

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-520955

(P2020-520955A)

(43) 公表日 令和2年7月16日 (2020.7.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 15/26 (2006.01)	C 0 7 H 15/26 C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 7 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-564506 (P2019-564506)
 (86) (22) 出願日 平成30年5月22日 (2018.5.22)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年1月17日 (2020.1.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/033818
 (87) 国際公開番号 W02018/217700
 (87) 国際公開日 平成30年11月29日 (2018.11.29)
 (31) 優先権主張番号 62/509,847
 (32) 優先日 平成29年5月23日 (2017.5.23)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

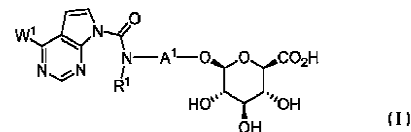
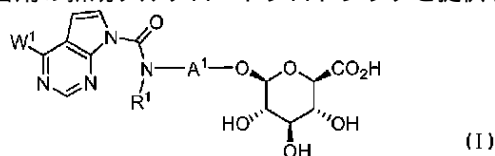
(71) 出願人 514190040
 セラヴァンス バイオファーマ アール&
 ディー アイビー, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ゲ
 ートウェイ ブールバード 901
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヤヌスキナーゼ阻害剤のグルクロニドプロドラッグ

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (ここで、 W^1 、 R^1 および A^1 は、定義される通りである) を有するヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤のグルクロニドプロドラッグ化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む医薬組成物、胃腸管炎症性疾患を処置するためにこのような化合物を使用する方法、ならびにこのような化合物を調製するためのプロセスおよび中間体に関する。本発明は、 β -グルクロニダーゼ酵素、例えば胃腸管におけるマイクロバイームによって産生された β -グルクロニダーゼ酵素によって切断されるように設計されている、JAK 阻害剤の新規グルクロニドプロドラッグを提供する。

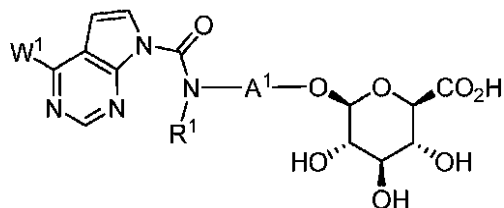


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1 2 4】



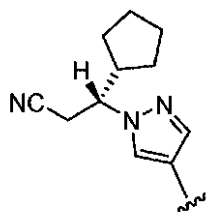
I

10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

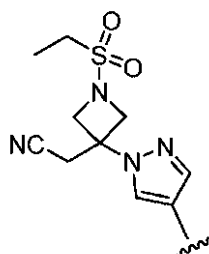
R¹ は、水素または C₁ - 3 アルキルであり、W¹ は、

【化 1 2 5】



(1)

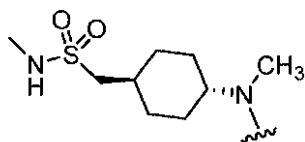
20



(2)

および

30

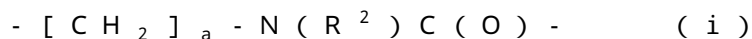


(3)

から選択され、

A¹ は、

(a) 式 (i) を有する基：



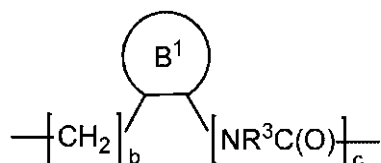
40

であって、式中、a は、2 または 3 であり、R² は、水素または C₁ - 3 アルキルである

、式 (i) を有する基、

(b) 式 (ii) を有する基：

【化 1 2 6】



(ii)

であって、式中、b は、0 または 1 であり、c は、0 または 1 であり、R³ は、水素また

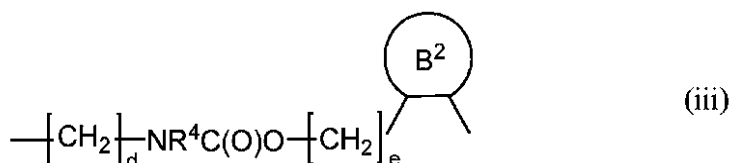
50

は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 B^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよび $C_2 \sim 9$ 複素環から選択され、ここで、前記ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、前記アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記複素環式基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、前記シクロアルキルまたは複素環式基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されている、式 (ii) を有する基、

10

(c) 式 (iii) を有する基：

【化 1 2 7】



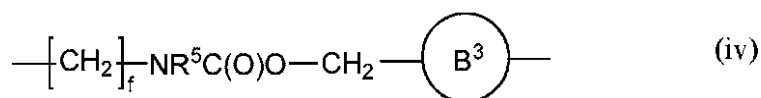
であって、式中、 d は、2 または 3 であり、 e は、0 または 1 であり、 R^4 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 B^2 は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよび $C_2 \sim 9$ 複素環から選択され、ここで、前記ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、前記アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記複素環式基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、前記シクロアルキルまたは複素環式基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されている、式 (iii) を有する基および

20

(d) 式 (iv) を有する基：

30

【化 1 2 8】



であって、式中、 f は、2 または 3 であり、 R^5 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 B^3 は、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールから選択され、ここで、前記ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、前記アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、式 (iv) を有する基

40

から選択される、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

W^1 が、式 (1) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W^1 が、式 (2) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

W^1 が、式 (3) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 5】

A¹ が、式 (i) を有する基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A¹ が、式 (i i) を有する基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A¹ が、式 (i i i) を有する基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

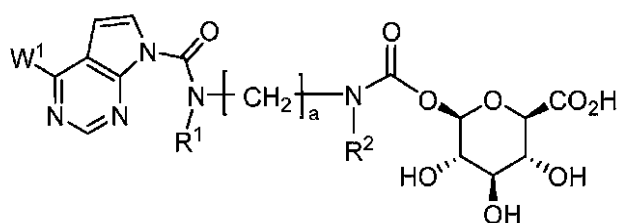
【請求項 8】

A¹ が、式 (i v) を有する基である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物 10

【請求項 9】

式 I I の化合物：

【化 1 2 9】



II

20

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

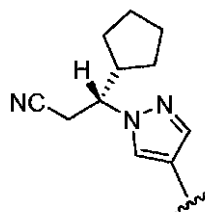
a は、2 または 3 であり、

R¹ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

R² は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

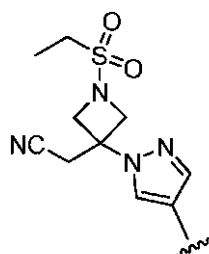
W¹ は、

【化 1 3 0】



(1)

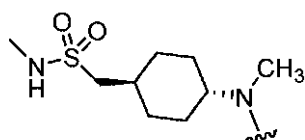
30



(2)

40

および



(3)

から選択される、

50

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

W^1 が、式 (1) を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

W^1 が、式 (2) を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

W^1 が、式 (3) を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

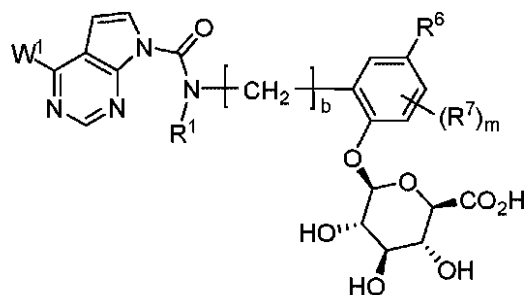
R^1 が、メチルであり、 R^2 が、メチルである、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 14】

式 III の化合物：

【化 131】



III

20

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

b は、0 または 1 であり、

m は、0、1 または 2 であり、

R^1 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、

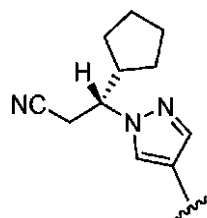
R^6 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

各 R^7 は、存在する場合、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択され、

30

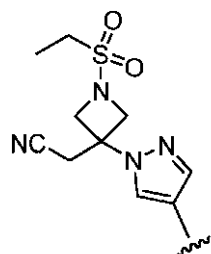
W^1 は、

【化 132】



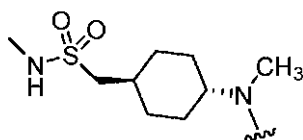
(1)

【化 1 3 3】



(2)

および



(3)

10

から選択される、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

W¹ が、式 (1) を有する、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

W¹ が、式 (2) を有する、請求項 1 4 に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

W¹ が、式 (3) を有する、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R¹ が、メチルである、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

b が、0 である、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

b が、1 である、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

m が、0 である、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 2】

R⁶ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R⁶ が、水素、クロロ、メチル、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

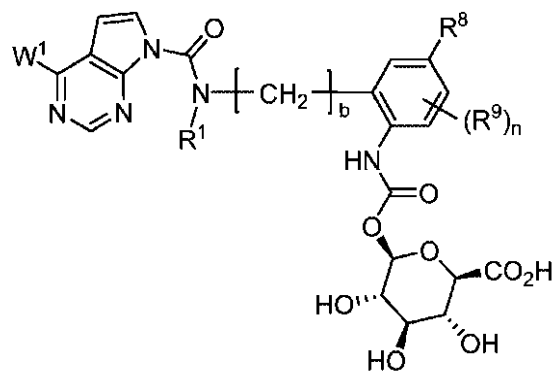
b が、0 であり、m が、0 であり、R¹ が、メチルであり、R⁶ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 5】

式 I V の化合物：

【化 1 3 4】



IV

10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

b は、0 または 1 であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R^1 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、

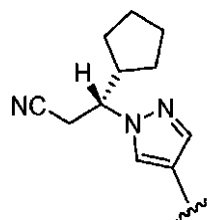
R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

各 R^9 は、存在する場合、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、ニトロ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびトリフルオロメチルから選択され、

W^1 は、

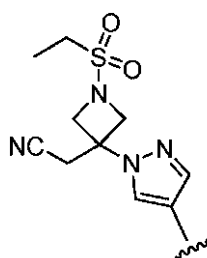
20

【化 1 3 5】



(1)

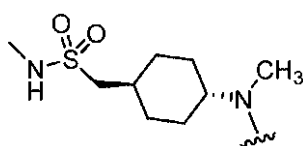
【化 1 3 6】



(2)

30

および



(3)

40

から選択される、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 6】

W^1 が、式 (1) を有する、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

W^1 が、式 (2) を有する、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

50

W¹ が、式 (3) を有する、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 29】

R¹ が、メチルである、請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

b が、1 である、請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

n が、0 である、請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R⁸ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

10

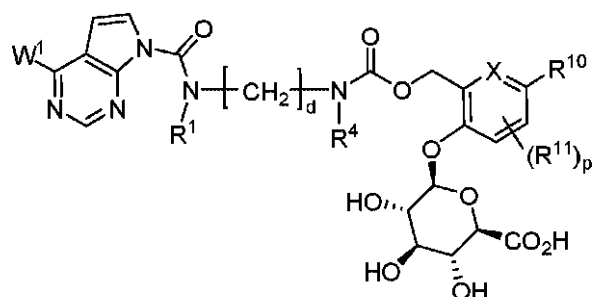
【請求項 33】

b が、1 であり、n が、0 であり、R¹ が、メチルであり、R⁸ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

式 V の化合物：

【化 137】



V

20

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

d は、2 または 3 であり、

p は、0、1 または 2 であり、

X は、C または N であり、

30

R¹ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

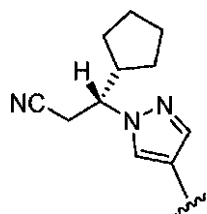
R⁴ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

R¹⁰ は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

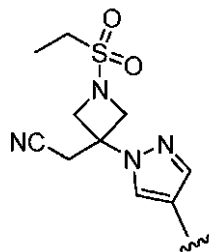
各 R¹¹ は、存在する場合、独立に、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択され、

W¹ は、

【化 1 3 8】



(1)

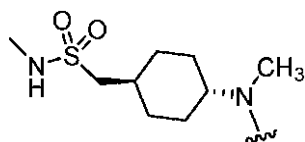


(2)

10

【化 1 3 9】

および



(3)

20

から選択される、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3 5】

W¹ が、式 (1) を有する、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

W¹ が、式 (2) を有する、請求項 3 4 に記載の化合物。

30

【請求項 3 7】

W¹ が、式 (3) を有する、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R¹ が、メチルである、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

d が、2 である、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R⁴ が、メチルである、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

p が、0 である、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 4 2】

R¹⁰ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

X が、C である、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

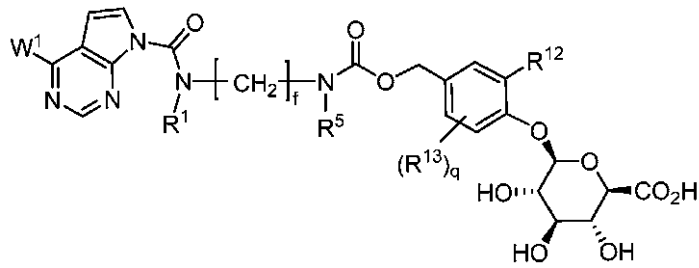
d が、2 であり、p が、0 であり、X が、C であり、R¹ が、メチルであり、R⁴ が、メチルであり、R¹⁰ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

50

式 V I の化合物：

【化 1 4 0】



VI

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

f は、2 または 3 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

R¹ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

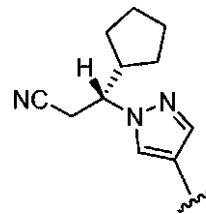
R⁵ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

R¹² は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

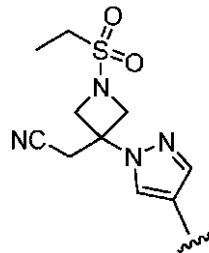
各 R¹³ は、存在する場合、独立に、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択され、

W¹ は、

【化 1 4 1】



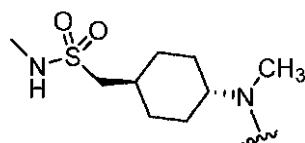
(1)



(2)

【化 1 4 2】

および



(3)

から選択される、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4 6】

W¹ が、式 (1) を有する、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

W¹ が、式 (2) を有する、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

10

20

30

40

50

W¹ が、式 (3) を有する、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 49】

R¹ が、メチルである、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

f が、2 である、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

R⁵ が、メチルである、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

q が、0 である、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

R^{1 2} が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

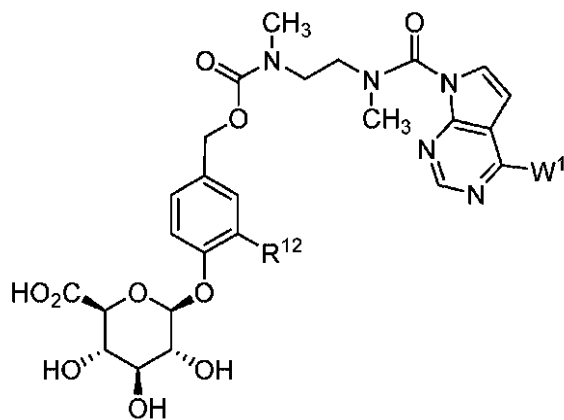
【請求項 54】

f が、2 であり、q が、0 であり、R¹ が、メチルであり、R⁵ が、メチルであり、R^{1 2} が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである、請求項 45 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

式 VII の化合物：

【化 143】



VII

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

R^{1 2} は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、

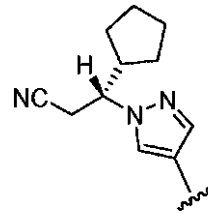
W¹ は、

10

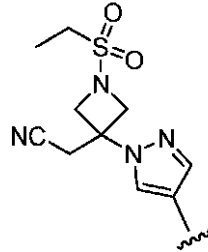
20

30

【化 1 4 4】

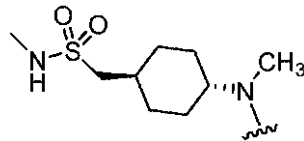


(1)



(2)

および



(3)

から選択される、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5 6】

W¹ が、式 (1) を有する、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

W¹ が、式 (2) を有する、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

W¹ が、式 (3) を有する、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R^{1 2} が、水素である、請求項 5 5 から 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

R^{1 2} が、ニトロである、請求項 5 5 から 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

薬学的に許容される担体および請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 6 2】

哺乳動物の胃腸管炎症性疾患を処置する方法であって、前記方法が、前記哺乳動物に、
薬学的に許容される担体および請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む医
薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 6 3】

前記胃腸管炎症性疾患が、潰瘍性大腸炎である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記胃腸管炎症性疾患が、クローン病である、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記胃腸管炎症性疾患が、免疫チェックポイント阻害剤療法と関連する大腸炎である、
請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 6】

10

20

30

40

50

医学的治療において使用するための、請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 67】

胃腸管炎症性疾患の処置において使用するための、請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

医薬の製造における、請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 69】

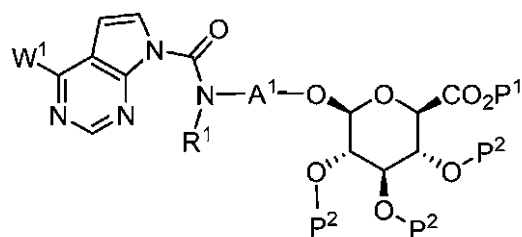
胃腸管炎症性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 1 から 60 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 70】

請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、前記プロセスは、式 3 の化合物：

【化 145】



3

20

またはその塩であって、式中、

R¹、W¹ および A¹ は、請求項 1 に定義される通りであり、

P¹ は、カルボキシ保護基であり、

各 P² は、独立に、ヒドロキシル保護基である、

式 3 の化合物またはその塩を脱保護して、請求項 1 に記載の化合物を提供するステップを含む、プロセス。

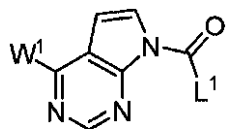
【請求項 71】

請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、前記プロセスは、

30

(a) 式 1 の化合物：

【化 146】



1

またはその塩であって、式中、

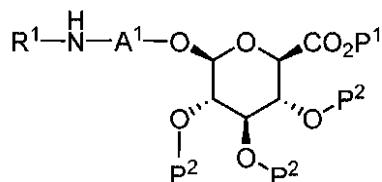
W¹ は、請求項 1 に定義される通りであり、

L¹ は、アシル脱離基である、

40

式 1 の化合物またはその塩を、式 2 の化合物：

【化 147】

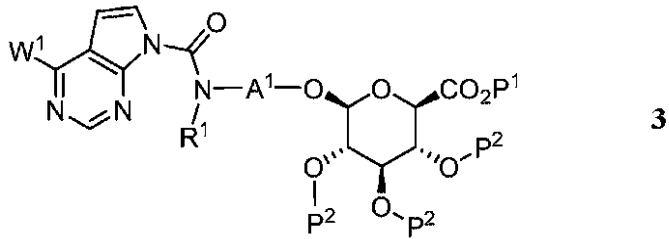


2

またはその塩であって、式中、

50

R¹ および A¹ は、請求項 1 に定義される通りであり、
 P¹ は、カルボキシ保護基であり、
 各 P² は、独立に、ヒドロキシル保護基である、
 式 2 の化合物またはその塩と接触させて、式 3 の化合物：
 【化 1 4 8】



10

またはその塩を提供するステップと、
 (b) 式 3 の前記化合物またはその塩を脱保護して、請求項 1 に記載の化合物を提供する
 ステップと
 を含む、プロセス。

【請求項 7 2】

請求項 1 に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、前記プロセスは、
 (a) 式 4 の化合物：

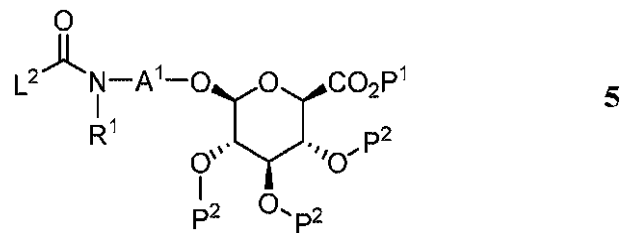
20

【化 1 4 9】



またはその塩であって、式中、W¹ は、請求項 1 に定義される通りである、
 式 4 の化合物またはその塩を、式 5 の化合物：

【化 1 5 0】

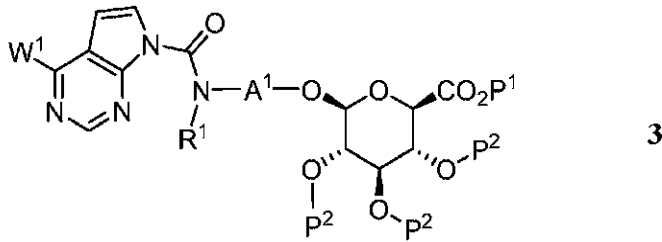


30

またはその塩であって、式中、
 R¹ および A¹ は、請求項 1 に定義される通りであり、
 L² は、アシル脱離基であり、
 P¹ は、カルボキシ保護基であり、
 各 P² は、独立に、ヒドロキシル保護基である、
 式 5 の化合物またはその塩と接触させて、式 3 の化合物：

40

【化 1 5 1】



またはその塩を提供するステップと、

(b) 式 3 の前記化合物またはその塩を脱保護して、請求項 1 に記載の化合物を提供するステップと

を含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、ある特定のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤のグルクロニドプロドラッグ化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む医薬組成物、胃腸管炎症性疾患を処置するためにこのような化合物を使用する方法、ならびにこのような化合物を調製するためのプロセスおよび中間体に関する。

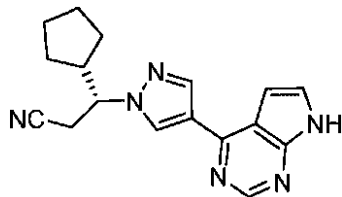
【背景技術】

【0002】

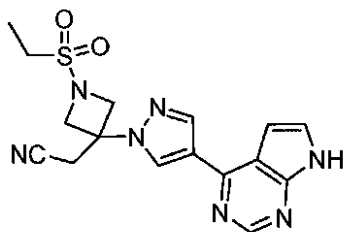
技術水準

ルキシソリチニブ、バリシチニブおよびオクラシチニブは、以下の化学構造を有するヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤である。

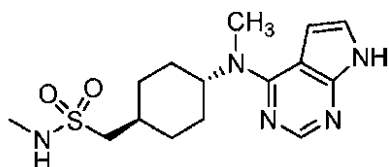
【化 1】



ルキシソリチニブ



バリシチニブ



オクラシチニブ

【0003】

ルキシソリチニブ、バリシチニブおよびオクラシチニブは、様々な医学的状態および障害を処置するための免疫抑制剤として有用であると、例えば、米国特許第 7,798,255

7 B 2 号、同第 8 , 1 5 8 , 6 1 6 B 2 号および同第 8 , 1 3 3 , 8 9 9 B 2 号にそれぞれ記載されている。しかし、J A K 阻害剤はまた、例えば、血小板減少症、貧血および好中球減少症、重篤な感染症の危険性、非黒色腫皮膚がん、ならびに脂質上昇を含むいくつかの全身媒介性副作用を有することが公知である。例えば、J A K A F I (登録商標) (ルキシソリチニブ) 処方情報、Incyte Corporation、Wilmington、DE、Revised 3/2016を参照されたい。

【0004】

近年、J A K 阻害剤 (すなわち、トファシチニブ) は、胃腸管炎症性疾患である潰瘍性大腸炎 (U C) の処置について調査されている。例えば、Sandbornら、N. Engl. J. Med.、2011年、365巻、1713~1725頁、およびPanesら、BMC Gastroenterol、2015年、15巻、14頁を参照されたい。U Cなどの胃腸管炎症状態を処置するためにJ A K 阻害剤を使用する場合、胃腸管 (結腸中など) にJ A K 阻害剤を送達し、放出し、それによって、全身曝露を最小限に抑えながら炎症部位のJ A K 阻害剤レベルを増大させることが特に有用となる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第7,798,257号明細書

【特許文献2】米国特許第8,158,616号明細書

【特許文献3】米国特許第8,133,899号明細書

20

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Sandbornら、N. Engl. J. Med.、2011年、365巻、1713~1725頁

【非特許文献2】Panesら、BMC Gastroenterol、2015年、15巻、14頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

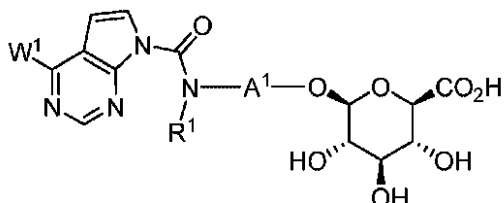
一態様では、本発明は、 α -グルクロニダーゼ酵素、例えば胃腸管におけるマイクロバイオームによって産生された α -グルクロニダーゼ酵素によって切断されるように設計されている、J A K 阻害剤の新規グルクロニドプロドラッグを提供する。このような切断によって、J A K 阻害剤が胃腸管に放出され、それによって、胃腸管炎症部位におけるJ A K 阻害剤のレベルが増大し、J A K 阻害剤への全身曝露が最小限に抑えられる。

30

【0008】

したがって、一態様では、本発明は、式 I の化合物：

【化2】



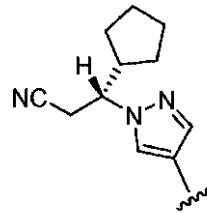
40

[式中、

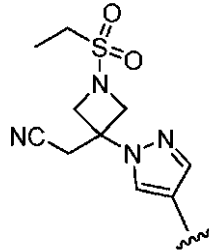
R¹ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、

W¹ は、

【化 3】

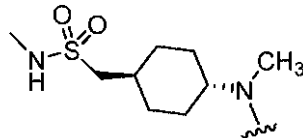


(1)



(2)

および

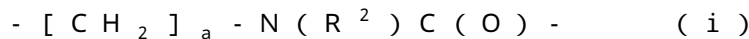


(3)

から選択され、

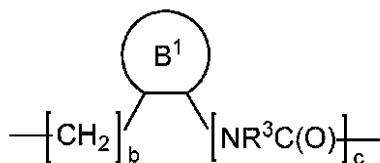
A¹ は、

(a) 式 (i) を有する基：

(式中、a は、2 または 3 であり、R² は、水素または C₁ ~ 3 アルキルである)、

(b) 式 (ii) を有する基：

【化 4】



(ii)

(式中、b は、0 または 1 であり、c は、0 または 1 であり、R³ は、水素または C₁ ~ 3 アルキルであり、B¹ は、C₆ ~ 10 アリール、C₁ ~ 9 ヘテロアリール、C₃ ~ 10 シクロアルキルおよび C₂ ~ 9 複素環から選択され、ここで、ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、複素環式基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、シクロアルキルまたは複素環式基は、非置換であるか、または C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されている)、

(c) 式 (iii) を有する基：

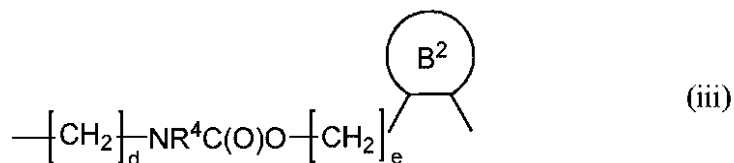
10

20

30

40

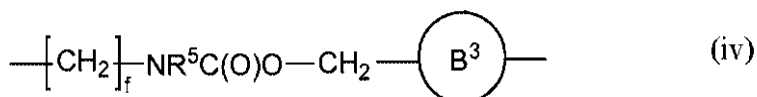
【化 5】



(式中、d は、2 または 3 であり、e は、0 または 1 であり、R⁴ は、水素または C₁ ~ C₃ アルキルであり、B² は、C₆ ~ C₁₀ アリール、C₁ ~ C₉ ヘテロアリール、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキルおよび C₂ ~ C₉ 複素環から選択され、ここで、ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、複素環式基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、シクロアルキルまたは複素環式基は、非置換であるか、または C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されている)、および

(d) 式 (iv) を有する基

【化 6】



(式中、f は、2 または 3 であり、R⁵ は、水素または C₁ ~ C₃ アルキルであり、B³ は、C₆ ~ C₁₀ アリールおよび C₁ ~ C₉ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であるか、または C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)

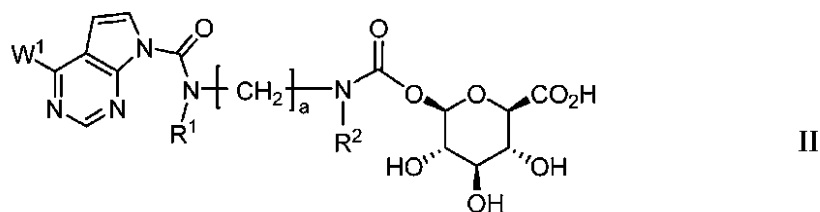
から選択される]

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0009】

別の態様では、本発明は、式 II の化合物：

【化 7】



II

[式中、W¹ は、本明細書で定義される通りであり、a は、2 または 3 であり、R¹ は、水素または C₁ ~ C₃ アルキルであり、R² は、水素または C₁ ~ C₃ アルキルである] または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0010】

別の態様では、本発明は、式 III の化合物：

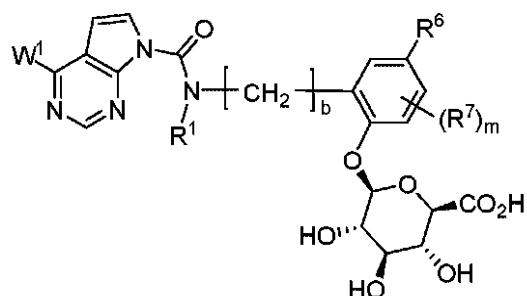
10

20

30

40

【化 8】



III

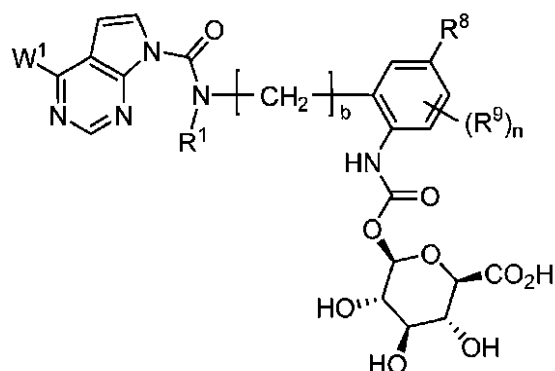
10

[式中、 W^1 は、本明細書で定義される通りであり、 b は、0 または 1 であり、 m は、0、1 または 2 であり、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、各 R^7 は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される] または薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 1 1】

別の態様では、本発明は、式 I V の化合物：

【化 9】



IV

20

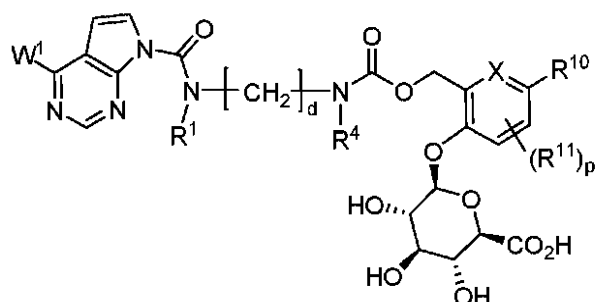
30

[式中、 W^1 は、本明細書で定義される通りであり、 b は、0 または 1 であり、 n は、0、1 または 2 であり、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^8 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、各 R^9 は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、ニトロ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびトリフルオロメチルから選択される] または薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 1 2】

別の態様では、本発明は、式 V の化合物：

【化 1 0】



V

40

50

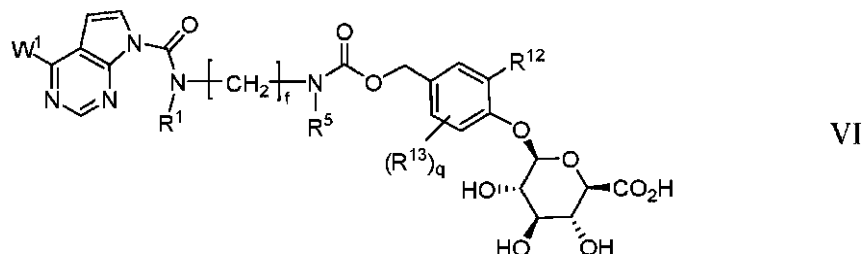
[式中、 W^1 は、本明細書で定義される通りであり、 d は、2 または 3 であり、 p は、0、1 または 2 であり、 X は、C または N であり、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^4 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{10} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、各 R^{11} は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される] または薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本発明は、式 V I の化合物：

【 化 1 1 】

10



VI

[式中、 W^1 は、本明細書で定義される通りであり、 f は、2 または 3 であり、 q は、0、1 または 2 であり、 R^1 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^5 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、各 R^{13} は、存在する場合、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される] または薬学的に許容されるその塩に関する。

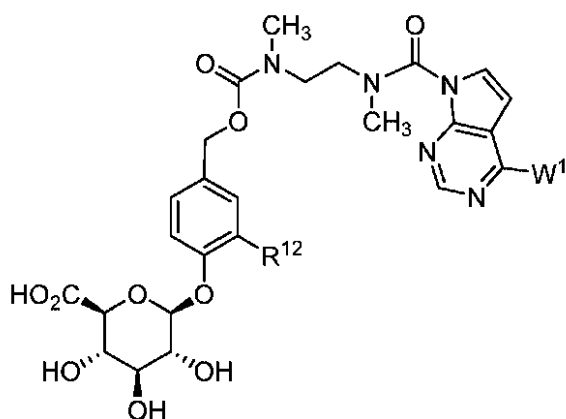
20

【 0 0 1 4 】

特定の一態様では、本発明は、式 V I I の化合物：

【 化 1 2 】

30



VII

[式中、 W^1 および R^{12} は、本明細書で定義される通りである] または薬学的に許容されるその塩に関する。

40

【 0 0 1 5 】

別々の別個の態様において、本発明はまた、

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (4 - ((((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カルバモイル) - オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸、または薬学的に許容されるその塩、
(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (4 - ((((2 - (4 - (1 - (3 - (シア

50

ノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル) - (メチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸、または薬学的に許容されるその塩、および

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1 r, 4 r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸、または薬学的に許容されるその塩に関する。

10

【0016】

別の態様では、本発明は、薬学的に許容される担体および式 I、II、III、IV、V、VIもしくはVIIの化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物に関する。

【0017】

別の態様では、本発明は、哺乳動物の胃腸管炎症性疾患を処置する方法に関する。一実施形態では、本方法は、哺乳動物に、式 I、II、III、IV、V、VIもしくはVIIの化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。別の実施形態では、本方法は、哺乳動物に、薬学的に許容される担体および式 I、II、III、IV、V、VIもしくはVIIの化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含む。

20

【0018】

一実施形態では、胃腸管炎症性疾患は、潰瘍性大腸炎である。別の実施形態では、胃腸管炎症性疾患は、クローン病である。さらに別の実施形態では、胃腸管炎症性疾患は、免疫チェックポイント阻害剤療法に関連する大腸炎である。

【0019】

一実施形態では、処置を受ける哺乳動物は、ヒトである。

【0020】

別々の別個の態様において、本発明はまた、式 I、II、III、IV、V、VIもしくはVIIの化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を調製するための、本明細書に記載される合成プロセスおよび中間体に関する。

30

【0021】

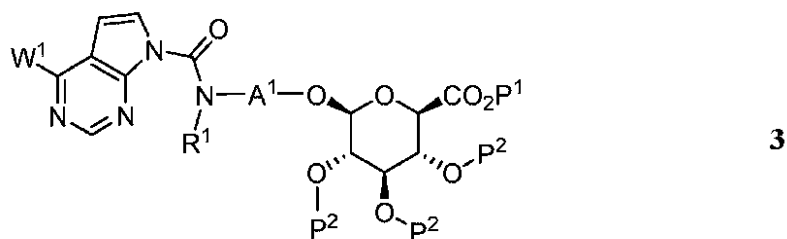
別々の別個の態様において、本発明はまた、医学的治療において使用するため、または医薬もしくは製剤の製造において使用するための、式 I、II、III、IV、V、VIもしくはVIIの化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩に関する。一実施形態では、医薬または製剤は、哺乳動物の胃腸管炎症性疾患を処置するためのものである。

【0022】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、式 3 の化合物：

40

【化 1 3】



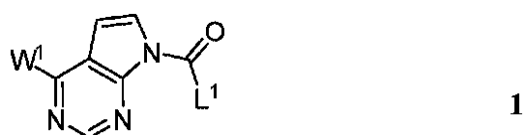
[式中、R¹、W¹ および A¹ は、本明細書で定義される通りであり（その具体的な実施形態を含む）、P¹ は、カルボキシ保護基であり、各 P² は、独立に、ヒドロキシル保護基である] またはその塩を脱保護して、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供するステップを含む、プロセスに関する。

10

【0023】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、(a) 式 1 の化合物：

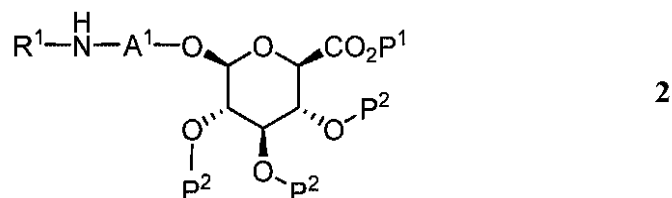
【化 1 4】



20

[式中、W¹ は、本明細書で定義される通りであり、L¹ は、アシル脱離基である] またはその塩を、式 2 の化合物：

【化 1 5】



30

[式中、R¹ および A¹ は、本明細書で定義される通りであり（それらの具体的な実施形態を含む）、P¹ は、カルボキシ保護基であり、各 P² は、独立に、ヒドロキシル保護基である] またはその塩と接触させて、式 3 の化合物またはその塩を提供するステップと、(b) 式 3 の化合物またはその塩を脱保護して、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供するステップとを含む、プロセスに関する。

【0024】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、(a) 式 4 の化合物：

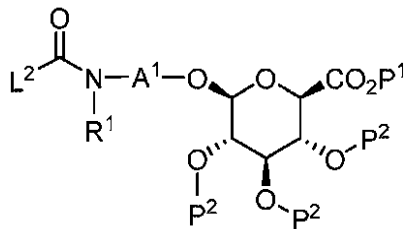
40

【化 1 6】



[式中、W¹ は、本明細書で定義される通りである] またはその塩を、式 5 の化合物：

【化 17】



5

〔式中、 R^1 および A^1 は、本明細書で定義される通りであり（それらの具体的な実施形態を含む）、 L^2 は、アシル脱離基であり、 P^1 は、カルボキシ保護基であり、各 P^2 は、独立に、ヒドロキシル保護基である〕またはその塩と接触させて、式 3 の化合物またはその塩を提供するステップと、(b) 式 3 の化合物またはその塩を脱保護して、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供するステップとを含む、プロセスに関する。

【0025】

本発明の他の態様および実施形態は、本明細書に開示される。

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の詳細な説明

様々な態様および実施形態の中でも、本発明は、ある特定の JAK 阻害剤のグルクロニドプロドラッグまたは薬学的に許容されるその塩、このような化合物を含有する医薬組成物、胃腸管炎症性疾患を処置するためにこのような化合物を使用する方法、ならびにこのような化合物を調製するためのプロセスおよび中間体に関する。

【0027】

本明細書における化学構造は、典型的には、ChemDraw Professional ソフトウェア (PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA) に実装されている IUPAC 規則に従って命名される。例えば、ルキシロチニブは、(R) - 3 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンニトリルと命名され、バリシチニブは、2 - (3 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリルと命名され、オクラシチニブは、N - メチル - 1 - ((1r, 4r) - 4 - (メチル(7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル)アミノ)シクロヘキシル)メタンスルホンアミドと命名される。

【0028】

本明細書に記載される化合物は、1つまたはそれより多くのキラル中心を含有することができる。このような場合には、特定の立体異性体の図または命名は、図示されたまたは命名された化合物の有用性が別の立体異性体の存在によって排除されないという条件で、別段示されない限り少量の他の立体異性体も存在し得るという理解に基づいて、示された立体中心が指定の立体化学を有することを意味する。

【0029】

さらに、本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」および「式 I の化合物」（または類似の用語）は、別段示されない限り、薬学的に許容される塩を含むことが企図される。

【0030】

定義

本発明が、その様々な態様および実施形態を含めて記載される場合、以下の用語は、別段示されない限り、以下の意味を有する。

【0031】

単数を示す用語「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、

10

20

30

40

50

使用状況が別段明らかに示していない限り、対応する複数を示す用語を含む。

【0032】

用語「アシル脱離基」は、求核性アシル置換反応において、別の基または原子（例えばアミノ基）で置き換えることができる基または原子を意味する。例えば、代表的なアシル脱離基には、以下に限定されるものではないが、ハライド（ハロ基）、例えばクロロ、プロモおよびヨード；アシルオキシ基、例えばアセトキシ、トリフルオロアセトキシ等；フェノール、例えば *p*-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ等が含まれる。

【0033】

用語「アルキル」は、直鎖状または分岐状またはそれらの組合せであり得る、一価の飽和炭化水素基を意味する。別段定義されない限り、このようなアルキル基は、典型的には、1～約10個の炭素原子を含有する。代表的なアルキル基には、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、2,2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、2,2-ジメチルペンチル、2-プロピルペンチル等が含まれる。

10

【0034】

具体的な数の炭素原子が特定用語について企図される場合、その用語の前に、炭素原子の数が示される。例えば、用語「C₁₋₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、その炭素原子は、直鎖状または分岐状配置を含む任意の化学的に許容される配置で存在する。

20

【0035】

用語「アルコキシ」は、一価の基-O-アルキルを意味し、ここで、アルキルは、先に定義した通りである。代表的なアルコキシ基には、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ等が含まれる。

【0036】

用語「アリール」は、単環（すなわち、フェニル）または縮合環（すなわち、ナフタレン）を有する芳香族炭化水素基を意味する。別段定義されない限り、このようなアリール基は、典型的には、6～10個の炭素環原子を含有する。代表的なアリール基には、例えば、フェニル（すなわち、ベンゼン環）、ナフチル（すなわち、ナフタレン環）等が含まれる。本明細書で使用される場合、用語アリールには、一価、二価または多価アリール基が含まれる。

30

【0037】

用語「カルボキシル保護基」は、カルボキシル基における望ましくない反応を防止するのに適した保護基を意味する。代表的なカルボキシル保護基には、以下に限定されるものではないが、アルキル基、例えばメチル、エチル、*tert*-ブチル等；アリールメチル基、例えばベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル等；チオール基、例えば-S-*tert*-ブチル等；シリル基、例えばトリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等；オキサゾリン等が含まれる。

【0038】

用語「シクロアルキル」は、単環または多環（すなわち、縮合環、架橋環またはスピロ環）を有する飽和炭素環式炭化水素基（すなわち、シクロアルカン基）を意味する。別段定義されない限り、このようなシクロアルキル基は、典型的には、3～10個の炭素原子を含有する。代表的なシクロアルキル基には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン等が含まれる。本明細書で使用される場合、用語シクロアルキルには、一価、二価または多価シクロアルキル基が含まれる。

40

【0039】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。

50

【 0 0 4 0 】

用語「ヘテロアリアル」は、単環または縮合した二環を有し、かつ、環中に窒素、酸素または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（典型的には1～3個のヘテロ原子）を含有している芳香族基（すなわち、複素芳香族基）を意味する。別段定義されない限り、このようなヘテロアリアル基は、典型的には、1～9個の炭素原子および合計3～10個の環原子を含有する。代表的なヘテロアリアル基には、例えば、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフエン、フラン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、トリアジン等の一価、二価または多価種が含まれ、ここで1つまたは複数の結合点は、任意の利用可能な炭素または窒素環原子に存在する。本明細書で使用される場合、ヘテロアリアルという用語には、一価、二価または多価ヘテロアリアル基が含まれる。

10

【 0 0 4 1 】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、単環または多環（すなわち、縮合環、架橋環またはスピロ環）を有し、かつ、環中に窒素、酸素または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（典型的には1～3個のヘテロ原子）を含有している飽和または不飽和の（非芳香族）基を意味する。別段定義されない限り、このような複素環式基は、典型的には、2～9個の炭素原子および合計3～10個の環原子を含有する。代表的な複素環式基には、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、オキセタン、オキシラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、チアン、チオモルホリン等の一価、二価または多価種が含まれ、ここで1つまたは複数の結合点は、任意の利用可能な炭素または窒素環原子に存在する。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルという用語には、一価、二価または多価ヘテロシクリル基が含まれる。

20

【 0 0 4 2 】

用語「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシル基における望ましくない反応を防止するのに適した保護基を意味する。代表的なヒドロキシル保護基には、以下に限定されるものではないが、アルキル基、例えばメチル、エチル、およびtert-ブチル；アリル基；アシル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル；アリアルメチル基、例えばベンジル（Bn）、p-メトキシベンジル（PMB）、9-フルオレニルメチル（Fm）、およびジフェニルメチル（ベンズヒドリル、DPM）；シリル基、例えばトリメチルシリル（TMS）およびtert-ブチルジメチルシリル（TBS）等が含まれる。

30

【 0 0 4 3 】

用語「薬学的に許容される」は、患者への投与が許容される（例えば、特定の使用に対して許容される安全性を有する）ことを意味する。

【 0 0 4 4 】

用語「薬学的に許容される塩」は、患者への投与が許容される酸および塩基（双性イオンを含む）から調製された塩（例えば、所与の投薬レジメンに対して許容される安全性を有する塩）を意味する。

40

【 0 0 4 5 】

用語「塩」は、アニオンおよびカチオンを含むイオン性化合物を意味する。例えば、塩は、酸と塩基の反応によって形成された水素付加塩であり得る。化合物が、酸性官能基および塩基性官能基、例えばカルボン酸およびアミノ基の両方を含有する場合、用語「塩」には、内部塩または双性イオンも含まれる。

【 0 0 4 6 】

用語「治療有効量」は、処置を必要とする患者に投与される場合、処置を行うのに十分な量、例えば所望の治療効果を得るのに必要な量を意味する。

【 0 0 4 7 】

用語「処置すること」または「処置」は、処置を受ける医学的状態、疾患もしくは障害

50

(例えば、胃腸管炎症性疾患)を改善させるもしくは抑制すること、または医学的状態、疾患もしくは障害の症状を軽減することを意味する。

【0048】

用語「単位剤形」または「単位用量」は、患者に投与するのに適した物理的に別個の単位を意味し、すなわち各単位は、単独でまたは1つもしくはそれより多くの追加の単位と組み合わせて治療効果をもたらすように算出された所定量の治療剤を含有する。その例として、カプセル剤、錠剤等が含まれる。

【0049】

本明細書で使用されるすべての他の用語は、それらが関与する技術の当業者によって理解される通りの、それらの通常の意味を有することが企図される。

10

【0050】

代表的な実施形態および下位分類

以下の置換基および値は、本発明の様々な態様および実施形態の代表例を提供することが企図されている。これらの代表的な値は、このような態様および実施形態をさらに定義し、例示することが企図されており、他の実施形態を除外することも、本発明の範囲を制限することも企図されていない。

【0051】

一実施形態では、本発明の化合物は、式Iによって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0052】

一実施形態では、 R^1 は、水素またはメチルである。別の実施形態では、 R^1 は、メチルである。別の実施形態では、 R^1 は、水素である。

20

【0053】

一実施形態では、 W^1 は、式(1)の基である。別の実施形態では、 W^1 は、式(2)の基である。別の実施形態では、 W^1 は、式(3)の基である。

【0054】

一実施形態では、 A^1 は、式(i)の基である。

【0055】

A^1 が式(i)の基である場合、一実施形態では、 a は、2である。別の実施形態では、 a は、3である。

30

【0056】

一実施形態では、 R^2 は、水素またはメチルである。別の実施形態では、 R^2 は、メチルである。別の実施形態では、 R^2 は、水素である。一実施形態では、 R^1 および R^2 は、共にメチルである。

【0057】

別の実施形態では、 A^1 は、式(ii)の基である。

【0058】

A^1 が式(ii)の基である場合、一実施形態では、 b は、0である。別の実施形態では、 b は、1である。

【0059】

一実施形態では、 c は、0である。別の実施形態では、 c は、1である。

40

【0060】

一実施形態では、 b は、0であり、 c は、0である。別の実施形態では、 b は、1であり、 c は、0である。別の実施形態では、 b は、0であり、 c は、1である。別の実施形態では、 b は、1であり、 c は、1である。

【0061】

一実施形態では、 R^3 は、水素またはメチルである。別の実施形態では、 R^3 は、水素である。別の実施形態では、 R^3 は、メチルである。一実施形態では、 R^1 および R^3 は、共にメチルである。

【0062】

50

一実施形態では、 B^1 は、 $C_{6 \sim 10}$ アリール基（すなわち、芳香族炭化水素基）である。代表的なアリール基には、フェニル（すなわち、ベンゼン環）およびナフチル（すなわち、ナフタレン環）が含まれ、ここで $-[CH_2]_b-$ および $-[NHC(O)]_c-$ 基は、アリール環上で互いにオルトである。一実施形態では、前記アリール基は、フェニルである。前記アリール基は、非置換であっても、1～3個の置換基で置換されていてもよく、ここで前記置換基は、アリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記アリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記アリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1～3個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記アリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1個の置換基を含む1個または2個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記アリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される1個の置換基で置換されている。

【0063】

別の実施形態では、 B^1 は、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール基（すなわち、複素芳香族基）である。代表的なヘテロアリール基には、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、フラン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、トリアジン等が含まれ、ここで $-[CH_2]_b-$ および $-[NHC(O)]_c-$ 基は、ヘテロアリール環の利用可能な隣接原子に結合している。前記ヘテロアリール基は、非置換であっても、1～3個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、ヘテロアリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記ヘテロアリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1～3個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1個の置換基を含む1個または2個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される1個の置換基で置換されている。

【0064】

別の実施形態では、 B^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル基（すなわち、シクロアルカン基）である。このようなシクロアルキル基は、単環式または二環式（縮合、架橋およびスピロシクロアルカンを含む）であり得る。代表的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン等が含まれ、ここで $-[CH_2]_b-$ および $-[NHC(O)]_c-$ 基は、隣接する炭素原子上に存在する。前記シクロアルキル基は、非置換であっても、1～4個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、シクロアルキル環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記シクロアルキル基は、非置換である。別の実施形態では、前記シクロアルキル基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される1～4個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記アリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される1個または2個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記シクロアルキル基は、1個または2個のメチル基で置換されている。

【0065】

別の実施形態では、 B^1 は、 $C_2 \sim 9$ 複素環式基（すなわち、複素環基）である。このような複素環式基は、単環式または二環式（縮合環、架橋環およびスピロ複素環を含む）であり得る。代表的な複素環式基には、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、オキセタン、オキシラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン、テトラヒドロチオフェン、チアン、チオモルホリン等が含まれ、ここで - [C H ₂]_b - および - [N H C (O)]_c - 基は、複素環式環の利用可能な隣接原子に結合している。前記複素環式基は、非置換であっても、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、複素環式環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記複素環式基は、非置換である。別の実施形態では、前記複素環式基は、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記複素環式基は、C₁ ~ 4 アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記複素環式基は、1 個または 2 個のメチル基で置換されている。

【0066】

10

別の実施形態では、A¹ は、式 (i i i) の基である。

【0067】

A¹ が式 (i i i) の基である場合、一実施形態では、d は、2 である。別の実施形態では、d は、3 である。

【0068】

一実施形態では、e は、0 である。別の実施形態では、e は、1 である。

【0069】

一実施形態では、d は、2 であり、e は、0 である。別の実施形態では、d は、2 であり、e は、1 である。別の実施形態では、d は、3 であり、e は、0 である。別の実施形態では、d は、3 であり、e は、1 である。

20

【0070】

一実施形態では、R⁴ は、水素またはメチルである。別の実施形態では、R⁴ は、水素である。別の実施形態では、R⁴ は、メチルである。一実施形態では、R¹ および R⁴ は、共にメチルである。

【0071】

一実施形態では、B² は、C₆ ~ 10 アリール基（すなわち、芳香族炭化水素基）である。代表的なアリール基には、フェニル（すなわち、ベンゼン環）およびナフチル（すなわち、ナフタレン環）が含まれ、ここで - [C H ₂]_e - およびグルクロニド基は、アリール環上で互いにオルトである。一実施形態では、前記アリール基は、フェニルである。前記アリール基は、非置換であっても、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、アリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記アリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記アリール基は、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記アリール基は、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個の置換基を含む 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記アリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 個の置換基で置換されている。

30

【0072】

別の実施形態では、B² は、C₁ ~ 9 ヘテロアリール基（すなわち、複素芳香族基）である。代表的なヘテロアリール基には、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、フラン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、トリアジン等が含まれ、ここで - [C H ₂]_e - およびグルクロニド基は、ヘテロアリール環の利用可能な隣接原子に結合している。ヘテロアリール基は、非置換であっても、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、ヘテロアリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記ヘテロアリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよび

40

50

トリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個の置換基を含む 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 個の置換基で置換されている。

【0073】

別の実施形態では、 B^2 は、 C_{3-10} シクロアルキル基（すなわち、シクロアルカン基）である。このようなシクロアルキル基は、単環式または二環式（縮合、架橋およびスピロシクロアルカンを含む）であり得る。代表的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン等が含まれ、ここで $-[CH_2]_e$ - およびグルクロニド基は、隣接する炭素原子上に存在する。前記シクロアルキル基は、非置換であっても、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、シクロアルキル環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記シクロアルキル基は、非置換である。別の実施形態では、前記シクロアルキル基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記アリール基は、 C_{1-4} アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記シクロアルキル基は、1 個または 2 個のメチル基で置換されている。

【0074】

別の実施形態では、 B^2 は、 C_{2-9} 複素環式基（すなわち、複素環基）である。このような複素環式基は、単環式または二環式（縮合複素環、架橋複素環およびスピロ複素環を含む）であり得る。代表的な複素環式基には、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、オキサタン、オキシラン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チアン、チオモルホリン等が含まれ、ここで $-[CH_2]_e$ - およびグルクロニド基は、複素環式環の利用可能な隣接原子に結合している。前記複素環式基は、非置換であっても、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、複素環式環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記複素環式基は、非置換である。別の実施形態では、前記複素環式基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、およびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記複素環式基は、 C_{1-4} アルキルから独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記複素環式基は、1 個または 2 個のメチル基で置換されている。

【0075】

別の実施形態では、 A^1 は、式 (iv) の基である。

【0076】

A^1 が式 (iv) の基である場合、一実施形態では、 f は、2 である。別の実施形態では、 f は、3 である。

【0077】

一実施形態では、 R^5 は、水素またはメチルである。別の実施形態では、 R^5 は、水素である。別の実施形態では、 R^5 は、メチルである。一実施形態では、 R^1 および R^5 は、共にメチルである。

【0078】

一実施形態では、 B^3 は、 C_{6-10} アリール基（すなわち、芳香族炭化水素基）である。代表的なアリール基には、フェニル（すなわち、ベンゼン環）およびナフチル（すなわち、ナフタレン環）が含まれ、ここで $-CH_2-$ およびグルクロニド基は、互いにパラであり、またはアリール環上に 1, 4 - 配向で存在する。一実施形態では、前記アリール基は、フェニルである。前記アリール基は、非置換であっても、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、アリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一

実施形態では、前記アリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記アリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記アリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個の置換基を含む 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記アリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 個の置換基で置換されている。

【0079】

別の実施形態では、 B^3 は、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール基（すなわち、複素芳香族基）である。代表的なヘテロアリール基には、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、フラン、イミダゾール、インドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、トリアジン等が含まれ、ここで $-CH_2-$ およびグルクロニド基は、互いにパラであり、またはヘテロアリール環上に 1, 4 - 配向で存在する。前記ヘテロアリール基は、非置換であっても、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここで置換基は、ヘテロアリール環の任意の利用可能な位置に位置する。一実施形態では、前記ヘテロアリール基は、非置換である。別の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 個の置換基を含む 1 個または 2 個の置換基で置換されている。別の特定の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、クロロ、メチル、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 個の置換基で置換されている。

【0080】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、式 I I によって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 A^1 は、式 (i) の基であり、 a 、 W^1 、 R^1 および R^2 は、その任意の特定の実施形態を含め、式 I について定義される通りである。

【0081】

特定の実施形態では、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、メチルであり、 a は、2 または 3 である。

【0082】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I I I によって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 A^1 は、式 (i i) の基であり、ここで B^1 は、式 I I I において定義される通りの、必要に応じて置換されているフェニル基であり、 c は、0 であり、 b 、 W^1 および R^1 は、それらの任意の特定の実施形態を含め、式 I について定義される通りである。

【0083】

一実施形態では、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^6 は、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0084】

一実施形態では、 m は、0 である。別の実施形態では、 m は、1 である。さらに別の実施形態では、 m は、2 である。一実施形態では、 m は、0 または 1 である。

【0085】

m が 1 である場合、一実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル

、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^7 は、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^7 は、フルオロである。

【0086】

m が 1 である場合、 R^7 置換基は、 R^7 が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^7 は、 R^6 に対してオルトである。別の実施形態では、 R^7 は、 R^6 に対してメタである。

【0087】

m が 2 である場合、一実施形態では、各 R^7 は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^7 は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^7 は、独立に、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、各 R^7 は、フルオロである。

10

【0088】

m が 2 である場合、 R^7 置換基は、 R^7 が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^7 置換基は、 R^6 に対してオルトおよびメタである。別の実施形態では、 R^7 置換基は、 R^6 に対して共にオルトである。

【0089】

特定の実施形態では、 b は、0 であり、 m は、0 であり、 R^1 は、メチルであり、 R^6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 R^6 が、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである場合を含む。

20

【0090】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 IV によって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 A^1 は、式 (ii) の基であり、ここで B^1 は、式 IV において定義される通りの、必要に応じて置換されているフェニル基であり、 c は、1 であり、 R^3 は、水素であり、 b 、 W^1 および R^1 は、その任意の特定の実施形態を含め、式 I について定義される通りである。

【0091】

一実施形態では、 R^8 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^8 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^8 は、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^8 は、水素である。

30

【0092】

一実施形態では、 n は、0 である。別の実施形態では、 n は、1 である。さらに別の実施形態では、 n は、2 である。一実施形態では、 n は、0 または 1 である。

【0093】

n が 1 である場合、一実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^9 は、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^9 は、フルオロである。

40

【0094】

n が 1 である場合、 R^9 置換基は、 R^9 が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^9 は、 R^8 に対してオルトである。別の実施形態では、 R^9 は、 R^8 に対してメタである。

【0095】

n が 2 である場合、一実施形態では、各 R^9 は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^9 は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。

50

ルである。別の実施形態では、各 R^9 は、独立に、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、各 R^9 は、フルオロである。

【0096】

n が 2 である場合、 R^9 置換基は、 R^9 が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^9 置換基は、 R^8 に対してオルトおよびメタである。別の実施形態では、 R^9 置換基は、 R^8 に対して共にオルトである。

【0097】

一実施形態では、 b は、1 であり、 n は、0 であり、 R^1 は、メチルであり、 R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 R^8 が、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである場合を含む。

10

【0098】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 V によって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 A^1 は、式 (iii) の基であり、ここで B^2 は、式 V において定義される通りの、必要に応じて置換されているフェニルまたはピリジル基であり、 e は、1 であり、 d 、 R^1 および R^4 は、その任意の特定の実施形態を含め、式 I について定義される通りである。

【0099】

一実施形態では、 X は、C、炭素原子である（すなわち、 A^1 は、フェニル基である）。別の実施形態では、 X は、N、窒素原子である（すなわち、 A^1 は、ピリジル基である）。

20

【0100】

一実施形態では、 R^{10} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{10} は、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{10} は、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^{10} は、水素である。

【0101】

一実施形態では、 p は、0 である。別の実施形態では、 p は、1 である。さらに別の実施形態では、 p は、2 である。一実施形態では、 p は、0 または 1 である。

【0102】

p が 1 である場合、一実施形態では、 R^{11} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{11} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{11} は、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^{11} は、フルオロである。

30

【0103】

p が 1 である場合、 R^{11} 置換基は、 R^{11} が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^{11} は、 R^{10} に対してオルトである。別の実施形態では、 R^{11} は、 R^{10} に対してメタである。

【0104】

p が 2 である場合、一実施形態では、各 R^{11} は、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^{11} は、独立に、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^{11} は、独立に、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、各 R^{11} は、フルオロである。

40

【0105】

p が 2 である場合、 R^{11} 置換基は、 R^{11} が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^{11} 置換基は、 R^{10} に対してオルトおよびメタである。別の実施形態では、 R^{11} 置換基は、 R^{10} に対して共にオルトである（ X が C である場合）。

50

【0106】

一実施形態では、 d は、2であり、 p は、0であり、 R^1 は、メチルであり、 R^4 は、メチルであり、 R^{10} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 R^{10} が、水素、メチル、クロロまたはトリフルオロメチルである場合を含む。

【0107】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VIによって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 A^1 は、式(iv)の基であり、ここで B^3 は、式VIにおいて定義される通りの、必要に応じて置換されているフェニル基であり、 f 、 W^1 、 R^1 および R^5 は、その任意の特定の実施形態を含め、式Iについて定義される通りである。

10

【0108】

一実施形態では、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{12} は、水素、メチル、ニトロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^{12} は、水素である。別の特定の実施形態では、 R^{12} は、ニトロである。

【0109】

一実施形態では、 q は、0である。別の実施形態では、 q は、1である。さらに別の実施形態では、 q は、2である。一実施形態では、 q は、0または1である。

20

【0110】

q が1である場合、一実施形態では、 R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{13} は、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、フルオロである。

【0111】

q が1である場合、 R^{13} 置換基は、 R^{13} が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^{13} は、 R^{12} に対してオルトである。別の実施形態では、 R^{13} は、 R^{12} に対してメタである。別の実施形態では、 R^{13} は、 R^{12} に対してパラである。

30

【0112】

q が2である場合、一実施形態では、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^{13} は、独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、各 R^{13} は、独立に、メチル、フルオロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、各 R^{13} は、フルオロである。

【0113】

q が2である場合、 R^{13} 置換基は、 R^{12} が結合しているフェニル環の任意の利用可能な位置にあってよい。一実施形態では、 R^{13} 置換基は、 R^{12} に対してオルトおよびメタである。別の実施形態では、 R^{13} 置換基は、 R^{12} に対してオルトおよびパラである。別の実施形態では、 R^{13} 置換基は、 R^{12} に対してメタおよびパラである。

40

【0114】

一実施形態では、 f は、2であり、 q は、0であり、 R^1 は、メチルであり、 R^5 は、メチルであり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、 R^{12} が、水素、メチル、ニトロ、クロロまたはトリフルオロメチルである場合を含む。

【0115】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式VIIによって表されるものであり、このような化合物の薬学的に許容される塩を含む。この実施形態では、 f は、2であり、 R^1 お

50

よび R^5 は、メチルであり、 A^1 は、式 (iv) の基であり、ここで B^3 は、式 VII において定義される通りの、必要に応じて置換されているフェニル基であり、 W^1 は、その任意の具体的な実施形態を含め、式 I について定義される通りである。

【0116】

一実施形態では、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、ニトロまたはトリフルオロメチルである。別の実施形態では、 R^{12} は、水素、メチル、ニトロ、クロロまたはトリフルオロメチルである。特定の実施形態では、 R^{12} は、水素である。別の特定の実施形態では、 R^{12} は、ニトロである。

10

【0117】

一般合成手順

本発明の化合物およびその中間体は、以下の一般法および手順に従って、市販されているまたは日常的に調製される出発材料および試薬を使用して調製することができる。以下のスキームで使用される置換基および可変基（例えば、 R^1 、 A^1 等）は、別段示されない限り、本明細書の他所に定義される意味と同じ意味を有する。さらに、酸性または塩基性の原子または官能基を有する化合物は、別段示されない限り、塩として使用してもよく、また、塩として生成されてもよい（ある場合には、特定の反応において塩を使用するには、反応を実施する前に、通常の手順を使用して塩を非塩形態、例えば遊離塩基に変換することが必要である）。

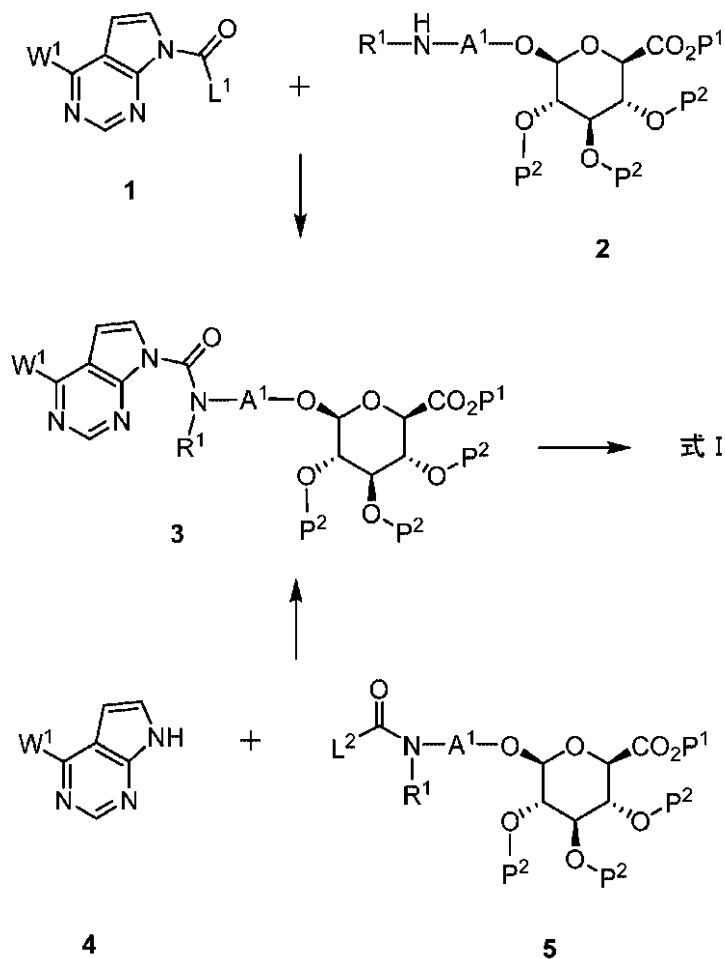
20

【0118】

スキーム 1 は、式 I の化合物を調製するための典型的な手順を例示する。

【化 18】

スキーム1



式中、

W¹ は、本明細書で定義される通りであり、

L¹ および L² は、アシル脱離基、例えばクロロ、p - ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシであり、

P¹ は、カルボキシル保護基、例えば C₁ ~ ₄ アルキルまたはベンジルであり、

各 P² は、ヒドロキシル保護基、例えばアセチルまたはアリルである。

【0119】

スキーム 1 に示される通り、化合物 1 を、化合物 2 と反応させて、保護された中間体 3 を形成することができる。この反応は、典型的には、不活性希釈剤（例えばジクロロメタン等）中、約 - 10 ~ 約 30 の範囲の温度で約 0.5 ~ 約 24 時間、または反応が実質的に完了するまで、1 を約 0.9 ~ 約 1.5 モル当量の 2 と接触させることによって実施される。必要に応じて、反応は、塩基（典型的には、約 2 ~ 約 12 モル当量の塩基）、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の存在下で実施される。反応が完了したら、生成物は、典型的には、従来の手順、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等を使用して単離される。あるいは、所望に応じて、化合物 3 を含有する反応混合物を、さらなる単離も精製もなしに、合成の次のステップで直接使用することができる。

10

【0120】

式 1 の化合物は、当技術分野で公知である、または市販されている出発材料および試薬から、公知の手順を使用して調製することができる。特定の実施形態では、1 の L¹ は、p - ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシである。例として、L¹ が p - ニトロフェノキシである化合物 1 は、ルキソリチニブ、バリシチニブまたはオクラシチニブを、過剰量の塩基、例えばアルカリ水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム）等、および触媒量の相間移動触媒（例えば臭化テトラブチルアンモニウム等）を含有する、水および有機希釈剤（例えばジクロロメタン等）の二相混合物中、モル過剰の（例えば約 2 モル当量の）4 - ニトロフェニルクロロホルメートと反応させることによって調製される。この反応は、典型的には、約 0 ~ 約 30 の範囲の温度で約 0.5 ~ 約 6 時間、または反応が実質的に完了するまで実施される。反応が完了したら、生成物は、典型的には、従来の手順、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等を使用して単離される。

20

【0121】

式 2 の化合物は、従来の手順によって、市販されている出発材料および試薬を使用して調製される。式 2 の化合物を調製するための様々な方法の代表例は、本明細書の実施例において提供される。

30

【0122】

あるいは、スキーム 1 に示される通り、化合物 4（例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブまたはオクラシチニブ）を、化合物 5 と反応させて、保護された中間体 3 を形成することができる。この反応は、典型的には、不活性希釈剤（例えばジクロロメタン等）中、約 0 ~ 約 30 の範囲の温度で約 1 ~ 約 24 時間、または反応が実質的に完了するまで、5 を約 1 ~ 約 1.5 モル当量の 4 と接触させることによって実施される。反応は、典型的には、過剰量（例えば約 1.5 ~ 約 3 モル当量）の有機塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下で実施される。必要に応じて、反応は、触媒量（例えば約 0.1 モル当量）の N, N - ジメチルアミノピリジンの存在下で実施される。反応が完了したら、生成物は、典型的には、従来の手順、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等を使用して単離される。あるいは、所望に応じて、化合物 3 を含有する反応混合物を、さらなる単離も精製もなしに、合成の次のステップで直接使用することができる。

40

【0123】

式 5 の化合物は、典型的には、式 2 の化合物から調製される。特定の実施形態では、5 の L² は、クロロである。例として、L¹ がクロロである化合物 5 は、2 を、ホスゲンまたはホスゲン等価物と反応させることによって調製される。この反応は、典型的には、不活性希釈剤（例えばジクロロメタン、トルエン等）中、約 0 ~ 約 30 の範囲の温度で

50

約 1 ~ 約 2 4 時間、または反応が実質的に完了するまで、2 を過剰のホスゲン（例えば約 2 ~ 約 4 モル当量のホスゲン）と接触させることによって実施される。反応は、典型的には過剰量（例えば約 1 . 5 ~ 約 3 モル当量）の有機塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下で実施される。反応が完了したら、生成物は、典型的には従来の手順、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等を使用して単離される。

【0124】

次に、スキーム 1 に示される通り、化合物 3 を脱保護して、式 I の化合物を提供する。化合物 3 を脱保護するために使用される特定の条件は、用いられる保護基に応じて決まる。例えば、 P^1 が、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、例えばメチル、エチル等であり、各 P^2 が、アセチル等である場合、この脱保護反応は、典型的には、化合物 3 を、約 4 ~ 約 4 . 5 モル当量のアルカリ水酸化物（例えば水酸化リチウム等）と接触させることによって実施される。この反応は、典型的には、希釈剤中、例えば水、THF、メタノール等、およびそれらの組合せ、例えば水および THF または水、THF およびメタノール（例えば、1 : 1 の混合物）中で実施される。典型的には、この反応は、約 - 10 ~ 約 30 の範囲の温度で約 0 . 5 ~ 約 2 4 時間、または反応が実質的に完了するまで実施される。

10

【0125】

あるいは、 P^1 が、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、例えばメチル、エチル等であり、各 P^2 が、アセチル等である場合、脱保護反応は、化合物 3 を、水およびメタノール中のジイソプロピルエチルアミンの混合物と接触させることによって実施され得る。典型的には、この反応は、約 0 ~ 約 30 の範囲の温度で約 1 ~ 約 2 4 時間、または反応が実質的に完了するまで実施される。

20

【0126】

脱保護反応が完了したら、生成物は、典型的には、従来の手順、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等を使用して単離される。

【0127】

一実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で使用される。代表的な薬学的に許容される塩には、以下の酸の塩が含まれる（括弧内には対応するアニオンが示される）：酢酸（酢酸イオン）、アスコルビン酸（アスコルビン酸イオン）、ベンゼンスルホン酸（ベンゼンスルホン酸イオンまたはベシル酸イオン）、安息香酸（安息香酸イオン）、カンファースルホン酸（カンファースルホン酸イオン）、クロルテオフィリン（クロルテオフィリナートイオン）、クエン酸（クエン酸イオン）、エタンスルホン酸（エタンスルホン酸イオン）、エタンジスルホン酸またはエジシル酸（エタンジスルホン酸イオンまたはエジシル酸イオン）、フマル酸（フマル酸イオン）、ゲンチジン酸（ゲンチジン酸イオン）、グルコン酸（グルコン酸イオン）、グルクロン酸（グルクロン酸イオン）、グルセプチン酸（グルセプチン酸イオン）、グルタミン酸（グルタミン酸イオン）、馬尿酸（馬尿酸イオン）、臭化水素酸（臭化物イオン）、塩酸（塩化物イオン）、ヨウ化水素酸（ヨウ化物イオン）、イセチオン酸（イセチオン酸イオン）、乳酸（乳酸イオン）、ラクトビオン酸（ラクトビオン酸イオン）、ラウリルスルホン酸（ラウリルスルホン酸イオン）、マレイン酸（マレイン酸イオン）、リンゴ酸（リンゴ酸イオン）、マンデル酸（マンデル酸イオン）、メタンスルホン酸（メタンスルホン酸イオンまたはメシル酸イオン）、メチルスルホン酸（メチルスルホン酸イオン）、ムチン酸（ムチン酸イオン）、ナフタレンスルホン酸（ナフタレンスルホン酸イオンまたはナブシル酸イオン）、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸（ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸イオン）、ナフタレン - 2 , 6 - ジスルホン酸（ナフタレン - 2 , 6 - ジスルホン酸イオン）、ナフトエ酸（ナフトエ酸イオン）、ニコチン酸（ニコチン酸イオン）、硝酸（硝酸イオン）、オクタデカン酸（オクタデカン酸イオン）、オレイン酸（オレイン酸イオン）、オロチン酸（オロチン酸イオン）、シュウ酸（シュウ酸イオン）、パモ酸（パモ酸イオン）、パントテン酸（パントテン酸イオン）、リン酸（リン酸イオン）、ポリガラクトロン酸（ポリガラクトロン酸イオン）、コハク酸（コハク酸イオン）、スルホサリチル酸（スルホサリチル酸イオン）、硫酸（硫酸イオン）、酒石酸（酒石酸イオン）、p - トルエンスルホン酸（p - トル

30

40

50

エンシルホン酸イオンまたはトシル酸イオン)およびキシナホ酸(キシナホ酸イオン)等。このような塩は、酸付加塩と呼ばれる場合がある。

【0128】

薬学的に許容される無機塩基から誘導された代表的な塩には、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛等が含まれる。薬学的に許容される有機塩基から誘導された代表的な塩には、アルギニン、コリン、グルカミン、リシン、ベネタミン、ベンザチン、ベタイン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ヒドラバミン、モルホリン、トロメタミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、1H-イミダゾール、ピペラジン等の塩が含まれる。

10

【0129】

塩は、1モル当量の本発明の化合物を、適切なモル当量の酸または塩基(本発明の化合物上の酸性または塩基性部分、および酸性または塩基性反応物の数を考慮する)と接触させることによって調製され得る。このような反応は、典型的には、希釈剤(例えばジクロロメタン、エタノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等)中、約-20~約50の範囲の温度で約0.5~約12時間、または反応が実質的に完了するまで実施される。反応が完了したら、生成物は、典型的には従来の手順、例えば濾過、クロマトグラフィー、再結晶等を使用して単離される。

【0130】

本発明の化合物を調製するための他の方法および条件は、本明細書の実施例に記載される。

20

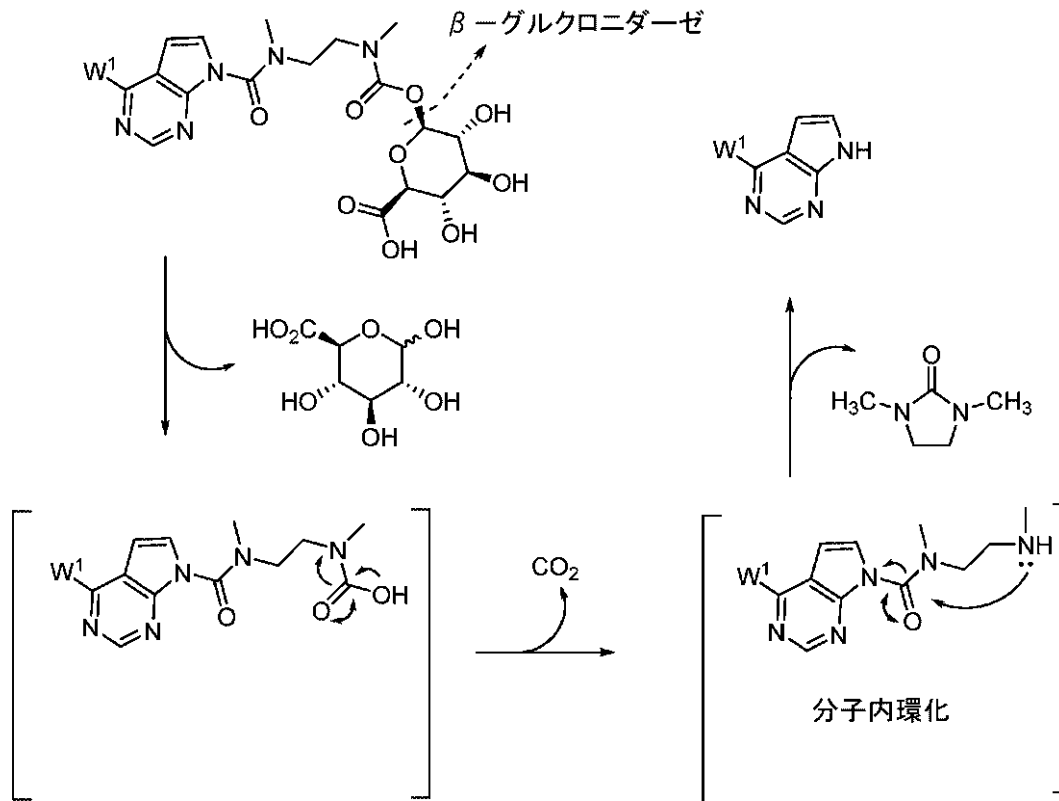
【0131】

グルクロニドプロドラッグ部分の切断

例えば、胃腸管内で - グルクロニダーゼ酵素と接触させる場合、本発明の化合物のグルクロニドプロドラッグ部分は、 - グルクロニダーゼ酵素によって切断され、生成された中間体化合物がさらに反応すると、JAK阻害剤が放出される。JAK阻害剤を放出するための正確な機序は、プロドラッグ部分の化学的構造に応じて決まる。特定の機序または理論に限定されることを企図していないが、代表的なプロドラッグ部分のこのような切断の図は、スキーム2Aに例示される。

【化 1 9】

スキーム2A



10

20

30

【0132】

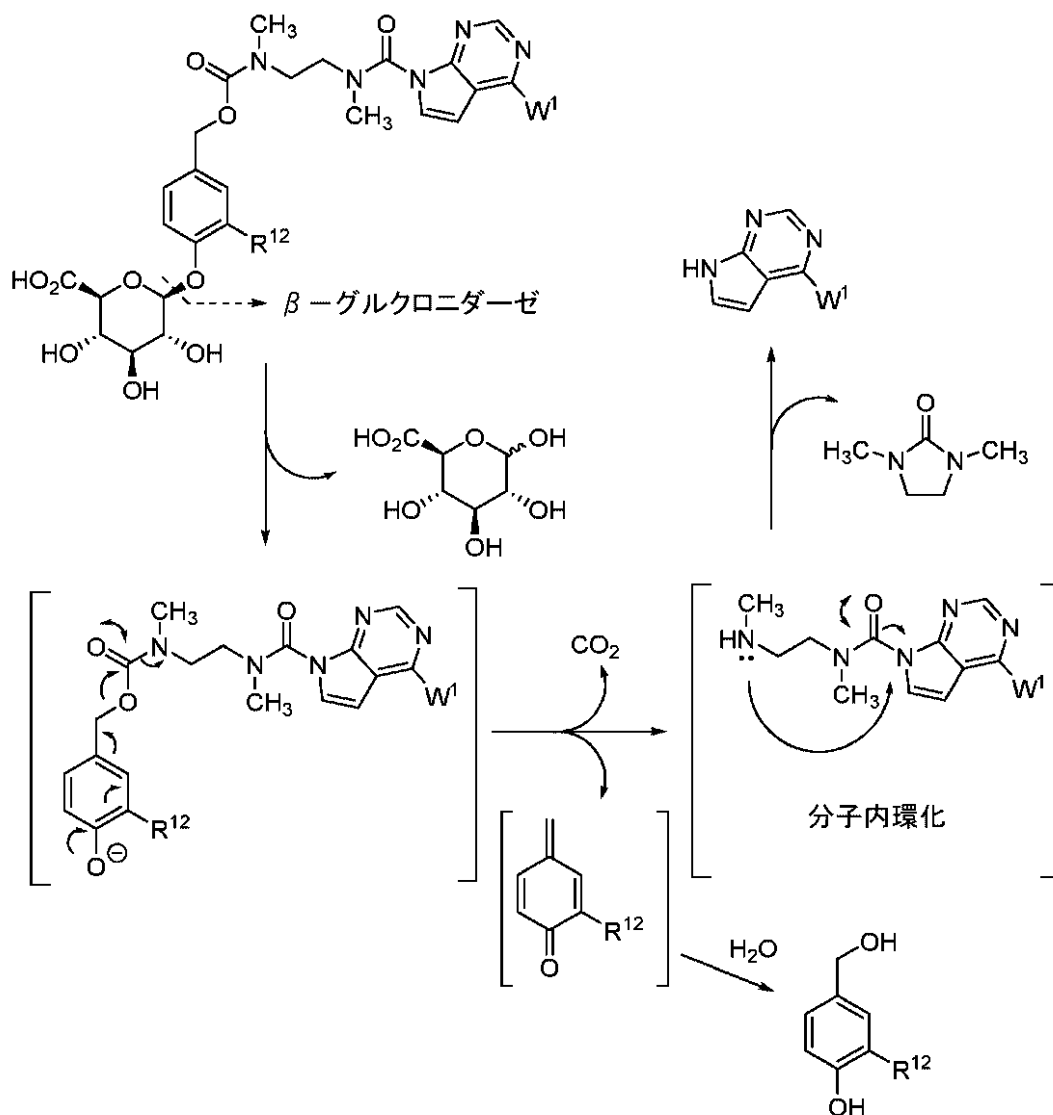
スキーム2Aに示される通り、β-グルクロニダーゼ酵素は、グルコニドプロドラッグ化合物のグリコシド結合を切断し、それによってグルクロン酸を放出する。次に、得られたカルバミン酸中間体は、二酸化炭素を放出して、アミン含有中間体を生成する。次に、アミノ基の分子内環化によって、イミダゾリジノン誘導体が形成され、JAK阻害剤が放出される。

【0133】

式VIIの化合物では、切断によってキノンメチド中間体ができ出されると考えられる。特定の機序または理論に限定されることを企図していないが、代表的なプロドラッグ部分のこのような切断の図は、スキーム2Bに例示される。

【化 2 0】

スキーム2B



10

20

30

【0134】

スキーム2Bに示される通り、β-グルクロニダーゼ酵素は、グルクロニドプロドラッグ化合物のグリコシド結合を切断し、それによってグルクロン酸を放出する。次に、得られた無糖体中間体は、二酸化炭素およびキノンメチド中間体（水と反応し得る）を放出して、アミン含有中間体を生成する。次に、アミノ基の分子内環化によって、イミダゾリジノン誘導体が形成され、JAK阻害剤が放出される。

【0135】

40

当業者は、JAK阻害剤を放出するための正確な機序が、本発明の特定の化合物の化学的構造に応じて変わり得ることを理解する。しかし、各場合において、β-グルクロニダーゼ酵素によってグルクロニドプロドラッグ部分が切断されることにより、化合物がJAK阻害剤を放出する。

【0136】

医薬組成物

本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物または製剤の形態で使用される。本明細書においてこのような組成物を論じる場合、本発明の化合物は、担体または賦形剤などの組成物の他の構成成分と区別するために、「活性剤」と呼ぶことができる。したがって、用語「活性剤」には、例えば、式Iの化合物ならびに薬学的に許容されるその塩が含まれる。

50

。また、用語「組成物」および「製剤」は、本明細書において交換可能に使用され、別段示されない限り同じ意味を有する。同様に、用語「担体」および「賦形剤」は、本明細書において交換可能に使用され、別段示されない限り同じ意味を有する。

【0137】

このような医薬組成物は、典型的には、治療有効量の本発明の化合物を含有する。しかし当業者は、医薬組成物が、治療有効量を超える、すなわち、さらに希釈することが企図されているバルクもしくは濃縮組成物、または治療有効量未満の、すなわち治療有効量を達成するために複数回投与が企図されている個々の単位用量を含有し得ることを認識する。

【0138】

典型的には、医薬組成物は、約0.01～約30wt%、例えば約0.01～約10wt%を含め、約0.01～約95wt%の活性剤を含有し、その実際の量は、製剤、投与経路、投薬頻度等に応じて決まる。例えば、経口剤形として適した医薬組成物は、約0.5～約5wt%を含め、約0.1～約10wt%の活性剤を含有し得る。

【0139】

一実施形態では、医薬組成物は、単位用量当たり約1～約40mgの活性剤、例えば単位用量当たり約1～約20mgの活性剤を含め、単位用量当たり約0.5～約50mgの活性剤を含有する。

【0140】

任意の従来または適切な薬学的に許容される担体は、本発明の医薬組成物において使用され得る。特定の担体または担体の組合せの選択は、様々な因子、例えば投与モード、投薬量、投薬頻度、活性剤の放出タイミング等に応じて決まる。これに関して、特定の投与モードに適した医薬組成物の調製は、調剤分野の技術者に周知であり、このような組成物において使用される担体は、市販されている。さらに例示するために、従来製剤および製剤技術は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland(2000年)、およびH. C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland(1999年)に記載されている。

【0141】

薬学的に許容される担体の代表例として、以下に限定されるものではないが、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース、例えば微結晶性セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えばピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えばプロピレングリコール；ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；圧縮噴射剤ガス、例えばクロロフルオロカーボンおよびヒドロフルオロカーボン；および医薬組成物において用いられる他の非毒性かつ適合性の物質が挙げられる。

【0142】

医薬組成物は、典型的には、活性剤を薬学的に許容される担体およびいずれかの任意選択の成分と十分に均質に混合するか、またはブレンドすることによって調製される。次に、得られる均一にブレンドされた混合物は、従来手順および装置を使用して、錠剤、カプセル剤、丸剤、キャニスター、カートリッジ、バイアル、ボトル、ディスペンサー等に成形されてもよく、また、それらの中に充填されてもよい。

【0143】

一実施形態では、医薬組成物は、経口投与に適している。経口投与のための医薬組成物は、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、シロップ剤等（これらはそれぞれ所定量の活性剤を含有する）の形態であり得る。

【0144】

固体剤形（例えば、カプセル剤、錠剤等）による経口投与が企図される場合、医薬組成物は、典型的には、活性剤および1つまたはそれより多くの薬学的に許容される固体担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムを含む。固体剤形はまた、充填剤または増量剤、例えばデンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸；結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア；保湿剤、例えばグリセロール；崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび/または炭酸ナトリウム；溶解遅延剤、例えばパラフィン；吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えばセチルアルコールおよび/またはグリセロールモノステアレート；吸収剤、例えばカオリンおよび/またはベントナイト粘土；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよび/またはそれらの混合物；着色剤；緩衝剤；放出剤；コーティング剤；甘味剤、香味剤および賦香剤；ならびに保存剤および抗酸化剤を含むことができる。

10

20

【0145】

錠剤、カプセル剤、丸剤等のための代表的なコーティング剤には、腸溶コーティングのために使用されるもの、例えばセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアルコール等が含まれる。

【0146】

代表的な抗酸化剤には、水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；油溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロール等；および金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が含まれる。

30

【0147】

医薬組成物は、活性剤の持続放出または制御放出を提供するために、例えば、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/もしくはミクロスフェアを使用して製剤化することもできる。さらに、医薬組成物は、乳白剤を含有することができ、それが活性剤を胃腸管のある特定の部分だけでまたはある特定の部分で優先的に、必要に応じて遅延方式により放出するように、医薬組成物が製剤化されてもよい。使用され得る包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性剤は、適切な場合、前述の賦形剤の1つまたはそれより多くと共に、マイクロカプセル化形態であってもよい。

40

【0148】

経口投与に適した液体剤形には、例えば、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。液体剤形は、典型的には、活性剤および不活性希釈剤、例えば、水、果汁または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油

50

、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物等を含む。懸濁剤は、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

【0149】

一実施形態では、医薬組成物は、直腸投与に適している。直腸投与のための医薬組成物は、例えば、坐剤、液剤(浣腸のため)、ゲル剤、クリーム剤等の形態であり得る。

【0150】

例として、代表的な医薬組成物は、以下の例に記載される通りに調製され得る。

【0151】

A. 硬質ゼラチンカプセル剤

活性剤(10g)、スプレー乾燥ラクトース(480g)およびステアリン酸マグネシウム(10g)を、十分にブレンドする。次に、得られた組成物を硬質ゼラチンカプセル中に充填する(カプセル1つ当たり組成物500mg)。各カプセル剤は、経口投与に適した単位用量当たり10mgの活性剤を提供する。

【0152】

B. 硬質ゼラチンカプセル剤

活性剤(8g)を、デンプン(95g)、微結晶性セルロース(95g)およびステアリン酸マグネシウム(2g)と十分にブレンドする。次に、混合物を、45番メッシュの米国ふるいを通し、硬質ゼラチンカプセル中に充填する(カプセル1つ当たり組成物200mg)。各カプセル剤は、経口投与に適した単位用量当たり8mgの活性剤を提供する。

【0153】

C. 軟質ゼラチンカプセル剤

活性剤(5g)を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(65g)およびデンプン粉末(335g)と十分にブレンドする。次に、混合物を、軟質ゼラチンカプセル中に充填する(カプセル1つ当たり組成物400mg)。各カプセル剤は、経口投与に適した単位用量当たり5mgの活性剤を提供する。

【0154】

D. 軟質ゼラチンカプセル剤

活性剤(10g)を、微結晶性セルロース(281g)およびステアリン酸マグネシウム(9g)と十分にブレンドする。次に、混合物を、軟質ゼラチンカプセル中に充填する(カプセル1つ当たり組成物300mg)。各カプセル剤は、経口投与に適した単位用量当たり10mgの活性剤を提供する。

【0155】

E. 錠剤

活性剤(10g)、デンプン(45g)および微結晶性セルロース(35g)を、20番メッシュの米国ふるいを通し、十分に混合する。得られた顆粒を、50~60で乾燥させ、16番メッシュの米国ふるいを通す。別個に、ポリビニルピロリドン溶液(滅菌水中10%溶液として4g)を、ナトリウムカルボキシメチルデンプン(4.5g)、ステアリン酸マグネシウム(0.5g)、およびタルク(1g)と混合し、この混合物を、16番メッシュの米国ふるいを通す。次に、得られた混合物を、顆粒剤に添加する。十分に混合した後、混合物を錠剤圧縮機で圧縮して、各100mgの重量の錠剤を形成する。各錠剤は、経口投与に適した単位用量当たり10mgの活性剤を提供する。

【0156】

F. 錠剤

活性剤(40g)を、微結晶性セルロース(445g)、フュームド二酸化ケイ素(10g)、およびステアリン酸(5g)と十分にブレンドする。次に、混合物を錠剤圧縮機

10

20

30

40

50

で圧縮して、各 1 0 0 m g の重量の錠剤を形成する。各錠剤は、経口投与に適した単位用量当たり 8 m g の活性剤を提供する。

【 0 1 5 7 】

G . 錠剤

活性剤 (1 0 g) を、トウモロコシデンブ (5 0 g)、クロスカルメロースナトリウム (2 5 g)、ラクトース (1 1 0 m g)、およびステアリン酸マグネシウム (5 m g) と十分にブレンドする。次に、混合物を錠剤圧縮機で圧縮して、各 2 0 0 m g の重量の錠剤を形成する。各錠剤は、経口投与に適した単位用量当たり 1 0 m g の活性剤を提供する。

【 0 1 5 8 】

H . 錠剤

活性剤 (1 0 g) を、トウモロコシデンブ (2 3 0 g) およびゼラチン水溶液 (5 0 g) と十分にブレンドする。混合物を乾燥させ、微粉に粉碎する。次に、微結晶性セルロース (1 0 0 g) およびステアリン酸マグネシウム (1 0 g) をゼラチン製剤と混合し、造粒し、得られた混合物を錠剤圧縮機で圧縮して、各 2 0 0 m g の重量の錠剤を形成する。各錠剤は、経口投与に適した単位用量当たり 5 m g の活性剤を提供する。

【 0 1 5 9 】

I . シロップ剤

以下の成分を、すべての固体成分が溶解するまで十分に混合する。

【表 1】

成分	量
活性剤	0.5 g
クエン酸	2.1 g
人エラズベリーフレーバー	2.0 mL
メチルパラベン	2.0 g
プロピルパラベン	0.5 g
ソルビトール溶液 USP (64%溶液)	1000.0mL まで適量

【 0 1 6 0 】

得られたシロップ剤は、経口投与に適したシロップ剤 1 0 m L 当たり 5 m g の活性剤を含有する。

【 0 1 6 1 】

共投与および組合せ

所望に応じて、本発明の化合物は、1 つまたはそれより多くの他の治療剤 (本明細書において「第 2 の薬剤」とも呼ばれる) と組み合わせて投与され得る。例えば、本発明の化合物は、胃腸管炎症性疾患または他の胃腸管状態を処置するために使用される他の治療剤と共に投与され得る。さらに、本発明の化合物は、胃腸管炎症を引き起こす他の治療剤、例えば細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 (C T L A - 4) 阻害剤、プログラム細胞死 1 (P D - 1) 阻害剤、およびプログラム死リガンド 1 (P D - L 1) 阻害剤と共に投与して、このような薬剤によって引き起こされる炎症を処置することができる。

【 0 1 6 2 】

本発明の化合物と組み合わせて投与され得る治療剤の代表的なクラスには、例えば、アミノサリチラート、ステロイド、全身免疫抑制剤、抗 T N F 抗体、抗アルファ 4 (抗 V L A - 4) 抗体、抗インテグリン $\alpha_4\beta_7$ 抗体、抗菌剤、下痢止め薬、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 (C T L A - 4) 阻害剤；プログラム細胞死 1 (P D - 1) 阻害剤、およびプログラム死リガンド 1 (P D - L 1) 阻害剤；またはそれらの組合せが含まれる。当業者は、用語「アミノサリチラート」、「ステロイド」、「全身免疫抑制剤」、「抗 T N F 抗体」、「抗アルファ 4 (抗 V L A - 4) 抗体」、「抗インテグリン $\alpha_4\beta_7$ 抗体」

、「抗菌剤」、「下痢止め薬」、「細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ－４）阻害剤」、「プログラム細胞死１（ＰＤ－１）阻害剤」および「プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）阻害剤」（またはこのようなクラスの化合物の具体例）には、例えば、薬学的に許容される塩、溶媒和物、結晶形態、多形、プロドラッグ等を含むこのような化合物のすべての形態が含まれることを理解する。同様に、用語「第２の薬剤」には、本明細書で使用される場合、第２の薬剤のすべての形態、例えば薬学的に許容される塩、溶媒和物、結晶形態、多形、プロドラッグ等が含まれる。

【０１６３】

アミノサリチラートの代表例として、以下に限定されるものではないが、メサラミン、オルサラジンおよびスルファサラジン等が挙げられる。

10

【０１６４】

ステロイドの代表例として、以下に限定されるものではないが、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン、フルチカゾン等が挙げられる。

【０１６５】

全身免疫抑制剤の代表例として、以下に限定されるものではないが、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキセート、６－メルカプトプリン、タクロリムス等が挙げられる。

【０１６６】

抗ＴＮＦ 抗体の代表例として、以下に限定されるものではないが、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ等が挙げられる。

20

【０１６７】

細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ－４）阻害剤の代表例として、以下に限定されるものではないが、イピリムマブ、トレメリムマブ等が挙げられる。

【０１６８】

プログラム細胞死１（ＰＤ－１）阻害剤の代表例として、以下に限定されるものではないが、ペンブロリズマブ、ニボルマブ等が挙げられる。

【０１６９】

プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）阻害剤の代表例として、以下に限定されるものではないが、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ等が挙げられる。

30

【０１７０】

他の第２の薬剤には、抗アルファ４抗体、例えばナタリズマブ；抗インテグリン₄抗体、例えばベドリズマブ；抗菌剤、例えばリファキシミン；および下痢止め薬、例えばロペラミドが含まれる。このような第２の薬剤およびそれらの使用は、当技術分野で周知である。例えば、Mozaffariら、Expert Opin. Biol. Ther. 2014年、14巻、583～600頁；Danese、Gut、2012年、61巻、918～932頁；およびLamら、Immunotherapy、2014年、6巻、963～971頁を参照されたい。

【０１７１】

本発明の化合物および第２の薬剤を、物理的に混合して、両方の薬剤を含有する組成物を形成することができ、または各薬剤を、同時にもしくは順次のいずれかで別個に患者に投与することができる。例えば、本発明の化合物は、従来の手順および装置を使用して第２の薬剤と組み合わせて、例えば、式Ⅰの化合物および第２の薬剤を含む、薬剤の組合せを形成することができる。さらに、薬剤を、薬学的に許容される担体と組み合わせて、式Ⅰの化合物、第２の薬剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を形成することができる。この実施形態では、組成物の構成成分を、典型的には混合またはブレンドして、物理的混合物を作製する。次に、物理的混合物を、任意の適切な投与経路、例えば経口投与によって患者に投与する。

40

【０１７２】

あるいは、薬剤は、患者に投与される前に分け、別個にしておくことができる。この実施形態では、薬剤は、投与前に物理的に一緒に混合されないが、別々の組成物として同時

50

に、または別々の時間に投与される。このような組成物は、別々にパッケージングすることができ、またはキットと一緒にパッケージングされてもよい。別々の時間に投与される場合、第2の薬剤は、典型的には、本発明の化合物の投与から24時間経過する前に（例えば、同時投与から、投与から約24時間後までの範囲に及んでいる）投与される。これは、逐次的投与とも呼ばれる。したがって、例えば、本発明の化合物は、2個の錠剤を使用して（例えば、活性剤ごとに1個の錠剤）第2の薬剤と同時または順次に経口投与することができ、逐次投与には、本発明の化合物の投与直前もしくは直後に、または別の機会を設けて（例えば、1時間前もしくは後、または3時間前もしくは後等）投与することが含まれる。あるいは、組合せを、異なる投与経路によって投与することができ、例えば一方を経口で投与し、他方を非経口で投与することができる。

10

【0173】

第2の薬剤は、本発明で用いられる場合、治療有効量で、すなわち本発明の化合物と共に投与される場合に治療上有益な効果をもたらす量で使用される。例えば、このような第2の薬剤は、典型的にはそれらの認可投与量で用いられる。

したがって、一態様では、本発明は、

(a) 式 I、II、III、IV、V、VI もしくは VII の化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩、

(b) アミノサリチラート、ステロイド、全身免疫抑制剤、抗TNF 抗体、抗アルファ4（抗VLA-4）抗体、抗インテグリン₄₇ 抗体、抗菌剤、下痢止め薬、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4（CTLA-4）阻害剤、プログラム細胞死1（PD-1）阻害剤、およびプログラム死リガンド1（PD-L1）阻害剤、またはそれらの組合せから選択される第2の薬剤、ならびに

20

(c) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0174】

別の態様では、本発明は、哺乳動物の胃腸管炎症性疾患を処置する方法であって、前記方法は、哺乳動物に、

(a) 薬学的に許容される担体、および式 I、II、III、IV、V、VI もしくは VII の化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物と、

30

(b) 薬学的に許容される担体、ならびにアミノサリチラート、ステロイド、全身免疫抑制剤、抗TNF 抗体、抗アルファ4（抗VLA-4）抗体、抗インテグリン₄₇ 抗体、抗菌剤、下痢止め薬、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4（CTLA-4）阻害剤、プログラム細胞死1（PD-1）阻害剤およびプログラム死リガンド1（PD-L1）阻害剤から選択される第2の薬剤を含む医薬組成物と

を投与するステップを含み、

(a) および (b) は、同時にまたは順次のいずれかで投与される、方法に関する。

【0175】

特定の実施形態では、本発明は、免疫チェックポイント阻害剤療法と関連する大腸炎を処置する方法に関する。この実施形態では、本発明の化合物は、免疫チェックポイント阻害剤によって引き起こされる胃腸管炎症を処置するために、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、本発明の化合物は、大腸炎の発症を防止するために予防的に投与される。

40

【0176】

したがって、一態様では、本発明は、患者における免疫チェックポイント阻害剤療法と関連する大腸炎を処置する方法であって、前記方法は、患者に、

(a) 薬学的に許容される担体、および式 I、II、III、IV、V、VI もしくは VII の化合物（またはその具体的な実施形態）、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物と、

(b) 薬学的に許容される担体および免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物と

50

を投与するステップを含み、

(a) および (b) は、同時にまたは順次のいずれかで投与される、方法に関する。

【0177】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4) 阻害剤である。別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム細胞死1 (PD-1) 阻害剤である。さらに別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死リガンド1 (PD-L1) 阻害剤である。

【0178】

実用性

本発明の化合物は、胃腸管炎症性疾患、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病、免疫チェックポイント阻害剤療法と関連する大腸炎、顕微鏡的大腸炎 (コラーゲン性大腸炎およびリンパ球性大腸炎を含む)、囊炎等の処置に有用であると予測される。化合物はまた、胃腸管における自己免疫状態、例えば移植片対宿主疾患、セリアックスブルー、自己免疫性腸症等の処置に有用であると予測される。

10

【0179】

本発明の化合物は、それを、特に胃腸疾患または状態を処置するのに有用にさせ得る様々な特性を有する。特に、本発明の化合物のグルクロニドプロドラッグ部分は、胃腸管内に豊富な細菌性 - グルクロニド酵素によって切断されて、主に胃腸管内で (例えば、胃腸管炎症部位で) JAK阻害剤を放出するように設計される。さらに、本発明のグルクロニドプロドラッグ化合物は、全身的吸収が少なく、したがって、胃腸管外での免疫抑制の危険性が最小限に抑えられると予測される。

20

【0180】

本発明の化合物は、以下の実験部分に記載される通り、様々な前臨床アッセイにおいてプロファイリングされている。例えば、代表的なグルクロニドプロドラッグ化合物は、ラット結腸糞便ホモジネートにおいて約5分未満の半減期を有することが示されている (実施例41を参照されたい)。さらに、代表的なグルクロニドプロドラッグ化合物は、グルクロニドプロドラッグ化合物をマウスに経口投与した後の血漿と比較して、結腸組織において著しく高いJAK阻害剤曝露 (AUC_{0-6hr}) をもたらしことが示されている (実施例42を参照されたい)。したがって、本発明の化合物は、胃腸管炎症性疾患の処置に有用であると予測される。

30

【0181】

一実施形態では、本発明の化合物は、ヒト患者の潰瘍性大腸炎を処置するために使用される。一実施形態では、本発明の化合物は、潰瘍性大腸炎の導入療法のために使用される (例えば、急性症状を処置するため、および粘膜治癒を促進するため)。別の実施形態では、本発明の化合物は、潰瘍性大腸炎の維持治療のために使用される (例えば、寛解を維持するため)。

【0182】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ヒト患者のクローン病を処置するために使用される。

【0183】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、免疫チェックポイント阻害剤療法と関連するか、またはそれによって誘導された大腸炎 (すなわち、免疫チェックポイント阻害剤誘導性大腸炎またはICI-ICI) を処置するために使用される。

40

【0184】

本発明の化合物は、胃腸管炎症性疾患を処置するために使用される場合、典型的には、患者に治療有効量で投与される。一実施形態では、本発明の化合物は、処置を必要とする患者に、1日当たり約0.5mg ~ 約50mgの範囲の量でまたは必要に応じて投与される。別の実施形態では、患者に投与される量は、1日当たり約1 ~ 約20mgを含む、1日当たり約1mg ~ 約40mgの範囲である。患者に投与される量、投与経路および投与頻度は、典型的には、患者を処置する医師によって決定される。

50

【 0 1 8 5 】

一実施形態では、本発明の化合物は、急性症状の処置後、胃腸管炎症性疾患の寛解を維持するために使用される。

【 0 1 8 6 】

本発明の化合物は、例えば経口投与および直腸投与モードを含む任意の許容される投与経路によって、患者に投与され得る。

【 0 1 8 7 】

一実施形態では、本発明の化合物は、固体または液体剤形で患者に経口投与される。特定の実施形態では、患者に投与される形態は、錠剤またはカプセル剤を含む固体剤形である。別の特定の実施形態では、患者に投与される形態は、液剤、シロップ剤、懸濁剤またはエマルジョン剤を含む液体剤形である。

10

【 0 1 8 8 】

本発明の化合物は、単回の1日用量（例えば、1日1回）で、1日当たり複数回の用量（例えば、1日2回、3回または4回）で、または1週間当たり複数回の用量（例えば、1週間当たり2回、3回、4回、5回または6回）で、患者に投与され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、1日1回、患者に投与される。

【 実施例 】

【 0 1 8 9 】

以下の実施例は、本発明の様々な代表的実施形態および態様を例示するために提供され、したがって、具体的に示されない限り、本発明の範囲を制限することを企図していない。

20

【 0 1 9 0 】

以下の略語は、別段示されない限り、以下の意味を有する。

A C N = アセトニトリル

d = 日

D C M = ジクロロメタン

D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エタノール

h = 時間

I P A = イソプロピルアルコール

M e O H = メタノール

m i n = 分

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

30

【 0 1 9 1 】

試薬および溶媒は、商業供給者（例えば、Sigma - Aldrich、St . Lou i s、MOおよびその関連会社）から購入し、別段示されない限り、さらなる精製なしに使用した。

40

【 0 1 9 2 】

これらの実験手順では、反応の進行を、典型的には薄層クロマトグラフィー（T L C）、分析高速液体クロマトグラフィー（分析H P L C）、または質量分析によってモニタリングする。さらに反応混合物は、典型的にはカラムクロマトグラフィー、分取H P L CまたはU P L Cによって、典型的にはC 1 8または塩基不活性化シリカ（B D S）カラム充填材料および従来の溶離液を使用して精製する。L C - M Sおよび他の分析アッセイのために使用した内部標準は、（R）- 3 - （1 - （（3' - クロロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル）メチル）- 2 - （3 - ヒドロキシイソオキサゾール - 5 - カルボニル）ヒドラジニル）- 2 - ヒドロキシプロパン酸である。

【 0 1 9 3 】

50

代表的な分取 H P L C 条件は、以下の通りである。

A . 分取 H P L C 条件

【表 2】

カラム	C18, 5 μ m. 21.2 x 150 mm; または C18, 5 μ m 21 x 250 mm; または C14, 5 μ m 21x150 mm
カラム温度	室温
流量	20.0 mL/分
移動相	A =水+ 0.05 % TFA B = ACN + 0.05 % TFA
注入量	100-1500 μ L
検出器波長	214 nm

10

【0194】

粗製材料を、約 50 mg / mL で 1 : 1 の水 / 酢酸に溶解させる。4 分の分析規模での試験的実行を、21 x 50 mm C18 カラムを使用して行った後、15 または 20 分の分取規模での実行を、100 μ L 注入を使用して、分析規模での試験的実行の % B 保持に基づく勾配を用いて行う。正確な勾配は、試料に依存する。近接して動く不純物を伴う試料を、最良の分離のために 21 x 250 mm C18 カラムおよび / または 21 x 150 mm C14 カラムを用いてチェックする。所望の生成物を含有する画分を、質量分析によって特定する。

20

【0195】

反応生成物は、典型的には、分析 H P L C または U P L C および質量分析によって特徴付ける。例えば、化合物の質量スペクトル特定は、典型的には、エレクトロスプレーイオン化法 (E S M S) を使用して、自動精製系に接続した Applied Biosystems モデル API 150 EX 機器 (Foster City, CA) または Waters 3100 機器 (Milford, MA) で行う。

30

【0196】

代表的な分析 H P L C および U P L C - M S 条件は、以下の通りである。

B . 分析 H P L C 条件 - 方法 A

【表 3】

機器	Agilent 1260 HPLC
カラム	LUNA C18 (2); 150 x 4.60 mm; 3 ミクロン
カラム温度	35 °C
流量	1.2 mL/分
注入量	5 μ L
試料調製	約 0.5mg/mL の溶液になるまで 1:1 の ACN: 水に溶解させる
移動相	A =水:ACN:TFA (98:2:0.05) B =水:ACN:TFA (30:70:0.05)
検出器波長	230 nm
勾配	合計 28 分 時間(分)/%B: 0/10、20/100、22/100、23/10、28/10

40

【0197】

C . 分析用 H P L C 条件 - 方法 B

【表 4】

機器	Agilent 1260 HPLC
カラム	Zorbax-Bonus RP C14; 30 x 2.1 mm; 1.8 ミクロン
カラム温度	60 °C
流量	1.2 mL/分
注入量	3 µL
試料調製	約 1.0mg/mL の溶液になるまで 1:1 の ACN:水に溶解させる
移動相	A = 水:TFA (99.9%:0.1%) B = ACN:TFA (99.9%:0.1%)
検出器波長	214 nm
勾配	合計 3.0 分 時間(分)/%B: 0/5、1.5/65、1.8/95、2.1/95、2.5/5、3.0/5

10

【 0 1 9 8 】

D . U P L C - M S 分析条件

【表 5】

カラム	Acquity BEH C-18 (2.1 x 100mm, 1.7 µm)		
カラム温度	30 °C		
流量	0.3 mL/分		
移動相	A = 水中 5mM 酢酸アンモニウム B = ACN		
検出器波長	214 nm		
勾配	時間(分)	A	B
	0	90.0	10.0
	1.0	90.0	10.0
	2.0	85.0	15.0
	4.5	45.0	55.0
	6.0	10.0	90.0
	8.0	10.0	90.0
	9.0	90.0	10.0
	10.0	90.0	10.0

20

30

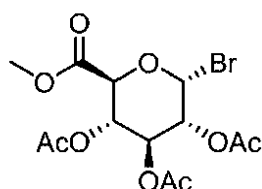
【 0 1 9 9 】

実施例 1

40

(2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラ
ヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 2 1】



D C M (6 0 0 m L) 中の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ - O - アセチル - - D - グルクロ

50

ニドメチルエステル (50 g、132.80 mmol) の氷冷溶液に、臭化チタン (50.20 g、136.80 mmol) を添加した。得られた混合物を室温まで加温し、撹拌を8時間継続した (反応の完了はTLCモニタリングによる)。次に、反応混合物を氷冷水 (500 mL) で希釈し、有機層をDCM (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (50 g、95%) を淡黄色の固体として得、それを、さらなる精製なしに使用した。

【0200】

実施例 2

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル) - カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (化合物VII - 1) の調製

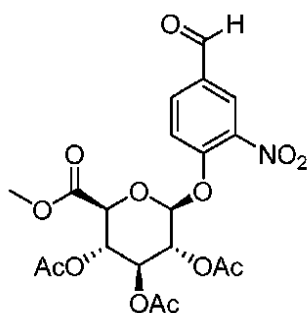
10

【0201】

ステップ 2 - 1 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ホルミル - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化22】

20



ACN (600 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (50.0 g、125.9 mmol) の氷冷溶液に、酸化銀 (32.1 g、138.5 mmol) を添加した後、4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (23.1 g、138.5 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を、室温で6時間撹拌した (反応の完了はTLCモニタリングによる)。次に、反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (100 ~ 200 メッシュ、30% EtOAc : ヘキサン)、標題化合物 (54.0 g、89%) を淡黄色の固体として得た。

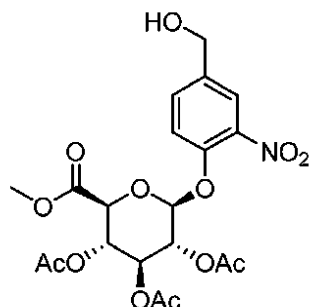
30

【0202】

ステップ 2 - 2 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

40

【化 2 3】



10

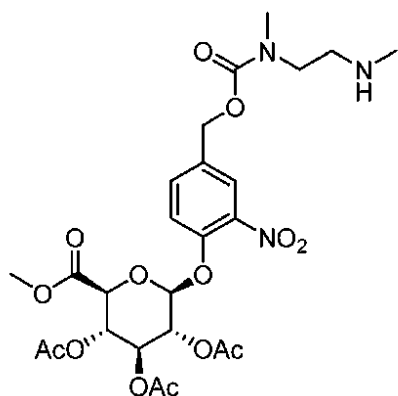
I P A / クロロホルム (1 L、3 : 7) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (4 - ホルミル - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (52 . 0 g、107 . 7 m m o l) およびシリカゲル (80 g) の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11 . 0 g、290 . 7 m m o l) を添加した後、トリエチルアミン (1 . 60 m L、11 . 77 m m o l) を添加した。反応混合物を、0 で2時間撹拌した (反応の完了はT L C モニタリングによる) 。次に、反応混合物を氷水でクエンチし、得られた混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、エタノールを使用して結晶化した。得られた固体を濾過によって単離し、次に減圧下で乾燥させて、標題化合物 (40 . 0 g、77 %) を灰白色の固体として得た。

20

【 0 2 0 3】

ステップ 2 - 3 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - (((メチル (2 - (メチルアミノ) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 2 4】



30

D C M (200 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (10 . 0 g、20 . 60 m m o l) の氷冷撹拌溶液に、トリエチルアミン (8 . 6 m L、61 . 74 m m o l) を滴下添加した。0 で15分間撹拌した後、p - ニトロフェニルクロロホルメート (9 . 0 g、41 . 18 m m o l、D C M 50 m L に溶解させた) を滴下法で添加した。得られた混合物を、室温で2時間撹拌した (反応の完了はT L C モニタリングによる) 。得られた混合物を0 に冷却し、N¹, N² - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (10 . 2 m L、102 . 2 m m o l) を滴下法で添加した。得られた混合物を、30分間撹拌した (反応の完了はT L C モニタリングによる) 。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって、D C M 中 10 % M e O H を溶離液として使用して精製して、標題化合物 (3 . 40 g、30 %) を得た。

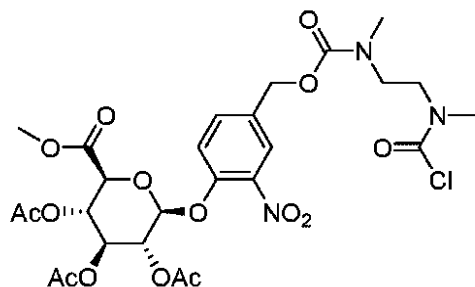
40

50

【 0 2 0 4 】

ステップ 2 - 4 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (4 - ((((2 - ((クロロカルボニル) - (メチル) アミノ) エチル) - (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【 化 2 5 】



10

D C M (5 0 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - (((メチル (2 - (メチルアミノ) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (3 . 7 g 、 6 . 1 7 m m o l) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2 . 5 m L 、 1 8 . 5 2 m m o l) を 0 で添加した後、ホスゲン (3 . 1 0 m L 、 6 . 1 7 m m o l 、 トルエン中 2 0 % 溶液) を添加した。次に、得られた混合物を、室温で 5 時間、窒素雰囲気下で攪拌した (反応の完了は T L C モニタリングによる) 。次に、反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、シリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって、E t O A c を溶離液として使用して精製して、標題化合物 (3 . 0 0 g 、 7 0 %) を得た。

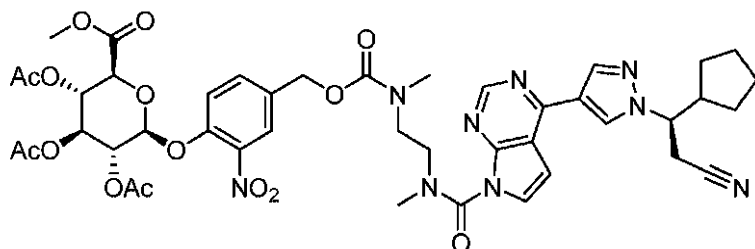
20

【 0 2 0 5 】

ステップ 2 - 5 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (4 - ((((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) - カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

30

【 化 2 6 】



40

D C M (5 0 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (4 - ((((2 - (((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) - エチル) - (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (3 . 0 g 、 4 . 5 3 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (1 . 9 0 m L 、 1 3 . 5 9 m m o l) および D M A P (3 . 3 g 、 2 7 . 1 9) を 0 で添加した後、ルキソリチニブ (9 7 1 m g 、 3 . 1 7 m m o l) を添加した。得られた混合物を、室温で 1 6 時間攪拌した (反応の完了は T L C モニタリングによる) 。次に、反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、シリカゲル (6 0 ~ 1 2 0 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって、D C M 中 2 % M e O

50

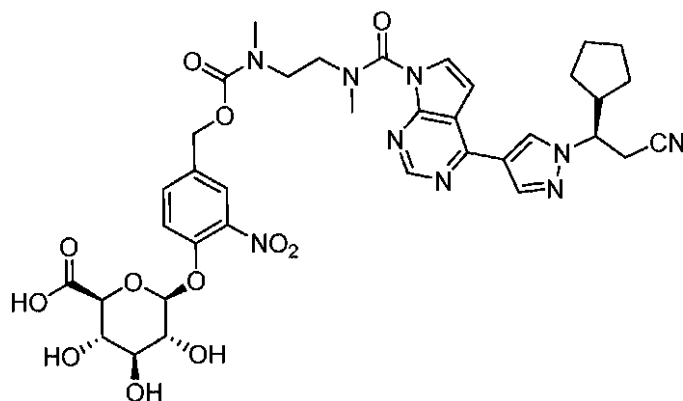
Hを溶離液として使用して精製して、標題化合物(1.50g、30%)を灰白色の固体として得た。

【0206】

ステップ2-6 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル) - (メチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸(化合物VII-1)の調製

【化27】

10



20

MeOH(80mL)および水(15mL)中の(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル) - カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート(1.5g、1.60mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(8mL)を0で添加した。得られた混合物を、0で16時間攪拌した(反応の完了はTLCおよびLCMSモニタリングによる)。次に、反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物をRP-HPLCによって精製して、標題化合物(490mg、37%)を灰白色の固体として得た。MS(m/z): [M+H]⁺ C₃₆H₄₁N₉O₁₂の計算値、792.29; 実測値、792.4。

30

【0207】

実施例3

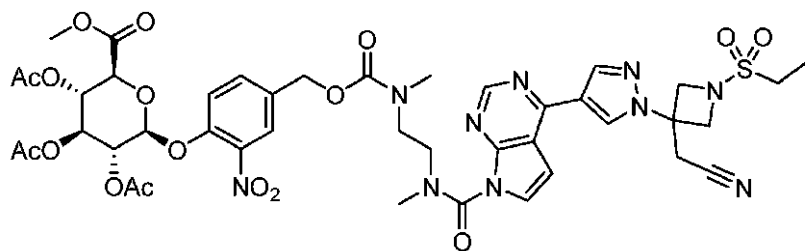
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル) - (メチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸(化合物VII-2)の調製

40

【0208】

ステップ3-1 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル) - (メチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 2 8】

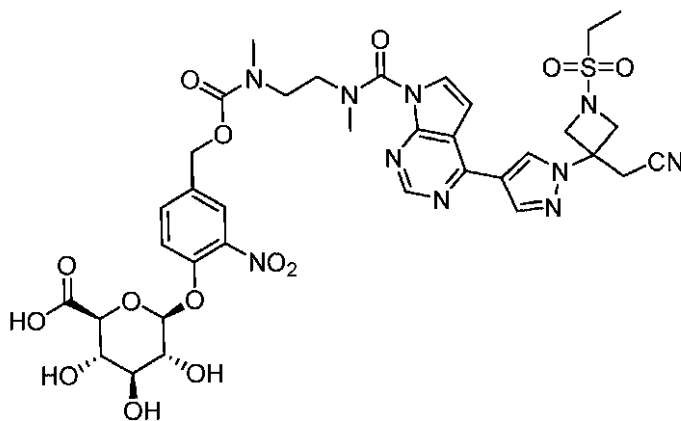


DCM (50 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - ((クロロカルボニル) (メチル) - アミノ) エチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.40 g、2.11 mmol) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (0.88 mL、6.33 mmol) および DMAP (1.50 g、12.66) を添加した後、バリシチニブ (549 mg、1.48 mmol) を添加した。得られた混合物を 16 時間撹拌した (反応の完了は TLC モニタリングによる)。次に、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上でのカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中 2% MeOH を溶離液として使用して精製して、標題化合物 (950 mg、45%) を得た。

【0209】

ステップ 3 - 2 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) - (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 VII - 2) の調製

【化 2 9】



MeOH (50 mL) および水 (10 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) - (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (950 mg、0.953 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (5 mL) を添加した。得られた混合物を、0 で 10 時間撹拌した (反応の完了は TLC および LCMS モニタリングによる)。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、RP - HPLC によってさらに精製して、標題化合物 (288 mg、35%) を得た。MS (m/z): [M + H]⁺ C₃₅H₄₀N₁₀O₁₄S の計算値、857.24; 実測値、857.5。

【0210】

実施例4

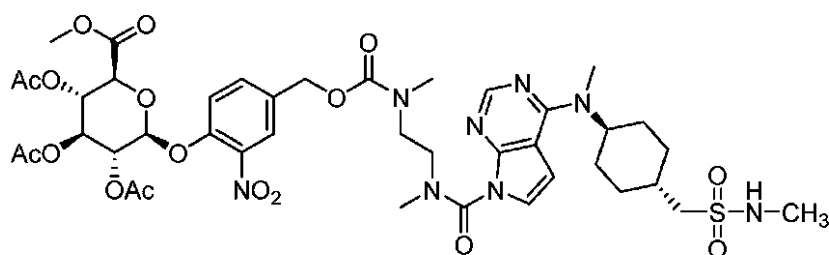
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸(化合物VII-3)の調製

【0211】

ステップ4-1 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

10

【化30】



20

DCM(100mL)中の(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - ((2 - ((クロロカルボニル)(メチル) - アミノ)エチル)(メチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート(1.40g、2.11mmol)の氷冷溶液に、トリエチルアミン(0.90mL、6.33mmol)およびDMAP(1.50g、12.66)を添加した後、オクラシチニブ(500mg、1.47mmol)を添加した。得られた混合物を、16時間撹拌した(反応の完了はTLCモニタリングによる)。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、シリカゲル(100~200メッシュ)上でのカラムクロマトグラフィーによって、DCM中2%MeOHを溶離液として使用して精製して、標題化合物(700mg、28%)を得た。

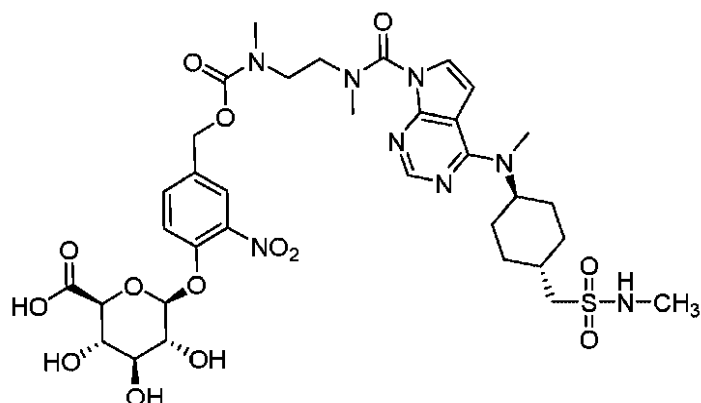
30

【0212】

ステップ4-2 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸(化合物VII-3)の調製

40

【化 3 1】



10

MeOH (40 mL) および水 (8.0 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - ((メチル (2 - (N - メチル - 4 - (メチル ((1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) メチル) シクロヘキシル) - アミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (700 mg, 0.726 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (4.0 mL) を添加した。得られた混合物を、0 で 10 時間撹拌した (反応の完了は TLC および LCMS モニタリングによる)。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、RP - HPLC によってさらに精製して、標題化合物 (309 mg, 25%) を得た。MS (m/z): [M + H]⁺ C₃₄H₄₆N₈O₁₄S の計算値、823.29; 実測値、823.5。

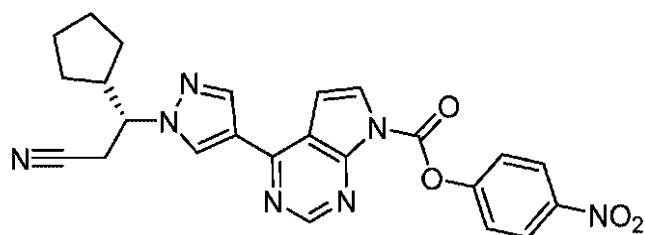
20

【0213】

実施例 5

4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレートの調製

【化 3 2】



30

ルキソリチニブ (2.40 mmol) の DCM (12 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.29 g, 7.20 mmol) の水 (4.00 mL) 溶液および臭化テトラブチルアンモニウム (0.08 g, 0.24 mmol) を添加する。4 - ニトロフェニルクロロホルメート (0.97 g, 4.80 mmol) の DCM (4 mL) 溶液を、ゆっくり添加する。反応混合物を、室温で 1 時間撹拌する。反応混合物を DCM で抽出し、有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

40

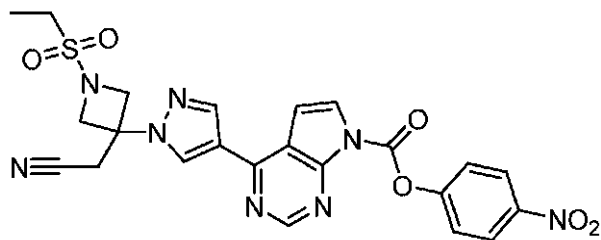
【0214】

実施例 6

4 - ニトロフェニル 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレートの調製

50

【化 3 3】



バリシチニブ (2.40 mmol) の DCM (12 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.29 g、7.20 mmol) の水 (4.00 mL) 溶液および臭化テトラブチルアンモニウム (0.08 g、0.24 mmol) を添加する。4-ニトロフェニルクロロホルメート (0.97 g、4.80 mmol) の DCM (4 mL) 溶液を、ゆっくり添加する。反応混合物を、室温で1時間撹拌する。反応混合物を DCM で抽出し、有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

10

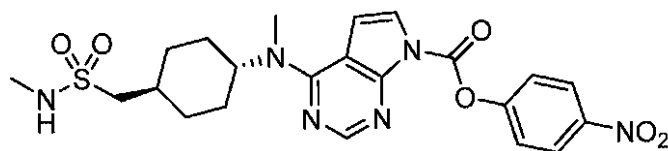
【0215】

実施例 7

4-ニトロフェニル 4-(メチル((1r, 4r)-4-(N-メチルスルファモイル)-メチル)シクロヘキシル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートの調製

20

【化 3 4】



オクラシチニブ (2.40 mmol) の DCM (12 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.29 g、7.20 mmol) の水 (4.00 mL) 溶液および臭化テトラブチルアンモニウム (0.08 g、0.24 mmol) を添加する。4-ニトロフェニルクロロホルメート (0.97 g、4.80 mmol) の DCM (4 mL) 溶液を、ゆっくり添加する。反応混合物を、室温で1時間撹拌する。反応混合物を DCM で抽出し、有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

30

【0216】

実施例 8

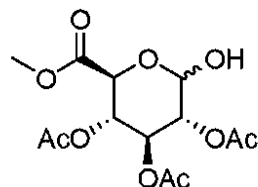
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(((2-(4-((3R, 4R)-1-(2-シアノアセチル)-4-メチルピペリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド)エチル)-(メチル)カルバモイル)オキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 (化合物 II-1) の調製

40

【0217】

ステップ 8-1 - (3R, 4S, 5S, 6S)-2-ヒドロキシ-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテートの調製

【化 3 5】



アセトン (300 mL) および水 (30 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - プロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (15.0 g、37.76 mmol) の氷冷溶液に、炭酸銀 (5.20 g、18.88 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで加温し、その温度で 6 時間撹拌した。次に、反応混合物を、珪藻土パッド (Celite (登録商標)) を通して濾過し、DCM (250 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (11.0 g、87%) を淡黄色の固体として得た。

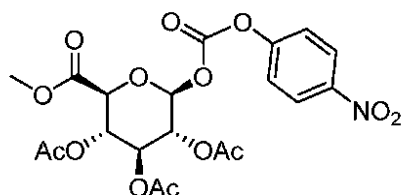
10

【0218】

ステップ 8 - 2 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 3 6】



DCM (130 mL) 中の (3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (5.0 g、14.94 mmol) の溶液に、-10 でトリエチルアミン (4.0 mL、29.91 mmol) をゆっくり添加した後、最小量の DCM 中の p - ニトロフェニルクロロホルメート (4.8 g、15.70 mmol) を添加した。溶液を室温まで加温し、その温度で 1 時間撹拌した。次に、溶液を DCM (100 mL) で希釈し、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (3 x 50 mL) および 5% 硫酸水溶液 (3 x 50 mL) で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、ジエチルエーテルと共にさらに摩砕して、標題化合物 (4.0 g、66%) を得た。

30

【0219】

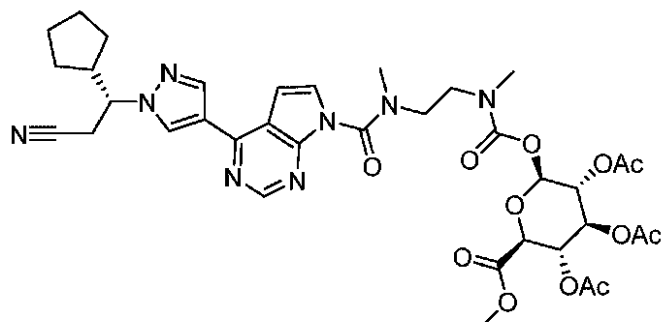
さらなる情報については、例えば、Thomasら、Synlett、2007年、12巻、1966 ~ 1968 頁およびBunnelle, J. Org. Chem.、2011年、76巻、5429 ~ 5432 頁を参照されたい。

40

【0220】

ステップ 8 - 3 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 3 7】



10

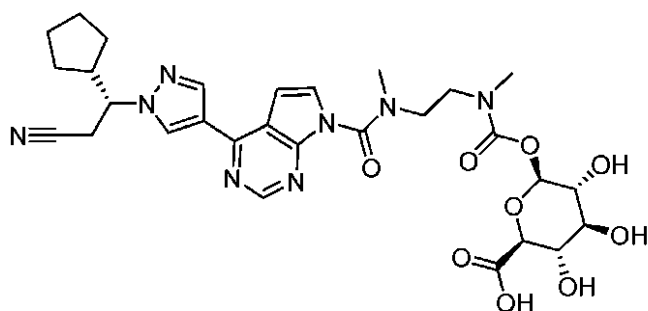
D C M (7 0 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (6 g 、 1 2 . 0 1 m m o l) の氷冷溶液に、 N^1 , N^2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (1 . 0 5 g 、 1 2 . 0 1 m m o l) を添加する。得られた反応混合物を室温まで加温し、30分間撹拌する。すべての出発材料が消費された後、最小量のD C M中の4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (1 2 . 0 1 m m o l) の溶液を、反応混合物に添加し、反応混合物を、室温で2時間撹拌する。次に、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

20

【 0 2 2 1】

ステップ 8 - 4 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I - 1) の調製

【化 3 8】



30

メタノール (1 5 0 m L) および水 (5 0 m L) の 3 : 1 混合物中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (9 . 5 m m o l) の氷冷溶液に、D I P E A (2 5 m L) を添加する。反応混合物を室温まで加温し、16時間撹拌する。次に、溶液を減圧下で濃縮して、粗製の残留物を得、それをR P - H P L Cによって精製して、標題化合物を得る。

40

【 0 2 2 2】

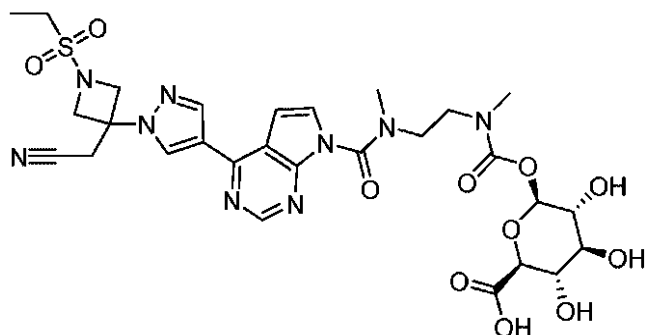
実施例 9

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル

50

) (メチル)カルバモイル)オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I - 2) の調製

【化 3 9】



10

実施例 8 の手順に従って、ステップ 8 - 3 において 4 - ニトロフェニル 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

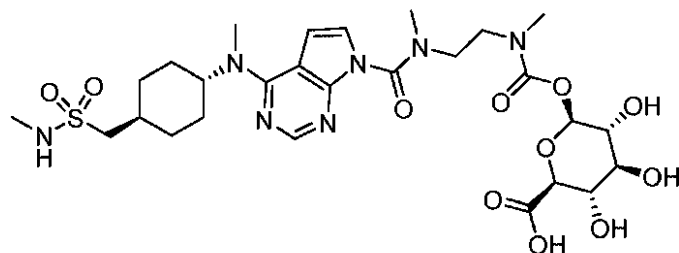
【0 2 2 3】

実施例 1 0

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1 r, 4 r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I - 3) の調製

20

【化 4 0】



30

実施例 8 の手順に従って、ステップ 8 - 3 において 4 - ニトロフェニル 4 - (メチル((1 r, 4 r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) - メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

【0 2 2 4】

実施例 1 1

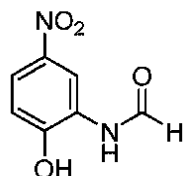
(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 1) の調製

40

【0 2 2 5】

ステップ 1 1 - 1 - N - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル)ホルムアミドの調製

【化 4 1】

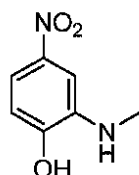


ギ酸 (1 2 5 m L 、 3 . 2 5 m o l) および無水酢酸 (3 1 0 m L 、 3 . 2 5 m o l) の溶液を、2 時間 7 0 に加熱し、次に室温に冷却した。THF (5 0 0 m L) 中の 2 - アミノ - 4 - ニトロフェノール (5 0 . 0 g 、 0 . 3 2 5 m o l) の溶液を、得られた反
 10
 応混合物に添加し、この溶液を室温で 3 時間撹拌した。反応の完了後 (T L C によって決定された) 、反応溶液を n - ペンタン (2 . 5 0 L) に注ぎ入れ、得られた混合物を、室温で 3 0 分間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、n - ペンタン (2 0 0 m L) で洗浄した。固体ケーキを高真空下で乾燥させて、標題化合物 (5 6 . 0 g 、 9 7 %) を灰白色の固体として得た。

【 0 2 2 6 】

ステップ 1 1 - 2 - 2 - (メチルアミノ) - 4 - ニトロフェノールの調製

【化 4 2】

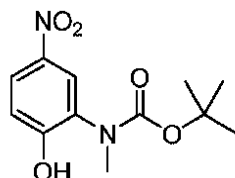


THF (5 0 0 m L) 中の N - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) ホルムアミド (5 6 . 0 g 、 3 0 7 . 0 m m o l) の氷冷溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体の溶液 (9 5 . 5 m L 、 9 2 2 . 0 m m o l 、 1 0 . 0 M) を滴下添加した。得られた反応混合物を静置して室温まで加温し、その温度で 4 時間撹拌した。反応の完了後 (T L C によって決定された) 、反応溶液を 0 に冷却し、メタノール (1 5 0 . 0 m L) でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製材料を E t O A c で希釈し (5 0 0 m L) 、その後
 30
 水および飽和ブライン溶液で洗浄した。層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、n - ペンタンと共に摩砕して、標題化合物 (5 0 . 0 g 、 9 7 %) を灰白色の固体として得た。

【 0 2 2 7 】

ステップ 1 1 - 3 - t e r t - ブチル (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) (メチル) カルバメートの調製

【化 4 3】

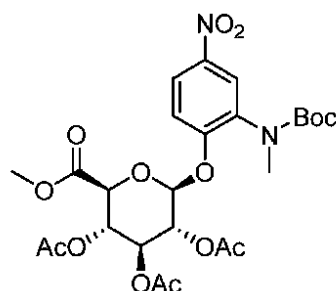


1 : 1 の THF および水 (1 . 5 L) 中の 2 - (メチルアミノ) - 4 - ニトロフェノール (5 0 . 0 g 、 0 . 3 0 m o l) の氷冷溶液に、炭酸カリウム (1 6 5 . 0 g 、 1 . 2 m o l) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 9 1 . 0 m L 、 0 . 8 6 m o l) を添加し、溶液を室温で 1 6 時間撹拌した。アニリンの保護が完了した後 (T L C によって決定された) 、溶液を 0 に冷却し、4 M 水酸化ナトリウム溶液 (5 0 0 m L) を添加した。反応溶液を、室温で 4 日間撹拌した後、反応混合物を E t O A c (3 × 5 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥
 50

させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製化合物を、ジエチルエーテルと共に摩砕して、標題化合物（79.0 g、98%）を黄色の固体として得た。

【0228】

ステップ11-4 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製
【化44】



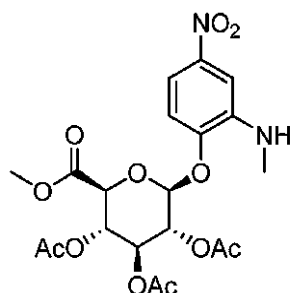
10

ACN (500 mL) 中の tert-ブチル (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) (メチル) カルバメート (24.0 g、88.2 mmol) および酸化銀 (I) (54.0 g、220.5 mmol) の氷冷溶液に、ACN (250 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - プロモ - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (35.0 g、88.2 mmol) の溶液を添加した。反応溶液を、室温で12時間撹拌した。反応の完了後 (TLCによって決定された)、溶液を、珪藻土床を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中50% EtOAc)、標題化合物 (25.0 g、48%) を灰白色の固体として得た。

20

【0229】

ステップ11-5 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) - 4 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製
【化45】



30

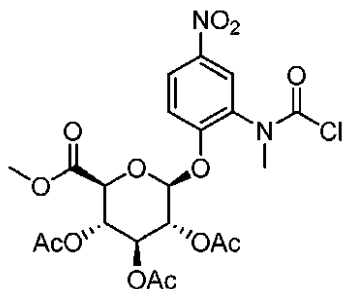
1, 4 - ジオキサン (200 mL) 中の化合物 (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (25.0 g、42.75 mmol) の氷冷溶液に、塩化水素の1, 4 - ジオキサン溶液 (200.0 mL、4.0 M) を滴下添加した。反応溶液を、室温で6時間撹拌した。反応の完了後 (TLCによって決定された)、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、ジエチルエーテル (250 mL) と共に摩砕した。固体材料を、重炭酸ナトリウム水溶液に溶解させ、EtOAc (3 x 250 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中80% EtOAc)、標題化合物 (9.82 g、47%) を灰白色の固体として得た。

40

【0230】

50

ステップ 11 - 6 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル)(メチル)アミノ) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製
【化 4 6】



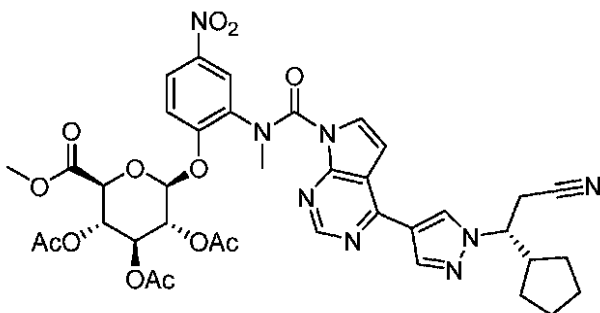
10

DCM (30 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) - 4 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.0 g、2.06 mmol) の溶液を、0 に冷却し、トルエン中 15% ホスゲン (4.42 mL、6.19 mmol) を添加した後、トリエチルアミン (5.18 mL、37.2 mmol) を添加した。溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次に水 (13 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を DCM (3 × 13 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 0 ~ 50% EtOAc)、標題化合物 (1.11 g、98%) を黄色の泡状物として得た。

20

【0231】

ステップ 11 - 7 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製
【化 4 7】



30

DCM (5.7 mL) 中のルキソリチニブ (0.69 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン (0.12 mL、0.86 mmol)、DMAP (6.99 mg、0.06 mmol) および (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル)(メチル)アミノ) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.31 g、0.57 mmol) を DCM (5.7 mL) 溶液として添加する。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、終夜かけて室温まで加温する。水 (1 mL) を溶液に添加し、層を分離し、水層を DCM (3 × 2 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

40

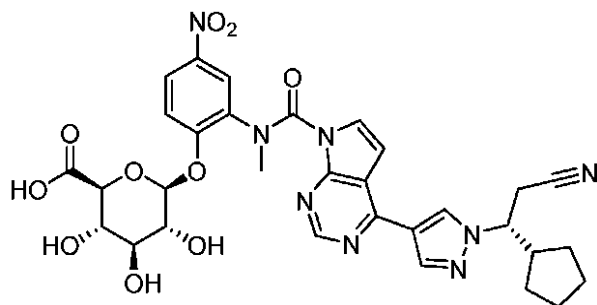
【0232】

ステップ 11 - 8 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N

50

- メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - ニトロ
フェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン
酸 (化合物 I I I - 1) の調製

【化 4 8】



10

メタノール (3 . 5 0 m L) 、水 (3 . 5 0 m L) および T H F (3 . 5 0 m L) 中の
(2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1
- シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メ
トキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート
(1 . 4 9 m m o l) の溶液に、水酸化リチウム (3 6 m g 、 1 . 4 9 m m o l) を添加
し、溶液を室温で 6 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮する。粗製材料を、逆相カラムクロマ
トグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

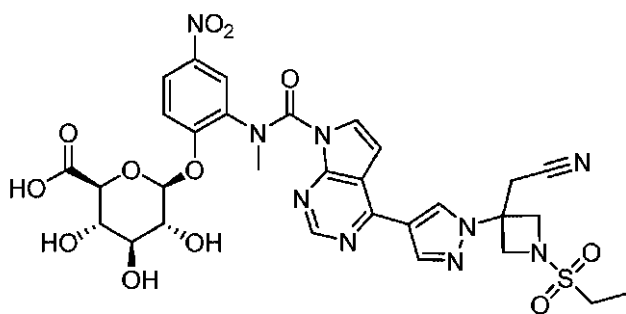
20

【 0 2 3 3 】

実施例 1 2

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル)
- 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - ニト
ロフェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボ
ン酸 (化合物 I I I - 2) の調製

【化 4 9】



30

実施例 1 1 の手順に従って、ステップ 1 1 - 7 においてバリシチニブを使用して、標題
化合物を調製する。

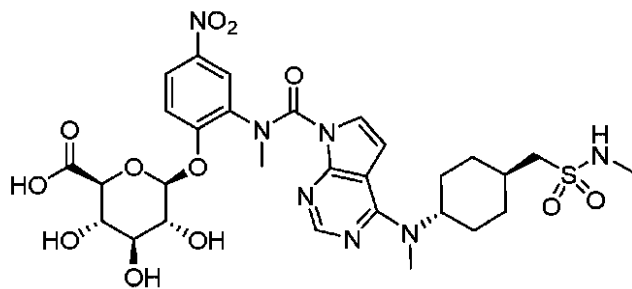
40

【 0 2 3 4 】

実施例 1 3

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - (N -
メチル - 4 - (メチル ((1 r , 4 S) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) メチル)
シクロヘキシル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミ
ド) - 4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I
I I - 3) の調製

【化 5 0】



実施例 11 の手順に従って、ステップ 11 - 7 においてオクラシチニブを使用して、標 10
題化合物を調製する。

【 0 2 3 5】

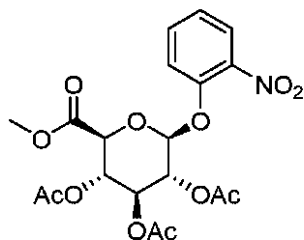
実施例 14

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ -
1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロ
ロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒ
ドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 IIII - 4) の調製

【 0 2 3 6】

ステップ 14 - 1 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル)
(2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル 20
トリアセテートの調製

【化 5 1】



30

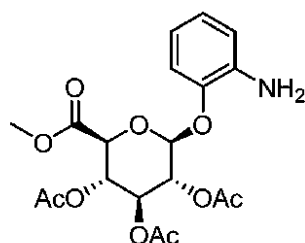
ACN (1.40 L) 中の 2 - ニトロフェノール (28.2 g、201.43 mmol)
) および酸化銀 (I) (117.0 g、201.43 mmol) の氷冷溶液に、ACN (200 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - プロモ - 6 - (メトキシカル
ボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (80.0
g、25.18 mmol) の溶液を添加した。反応溶液を、室温で 12 時間攪拌した。反
応の完了後 (TLC によって決定された)、溶液を、珪藻土床を通して濾過し、EtOAc
で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーに
よって精製して (ヘキサン中 10% EtOAc)、標題化合物 (70.0 g、77%) を
灰白色の固体として得た。

40

【 0 2 3 7】

ステップ 14 - 2 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノフェノキ
シ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル
トリアセテートの調製

【化 5 2】



THF (750 mL) 中の化合物 (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (35.0 g、76.86 mmol) の溶液に、パラジウム担持炭素 (3.5 g) を添加した。得られた反応混合物を、オートクレーブ中、水素雰囲気下で (50 psi) 室温において 6 時間攪拌した。反応の完了後 (LCMS によって決定された)、溶液を、珪藻土床を通して濾過し、DCM 中 5 % メタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物をジエチルエーテルと共に摩砕して、標題化合物 (32.0 g、98 %) を灰白色の固体として得た。

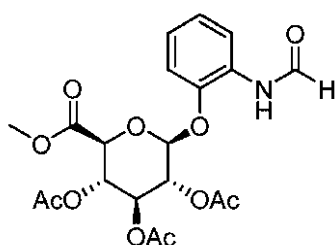
10

【0238】

ステップ 14 - 3 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルムアミドフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 5 3】



ギ酸 (36 mL、942.0 mmol) および無水酢酸 (90.0 mL、942.0 mmol) の溶液を、2 時間 70 °C に加熱し、次に室温に冷却した。THF (500 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (40.0 g、94.2 mmol) の溶液を、得られた反応混合物に添加し、この溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後 (TLC によって決定された)、反応溶液を n - ペンタン (2.50 L) に注ぎ入れ、得られた混合物を、室温で 30 分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、n - ペンタン (200 mL) で洗浄した。固体ケーキを高真空下で乾燥させて、標題化合物 (35.0 g、82 %) を灰白色の固体として得た。

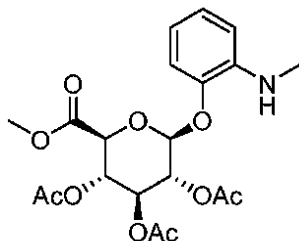
30

【0239】

ステップ 14 - 4 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ)フェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

40

【化 5 4】



THF (500 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルムアミドフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (35.0 g、77.2 mmol) の氷冷溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体の溶液 (23.2 mL、231.6 mmol、10.0 M) を滴下添加した。得られた反応混合物を静置して室温まで加温し、その温度で4時間撹拌した。反応の完了後 (TLC によって決定された)、反応溶液を 0 に冷却し、メタノール (50.0 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製材料を EtOAc で希釈し (200 mL)、その後水および飽和ブライン溶液で洗浄した。層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 20% EtOAc)、標題化合物 (32.5 g、96%) を灰白色の固体として得た。

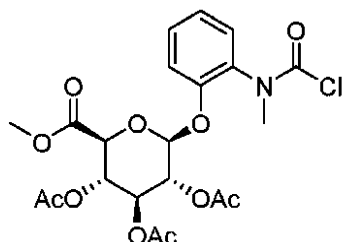
10

20

【0240】

ステップ 14 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 5 5】



30

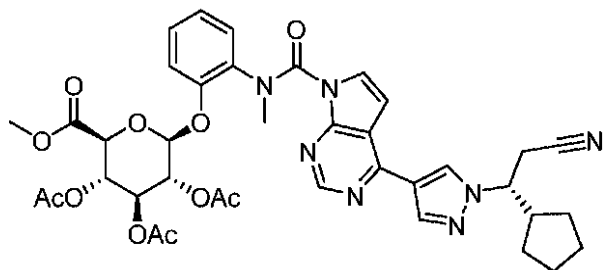
DCM (30 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) フェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.92 g、2.00 mmol) の溶液を、0 に冷却し、トルエン中 15% ホスゲン (4.29 mL、6.01 mmol) を添加した後、トリエチルアミン (5.02 mL、36.0 mmol) を添加し、溶液を、0 で2時間撹拌し、次に室温まで加温し、その温度で終夜撹拌した。溶液を水 (13 mL) でクエンチし、層を分離し、水層を DCM (3 x 13 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 0 ~ 50% EtOAc)、標題化合物 (0.91 g、90%) を黄色の泡状物として得た。

40

【0241】

ステップ 14 - 6 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 5 6】



DCM (16.4 mL) 中のルキソリチニブ (1.80 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン (0.38 mL、2.70 mmol)、DMAP (22 mg、0.18 mmol) および (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.91 g、1.80 mmol) を DCM (16.4 mL) 溶液として添加し、反応混合物を 0 で 2 時間撹拌する。水を溶液 (1 mL) に添加し、層を分離し、水層を DCM (3 × 2 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

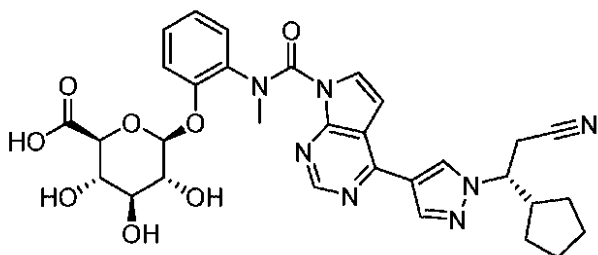
10

【0242】

ステップ 14 - 7 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 4) の調製

20

【化 5 7】



30

メタノール (1.75 mL)、水 (1.75 mL) および THF (1.75 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.75 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (58 mg、2.43 mmol) を添加し、溶液を室温で 1.5 時間撹拌する。粗製材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

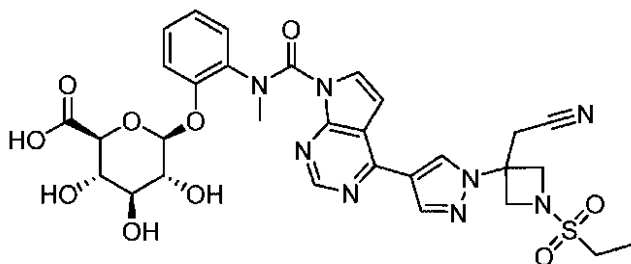
40

【0243】

実施例 15

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 5) の調製

【化 5 8】



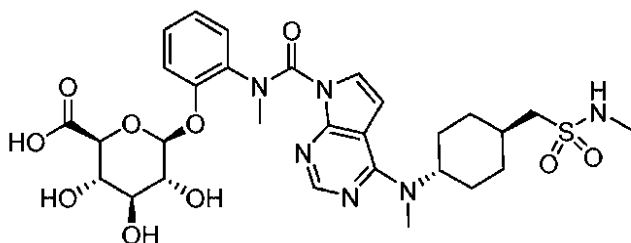
実施例 14 の手順に従って、ステップ 14 - 6 においてバリシチニブを使用して、標題化合物を調製する。 10

【 0 2 4 4 】

実施例 16

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1r, 4S) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 6) の調製

【化 5 9】



実施例 14 の手順に従って、ステップ 14 - 6 においてオクラシチニブを使用して、標題化合物を調製する。 20

【 0 2 4 5 】

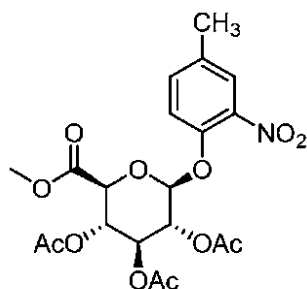
実施例 17

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 7) の調製

【 0 2 4 6 】

ステップ 17 - 1 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 6 0】



ACN (500 mL) 中の 4 - メチル - 2 - ニトロフェノール (5.8 g、37.7 mmol) の氷冷溶液に、酸化銀 (I) (22.0 g、94.4 mmol) を添加した後 40 50

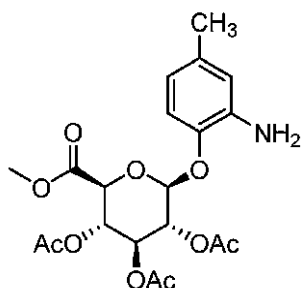
、最小量の A C N 中の (2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (15 . 0 g 、 37 . 7 m m o l) の溶液をゆっくり添加した。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、E t O A c で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 10 % E t O A c) 、標題化合物 (15 . 0 g 、 85 %) を灰白色の固体として得た。

【 0 2 4 7 】

ステップ 17 - 2 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

10

【 化 6 1 】



20

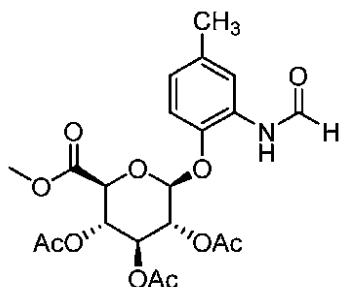
T H F (300 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (15 . 0 g 、 31 . 95 m m o l) の攪拌溶液に、パラジウム担持炭素 (1 . 50 g 、 10 % w / w) を添加した。得られた黒色の溶液を、水素雰囲気下で 16 時間攪拌し、次に珪藻土パッドを通して濾過し、E t O A c で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物 (12 . 0 g 、 86 %) を灰白色の固体として得た。

【 0 2 4 8 】

ステップ 17 - 3 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ホルムアミド - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

30

【 化 6 2 】



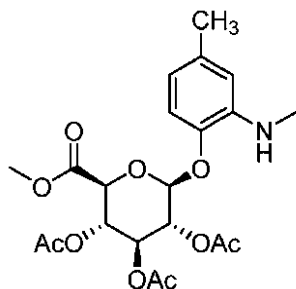
40

ギ酸 (11 . 15 m L 、 295 . 8 m m o l) および無水酢酸 (28 . 0 m L 、 295 . 8 m m o l) の攪拌溶液を、70 で 2 時間加熱し、次に室温に冷却した。次に、最小量の T H F 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (13 . 0 g 、 29 . 58 m m o l) の溶液を、ゆっくり添加し、合わせた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、溶液を n - ペンタン (1 . 0 L) に注ぎ入れ、30 分間攪拌し、その最中に沈殿物が形成された。固体を濾過し、n - ペンタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物 (13 . 0 g 、 84 %) を灰白色の固体として得た。

【 0 2 4 9 】

50

ステップ 17 - 4 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - メチル - 2 - (メチルアミノ)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製
【化 6 3】



10

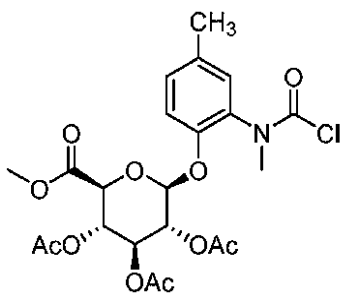
THF (150 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルムアミド - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (13.0 g、27.81 mmol) の氷冷溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (8.3 mL、83.43 mmol、10.0 M 溶液) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次にそれをメタノール (100 mL) でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 20% EtOAc)、標題化合物 (10.6 g、58%) を灰白色の固体として得た。

20

【0250】

ステップ 17 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル)(メチル)アミノ) - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 6 4】



30

DCM (30.0 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (4 - メチル - 2 - (メチルアミノ)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.00 g、2.16 mmol) の溶液を、0 に冷却し、トルエン中 15% ホスゲン (4.63 mL、6.48 mmol) を添加した後、トリエチルアミン (5.42 mL、38.9 mmol) を添加し、溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次に室温まで加温し、その温度で終夜攪拌した。溶液を水 (13 mL) でクエンチし、層を分離し、水層を DCM (3 × 13 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 0 ~ 60% EtOAc)、標題化合物 (1.12 g、100%) を白色の泡状物として得た。

40

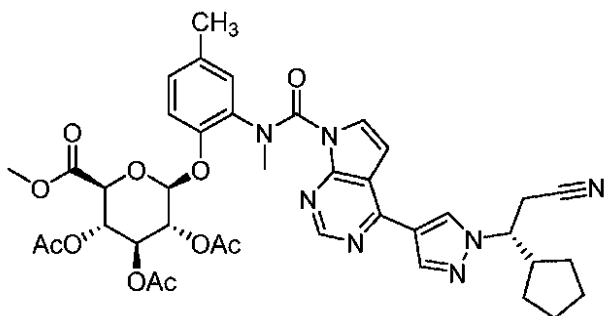
【0251】

ステップ 17 - 6 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 -

50

トリイルトリアセートの調製

【化 6 5】



10

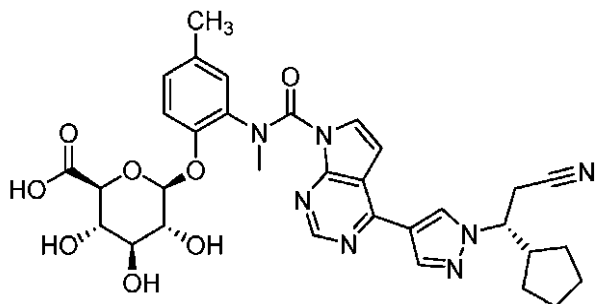
D C M (2 1 . 6 m L) 中のルキソリチニブ (2 . 1 6 m m o l) の溶液に、0 でトリエチルアミン (0 . 4 5 m L 、 3 . 2 4 m m o l) 、 D M A P (2 6 m g 、 0 . 2 2 m m o l) および (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセート (1 . 1 2 g 、 2 . 1 6 m m o l) を D C M (2 1 . 6 m L) 溶液として添加する。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に終夜かけて室温まで加温する。水を溶液 (1 0 m L) に添加し、層を分離する。水層を D C M (3 × 2 0 m L) で抽出する。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

20

【 0 2 5 2 】

ステップ 1 7 - 7 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 7) の調製

【化 6 6】



30

1 : 1 : 1 のメタノール (1 m L) : T H F (1 m L) : 水 (1 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセート (0 . 3 0 m m o l) の溶液に、水酸化リチウム (1 4 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を添加する。溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、反応混合物を減圧下で濃縮する。粗製材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

40

【 0 2 5 3 】

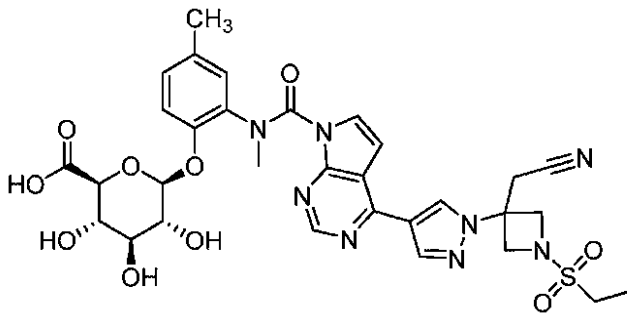
実施例 1 8

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - メチ

50

ルフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 8) の調製

【化 6 7】



10

実施例 17 の手順に従って、ステップ 17 - 6 においてバリシチニブを使用して、標題化合物を調製する。

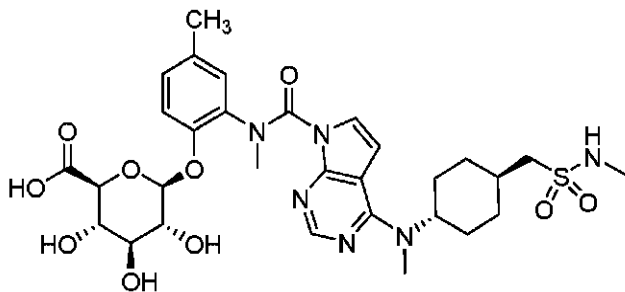
【0254】

実施例 19

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - メチル - 2 - (N - メチル - 4 - (メチル(1r, 4S) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)フェノキシ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 9) の調製

20

【化 6 8】



30

実施例 17 の手順に従って、ステップ 17 - 6 においてオクラシチニブを使用して、標題化合物を調製する。

【0255】

実施例 20

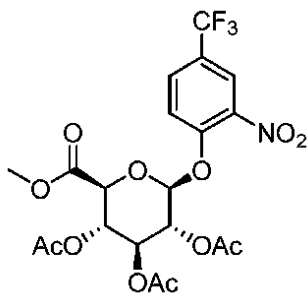
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 10) の調製

40

【0256】

ステップ 20 - 1 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 6 9】



10

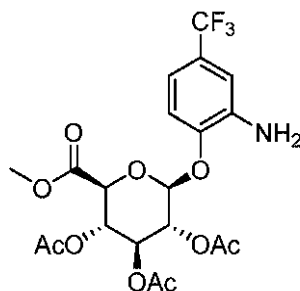
ACN (500 mL) 中の 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノール (7.0 mL、50.36 mmol) の氷冷溶液に、酸化銀 (I) (37.1 g、157.4 mmol) を添加した後、最小量の ACN 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (25.0 g、62.95 mmol) の溶液をゆっくり添加した。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 30% EtOAc)、標題化合物 (25.0 g、76%) を灰白色の固体として得た。

20

【0257】

ステップ 20 - 2 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 7 0】



30

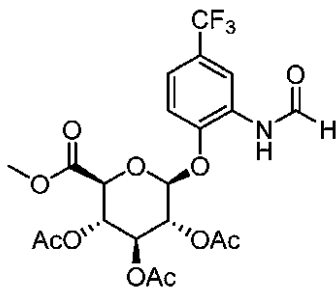
THF (300 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (20.0 g、38.21 mmol) の攪拌溶液に、パラジウム担持炭素 (2.50 g、10% w/w) を添加した。黒色の溶液を、水素雰囲気下で 16 時間攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、EtOAc 洗浄液で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (18.0 g、96%) を灰白色の固体として得た。

40

【0258】

ステップ 20 - 3 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルムアミド - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 7 1】



ギ酸 (13.0 mL、345.0 mmol) および無水酢酸 (32.0 mL、345.0 mmol) の攪拌溶液を、70 で2時間加熱し、次に室温に冷却した。次に、最小量のTHF中の(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (17.0 g、34.45 mmol) の溶液を、ゆっくり添加し、合わせた混合物を室温で3時間攪拌した。次に、溶液をn - ペンタン (1.0 L) に注ぎ入れ、30分間攪拌し、その最中に沈殿物が形成された。固体を濾過し、n - ペンタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物 (16.5 g、92%) を灰白色の固体として得た。

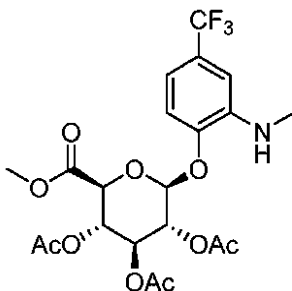
10

【0259】

ステップ20 - 4 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 7 2】



30

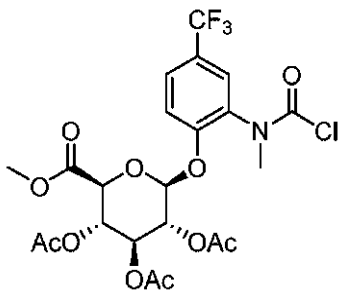
THF (250 mL) 中の(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルムアミド - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (16.4 g、39.2 mmol) の氷冷溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (11.8 mL、117.6 mmol、10.0 M 溶液) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次にそれをメタノール (100 mL) でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中20% EtOAc)、標題化合物 (11.20 g、70%) を灰白色の固体として得た。

40

【0260】

ステップ20 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (クロロカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 7 3】



DCM (30.0 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.12 g、2.16 mmol) の溶液を、0 に冷却し、トルエン中 15% ホスゲン (4.63 mL、6.48 mmol) を添加した後、トリエチルアミン (5.42 mL、38.9 mmol) を添加した。溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次に室温まで加温し、その温度で終夜攪拌した。溶液を水 (13 mL) でクエンチし、層を分離し、水層を、DCM (3 × 13 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 0 ~ 60% EtOAc)、標題化合物 (1.08 g、88%) を白色の泡状物として得た。

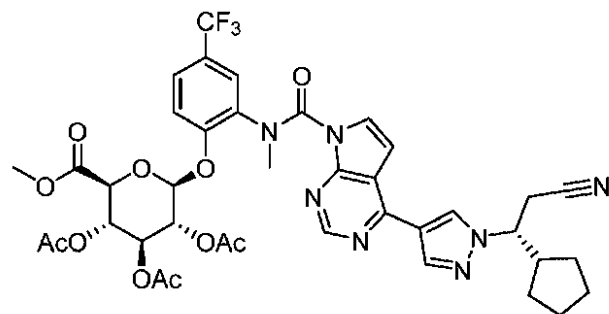
10

20

【0261】

ステップ 20 - 6 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 7 4】



30

DCM (18.9 mL) 中のルキソリチニブ (1.89 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン (0.40 mL、2.84 mmol)、DMAP (23 mg、0.19 mmol) および (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.08 g、1.89 mmol) を DCM (18.9 mL) 溶液として添加する。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に室温まで加温し、その温度で終夜攪拌する。水を溶液 (10 mL) に添加し、層を分離し、水層を DCM (3 × 20 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

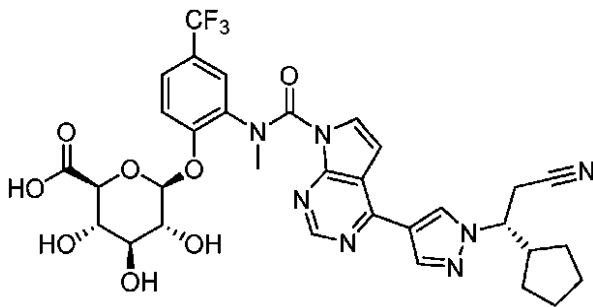
40

50

【0262】

ステップ 20 - 7 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラ

ン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 10) の調製
【化 75】



10

1 : 1 : 1 のメタノール (2.3 mL) : THF (2.3 mL) : 水 (2.3 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.70 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (34 mg, 1.40 mmol) を添加する。溶液を室温で 30 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮する。粗製材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

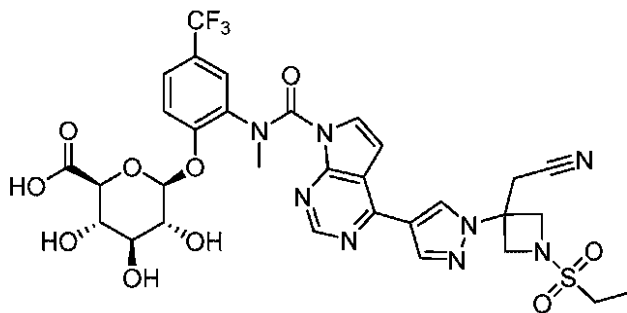
20

【0263】

実施例 21

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 11) の調製

【化 76】



30

実施例 20 の手順に従って、ステップ 20 - 6 においてバリシチニブを使用して、標題化合物を調製する。

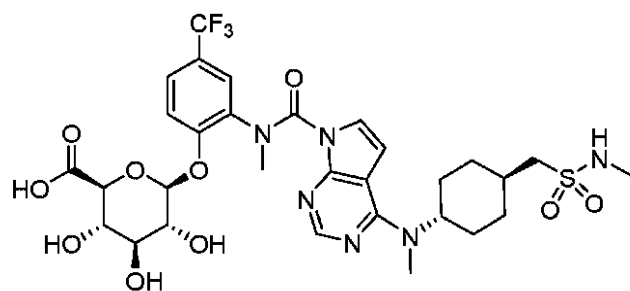
【0264】

実施例 22

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (4 - メチル - 2 - (N - メチル - 4 - (メチル((1r, 4S) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) メチル) シクロヘキシル) アミノ) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 12) の調製

40

【化 7 7】



実施例 20 の手順に従って、ステップ 20 - 6 においてオクラシチニブを使用して、標 10
題化合物を調製する。

【0 2 6 5】

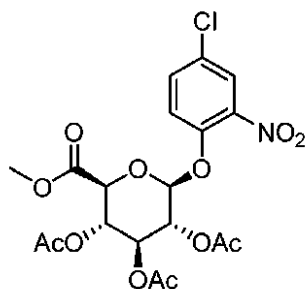
実施例 23

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - ((R) -
2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル
- 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)フェノキシ) - 3, 4
, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 1
3) の調製

【0 2 6 6】

ステップ 23 - 1 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ニ
トロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4,
5 - トリイルトリアセテートの調製 20

【化 7 8】



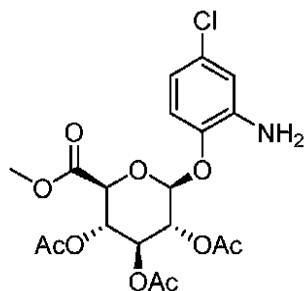
30

ACN (250 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - ニトロフェノール (3.5 g、20.2 mmol) の氷冷溶液に、酸化銀 (I) (15.0 g、63.0 mmol) を添加した後、
最小量の ACN 中の (2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカル
ボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (10.
0 g、25.2 mmol) の溶液をゆっくり添加した。得られた溶液を、室温で 16 時間
攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧
下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中
30% EtOAc)、標題化合物 (9.0 g、73%) を灰白色の固体として得た。 40

【0 2 6 7】

ステップ 23 - 2 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - ク
ロロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4,
5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 7 9】



10

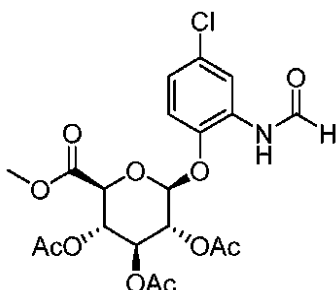
THF (250 mL) および酢酸 (25 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (9.0 g, 18.4 mmol) の攪拌溶液に、パラジウム担持炭素 (0.90 g, 10% w/w) を添加した。黒色の溶液を、水素雰囲気下で 16 時間攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (8.6 g, 96%) を得た。

【0268】

ステップ 23 - 3 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 8 0】



30

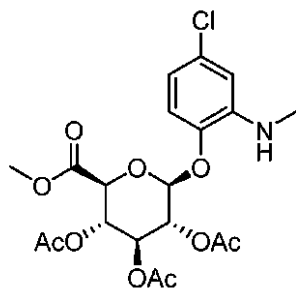
ギ酸 (7.0 mL, 17.4 mmol) および無水酢酸 (17.0 mL, 174.0 mmol) の攪拌溶液を、70 °C で 2 時間加熱し、次に室温に冷却した。次に、最小量の THF 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (8.0 g, 17.4 mmol) の溶液を、ゆっくり添加し、合わせた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、溶液を n - ペンタン (1.0 L) に注ぎ入れ、30 分間攪拌し、その最中に沈殿物が形成された。固体を濾過し、n - ペンタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物 (8.1 g, 95%) を灰白色の固体として得た。

【0269】

40

ステップ 23 - 4 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (メチルアミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 8 1】



THF (250 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 -
- ホルムアミドフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 3, 4, 5 - トリイソブチレート (8.0 g、16.4 mmol) の氷冷溶液に、
ボランジメチルスルフィド錯体 (5.0 mL、49.2 mmol、10.0 M 溶液) をゆ
っくり添加した。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次にそれをメタノール (100 mL)
でクエンチし、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフ
ィーによって精製して (ヘキサン中 20% EtOAc)、標題化合物 (6.4 g、82%)
) を灰白色の固体として得た。

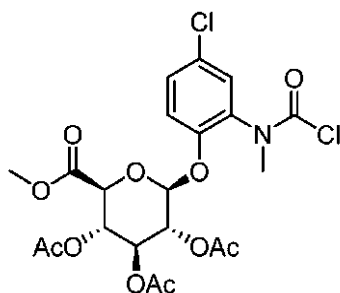
10

【0270】

20

ステップ 23 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (4 - クロロカルボニル) (メチル) - アミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソブチレートの調製

【化 8 2】



30

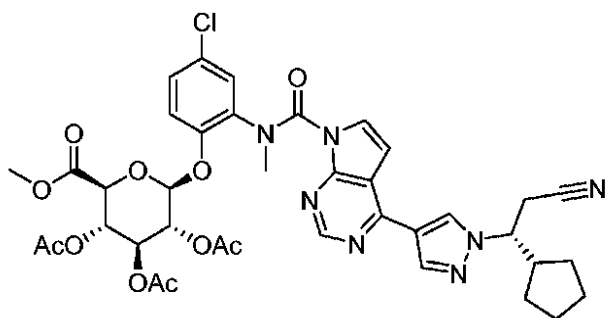
DCM (30 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 -
(メチルアミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 3, 4, 5 - トリイソブチレート (1.00 g、2.05 mmol) の溶液を、
0 に冷却し、トルエン中 15% ホスゲン (4.38 mL、6.14 mmol) を添加し
た後、トリエチルアミン (5.14 mL、36.8 mmol) を添加した。反応混合物を
、0 で 2 時間攪拌し、次に室温まで加温し、その温度で終夜攪拌した。溶液を水 (13
mL) でクエンチし、層を分離し、水層を DCM (3 × 13 mL) で抽出した。合わせた
有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カ
ラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 0 ~ 60% EtOAc)、標題化
合物 (1.10 g、100%) を白色の泡状物として得た。

40

【0271】

ステップ 23 - 6 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイソブチレートの調製

【化 8 3】



10

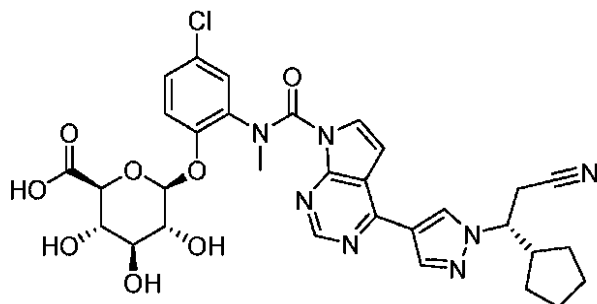
DCM (20.5 mL) 中のルキソリチニブ (2.05 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン (0.43 mL、3.07 mmol)、DMA P (25 mg、0.21 mmol) および (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - ((クロロカルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.10 g、2.05 mmol) を DCM (20.5 mL) 溶液として添加する。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に終夜かけて室温まで加温する。水を溶液 (10 mL) に添加し、層を分離する。水層を DCM (3 × 20 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。

20

【0272】

ステップ 23 - 7 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 III - 13) の調製

【化 8 4】



30

1 : 1 : 1 のメタノール (1.8 mL) : THF (1.8 mL) : 水 (1.8 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.55 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (14 mg、0.60 mmol) を添加する。溶液を室温で 30 分間攪拌し、反応混合物を減圧下で濃縮する。粗製材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

40

【0273】

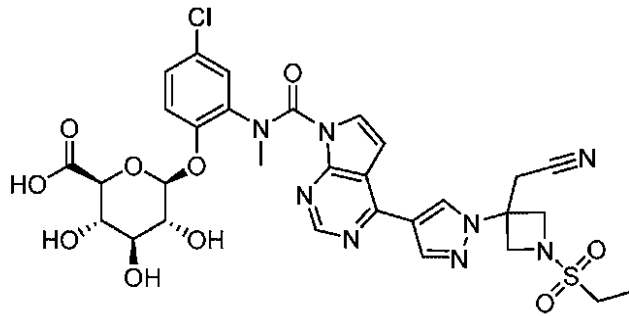
実施例 24

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボ

50

ン酸（化合物 I I I - 1 4 ）の調製

【化 8 5】



10

実施例 2 3 の手順に従って、ステップ 2 3 - 6 においてバリシチニブを使用して、標題化合物を調製する。

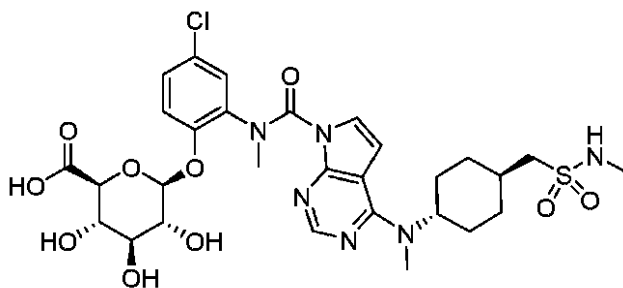
【0 2 7 4】

実施例 2 5

（2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S）- 6 - （4 - クロロ - 2 - （N - メチル - 4 - （メチル（（1 r , 4 S）- 4 - （（N - メチルスルファモイル）メチル）シクロヘキシル）アミノ）- 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド）フェノキシ）- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸（化合物 I I I - 1 5）の調製

20

【化 8 6】



実施例 2 3 の手順に従って、ステップ 2 3 - 6 においてオクラシチニブを使用して、標題化合物を調製する。

30

【0 2 7 5】

実施例 2 6

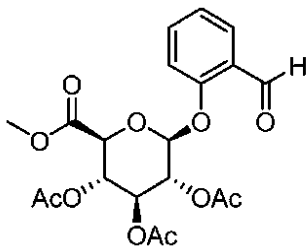
（2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S）- 6 - （2 - （（4 - （1 - （（R）- 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル）- 1 H - ピラゾール - 4 - イル）- N - メチル - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド）メチル）フェノキシ）- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸（化合物 I I I - 1 6）の調製

【0 2 7 6】

ステップ 2 6 - 1 - （2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S）- 2 - （2 - ホルミルフェノキシ）- 6 - （メトキシカルボニル）テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイソプロピルアセテートの調製

40

【化 8 7】



ACN (100 mL) 中の 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.65 g、13.51 mmol) および酸化銀 (I) (3.10 g) の氷冷溶液に、(2R, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (5.0 g、12.25 mmol) を添加した。得られた反応物を、室温で 16 時間撹拌した。反応の完了後 (TLC モニタリングによって決定された)、反応混合物を、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、漏斗に収集された材料を、EtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物をシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上で精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (54% LCMS 純度)。

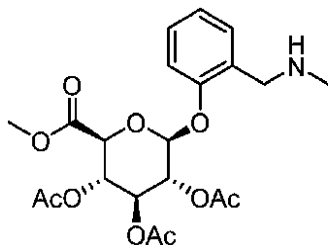
10

【0277】

ステップ 26 - 2 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((メチルアミノ)メチル)フェノキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 8 8】



IPA: クロロホルム (30 : 70 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ホルミルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.0 g、2.28 mmol) の氷冷溶液に、メチルアミン (2.28 mL、4.56 mmol、THF 中 2 M) を添加した後、酢酸 (1.0 mL) を添加した。得られた反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次にシリカゲル (1.0 g) および水素化ホウ素ナトリウム (216 mg、5.7 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応の完了後 (TLC モニタリングによって決定された)、反応混合物を、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、漏斗に収集された材料を、DCM で洗浄した。濾液を、水およびブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物をベージュ色の固体として得、それを、さらなる精製なしに次のステップで使用した。

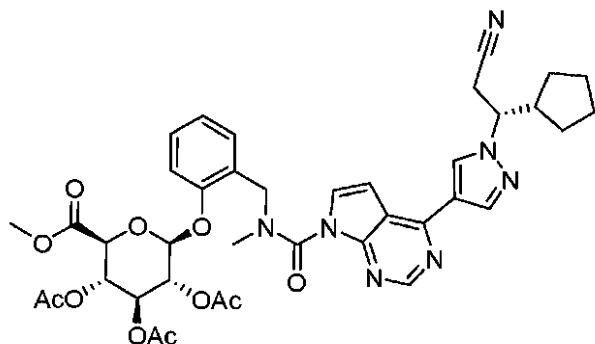
30

40

【0278】

ステップ 26 - 3 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 8 9】



10

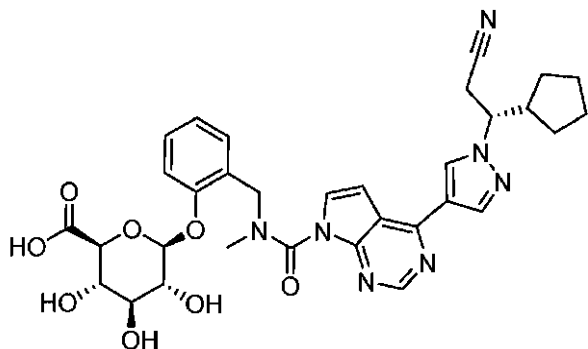
D C M (2 5 . 0 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) フェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (5 7 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (0 . 5 0 m L 、 3 . 7 5 m m o l) を添加した後、最小量の D C M に溶解させた 4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (6 0 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l) を滴下添加する。得られた反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。反応の完了後 (T L C モニタリングによって決定される) 、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

20

【 0 2 7 9】

ステップ 2 6 - 4 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) フェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 1 6) の調製

【化 9 0】



30

メタノール (3 0 . 0 m L) および水 (6 . 0 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) - フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (0 . 7 2 m m o l) の氷冷溶液に、D I P E A (3 . 0 m L) を滴下法で添加する。得られた反応混合物を 0 で 8 時間攪拌する。反応の完了後 (T L C および L C M S モニタリングによって決定される) 、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の残留物を R P - H P L C によって精製して、標題化合物を得る。

40

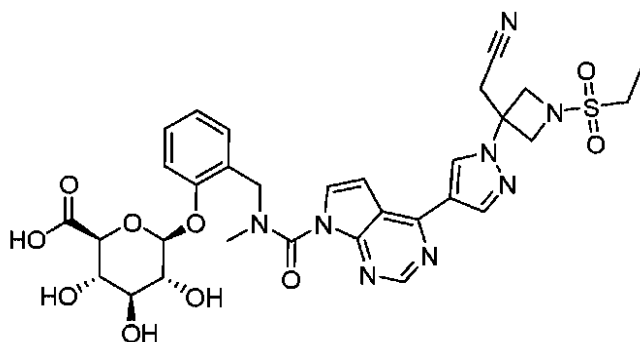
【 0 2 8 0】

実施例 2 7

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - ((4 - (1 - (3 - (シアノメチル

50

) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル)フェノキシ) - 3,4,5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸(化合物 I I I - 17)の調製
【化91】



10

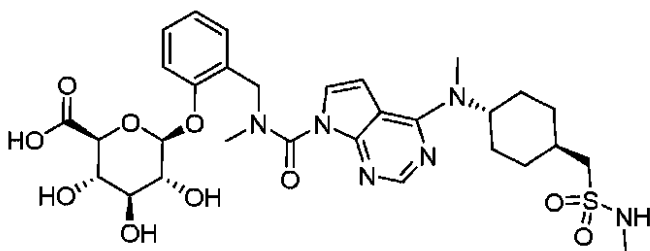
実施例26の手順に従って、ステップ26-3において4-ニトロフェニル4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

20

【0281】

実施例28

(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-((N-メチル-4-(メチル((1R,4S)-4-((N-メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド)メチル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(化合物 I I I - 18)の調製
【化92】



30

実施例26の手順に従って、ステップ26-3において4-ニトロフェニル4-(メチル((1R,4R)-4-((N-メチルスルファモイル)-メチル)シクロヘキシル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

40

【0282】

実施例29

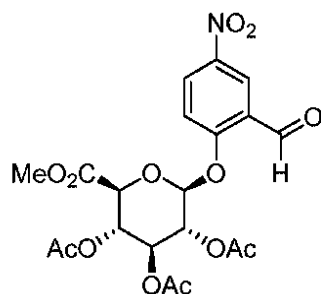
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((4-(1-((R)-2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド)メチル)-4-ニトロフェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(化合物 I I I - 19)の調製

【0283】

ステップ29-1 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-ホルミル-4-ニトロフェノキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテートの調製

50

【化 9 3】



10

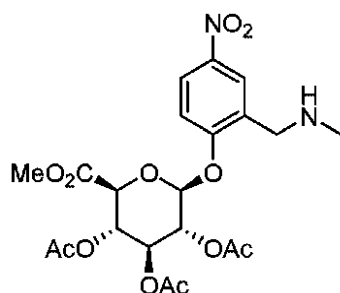
ACN 100 mL 中の 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンズアルデヒド (4 . 40 g、26 . 44 mmol) の氷冷溶液に、酸化銀 (I) (8 . 80 g、37 . 77 mmol) を添加した後、(2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (15 . 0 g、37 . 77 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応の完了後 (TLC によって決定された)、混合物を、珪藻土を通して濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を暗褐色の固体として得た。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (100 ~ 200 メッシュ、30 % EtOAc : ヘキサン)、標題化合物 (11 . 0 g、60 %) を灰白色の固体として得た。

20

【 0 2 8 4】

ステップ 29 - 2 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 9 4】



30

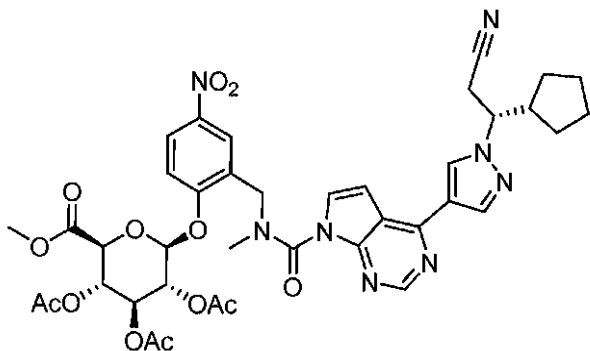
I PA : クロロホルム (3 : 17) 20 mL 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ホルミル - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (1 . 50 g、3 . 10 mmol) およびシリカゲル (2 . 0 g) の氷冷溶液に、メチルアミン (3 . 10 mL、6 . 20 mmol、THF 中 2 . 0 M 溶液) および酢酸 (1 . 50 mL) を添加した。得られた反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素 (0 . 98 g、4 . 65 mmol) を少しずつ添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応の完了後 (TLC モニタリングによって決定された)、反応混合物を氷冷水でクエンチし、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製標題化合物 (1 . 30 g、84 %) を得、それをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

40

【 0 2 8 5】

ステップ 29 - 3 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 9 5】



10

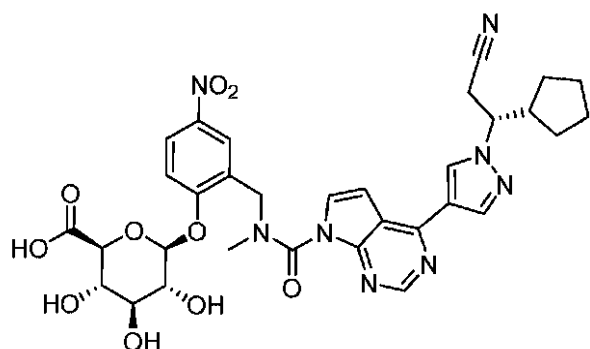
D C M (5 0 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((メチルアミノ) メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (0 . 9 4 g 、 1 . 8 9 m m o l) の氷冷溶液に、4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレートおよびトリエチルアミン (5 . 6 7 m m o l) を添加する。次に、得られた反応混合物を室温で 8 時間攪拌する。反応の完了後 (T L C モニタリングによって決定される) 、反応混合物を D C M で希釈し、その後、塩化アンモニウム飽和水溶液およびブラインで洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗製の残留物を得、それをカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、標題化合物を得る。

20

【 0 2 8 6 】

ステップ 2 9 - 4 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 I I I - 1 9)

【化 9 6】



30

メタノール (2 5 m L) および水 (5 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (4 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l) の氷冷溶液に、D I P E A (2 . 5 0 m L) を添加する。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。反応の完了後 (L C M S モニタリングによって決定される) 、反応混合物を減圧下で蒸発させて、残留物を得、それを凍結乾燥させて、過剰の D I P E A を除去する。粗製の残留物を R P - H P L C によって精製して、標題化合物を得る。

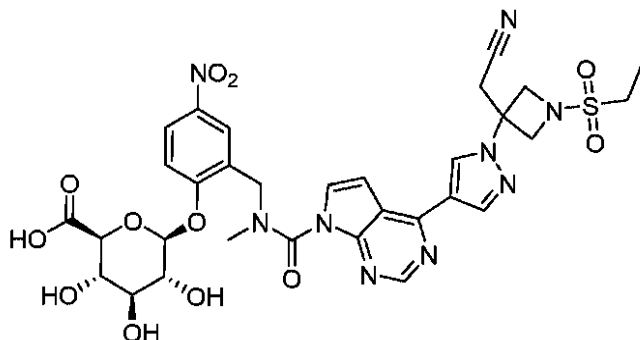
40

【 0 2 8 7 】

実施例 3 0

50

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - ((4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル) - 4 - ニトロフェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物III - 20) の調製
【化97】



10

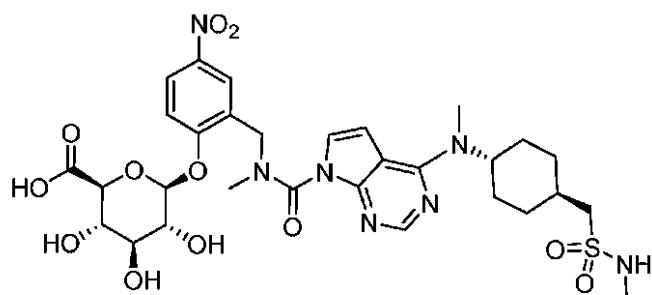
実施例29の手順に従って、ステップ29-3において4-ニトロフェニル4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

20

【0288】

実施例31

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - ((N - メチル - 4 - (メチル(1r, 4S) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル) - 4 - ニトロフェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物III - 21) の調製
【化98】



30

実施例29の手順に従って、ステップ29-3において4-ニトロフェニル4-(メチル(1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) - メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

40

【0289】

実施例32

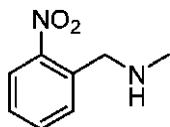
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - ((2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル)フェニル)カルバモイル)オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (式IV - 1) の調製

【0290】

ステップ32-1 - N - メチル - 1 - (2 - ニトロフェニル)メタンアミンの調製

50

【化 9 9】



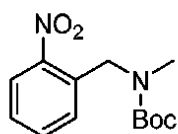
メタノール (200 mL) 中の 2 - ニトロベンズアルデヒド (10 g、66.23 mmol) の攪拌溶液に、メチルアミン (8.0 mL、メタノール中 33% 溶液) を添加した。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、次に 0℃ に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (1.26 g、33.11 mmol) を少しずつ添加し、反応混合物を静置して室温まで加温し、室温で 1 時間攪拌した。次に、反応を、氷水 (300 mL) およびメタノールでクエンチした。得られた混合物を、DCM (2 × 500 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (8.90 g、81%) を得た。

10

【0291】

ステップ 32 - 2 - tert - ブチルメチル (2 - ニトロベンジル) カルバメートの調製

【化 100】



20

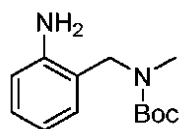
DCM (150 mL) 中の N - メチル - 1 - (2 - ニトロフェニル) メタンアミン (8.90 g、53.6 mmol) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (16.2 mL、160.8 mmol) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (29.34 g、134.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで加温し、室温で 16 時間攪拌した。次に、反応を水 (300 mL) でクエンチし、DCM (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 5% EtOAc)、標題化合物 (12.9 g、92%) を得た。

30

【0292】

ステップ 32 - 3 - tert - ブチル (2 - アミノベンジル) (メチル) カルバメートの調製

【化 101】



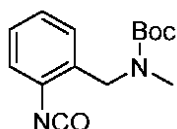
メタノール (200 mL) 中の tert - ブチルメチル (2 - ニトロベンジル) カルバメート (12.90 g、48.49 mmol) の攪拌溶液に、パラジウム担持炭素 (5.0 g) を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下で室温において 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を、珪藻土パッドを通して濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (10.60 g、93%) を淡黄色油状物として得た。

40

【0293】

ステップ 32 - 4 - tert - ブチル (2 - イソシアナトベンジル) (メチル) カルバメートの調製

【化 1 0 2】



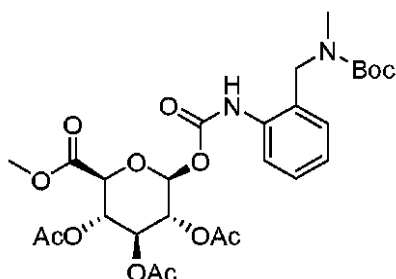
トルエン (100 mL) 中の tert - ブチル (2 - アミノベンジル) (メチル) カルバメート (5.0 g、11.01 mmol) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (8.90 mL、63.56 mmol) およびトリホスゲン (2.5 g、8.47 mmol) を不活性雰囲気下でゆっくり添加した。得られた反応混合物を 80 に加熱し、その温度で 3 時間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (6.0 g) を得、それをさらなる精製なしに使用した。

10

【0 2 9 4】

ステップ 3 2 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 1 0 3】



20

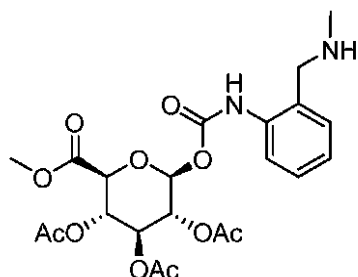
トルエン (150 mL) 中の tert - ブチル (2 - イソシアナトベンジル) (メチル) カルバメート (5.0 g、19.08 mmol) および (3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (4.80 g、14.5 mmol) の撹拌溶液に、トリエチルアミン (2.04 mL、14.5 mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 45% EtOAc)、標題化合物 (6.20 g、54%) を白色の固体として得た。

30

【0 2 9 5】

ステップ 3 2 - 6 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 1 0 4】



40

DCM (50 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (2.0 g、3.36 mmol) の氷冷溶液に、TFA (29.6 mL

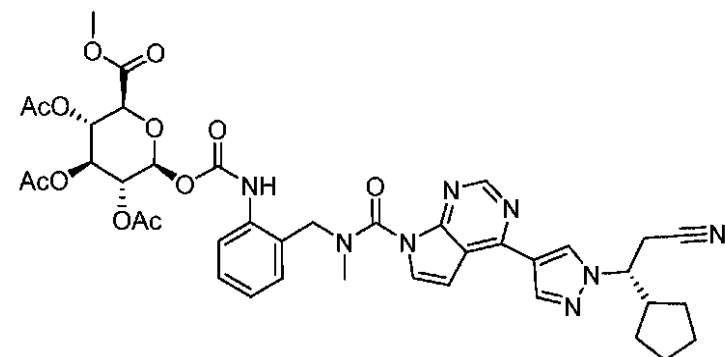
50

）をゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して、標題化合物（1.20 g、58%）を TFA 塩として得た。

【0296】

ステップ 32-7 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化105】



10

DCM (25 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((2 - ((メチルアミノ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.0 g、2.0 mmol) の攪拌溶液に、DCM (25 mL) 中の 4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート (2.00 mmol) の溶液をゆっくり添加する。その後、反応混合物を 0 に冷却し、DIPEA (3.2 g、24.0 mmol) を滴下添加する。溶液を 0 で 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮する。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得る。

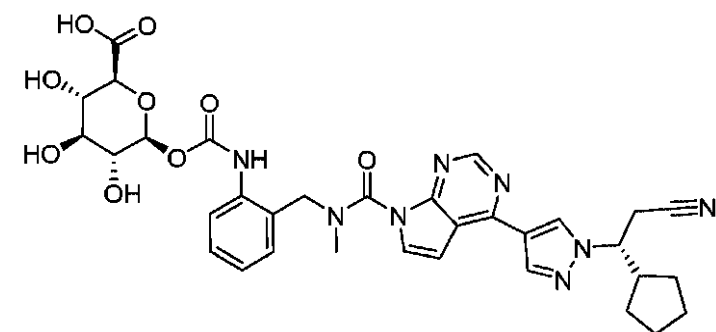
20

【0297】

ステップ 32-8 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 IV-1) の調製

30

【化106】



40

メタノール (12.73 mL) および水 (4.1 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((2 - ((4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (

50

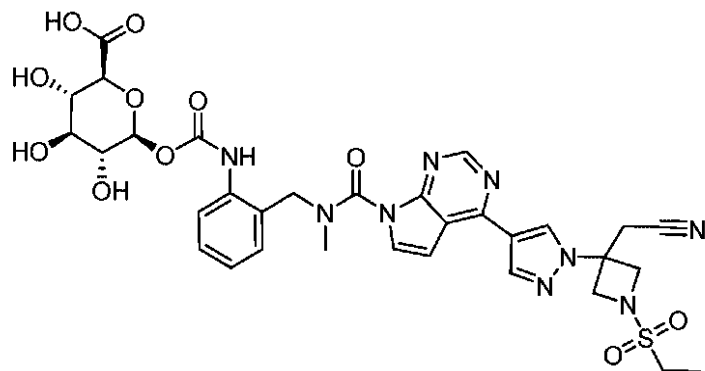
0.5 mmol) の氷冷溶液に、DIPEA (2.1 mL) を添加する。反応混合物を室温まで加温し、室温で16時間撹拌する。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の残留物をRP-HPLCによって精製して、標題化合物を得た。

【0298】

実施例33

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((2 - ((4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル)フェニル)カルバモイル)オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物IV - 2) の調製

【化107】



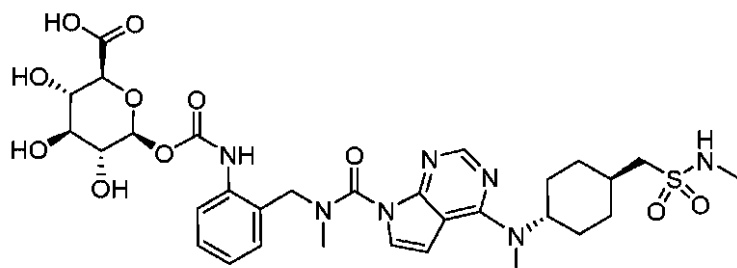
実施例32の手順に従って、ステップ32-7において4-ニトロフェニル4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

【0299】

実施例34

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((2 - ((N - メチル - 4 - (メチル(1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)メチル)フェニル)カルバモイル)オキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物IV - 3) の調製

【化108】



実施例32の手順に従って、ステップ32-7において4-ニトロフェニル4-(メチル(1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) - メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

【0300】

実施例35

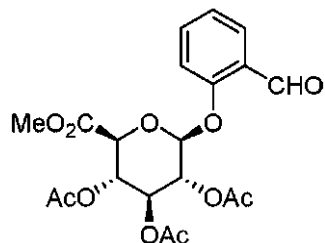
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - ((((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル

- 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カ
ルバモイル) オキシ) メチル) フェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ
- 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 V - 1) の調製

【 0 3 0 1 】

ステップ 3 5 - 1 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - ホルミルフェノ
キシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイ
ルトリアセテートの調製

【 化 1 0 9 】



10

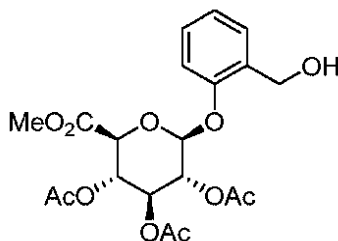
A C N (1 0 0 m L) 中の 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1 . 6 5 g 、 1 3 . 5 1
m m o l) の氷冷溶液に、酸化銀 (I) (3 . 1 0 g 、 1 3 . 3 7 m m o l) を添加した
後、最小量の A C N 中の (2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - ブロモ - 6 - (メトキ
シカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (5
. 0 g 、 1 2 . 2 5 m m o l) の溶液をゆっくり添加した。得られた溶液を、室温で 1 6
時間攪拌し、次にそれを、珪藻土パッドを通して濾過し、E t O A c で洗浄した。濾液を
減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサ
ン中 2 0 % E t O A c) 、標題化合物 (3 . 4 g 、 6 2 %) を灰白色の固体として得た。

20

【 0 3 0 2 】

ステップ 3 5 - 2 - (2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 2 - (2 - (ヒドロキシメ
チル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4
, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【 化 1 1 0 】



30

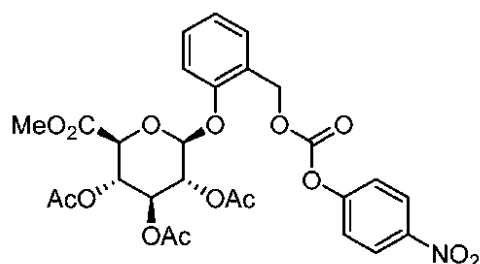
I P A およびクロロホルムの 3 : 7 混合物 (1 5 0 m L) 中の (2 S , 3 R , 4 S , 5
S , 6 S) - 2 - (2 - ホルミルフェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒド
ロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテート (1 . 0 g 、 2 . 2 m m o l)
およびシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、6 . 6 g) の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナ
トリウム (2 4 9 m g 、 6 . 6 m m o l) をゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 2 時
間攪拌し、次に氷冷水 (2 5 0 m L) でクエンチし、焼結ガラス漏斗を通して濾過した。
二相溶液の層を分離し、水層を D C M (3 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を
硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて標題化合物 (1 . 0 g 、 9 9 %
) を得、それをさらなる精製なしに使用した。

40

【 0 3 0 3 】

ステップ 3 5 - 3 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル)
- 6 - (2 - (((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) フェノキ
シ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 1 1 1】



DCM (50 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1.0 g、2.2 mmol) およびトリエチルアミン (1.26 mL、9.0 mmol) の攪拌溶液に、最小量の DCM 中の p - ニトロフェニルクロロホルメート (549 mg、2.7 mmol) の溶液をゆっくり添加し、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン中 40% EtOAc)、標題化合物 (850 mg、57%) を得た。

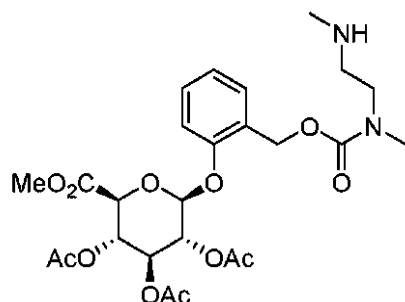
10

【0304】

ステップ 35 - 4 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((メチル(2 - (メチルアミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

20

【化 1 1 2】



30

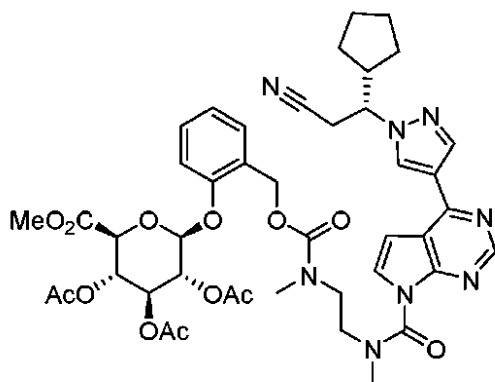
DCM (50 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)メチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (700 mg、1.15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.48 mL、3.4 mmol) および N, N - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.618 mL、5.75 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して (4% メタノール - DCM)、標題化合物 (450 mg、69%) を得た。

40

【0305】

ステップ 35 - 5 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (2 - ((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

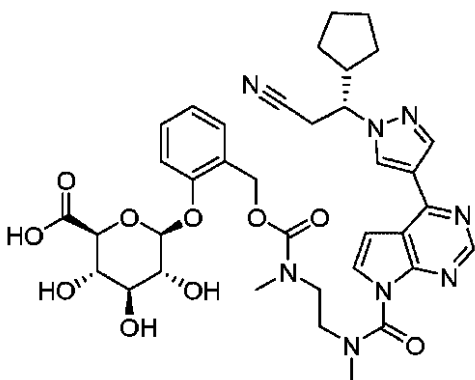
10



20

ステップ 3 5 - 6 - (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (2 - (((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 V - 1) の調製

30

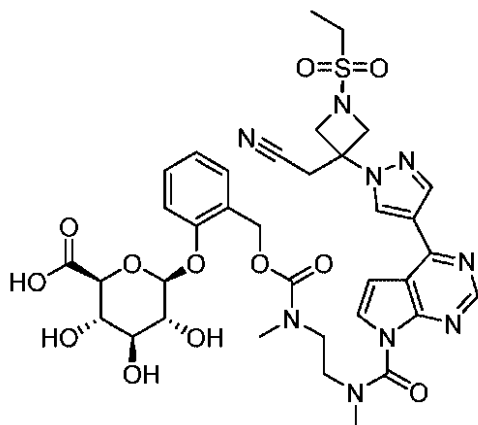


40

50

实施例 3 6

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - ((2 - (4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 V - 2) の調製
【化 1 1 5】



10

実施例 35 の手順に従って、ステップ 35 - 5において 4 - ニトロフェニル 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

20

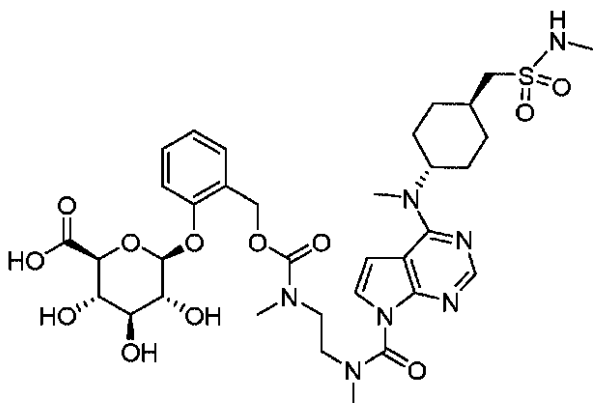
【0308】

実施例 37

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (2 - ((メチル(2 - (N - メチル - 4 - (メチル(1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル)メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェノキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物 V - 3) の調製

【化 1 1 6】

30



40

実施例 35 の手順に従って、ステップ 35 - 5において 4 - ニトロフェニル 4 - (メチル(1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) - メチル)シクロヘキシル)アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

【0309】

実施例 38

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - ((2 - ((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル)

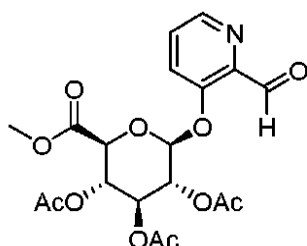
50

カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(化合物V-4)の調製

【0310】

ステップ38-1 - (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((2-ホルミルピリジン-3-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテートの調製

【化117】



10

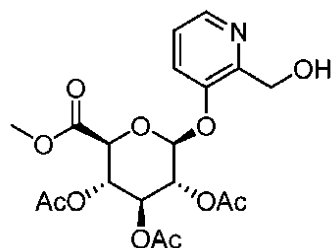
火災乾燥したフラスコに、トルエン中の3-ヒドロキシピコリンアルデヒド(2.5g、20.32mmol)、炭酸銀(I)(11.2g、40.65mmol)および(2R,3R,4S,5S,6S)-2-ブromo-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(12.1g、30.49mmol)を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を80℃に加熱し、その温度で16時間攪拌した。次に、溶液を、珪藻土パッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して(40% EtOAc:ヘキサン)、標題化合物(4.8g、54%)を得た。

20

【0311】

ステップ38-2 - (2S,3R,4S,5S,6S)-2-((2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテートの調製

【化118】



30

IPAおよびクロロホルムの3:7混合物(200mL)中の(2S,3R,4S,5S,6S)-2-((2-ホルミルピリジン-3-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート(4.8g、10.92mmol)およびシリカゲル(4.8g、100~200メッシュ)の氷冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.10g、29.49mmol)を5分間にわたって添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次に氷水(50mL)を添加して、反応をクエンチした。混合物を濾過し、濾液をEtOAc(3×150mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、エタノールから再結晶させ、標題化合物(3.4g、71%)を灰白色の固体として得た。

40

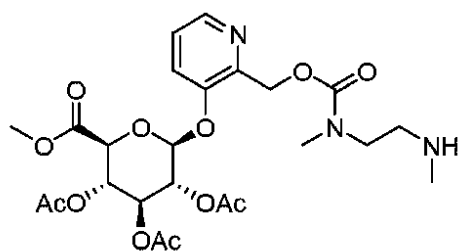
【0312】

ステップ38-3 - (2S,3S,4S,5R,6S)-2-(メトキシカルボニル)-6-((2-((メチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリ

50

イルトリアセテートの調製

【化 1 1 9】



10

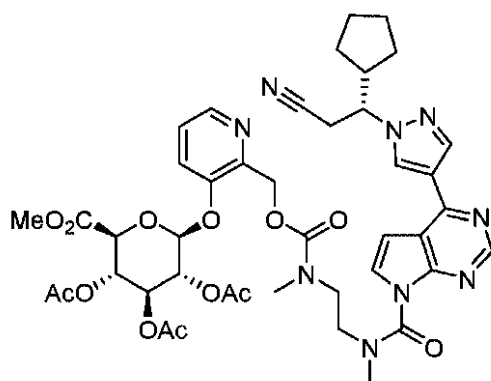
DCM (4.53 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((2 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.20 g、0.45 mmol) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.11 g、0.68 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。N, N' - ジメチルエチレンジアミン (0.39 mL、3.62 mmol) を添加し、溶液を室温で 1 時間撹拌した (撹拌し終えた時点で、LC/MS によって生成物の形成が示された)。溶液を DCM で希釈し、水および飽和ブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得、それを、さらなる精製なしに使用した。

20

【0313】

ステップ 38 - 4 - (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((2 - (((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド)エチル) (メチル)カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートの調製

【化 1 2 0】



30

DCM (4.50 mL) に溶解させた (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - ((2 - (((メチル (2 - (メチルアミノ)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (0.25 g、0.45 mmol) の溶液に、4 - ニトロフェニル (R) - 4 - (1 - (2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート (0.45 mmol) を一度に添加する。反応混合物を室温で 12 時間撹拌し、次に減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。

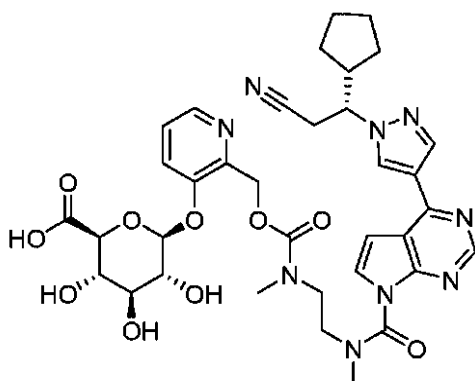
40

【0314】

ステップ 38 - 5 - (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - ((2 - ((((2 - (4 - (1 - ((R) - 2 - シアノ - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - ピラゾール -

50

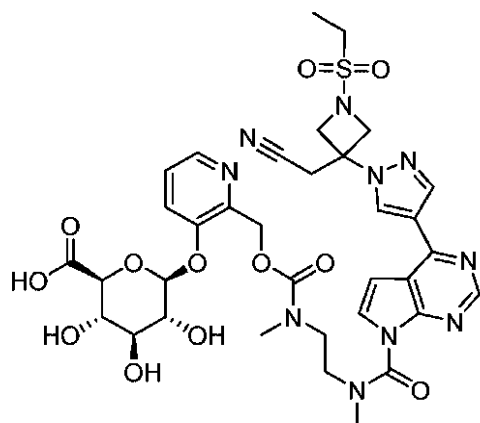
10



20

实施例 39

30



40

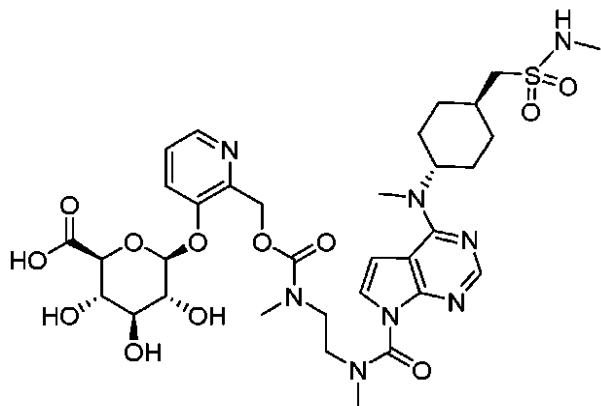
50

【0316】

実施例40

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ((2 - (((メチル (2 - (N - メチル - 4 - (メチル ((1r, 4r) - 4 - ((N - メチルスルファモイル) メチル) シクロヘキシル) アミノ) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - カルボキサミド) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (化合物V - 6) の調製

【化123】



10

20

実施例38の手順に従って、ステップ38-4において4-ニトロフェニル4-(メチル((1r, 4r)-4-(N-メチルスルファモイル)-メチル)シクロヘキシル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製する。

【0317】

実施例41

ラット結腸糞便ホモジネート安定性アッセイ

本発明の化合物は、 α -グルクロニダーゼ酵素によって切断されて、JAK阻害剤(例えば、ルキソリチニブ、パリシチニブまたはオクラシチニブ)を放出すると予測されるグルクロニドプロドラッグ部分を含有する。このアッセイの目的は、ラット結腸糞便における、 α -グルクロニダーゼの存在下での本発明の化合物の半減期を決定することであった。

30

【0318】

無処置の雄性Sprague Dawleyラット(約300g)を心臓穿刺全採血によって犠牲にした後、結腸を結紮し、嫌気性チャンバ(AS-580、Anaerobe Systems)に取り出した。チャンバ内で糞便内容物を取り出し、リン酸緩衝液で1:10希釈し(リン酸緩衝液9mLに対して糞便内容物1グラム)、得られた混合物を、携帯型Omni Tissue Masterを使用してホモジナイズした。糞便ホモジネートを、2000gで10分間遠心分離して、バルク材料を除去し、上清を除去し、インキュベーションのために使用した。

40

【0319】

試験化合物およびスルファサラジン(対照)のDMSO原液(10mM)を調製した。スルファサラジンを陽性対照として使用して、糞便上清ホモジネートの実行可能性を確認した(例えば、Azad Khanら、Clinical Science(1983年)64巻、349~354頁を参照されたい)。糞便試料におけるスルファサラジンのin vitro半減期($T^{1/2}$)が30分未満である場合、糞便試料は、実行可能であり、真の嫌気条件下にあるとみなした。しかし、スルファサラジンの $T^{1/2}$ が30分を超える場合、糞便試料は、典型的には酸素で汚染されており、実行可能でなかった。各アッセイの最終的な基質濃度は10 μ Mであった。反応を、希釈試験化合物原液の5 μ Lアリコート、ラット糞便上清ホモジネート300 μ Lに添加することによって開始させた。反応開始から0、15、5

50

0、85および120分後に、50 μ L アリコートを取り出し、アセトニトリル200 μ Lと3%ギ酸および内部標準の混合物に添加した。すべての試料を、2000 gで10分間遠心分離し、その後、上清50 μ Lを、LC-MS系による分析のために水150 μ L中に入れて希釈した。試験化合物の *in vitro* 半減期 ($T^{1/2}$) は、以下の、 $T^{1/2} = 0.693 / \text{排出速度定数}$ 、に従って算出した。本発明の様々な代表的な化合物のデータを、表41-1に示す。

【表41-1】

表 41-1

化合物番号 (JAK 阻害剤)	$T^{1/2}$ (分)	完全な変換のための時間(分) (JAK 阻害剤が 10 μ M に達するまでの時間)
VII-1 (ルキシリチニブ)	<5	120
VII-2 (バリシチニブ)	<5	100
VII-3 (オクラシチニブ)	<5	105

10

【0320】

表41-1のデータによって、このアッセイで試験した本発明の化合物のすべてが、ラット結腸糞便ホモジネートの存在下で約5分未満の半減期を有していたことが実証されている。このデータは、このような化合物が、約100~120分内で完全に切断されたことも示している。

20

【0321】

実施例42

マウスアッセイにおける経口薬物動態

本発明の化合物は、 α -グルクロニダーゼ酵素によって切断されると、JAK阻害剤(例えば、ルキシリチニブ、バリシチニブまたはオクラシチニブ)を放出する。このアッセイの目的は、マウスにおける本発明の化合物の経口投薬後の結腸組織および血漿におけるJAK阻害剤曝露(AUC_{0-6h})を決定することであった。

【0322】

雄性Balb/cマウス($n=2$ /時点)は、単回のPO強制経口用量(5% DMSOおよび1% HPMCの1:20混合物中5 mg/kg)の試験化合物を与えられた。投薬から0.5、2、6および24時間後に、マウスを心臓穿刺全採血によって犠牲にし、血液試料を採取し、フッ化ナトリウムを含有する試料管(Microtainer、Becton、Dickinson and Company)中に入れ、次に氷上に置いた。血漿を、およそ12,000 rpmで4分にて4分間遠心分離することによって得た(Eppendorf遠心分離機、5804R)。

30

【0323】

結腸を失血マウスから取り出し、結腸糞便内容物を静かに除去した。結腸を生理食塩水で洗い流し、軽く水を切って乾燥させた。次に、結腸を、3倍の体積の滅菌水中、組織ホモジナイザー(Precellysホモジナイザー、Bertin Instruments)を使用しておよそ4分でホモジナイズした。すべての試料を、後の生物分析のために-80°Cで保存した。

40

【0324】

各試料におけるJAK阻害剤(例えば、ルキシリチニブ、バリシチニブまたはオクラシチニブ)濃度を、以下の通り決定した。血漿および結腸ホモジネート試料をボルテックスし、50 μ L アリコートのラット血漿と合わせ、内部標準を含有するACN200 μ Lを用いて抽出し、LC-MSによって内部標準に対して定量化した。濃度曲線下面積(AUC_{0-6h})を、血漿および結腸の試験化合物および遊離JAK阻害剤について算出した。結腸へのJAK阻害剤の局所送達の適切性を評価するためのキーパラメータは、JAK

50

阻害剤の結腸対血漿 AUC 比であった。本発明の様々な代表的な化合物のデータを、表 4 2 - 1 に示す。

【表 4 2 - 1】

表 42-1

化合物番号 (JAK 阻害剤)	血漿 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$)	結腸 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{g}$)	結腸/血漿 AUC 比
VII-1 (ルキシソリチニブ)	0.217	7.4	34
VII-2 (バリシチニブ)	0.117	17.3	148
VII-3 (オクラシチニブ)	0.141	13.5	96

10

【 0 3 2 5 】

表 4 2 - 1 のデータによって、本発明の化合物をマウスに経口投与した後の JAK 阻害剤曝露 ($\text{AUC}_{0 \sim 6 \text{ h r}}$) が、血漿と比較して結腸組織において著しくより高かったことが実証されている。

【 0 3 2 6 】

本発明を、その具体的な態様または実施形態を参照しながら記載してきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更がなされ得ること、または均等物を代わりに用いることができることが、当業者によって理解される。さらに、適用できる特許制定法および規則によって許容される程度まで、本明細書に引用されているあらゆる刊行物、特許および特許出願は、それぞれの文書が参照によって本明細書に個々に組み込まれているのと同程度に、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/033818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07H15/26 A61K31/519 A61P1/04
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)

C07D C07H

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.
Y	US 2011/086810 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 14 April 2011 (2011-04-14) Method A8, page 33; pages 9-10, paragraph 112 -----	1-72
Y	PAPOT S ET AL: "Design of selectively activated anticancer prodrugs: Elimination and cyclization strategies", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY. ANTI-CANCER AG, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 2, no. 2, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 155-185, XP008087699, ISSN: 1568-0118, DOI: 10.2174/1568011023354173 figures 4,6,7,12,25,50,54 ----- -/-	1-5,7,8, 34-72

☒ 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

9 July 2018

Date of mailing of the international search report

09/08/2018

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

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/033818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANGENAULT S ET AL: "Cancer chemotherapy: A SN-38 (7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin) glucuronide prodrug for treatment by a PMT (Prodrug monoTherapy) strategy", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 5, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 947-950, XP003014153, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(02)01080-6 scheme 3	1,6, 14-24, 61-72
Y	FRÉDÉRIC SCHMIDT ET AL: "In vitro fluorine-19 nuclear magnetic resonance study of the liberation of antitumor nitrogen mustard from prodrugs", ROYAL CHEMICAL SOCIETY. JOURNAL. PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 10, 10 May 2002 (2002-05-10), pages 1302-1308, XP055490799, GB ISSN: 1472-7781, DOI: 10.1039/b111549a scheme 4	1,6, 14-24, 61-72
Y	TRANOY-OPALINSKI ISABELLE ET AL: "[beta]-Glucuronidase-responsive prodrugs for selective cancer chemotherapy: An up", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 74, 11 January 2014 (2014-01-11), pages 302-313, XP028623296, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2013.12.045 figure 3	6,25-33
Y	CN 106 496 233 A (UNIV SOUTHEAST) 15 March 2017 (2017-03-15) the whole document	1-72
A	WO 93/22334 A1 (STANFORD RES INST INT [US]; FRIEND DAVID R [US]; FEDORAK RICHARD N [CA]) 11 November 1993 (1993-11-11) the whole document	1-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/033818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011086810	A1	14-04-2011	AU 2010303245 A1 10-05-2012 CA 2777114 A1 14-04-2011 CN 102596960 A 18-07-2012 CN 105541847 A 04-05-2016 EA 201200565 A1 28-09-2012 EP 2486041 A1 15-08-2012 ES 2435491 T3 19-12-2013 HK 1174899 A1 14-02-2014 JP 5946768 B2 06-07-2016 JP 6251232 B2 20-12-2017 JP 2013507390 A 04-03-2013 JP 2016056183 A 21-04-2016 JP 2017226695 A 28-12-2017 KR 20120102604 A 18-09-2012 KR 20170098334 A 29-08-2017 PT 2486041 E 14-11-2013 US 2011086810 A1 14-04-2011 US 2013345157 A1 26-12-2013 US 2014378400 A1 25-12-2014 WO 2011044481 A1 14-04-2011
-----	-----	-----	-----
CN 106496233	A	15-03-2017	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 9322334	A1	11-11-1993	NONE
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ロング, ダニエル ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 3 1, サンフランシスコ, サンビュー ドライブ 1 0

(72)発明者 ウィルトン, ドナ エー. エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サンフランシスコ, フェア オークス ストリート 1 8 1

(72)発明者 ルー, マンディー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 1, サン ノゼ, イムウォル コート 2 1 1 9

(72)発明者 ハドソン, ライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 9, サン ノゼ, ウォルブルック ドライブ 1 4 5 4

(72)発明者 ブラシル, パトリック ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 1, レッドウッド シティ, シャンタル ウェイ 1 2 1 5

F ターム(参考) 4C057 AA17 AA18 BB02 DD01 JJ55

4C076 AA95 CC04 CC16 DD69 EE59 FF67

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 NA06 NA13 NA15

ZA66 ZB11 ZC20