：tert-ブチル (S)－3－(4－(6－クロロ－3－((4－ヒドロキシ－1－((R)－4,4,4－トリフルオロ－3－フェニルブタノイル)ピペリジン－4－イル)メチル)－4－オキソ－3,4－ジヒドロ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)フェニル)モルホリン－4－カルボキシラート(63 mg、0.0847 mmol)、TFA(0.43 mL)およびDCM(0.86 mL)を使用する一般的手順7で、分取HPLCによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(33 mg、58%)を白色固体として得た。LCMS(方法B)：R_T = 0.91分、m/z = 644, 646 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 7H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 4H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.48 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 3H (H₂Oとシグナル重複)), 3.01 - 2.79 (m, 5H), 1.65 - 1.54 (m, 0.5H), 1.48 - 1.15 (m, 3.5H)。

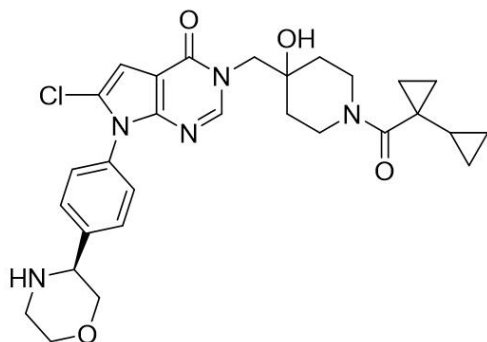
40

【0586】

実施例79：(S)－3－((1－([1,1'－ビ(シクロプロパン)]－1－カルボニル)－4－ヒドロキシピペリジン－4－イル)メチル)－6－クロロ－7－(4－(モルホリン－3－イル)フェニル)－3,7－ジヒドロ－4H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－4－オン

50

【化 1 3 1】



10

工程 1: tert-ブチル (S)-3-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.139 mmol)、エポキシド 16 (37 mg、0.167 mmol)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.306 mmol) および DMF (1.4 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80℃ の後、表題化合物 (51 mg、56%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.38 分, m/z = 596, 598 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0587】

工程 2: (S)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (S)-3-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (51 mg、0.0782 mmol)、TFA (0.4 mL) および DCM (0.8 mL) を使用する一般的手順 7 で、分取 HPLC による精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (31.5 mg、71%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.74 分, m/z = 552, 554 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.90 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (td, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.00 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 1.63 - 1.44 (m, 4H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.67 (s, 2H), 0.46 (s, 2H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.14 - 0.04 (m, 2H).

30

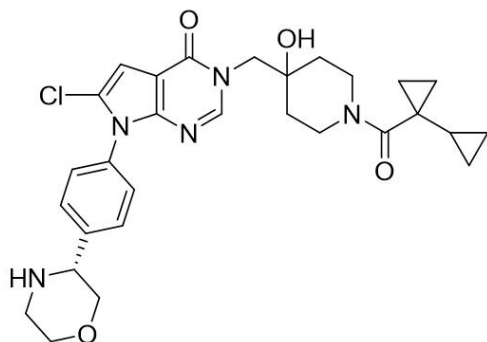
【0588】

実施例 80: (R)-3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 3 2】



10

工程 1: tert-ブチル (R)-3-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.139 mmol)、エポキシド 16 (37 mg、0.167 mmol)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.306 mmol) および DMF (1.4 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80℃ の後、表題化合物 (51 mg、56%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.38 分, m/z = 596, 598 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0589】

工程 2: (R)-3-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-7-(4-(モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン): tert-ブチル (R)-3-(4-(3-((1-([1,1'-ビ(シクロプロパン)]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (49 mg、0.0751 mmol)、TFA (0.4 mL) および DCM (0.8 mL) を使用する一般的な手順 7 で、分取 HPLC による精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (31.5 mg、71%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.75 分, m/z = 552, 554 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 4H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.50 (td, J = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 3.45 - 2.99 (m, 4H (H₂O とシグナル重複)), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.13 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.73 - 0.62 (m, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H), 0.41 - 0.34 (m, 2H), 0.13 - 0.03 (m, 2H).

30

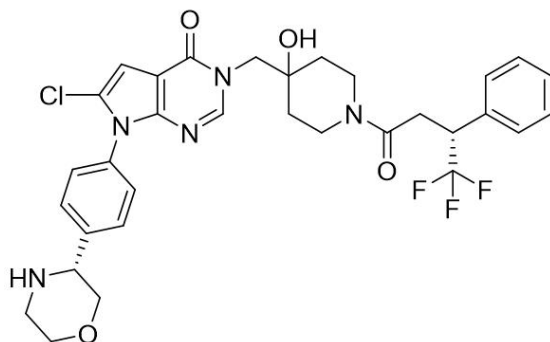
【0590】

実施例 81: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 3 3】



10

工程 1 : *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート : *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.139 mmol)、エポキシド 3 (52 mg、0.167 mmol)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.306 mmol) および DMF (1.4 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、分取 HPLC で精製後、表題化合物 (42 mg、40 %) を橙色油状物として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 1.54 分、m/z = 688, 690 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0591】

工程 2 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (42 mg、0.0564 mmol)、TFA (0.35 mL) および DCM (0.7 mL) を使用する一般的手順 7 で、分取 HPLC による精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (33 mg、58 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B) : R_T = 0.86 分、m/z = 644, 646 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.11 (td, J = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 3H), 3.49 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 5H), 1.47 - 1.16 (m, 4H).

30

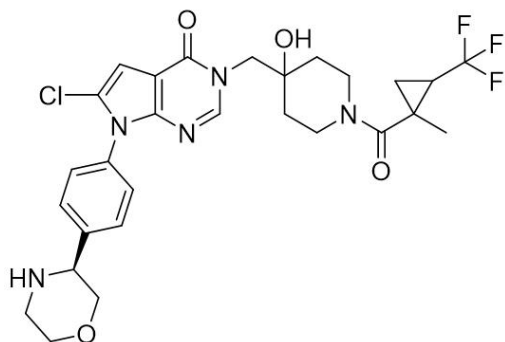
【0592】

実施例 82 : 6-クロロ-3-((1-((R)-4,4-ジフルオロ-3-フェニルブタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 3 5】



10

工程 1: tert-ブチル (3S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.139 mmol)、エポキシド 23 (44 mg、0.167 mmol)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.306 mmol) および DMF (1.4 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (ジアステレオ異性体の 4 : 1 混合物、54 mg、55 %) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.46 分, m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]⁺。

20

【0595】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (3S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (54 mg、0.0778 mmol)、TFA (0.8 mL) および DCM (0.8 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーおよびフリーズドライ後、表題化合物 (ジアステレオ異性体の 4 : 1 混合物、24.1 mg、50 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.79 分, m/z = 594, 596 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 - 3.73 (m, 7H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 1H (H₂O とシグナル重複)), 3.26 - 2.85 (m, 5H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.81 - 1.29 (m, 8H), 1.15 - 1.07 (m, 1H)。

30

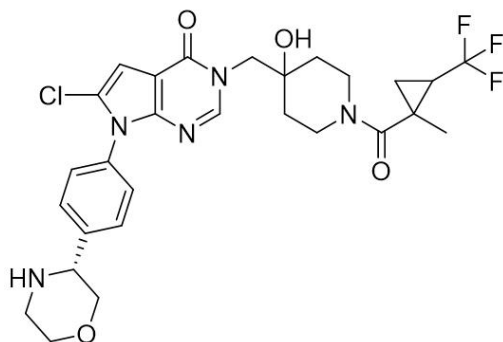
【0596】

実施例 84: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

40

50

【化 1 3 6】



10

工程 1: *tert*-ブチル (3*R*)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (*R*)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (60 mg、0.139 mmol)、エポキシド 23 (44 mg、0.167 mmol)、 Cs_2CO_3 (100 mg、0.306 mmol) および DMF (1.4 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (ジアステレオ異性体の 4 : 1 混合物、43 mg、44 %) を黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.44$ 分, $m/z = 638, 640$ [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0597】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-((*R*)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (3*R*)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (43 mg、0.0619 mmol)、TFA (0.35 mL) および DCM (0.7 mL) を使用する一般的手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (ジアステレオ異性体の 4 : 1 混合物、28 mg、75 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.78$ 分, $m/z = 594, 596$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.09 - 3.77 (m, 7H), 3.52 (dd, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (br. m, 1H, 一部 H $_2$ O 下), 3.30 - 3.20 (br. m, 1H, 一部 H $_2$ O 下), 2.96 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.40 (dt, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 3H), 1.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H).

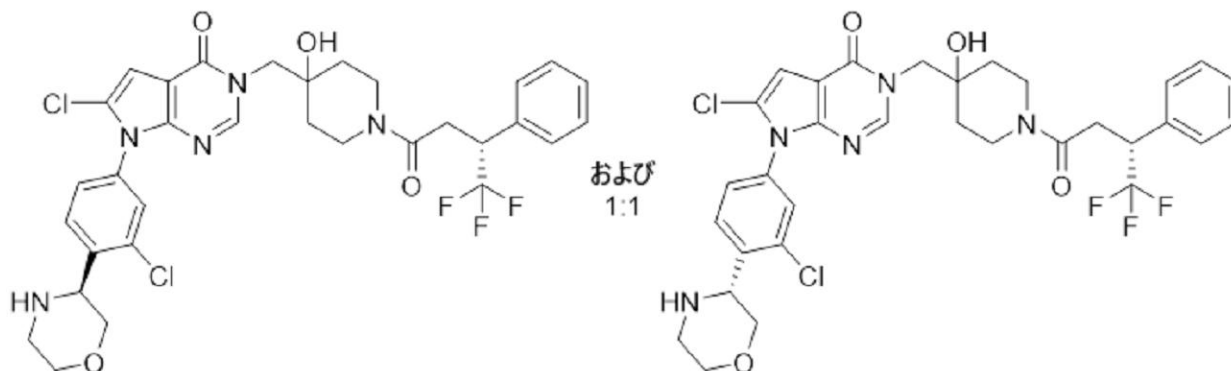
30

【0598】

実施例 85: 6-クロロ-3-((1-((*R*)-4,4-ジフルオロ-3-フェニルブタノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((*R*)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

40

【化 1 3 8】



工程 1: *tert*-ブチル 3-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: 2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)エタン-1-アミン (7.09 g、19.5 mmol) の DCM (90 mL) 溶液に、*rt* で 4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒド (4.27 g、19.5 mmol) および 4 Å モレキュラー・シーブ (約 2 g) を添加した。反応混合物を *rt* で一夜攪拌し、その後セライトの短層をとおして濾過して (DCM で洗浄)、イミンの DCM 溶液を得た。別のフラスコで、2,6-ルチジン (2.26 mL、19.5 mmol) を無水 Cu(OTf)₂ (7.04 g、19.5 mmol) の HFIP (78 mL) 懸濁液に一度に添加し、得られた混合物を *rt* で一夜攪拌して、青色懸濁液を得た。予め形成したイミンの DCM 溶液を一度に添加し、得られた混合物を *rt* で 18 時間攪拌した。反応物を 10% 水酸化アンモニウム水溶液 (230 mL) の添加によりクエンチし、15 分間激しく攪拌後、層を分離し、水層をさらに DCM (2 × 40 mL) で抽出した。合併した有機層を水 (3 × 80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物 (スズ化合物含有) を THF (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.25 mL、23.3 mmol)、Boc₂O (5.36 mL、23.3 mmol) および DMA P (c.a.) を添加した。得られた溶液を *rt* で 16 時間攪拌し、その後 Boc₂O (5.36 mL、23.3 mmol) を添加した。出発物質の消費後、トリフルオロエタノール (4 mL) を添加して、過剰の Boc₂O を分解させた。5 時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (5.41 g、74%) を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.39 分, m/z = 320, 322 [M-ブテン+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

【0601】

工程 2: *tert*-ブチル 3-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: *tert*-ブチル 3-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (660 mg、1.75 mmol)、B₂Pi n₂ (668 mg、2.63 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (149 mg、0.175 mmol)、KOAc (516 mg、5.26 mmol) および 1,4-ジオキササン (17 mL) を使用する一般的な手順 3 (ワークアップ A) で、120 °C (マイクロ波照射) で 30 分間攪拌後、表題化合物 (554 mg、74%) を淡黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.88 分, m/z = 324, 326 [M-Boc+H]⁺.

【0602】

工程 3: *tert*-ブチル 3-(2-クロロ-4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (100 mg、0.532 mmol)、*tert*-ブチル 3-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (451 mg、1.06 mmol)

、酢酸銅(II)(193 mg、1.06 mmol)、1,10-フェナントリン(192 mg、1.06 mmol)、ホウ酸(132 mg、2.13 mmol)およびDMF(10 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップA)で、6日間、50℃の後、表題化合物(52 mg、20%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.72$ 分, $m/z = 483, 485$ [$M+H$]⁺.
【0603】

工程4: tert-ブチル 3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(2-クロロ-4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(52 mg、0.108 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、0.81 mL、3.22 mmol)および1,4-ジオキサン(0.8 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、AcOHを使用して酸性化後、表題化合物(51 mg、>100%)を黄色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.29$ 分, $m/z = 465, 467$ [$M+H$]⁺.
【0604】

工程5: tert-ブチル (S)-3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (R)-3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(1:1): tert-ブチル 3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(25 mg、0.0537 mmol)、エポキシド3(25.3 mg、0.0806 mmol)、Cs₂CO₃(52.5 mg、0.161 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(15 mg、21%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.61$ 分, $m/z = 722, 724$ [M -ブテン+H]⁺.
【0605】

工程6: 6-クロロ-7-(3-クロロ-4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンおよび6-クロロ-7-(3-クロロ-4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(1:1): tert-ブチル (S)-3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (R)-3-(2-クロロ-4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(1:1)(22 mg、0.0283 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(18 mg、93%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.94$ 分, $m/z = 678, 680$ [$M+H$]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.59 - 4.17 (m, 1H), 4.19 - 3.71 (m, 7H), 3.69 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 2.77 (m, 7H), 1.66 - 1.15 (m, 4H). NH不可視.
【0606】

10

20

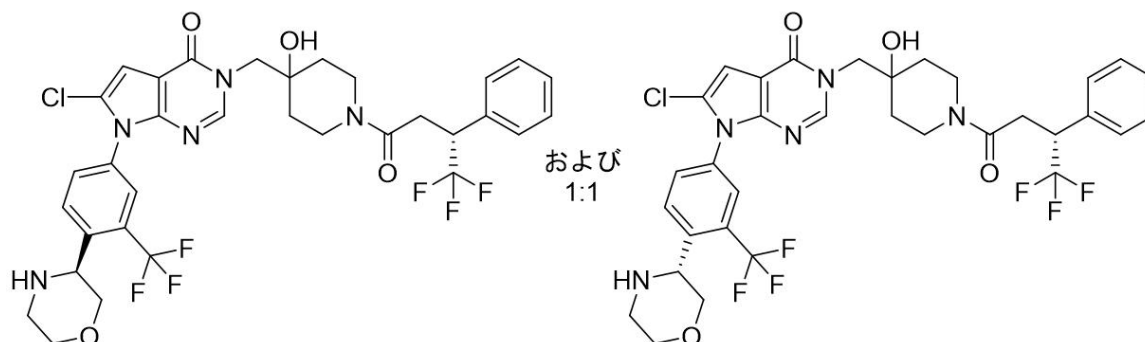
30

40

50

実施例 87: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンおよび 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(1:1)

【化 139】



工程 1: 3-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン: 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(2.53 g、10.0 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)エタン-1-アミン(3.64 g、10.0 mmol)、Cu(OTf)₂(3.62 g、10.0 mmol)、2,6-ジメチルピリジン(1.07 g、10.0 mmol)、HFIP(120 mL)、4 Å モレキュラー・シーブ(約 3 g)および DCM(480 mL)を使用する一般的手順 8 により、表題化合物(1.74 g、56%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 0.89 分, m/z = 310, 312 [M+H]⁺.

【0607】

工程 2: tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: 3-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン(1.74 g、5.60 mmol)および Boc₂O(1.47 g、6.72 mmol)を使用する一般的手順 9 により、表題化合物(1.32 g、57%)を得た。LCMS (方法 C): R_T = 1.65 分, m/z = 310, 312 [M-Boc+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 1.22 (s, 9H).

【0608】

工程 3: tert-ブチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(500 mg、1.22 mmol)、B₂Pi n₂(464 mg、1.83 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(105 mg、0.122 mmol)、KOAc(359 mg、3.66 mmol)および 1,4-ジオキササン(8 mL)を使用する一般的手順 3 (ワークアップ A)で、120 °C(マイクロ波照射)で 30 分間攪拌後、表題化合物(486 mg、87%)を薄黄色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.83 分, m/z = 358 [M-Boc+H]⁺.

【0609】

工程 4: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(100 mg、0.532 mmol)、tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(486 mg、1.06 mmol)、酢酸銅(II)(193 mg、1.06

mmol)、1,10-フェナントリン(192 mg、1.06 mmol)、ホウ酸(197 mg、3.19 mmol)およびDMF(4 mL)を使用する一般的手順4(ワークアップB)で、6日間、50℃の後、表題化合物(21 mg、7%)を無色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS(方法B): $R_T = 1.74$ 分, $m/z = 517, 519$ [$M+H$]⁺.

【0610】

工程5: tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル 3-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(21 mg、0.0406 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(2 M、0.30 mL、0.609 mmol)および1,4-ジオキサン(0.7 mL)を使用する一般的手順5で、18時間、100℃の後、表題化合物(15.8 mg、78%)を得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.33$ 分, $m/z = 499, 501$ [$M+H$]⁺.

10

【0611】

工程6: tert-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(1:1): tert-ブチル 3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(15.8 mg、0.0317 mmol)、エポキシド3(12 mg、0.0380 mmol)、Cs₂CO₃(22.7 mg、0.0697 mmol)およびDMF(0.7 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃後、分取HPLCで精製後、表題化合物(9.6 mg、37%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.62$ 分, $m/z = 712, 714$ [$M-Boc+H$]⁺.

20

【0612】

工程7: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンおよび6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン(1:1): tert-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((R)-4,4,4-トリフルオロ-3-フェニルブタノイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(1:1)(9.6 mg、0.0118 mmol)、TFA(0.35 mL)およびDCM(0.7 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(6.8 mg、74%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.97$ 分, $m/z = 712, 714$ [$M+H$]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.25 (m, 5H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 3H), 3.83 - 3.69 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 4

30

40

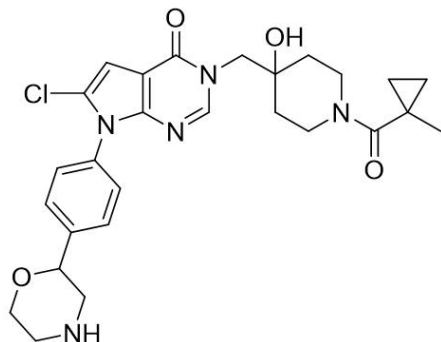
50

H), 1.64 - 1.55 (m, 0.5H), 1.49 - 1.26 (m, 3.5H). NH不可視.

【0613】

実施例 88 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-2-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化140】



10

工程 1 : tert-ブチル 2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(100 mg、0.532 mmol)、tert-ブチル 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(414 mg、1.06 mmol)、酢酸銅(II)(193 mg、1.06 mmol)、1,10-フェナントロリン(192 mg、1.06 mmol)、ホウ酸(132 mg、2.13 mmol)および DMF (10 mL)を使用する一般的手順 4 (最終処理 A)で、3日後、表題化合物(107 mg、44%)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.69$ 分, $m/z = 449, 451 [M+H]^+$.

20

【0614】

工程 2 : tert-ブチル 2-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル 2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(107 mg、0.238 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液(4 M、1.19 mL、4.76 mmol)および 1,4-ジオキサン(1.2 mL)を使用する一般的手順 5 で、18 時間、100 °C の後、AcOH を使用して酸性化後、表題化合物(103 mg、定量的)を帯黄色油状物として得て、これは静置により固化した。LCMS (方法 A): $R_T = 1.30$ 分, $m/z = 430, 432 [M+H]^+$.

30

【0615】

工程 3 : tert-ブチル 2-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート : tert-ブチル 2-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(103 mg、0.239 mmol)、エポキシド 1(47 mg、0.239 mmol)、 Cs_2CO_3 (234 mg、0.717 mmol)および DMF (3 mL)を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物(24 mg、16%)を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 A): $R_T = 1.16$ 分, $m/z = 626, 628 [M+H]^+$.

40

【0616】

工程 4 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-(モルホリン-2-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : tert-ブチル 2-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロ

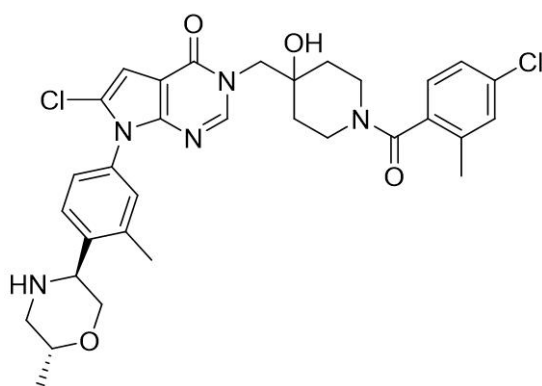
50

ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート(24 mg、0.0383 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(20 mg、99%)を白色固体として得た。LCMS(方法B), $R_T = 0.69$ 分, $m/z = 526 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.82 - 0.72 (m, 2H), 0.57 - 0.47 (m, 2H).

【0617】

実施例89: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化141】



工程1: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(50 mg、0.109 mmol)、エポキシド24(43.4 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(52 mg、65%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.58$ 分, $m/z = 688, 690 [M-ブテン+H]^+$.

【0618】

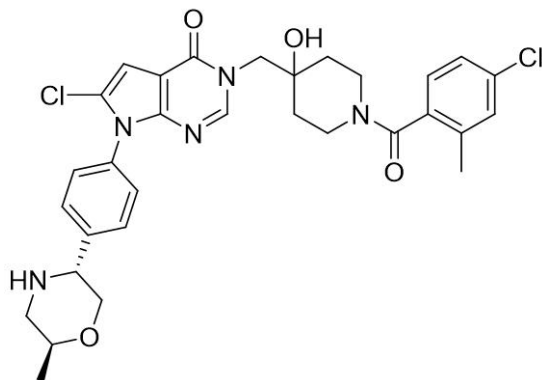
工程2: 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(52 mg、0.0718 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(33 mg、73%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.92$ 分, $m/z = 624, 626 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H)

), 3.98 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0619】

実施例 90 : 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化142】

10



20

工程 1 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.112 mmol)、エポキシド 24 (44.8 mg、0.169 mmol)、 Cs_2CO_3 (110 mg、0.337 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (57 mg、71%) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 1.53$ 分, $m/z = 654, 656$ [M -ブテン+ H] $^+$.

30

【0620】

工程 2 : 6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロ-2-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (57 mg、0.0802 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (36 mg、73%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B) : $R_T = 0.87$ 分, $m/z = 610, 612$ [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.35-7.12 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.29-3.04 (m, 4H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H (重複 DMSO)), 2.31-2.10 (m, 3H), 1.73 - 1.39 (m, 3H), 1.38-1.18 (m, 1H), 1.10 (d, 3H).

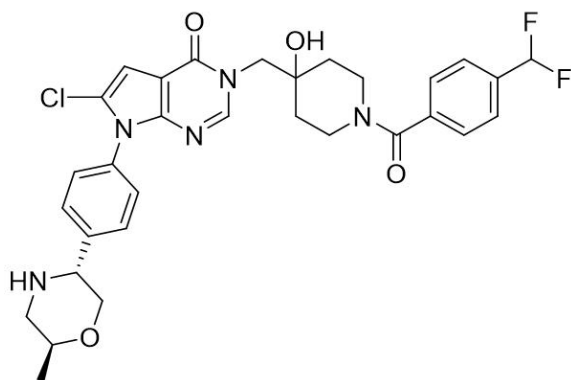
40

【0621】

実施例 91 : 6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 3】



工程 1: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2S, 5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.112 mmol)、エポキシド 25 (45 mg、0.169 mmol)、Cs₂CO₃ (110 mg、0.337 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (40 mg、50 %) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.44 分, m/z = 656, 658 [M-ブテン+H]⁺.

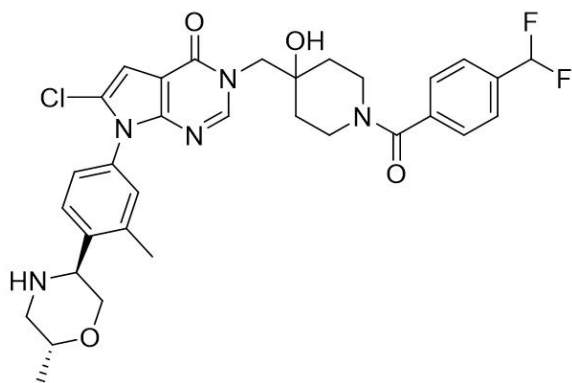
【 0 6 2 2 】

工程 2 : 6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシ
ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-
イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: t
e r t-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシ
ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-
ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモル
ホリン-4-カルボキシラート(40 mg、0.0562 mmol)、TFA(0.5 mL)および
DCM(2 mL)を使用する一般の手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製
およびフリーズドライ後、表題化合物(20 mg、58%)を白色固体として得た。LCMS
(方法 B): $R_T = 0.83$ 分, $m/z = 612, 614 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d
6) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (d
, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 55.8$ Hz, 1H), 6.79 (s
, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.7
5 (m, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.4, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.38 - 3.21 (m, 3H (HD
O とシグナル重複)), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 2
.90 (s, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H (DMSO とシグナル重複)), 1.71 - 1.53 (m, 2
H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【 0 6 2 3 】

実施例 9 2 : 6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 4 4】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 25 (43.7 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (31 mg、39%) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.48$ 分, $m/z = 670, 672$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$]⁺.

20

【0624】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (31 mg、0.0427 mmol)、TFA (0.5 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (19 mg、71%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.85$ 分, $m/z = 626, 628$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.17 (m, 3H (HDO とシグナル重複)), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.57 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

30

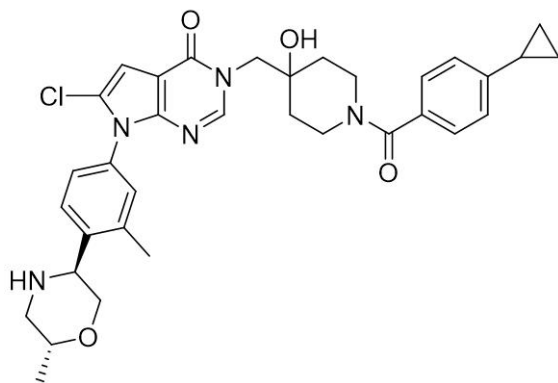
40

【0625】

実施例 93: 6-クロロ-3-((1-(4-シクロプロピルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 5】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-シクロプロピルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 26 (42.1 mg、0.163 mmol)、 Cs_2CO_3 (106 mg、0.327 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (56 mg、71 %) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.58$ 分、 $m/z = 660, 662$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$.

20

【0626】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(4-シクロプロピルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-シクロプロピルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (56 mg、0.0782 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (35 mg、72 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.90$ 分、 $m/z = 616, 618$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (br. s, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.97 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.77 (br. s, 1H), 2.57 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.27 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.04 - 0.92 (m, 2H), 0.76 - 0.63 (m, 2H).

30

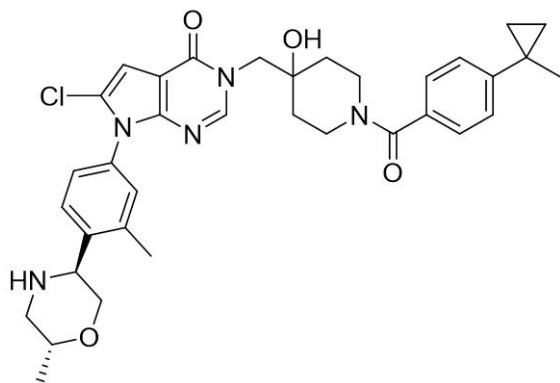
40

【0627】

実施例 94: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 6】



10

工程 1: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (50 mg、0.109 mmol)、エポキシド 27 (44.3 mg、0.163 mmol)、Cs₂CO₃ (106 mg、0.327 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (53 mg、66 %) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.65 分, m/z = 674, 676 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0628】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(3-メチル-4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-メチルフェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (53 mg、0.0726 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (35 mg、76 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): R_T = 0.96 分, m/z = 630, 632 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.43 (br. s, 1H), 3.28 - 3.04 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 2.77 (br. s, 1H), 2.56 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.58 (br. s, 2H), 1.45 (br. s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (br. s, 1H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).

30

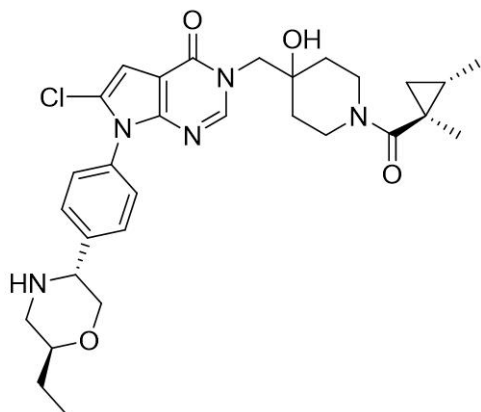
40

【0629】

実施例 95: 6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 7】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1*S*, 2*S*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート (67.9 mg、0.148 mmol)、エポキシド 28 (46.4 mg、0.222 mmol)、 Cs_2CO_3 (145 mg、0.444 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (76 mg、76%) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.50$ 分, $m/z = 612, 614$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$.

20

【0630】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-((1*S*, 2*S*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1*S*, 2*S*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート (76 mg、0.114 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (47 mg、72%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.82$ 分, $m/z = 568, 570$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 4H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.12 (br. s, 2H), 2.97 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.92 (br. s, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 3H), 1.00 - 0.87 (m, 5H), 0.18 - 0.11 (m, 1H).

30

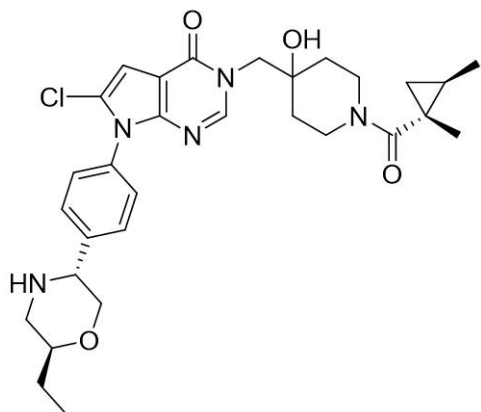
40

【0631】

実施例 96: 6-クロロ-3-((1-((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 8】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート (67.9 mg、0.148 mmol)、エポキシド 29 (46.4 mg、0.222 mmol)、 Cs_2CO_3 (145 mg、0.444 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (75 mg、75%) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 1.50$ 分、 $m/z = 612, 614$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$.

20

【0632】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1*R*, 2*R*)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシレート (75 mg、0.112 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (41 mg、64%) を白色固体として得た。LCMS (方法 B): $R_T = 0.82$ 分、 $m/z = 568, 570$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 4H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.13 (br. s, 2H), 2.98 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.92 (br. s, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.6, 10.1$ Hz, 1H), 1.56 - 1.34 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.10 - 1.02 (m, 3H), 0.99 - 0.87 (m, 5H), 0.17 - 0.11 (m, 1H).

30

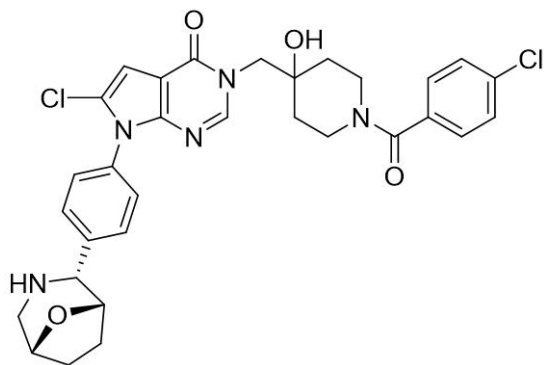
40

【0633】

実施例 97: 7-(4-((1*S*, 2*R*, 5*R*)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 4 9】



10

工程 1 : (R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン : (R)-5-(ヒドロキシメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(1.00 g、8.61 mmol)およびイミダゾール(1.17 g、17.2 mmol) in DMF(10 mL)に、0℃で、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(2.91 mL、11.2 mmol)を添加した。反応混合物を rt に温め、一夜攪拌し、その後 EtOAc(50 mL)を添加した。得られた混合物を 1 : 1 塩水/水(3 × 50 mL)で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(2.74 g、89%)を無色油状物として得て、これは保存により

LCMS (方法 B): R_T = 1.70 分, m/z = 277 [M-Ph]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 17.5, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 17.8, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.37 - 2.15 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).

20

【0634】

工程 2 : (5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール : (R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(2.74 g、7.72 mmol)の乾燥ジエチルエーテル(40 mL)溶液に、窒素下、-78℃で、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(1 M の DCM 溶液、11.6 mL、11.6 mmol)を添加した。反応物を -78℃で 5 時間攪拌し、その後 MeOH(5 mL)の添加によりクエンチした。-78℃で 15 分間攪拌後、反応混合物を rt に温め、ジエチルエーテル(150 mL)で希釈した。得られた混合物を 0.2 M 酒石酸ナトリウム水溶液(3 × 100 mL)および塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物(2.75 g、定量的)を無色油状物として得た。LCMS (方法 B): R_T = 1.69 分, m/z = 339 [M-OH]⁺.

30

【0635】

工程 3 : (R)-tert-ブチル((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ジフェニルシラン : (5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール(2.75 g、7.71 mmol)の DCM(50 mL)溶液に、-50℃で N₂ 下、トリエチルアミン(4.09 mL、29.3 mmol)、続いてメタンシルホニルクロライド(748 μL、9.64 mmol)を添加した。反応混合物を、出発物質が全て消費されるまで -50℃で 3 時間で攪拌し、その時点で反応物を rt に温め、続いて還流温度でさらに 18 時間攪拌した。rt に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(1.37 g、52%)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 - 7.65 (m, 4H), 7.45 - 7.34 (m, 6H), 6.27 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 2.64 (ddt, J = 15.2, 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.47 (ddt, J = 15.1, 7.3, 2.4 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H).

40

50

【0636】

工程4：(R)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート：(R)-tert-ブチル((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ジフェニルシラン(1.37 g、4.05 mmol)に、TBAF(1 MのTHF溶液、4.05 mL、4.05 mmol)を添加し、得られた混合物をrtで1時間攪拌した。反応混合物をDCM(25 mL)で希釈し、0℃に冷却し、その後トリエチルアミン(5.64 mL、40.5 mmol)および4-メチルベンゼンスルホニルクロライド(3.86 g、20.3 mmol)を添加した。反応混合物を19時間攪拌し、その間、ゆっくりrtに温めた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、1：1塩水／水(2×50 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(858 mg、83%)を無色油状物として得た。LCMS(方法A)：R_T = 1.40分、m/z = 255 [M+H]⁺。

10

【0637】

工程5：(R)-2-((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン：

(R)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(858 mg、3.74 mmol)およびカリウム1,3-ジオキソイソインドリン-2-イド(937 mg、5.06 mmol)の混合物のDMF(13 mL)溶液を、窒素下、75℃で19時間攪拌した。rtに冷却後、反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、1：1塩水／水(3×50 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(623 mg、80%)を白色固体として得た。LCMS(方法B)：R_T = 1.10分、m/z = 230 [M+H]⁺。

20

【0638】

工程6：(R)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メタンアミン：(R)-2-((2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(320 mg、1.40 mmol)のMeOH(5.5 mL)溶液に、ヒドラジン-水和物(260 μL、8.38 mmol)を添加し、得られた混合物を60℃で2時間加熱した。rtへの冷却後、水酸化ナトリウム水溶液(2 M、10 mL)を添加し、得られた混合物をDCM(3×20 mL)で抽出した。合併した有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して(41℃、220 mbar)、表題化合物(184 mg、>100%)を得た。この物質をさらに精製することなく次工程で使用した。

30

【0639】

工程7：(1S,2R,5R)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン：粗製(R)-(2,3-ジヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(184 mg、1.40 mmol)、4-ブロモベンズアルデヒド(258 mg、1.39 mmol)および3 Åモレキュラー・シーブ(300 mg)の混合物のDCM(1.4 mL)溶液をrtで19時間攪拌した。反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、揮発物を減圧下(210 mbar、40℃)蒸発させた。残渣を2-プロパノール(14 mL)に溶解し、25 mL耐圧バイアルに移し、その後トリス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナート)マンガニン(III)(42 mg、0.0695 mmol)を添加し、バイアルをセプタムで密閉した。次いで、得られた混合物に、セプタムを通して、シリンジによりPhSiH₃(342 μL、2.78 mmol)を添加し、反応物を85℃で5時間加熱した。さらにPhSiH₃(342 μL、2.78 mmol)を添加し、バイアルの内圧を解放し、反応物を85℃で19時間加熱した。さらにPhSiH₃(342 μL、2.78 mmol)を添加し、バイアルの内圧を解放し、反応物を85℃で4時間加熱した。rtに冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(84 mg、22%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B)：R_T = 0.59分、m/z = 268, 270 [M+H]⁺。 ¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.55 - 1.47 (

40

50

m, 1H). NH不可視.

【0640】

工程8: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: (1S, 2R, 5R)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (82 mg、0.306 mmol) および DIPEA (80 μ L、0.459 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、rt で Boc₂O (80 mg、0.367 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を rt で 18 時間攪拌し、その後揮発物を減圧下除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (105 mg、93%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.59 分, m/z = 268, 270 [M-Boc+H]⁺.

10

【0641】

工程9: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-ブロモフェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート (105 mg、0.285 mmol)、B₂Pi n₂ (109 mg、0.428 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24.1 mg、0.0285 mmol)、KOAc (84 mg、0.855 mmol) および 1,4-ジオキサン (5 mL) を使用する一般的手順3 (ワークアップA) で、100 °C (熱的) で 4 時間攪拌後、表題化合物 (112 mg、94%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.71 分, m/z = 316 [M-Boc+H]⁺.

20

【0642】

工程10: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (39 mg、0.207 mmol)、tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート (112 mg、0.270 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)水和物 (120 mg、0.415 mmol)、1,10-フェナントリン (74.7 mg、0.415 mmol)、ホウ酸 (51.3 mg、0.830 mmol) および DMF (3.9 mL) を使用する一般的手順4 (ワークアップA) で、4 日間、50 °C の後、表題化合物 (60 mg、60%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法B): R_T = 1.68 分, m/z = 475, 477 [M+H]⁺.

30

【0643】

工程11: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート (60 mg、0.126 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (4 M、947 μ L、3.79 mmol) および 1,4-ジオキサン (1 mL) を使用する一般的手順5 で、18 時間、100 °C の後、1 M 重硫酸カリウム水溶液を使用して酸性化後、表題化合物 (58 mg、定量的) を黄色ガラス状物として得た。LCMS (方法A): R_T = 1.20 分, m/z = 455, 456 [M-H]⁻。この物質をさらに精製することなく使用した。

40

【0644】

工程12: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート: tert-ブチル (1S, 2R, 5R)-2-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オ

50

クタン-3-カルボキシラート(57 mg、0.125 mmol)、エポキシド2(47.1 mg、0.187 mmol)、 Cs_2CO_3 (122 mg、0.374 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的な手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(22 mg、24%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.47$ 分, $m/z = 652, 654$ [$M\text{-ブテン} + \text{H}$] $^+$.

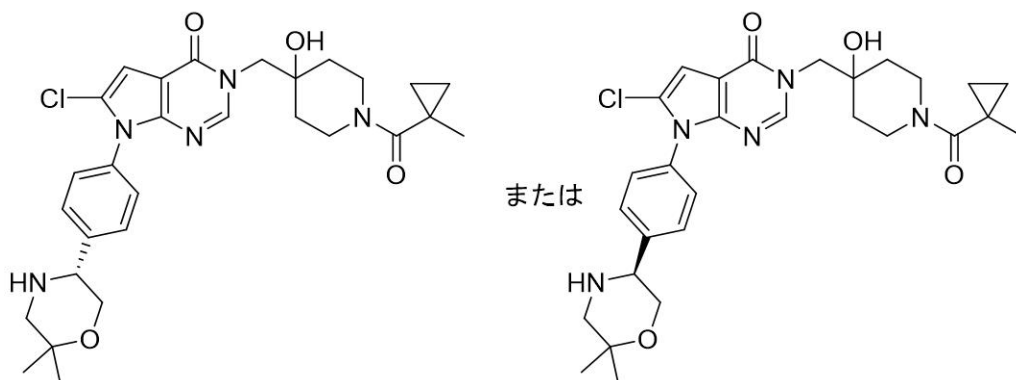
【0645】

工程13: 7-(4-((1S,2R,5R)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(1S,2R,5R)-2-(4-(6-クロロ-3-((1-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(22 mg、0.0311 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的な手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(19 mg、定量的)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.80$ 分, $m/z = 608, 610$ [$M + \text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.26 (m, 5H).

【0646】

実施例98: (R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化150】



工程1: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-

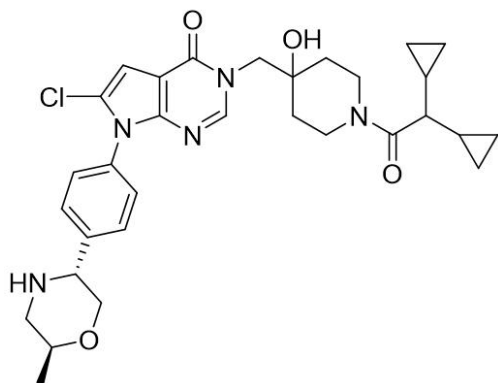
4-カルボキシラート(80 mg、0.174 mmol)、エポキシド1(51 mg、0.262 mmol)、 Cs_2CO_3 (170 mg、0.523 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(72 mg、63%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.39$ 分, $m/z = 598, 600$ [M-ブテン+H]⁺.

【0647】

工程2: (R)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは(S)-6-クロロ-7-(4-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはtert-ブチル(S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート(72 mg、0.110 mmol)、TFA(1 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(51 mg、83%)を白色固体として得た。LCMS(方法D): $R_T = 0.73$ 分, $m/z = 554, 556$ [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (dt, J = 13.2, 4.2 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.16 (br. s, 2H), 2.80 (br. s, 1H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.82 - 0.71 (m, 2H), 0.58 - 0.46 (m, 2H).

【0648】

実施例99: 6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化151】



工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(70 mg、0.157 mmol)

l)、エポキシド30(54 mg、0.230 mmol)、 Cs_2CO_3 (154 mg、0.472 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(70 mg、65%)を無色ガム状物として得た。LCMS(方法B): $R_T = 1.46$ 分, $m/z = 624, 626$ [M-ブテン+H]⁺.

【0649】

工程2: 6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(2,2-ジシクロプロピルアセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(70 mg、0.103 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(40 mg、67%)を白色固体として得た。LCMS(方法D): $R_T = 0.79$ 分, $m/z = 580, 582$ [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.55 (dq, J = 12.4, 6.2, 2.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H), 0.36 - 0.18 (m, 4H), 0.09 - 0.00 (m, 2H). NH不可視.

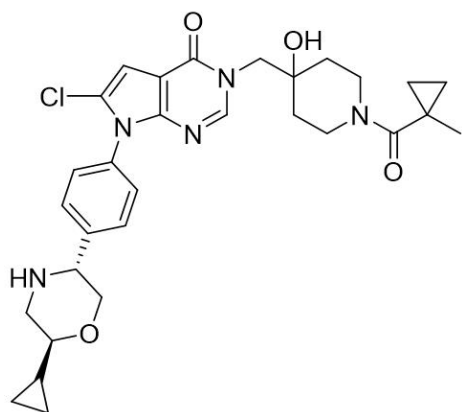
10

20

【0650】

実施例100: 6-クロロ-7-(4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化152】



30

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート(75 mg、0.159 mmol)、エポキシド1(46.6 mg、0.239 mmol)、 Cs_2CO_3 (156 mg、0.478 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(73 mg、68%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法D): $R_T = 1.39$ 分, $m/z = 610, 612$ [M-ブテン+H]⁺.

40

【0651】

50

工程 2 : 6-クロロ-7-((4-((3R,6S)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート (73 mg、0.129 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (39.4 mg、63%) を白色固体として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 0.74$ 分, $m/z = 566, 568 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dt, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.19 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.16 (br. s, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 2.82 (ddd, $J = 10.0, 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.78 - 0.73 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.34 - 0.21 (m, 2H).

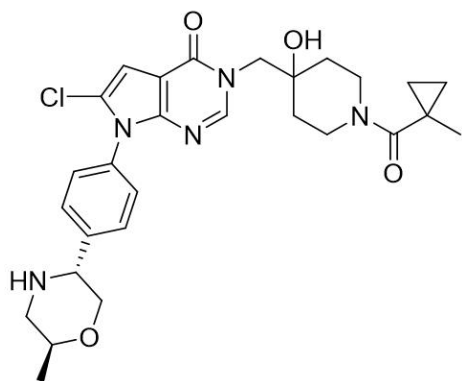
10

【0652】

実施例 101 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

20

【化153】



30

工程 1 : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (80 mg、0.180 mmol)、エポキシド 1 (52.7 mg、0.270 mmol)、 Cs_2CO_3 (176 mg、0.539 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (88 mg、76%) を無色ガム状物として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 1.39$ 分, $m/z = 584, 586 [M-ブテン+H]^+$.

40

【0653】

工程 2 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-((4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-

50

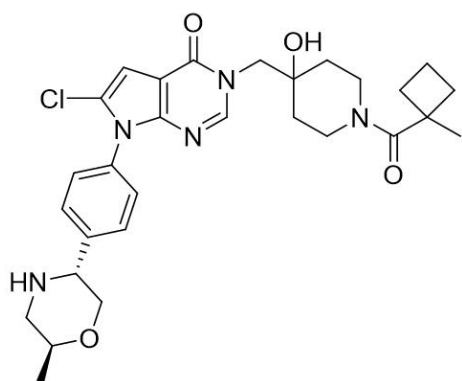
オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(88 mg、0.138 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(63 mg、84%)を白色固体として得た。LCMS(方法D): $R_T = 0.65$ 分, $m/z = 540, 542 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (dt, $J = 13.3, 4.3$ Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.5, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.15 (br. s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.82 - 0.70 (m, 2H), 0.57 - 0.45 (m, 2H).

10

【0654】

実施例102: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化154】



20

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(80 mg、0.180 mmol)、エポキシド31(56.4 mg、0.270 mmol)、 Cs_2CO_3 (176 mg、0.539 mmol)およびDMF(2 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、表題化合物(54 mg、45%)を無色ガラス状物として得た。LCMS(方法D): $R_T = 1.41$ 分, $m/z = 598, 600 [M-ブテン+H]^+$.

30

【0655】

工程2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(54 mg、0.0825 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(2 mL)を使用する一般的手順7で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物(44 mg、96%)を白色固体として得た。LCMS(方法D): $R_T = 0.70$ 分, $m/z = 554, 556 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.80

40

50

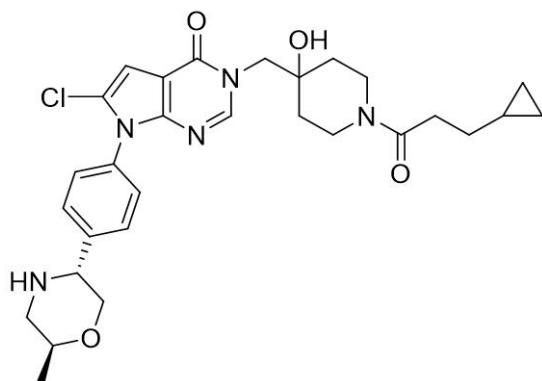
(s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.55 (dq, $J = 12.5, 6.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

【0656】

実施例 103: 6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン
【化155】

10

20



工程 1: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (80 mg、0.180 mmol)、エポキシド 32 (56.4 mg、0.270 mmol)、 Cs_2CO_3 (176 mg、0.539 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (50 mg、42%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 1.41$ 分, $m/z = 598, 600$ [M-ブテン+H]⁺.

30

【0657】

工程 2: 6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-(3-シクロプロピルプロパノイル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシレート (50 mg、0.0764 mmol)、TFA (0.5 mL) および DC M (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (22 mg、52%) を白色固体として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 0.71$ 分, $m/z = 554, 556$ [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 5H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.74 - 0.62 (m, 1H), 0.37 - 0.29 (m, 2H), 0.08 - -0.08 (m, 2H).

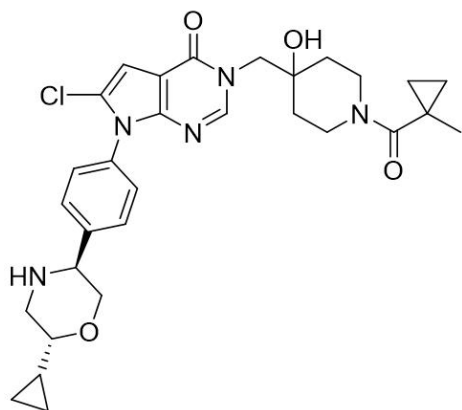
40

【0658】

50

実施例 104 : 6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 156】



10

工程 1 : *tert*-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート : *tert*-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート (80 mg、0.170 mmol)、エポキシド 1 (49.8 mg、0.255 mmol)、Cs₂CO₃ (166 mg、0.510 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (77 mg、68 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 D) : R_T = 1.39 分, m/z = 610, 612 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0659】

工程 2 : 6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-シクロプロピルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン : *tert*-ブチル (2R,5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-シクロプロピルモルホリン-4-カルボキシラート (77 mg、0.116 mmol)、TFA (0.5 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (50 mg、76 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 D) : R_T = 0.69 分, m/z = 566, 568 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dt, J = 13.4, 4.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.20 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.16 (br. s, 2H), 3.04 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 2.98 (br. s, 1H), 2.83 (ddd, J = 10.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 11.6, 10.2 Hz, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H), 0.34 - 0.22 (m, 2H).

30

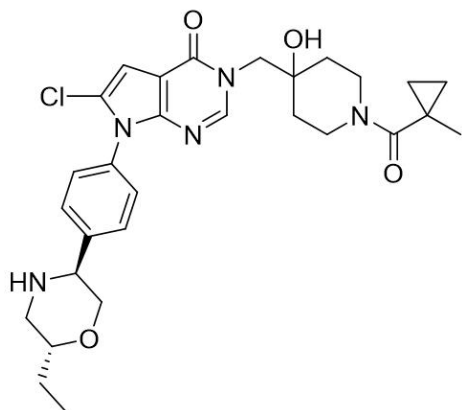
40

【0660】

実施例 105 : 6-クロロ-7-(4-((3S,6R)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 5 7】



10

工程 1 : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート (80 mg、0.174 mmol)、エポキシド 1 (51.1 mg、0.262 mmol)、 Cs_2CO_3 (170 mg、0.523 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (90 mg、78 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 D) : $R_T = 1.42$ 分, $m/z = 598, 600$ [M -ブテン+ H] $^+$.

20

【0661】

工程 2 : 6-クロロ-7-(4-((3*S*, 6*R*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-エチルモルホリン-4-カルボキシラート (90 mg、0.138 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (49 mg、64 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 D) : $R_T = 0.69$ 分, $m/z = 554, 556$ [$M+H$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (dt, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.15 (br. s, 2H), 2.98 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.93 (br. s, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.5, 10.1$ Hz, 1H), 1.58 - 1.34 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.80 - 0.68 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H).

30

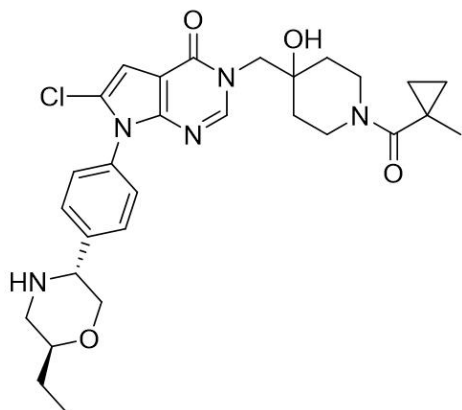
40

【0662】

実施例 106 : 6-クロロ-7-(4-((3*R*, 6*S*)-6-エチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

10



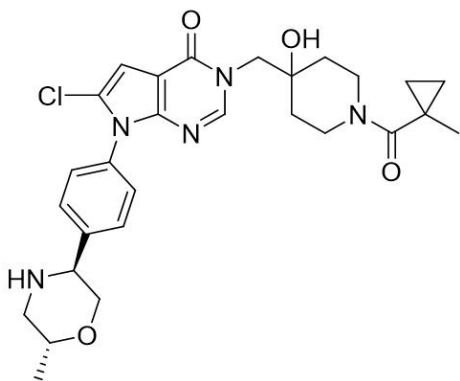
20

30

40

実施例 107 : 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

10



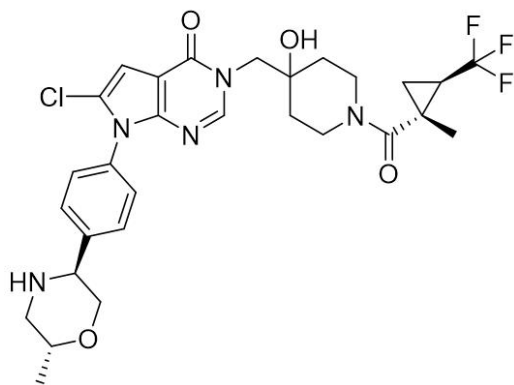
20

30

40

実施例 108: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S,6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化 1 6 0】



10

工程 1: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (70 mg、0.157 mmol)、エポキシド 9 (62.1 mg、0.236 mmol)、 Cs_2CO_3 (154 mg、0.472 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (79 mg、70%) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 1.49$ 分、 $m/z = 652, 654$ [$\text{M}-\text{ブテン}+\text{H}$] $^+$ 。
【0667】

20

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*R*, 2*R*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (79 mg、0.112 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (56 mg、82%) を白色固体として得た。LCMS (方法 D): $R_T = 0.76$ 分、 $m/z = 608, 610$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 - 3.74 (m, 6H), 3.55 (dq, $J = 12.5, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.38 (br. s, 1H), 3.25 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.99 (br. s, 2H), 2.95 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。
【0668】

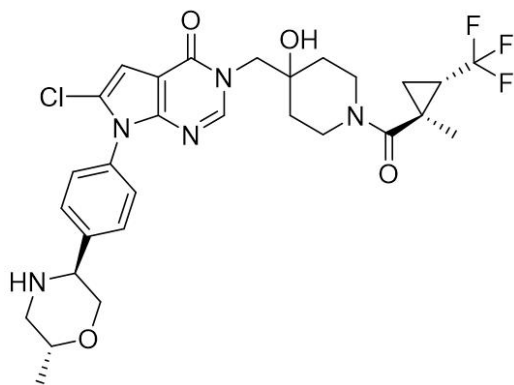
30

40

実施例 109: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1*S*, 2*S*)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3*S*, 6*R*)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 6 1】



10

工程 1: tert-ブチル (2R, 5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S, 2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル (2R, 5S)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (70 mg、0.157 mmol)、エポキシド 10 (62.1 mg、0.236 mmol)、Cs₂CO₃ (154 mg、0.472 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (82 mg、73 %) を無色ガラス状物として得た。LCMS (方法 D): R_T = 1.49 分, m/z = 652, 654 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0669】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S, 2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3S, 6R)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル (2R, 5S)-5-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1S, 2S)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート (82 mg、0.116 mmol)、TFA (1 mL) および DCM (2 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フラッシュクロマトグラフィーによる精製およびフリーズドライ後、表題化合物 (45 mg、63 %) を白色固体として得た。LCMS (方法 D): R_T = 0.76 分, m/z = 608, 610 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.08 - 3.77 (m, 6H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.35 (br. s, 1H), 3.25 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 2.92 (br. s, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

30

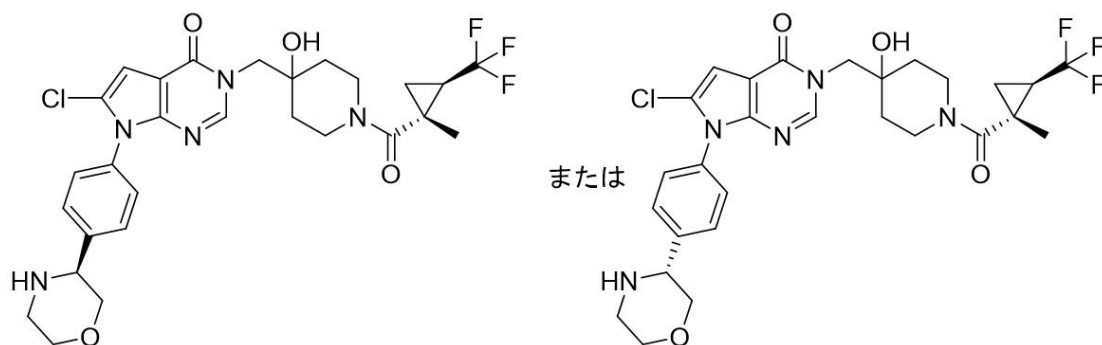
40

【0670】

実施例 110: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R, 2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R, 2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

50

【化 1 6 2】



10

工程 1: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (63 mg、0.146 mmol)、エポキシド 9 (42.3 mg、0.161 mmol)、Cs₂CO₃ (95.3 mg、0.292 mmol) および DMF (2 mL) を使用する一般的な手順 6 で、18 時間、80 °C の後、表題化合物 (67.5 mg、66%) を灰白色泡状物として得た。LCMS (方法 A): R_T = 1.53 分, m/z = 638, 640 [M-ブテン+H]⁺.

20

【0 6 7 1】

工程 2: 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((S)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンまたは 6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((R)-モルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: *tert*-ブチル (S)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラートまたは *tert*-ブチル (R)-3-(4-(6-クロロ-3-((4-ヒドロキシ-1-((1R,2R)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキシラート (67.5 mg、0.0972 mmol)、TFA (0.5 mL) および DCM (1 mL) を使用する一般的な手順 7 で、フリーズドライ後、表題化合物 (47.3 mg、81%) を灰白色固体として得た。LCMS (方法 A): R_T = 0.71 分, m/z = 594, 596 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.11 - 3.69 (m, 7H), 3.48 (td, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.35 (br. s, 1H (H₂O とシグナル重複)), 3.22 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.13 - 2.79 (m, 4H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.35 (m, 5H), 1.35 - 1.26 (m, 3H), 1.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

30

40

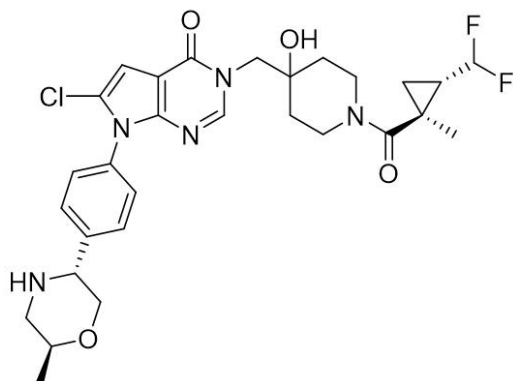
【0 6 7 2】

実施例 111: 6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メ

50

チルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化163】



10

工程1: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラートおよび tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(245 mg、0.551 mmol)、エポキシド33(162 mg、0.661 mmol)、Cs₂CO₃(359 mg、1.10 mmol)およびDMF(5.5 mL)を使用する一般的手順6で、18時間、80℃の後、生成物をジアステレオ異性体の1:1混合物(284 mg、74%)として得た。LCMS(方法B): R_T = 1.40分, m/z = 634, 636 [M-ブテン+H]⁺。この物質の一部(250 mg、0.362 mmol)を、Chiralpak IH(21 mm×250 mm、5 μm)カラムを定組成溶媒条件: 15:85 MeOH:CO₂(0.2% v/v NH₃)で使用するキラルSFCにより、単一立体異性体に分割した。最初に溶出した物質は灰白色固体として得た tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(74.5 mg、30%回収)であった。キラル純度(方法L): R_T = 10.73分, 100% ee。二番目に溶出した物質は灰白色固体として得た tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(66.3 mg、27%回収)であった。キラル純度(方法L): R_T = 12.18分, 99.8% ee。

20

30

40

【0673】

工程2: 6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン: tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1S,2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキ

50

ソー 3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(74.5 mg、0.108 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(1 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(61.7 mg、96%)を帯灰色-白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.76$ 分, $m/z = 590, 592 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.93 (td, $J = 55.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 4H), 3.56 (dq, $J = 12.5, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.45 - 2.75 (br. m, 3H (H₂Oとシグナル重複)), 3.27 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 11.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.8, 10.1$ Hz, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 8.5, 4.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 1H).

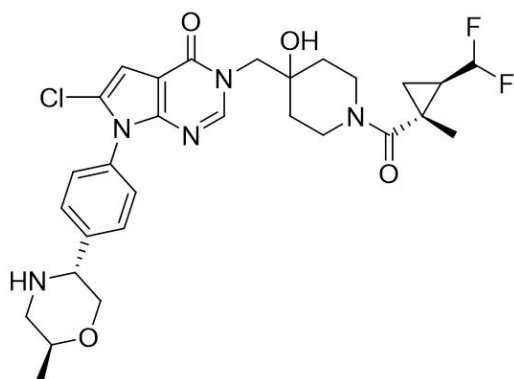
10

【0674】

実施例 112: 6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-7-(4-((3R,6S)-6-メチルモルホリン-3-イル)フェニル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン

【化164】

20



tert-ブチル(2S,5R)-5-(4-(6-クロロ-3-((1-((1R,2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート(66.3 mg、0.0961 mmol)、TFA(0.5 mL)およびDCM(1 mL)を使用する一般的手順7で、フリーズドライ後、表題化合物(55.7 mg、98%)を白色固体として得た。LCMS(方法B): $R_T = 0.76$ 分, $m/z = 590, 592 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.93 (td, $J = 55.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 4H), 3.56 (dq, $J = 12.4, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.43 - 2.73 (br. m, 3H), 3.27 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 8.8, 5.1, 2.9$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 1H).

30

40

【0675】

共結晶構造/立体化学の決定

この試験の目的は、本発明の阻害剤と複合体化したUSP7の結晶構造決定であった。

【0676】

実験設定

結晶化に使用した構築物は残基207~560を含んだ。精製のためのHisタグは未開裂であった。実施例62の化合物と複合体化したUSP7の結晶(以後C62)をシッテ

50

インクドロップ蒸気拡散設定を使用して得た。11.9 mg/ml濃度のUSP7(10 mM Tris/HCl、100 mM NaCl、4 mM TCEP、pH 8.0)を1.4 mM(4.95倍モル濃度過剰)のC62(DMSO中150.0 mM)と1時間ブレインキュベートした。次いで、1 µlのタンパク質溶液を0.1 µlの種晶および0.9 µlのリザーバー溶液(0.03 M DL-リンゴ酸pH 7、13%(w/v) PEG 3350)と混合し、20℃で0.2 mlのリザーバー溶液で平衡化した。良好な回折結晶を、5日後データ収集のために選択した。

【0677】

データ収集

結晶を、Paratone-nの液滴に移し、その後マウントすることにより、凍結保護した。USP7/C62結晶の完全2.1 Åデータセットを、Excillum MetalJet D2+ X線源およびPhoton III M28検出器を備えたBruker D8 Venture回折計を使用して、所内で集め、データを、それぞれxia2パイプラインからのダイアルにより統合し、分析し、ccp4 suiteからのaimlessによりスケールリングした。

10

【0678】

構造決定および微調整

分子置き換えを、出発モデルとしてUSP7阻害剤と複合体化した、先に決定されたUSP7の構造を使用して実施した。REFMAC5およびBUSTERでの数回の交互の手動再構築および微調整により、最終モデルを得た。局所非結晶学的対称拘束を使用した。原子変位因子を、鎖あたり単一等方性B-因子および単一TLSテンソルでモデル化した。モデルは優れた立体化学を有し、それぞれ残基の97.9%および2.1%がラマチャンドラ

20

【0679】

結果

USP7/C62の結晶を産生し、それは2.1 Å解像度で回折させ、3次元構造を決定した。最終モデルは2分子のUSP7(鎖Aの残基210~552および鎖Bの残基210~553)、2分子の化合物C62および686水分子を含んだ。鎖Aの残基459~462および501~509および鎖Bの残基502~509は障害され、このモデルから省いた。全体的構造は、公開された阻害剤と複合体化したUSP7構造(PDB entry 6F5H)に一致し、それぞれ0.3 Åのr.m.s.d.sは517および515 Cα原子と考えられた。

30

【0680】

化合物結合部位での初期モデルのF_o-F_cオミットマップにおける明確な電子密度は、化合物全体の結合を確認し(図1a)、リガンドの疑いのない配置を可能とした。さらに微調整は、初期配置を確認した(図1b)。

【0681】

C62は、‘パーム’と‘サム’の間の触媒クレフトに結合し、公開されたUSP7/ユビキチナルデヒド複合体(PDB accession code 1NBF)におけるユビキチナルデヒドのC末端位置を占拠する。

【0682】

トリフルオロメチルヘッドは、脂肪族相互作用を介してMet 292の側鎖と相互作用する。隣接シクロプロピル部分は、Phe 409との脂肪族-π相互作用で安定化する。アミド結合は、そのカルボニル基からTyr 465への水素結合を形成する。ピペリジノール部分自体脂肪族-π相互作用を介してTyr 514と相互作用し、ヒドロキシル基からAsp 295におよびVal 296のペプチド結合窒素に水素結合を形成する。隣接クロロ-ピロロ-ピリミジノンは、Met 407とのπ-πスタッキング相互作用により安定化する。水素結合は、カルボニル酸素OとPhe 409のペプチド結合窒素の間およびピリミジン窒素NとGln 297の間に形成される。さらに、原子C2およびC17は、それぞれAsp 295およびPhe 409のペプチド結合カルボニルに水素結合距離である。トルエンリンカー部分は、Gln 351および対称的な媒体のArg 487と

40

50

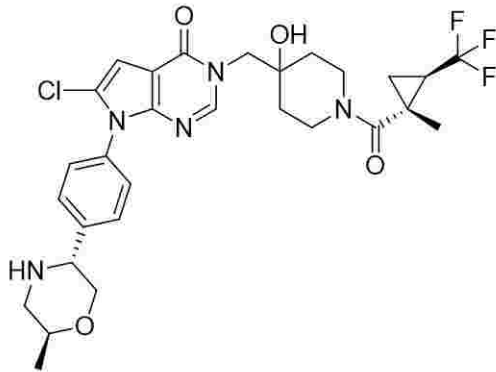
の脂肪族- π -相互作用により安定化する。メチルモルホリンテイル基は、N 4 から G l n 3 5 1 および O 3 から鎖 A における水分子および対称的な媒体の A r g 4 8 7 のペプチド結合カルボニルに水素結合を形成する(図 2)。

【0683】

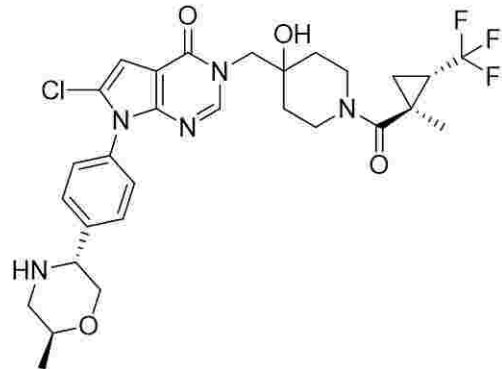
共結晶構造の分析により、実施例 6 2 の化合物の絶対立体化学が確認できた。他の、類似実施例化合物(例えば実施例 3 2、3 3、6 2、6 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0)の絶対立体化学を同様に決定した。次の構造が確認された：

【化 1 6 5】

実施例32構造:



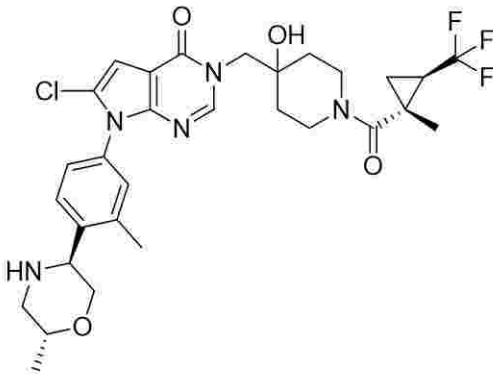
実施例33構造:



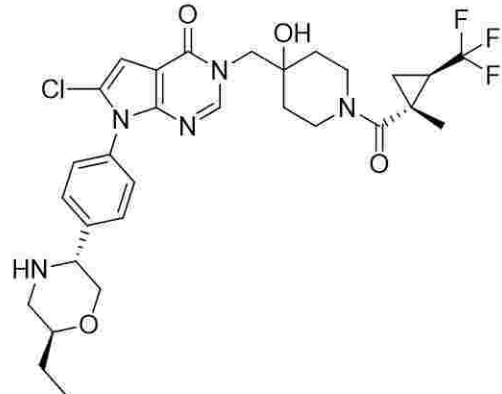
10

20

実施例62構造:

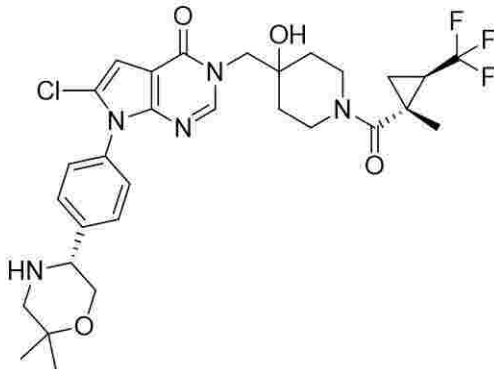


実施例66構造:

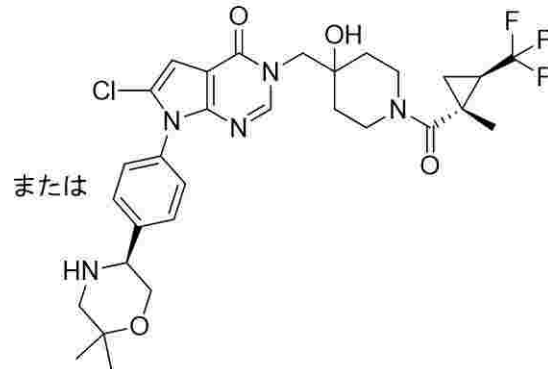


30

実施例67構造:



または



40

【0684】

活性および薬理学的性質の分析

50

USP7 阻害性活性の測定

USP7 活性を、イソペプチドユビキチン-Lys-TAMRA 基質(U-558, Boston Biochem)を使用する蛍光分極(FP)ホモジニアスアッセイでモニターした。完全長 USP7 を Boston Biochem(His6-USP7FL, E-519)から購入した。特に断らない限り、他の全試薬を Sigma-Aldrich から購入した。酵素反応を黒色平底低容量ポリスチレン 384 ウェルプレート(Grenier)および 15 μ L 総容量で実施した。USP7 (2.5 nM、5 μ L)を、阻害剤(5 μ L)の存在下または非存在下に、アッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.2)、150 mM NaCl、5 mM DTT、0.05% BSA(w/v)、0.05% CHAPS)中でインキュベートした。阻害剤を、Storage Pod System を使用する不活性環境(低湿度、暗所、低酸素、室温)で、10 mM DMSO 原液として保存し、連続希釈をアッセイ直前に緩衝液で調製した(200~0.003 μ M、11 dp 曲線)。室温で30分間のインキュベーション後、Ub 基質(50 nM、5 μ L)の分配により酵素反応を開始させた。FP を、530 nm で励起させ、575 nm での平行および垂直光の量を測定する Pherastar FSX(BMG Labtech)を使用して1.5時間にわたり5分毎に測定した(アッセイの直線範囲内)。続いて、FP シグナルを化合物が存在しない対照に対して正規化した。データをプロットおよびフィッティングし、50% 阻害をもたらす濃度(IC₅₀)を GraphPad Prism を使用する非線形回帰曲線フィッティングモデルを使用して、計算した。本発明の阻害剤の IC₅₀ 値は上の表3に編集しており、少なくとも2回の実験の平均を表す。

10

20

【0685】

標的結合アッセイ-HTRF

標的結合アッセイを実施して、HA タグ付 Ub-ビニルペンチニルスルホンプローブ(HA-Ub-VPS)との競合により、細胞における例示化合物による USP7 の阻害を決定した。Flag タグ付 USP7 を安定に発現する HEK293 細胞を媒体(DMSO)または化合物(50 μ M 出発開始濃度)を使用し、1:3 連続希釈を使用する 11 dp で2時間処理し、続いて氷上で溶解させ、均質化した。次いで、細胞ライセートおよび HA-Ub-VPS プローブを白色平底 384 ウェルプレート(Greiner)に総容量 10 μ L で添加し、40分間インキュベートした。10 μ L の D2 および Tb 検出抗体を続けて添加して、最終アッセイ体積を 20 μ L とした。インキュベーション後、HTRF を、337 nm で励起し、620/665 nm での発光を測定する Pherastar FSX(BMG Labtech)を使用して測定した。HTRF レシオメトリックシグナルを導き、続いてライセートのみ対照で正規化した。データをプロットおよびフィッティングし、50% 阻害をもたらす濃度(IC₅₀)を GraphPad Prism を使用する非線形回帰曲線フィッティングモデルを使用して、計算した。本発明の阻害剤の IC₅₀ 値は上記の表1に示しており、少なくとも2回の実験の平均を表す。

30

【0686】

PBS 緩衝液中の動的溶解度の決定

試験化合物(5 μ L; 10 mM DMSO 原液)を Millipore MultiScreen(登録商標) Solubility Filter プレート2中の 45 μ L の PBS 緩衝液 pH 7.4 (Dulbecco A) に添加し、プレートシェーカーで、300 rpm で室温で90分間混合した。同時に各化合物の5点校正曲線を、アセトニトリル/PBS 緩衝液混合物(最高濃度 200 μ M)で確立した。濾過およびマトリクスマッチ後、校正およびアッセイプレートを BMG Labtech CLARIOstar プレートリーダー(240~400 nm)で分析した。濾液中の試験化合物の最終濃度を校正曲線の傾斜を使用して計算した。

40

【0687】

肝臓ミクロソームを使用する Clint 推定値の決定

試験化合物(最終濃度=1 μ M; 最終 DMSO 濃度=0.1%)を 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4 中、肝臓ミクロソーム(ヒト、マウス、ラットまたはイヌ; 0.5 mg のタンパク質/mL)と 37°C でインキュベートした。0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4 中の NADPH (最終濃度 1 mM) の添加により、反応を開始した。40 μ L アリコートをして3分、6分、10

50

分、15分、20分、30分、40分および50分に採った。80 μLの氷冷メタノールで反応をクエンチした。続いてサンプルを一夜凍結させ、次いで3500 rpmで20分間、4℃で遠心分離した。上清を取り、分析プレートに移し、LC/MS/MSで分析した。

【0688】

LC/MS/MS方法：

全サンプルを、Waters Xevo TQDマスマスペクトロメーターに連結したWaters Acquity I-Classで分析した。Waters BEH C18 2.1×50 mm 1.7 μmカラムを使用し、移動相はモディファイヤーとして0.1%ギ酸を含む水およびメタノールであった。分析は複数反応モニタリングにより、条件は各試験化合物について最適化した。

10

【0689】

データ分析：

時間に対するlnピーク面積のプロットから、線勾配を決定する。その後、半減期および内因性クリアランスを下式を使用して計算する。

【数1】

消失速度定数(k) = (−勾配)

$$\text{半減期}(t_{1/2}) (\text{分}) = \frac{0.693}{k}$$

20

$$\text{内因性クリアランス}(CL_{int}) (\mu\text{L}/\text{分}/100\text{万細胞}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

ここで、V = インキュベーション体積(μL)/細胞数

【0690】

30

CL_{hep}を次のとおり計算した。

【数2】

$$Cl_{hep} (\text{mL}/\text{分}/\text{kg}) = \frac{Cl_{int} (\text{mL}/\text{分}/\text{kg}) * Q_h}{Cl_{int} (\text{mL}/\text{分}/\text{kg}) + Q_h}$$

ここで、CL_{int}(mL/分/kg)は肝臓全体の規模での内因性クリアランスであり、そしてQ_hは肝臓血流である。

【0691】

40

薬物動態(PK)パラメータ

ある例示化合物のPKパラメータを下に提供する。

実施例21

BALB/cマウスIV 1mg/kg: t_{1/2} = 2.09時間、AUC_{inf} = 479時間×ng/mL、V_{ss} = 3.89(L/kg)、CL_b = 35.1(mL/分/kg)

BALB/cマウスPO 3mg/kg: AUC_{inf} = 593時間×ng/mL、F = 40.3%

実施例32：

BALB/cマウスIV 1mg/kg: t_{1/2} = 3.5時間、AUC_{inf} = 591時間×ng/mL、V_{ss} = 5.49(L/kg)、CL_b = 28.2(mL/分/kg)

50

BALB/cマウスPO 3mg/kg: AUC_{inf} = 2096時間*ng/mL、F = 116%

【0692】

Cypre 30 Panel Spheroid Assay – PDX腫瘍移植片由来球状体の30モデルパネル試験明細

Cypre 30 Panel(30 PDX腫瘍移植片由来インビトロ球状体モデル)をCypre's VersaGel(登録商標)ヒドロゲルマトリクスで3～5日間前増殖させ、単一ドナー由来予活性化PBMCと共培養し、続いて本発明の化合物(試験品; 以後TA)単独または既知免疫チェックポイント阻害剤(ICI)との組み合わせで処理した。PBMC添加および処理後4日目、HoechstおよびDRAQ7を細胞培養培地に添加し、ハイコンテンツ装置で撮像した。平均腫瘍球状体サイズおよびアポトーシスを、Cypre所有ハイコンテンツ画像分析アルゴリズムを使用して計算した。

【0693】

材料および方法

TAをドライアイス上、DMSO溶液で輸送した。

TAを-20℃で保存した。ICIを4℃で保存した。

インビトロアッセイの実施に必要な他の化学物質および酵素は下表に詳述する。

【表24】

製品	供給業者
Hoechst 33342	ThermoFisher
4%パラホルムアルデヒド	Fisher
DRAQ7	Abcam ab109202

表4a: 化学物質および酵素

【0694】

インビトロアッセイの実施に必要な緩衝液および媒体は下表に詳述する。

【表25】

製品	供給業者
ウシ胎児血清(FBS)	Thermo Fisher, 16-140-071
ペニシリンーストレプトマイシン	Thermo Fisher, 15140-148
10×PBS、pH 7.4	Thermo Fisher, 70011-069
GlutaMax含有RPMI 1640培地と25mM HEPES緩衝液	Thermo Fisher, 72400-120
組み換えFGF2	R&D Systems, 233-FB-025
インスリンヒト、組み換え	Sigma-Aldrich, I2643
Tryple Express酵素	Thermo Fisher, 12605-010
rhIL-2	StemCell
T Cell Transact™ Activation Kit(CD3/CD28)	Miltenyi Biotech

表4b: 緩衝液、培地および溶媒

【0695】

細胞モデル

試験に使用した30個のPDX(patient-derived xenograft; 患者由来異種移植片)腫瘍移植片モデルは、Charles River Laboratories Germany GmbHからCypreに提供されたCXF 94、CXF 269、CXF 1103、GXF 3023、GXA 3067、GXF 251、HNXF 1853、LIXAH 575、LXFA

289、LXFA 526、LXFA 586、LXFA 629、LXFA 923、LXFE 66、LXFL 1674、LXFL 430、MAXFTN 401、MEXF 1829、MEXF 622、OVXF 899、PAXF 1997、PAXF 2005、PXF 698、RXF 486、RXF 1781、RXF 2282、RXF 2516、SXFO 678、SXFS 1301およびUXF 1138であった。この試験に使用した線維芽細胞は、ScienCell Research Laboratoriesから購入した、胎児ヒト皮膚線維芽細胞であった。本試験に使用したPBM Cは、Charles River's Cell Supply company, Hemacareから提供された。

【0696】

細胞株の培養

腫瘍細胞株を週1回または2回定期的に継代し、最大20継代培養に維持した。細胞を、37℃で加湿雰囲気中、5%CO₂で10%(v/v)ウシ胎児血清および100U/mL ペニシリンーストレプトマイシン添加RPMI-1640培地で増殖させた。HDF細胞をFGF含有線維芽細胞培地で増殖させた。生存可能細胞のパーセンテージを、Thermo Countess II Cell Counterを使用して決定した。

【0697】

PBM Cドナーの培養

単一ドナーからのPBM Cを6ウェルプレートで解凍し、37℃で加湿雰囲気中、5%CO₂で10%(v/v)ウシ胎児血清および100U/mL ペニシリンーストレプトマイシン添加RPMI-1640培地中、組み換えヒトIL2と共に増殖させ、CD3/CD28で活性化した。培養2日後、細胞を活性化キットからア洗い流し、さらに2日T細胞培地で再培養した。生存可能細胞のパーセンテージをThermo Countess II Cell Counterを使用して決定した。

【0698】

3D腫瘍球状体モデル設定

PDXおよびHDF細胞をトリプシン処理し、計数した。0.5×10⁶/mLの腫瘍細胞および0.4×10⁶/mL HDFをVersaGel(登録商標)と混合し、ヒドロゲルに重合化した。増殖が遅い腫瘍のいくつかの場合、1.0×10⁶/mLの腫瘍細胞および0.8×10⁶/mL HDFを使用した。次いで、十分に構築された3D細胞モデルを、10%(v/v)FBSおよび100U/mL ペニシリンーストレプトマイシン添加RPMI-1640培地で培養した。TAおよびPBM C含有を3~5日目(特定の腫瘍株の増殖速度に依存)に添加した。PBM CおよびTA添加後4日目、ウェルを生存培養アッセイでHoechst核色素およびDRAQ7細胞死マーカーで染色し、続いて4%パラホルムアルデヒドで固定した。

【0699】

画像収集およびデータ分析

3D腫瘍球状体モデルをImageXpress Micro Confocal High-Content撮像系(Molecular Devices)を使用して撮像し、分析した。腫瘍球状体サイズおよび腫瘍細胞死を、MXソフトウェアパッケージおよび所有画像処理を使用して定量した。サイズ閾値での細胞マスクを、単一細胞PBM Cからの多細胞腫瘍様塊の同定に使用した。ウェル内の腫瘍サイズ=所有ハイコンテンツ画像分析により定量した平均腫瘍球状体面積(μm²)。

総腫瘍面積=腫瘍サイズ×ウェル内の腫瘍球状体数。

DRAQ7%=腫瘍様塊内のDRAQ7シグナル/総腫瘍面積。

【0700】

結果および考察

Cypreは、署名Cypreの構築にその3Dヒドロゲルパターンニング技術を使用した

腫瘍組織型(CRC、頭頸部、肝臓、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、卵巣、膵臓、骨肉腫、軟組織肉腫、子宮、胃、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、胸膜中皮腫および腎細胞癌(RCC))の範囲を含む96ウェルプレートにおける30個の3D PDX由

10

20

30

40

50

来腫瘍移植片インビトロ球状体モデルを包含する30個のPDX球状体パネル。

【0701】

TA単独での応答株はLXFA 526、MEXF 622およびRXF 2282を含んだ；ICIとの組み合わせでの応答株はLXFA 923、LXFL 430、MEXF 1829およびOVXF 899を含んだ。歴史的に、IOチェックポイント阻害剤について、Cypreは、応答者モデルの分離にサイズの15%減少の閾値を適用した。サイズ20%減少のより厳しい閾値を使用して、ここに記載する研究で応答者を規定した。

【0702】

インビボ試験－CT26マウスCRCモデル

雌BALB/cマウスにおける皮下CT26マウス結腸直腸癌モデルの処置における本発明のUSP7阻害剤(試験化合物：TC)単独および免疫チェックポイント阻害剤(ICI)との組み合わせのインビボ有効性試験を実施した。

【0703】

操作設計：

10

20

30

40

50

【表 2 6】

群	数	処置	用量レベル(mg/kg)	投与溶液(mg/mL)	投与体積(μL/g)	ROA	投与頻度および期間
1	10	IgG2a + 媒体	10	1	10	i.p. + p.o.	n = 10、Q4D × 7週(14回) + QD媒体 × 49回
	10						n = 10、Q4D × 2週(4回) + QD媒体 × 14回
2	10	TC	30	3	10	p.o.	n = 10、TC QD × 7週(49回)
	10						n = 10、TC QD × 2週(14回)
3	10	TC	75	7.5	10	p.o.	n = 10、TC QD × 7週(49回)
	10						n = 10、TC QD × 2週(14回)
4	10	ICI	10	1	10	i.p.	n = 10、ICI Q4D × 7週(14回)
	10						n = 10、ICI Q4D × 2週(4回)
5	10	TC + ICI	30 + 10	3 + 1	10 10	p.o. i.p.	n = 10、TC QD × 7週(49回) ICI Q4D × 7週(14回)
	10						n = 10、TC QD × 2週(14回) ICI Q4D × 2週(4回)
6	10	TC + ICI	75 + 10	7.5 + 1	10 10	p.o. i.p.	n = 10、TC QD × 8週(56回) ICI Q4D × 8週(16回)
	10						n = 10、TC QD × 2週(14回) ICI Q4D × 2週(4回)

注：

1. 数：群あたりの動物数

2. 平均腫瘍体積が約100mm³に達したとき無作為化(0日目とする)

3. 無作為化と同日または24時間以内の試験化合物(TC)での処置。組み合わせ群(群5 & 6)について、ICI剤との投与は、TC投与開始24時間後に開始。

4. 組み合わせ群(群5 & 6)において、TCおよびICIを同日に投与するとき、TCをICI投与30分前に投与した。

【0704】

実験方法

10

20

30

40

50

C T-26 腫瘍細胞 (SIBS) をインビトロで、37℃で5%CO₂ 雰囲気 に維持した。指数増殖期の細胞を採取し、細胞計数装置で定量し、その後腫瘍接種した。(培養培地 詳細: RMP1-1640+10%FBS)。

各時点で1匹のマウスを固定し、注射部位をアルコールスワブで消毒した。各マウスの右脇腹領域に皮下接種して、腫瘍を進展させた。(接種詳細: 0.1 ml PBS 中 5×10^5)。

【0705】

平均腫瘍サイズが約100 mm³ に達したとき、無作為化した(全6群間で $p > 0.05$)。計120匹のマウスが試験に登録され、全動物を6試験群に無作為に配置させた(上記実験設計、参照)。無作為化を、「層別化分布」方法(StudyDirectorTMソフトウェア、version 3.1.399.19)／乱塊法計画に基づき、実施した。無作為化日を0日目として示した。

【0706】

腫瘍細胞接種後、動物を毎日罹病率および死亡率を確認した。定期的モニタリング中、動物は、移動、餌および水消費、体重増加／減少、眼／毛の艶のなさおよびあらゆる他の異常などの行動における腫瘍増殖および処置のあらゆる有害作用を確認した。体重測定: 毎日。死亡率および観察される何らかの有害な臨床的徴候を、個々の動物について詳細に記録した。

【0707】

腫瘍体積測定: 週3回、キャリパーを使用して二次元で、体積を式: $V = (L \times W \times W) / 2$ (式中、Vは腫瘍体積であり、Lは腫瘍長(最長腫瘍寸法)であり、Wは腫瘍幅(Lに垂直な最長腫瘍寸法)である)を使用して、mm³ で表した。投与ならびに腫瘍および体重測定をクリーンベンチで実施した。全測定値をStudyDirectorTMソフトウェア(version 3.1.399.19)を使用して、電子的に記録した。

全群の処置を、試験設計に従い無作為化／群分け後に開始し、ICI剤を24時間後開始した(1日目)。

体重(BW)変化を、処置初日のマウスのBWに対して相対的に計算した。10%を超えてBWが減少したマウスは、休薬日を設けたおよび／または補助栄養食栄養ゲル(Ready Dietech Jelly 76)を与えた。

T/Cを各群で計算した。TおよびCは、それぞれある日の処置および対照群の平均腫瘍体積である。

腫瘍増殖阻害(TGI): TGI%は抗腫瘍活性の指標であり、 $TGI(\%) = 100 \times (1 - T/C)$ として表す。

【0708】

試験エンドポイント

腫瘍体積、体重減少および生存についてのヒトサロゲートエンドポイントを、この実験で動物に一貫して適用した。腫瘍体積は1800 mm³ を超えてはならなかった; 体重減少は20%(投与開始時の体重から)を超えてはならず、死亡はエンドポイントとしては許容されなかった(ヒト腫瘍体積エンドポイントに基づくサロゲート生存エンドポイントを提供した)。カプラン・マイヤー生存ペアワイズ比較を、ログ・ランク検定(GraphPad Prism)を使用して実施した。

群あたり計10匹のマウスをサテライトとして無作為に選択し、サンプル採取のために13日目に停止した。残った動物を、試験エンドポイントまで処置し、観察した。

【0709】

結果概要

本試験において、腫瘍微小環境、腫瘍サイズおよび生存利益に対する本発明の新規小分子阻害剤(試験化合物、TC)単独または免疫チェックポイント阻害剤(ICI)との組み合わせの治療効果を、マウス結腸癌の皮下CT26モデルで評価した。腫瘍増殖曲線、腫瘍増殖阻害、抗腫瘍応答(退縮を含む)および生存利益を分析した。忍容性を、マウス体重変化、何らかの有害臨床的徴候の発症および死亡の試験により評価した。

10

20

30

40

50

【0710】

新規化合物、TCでの処置は、毎日75 mg/kgまでおよびICI剤との組み合わせで、試験動物により忍容性が良好であった。体重の顕著な減少は、試験期間の間観察されなかった。

【0711】

生存利益について、媒体対照群の中央生存時間は15日として計算され、一方30 mg/kgおよび75 mg/kgでのTC単剤処置およびICIとの組み合わせは、媒体群と比較したとき、全て生存の有意な改善を示した(全て $p < 0.05$)。最大の生存利益は、75 mg/kg TCとICI処置の組み合わせ(群6)により提供され、中央生存時間(MST)46日であった。

10

【0712】

媒体処置群(群1)の平均腫瘍サイズは、12日目に1494.88 mm³に達した。30 mg/kgでのTC単剤(群2)およびICIとの組み合わせ(群5)での処置は、軽度かつ非有意な抗腫瘍有効性を生じ、TGI値は19.29%および34.05%であった(両方とも $p > 0.05$)。しかしながら、75 mg/kgでのTC単剤(群3)およびICIとの組み合わせ(群6)は、抗腫瘍活性が改善され、TGIはそれぞれ47.21%および50.47%であった(両方とも $p < 0.05$)。

【0713】

単一用量および合併した処置の薬物暴露を評価および比較するため、血漿サンプルを異なる用量のTC単独(群2、3)および異なる用量での組み合わせ(群5、6)を投与された群の最初の投与および最後の投与後1時間、4時間および8時間に集めた。TC薬物暴露は種々の時点で単一投与群および組み合わせ投与群で類似した。同時に、薬物暴露と2つの異なる用量レベルでの用量の間に正の相関があった。複数投与後、薬物蓄積は観察されなかった。

20

【0714】

インビボ有効性試験 – 12パネル相乗的モデルスクリーン(MuScreenプラットフォーム)

MuScreenTMプラットフォーム(Crown Bioscience)は、十分に特徴づけされた相乗的腫瘍モデルの予め選択したパネルにわたり免疫調節剤を評価するための、ハイスループットインビボスクリーンである。12の相乗的モデルのパネルにわたり、選択した本発明の化合物のインビボ有効性を試験した(下表5参照)。化合物単独および免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせに対する応答を、絶対平均腫瘍体積(TV)、相対的個別TVおよび体重(BW)変化を参照して評価した。

30

40

50

【表 27】

モデル	癌タイプ	P53 状況	単一剤応答	組み合わせ応答	組み合わせ増強
CT26	結腸	WT	R	R	R
MC-38	結腸	Mut (Het)	R	R	R
EMT6	乳房	WT	R	R	Eq
H22	肝臓	WT	R	R	NR
Hepa 1-6	肝臓	WT	R	R	Eq
Renca	腎臓	Mut (Het)	NR	NR	NR
Pan02	膵臓	WT	R	R	NR
A20	リンパ腫	Mut (Hom)	NR	R	R
B16-F10	黒色腫	Mut (Het)	R	R	NR
LL/2 (LLC1)	肺	WT	R	R	R
RM-1	前立腺	Mut (Het)	R	R	Eq
B16/BL6	黒色腫	WT	Eq	Eq	NR

表5 MuScreen™試験結果

10

注：R - 応答者；NR - 非応答者；Eq - 曖昧な応答

20

【0715】

MuScreen結果 - 概要

12相乗的モデルにおいて：

- ・12個のモデル中少なくとも9個は単一剤応答を示した。
- ・12個のモデル中少なくとも4個は組み合わせ増強を示した。
- ・4個のICI非感受性モデル(Pan02、A20、B16-F10およびRM-1)は、本発明の薬剤との組み合わせで応答を示した。
- ・TCでのCT26データは、先のデータと一致した；実際、早期かつ強い抗腫瘍利益が示唆された。
- ・改善された組み合わせ利益はさらなるモデルで示された、例えば、MC-38、A20およびLL/2(LLC1)参照。
- ・完全腫瘍応答の例(腫瘍物質が測定されない程度まで、 $TV = 0 \text{ mm}^3$)が組み合わせ処置でのCT26、EMT6およびA20モデルで観察された；さらに、投与停止後3週間のフォローアップ期間でEMT6およびA20モデルで、腫瘍は $TV = 0 \text{ mm}^3$ と測定され、‘治癒’したままであった)。
- ・免疫学的に‘コールド’として同定されているB16-F10モデルで、一定の抗腫瘍利益が観察された。

30

【0716】

RencaおよびB16/BL6モデルの癌力ヘキシー特徴は、人道的／福祉的理由で一過性の休薬日を与えた投薬期を複雑にし、抗腫瘍効果の過小評価につながる可能性がある。

40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1

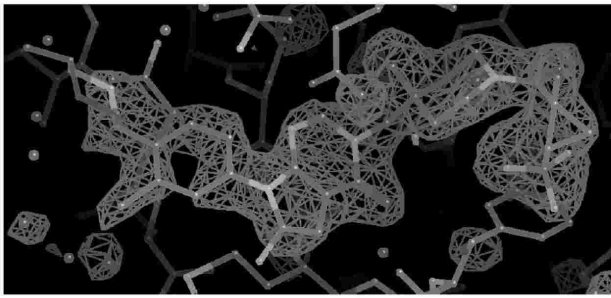


Figure 1a

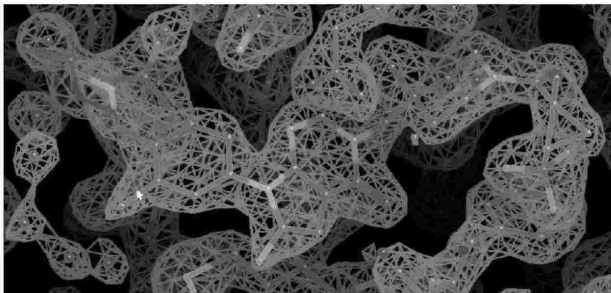


Figure 1b

【図 2】

Figure 2



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/051447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P35/00 C07D487/04 C07D491/08 A61K31/519**
ADD.

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)

A61P C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/073602 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]) 26 April 2018 (2018-04-26) cited in the application claims 1-35 example 226 page 1, lines 3-4 -----	1-41
X	US 2016/185785 A1 (IOANNIDIS STEPHANOS [US] ET AL) 30 June 2016 (2016-06-30) claims 1-44 -----	1-41

☐ 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

"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

4 April 2023

Date of mailing of the international search report

17/04/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/051447

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018073602 A1	26-04-2018	AU 2017346516 A1	02-05-2019
		BR 112019007977 A2	09-07-2019
		CA 3040805 A1	26-04-2018
		CN 110088096 A	02-08-2019
		DK 3529241 T3	11-07-2022
		EP 3529241 A1	28-08-2019
		EP 4026832 A1	13-07-2022
		ES 2914284 T3	08-06-2022
		IL 266146 A	30-06-2019
		JP 7073359 B2	23-05-2022
		JP 2019535664 A	12-12-2019
		JP 2022106953 A	20-07-2022
		KR 20190069529 A	19-06-2019
		RU 2019115115 A	24-11-2020
		SG 11201903456W A	30-05-2019
		US 2019256518 A1	22-08-2019
		WO 2018073602 A1	26-04-2018
US 2016185785 A1	30-06-2016	AR 103297 A1	03-05-2017
		AU 2015374170 A1	27-07-2017
		AU 2021200346 A1	18-03-2021
		BR 112017013692 A2	09-01-2018
		CA 2972797 A1	07-07-2016
		CL 2017001687 A1	23-03-2018
		CN 107406451 A	28-11-2017
		CO 2017006997 A2	20-10-2017
		EA 201791507 A1	31-01-2018
		EC SP17049010 A	30-11-2017
		EP 3240791 A1	08-11-2017
		EP 3623372 A1	18-03-2020
		ES 2768996 T3	24-06-2020
		HK 1246284 A1	07-09-2018
		JP 6649388 B2	19-02-2020
		JP 2018500376 A	11-01-2018
		KR 20170106981 A	22-09-2017
		MA 40706 A1	28-02-2018
		PH 12017501224 A1	15-01-2018
		SA 517381839 B1	30-05-2022
		SG 11201704897Q A	28-07-2017
		TW 201639847 A	16-11-2016
		TW 202115067 A	16-04-2021
		US 2016185785 A1	30-06-2016
		US 2018339988 A1	29-11-2018
		US 2019367525 A1	05-12-2019
		US 2021332052 A1	28-10-2021
		WO 2016109515 A1	07-07-2016

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/538

A 6 1 P 35/00

テーマコード (参考)

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 トリーダー、アダム ピョートル

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 オダウド、コリン

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 ブロクター、ローレン エマ

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 ラウントゥリー、ジェイムズ サミュエル シェイン

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 ヘルム、マシュー

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

(72)発明者 クランストン、アーロン

英国ビーティー 63・5 キューディー、クレイガボン、シーゴー・インダストリアル・エステイト 20、アルマック・ハウス、アルマック・ディスカバリー・リミテッド内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20

ZC41

【要約の続き】

art>1 は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および C_3-C_6 シクロアルキルから選択され；

「n」は 0、1 または 2 であり、各 R^2 は独立して所望により置換されている C_1-C_6 アルキル、所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、ここで、1 個以上の所望による置換基の各々は独立して C_1-C_6 アルキルおよびハロから選択され、

またはここで「n」は 2 であり、各 R^2 は、それらは結合している 1 個以上の炭素環原子と一体となって、 C_3-C_6 縮合シクロアルキル環、 C_3-C_6 スピロ環状シクロアルキル環または C_3-C_4 架橋を形成し；

R^3 は所望により置換されている C_1-C_6 アルキル、所望により置換されている C_3-C_6 シクロアルキル、所望により置換されているフェニル、所望により置換されている C_7-C_{10} アリールアルキル、所望により置換されている C_8-C_{10} アリールアルケニルおよび所望により置換されている C_3-C_6 ヘテロアリールから選択され；ここで、1 個以上の所望による置換基の各々は独立してハロ；所望によりハロで置換されている C_1-C_6 アルキル；および所望によりメチルまたは CF_3 で置換されている C_3-C_6 シクロアルキルから選択され；

R^4 は H、Cl、 C_1-C_6 アルキルであり；

ここで、X および Z はモルホリン環であるように、X および Z の一方は O であり、X および Z の一方は NR' であり、ここで、 R' が H または C_1-C_6 アルキル、所望により H である。)]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。