

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-510504
(P2024-510504A)

(43)公表日 令和6年3月7日(2024.3.7)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10		4 C 0 7 2
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/506(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1	
A 6 1 K	31/549(2006.01)	A 6 1 K	31/506		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全339頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-557370(P2023-557370)			(71)出願人	000002934
(86)(22)出願日	令和4年3月16日(2022.3.16)				武田薬品工業株式会社
(85)翻訳文提出日	令和5年11月14日(2023.11.14)				大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86)国際出願番号	PCT/US2022/020527			(74)代理人	100114775
(87)国際公開番号	WO2022/197789				弁理士 高岡 亮一
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)			(74)代理人	100121511
(31)優先権主張番号	63/162,483				弁理士 小田 直
(32)優先日	令和3年3月17日(2021.3.17)			(74)代理人	100202751
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 岩堀 明代
(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,最終頁に続く			(74)代理人	100208580
					弁理士 三好 玲奈
				(74)代理人	100191086
					弁理士 高橋 香元
				(72)発明者	バパイオアンヌー, ニコラス
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血漿カリクレインの多環式インヒビター

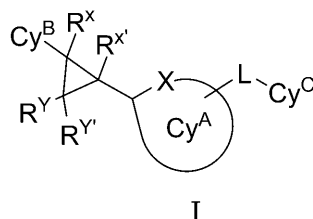
(57)【要約】
本発明は、血漿カリクレインのインヒビターとして有用であり、血漿カリクレインのインヒビターの望ましい特徴を示す、化合物及びその組成物を提供する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩

〔式中：

Cy^Aは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する10～14員の三環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を有する8～14員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を有する10～15員の飽和もしくは部分不飽和の三環式ヘテロシクリルであり、ここで、Cy^Aは、0～6個の-R^A基で置換されており；

20

各R^Aは、オキソ、ハロゲン、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、あるいはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する6～12員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

30

各Rは、独立して、水素、あるいはC₁～6脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であり；

Xは、-N=または-NR-であり、ここでXは、シクロプロピル環に結合したCy^Aの環原子に隣接しており；

各R^Y及びR^{Y'}は、水素、ハロゲン、及び任意に置換されたC₁～6脂肪族基から独立して選択され；

40

各R^X及びR^{X'}は、水素、ハロゲン、またはCNから独立して選択され；

Cy^Bは、フェニル、8～10員の二環式アリール、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、もしくは酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員のヘテロアリールから選択される（ここで、Cy^Bは、0～5個の-R^B基で置換されている）；

または

Cy^B及びR^Xは、それらに介在する原子とともに、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する6～12員のスピロ環式環系を形成しており、ここで、Cy^B及びR^Xによって形成された環（複数可）は、0～4個の-R^B基で置換されていてもよく；

50

各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

L は、任意に置換された $C_1 \sim 3$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ で置き換えられている）であるか；または L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5～6 員の飽和もしくは部分不飽和のヘテロシクレンであり；

各 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR$ 、または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択され；

Cy^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されており；

各 L^C は、共有結合、または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

各 Cy^D は、3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリール、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、架橋ビシクル (bicyclic)、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 Cy^D は 0～4 個の L^D-R^D 基で置換されており；

各 L^D は、共有結合、または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^D は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される】。

【請求項 2】

Cy^A が、

10

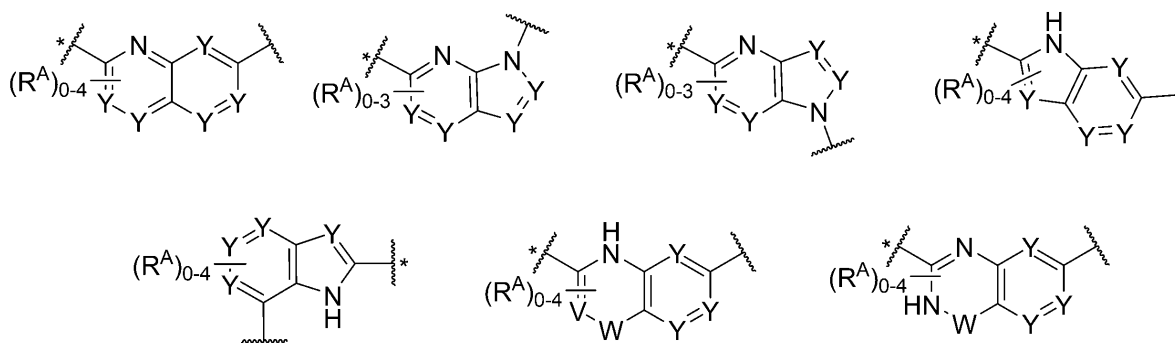
20

30

40

50

【化 2】



10

からなる群から選択され、

式中：

各 Y が、 $=C(H)-$ または $=N-$ から独立して選択され；

W が、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され；

V が、 $=CH-$ または $=N-$ から選択され；

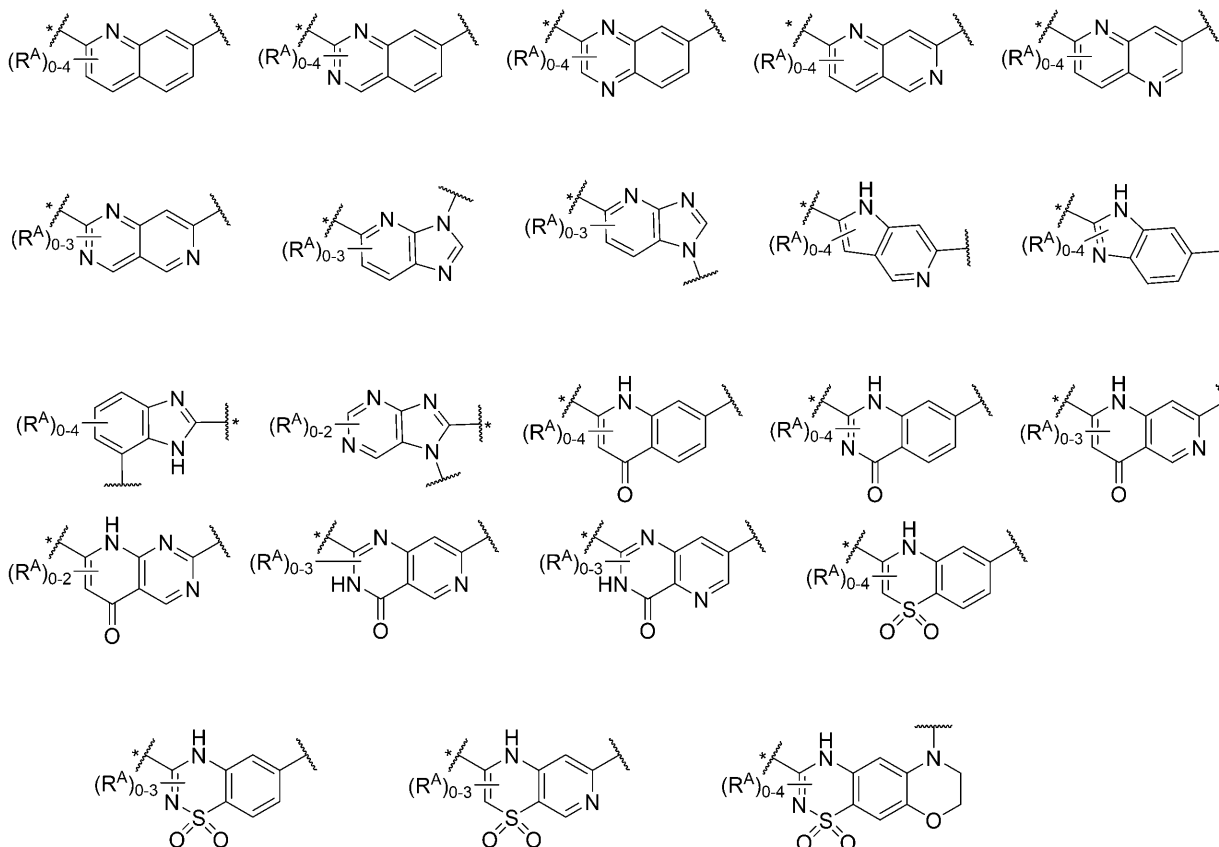
* が、シクロプロピル環への結合点を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 3】

20

C y ^Aが、



30

40

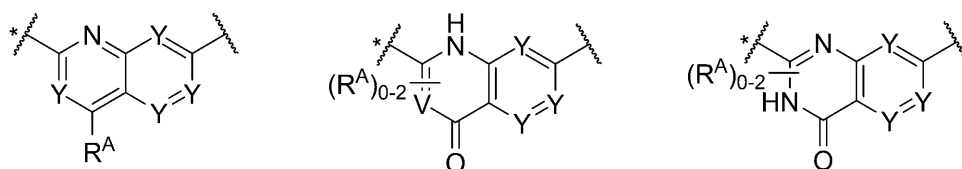
からなる群から選択され、式中、* が、シクロプロピル環への結合点を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

C y ^Aが、

50

【化 4】



10

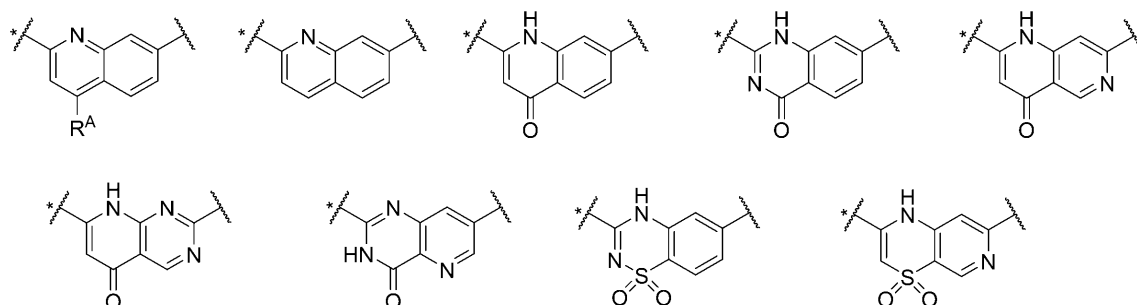
からなる群から選択され、式中：

*が、シクロプロピル環への結合点を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

C y ^A が、

【化 5】



20

からなる群から選択され、式中、*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

各 R ^A が、オキソ、ハロゲン、-CN、-N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、あるいは C₁～6 脂肪族、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

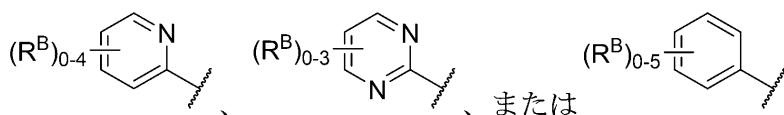
【請求項 7】

C y ^B が、フェニル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択され、ここで、C y ^B が、0～4 個の -R ^B 基で置換されている、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

C y ^B が、

【化 6】



40

である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R ^B が、ハロゲンまたは任意に置換された C₁～6 脂肪族から独立して選択される、

50

【請求項 10】

【請求項 1 1】

【請求項 1 2】

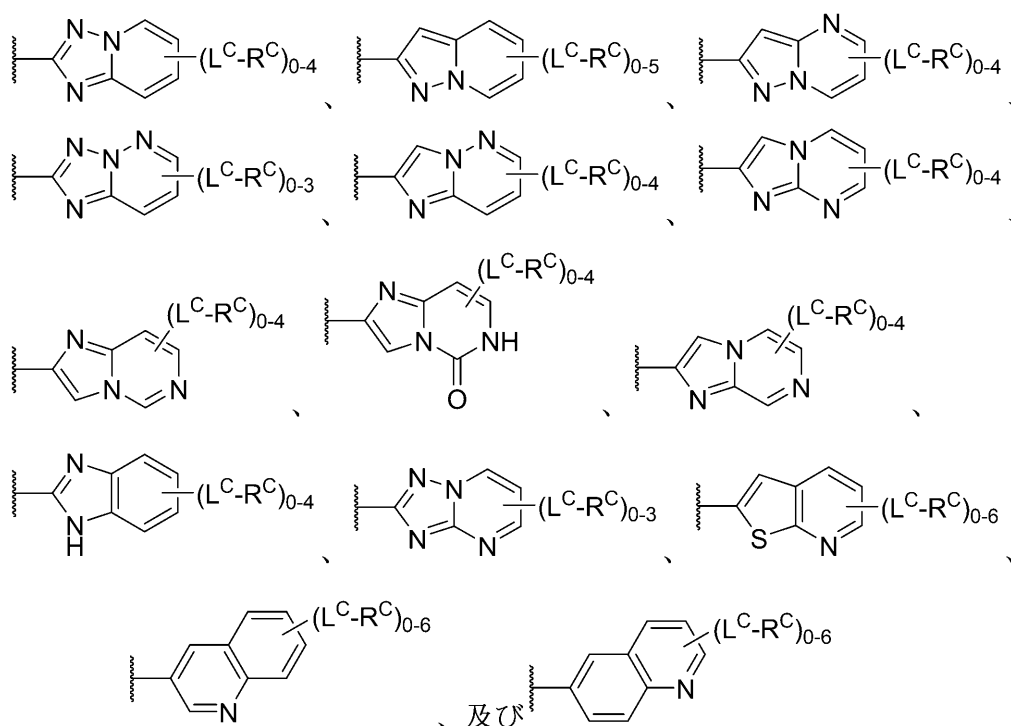
10

【請求項 13】

【請求項 14】

$C \vee C$ が、

【化 7】



20

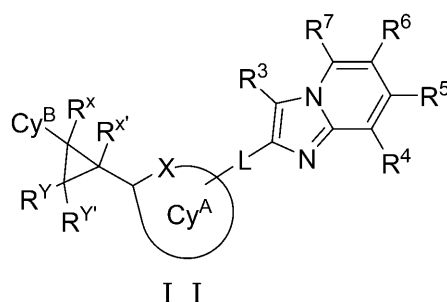
30

からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

前記化合物が、式ⅠⅠ：

【化 8】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、各 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々が、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択され、ここで、各 L^C が、共有結合または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ または $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；各 R^C が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 17】

R^3 が、水素である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^4 が、水素または $-L^C-R^C$ から選択され、ここで、 L^C が、共有結合であり、 R^C が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 19】

R^5 が、水素である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^6 が、水素または L^C-R^C から選択され、ここで、 L^C が、共有結合であり、 R^C が、ハロゲン、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 、または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^7 が、水素である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

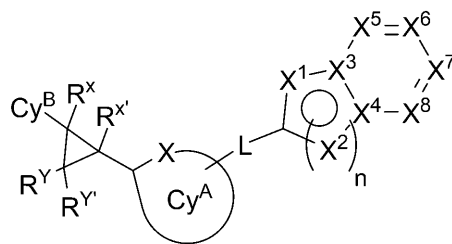
40

【請求項 22】

前記化合物が、式 I I I：

50

【化 9】



I I I

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 X^1 が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ であり；

各 X^2 が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

X^3 及び X^4 が、独立してNまたはCであり、ここで、 X^3 または X^4 のうちの少なくとも一方が、Cであり；

X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 の各々が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

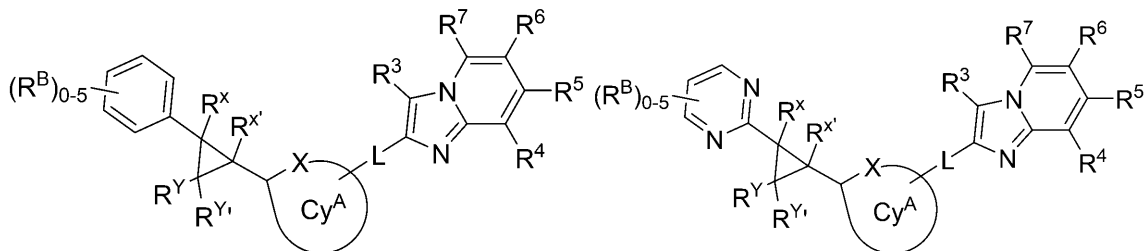
n が、1 または 2 である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

20

前記化合物が、式 I V - a、I V - b、または I V - c：

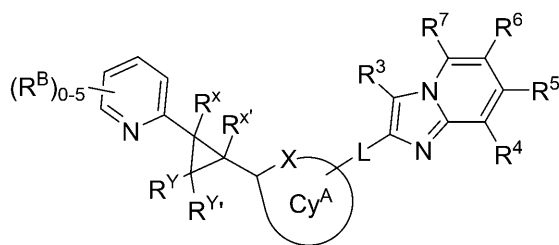
【化 10】



I V - a

I V - b

30



I V - c

40

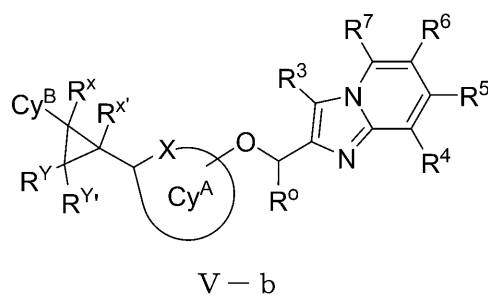
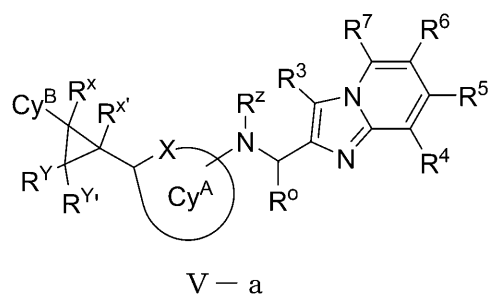
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

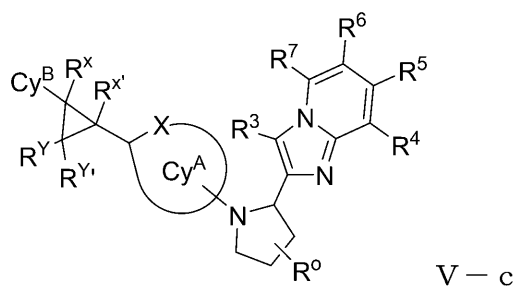
前記化合物が、式 V - a、V - b、または V - c：

50

【化 1 1】



10



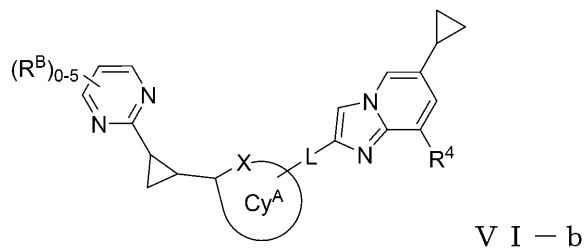
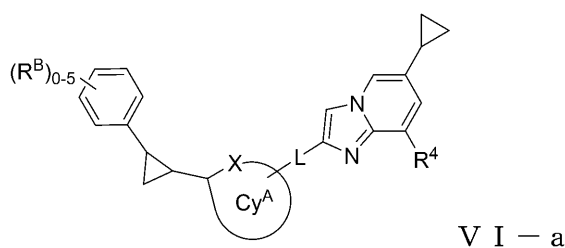
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

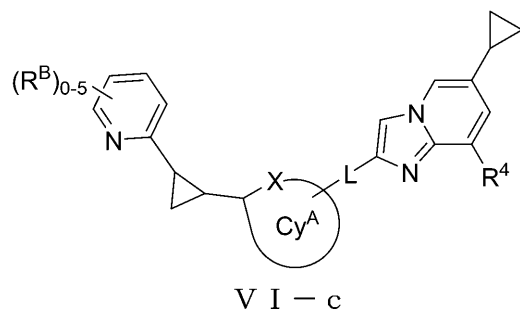
【請求項 2 5】

前記化合物が、式 V I - a、V I - b、または V I - c：

【化 1 2】



30



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

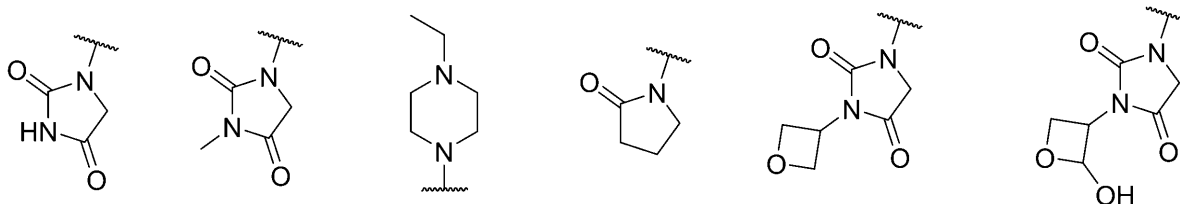
R^4 が、水素または $L^C - R^C$ であり、ここで、 L^C が共有結合であり、 R^C がハロゲンまたは Cy^D であり、 Cy^D が、窒素から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルであり、 Cy^D が、0 ~ 4 個の $-L^D - R^D$ 基で置換されている、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

Cy^D が、

50

【化 1 3】



から選択される環である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 27】

前記化合物が、表 A から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 29】

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を使用して、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を処置する方法。

【請求項 30】

前記疾患または障害が、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫である、請求項 29 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年3月17日に出願された米国仮特許出願第 63 / 162, 483 号の利益を主張し、この仮特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

I. 背景技術

血漿カリクレイン (pKa) は、凝固因子 XIIa によってその触媒活性型に変換され、生得的な炎症反応及び内因性の血液凝固カスケードに寄与する、血液中のセリンプロテアーゼチモゲンである。インビボでこの経路の活性化を引き起こすメカニズムには、活性化血小板から放出されるポリリン酸との相互作用、及び pKa の主要な生理学的インヒビターである C1 インヒビター (C1-INH) の欠損が含まれる。pKa が媒介する高分子量キニノーゲンの切断により、強力な血管拡張性かつ炎症誘発性ノナペプチドであるブラジキニン (BK) が生成され、これによりブラジキニン 2 受容体が活性化される。その後のカルボキシペプチダーゼによる BK の切断により、des-Arg⁹-BK が生成され、これにより B1 受容体が活性化される。B1 受容体と B2 受容体は両方とも、血管、グリア、及び神経の細胞型によって発現され、最も高いレベルの網膜発現が神経節細胞層ならびに内顆粒層及び外顆粒層で検出される。B1 及び B2 受容体の活性化は、血管拡張を引き起こし、血管透過性を増加させる。

30

40

【0003】

pKa は、手、足、顔、腹部、尿生殖路、及び喉頭を冒す有痛性の予測不可能な反復性の炎症の発作によって特徴付けられる常染色体優性疾患である遺伝性血管浮腫 (HAE) などの多数の障害にも関連付けられる。HAE の有病率は、不確定であるが、50,000 人当たり約 1 症例であると推定され、人種群間の公知の差はない。HAE は、血液中の pKa、ブラジキニン、及び他のセリンプロテアーゼを阻害する C1-INH レベルの欠損 (I 型) または機能不全 (II 型) によって引き起こされる。遺伝性血管浮腫 (HAE) を有する個体は、C1-INH を欠損しており、その結果、過剰なブラジキニンの生成を起こし、次に、このことが、有痛性、消耗性、かつ潜在的に致死性の腫脹発作を引き起

50

こす。処置されないままだと、H A E は、主に上気道閉塞により 40 % という高い死亡率をもたらし得る。

【発明の概要】

【0004】

II. 発明の概要

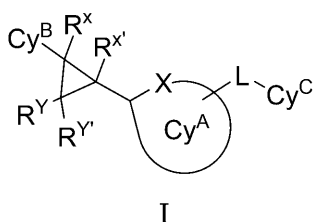
本開示は、血漿カリクレインに結合し、その活性を効率的に阻害する多数の化合物の開発に少なくとも部分的に基づく。したがって、血漿カリクレインを標的とするための、及び／または血漿カリクレインにより媒介される疾患及び障害を処置するための化合物及びその使用、新規中間体、ならびに本明細書に開示される化合物を調製するためのプロセスが、本明細書で提供される。本開示はまた、それらのいずれか1つを含む医薬組成物、及び処置（特にH A E などの自己免疫疾患の処置）のための本明細書の化合物または組成物の使用にも及ぶ。

10

【0005】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）：

【化1】



20

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、C y^A、X、C y^B、C y^C、L、R^x、R^{x'}、R^y、及びR^{y'}の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。ある種の実施形態では、本発明は、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される、式（I）～（V I - c）の化合物を提供する。

【0006】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）～（V I - c）の化合物の使用方法も提供する。

30

【0007】

有利には、本開示の化合物は、治療活性、ならびに治療薬として使用するのに適切なレベルのバイオアベイラビリティ及び／または適切な半減期を有する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

III. 発明を実施するための形態

A. 定義

本発明の化合物には、上記に一般的に記載されるもの、ならびに本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び化学種によって更に例示されるものが含まれる。本明細書で使用する場合、以下の定義が、特に示さない限り適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って識別される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの内容全体が参照により本明

40

50

細書に組み込まれる。

【0009】

本明細書において使用される略語は、化学及び生物学分野の範囲内でのそれらの通常の意味を有する。本明細書において記載される化学構造及び式は、化学分野において公知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0010】

本明細書で使用する場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、完全に飽和であるか、もしくは1個以上の不飽和単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐状）もしくは分岐状の、置換されたもしくは非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和であるか、もしくは1個以上の不飽和単位を含有する、単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素であるが、芳香族ではなく（本明細書において、「カルボシクリル」、「脂環式」、もしくは「シクロアルキル」とも称される）、分子の残部への単一の結合点を有するものを意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、更なる他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「カルボシクリル」もしくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和であるか、または1個以上の不飽和単位を含有する単環式 $C_3 \sim C_7$ 炭化水素であるが、芳香族ではなく、分子の残部への単一の結合点を有するものを指す。好適な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、置換されたまたは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、及びそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0011】

用語「ヘテロ原子」は、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）、または NR^+ （N置換されたピロリジニルにおけるような）を含む）を意味する。

【0012】

本明細書で使用する場合、用語「不飽和」は、部分が1個以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0013】

用語「アルキレン」は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、式中、 n は、正の整数であり、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換されたアルキレン鎖は、1個以上のメチレン基水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換された脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0014】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0015】

用語「アリール」は、合計5～10個の環員を有する単環式環系及び二環式環系であって、この系の少なくとも1個の環が芳香族であり、この系の各環が3～7個の環員を含有しているものを指す。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。いくつかの実施形態では、8～10員の二環式アリール基は、任意に置換されたナフチル環である。本発明のある種の実施形態では、「アリール」は、1個以上の置換基を有し得る芳香族環系を指し、これにはフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で 사용되는場合、用語「アリール」の範囲内には、芳香族環が、1個以上の非芳香族環に縮合している基、例えば、インダニル、フタリイミジル、ナフトイミジル（naphthimidyl）、フェナントリジニル、ま

たはテトラヒドロナフチルなども含まれる。

【0016】

用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー (heteroar-)」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有し、環状配置で共有される6、10、または14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基としては、限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー」には、芳香族複素環が、1個以上のアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環上にあるもの（または二価の縮合ヘテロアリーレン環系の場合、少なくとも1個のラジカルまたは結合点が芳香族複素環上にあるもの）も含まれる。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インドゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素環式芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれも任意に置換された環を含む。

10

20

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」は互換的に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1個以上、好ましくは1～4個の上記に定義したヘテロ原子を有する、安定した5～7員の単環式または7～10員の二環式複素環部分を指す。この文脈において、環原子に関して使用される場合、用語「窒素」には、置換された窒素が含まれる。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和の環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)、または⁺NR(N置換されたピロリジニルにおけるような)であり得る。

30

【0018】

複素環式環は、そのペンダント基に、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合され得、これは安定した構造をもたらし、環原子のいずれかは、任意に置換され得る。かかる飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられる。用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、及び「複素環式ラジカル」は、本明細書において互換的に使用され、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1個以上のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にあるものも含まれる。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルにより置換されたアルキル基であって、アルキル及びヘテロシクリル部分が独立して任意に置換されているものを指す。

40

【0019】

50

本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義されるアリールまたはヘテロアリール部分が含まれることを意図しない。

【0020】

本明細書で使用する場合、かつ特に明記しない限り、接尾辞「-エン」は、二価の基を記述するために使用される。したがって、上記の用語のいずれも、その部分の二価のバージョンを記述するために接尾辞「-エン」で修飾され得る。例えば、二価炭素環は「カルボシクリレン」であり、二価アリール環は「アリーレン」であり、二価ベンゼン環は「フェニレン」であり、二価ヘテロ環は「ヘテロシクリレン」であり、二価ヘテロアリール環は「ヘテロアリーレン」であり、二価アルキル鎖は「アルキレン」であり、二価アルケニル鎖は「アルケニレン」であり、二価アルキニル鎖は「アルキニレン」である、などである。

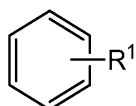
10

【0021】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、明記される場合、「任意に置換された」部分を含有し得る。一般に、用語「任意に」の後であるかどうかにかかわらず、用語「置換された」は、指定された部分の1個以上の水素が、好適な置換基で置き換えられていることを意味する。「置換された」は、構造から明白であるかまたは暗に示される1個以上の水素に適用される（例えば、

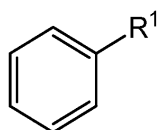
20

【化2】



は、少なくとも

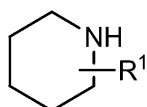
【化3】



30

を指し、

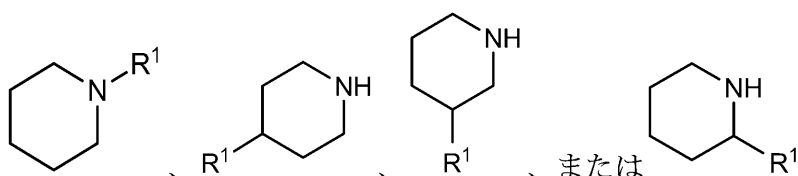
【化4】



40

は、少なくとも

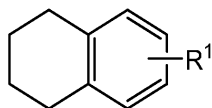
【化5】



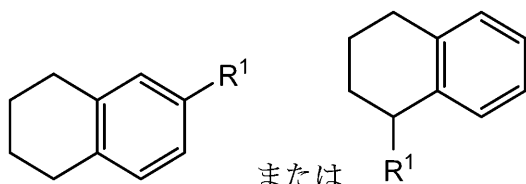
を指す)。加えて、多環式環系では、特に示さない限り、置換基は任意の個々の環上の水

50

素から置き換わることができる（例えば、
【化 6】



は、少なくとも
【化 7】



を指す）。特に示さない限り、「任意に置換された」基は、当該基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、指定された基から選択される2個以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同一であっても、または異なってもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した、または化学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定した」は、本明細書で使用する場合、化合物であって、それらの生成、検出、ならびにある種の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書に開示される1つ以上の目的のためのそれらの使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0022】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状もしくは分岐状アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状もしくは分岐状アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、式中、各 R°

は、以下に定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6 員のヘテロアリール環)、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、2 個の R° の独立した出現は、それらに介在する原子 (複数可) とともに、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または二環式環を形成し、これは以下に定義されるように置換されていてもよい。

【0023】

R° 上の好適な一価置換基 (または R° が 2 個独立して出現することにより、それらに介在する原子とともに形成された環) は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_1 \sim 4 \text{ 直鎖状もしくは分岐状アルキレン})C(O)OR^\bullet$ 、または $-SSR^\bullet$ であり、式中、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合は 1 個以上のハロゲンのみで置換されており、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0024】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^\#_2$ 、 $=NNHC(O)R^\#$ 、 $=NNHC(O)OR^\#$ 、 $=NNHS(O)_2R^\#$ 、 $=NR^\#$ 、 $=NOR^\#$ 、 $-O(C(R^\#_2))_{2 \sim 3}O-$ 、または $-S(C(R^\#_2))_{2 \sim 3}S-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 $R^\#$ は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の近接する置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基としては、 $-O(CR^\#_2)_{2 \sim 3}O-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 $R^\#$ は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。

【0025】

$R^\#$ の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、式中、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合は 1 個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0026】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ、式中、各 R^+ は、独立して、水素、以下で定義されるように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OP$

h、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、2個のR[†]の独立した出現は、それらに介在する原子（複数可）とともに、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の3～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または二環式環を形成する。

【0027】

R[†]の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、-R[●]、-（ハロR[●]）、-OH、-OR[●]、-O（ハロR[●]）、-CN、-C（O）OH、-C（O）OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、または-NO₂であり、式中、各R[●]は、非置換であるか、または「ハロ」がある場合は1個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、C₁～4脂肪族、-CH₂Ph、-O（CH₂）₀～1Ph、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

10

【0028】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。

20

【0029】

ある種の実施形態では、化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより再生される。いくつかの実施形態では、化合物の親形態は、極性溶媒における溶解性などの特定の物理的特性が種々の塩形態とは異なる。

【0030】

特に記載しない限り、本明細書において示される構造は、当該構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何（または立体配座））形態；例えば、各不斉中心についてのR配置及びS配置、Z及びE二重結合異性体、ならびにZ及びE立体配座異性体が含まれることも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物、及び幾何（または立体配座）混合物が、本発明の範囲内である。特に記載しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態が、本発明の範囲内である。加えて、特に記載しない限り、本明細書において示される構造は、1個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または¹³C濃縮炭素もしくは¹⁴C濃縮炭素による炭素の置き換えを含む、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオ異性体として提供される。単一のエナンチオマーとは、エナンチオマー過剰率が80%以上、例えば、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%であることを指す。単一のジアステレオ異性体の過剰率とは、80%以上、例えば、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%の過剰率を指す。

30

40

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、炭素原子に二重結合しており、これによりカルボニルを形成する、酸素を意味する。

【0032】

記号「

50

【化 8】

」は、未知の立体化学または混合立体化学を示すための結合として使用される場合を除き、化学部分の、分子または化学式の残部への結合点を示す。

【0033】

本明細書では、冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。一例として、「元素（an element）」は、1個の元素または2個以上の元素を意味する。

10

【0034】

「投与計画」（または「治療計画」）は、その用語が本明細書で使用される場合、通常は一定時間を隔てて、対象に個別に投与される単位用量（通常は2回以上）のセットである。いくつかの実施形態では、所与の治療剤は、1回以上の用量を必要とし得る、推奨される投与計画を有する。いくつかの実施形態では、投与計画は、各々が互いに同じ長さの期間で隔てられている複数の用量から構成され、いくつかの実施形態では、投与計画は、複数の用量から構成され、少なくとも2つの異なる期間で個々の用量が隔てられている。

【0035】

文脈から理解されるように、「参照」化合物は、関連性比較を可能にするほど関心対象の特定の化合物と十分に類似する化合物である。いくつかの実施形態では、参照化合物に関する情報は、特定の化合物に関する情報と同時に取得される。いくつかの実施形態では、参照化合物に関する情報は、履歴的である。いくつかの実施形態では、参照化合物に関する情報は、例えば、コンピュータ可読媒体に保存される。いくつかの実施形態では、関心対象の特定の化合物の参照化合物との比較は、参照化合物に対する関心対象の特定の化合物の同一性、類似性、またはその相違を確立する。

20

【0036】

本明細書で使用する場合、語句「治療剤」は、治療効果を有し、及び／または対象に投与された場合に、所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「治療上有効量」は、任意の医学的処置に適用可能な妥当な利益／リスク比で、処置される対象に治療効果を与える治療剤の量を指す。治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能である）または主観的（すなわち、対象が効果の徴候を示すか、または効果を感じる）であり得る。特に、「治療上有効量」は、所望の疾患または状態を処置、改善、または予防するのに有効な、あるいは例えば、当該疾患に関連する症状を改善すること、当該疾患の発症を予防もしくは遅延させること、及び／または当該疾患の症状の重症度もしくは頻度をも軽減することによって検出可能な治療効果または予防効果を示すのに有効な、治療剤の量を指す。治療上有効量は、一般に、複数の単位用量から構成され得る投与計画で投与される。任意の特定の治療剤について、治療上有効量（及び／または有効な投与計画内での適切な単位用量）は、例えば、投与経路、他の医薬品との組み合わせに応じて異なり得る。また、任意の特定の対象に対する特定の治療上有効量（及び／または単位用量）は、処置されている障害及び障害の重症度；使用される特定の治療剤の活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事；使用される特定の治療剤の投与時間、投与経路、及び／または排出もしくは代謝速度；処置期間；ならびに医学分野において周知の類似の因子を含む種々の因子に依存し得る。

30

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「処置」（「処置する」または「処置すること」も同様）は、特定の疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状、特質、及び／または原因を、部分的または完全に、軽減し、改善し、緩和し、阻害し、それらの発症を遅延させ、

40

50

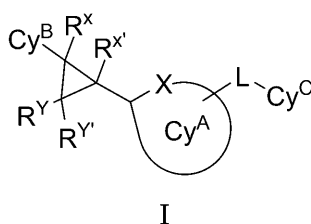
それらの重症度を低減し、及び／またはそれらの発生率を低減する物質（例えば、提供される組成物）の任意の投与を指す。かかる処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の徴候を示さない対象の処置、及び／または当該疾患、障害、及び／または状態の初期徴候のみを示す対象の処置であり得る。代替的にまたは追加的に、かかる処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の確立された徴候を示す対象の処置であり得る。いくつかの実施形態では、処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態に罹患していると診断された対象の処置であり得る。いくつかの実施形態では、処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の発症リスクの増加と統計的に相関する1つ以上の感受性因子を有することが既知の対象の処置であり得る。

【0039】

B. 化合物

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）：

【化9】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、
式中：

Cy^Aは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する10～14員の三環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を有する8～14員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を有する10～15員の飽和もしくは部分不飽和の三環式ヘテロシクリルであり、ここで、Cy^Aは、0～6個の-R^A基で置換されており；

各R^Aは、オキソ、ハロゲン、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、あるいはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する6～12員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

各Rは、独立して、水素、あるいはC₁～6脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であり；

Xは、-N=または-NR-であり、ここでXは、シクロプロピル環に結合したCy^Aの環原子に隣接しており；

各R^Y及びR^{Y'}は、水素、ハロゲン、及び任意に置換されたC₁～6脂肪族基から独立して選択され；

各R^X及びR^{X'}は、水素、ハロゲン、またはCNから独立して選択され；

10

20

30

40

50

Cy^B は、フェニル、8～10員の二環式アリール、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、もしくは酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員のヘテロアリールから選択される（ここで、 Cy^B は、0～5個の $-R^B$ 基で置換されている）；または

Cy^B 及び R^X は、それらに介在する原子とともに、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する6～12員のスピロ環式環系を形成しており、ここで、 Cy^B 及び R^X によって形成された環（複数可）は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されていてもよく；

各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1\sim 6$ 脂肪族、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

L は、任意に置換された $C_1\sim 3$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ で置き換えられている）であるか；または L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員の飽和もしくは部分不飽和のヘテロシクリンであり；

各 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0\sim 3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 3}C(O)OR$ 、または任意に置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族基から独立して選択され；

Cy^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する6～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、ここで、 Cy^C は、0～6個の $-L^C-R^C$ 基で置換されており；

各 L^C は、共有結合、または任意に置換された $C_1\sim 6$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

各 Cy^D は、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、架橋ビシクル (bicyclic)、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 Cy^D は0～4個の L^D-R^D 基で置換されており；

各 L^D は、共有結合、または任意に置換された $C_1\sim 6$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^D は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、-

10

20

30

40

50

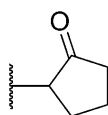
$N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される。

【0040】

「オキソ」は、炭素「 $C=O$ 」上の二重結合した酸素の置換を指し、この炭素原子がオキソによって置換された構造または基の一部であることが理解されよう。例えば、 Cy^C が $-L^D-R^D$ で置換され、 L^D が共有結合でありかつ R^D がオキソである場合、オキソで置換された炭素原子（すなわち、 $C=O$ 中の炭素）は、 Cy^C の一部（例えば、シクロペンチルが2位で $-L^D-R^D$ で置換されている Cy^C の構成物）であり、ここで、 L^D は、共有結合であり、 R^D は、

10

【化10】



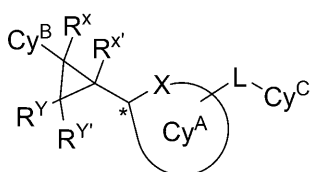
20

に相当するオキソである。

【0041】

式Iに関して、「シクロプロピル環に結合した Cy^A の環原子」への言及は、以下で「*」を付した環原子を指すことが理解されよう。

【化11】



30

【0042】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。ある種の実施形態では、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されたキノリニレンである。

【0043】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～6個のヘテロ原子を有する10～14員の三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は0～5個の $-R^A$ 基で置換されている。

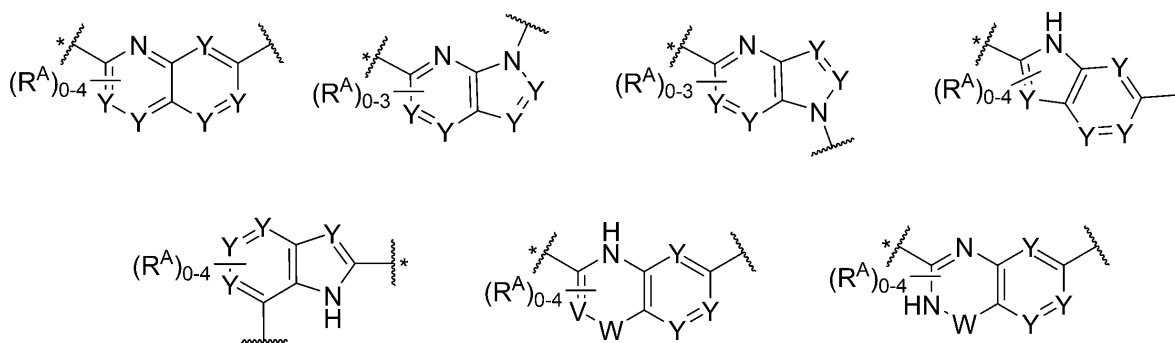
40

【0044】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、

50

【化 1 2】



10

からなる群から選択され、式中：

各 Y は、 $=C(H)-$ または $=N-$ から独立して選択され；

W は、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され；

V は、 $=CH-$ または $=N-$ から選択され；

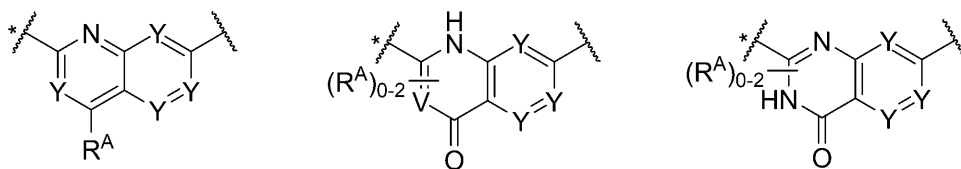
* は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0045】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、

【化 1 3】

20



からなる群から選択され、式中：

* は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0046】

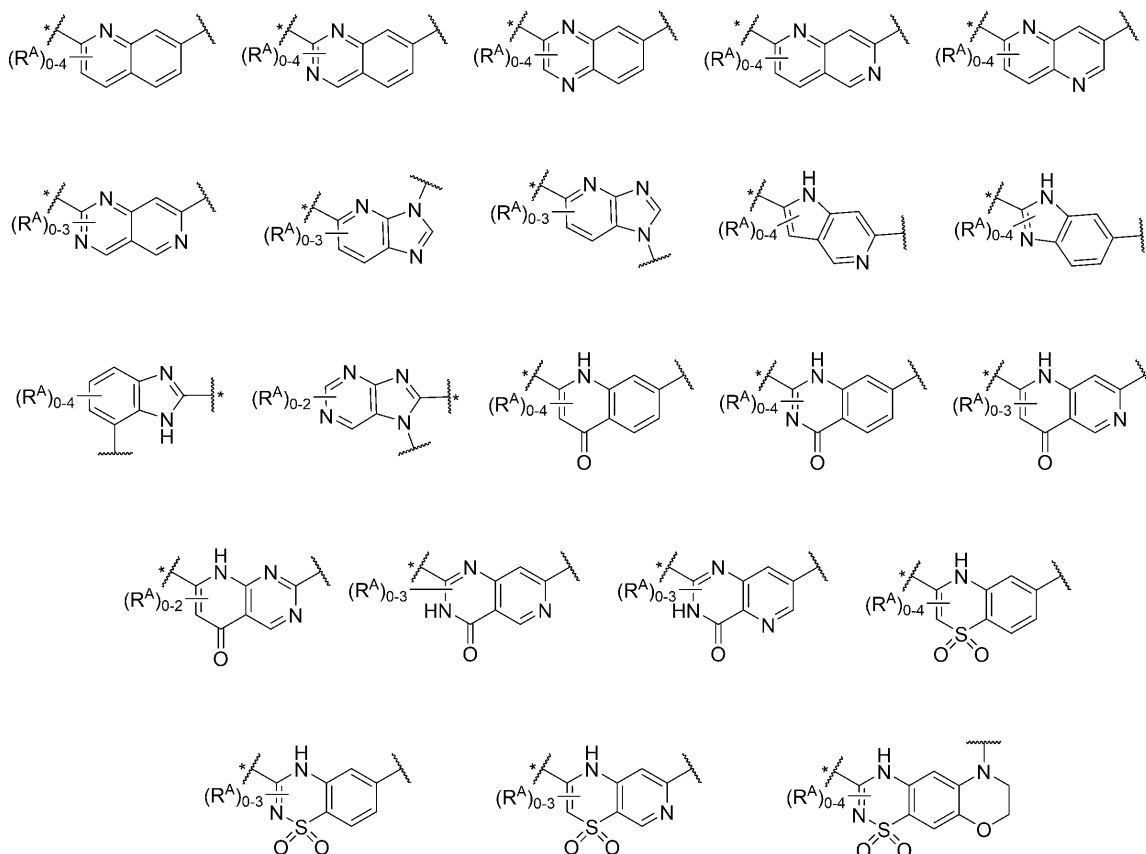
いくつかの実施形態では、 Cy^A は、

30

40

50

【化 1 4】



10

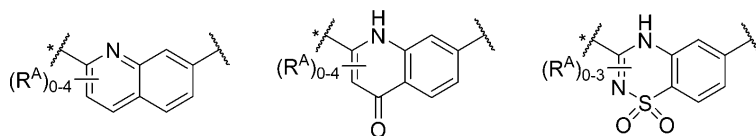
20

からなる群から選択され、式中、*は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0047】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、

【化 1 5】

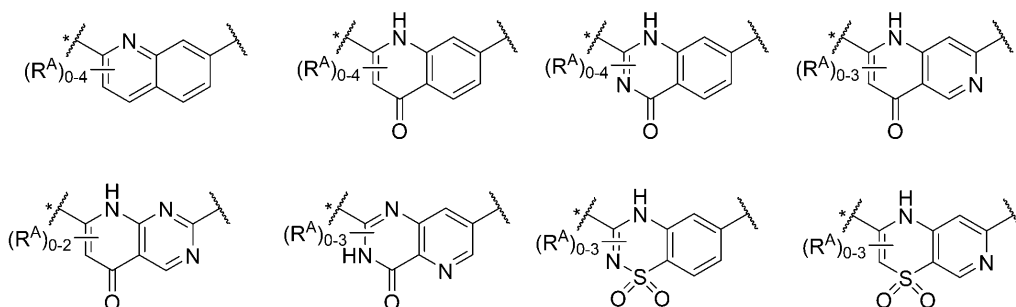


からなる群から選択され、式中、*は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0048】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、

【化 1 6】



30

40

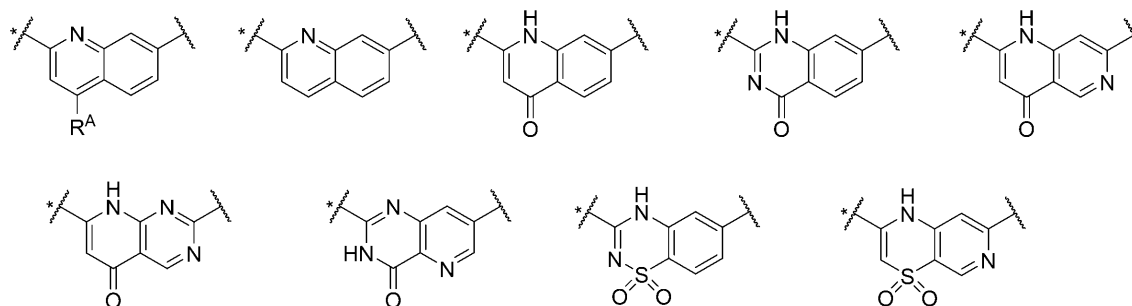
50

からなる群から選択され、式中、*は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0049】

いくつかの実施形態では、C_y^Aは、

【化17】



10

からなる群から選択され、式中、*は、シクロプロピル環への結合点を表す。

【0050】

いくつかの実施形態では、各R^Aは、オキソ、ハロゲン、-CN、-N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、あるいはC₁~6脂肪族、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する6~12員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択される。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、オキソである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-CNである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-N(R)₂である。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-N(R)₂であり、ここで、各Rは、独立して水素または任意に置換されたC₁~6脂肪族基である。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-N(R)S(O)₂Rである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-N(R)S(O)₂Rであり、ここで、各Rは、任意に置換されたC₁~6脂肪族基である。置換基の「1つの例」が定義される実施形態への本明細書における言及は、一置換の実施形態に限定されないことが理解されよう。例えば、「いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、オキソである」には、R^Aの少なくとも1つの例がオキソであり、本明細書で定義される1つ以上の追加のR^A基を含み得る実施形態が含まれる。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-ORである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-ORであり、ここで、Rは、水素、あるいはC₁~6脂肪族、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択される。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-ORであり、ここで、Rはオキセタニルである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、-ORであり、ここで、Rはピペリジニルである。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、任意に置換されたC₁~6脂肪族基である。

【0054】

いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する、任意に置換された5~6員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^Aの1つの例は、イミダゾリルである。いくつかの実施

50

形態では、 R^A の1つの例は、ピラゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、トリアゾリルである。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された3～7員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、アゼチジニルである。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、ピペラジニルである。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、モルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、チオモルホリニルである。

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、任意に置換された6～12員のスピロ環式環系である。いくつかの実施形態では、 R^A の1つの例は、

【化18】



である。

【0057】

いくつかの実施形態では、任意に置換された R^A 基上の置換基は、独立して、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ 、または $-CN$ であり、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0058】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-N=$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NR-$ である。いくつかの実施形態では、 X は、 $-NH-$ である。

【0059】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員のヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、フェニル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、フェニル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、フェニルであり、ここで、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、フェニルであり、ここで、 Cy^B は、0～3個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0062】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、1～3個の窒素を有

する 6 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0 ～ 4 個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 2 個の $-R^B$ 基で置換されたピリジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 2 個の $-R^B$ 基で置換されたピラジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 1 個の $-R^B$ 基で置換されたピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 1 個の $-R^B$ 基で置換された 1, 3, 5-トリアジニル基である。

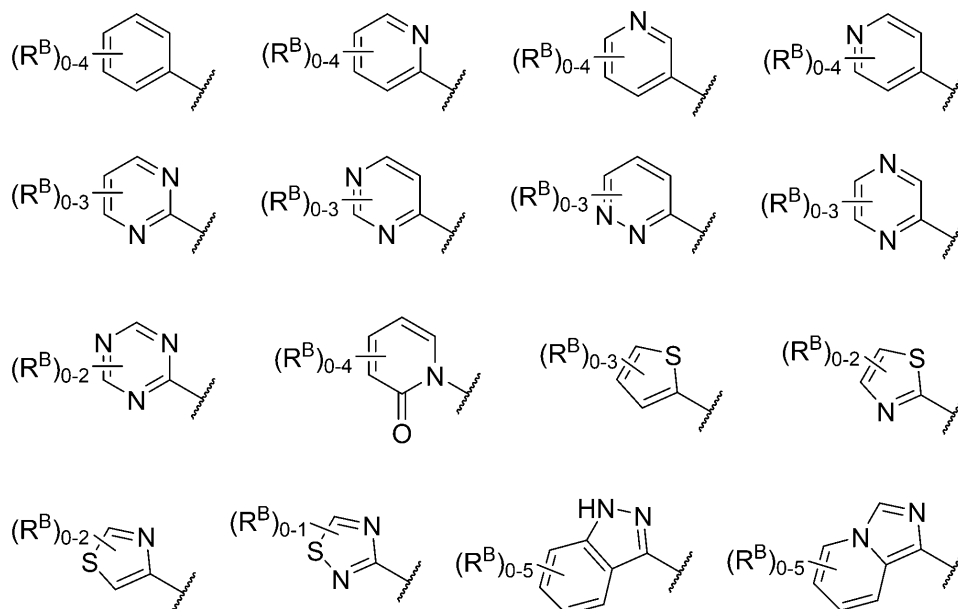
【0063】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0 ～ 4 個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0 ～ 4 個の $-R^B$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 2 個の $-R^B$ 基で置換されたチエニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 1 個の $-R^B$ 基で置換されたチアゾリル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0 ～ 1 個の $-R^B$ 基で置換されたチアジアゾリル基である。

【0064】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、

【化 19】



からなる群から選択される。

【0065】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、

10

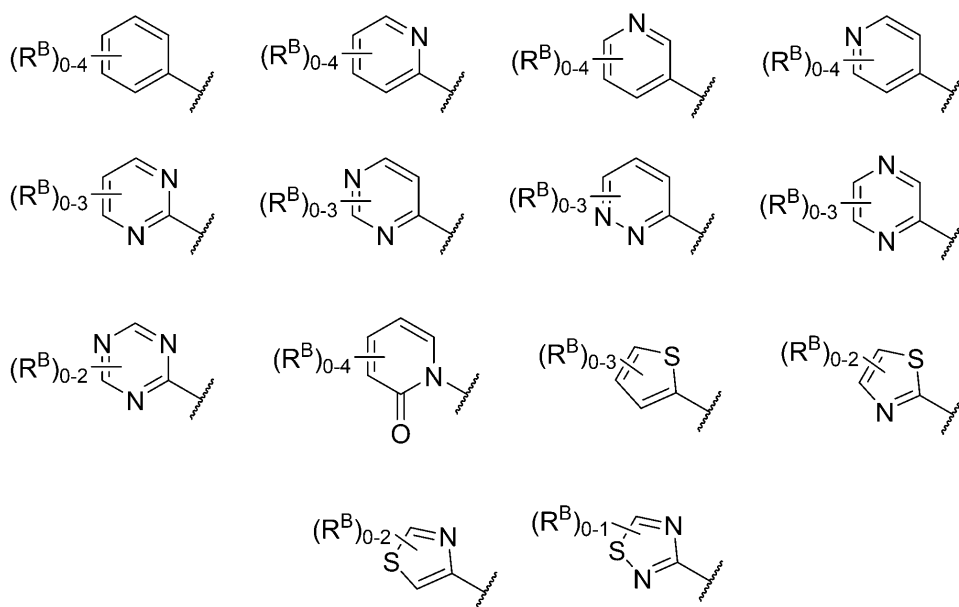
20

30

40

50

【化 2 0】



10

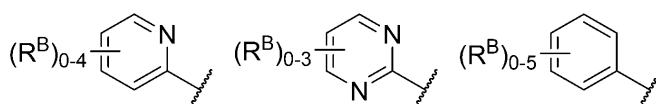
からなる群から選択される。

20

【0066】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、

【化 2 1】



からなる群から選択される。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、 Cy^B 及び R^x は、それらに介在する原子とともに、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員のスピロ環式環系を形成しており、ここで、 Cy^B 及び R^x によって形成された環（複数可）は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されていてもよい。本明細書におけるスピロ環式環系（例えば、6～12 員）の原子数への言及には、示されるシクロプロピル環が含まれることが理解されよう。

【0068】

いくつかの実施形態では、 Cy^B 及び R^x は、それらに介在する原子とともに、0～1 個の窒素ヘテロ原子を有する 6～12 員のスピロ環式環系を形成しており、ここで、 Cy^B 及び R^x によって形成された環（複数可）は、1～3 個の $-R^B$ 基で置換されていてもよい。

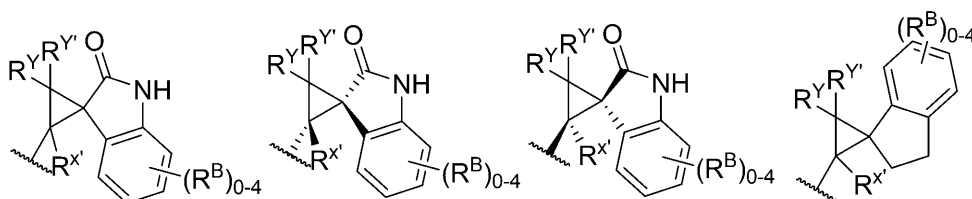
40

【0069】

いくつかの実施形態では、 Cy^B 及び R^x は、それらに介在する原子とともに、

50

【化 2 2】



から選択される 6 ～ 12 員のスピロ環式環系を形成している。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-OR$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、もしくは酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基、から独立して選択される。

【0071】

いくつかの実施形態では、任意に置換された R^B 基上の置換基は、オキソ、ハロゲン、及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}OR^\circ$ から独立して選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、オキソである。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、クロロである。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-NO_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-N(R)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-N(R)C(O)_2R$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-OR$ である。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、ハロゲンで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、メチルである。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-N(R)C(O)_2R$ であり、ここで、各 R は、水素、または $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^\circ$ で任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-OR$ であり、ここで、各 R は、水素、またはハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}OR^\circ$ 、もしくは $(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)OR^\circ$ で任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、テトラゾリルである。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^X 及び $R^{X'}$ の各々は、水素及びハロゲンから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^X 及び $R^{X'}$ の各々は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^X 及び $R^{X'}$ のうちの一方は水素であり、他方はハロゲンである。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^Y 及び $R^{Y'}$ の各々は、水素及びハロゲンから独立して選

50

択される。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^Y 及び $R^{Y'}$ の各々は、水素である。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^Y は、任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基であり、 $R^{Y'}$ は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^Y は、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ で置換されており、ここで、 R° は、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0081】

いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であり、ここで、1～3個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、または $-SO_2-$ で任意に置き換えられている。いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であり、ここで、1個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、または $-SO_2-$ で任意に置き換えられている。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された C_1 炭化水素鎖である。

【0083】

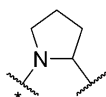
いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された C_1 炭化水素鎖であり、ここで、1個のメチレン単位が、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ で任意に置換された、1個の窒素ヘテロ原子を有する5員の飽和または部分不飽和のヘテロシクレンに置き換えられており、こ

20

【0084】

いくつかの実施形態では、 L は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された

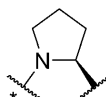
【化23】



30

であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された

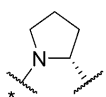
【化24】



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された

40

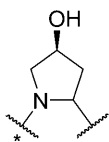
【化25】



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、 L は、

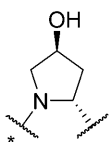
50

【化 2 6】



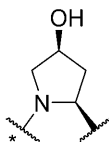
であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

10



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

20



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。

【0085】

いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、1個のメチレン単位が、 $-NR^Z-$ または $-O-$ で任意に置き換えられている。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-NR^Z-$ または $-O-$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-NR^Z-$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-NR^Z-$ で置き換えられており、 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0\sim 3}C(O)OR$ 、または任意に置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基から選択される。

30

【0086】

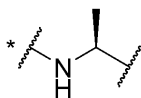
いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-O-$ で置き換えられている。

40

【0087】

いくつかの実施形態では、Lは、 $*-NHCH(Me)-$ であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

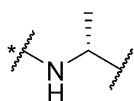
【化 2 9】



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

50

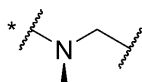
【化 3 0】



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、 $*-NHCCH_2-$ であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、 $*-N(CH_3)CH_2-$ であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

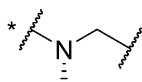
10

【化 3 1】



であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、

【化 3 2】



20

であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、 $*-OCH(Me)-$ であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは、 $*-OCH_2-$ であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。

【0088】

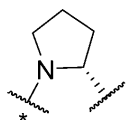
いくつかの実施形態では、Lは、 Cy^A と Cy^C との間の2原子スペーサーを含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、Lは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意に置換された5～6員の飽和または部分不飽和のヘテロシクレンである。いくつかの実施形態では、Lは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和または部分不飽和のヘテロシクレンである。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換されたピロリジンジイル基である。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された

30

【化 3 3】



40

であり、式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。

【0090】

いくつかの実施形態では、L上の任意の置換基は、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ 、及び $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ から独立して選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0091】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、8～10員の二環式アリールであり、ここで、C

50

y^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されたキノリニルである。

【0092】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 9～10 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、1～4 個の窒素ヘテロ原子を有する 9 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、1 個の窒素ヘテロ原子と 1 個の硫黄ヘテロ原子とを有する 9 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、1 個の窒素ヘテロ原子を有する 10 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、2 個の窒素ヘテロ原子を有する 9 員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、トリアゾロピリジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、ピラゾロピリジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～5 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、ピラゾロピリミジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、トリアゾロピリダジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～3 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、イミダゾピリダジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、イミダゾピリミジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、イミダゾピリミジノンであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、イミダゾピラジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、ベンゾイミダゾリルであり、ここで、 Cy^C は、0～4 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、トリアゾロピリミジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～3 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、チエノピリジニルであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^C は、キノリニルであり、ここで、 Cy^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている。

20

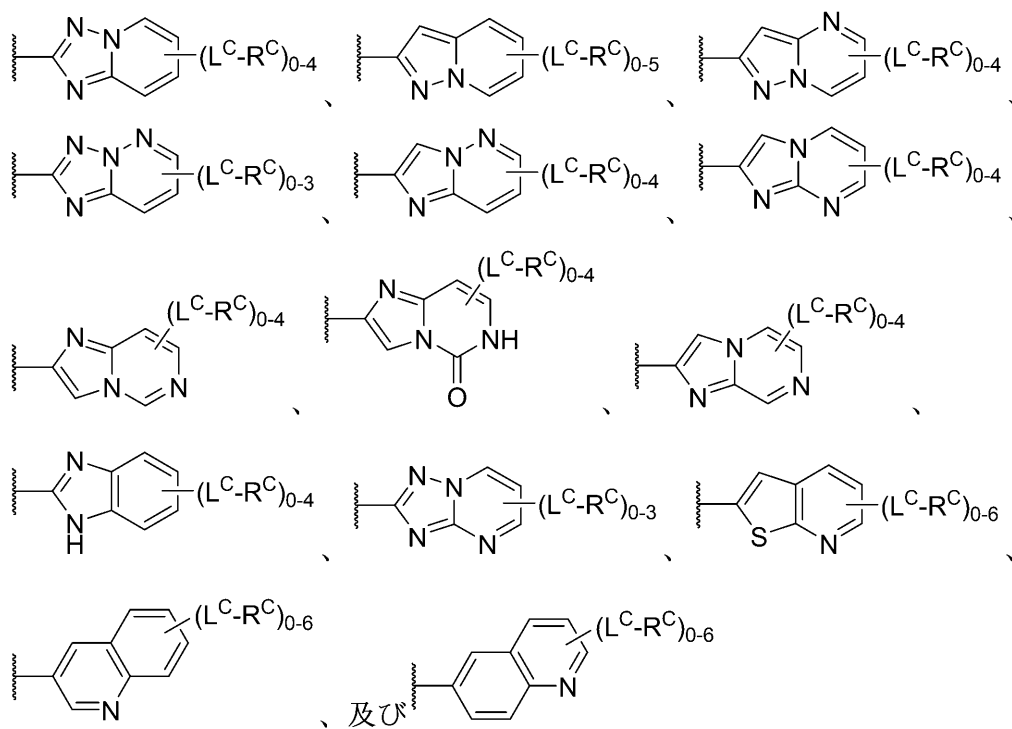
30

【0094】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、

40

【化 3 4】



10

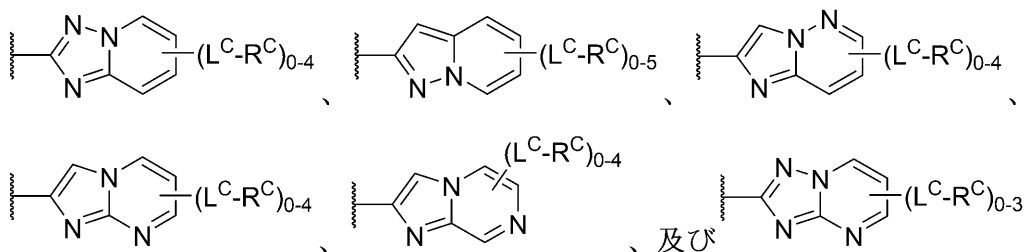
20

からなる群から選択される。

【0095】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、

【化 3 5】



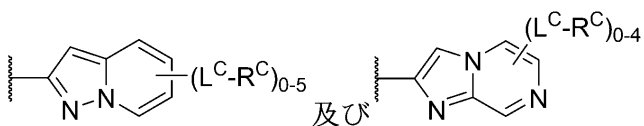
30

からなる群から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、 Cy^C は、

【化 3 6】



40

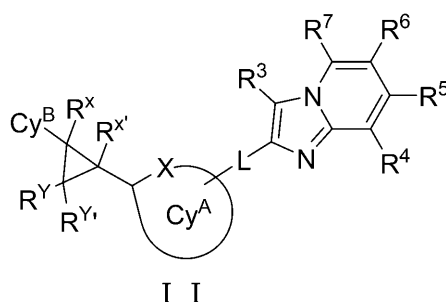
からなる群から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 II :

50

【化 3 7】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、及び $R^{y'}$ の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載され、各 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択される。

【0098】

特に明記しない限りまたは式 I I の前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式 I I の化合物に適用されることが理解されよう。

20

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択され、ここで、各 L^C は、共有結合または任意に置換された $C_1\sim 6$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ または $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；各 R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択される。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素または L^C-R^C から選択され、ここで、 L^C は共有結合であり、 R^C はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素または $-L^C-R^C$ から選択され、ここで、 L^C は、共有結合または任意に置換された $C_1\sim 6$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ または $-NR-$ で置き換えられている）から選択され； R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から選択される。

40

【0102】

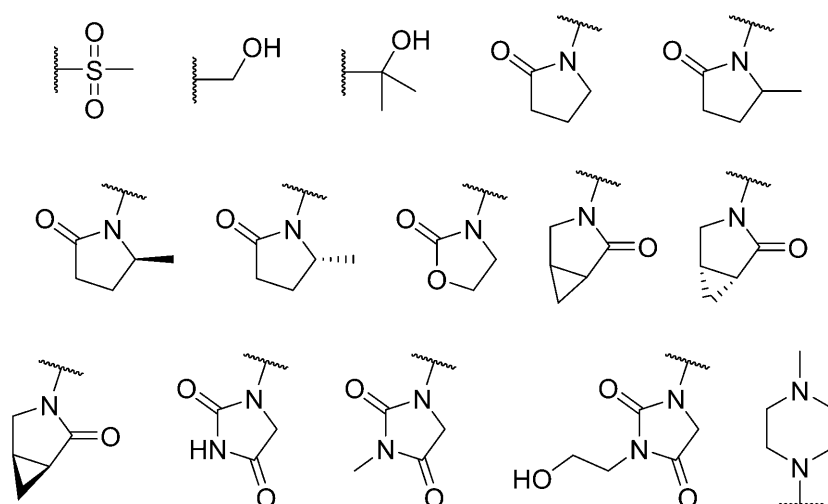
いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素または $-L^C-R^C$ から選択され、ここで、 L^C は、共有結合であり、 R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

50

【化 3 8】



10

からなる群から選択される。

【0104】

R^4 のいくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族基上の任意の置換基は、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}OR^\circ$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}N(R^\circ)_2$ 、及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)OR^\circ$ から選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

20

【0105】

R^4 のいくつかの実施形態では、 Cy^D は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリアル、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の縮合二環式ヘテロシクリル、架橋ビシクル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式スピロヘテロシクリルから選択され、ここで、 Cy^D は 0～4 個の L^D-R^D 基で置換されている。 R^4 のいくつかの実施形態では、 Cy^D は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5 員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルである。

30

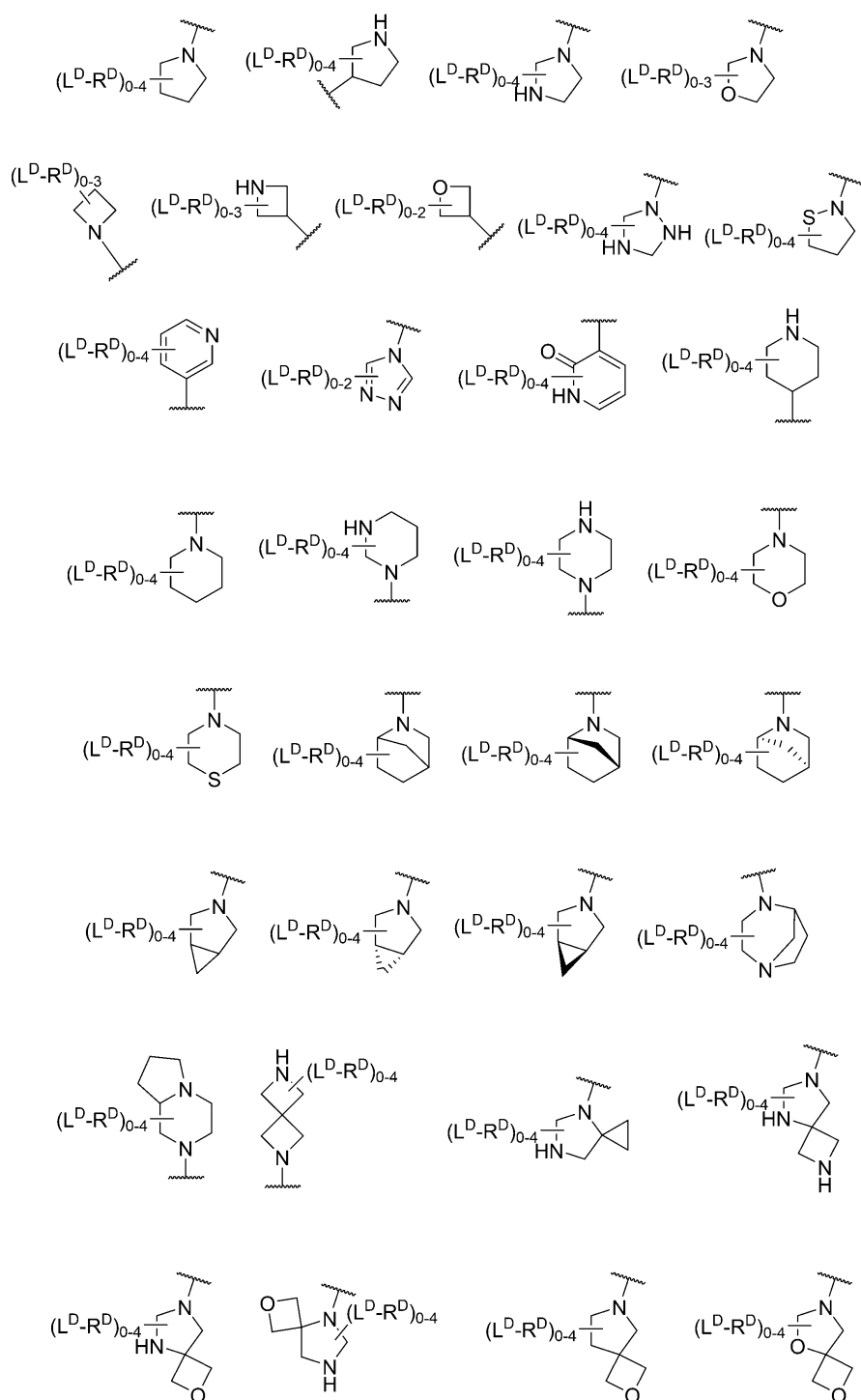
【0106】

R^4 のいくつかの実施形態では、 Cy^D は、

40

50

【化 3 9】



からなる群から選択される。

【 0 1 0 7 】

R⁴のいくつかの実施形態では、R^Dは、オキソ、ハロゲン、-C(O)₂R、-N(R)₂、-OR、あるいはC₁~₆脂肪族、フェニル、3~7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択される。

【 0 1 0 8 】

R^4 の R^D 基のいくつかの実施形態では、 R^D 上の任意の置換基は、ハロゲン、 $-(C$

$H_2)_{0 \sim 4} R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^{\circ}$ 、及び $-OP(O)(OR^{\circ})_2$ から選択され、ここで、各 R° は、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0109】

R^4 のいくつかの実施形態では、 L^D は、共有結合である。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $L^C - R^C$ であり、ここで、 L^C は共有結合であり、 R^C は Cy^D である。いくつかの実施形態では、 Cy^D は、シクロプロピル基である。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素または $L^C - R^C$ から選択され、ここで、 L^C は、共有結合であり、 R^C は、ハロゲン、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 、または任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択される。

【0113】

R^6 のいくつかの実施形態では、 Cy^D は、0～4個の $L^D - R^D$ 基で置換されたシクロプロピル基である。いくつかの実施形態では、 L^D は、共有結合であり、 R^D は、ハロゲン及び任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から選択される。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素または $L^C - R^C$ から選択され、ここで、 L^C は共有結合であり、 R^C は Cy^D である。

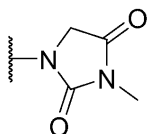
【0115】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素である。

【0116】

R^7 のいくつかの実施形態では、 Cy^D は、

【化40】



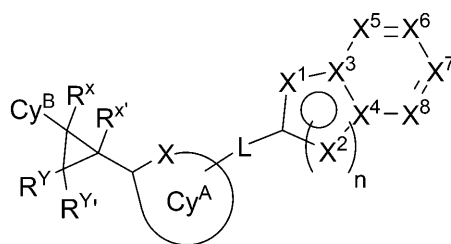
30

である。

【0117】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 I I I :

【化41】



40

I I I

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 X 、 R^X 、 $R^{X'}$ 、 R^Y 、及び $R^{Y'}$ の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載され、かつ式中

50

X^1 は、 N 、 CH 、または $C-L^C-R^C$ であり；

各 X^2 は、 N 、 CH 、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

X^3 及び X^4 は、独立して N または C であり、ここで、 X^3 または X^4 のうちの少なくとも一方が、 C であり；

X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 の各々は、 N 、 CH 、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

n は、1 または 2 である。

【0118】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、 N である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 $C-L^C-R^C$ であり、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、 X^3 は N または C であり、 X^4 は C である。いくつかの実施形態では、 X^3 は C であり、 X^4 は N または C である。いくつかの実施形態では、 X^3 は N であり、 X^4 は C である。いくつかの実施形態では、 X^3 は C であり、 X^4 は C である。いくつかの実施形態では、 X^3 は C であり、 X^4 は N である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 X^5 は、 N である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 $C-L^C-R^C$ であり、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 N である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^6 は、 $C-L^C-R^C$ であり、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 N である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 $C-L^C-R^C$ であり、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 N である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^8 は、 $C-L^C-R^C$ であり、こ

20

30

【0121】

いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、 n は 2 である。

【0122】

いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 X^8 は N である。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 X^8 は CH である。いくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 X^8 は $C-L^C-R^C$ であり、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。

【0123】

いくつかの実施形態では、 n は 2 であり、各 X^2 は、 N 、 CH 、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され、ここで、 L^C 及び R^C は、単独及び組み合わせの両方で、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである。いくつかの実施形態では、 n は 2 であり、一方の X^2 は N であり、他方は CH である。いくつかの実施形態では、 n は 2 であり、 X^2 の両方の出現は CH である。

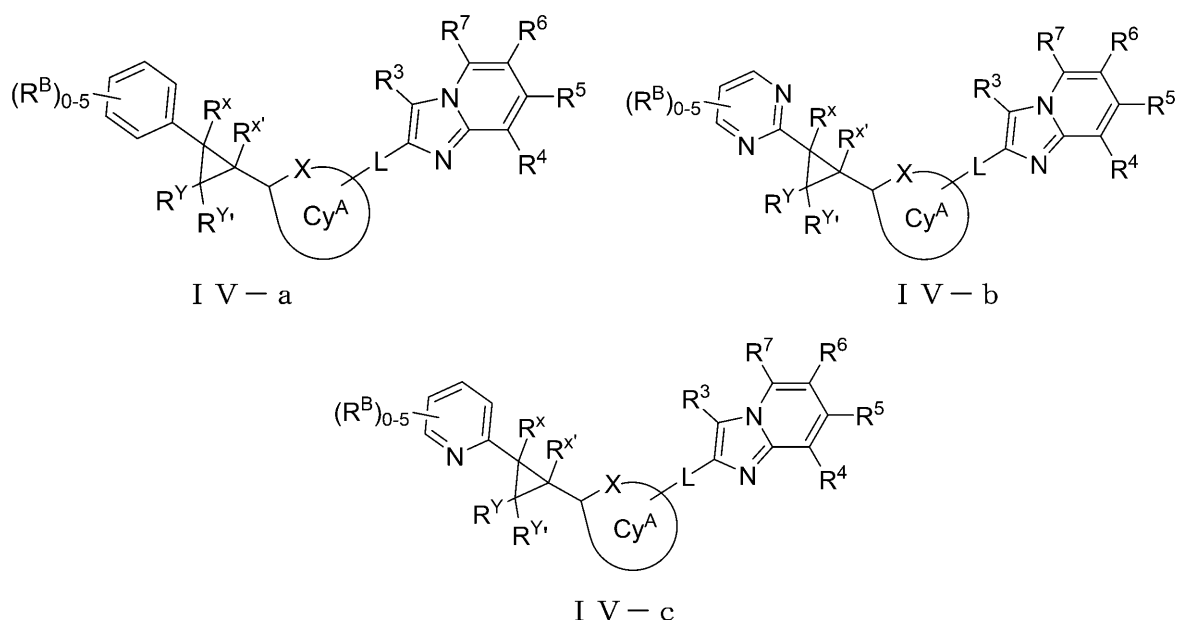
40

【0124】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 $IV-a$ 、 $IV-b$ 、または $IV-c$ ：

50

【化 4 2】



10

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^A 、 R^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0125】

特に明記しない限りまたは式I V - a、I V - b、またはI V - cの前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 Cy^A 、 R^B 、 L 、 X 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式I V - a、I V - b、またはI V - cの化合物に適用されることが理解されよう。

30

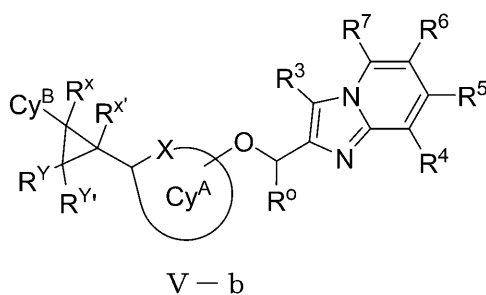
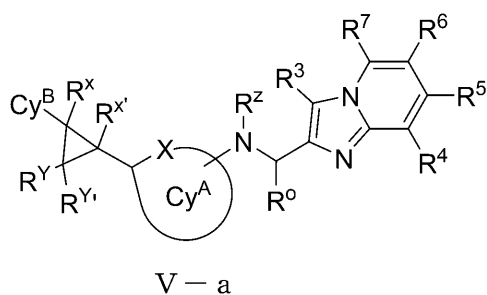
【0126】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式V - a、V - b、またはV - c：

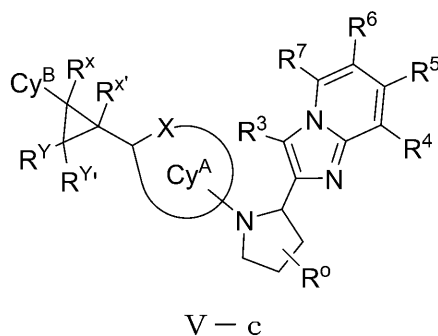
40

50

【化 4 3】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 R^0 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^Y 、 $R^{Y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。式V-a及びV-bのいくつかの実施形態では、 R^0 は、水素またはメチルである。式V-cのいくつかの実施形態では、 R^0 は、水素または-OHである。

【0127】

特に明記しない限りまたは式V-a、V-b、またはV-cの前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 R^0 、 R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^Y 、 $R^{Y'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式V-a、V-b、またはV-cの化合物に適用されることが理解されよう。

30

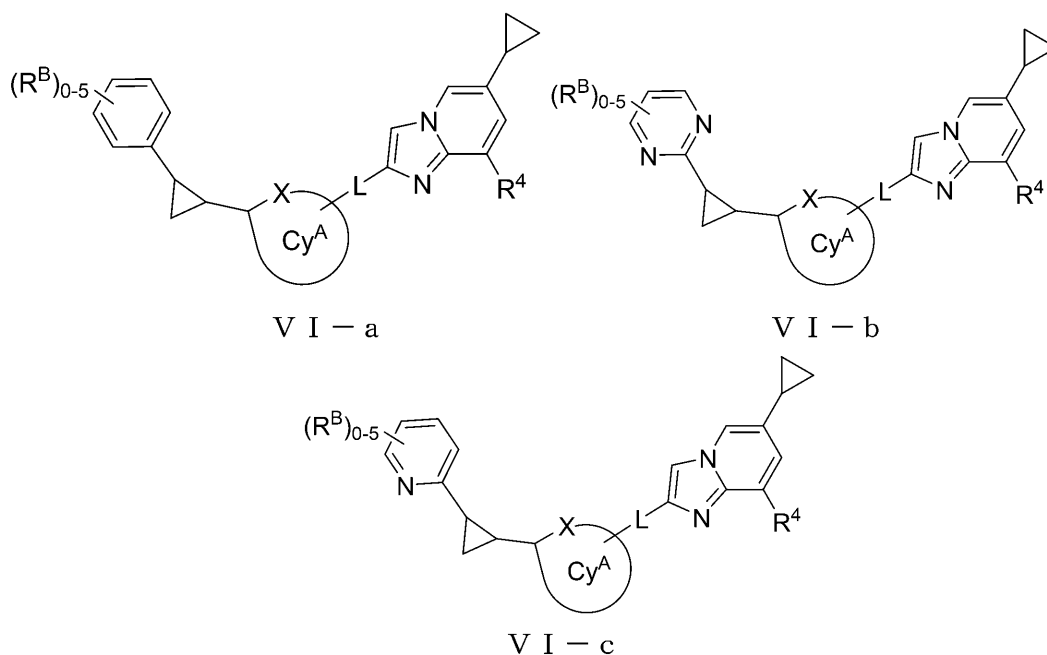
【0128】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式VI-a、VI-b、またはVI-c：

40

50

【化 4 4】



10

20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^A 、 R^B 、 L 、及び X の各々は、単独及び組み合わせの両方で、本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載され；

R^4 は、水素または $L^C - R^C$ であり、ここで、 L^C は共有結合であり、 R^C はハロゲンまたは Cy^D であり、 Cy^D は、窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルであり、 Cy^D は、0～4個の $-L^D - R^D$ 基で置換されている。

【0129】

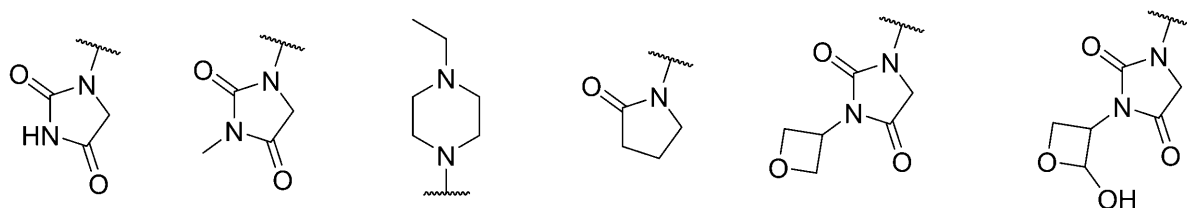
特に明記しない限りまたは式VI-a、VI-b、またはVI-cの前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 Cy^A 、 R^B 、 L 、 R^4 、及び X の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式VI-a、VI-b、またはVI-cの化合物に適用されることが理解されよう。

30

【0130】

式VI-a、VI-b、またはVI-cのいくつかの実施形態では、 Cy^D は、

【化 4 5】



40

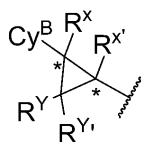
から選択される環である。

【0131】

提供される化合物（すなわち、他に定義されていない任意の種の化合物、及び式(I)～(VI-c)の任意の化合物）のある種の実施形態では、部分：

50

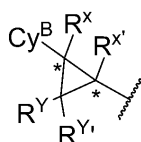
【化 4 6】



(R^X 、 $R^{X'}$ 、 R^Y 、または $R^{Y'}$ のうちの1つ以上が水素である場合を含む)は、*を付した2つの立体中心に結合した Cy^B 及び Cy^A 基に対して相対的なトランス配置にある。換言すれば、部分：

10

【化 4 7】



の文脈における「トランス」は、

【化 4 8】

20



の混合物を含む化合物を意味することが理解されよう。

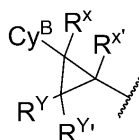
いくつかの実施形態では、かかる混合物は、ラセミ混合物である。

【0132】

提供される化合物（すなわち、他に定義されていない任意の種の化合物、及び式 (I) ~ (V I - c) の任意の化合物) のある種の実施形態では、部分：

30

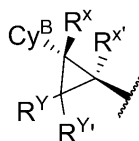
【化 4 9】



の絶対立体化学は、以下：

【化 5 0】

40



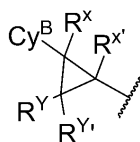
の通りである。

【0133】

提供される化合物（すなわち、他に定義されていない任意の種の化合物、及び式 (I) ~ (V I - c) の任意の化合物) のある種の実施形態では、部分：

50

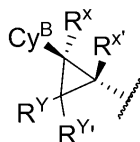
【化 5 1】



の絶対立体化学は、以下：

【化 5 2】

10



の通りである。

【0 1 3 4】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、表 A から選択される。

表 A .

$rac-N^7-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N^4,N^4-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4,7-ジアミン(I-1)$;

20

$2-((1S,2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(I-2)$;

$rac-2-((1S*,2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(I-3)$;

$rac-1-(2-(((2-((1S*,2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピロリジン-2-オン(I-4)$;

30

$rac-1-(2-(((2-((1S*,2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-5)$;

$1-(2-(((2-((1S,2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-6)$;

$rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-7)$;

40

$rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-8)$;

$rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ$

50

- ン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-9) ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-10) ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-11) ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、最初に溶出する異性体 (I-12) ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、2番目に溶出する異性体 (I-13) ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S, 2 S) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 R, 2 R) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S, 2 S) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;
- 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 R, 2 R) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-(((6-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-14) ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンギ酸塩 (I-15) ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-(((6-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-3-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-16) ;
- r a c-1-(6-シクロプロピル-2-((メチル (6-((1 S*, 2 S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-3-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-17) ;
- 1-(2-(((2-((1 S, 2 S) -2-(3-クロロフェニル) シクロプロピル)

－４－メトキシ－１，６－ナフチリジン－７－イル）アミノ）メチル）－６－シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-18）；

rac-N-（（６－シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－２－イル）メチル）－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－アミン（I-19）；

rac-N-（（６－シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－２－イル）メチル）－４－メトキシ－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－アミンギ酸塩（I-20）；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－メトキシ－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-21）；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－メトキシ－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-22）、最初に溶出する異性体；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－メトキシ－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-23）、２番目に溶出する異性体；

1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－メトキシ－２－（（1S, 2S）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン；

1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－メトキシ－２－（（1R, 2R）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（３－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－６－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-24）；

rac-1-（２－（（（４－（１H-イミダゾール－１－イル）－２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）－６－シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-25）；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（２－（（1S*, 2S*）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）－４－（１H-１，２，４-トリアゾール－１－イル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-26）；

1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－（１-メチル－１H-ピラゾール－４－イル）－２－（（1S, 2S）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-27）；

1-（６－シクロプロピル－２－（（（５－メトキシ－２－（（1S, 2S）－２－（４－メチルピリミジン－２－イル）シクロプロピル）キノリン－７－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－８－イル）－３－メチルイミダゾリジン－２，４－ジオン（I-28）；

rac-1-（６－シクロプロピル－２－（（（４－（ジメチルアミノ）－２－（（1S

10

20

30

40

50

＊， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリン－ 7
－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイ
ミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン（ I － 2 9 ）；

1 － （ 2 － （ （ 4 － （アゼチジン－ 1 －イル）－ 2 － （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メ
チルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）－
6 －シクロプロピルイミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミダゾ
リジン－ 2， 4 －ジオン、ギ酸塩（ I － 3 0 ）；

1 － （ 2 － （ （ 4 － （アゼチジン－ 1 －イル）－ 2 － （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メ
チルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）－
6 －シクロプロピルイミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミダゾ
リジン－ 2， 4 －ジオン；

10

1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 4 － （ 3 －ヒドロキシアゼチジン－ 1 －イル）－
2 － （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノ
リン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －
メチルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン（ I － 3 1 ）；

r a c － 1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 4 － （メチルアミノ）－ 2 － （ （ 1 S ＊
， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリン－ 7 －
イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミ
ダゾリジン－ 2， 4 －ジオン、ギ酸塩（ I － 3 2 ）；

r a c － 1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 2 － （ （ 1 S ＊， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －
メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）－ 4 － （オキセタン－ 3 －イルオキシ）
キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－
3 －メチルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン（ I － 3 3 ）；

20

r a c － N － （ 7 － （ （ 6 －シクロプロピル－ 8 － （ 3 －メチル－ 2， 4 －ジオキソイ
ミダゾリジン－ 1 －イル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 2 －イル）メチル）アミノ
）－ 2 － （ （ 1 S ＊， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピ
ル）キノリン－ 4 －イル）－ N －メチルメタンスルホンアミド、ギ酸塩（ I － 3 4 ）；

r a c － N － （ 7 － （ （ 6 －シクロプロピル－ 8 － （ 3 －メチル－ 2， 4 －ジオキソイ
ミダゾリジン－ 1 －イル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 2 －イル）メチル）アミノ
）－ 2 － （ （ 1 S ＊， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピ
ル）キノリン－ 4 －イル）－ N －メチルメタンスルホンアミド；

30

r a c － 1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 4 － （ （ 1 －メチルピペリジン－ 4 －イ
ル）オキシ）－ 2 － （ （ 1 S ＊， 2 S ＊）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シ
クロプロピル）キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジ
ン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン（ I － 3 5 ）；

1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 2 － （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリミ
ジン－ 2 －イル）シクロプロピル）－ 4 － （ 2 －オキサ－ 6 －アザスピロ [3 . 3] ヘプ
タン－ 6 －イル）キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジ
ン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン、ギ酸塩（ I － 3 6 ）；

1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 2 － （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリミ
ジン－ 2 －イル）シクロプロピル）－ 4 － （ 2 －オキサ－ 6 －アザスピロ [3 . 3] ヘプ
タン－ 6 －イル）キノリン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジ
ン－ 8 －イル）－ 3 －メチルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン；

40

1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 4 － （ 1， 1 －ジオキシドチオモルホリノ）－ 2
－ （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリ
ン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メ
チルイミダゾリジン－ 2， 4 －ジオン、ギ酸塩（ I － 3 7 ）；

1 － （ 6 －シクロプロピル－ 2 － （ （ 4 － （ 1， 1 －ジオキシドチオモルホリノ）－ 2
－ （ （ 1 S， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリミジン－ 2 －イル）シクロプロピル）キノリ
ン－ 7 －イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2 － a] ピリジン－ 8 －イル）－ 3 －メ

50

チルイミダゾリジン-2, 4-ジオン;

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-38);

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、ギ酸塩(I-39);

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン;

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-40);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、最初に溶出する異性体(I-41);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-42)、2番目に溶出する異性体(I-42);

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン;

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1R, 2R)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン;

1-[6-シクロプロピル-2-[2-[(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル]-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-キノリル]オキシメチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-43);

8-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-7H-プリン(I-44);

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン(I-45);

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミン(I-46);

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(I-47);

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N

10

20

30

40

50

- ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - 4-
 メトキシキノリン-7-アミン (I-48) ;
 rac-2- ((1S*, 2S*) - 2- (3-クロロフェニル) シクロプロピル) - 7-
 - (((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミ
 ノ) キノリン-4 (1H) -オン (I-49) ;
 2- ((1S, 2S) - 2- (3-クロロフェニル) シクロプロピル) - 7- (((6-
 シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キナゾリ
 ン-4 (1H) -オン (I-50) ;
 2- ((1S, 2S) - 2- (3-クロロフェニル) シクロプロピル) - 7- (((6-
 シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キノリン 10
 -4-オール (I-51) ;
 7- ((2R, 4S) - 4- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2- (6-
 シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル)
 -4-メトキシ-2- ((1RS, 2RS) - 2- (4-メチルピリミジン-2-イル)
 シクロプロピル) キノリン (I-52) ;
 (3S, 5R) - 5- (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル
) - 1- (4-メトキシ-2- (rac (1S*, 2S*) - 2- (4-メチルピリミジ
 ン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) ピロリジン-3-オール (I-5
 3) ;
 rac-7- ((2R, 4S) - 2- (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-2-イル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) - 2- ((1S*, 2S*)
 - 2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-オール (I
 -54) ;
 rac-6- (((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メ
 チル) アミノ) - 3- ((1S*, 2S*) - 2- (4-メチルピリミジン-2-イル)
 シクロプロピル) - 4H-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン1, 1-ジオキシド (I-5
 5) ;
 rac- (3S, 5R) - 1- (2- ((1S*, 2S*) - 2- (3-クロロフェニル
) シクロプロピル) - 3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-イル)
 - 5- (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン- 30
 3-オール (I-56) ;
 rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S*, 2S*) - 2- (4-
 メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジ
 オン (I-57) ;
 1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1R, 2R) - 2- (4-メチルピリミ
 ジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、最初に
 溶出する異性体 (I-58) ;
 1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S, 2S) - 2- (4-メチルピリミ 40
 ジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン、2 番目
 に溶出する異性体 (I-59) ;
 rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S*, 2S*) - 2- (4-
 メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-イル) アミノ) メチル
) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-
 ジオン (I-60) ;
 rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((3- ((1S*, 2S*) - 2- (4-
 メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 1, 1-ジオキシド-4H-ベンゾ [b]
 [1, 4] チアジン-6-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 50

- － 8－イル）－ 3－メチルイミダゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 6 1）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 3－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－
 メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）キノキサリン－ 6－イル）アミノ）メチ
 ル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミダゾリジン－ 2， 4
 －ジオン（ I－ 6 2）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 2－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－
 メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）ピリド [4， 3－ d] ピリミジン－ 7－
 イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミ
 ダゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 6 3）；
 r a c－ 6－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メ
 チル）アミノ）－ 3－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）
 シクロプロピル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1， 2， 4] チアジアジン 1， 1－ジオキシド
 （ I－ 6 4）；
 r a c－ 6－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メ
 チル）アミノ）－ 3－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）
 シクロプロピル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1， 2， 4] チアジアジン 1， 1－ジオキシド
 、最初に溶出する異性体（ I－ 6 5）；
 r a c－ 6－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メ
 チル）アミノ）－ 3－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）
 シクロプロピル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1， 2， 4] チアジアジン 1， 1－ジオキシド
 、 2 番目に溶出する異性体（ I－ 6 6）；
 6－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メチル）ア
 ミノ）－ 3－（（ 1 S， 2 S）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピ
 ル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1， 2， 4] チアジアジン 1， 1－ジオキシド；
 6－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メチル）ア
 ミノ）－ 3－（（ 1 R， 2 R）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピ
 ル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1， 2， 4] チアジアジン 1， 1－ジオキシド；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 2 R， 4 S）－ 4－ヒドロキシ－ 1－（ 4
 －メトキシ－ 2－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）シク
 ロプロピル）キノリン－ 7－イル）ピロリジン－ 2－イル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリ
 ジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミダゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 6 7）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 2 R， 4 S）－ 4－ヒドロキシ－ 1－（ 2
 －（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）キ
 ノリン－ 7－イル）ピロリジン－ 2－イル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル
 ）－ 3－メチルイミダゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 6 8）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 4－（ 2－ヒドロキシエトキシ）－ 2－
 （（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）キノ
 リン－ 7－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－
 メチルイミダゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 6 9）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 2－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－
 メチルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）キノリン－ 8－イル）アミノ）メチル）
 イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミダゾリジン－ 2， 4－ジ
 オン（ I－ 7 0）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 5－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メ
 チルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）－ 3 H－イミダゾ [4， 5－ b] ピリジン
 － 3－イル）メチル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミダ
 ザゾリジン－ 2， 4－ジオン（ I－ 7 1）；
 r a c－ 1－（ 6－シクロプロピル－ 2－（（ 5－（（ 1 S＊， 2 S＊）－ 2－（ 4－メ
 チルピリミジン－ 2－イル）シクロプロピル）－ 1 H－イミダゾ [4， 5－ b] ピリジン
 － 1－イル）メチル）イミダゾ [1， 2－ a] ピリジン－ 8－イル）－ 3－メチルイミダ

ゾリジン-2, 4-ジオン (I-72) ;

1- (6-シクロプロピル-2- ((5- ((1S, 2S) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;

1- (6-シクロプロピル-2- ((5- ((1R, 2R) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン ;

rac-7- (((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-カルボニトリル (I-73) ;

rac-N- ((6-シクロプロピル-8- (4-エチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-アミン (I-74) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((5- (メトキシメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-75) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((4- (メトキシメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-76) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((4- (ヒドロキシメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-77) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3- (オキセタン-3-イル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-78) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -4, 4-ジオキシド-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] チアジン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-79) ;

rac-6- (((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -3- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-80) ;

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-81) ;

rac-7- (((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-5-カルボニトリル (I-82) ;

rac-4-クロロ-2- ((1S*, 2S*) -2- (7- ((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-

10

20

30

40

50

a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キノリン-2-イル) シクロプロピル) ベンゾニトリル (I-83);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-84);

rac-2-(7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) アセトニトリル (I-85);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-ヒドロキシ-7-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-86);

6-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-87);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-88);

rac-7-クロロ-6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-89);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-5-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-90);

6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ)-3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-91);

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-92);

4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キノリン-2-イル) シクロプロピル) ベンゾニトリル (I-93);

6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-4-メチル-3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (I-94);

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-95);

3-メチル-1-(6-メチル-2-((2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピ

10

20

30

40

50

- リミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-96);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-97);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(メチル(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-98);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(1-(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-99);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-100);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(R)-1-(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-101);
- rac-1-(6-シクロプロピル-2-(5-メトキシ-2-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-102);
- 1-(6-シクロプロピル-2-(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-103);
- rac-1-(2-(5-メトキシ-2-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-104);
- 6-(6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジジン1,1-ジオキシド(I-105);
- rac-1-(6-シクロプロピル-2-(2-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-106);
- 1-(5-シクロプロピル-2-(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-107);
- 1-(5-シクロプロピル-2-(2-(1S,2S)-2-(4-メチルピリミ

ジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-108);

またはそれらの薬学的塩。

【0135】

本明細書に明示的に開示される化合物は、立体化学への言及がない場合も含めて、個々の化合物として特許請求され得る。

【0136】

C. 医薬組成物

別の態様では、本発明は、本開示による化合物、例えば、式(I)~(V I-c)の化合物、または例において薬学的に許容される賦形剤(例えば、担体)と組み合わされて命名された式(I)~(V I-c)の化合物もしくは化合物を含む医薬組成物を提供する。

10

【0137】

医薬組成物は、本明細書に開示されるインヒビターの光学異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩を含む。医薬組成物に含まれる式(I)~(V I-c)の化合物は、上記のように担体部分に共有結合され得る。あるいは、医薬組成物に含まれる式(I)~(V I-c)の化合物は、担体部分に共有結合されない。

【0138】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」は、医薬賦形剤、例えば、活性剤と有害な反応を起こさない、経腸または非経口適用に適した、薬学的、生理学的に許容される有機または無機の担体物質を指す。好適な薬学的に許容される担体としては、水、塩溶液(例えば、リンガー液)、アルコール、油、ゼラチン、及びラクトース、アミロース、またはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリジンが挙げられる。かかる調製物は滅菌され得、必要に応じて、補助剤、例えば、本発明の化合物と有害な反応を起こさない滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液、着色剤、及び/または芳香剤などと混合され得る。

20

【0139】

本発明の化合物は、対象に単独で投与することができ、または共投与することができる。共投与は、化合物を、個別にまたは組み合わせて(2種以上の化合物)、同時または連続投与することを含むことを意味する。また調製物は、必要に応じて、(例えば代謝分解を低減するために)他の作用物質と組み合わされ得る。

30

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような被検薬剤が、当業者に公知の方法及び提供される化合物について本明細書に記載される方法による投与のための医薬組成物に組み込まれ得る。

【0141】

D. 製剤

本発明の化合物は、多種多様な経口、非経口、及び局所剤形に調製され得、多種多様な経口、非経口、及び局所剤形で投与され得る。したがって、本発明の化合物は、注射によって(例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内に)投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、経口投与される。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与され得る。加えて、本発明の化合物は、経皮的に投与され得る。複数の投与経路(例えば、筋肉内、経口、経皮)が、本発明の化合物を投与するために使用され得ることも想定される。したがって、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤と、1種以上の本発明の化合物と、を含む医薬組成物も提供する。

40

【0142】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は、固体または液体であり得る。固形調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐

50

剤、及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、または封入材料としても機能し得る１種以上の物質であり得る。

【０１４３】

粉末では、担体は、微粉化された活性成分との混合物中の微粉化固体である。錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。

【０１４４】

粉末及び錠剤は、好ましくは５％～７０％の活性化合物を含有する。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などである。用語「調製物」は、活性成分が他の担体とともに、またはそれ無しに担体によって囲まれており、これにより担体が活性成分と会合しているカプセルを提供する担体としての封入材料との活性化合物の配合物が含まれることを意図する。同様に、カシェ剤及び舐剤が含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤、及び舐剤は、経口投与に好適な固体剤形として使用され得る。

【０１４５】

坐剤を調製するために、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物が最初に融解され、活性成分は攪拌などによりその中に均一に分散される。次いで、融解された均一混合物は、簡便なサイズの型中に注がれて、放冷され、これにより固化される。

【０１４６】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液、及びエマルション、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射剤の場合、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液の液剤に製剤化され得る。

【０１４７】

非経口適用が必要とされるか、または望ましい場合、本発明の化合物に特に好適な混合物は、注射可能な無菌溶液、好ましくは油性または水性溶液、及び懸濁液、エマルション、または挿入物（坐剤を含む）である。特に、非経口投与のための担体としては、デキストロースの水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、落花生油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマーなどが挙げられる。アンブールは、簡便な単位用量である。また本発明の化合物は、リポソームに組み込まれ得るか、または経皮ポンプもしくはパッチを介して投与され得る。本発明に使用するのに好適な医薬混合物としては、例えば、Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及びWO 96 / 05309に記載されるものが挙げられ、これらの両方の教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４８】

経口使用に好適な水溶液は、活性成分を水に溶解させ、所望される場合、好適な着色剤、香味料、安定剤、及び増粘剤を加えることにより調製され得る。経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化された活性成分を粘性材料、例えば、天然または合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤とともに水中に分散させることにより作製され得る。

【０１４９】

使用直前に経口投与用の液体形態調製物に変換されることが意図される固形調製物も含まれる。かかる液体形態としては、溶液、懸濁液、及びエマルションが挙げられる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味料、安定剤、緩衝液、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤などを含有し得る。

【０１５０】

医薬調製物は単位剤形であることが好ましい。かかる形態において、調製物は、活性成分を適切な量で含有する単位用量に細分割される。単位剤形は、包装された調製物であり

10

20

30

40

50

得、包装品は個別の量の調製物、例えば、包装された錠剤、カプセル、及びバイアルまたはアンプル中の粉末を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、または舐剤そのものであってもよく、またはそれは、包装形態にある適切な数の任意のこのようなものであってもよい。

【0151】

単位用量調製物中の活性成分の量は、活性成分の特定の用途及び効力に応じて変更または調整され得る。組成物は、必要に応じて、他の適合可能な治療剤も含有し得る。

【0152】

いくつかの化合物は、限られた水溶性を有している場合があり、したがって、組成物中に界面活性剤または他の適切な共溶媒を必要とする場合がある。かかる共溶媒としては、ポリソルベート20、60、及び80；プルロニックF-68、F-84、及びP-103；シクロデキストリン；ならびにポリオキシル35ヒマシ油が挙げられる。かかる共溶媒は、通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いられる。

【0153】

製剤を分配する際の変動性を低下させるため、製剤である懸濁液もしくはエマルションの成分の物理的分離を減少させるため、及び／またはその他の点で製剤を改善するために、単純水溶液よりも大きな粘度が望ましい場合がある。かかる粘度上昇剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、ならびに前述のものの組み合わせが挙げられる。かかる薬剤は、通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いられる。

【0154】

本発明の組成物は、徐放性及び／または快適性を与える成分を追加的に含み得る。かかる成分としては、高分子量のアニオン性粘液模倣ポリマー、ゲル化多糖類、及び微粉化薬物担体基質が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号；同第5,403,841号；同第5,212,162号；及び同第4,861,760号においてより詳細に説明されている。これらの特許の全ての内容は、参照によりその全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれる。

【0155】

E. 有効な投与量

本発明により提供される医薬組成物には、活性成分が治療上有効量、すなわちその使用目的を達成するのに有効な量で含有される組成物が含まれる。特定用途に有効な実際の量は、とりわけ処置される状態に依存する。例えばHAEを処置する方法において投与される場合、かかる組成物は、所望の結果（例えば、対象においてPKaを阻害すること、及び／またはブラジキニンの量を減少させること）を達成するのに有効な活性成分の量を含有する。

【0156】

投与される化合物の投与量及び頻度（単回用量または複数回用量）は、投与経路；レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、体格指数、及び食事；処置される疾患（例えば、PKa阻害に応答する疾患）の症状の性質及び程度；他の疾患または他の健康に関連する問題の存在；併用処置の種類；ならびに任意の疾患または処置計画による合併症を含む種々の因子に応じて異なり得る。他の治療計画または薬剤が、本発明の方法及び化合物とともに使用され得る。

【0157】

任意の提供される化合物または被検薬剤について、治療上有効量は、まず最初に細胞培養アッセイにより決定され得る。標的濃度は、例えば、記載される方法を使用して測定した場合に、PKa酵素活性を減少させることができる活性化合物（複数可）の濃度である。

【0158】

ヒトにおいて使用される治療上有効量は、動物モデルから決定され得る。例えば、ヒト用の用量は、動物において有効であることが判明した濃度を達成するように製剤化され得る。ヒトでの投与量は、上記のように、 $P K a$ 阻害をモニタリングし、投与量を上方または下方に調整することにより、調整され得る。

【0159】

投与量は、患者及び用いられる化合物の要件に応じて変更され得る。本発明の文脈において、患者に投与される用量は、患者において経時的に有益な治療応答をもたらすのに十分でなければならない。用量のサイズは、任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度によっても決定される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはそれを含む医薬組成物は、単位用量として提供される。

10

【0160】

一態様では、本明細書で提供される化合物は、参照化合物と比較した場合、1つ以上の薬物動態 ($P K$) 特性 (例えば、 C_{max} 、 t_{max} 、 C_{min} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC 、 CL 、バイオアベイラビリティなど) の改善を示す。いくつかの実施形態では、参照化合物は、当該技術分野で公知の $P K a$ インヒビターである。いくつかの実施形態では、参照化合物は、 $P C T$ 公開第 $W O 2019/178129$ 号に開示されているものから選択される $P K a$ インヒビターである。

【0161】

F. 処置方法

本開示は、医薬に使用するため、すなわち処置に使用するための化合物及びそれを含む医薬組成物を提供する。本開示は、 $P K a$ により媒介される疾患及び状態の処置に有益である、 $P K a$ の活性を阻害するための本明細書に記載の任意の化合物の使用を更に提供する。例示的な $P K a$ 媒介障害としては、浮腫が挙げられ、これは、小血管が漏出性となり、周辺組織に体液を放出した際の炎症または損傷に起因する、対象の全身またはその一部における腫脹を指す。いくつかの例では、浮腫は、 $H A E$ である。他の例では、浮腫は、眼で発生する (例えば、糖尿病黄斑浮腫 ($D M E$))。本開示は、 $P K a$ の活性を阻害する方法を提供する。ある種の実施形態では、本出願は、本明細書に記載の化合物のいずれかを、試料 (例えば、生体試料) 中の $P K a$ 分子と接触させることによりインビトロで $P K a$ の活性を阻害する方法を提供する。ある種の実施形態では、本出願は、処置を必要とする対象に本明細書に記載の化合物のいずれかの有効量を好適な経路を通じて送達することによりインビボで $P K a$ の活性を阻害する方法を提供する。

20

30

【0162】

ある種の実施形態では、本方法は、投与する必要がある対象 (例えば、ヒト患者 (例えば浮腫を有している) などの対象) に、本明細書に記載の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。ある種の実施形態では、本方法は、式 (I) ~ (V I - c) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を、それらを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、式 (I) ~ (V I - c) の化合物または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、それらを必要とする対象に投与することを含む。

【0163】

ある種の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかにより処置される対象は、浮腫、例えば、 $H A E$ または糖尿病黄斑浮腫 ($D M E$) を有するか、有することが疑われるか、またはそのリスクがあるヒト患者である。浮腫を有する対象は、定型的な医学的検査、例えば、臨床検査により同定され得る。浮腫を有することが疑われる対象は、疾患／障害の1つ以上の症状を示し得る。浮腫のリスクがある対象は、疾患に関連するリスク因子のうちの1つ以上、例えば、 $H A E$ について $C 1 - I N H$ の欠損を有する対象であり得る。

40

【0164】

ある種の実施形態では、 $H A E$ 発作に罹患しているヒト患者における $H A E$ の1つ以上の症状を軽減する方法が本明細書で提供される。かかる患者は、定型的な医学的手順によ

50

り同定され得る。提供される化合物のうちの1種以上の有効量が、好適な経路、例えば、本明細書に記載される経路によりヒト患者に投与され得る。本明細書に記載の化合物は、単独で使用され得るか、または他の抗HAE剤、例えば、C1エステラーゼインヒビター（例えば、Cinryze（登録商標）またはBerinert（登録商標））、PKaインヒビター（例えば、エカランチドまたはラナデルマブ）、もしくはブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（例えば、Firazyr（登録商標））と組み合わせて使用され得る。

【0165】

他の実施形態では、鎮静期にあるヒトHAE患者のHAE発作のリスクを低減する方法が本明細書で提供される。かかる患者は、HAE発作の病歴を含む種々の因子に基づいて同定され得る。化合物のうちの1種以上の有効量が、好適な経路、例えば、本明細書に記載される経路によりヒト患者に投与され得る。本明細書に記載の化合物は、単独で使用され得るか、または他の抗HAE剤、例えば、C1エステラーゼインヒビター（例えば、Cinryze（登録商標）またはBerinert（登録商標））、PKaインヒビター（例えば、エカランチドまたはラナデルマブ）、もしくはブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（例えば、Firazyr（登録商標））と組み合わせて使用され得る。

10

【0166】

更なる他の実施形態では、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上を用いたHAE発作のリスクを有するヒト患者におけるHAEの予防的処置が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、HAEの予防的処置に好適な患者は、HAEに罹患している（例えば、HAE発作の病歴を有する）ヒト対象である。いくつかの実施形態では、かかる予防的処置に好適な患者は、HAE発作の病歴から予防的アプローチに値すると医師が判断するヒト対象（例えば、一定期間にわたり特定の平均数を超える発作（非限定的な例として、月に1回、2回、またはそれを超える発作を含む）を経験しているヒト対象）である。あるいは、予防的処置に好適な患者は、HAE発作歴を有さないが、HAEの1つ以上のリスク因子（例えば、家族歴、C1-INH遺伝子の遺伝的欠陥など）を有するヒト対象であり得る。かかる予防的処置は、本明細書に記載の化合物を唯一の活性薬剤として必要とし得るか、または追加の抗HAE剤、例えば、本明細書に記載されるものを必要とし得る。

20

【0167】

ある種の実施形態では、対象（例えば、ヒト患者）の眼における浮腫を予防または低減するための方法が本明細書で提供される。いくつかの例では、ヒト患者は、糖尿病黄斑浮腫（DME）を有するか、有することが疑われるか、またはそのリスクがある糖尿病患者である。DMEは、黄斑内の血管からの体液の漏出に起因する、糖尿病における網膜層の腫脹、新血管新生、血管漏出、及び網膜肥厚によって特徴付けられる増殖型の糖尿病網膜症である。この方法を実施するために、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上またはその薬学的に許容される塩の有効量が、処置が必要とされる対象の眼に送達され得る。例えば、化合物は、眼内注射または硝子体内注射によって局所的に送達され得る。対象は、本明細書に記載される化合物を、唯一の活性薬剤として、またはDMEの別の処置法と組み合わせてのいずれかで用いて処置され得る。DMEの処置法の非限定的な例としては、レーザー光凝固術、ステロイド、VEGF経路を標的とする薬剤（例えば、Lucentis（登録商標）（ラニビズマブ）またはEylea（登録商標）（アフリベルセプト））、及び／または抗PDGF薬剤が挙げられる。

30

40

【0168】

ある種の実施形態では、本明細書に開示される方法は、式（I）～（V I - c）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物の有効量を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、有効量は、治療上有効量である。いくつかの実施形態では、有効量は、予防上有効量である。

【0169】

ある種の実施形態では、処置される対象は、動物である。動物は、いずれの性別のもの

50

であってもよく、どの発達段階であってもよい。ある種の実施形態では、対象は、哺乳動物である。ある種の実施形態では、処置される対象は、ヒトである。ある種の実施形態では、対象は、家畜化された動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。ある種の実施形態では、対象は、伴侶動物、例えば、イヌまたはネコである。ある種の実施形態では、対象は、家畜動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。ある種の実施形態では、対象は、動物園の動物である。別の実施形態では、対象は、研究用動物、例えば、げっ歯動物（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長類である。ある種の実施形態では、動物は、遺伝子操作された動物である。ある種の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物である。

【0170】

本明細書に記載される特定の方法は、1種以上の追加の医薬品（複数可）を、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与することを含み得る。追加の医薬品（複数可）は、式（I）～（V E - c）の化合物と同時に、または式（I）～（V E - c）の化合物と異なる時間に投与され得る。例えば、式（I）～（V E - c）の化合物及び任意の追加の医薬品（複数可）は、同一の投与スケジュールまたは異なる投与スケジュールであり得る。式（I）～（V E - c）の化合物の全てのまたは一部の用量は、追加の医薬品の全てもしくは一部の用量の前に、追加の医薬品の全てもしくは一部の用量の後に、追加の医薬品の投与スケジュール内で、またはそれらの組み合わせで投与され得る。式（I）～（V E - c）の化合物及び追加の医薬品の投与タイミングは、追加の医薬品によって異なり得る。

【0171】

ある種の実施形態では、追加の医薬品は、浮腫、例えば、H A E または D M E の処置において有用な薬剤を含む。かかる薬剤の例は、本明細書において提供される。

【0172】

また、本明細書に開示される状態／疾患用の医薬の製造のための、本開示の化合物の使用も提供される。

【0173】

本明細書の文脈において、「含む（comprising）」は「含む（including）」と解釈されるべきである。特定の特質／要素を含む本発明の実施形態は、関連する要素／特質から「なる」または「から本質的になる」代替実施形態に及ぶことも意図されている。技術的に適切な場合には、本発明の実施形態を組み合わせることができる。

【0174】

特許及び出願などの技術的参照文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0175】

本明細書に具体的かつ明示的に列挙される任意の実施形態は、単独で、または1つ以上の更なる実施形態と組み合わせて、免責事項の基礎を形成し得る。

【0176】

本明細書の背景技術セクションには関連する技術情報が含まれており、修正の基礎として使用される場合がある。本明細書では、主題の見出しは、文書をセクションに分割するために用いられており、本明細書で提供される本開示の意味を解釈するために使用されることを意図したものではない。

【0177】

本明細書は、2021年3月17日に出願され参照により本明細書に組み込まれる、米国仮特許出願第63／162,483号の優先権を主張する。この出願は、特にその中に開示されている化学構造に関して、本明細書に対する補正の基礎として使用され得る。

【実施例】

【0178】

I V . 実施例

ある種の実施形態では、実施例には、1つ以上の立体中心を含む化合物が記載されており、特定の立体中心は「S*」または「R*」で指定されている。いずれの場合も、「*」の表記は一般に、正確な配置が不明であることを示す（例えば、単一の立体中心を持つ

10

20

30

40

50

化合物の場合、 R^* または S^* の表記は、 R －異性体または S －異性体のいずれかが単離されたが、単離された特定の異性体の立体中心の配置は決定されなかったことを示す)。

【0179】

実施例内に記載される化合物は、2つ以上の立体中心を含み得ることが理解されよう。上記のように、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー混合物、ジアステロマー混合物、及び幾何（または立体配座）混合物が、本発明の範囲内である。特定の化合物名内で、1対の括弧内に2つ以上の「 S^* 」または「 R^* 」が表示される場合（例えば、「(1 S^* , 2 S^*)」）、 S^* 配置及び／または R^* 配置は互いに相対的であることが理解される。例えば、「(1 S^* , 2 S^*)－」または「(1 R^* , 2 R^*)－」で示される化合物は、「(1 S , 2 S)－」異性体または「(1 R , 2 R)－」異性体のいずれかを明確に指すが、「(1 S , 2 R)－」または「(1 R , 2 S)－」異性体を指さないことが理解されるであろう。更に、「rac－(1 S^* , 2 S^*)－」または「rac－(1 R^* , 2 R^*)－」で示される化合物は、「(1 S , 2 S)－」及び「(1 R , 2 R)－」異性体のラセミ混合物を含むことが理解されるであろう。同様に、「(1 S^* , 2 R^*)－」または「(1 R^* , 2 S^*)－」で示される化合物は、「(1 R , 2 S)－」異性体または「(1 S , 2 R)－」異性体のいずれかを明確に指すが、「(1 S , 2 S)－」または「(1 R , 2 R)－」異性体を指さないことが理解されるであろう。加えて、「rac－(1 R^* , 2 S^*)－」または「rac－(1 S^* , 2 R^*)－」で示される化合物は、「(1 R , 2 S)－」及び「(1 S , 2 R)－」異性体のラセミ混合物を含むことが理解されるであろう。

ある種の実施形態では、実施例には、1つ以上の立体中心を有する化合物を示すスキームが含まれる。いくつかの実施形態では、記号「&」の後に数字が立体中心に隣接して表示される。このような場合、その位置に両方の配置（例えば、 R －及び S －）の混合物が含まれることが理解される。

【0180】

いくつかの実施形態では、用語「または」の後に数字が立体中心に隣接して表示される。このような場合、「 R －」または「 S －」異性体のいずれかを示しており、特定の異性体は決定されていなかったことが理解される。

【0181】

いくつかの実施形態では、記号「&」または用語「または」に続くナンバリングは、その化合物におけるある立体中心の別の立体中心に対する関係を指す。例えば、化合物中の2つの立体中心がそれぞれ同じ番号で示されている場合（例えば、「&1」の2つのインスタンス）、配置は互いに相対的であることが理解される（例えば、構造が(S , S)で描写され両方の立体中心が「&1」で示されている場合、(S , S)及び(R , R)異性体の混合物が含まれるが、(S , R)または(R , S)異性体は含まれないことが理解される。但し、各立体中心が異なる番号で示されている場合（例えば、「&1」の1つのインスタンス及び「&2」の1つのインスタンス）、配置は互いに独立し得ることが理解される（例えば、構造が(S , S)で描写され、1つの立体中心が「&1」で示され、1つの立体中心が「&2」で示されている場合、(S , S)、(S , R)、(R , S)、及び(R , R)異性体の混合物が含まれることが理解される。

【0182】

中間体の合成

(1 S , 2 S)－2－(4－メチルピリミジン－2－イル)シクロプロパン－1－カルボキサミドの合成

10

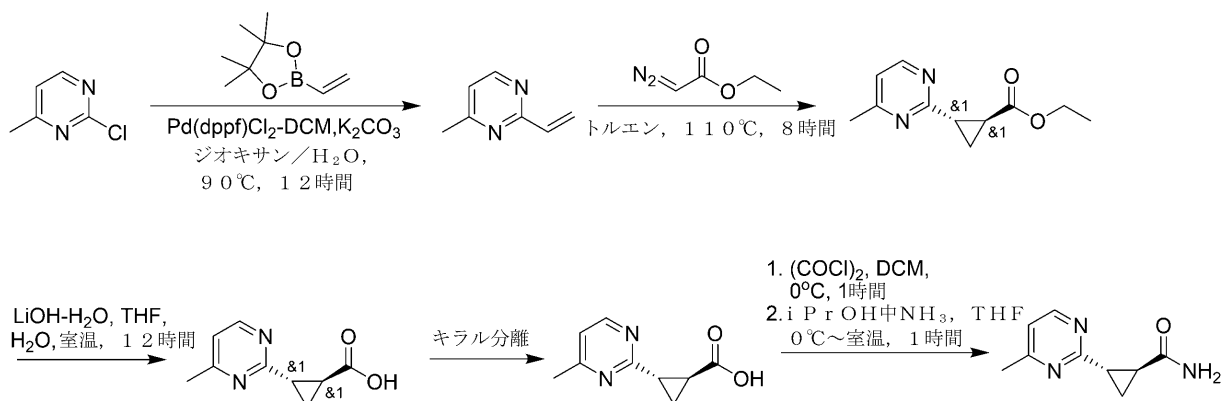
20

30

40

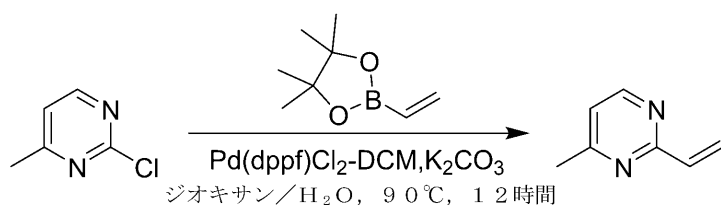
50

【化 5 3】



10

4-メチル-2-ビニルピリミジンの合成



20

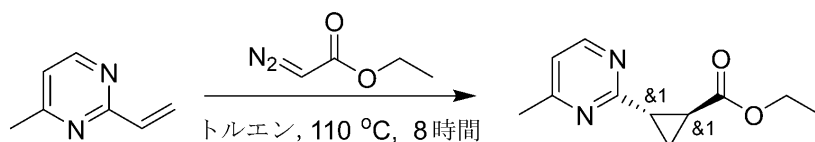
2-クロロ-4-メチルピリミジン (6.4 g、50 mmol) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (10 g、65 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂-DCM (2 g、2.5 mmol) と、K₂CO₃ (17.25 g、125 mmol) とのジオキササン (100 mL) 及び H₂O (5 mL) 中混合物を、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で処理し、EA (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で (30℃で) 濃縮した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、4-メチル-2-ビニルピリミジン (4.8 g、80%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 121.2。

30

【0183】

rac-エチル (1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【化 5 4】



40

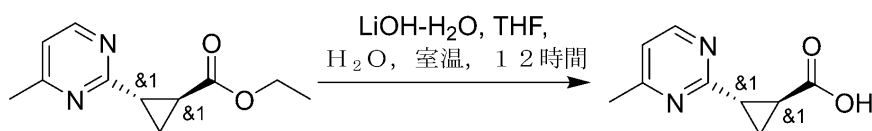
4-メチル-2-ビニルピリミジン (4.8 g、40 mmol) と 2-ジアゾ酢酸エチル (9.12 g、80 mmol) とのトルエン (70 mL) 溶液を、110℃で8時間還流した。反応物を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム (PE/EA = 5/1) により精製して、rac-エチル (1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (3.6 g、43.7%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 207.2。

【0184】

rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸の合成

50

【化 5 5】



rac-エチル (1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (3.6 g、17.5 mmol) と LiOH-OH (1.4 g、35 mmol) との THF/H₂O (20 mL/10 mL) 中混合物を、室温で 12 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して THF を除去し、残渣の pH を HCl (2 N) により 3 に調整した。白色固体を沈殿させ、混合物を濾過し、乾燥させて、rac- (1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2.4 g、77%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 179.2。

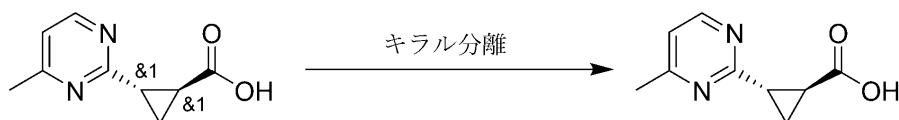
10

【0185】

(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸の合成

【化 5 6】

20



rac- (1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2.4 g) のラセミ混合物形態を SFC でキラル分離して、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.1 g、45.8%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 179.1。

30

【0186】

(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化 5 7】



40

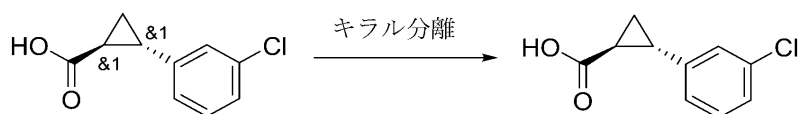
(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.1 g、6.1 mmol) の乾燥 DCM (20 mL) 溶液に、(COCl)₂ (1.56 g、12.3 mmol) を 0°C でゆっくりと加え、0°C で更に 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた酸塩化物を乾燥 THF (20 mL) に溶解させ、0°C に冷却し、次いで NH₃ (20 mL、iPrOH 中 2 M 溶液) を加えた。得られた溶液を室温で更に 1 時間攪拌し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 20/1) で精製し、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (900 mg、81.2%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 178.1。

50

【0187】

(1*S*, 2*S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸（最初に溶出する異性体）の合成

【化58】



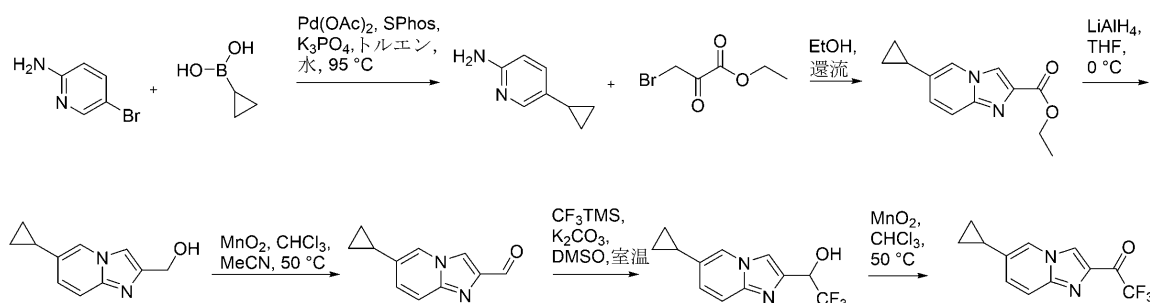
10

rac-(1*S**, 2*S**)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (10 g) を、SFC (SFC80、Daicel CHIRALPAK AD-H 250 mm×内径20 mm、5 μm、CO₂/EtOH=86/14、50 g/分、35℃) を使用して分離して、(1*S*, 2*S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (4.5 g、最初に溶出する異性体、*R*_t=3.0分、99.9% e. e.) 及び (1*R*, 2*R*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (4.3 g、2番目に溶出する異性体、*R*_t=4.0分、99.9% e. e.) を得た。

【0188】

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

【化59】



30

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成

5-ブロモピリジン-2-アミン (10 g、58 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (12 g、120 mmol)、SPhos (2.4 g、5.8 mmol)、及び K₃PO₄ (43 g、200 mmol) を N₂ 雰囲気下に置き、トルエン (220 mL) 及び水 (22 mL) に懸濁させた。得られた懸濁液を10分間脱気し、Pd(OAc)₂ (0.65 g、2.9 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 雰囲気下にて95℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) で希釈して酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、疎水性フリットで乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン中10～95% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (5.3 g、68%) を赤色固体として得た。

40

ESI-MS (*M*+*H*)⁺: 135.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 0.86–0.81 (m, 2H), 0.56–0.52 (m, 2H)。

【0189】

エチル 6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-カルボキシレートの合成

50

5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (5.3 g、40 mmol) と、エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノアート (5.9 mL、47 mmol) とのエタノール (110 mL) 溶液を、1 時間還流撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) に溶解させ、Na₂CO₃ (飽和水溶液、60 mL) で洗浄し、疎水性フリットで乾燥させて真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 20~80% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (5 g、54%) を橙色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 231.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.09 (m, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.57 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.6, 9.5 Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 – 0.97 (m, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H)。

10

【0190】

(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成
LiAlH₄ (THF 中 1 M、42.99 mmol、42.99 mL) を、エチル 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (21.50 mmol、4.95 g) の THF (25 mL) 溶液に加え、N₂ 下にて 0℃ に冷却した。混合物を 1 時間撹拌し、次いで EtOAc (5 mL) を滴加した。混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 6.92 (dd, J=1.8, 9.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

【0191】

6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (2.0 g、11 mmol) と、酸化マンガン (IV) (9.2 g、110 mmol) とのクロロホルム (25 mL) 及び MeCN (25 mL) 懸濁液を、50℃ で 1 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.3 g、66%) を得た。

30

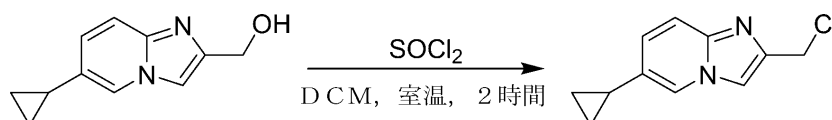
ESI-MS (M+H)⁺: 187.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H)。

【0192】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成

40

【化60】



(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (0.13 g、0.69 mmol) の DCM (3.0 mL) 溶液に、SOCl₂ (1.0 mL) を 0℃ でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を真空

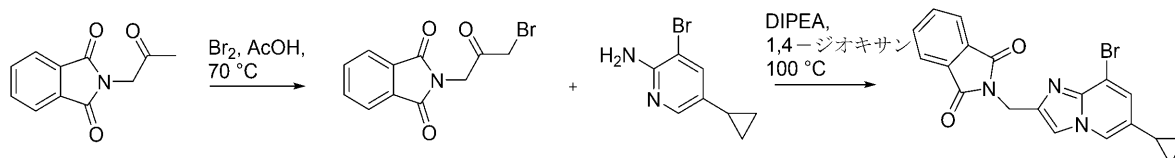
50

中で濃縮して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.14 g、98%)を黄色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。

【0193】

2-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【化61】



10

2-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

臭素(7.6 mL、150 mmol)のAcOH(80 mL)溶液を数滴、2-(2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(20 g、98 mmol)攪拌溶液に70°Cで加えた。溶液が無色になるまで反応物を攪拌した。残りの臭素/AcOH溶液を2時間かけて滴加した。反応混合物を70°Cで更に2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCM(300 mL)に溶解させ、Na₂S₂O₃溶液(1.0 M、75 mL)及びNa₂CO₃溶液(10%水溶液、2×150 mL)で洗浄した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を熱ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、乾燥させて、表題化合物(22.6 g、81%)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H)。

【0194】

2-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

30

2-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(12 g、39 mmol)と、3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(7.5 g、35 mmol)と、DIPEA(9.2 mL、53 mmol)との1,4-ジオキサン(350 mL)溶液を、100°Cで16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮することにより体積を半分に低減させた。混合物をDCM(200 mL)で希釈し、NaHCO₃溶液(飽和水溶液、150 mL)、及びブライン(150 mL)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(7.2 g、52%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 396.1, 398.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 3H), 7.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。

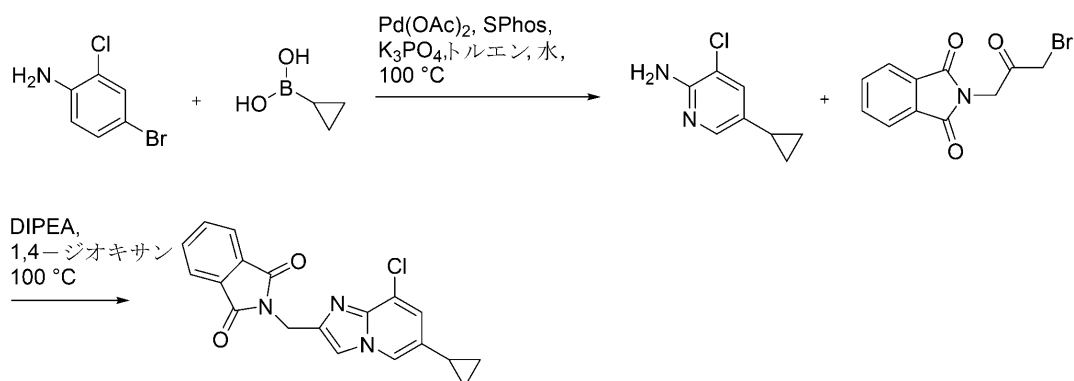
40

【0195】

2-(8-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

50

【化 6 2】



10

3-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成

トルエン (120 mL) と水 (12 mL) との混合物を、50 分間脱気した。5-ブromo-3-クロロピリジン-2-アミン (5.0 g、24 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.1 g、24 mmol)、SPhos (0.99 g、2.4 mmol)、及び K_3PO_4 (18 g、84 mmol) を溶媒混合物に加え、これを 100 °C に加熱した。Pd(OAc)₂ (0.27 g、1.2 mmol) を加え、反応混合物をこの温度で 3 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、これをトルエンで洗浄した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 5~30% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (3.5 g、85%) を橙色固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 169.0, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), 0.66 – 0.61 (m, 2H)。

20

【0196】

2-((8-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

30

2-(3-ブromo-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (890 mg、3.1 mmol) と、3-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (530 mg、3.1 mmol) との 1,4-ジオキサン (11 mL) 溶液を、98 °C で 17 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。混合物を、DCM (2 × 50 mL) と NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) との間に分配した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、イソヘキサン中 10~50% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (880 mg、84%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 352.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 0.99 – 0.89 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)。

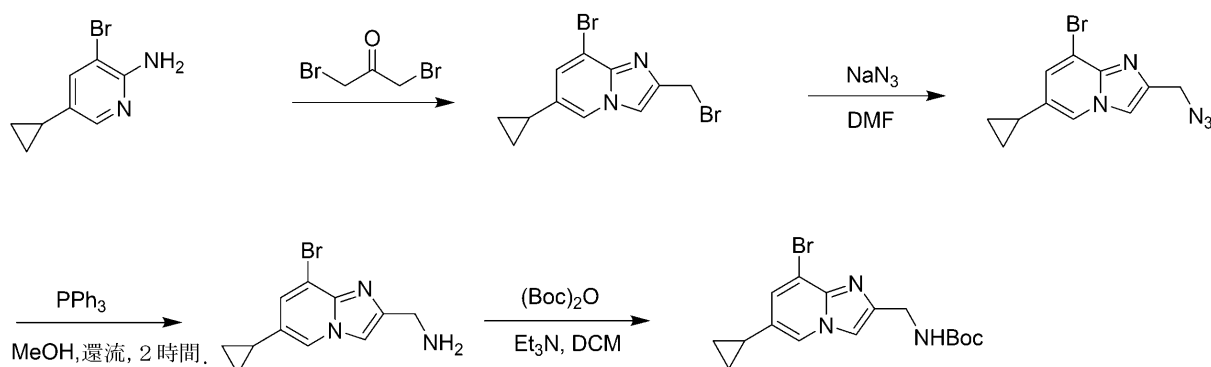
40

【0197】

tert-ブチル((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

50

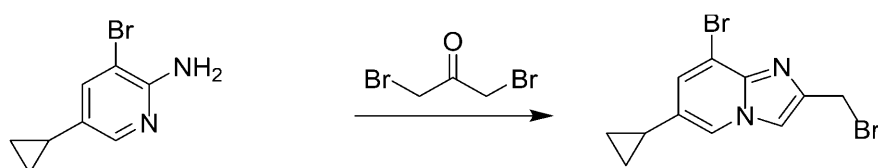
【化 6 3】



10

8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

【化 6 4】



20

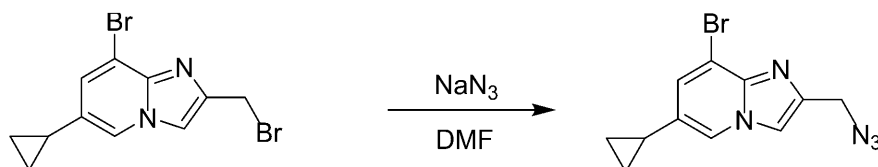
3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (1.06 g、5.0 mmol) と 1,3-ジブロモプロパン-2-オン (1.62 g、7.5 mmol) との DME (20.0 mL) 中混合物を、 N_2 下にて 90°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に加温し、飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) でクエンチして、 EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 50/1 \sim 30/1$) により精製し、生成物 8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.2 g、73%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 330.2。

30

【0198】

2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

【化 6 5】



40

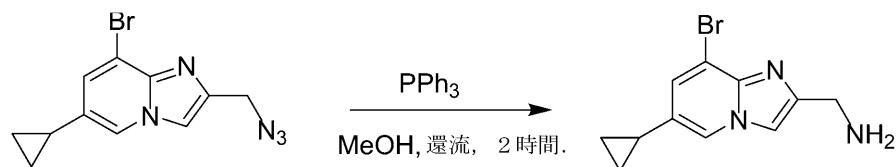
8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g、3.0 mmol) と NaN_3 (244 mg、3.75 mmol) との DMF (10.0 mL) 中混合物を、 N_2 下にて室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈して、ブライン ($3 \times 50 \text{ mL}$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (900 mg、粗製) を黄色固体として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 292.2。

50

【0199】

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成

【化66】



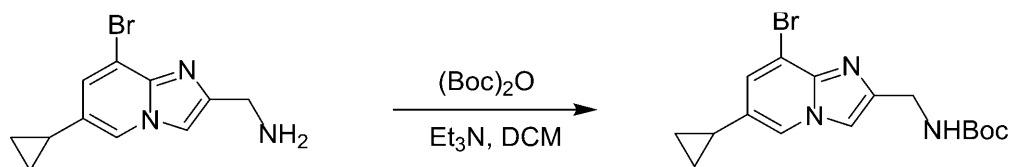
10

2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(870mg、3.0mmol)とPPh₃(983mg、3.75mmol)とのMeOH(25mL)中混合物を、2時間還流撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(550mg、69%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 266.2。

【0200】

tert-ブチル((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

【化67】



20

30

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(550mg、2.08mmol)と、(Boc)₂O(679mg、3.11mmol)と、Et₃N(630mg、6.24mmol)とのDCM(20mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を水(50mL)でクエンチし、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、tert-ブチル((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(520mg、69%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 366.2。

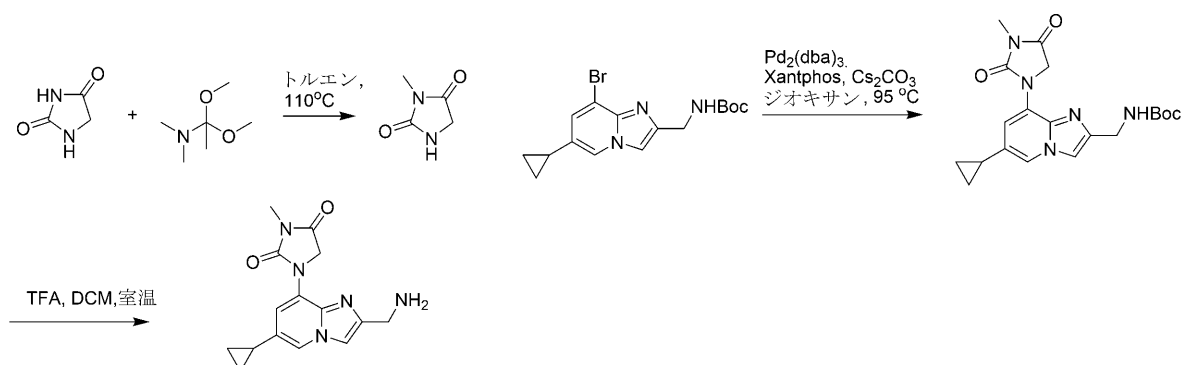
【0201】

40

1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

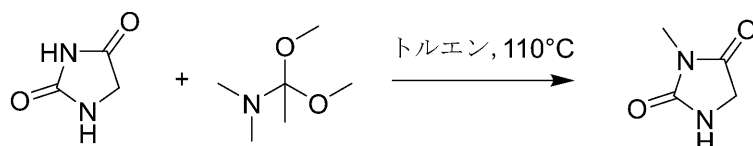
50

【化 6 8】



10

3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成



イミダゾリジン-2, 4-ジオン (1 g、10 mmol) の乾燥トルエン (25 mL) 中反応混合物に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (4 g、30 mmol) を加えた。反応物を N_2 下にて $110^\circ C$ で 3 時間攪拌した。反応物を 15 分間で $0^\circ C$ に冷却し、濾過した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (400 mg、34%) を白色固体として得た。

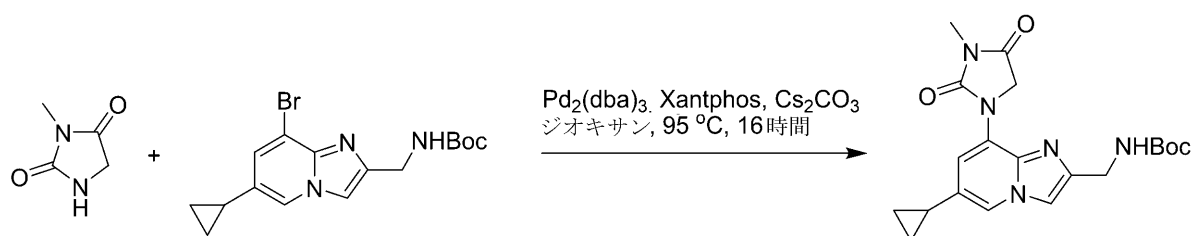
20

ESI-MS $[M + H]^+$: 115.1。

【0202】

tert-ブチル ((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

【化 6 9】



3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (224 mg、2 mmol) と、tert-ブチル ((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (365 mg、1 mmol) と、 Cs_2CO_3 (975 mg、3 mmol) との乾燥ジオキサン (10 mL) 中混合物に、 $Pd_2(dba)_3$ (183 mg、0.2 mmol) 及び Xantphos (116 mg、0.2 mmol) を加えた。反応物を N_2 下にて $100^\circ C$ で 16 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、tert-ブチル ((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (150 mg、37%) を黄色固体とし

40

50

て得た。

ESI-MS $[M + H]^+ : 400.0$ 。

【0203】

1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

【化70】



10

tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(500mg、1.25mmol)の乾燥DCM(10mL)中反応混合物に、TFA(2mL)を加えた。反応物を N_2 下にて室温で16時間攪拌した。反応混合物をMeOH中の NH_3 で中和し、次いで真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(150mg、40%)を白色固体として得た。

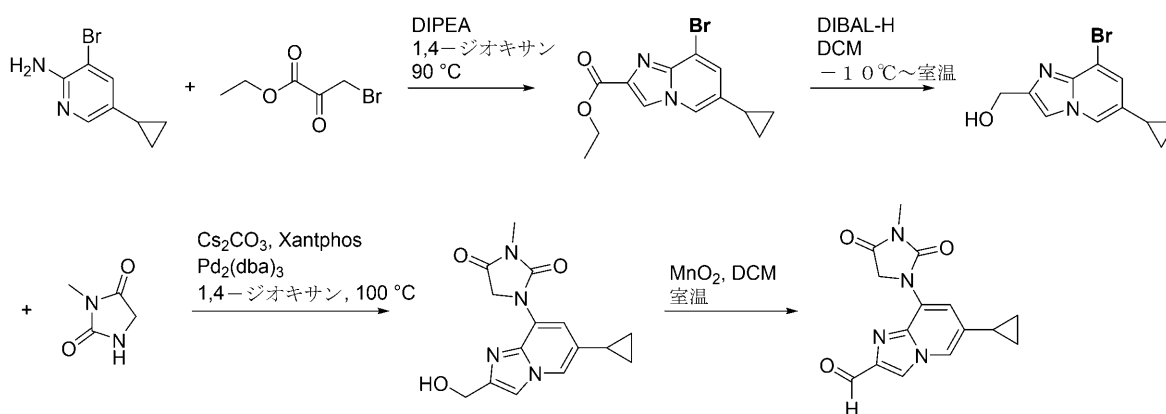
20

ESI-MS $[M + H]^+ : 300.1$ 。

【0204】

6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

【化71】



30

40

8-ブロモ-6-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートの合成

3-ブロモ-5-シクロプロピル-ピリジン-2-アミン(5.0g、24mmol)と、ブロモピルビン酸エチル(4.9mL、35mmol)と、DIPEA(8.2mL、47mmol)との1,4-ジオキサン(200mL)中混合物を、90°Cで3時間攪拌した。混合物を放冷し、真空中で濃縮した。残渣をDCMに溶解させ、水で洗浄し、MgSO4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中10~60%EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(4.9g、67%)を褐色固体として得た。

50

ESI-MS (M+H)⁺: 309, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.04 – 0.97 (m, 3H), 0.83 – 0.76 (m, 2H)。

【0205】

(8-ブロモ-6-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成

DIBAL-H (THF中1.0M、54mL、53.8mmol)を、エチル8-ブロモ-6-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (4.8g、15mmol)のDCM (95mL) 攪拌溶液にN₂雰囲気下にて-10℃で滴加した。混合物を2時間かけて室温に加温した。ロッシェル塩 (飽和水溶液)を加え、混合物を18時間攪拌した。混合物をDCMで抽出し (3回)、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、Celite (登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮し、表題化合物 (3.0g、73%)を灰白色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。

10

ESI-MS (M+H)⁺: 267, 269, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.25 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H)。

20

【0206】

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

(8-ブロモ-6-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (2.44g、9.13mmol)と、3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (1.20g、10mmol)と、Pd₂(dba)₃ (420mg、0.46mmol)と、Xantphos (530mg、0.91mmol)と、Cs₂CO₃ (8.9g、27mmol)との1, 4-ジオキサン (110mL)中混合物を、N₂で脱気して100℃で18時間加熱した。水 (200mL)を加え、混合物をEtOAc (3×100mL)中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中0~10% MeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.40g、51%)を黄色/褐色固体として得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: 301, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.25 (dd, J=5.7, 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H)。

【0207】

40

6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (1.2g、4.0mmol)のDCM (40mL) 攪拌溶液に、MnO₂ (3.5g、40mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。更にMnO₂ (3.5g、40mmol)を加えて、混合物を室温で5時間攪拌した。更にMnO₂ (690mg、7.8mmol)を加えて、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をCelite (登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (800mg、67%)を灰白色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 299.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO)

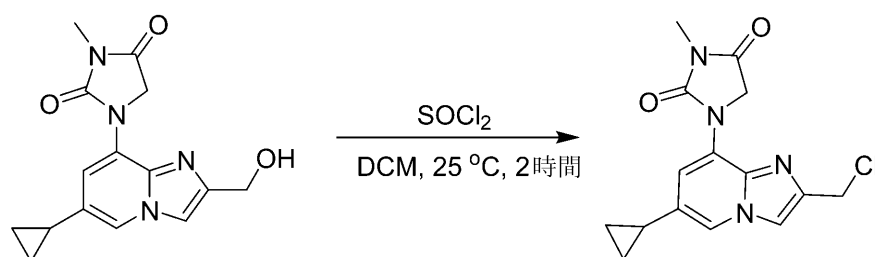
50

δ 10.03 (s, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 1H), 8.38 – 8.37 (m, 1H), 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.74 – 0.69 (m, 2H)。

【0208】

1 – (2 – (クロロメチル) – 6 – シクロプロピルイミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 – ジオンの合成

【化72】



10

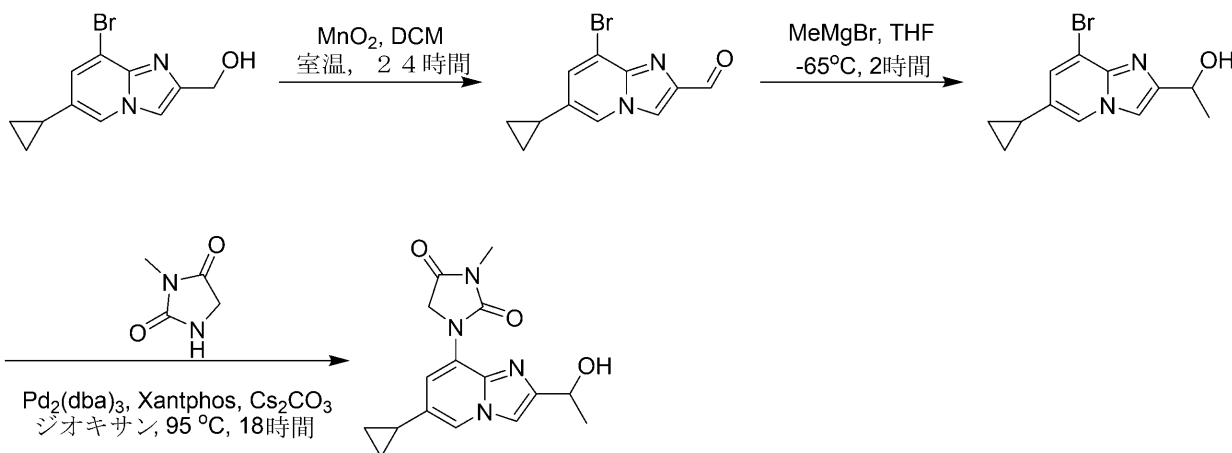
1 – (6 – シクロプロピル – 2 – (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 – ジオン (0.40 g、1.3 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、 SOCl_2 (3.0 mL) を加えた。得られた混合物を N_2 下にて 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、1 – (2 – (クロロメチル) – 6 – シクロプロピルイミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 – ジオン (0.42 g、定量的) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 319.1。

20

【0209】

1 – (6 – シクロプロピル – 2 – (1 – ヒドロキシエチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 – ジオンの合成

【化73】



30

40

8 – ブロモ – 6 – シクロプロピルイミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 2 – カルバルデヒドの合成

(8 – ブロモ – 6 – シクロプロピルイミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 2 – イル) メタノール (10 g、37.45 mmol) と MnO_2 (9.8 g、112 mmol) との混合物を、室温で 12 時間攪拌した。 MnO_2 の第 2 バッチ (9.8 g、112 mmol) を加え、室温で更に 12 時間攪拌した。反応混合物を短いシリカパッドに通して濾過し、EtOAc (500 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、8 – ブロモ – 6 – シクロ

50

プロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (8 g、80.8%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 266.2。

【0210】

1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オール

8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (8 g、30 mmol) の乾燥 THF (100 mL) 溶液に、MeMgBr (30 mL、Et₂O 中の 3 M 溶液、90 mmol) を -65 °C でゆっくりと加え、得られた溶液を -65 °C で 2 時間撹拌した。反応物を -65 °C で飽和 NH₄Cl 水溶液 (70 mL) を用いてクエンチし、撹拌して室温に加温し、次いで EtOAc (4 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 15/1) で精製して、1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オール (7.3 g、86.9%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 281.2。

10

【0211】

1-(6-シクロプロピル-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オール (7.3 g、25.98 mmol) と、3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (8.9 g、77.9 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (2.38 g、2.6 mmol) と、Xantphos (3 g、5.2 mmol) と、Cs₂CO₃ (25 g、77 mmol) とのジオキサン (75 mL) 中混合物を、95 °C で 18 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、EtOAc (3 × 75 mL) で洗浄した。合わせた濾液をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 15/1) で精製して、1-(6-シクロプロピル-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (6.1 g、75%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 315.2。

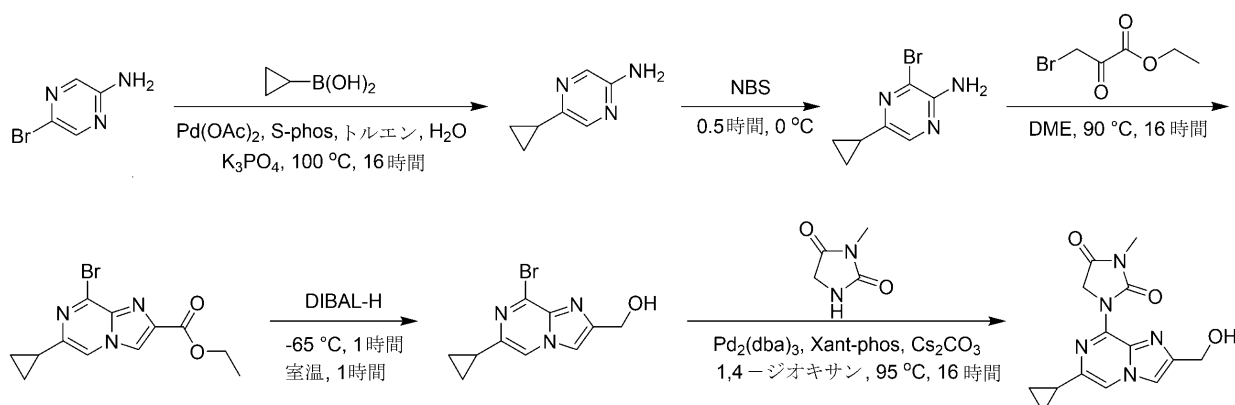
20

30

【0212】

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

【化74】



40

5-シクロプロピルピラジン-2-アミンの合成

5-ブロモピラジン-2-アミン (10 g、57 mmol) のトルエン/H₂O (V/V = 1/1、400 mL) 中混合物に、シクロプロピルボロン酸 (15 g、0.17 m

50

l)、S-phos (2.4 g、5.8 mmol)、 K_3PO_4 (36 g、0.17 mol)、及び $Pd(OAc)_2$ (1.3 g、5.8 mmol) を加えた。混合物を N_2 下にて $100^\circ C$ で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製し、5-シクロプロピルピラジン-2-アミン (5.6 g、72%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 136.1。

【0213】

3-ブロモ-5-シクロプロピルピラジン-2-アミンの合成

5-シクロプロピルピラジン-2-アミン (5.6 g、41 mmol) の CH_3CN (40 mL) 攪拌溶液に、NBS (7.4 g、42 mmol) を $0^\circ C$ で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 10/1) により精製して、3-ブロモ-5-シクロプロピルピラジン-2-アミン (2.0 g、収率 23%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 214.0

【0214】

エチル 8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレートの合成

3-ブロモ-5-シクロプロピルピラジン-2-アミン (2.0 g、9.3 mmol) の DME (30 mL) 中混合物に、エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノアート (2.0 g、10 mmol) を加えた。混合物を $90^\circ C$ で 16 時間攪拌し、室温に冷却した。次いで、混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 2/1) により精製して、エチル 8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (1.0 g、35%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 310.0

【0215】

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メタノールの合成

8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボキシレート (1.0 g、3.2 mmol) の THF (20 mL) 中混合物に、DIBAL-H (11 mL、11 mmol) を $-65^\circ C$ で加えた。混合物を $-65^\circ C$ で 1 時間攪拌し、次いで $25^\circ C$ に加温して更に 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和ブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 5/1) により精製して、(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メタノール (0.49 g、収率 57%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 268.0

【0216】

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) メタノール (0.49 g、1.8 mmol) のジオキサン (15 mL) 中混合物に、3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (0.83 g、7.3 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.34 g、0.37 mmol)、Xant-Phos (0.38 g、0.66 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.8 g、5.5 mmol) を加えた。 N_2 下にて $90^\circ C$ で 16

10

20

30

40

50

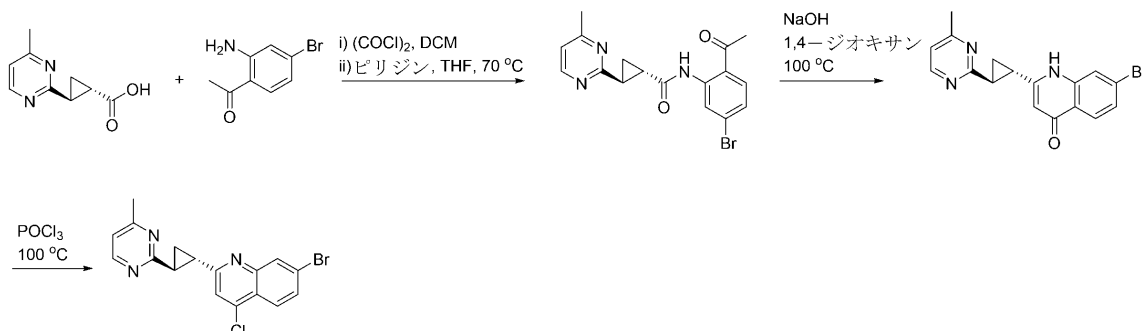
時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、50 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=30/1~10/1)により精製し、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(0.40 g、74%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 302.1

【0217】

7-ブロモ-4-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

【化75】

10



20

(1S,2S)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

塩化オキサリル(0.98 mL、11 mmol)を、(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1.00 g、5.6 mmol)とDMF(0.050 mL)とのTHF(10 mL)攪拌溶液に0 °Cで滴加し、0 °Cで30分間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮した。残渣をTHF(20 mL)に懸濁させ、1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)エタノン(1300 mg、5.9 mmol)及びピリジン(4.5 mL、56 mmol)を加え、混合物を70 °Cで18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水(50 mL)でクエンチし、形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(1.7 g、85%)を暗褐色固体として得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: 374.0, 376.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 2H)。

【0218】

7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オンの合成

40

NaOH(440 mg、11 mmol)をトルエンと共沸させ(3回)、次いで(1S,2S)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(1.70 g、4.5 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)攪拌懸濁液に加えた。反応物を100 °Cで1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、NH₄Cl(飽和水溶液、50 mL)に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、高真空下で乾燥させて、表題化合物(1.3 g、77%)を暗褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 - 11.71 (m, 1H), 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.7 Hz,

50

1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 2.71 – 2.64 (m, 1 H), 2.59 – 2.54 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.83 – 1.71 (m, 2 H)。【0219】

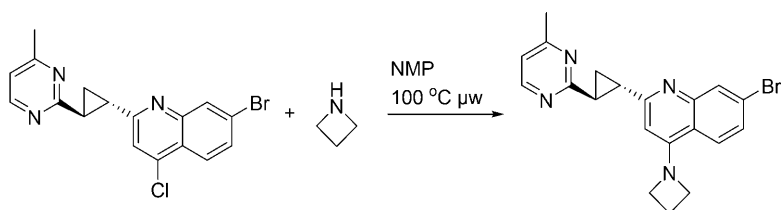
7-ブromo-4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン(1.30 g、3.65 mmol)をPOCl₃(8.5 mL、91.2 mmol)中、100℃で90分間攪拌し、30分間で室温に冷却して、次いで100℃で30分間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCM(500 mL)に溶解させ、NaHCO₃(飽和水溶液、150 mL)、水(100 mL)、ブライン(飽和水溶液、150 mL)、水(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(385 mg、28%)を橙色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, 374.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.22 – 8.21 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 2.0, 8.9 Hz), 7.23 – 7.22 (1H, m), 2.93 – 2.84 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.92 – 1.82 (2H, m)。

【0220】

4-(アゼチジン-1-イル)-7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成
【化76】



4-(アゼチジン-1-イル)-7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

7-ブromo-4-クロロ-2-[(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル]キノリン(120 mg、0.32 mmol)とアゼチジン(0.11 mL、1.6 mmol)とのNMP(0.50 mL)溶液を、マイクロ波反応器内にて140℃で35分間攪拌した。混合物をDCM、水、及びブライン(飽和水溶液)で希釈して、エマルションを得た。混合物を真空中で濃縮し、DCMに懸濁させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSCXカートリッジにロードし、DCM中MeOHで洗浄し、DCM中の7N NH₃(MeOH中)で溶出させ、表題化合物(90 mg、71%)を黄色固体として得た。

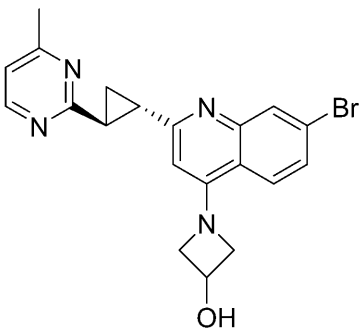
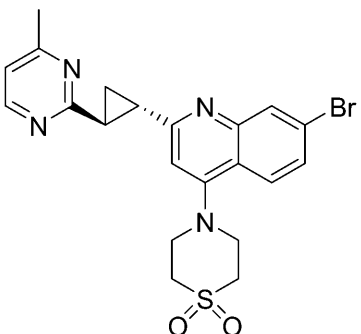
ESI-MS (M+H)⁺: 397.2, 395.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.95 – 7.90 (m, 2 H), 7.52 – 7.49 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.47 – 4.41 (m, 4 H), 2.86 – 2.82 (m, 1 H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H), 2.45 – 2.43 (m, 5 H), 1.96 – 1.85 (m, 1 H), 1.77 – 1.73 (m, 1 H)。

【0221】

表1の化合物を、7-ブロモ-4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンについて記載したものと同様の方法で、7-ブロモ-4-クロロ-2-[(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル]キノリン及び適切なアミンカップリングパートナーから合成した。

【表1-1】

表1

化合物	カップリングパートナー	分析データ
 1-(7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アゼチジン-3-オール	3-アゼチジノール	ESI-MS (M+H) ⁺ : 411.2, 413.2
 4-(7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド	チオモルホリン 1,1-ジオキシド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 473.3, 475.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.59 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 2.81 (dd, J=6.5, 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H)。

10

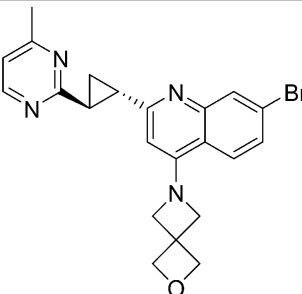
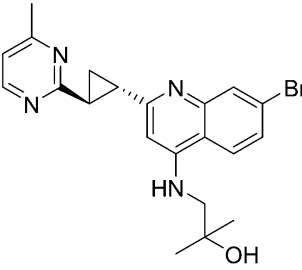
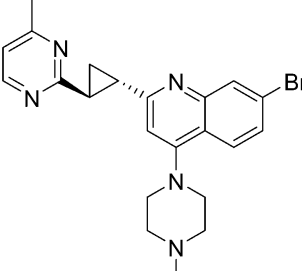
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物	カップリングパートナー	分析データ
 6-(7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン	2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 439.3, 437.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.91 - 7.89 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.41 (1H, s), 4.76 (4H, s), 4.52 (4H, s), 2.78 - 2.72 (1H, m), 2.69 - 2.63 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.83 - 1.77 (1H, m), 1.74 - 1.68 (1H, m)。
 1-((7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール	1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール	ESI-MS (M+H) ⁺ : 429.3, 427.3。
 7-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン	1-メチルピペラジン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 438.3, 440.3, ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 8.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, s), 3.21 (4H, s), 2.97 - 2.91 (1H, m), 2.85 - 2.76 (1H, m), 2.72 - 2.66 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.84 (1H, m)

10

20

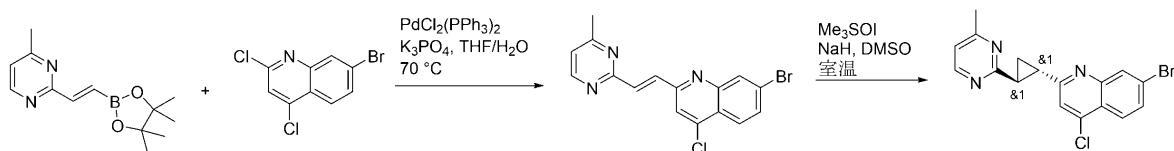
30

40

【0222】

rac-7-ブromo-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

【化 7 7】



(E)-7-ブromo-4-クロロ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (110 mg、0.41 mmol) と、7-ブromo-2,4-ジクロロキノリン (100 mg、0.41 mmol) と、 K_3PO_4 (170 mg、0.81 mmol) との THF (4.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中混合物を、 N_2 で脱気し、次いで $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg、0.020 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 18 時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 30 % EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (67 mg、46 %) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.37 – 8.34 (m, 2H), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=2.0$, 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

【0223】

rac-7-ブromo-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

NaH (鉱油中 60 %、140 mg、3.6 mmol) を、 Me_3SOI (850 mg、3.9 mmol) の DMSO (6.0 mL) 攪拌溶液に加え、混合物を N_2 雰囲気下にて室温で 1 時間攪拌した。(E)-7-ブromo-4-クロロ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (470 mg、1.3 mmol) の DMSO (7.0 mL) 及び THF (3.0 mL) 中のスラリーを加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、75 mL) でクエンチし、混合物を EtOAc (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (210 mg、44 %) を無色ゴム状物として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, 374.1, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.57 – 8.55 (m, 1H), 8.22 – 8.21 (m, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.45 – 2.44 (m, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 2H)。

【0224】

rac-7-ブromo-N,N-ジメチル-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-アミンの合成

10

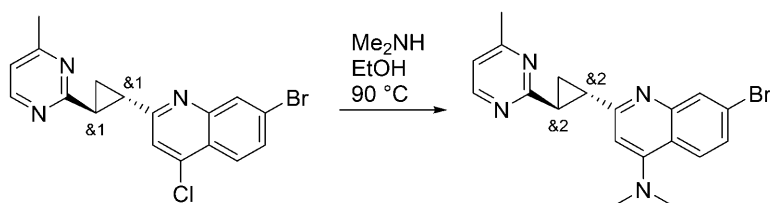
20

30

40

50

【化 7 8】



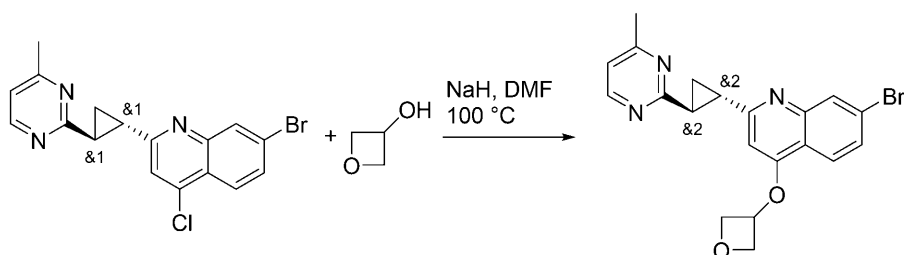
Me₂NH (EtOH中5.6M、1.0mL、5.66mmol)を、rac-7-
ブromo-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イ
ル)シクロプロピル)キノリン(210mg、0.57mmol)のEtOH(0.57
mL)中攪拌混合物に加え、混合物を密閉し、90℃で18時間攪拌した。混合物を冷却
し、更にMe₂NH (EtOH中5.6M、1.0mL、5.66mmol)を加えた。
混合物を密閉し、90℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM中1
~20% MeOHで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、
表題化合物(140mg、63%)を無色ゴム状物として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 385.2, 383.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 1H)。

【0225】

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イ
ル)シクロプロピル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリンの合成

【化 7 9】



3-ヒドロキシオキセタン(17μL、0.27mmol)を、rac-7-ブromo-
4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シク
ロプロピル)キノリン(100mg、0.267mmol)とNaH(鉱油中60%、2
7mg、0.67mmol)とのDMF(1.0mL)攪拌懸濁液に加え、N₂雰囲気下
にて100℃で18時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した(3回)
。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。水相を更にEtOAcで
抽出し(3回)、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、DCM残渣と合わせ
、真空中で濃縮して、表題化合物(97mg、89%)を褐色固体として得て、これを更
に精製することなく使用した。

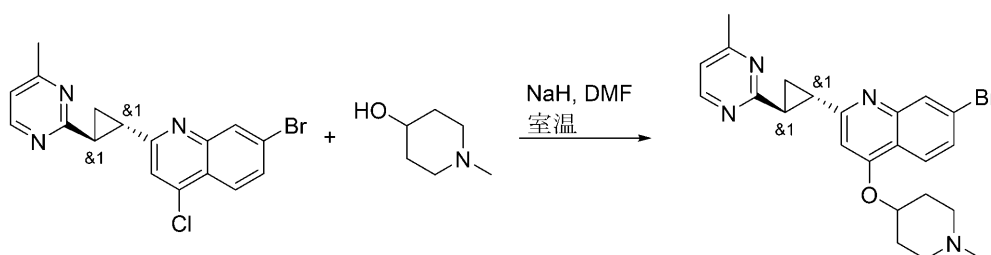
ESI-MS (M+H)⁺: 412, 414, ¹H NMR (400 MHz, DM
SO) δ 8.59 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8
Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.9

1 (s, 1H), 5.64 – 5.58 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 4.77 – 4.71 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 2H)。

【0226】

rac-7-ブromo-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

【化80】



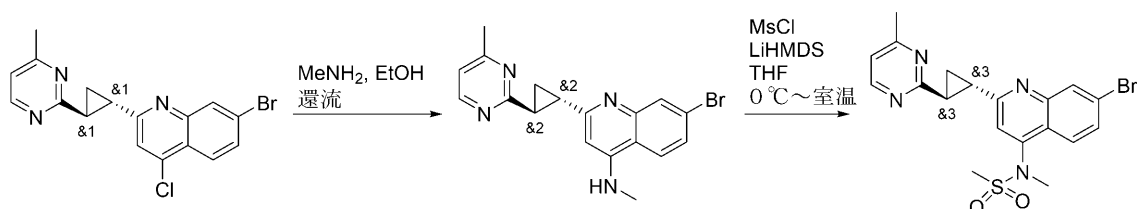
N-メチル-4-ピペリジノール (0.016 mL、0.13 mmol) の DMF (0.50 mL) 溶液に、N₂ 雰囲気下にて室温で NaH (鉱油中 60%、13 mg、0.33 mmol) を加えた。10 分後、rac-7-ブromo-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (50 mg、0.13 mmol) を加えた。混合物を N₂ 雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。更に NaH (鉱油中 60%、13 mg、0.33 mmol) を加え、混合物を N₂ 雰囲気下にて室温で 18 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。上記手順を繰り返し、次いで両方の反応からの残渣を合わせて SCX カートリッジにロードし、これを MeOH で洗浄した。MeOH 中 7N NH₃ を使用して化合物を放出させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (93 mg、77%) を黄色ゴム状物として得た。

ESI-MS (M + H)⁺: 453, 455。

【0227】

rac-N-(7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-N-メチルメタンスルホンアミドの合成

【化81】



rac-7-ブromo-N-メチル-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-アミンの合成

MeNH₂ (EtOH 中 33%、0.83 mL、6.7 mmol) を、rac-7-ブromo-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (250 mg、0.67 mmol) の EtOH (1.0 mL) 中攪拌混合物に加えた。混合物を密閉し、24 時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、DCM 中の 0~10% 7N NH₃ (MeOH 中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (160 mg、65%) を淡

黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 369.1, 371.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=1.9, 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.95 – 4.93 (m, 1H), 3.01 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 – 1.82 (m, 2H)。

【0228】

rac-N-(7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド

10

LiHMDS (THF中1.0M、0.49mL、0.49mmol)を、rac-7-ブロモ-N-メチル-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-アミン(120mg、0.33mmol)のTHF(5.0mL)攪拌溶液に0℃で滴加した。15分後、MsCl(0.050mL、0.65mmol)を滴加し、反応混合物を室温に加温して、18時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(50mg、34%)を得た。

20

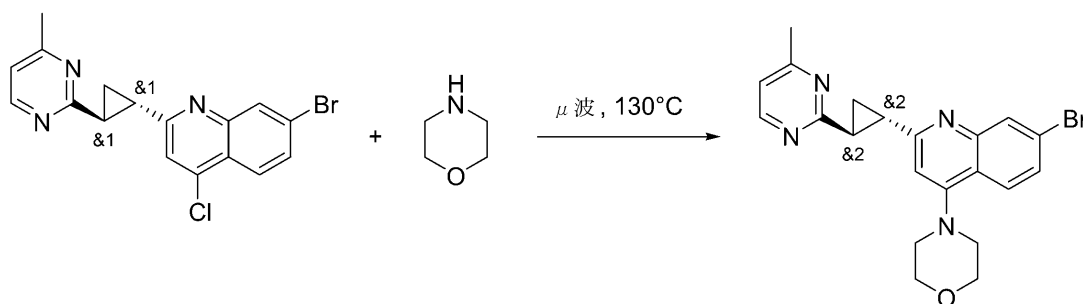
ESI-MS (M+H)⁺: 447.2, 449.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06 – 1.91 (m, 2H)。

【0229】

rac-4-(7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)モルホリンの合成

30

【化82】



40

rac-7-ブロモ-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(100mg、0.267mmol)とモルホリン(0.12mL、1.33mmol)との混合物を、マイクロ波反応器内にて30分間を2回で140℃に加熱した。混合物をDCMで希釈し、次いで水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

ESI-MS (M+H)⁺: 425.3, 427.3。

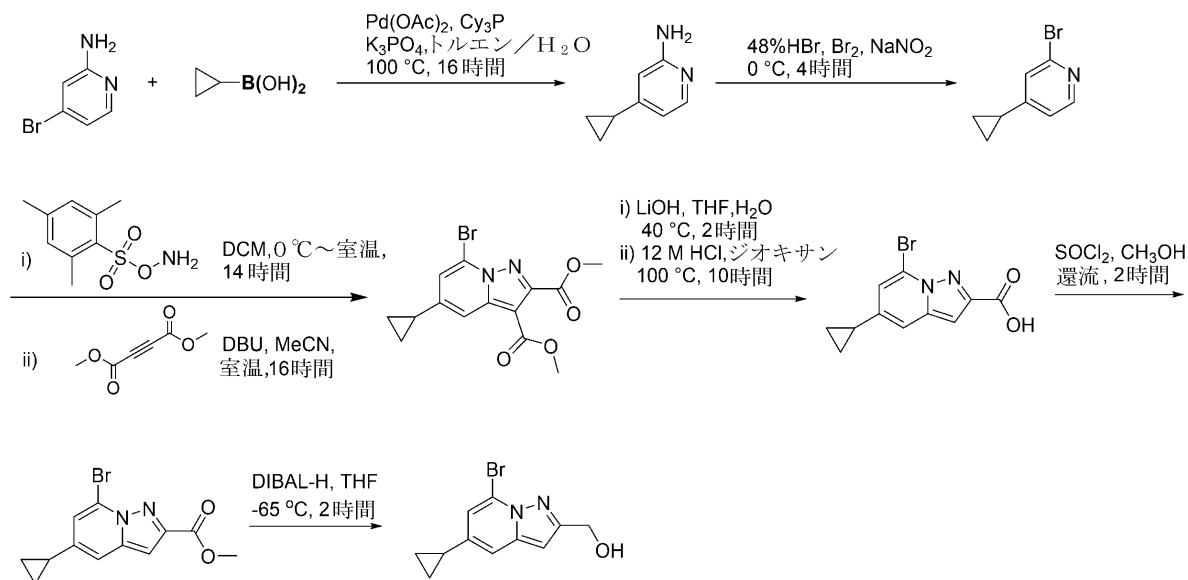
【0230】

(7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタ

50

ノールの合成

【化 8 3】

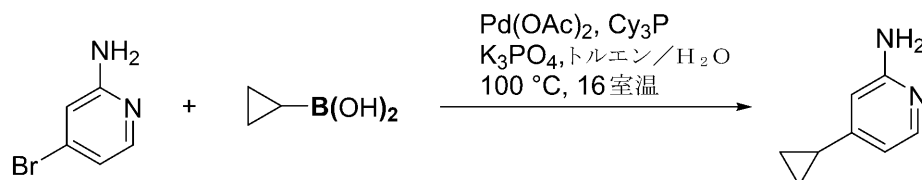


10

20

4-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成

【化 8 4】



30

4-ブロモピリジン-2-アミン (20 g、0.12 mol) のトルエン/ H_2O (200 mL / 40 mL) 溶液に、シクロプロピルボロン酸 (20 g、0.23 mol)、 Pd(OAc)_2 (1.0 g、4.6 mmol)、 K_3PO_4 (74 g、0.35 mol)、及び PCy_3 (2.6 g、9.3 mmol) を室温で加えた。反応混合物を窒素下に於て 90°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水 (150 mL) で希釈し、次いで EtOAc (150 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL $\times$ 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: $\text{EtOAc}/\text{PE} = 1/1$) により精製して、4-シクロプロピルピリジン-2-アミン (16 g、定量的) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 135.1。

【0231】

40

(1S, 2S)-2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-メトキシピリジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸の合成

HBr (H_2O 中 40%、70 mL) 攪拌溶液に、4-シクロプロピルピリジン-2-アミン (15 g、0.11 mol) を 0°C で少しずつ加え、次いで Br_2 (52 g、0.32 mol) を滴加した。 0°C で 30 分間攪拌した後、温度を 10°C 未満に維持しながら、水 (30 mL) 中の NaNO_2 (19 g、0.27 mol) 溶液を滴加した。得られた混合物を 0°C で更に 30 分間攪拌した。反応混合物を、 $\text{pH} = 12$ になるまで NaOH 水溶液 (水 (100 mL) 中 60 g) でクエンチし、 EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフ

50

ィー（溶離液：EtOAc／PE＝1／10）により精製して、2-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン（15 g、70 %）を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：198.1。

【0232】

ジメチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボキシレートの合成

O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（34 g、160 mmol）のDCM（200 mL）攪拌溶液に、2-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン（15 g、76 mmol）のDCM（50 mL）溶液を0℃でゆっくりと加えた。混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで室温に加温し、14時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、真空中で乾燥させた。残渣をCH₃CN（200 mL）に溶解させ、DMAD（17 g、120 mmol）を加え、続いてDBU（18.2 g、120 mmol）を0℃で滴加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、室温に加温し16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（300 mL）で希釈し、EtOAc（200 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を水（400 mL）及びブライン（400 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝1／10）により精製して、ジメチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボキシレート（6.5 g、24 %）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：353.0。

【0233】

7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸の合成

ジメチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボキシレート（6.0 g、17 mmol）とLiOH・H₂O（1.4 g、34 mmol）とのTHF（50 mL）及び水（10 mL）中混合物を、40℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮してTHFを除去し、次いで1, 4-ジオキサン（50 mL）及びHCl（濃、12 mL）を加えた。得られた混合物を100℃で6時間攪拌した。反応混合物を水（200 mL）に注ぎ入れ、EtOAc（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（400 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで濃縮し、真空中で乾燥させ、7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸（4.8 g、定量的）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：281.0。

【0234】

メチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキシレートの合成

7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸（4.8 g、17 mmol）のMeOH（50 mL）中混合物に、SOCl₂（4.0 g、34 mmol）を室温で滴加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAc（200 mL）で希釈し、NaHCO₃（飽和水溶液、150 mL）及びブライン（150 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝1／10）により精製して、メチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキシレート（3.8 g、2工程で76 %）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：295.0。

【0235】

（7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル）メタノールの合成

メチル7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキシレート（3.3 g、11 mmol）のTHF（60 mL）攪拌溶液に、DIBAL-H（ヘキサン中1 M、33 mL、33 mmol）を-65℃で滴加した。混合物を-65

10

20

30

40

50

℃で2時間攪拌した。反応混合物をNaOH（水中1M、50mL）を用いて−65℃でクエンチし、室温に加温し、次いでEtOAc（100mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（150mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝1／5）により精製し、所望の生成物（2.8g、95%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：267.0。

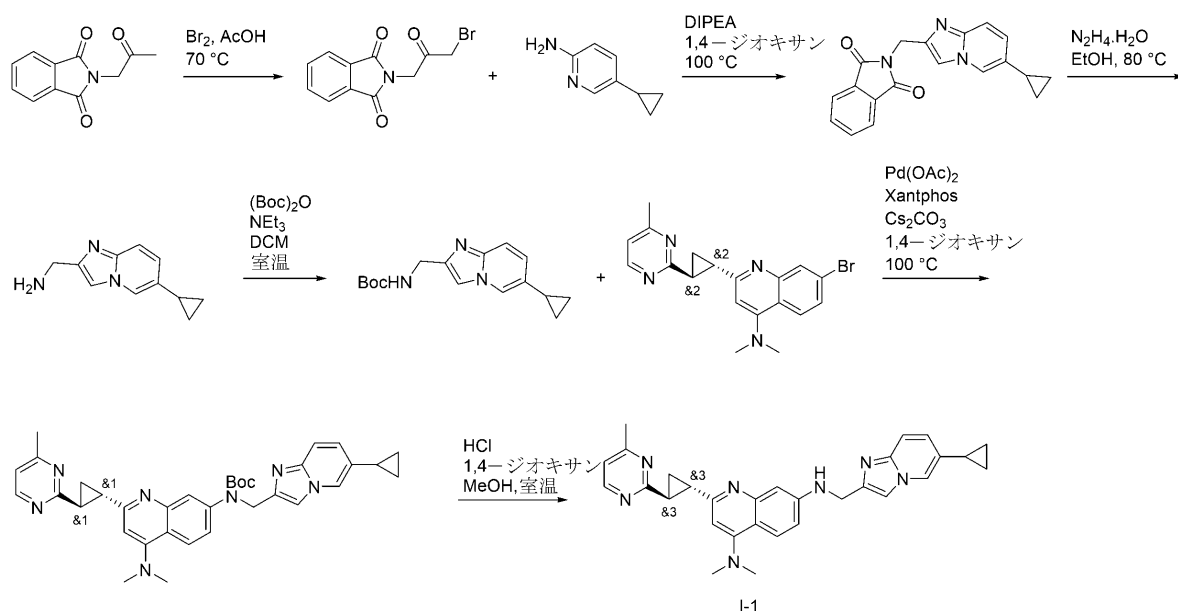
【0236】

実施例1

N7-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-N4,N4-ジメチル-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-4,7-ジアミン（I-1）の合成

10

【化85】



20

I-1

30

2-（3-ブロモ-2-オキソプロピル）イソインドリン-1,3-ジオンの合成

AcOH（45mL）中のBr₂（3.8mL、74mmol）を、2-（2-オキソプロピル）イソインドリン-1,3-ジオン（10g、49mmol）攪拌溶液に70℃で滴加した。混合物を70℃で90分間攪拌し、次いで放冷させ、真空中で濃縮した。残渣をDCM（100mL）に溶解させ、Na₂S₂O₃（1.0M水溶液、100mL）及びNa₂CO₃（20%水溶液、2×100mL）で洗浄した。有機層を相分離カートリッジに通し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEt₂Oでトリチュレートして、表題化合物（12g、88%）を白色固体として得た。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 7.92 – 7.88（m, 2H）, 7.78 – 7.75（m, 2H）, 5.12（s, 1H）, 4.79（s, 2H）, 4.01（s, 2H）。

40

【0237】

2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオンの合成

5-シクロプロピルピリジン-2-アミン（4.5g、34mmol）と、2-（3-ブロモ-2-オキソプロピル）イソインドリン-1,3-ジオン（10g、37mmol）と、DIPEA（8.8mL、50mmol）との1,4-ジオキサン（340mL）中混合物を、100℃で72時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をEt₂O中20～100%EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（3.6g、33%）を赤色固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=1.8, 9.3$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 0.96 (ddd, $J=4.4, 6.3, 8.4$ Hz, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H)。

【0238】

(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタンアミンの合成

$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.6 g、56.72 mmol) を 2-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (3.6 g、11.34 mmol) の EtOH (55 mL) 溶液に加え、混合物を 80℃ で 18 時間加熱した。混合物を冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を SCX カートリッジにロードし、DCM 中 MeOH で洗浄し、DCM 中の 7N NH_3 (MeOH 中) で溶出させ、次いで真空中で濃縮して、表題化合物 (2.0 g、94%) を橙色ゴム状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=1.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.69 – 0.63 (m, 2H)。

【0239】

tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメートの合成

二炭酸ジ-tert-ブチル (1.4 g、5.3 mmol) を、(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタンアミン (1.0 g、5.3 mmol) の DCM (55 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) を加え、混合物を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 20~100% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (930 mg、60%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=1.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.91 (ddd, $J=4.3, 6.3, 8.5$ Hz, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

【0240】

rac-tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメートの合成

tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (99 mg、0.34 mmol) と、rac-7-ブromo-N, N-ジメチル-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-アミン (110 mg、0.28 mmol) と、Pd(OAc)₂ と、Xantphos (17 mg、0.028 mmol) と、Cs₂CO₃ (190 mg、0.029 mmol) との 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中混合物を、N₂ で脱気し、100℃ で 18 時間加熱した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM 中の 0~20% 7N NH_3 (MeOH 中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (50 mg、30%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.12 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.93 – 2.87 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

【0241】

rac-N⁷ – ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) – N⁴, N⁴ – ジメチル – 2 – ((1S*, 2S*) – 2 – (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4, 7-ジアミンの合成

10

HCl (1, 4-ジオキサン中 4.0M、0.19mL、0.76mmol) を、rac-tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4 – (ジメチルアミノ) – 2 – ((1S*, 2S*) – 2 – (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (45mg、0.076mmol) の MeOH (1.0mL) 溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC により精製して、表題化合物 (3mg、8%) をギ酸塩として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 490.5, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.44 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.92 – 0.87 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

20

【0242】

30

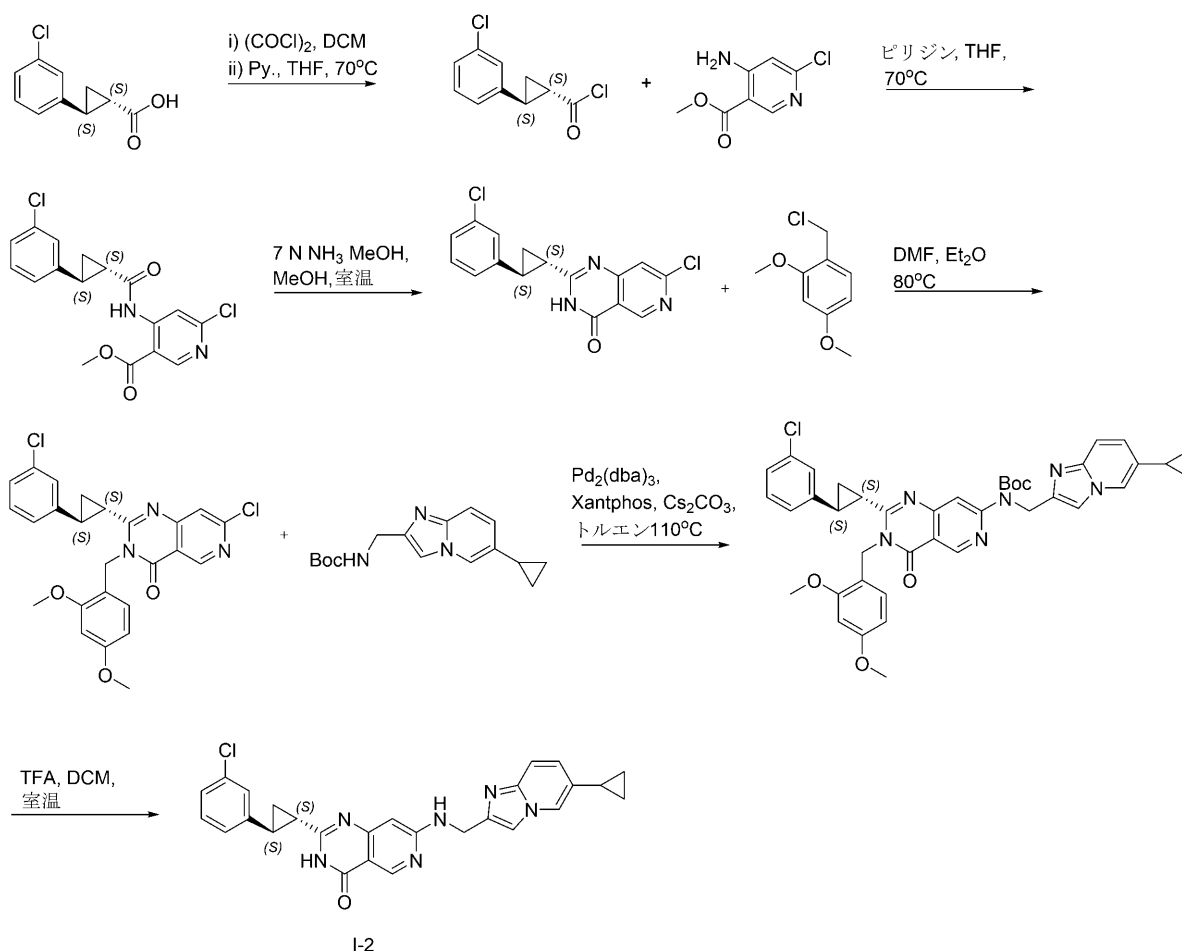
実施例 2

2 – ((1S, 2S) – 2 – (3-クロロフェニル) シクロプロピル) – 7 – ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4 (3H) – オン (I-2) の合成

40

50

【化 8 6】



10

20

30

40

50

メチル 6-クロロ-4-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ニコチネートの合成

(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (0.45 g、2.3 mmol)、DCM (10 mL) の冷却溶液に、0℃で DMF を一滴加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、THF (10 mL) とピリジン (1.6 mL、19.2 mmol) との混合物中のメチル 4-アミノ-6-クロロニコチネート (0.36 g、1.92 mmol) の溶液に加え、18 時間で 70℃に加熱した。混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0～100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (335 mg、48%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 365.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.62 (dd, J=4.0, 6.5, 9.3 Hz, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.49 – 1.44 (m, 1H)。

【0243】

7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4(3H)-オンの合成

メチル 6-クロロ-4-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ニコチネートを、密閉バイアル内の MeOH 中 7N NH₃ (

13 mL) と MeOH (13 mL) との混合物に加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシクロヘキサン中 20～100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (179 mg、58%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 332.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.88 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.75 (ddd, J=4.5, 6.6, 8.4 Hz, 1H)。

10

[0244]

7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの合成

DMF (5 mL) と Et₂O (2 mL) との混合物中の、K₂CO₃ (0.15 g、1.08 mmol) と、7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン (0.18 g、0.542 mmol) と、DMB-Cl (0.13 mL、0.813 mmol) との混合物を、18 時間で 80℃ に加熱した。混合物をブライン (50 mL)、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、真空中で濃縮し、残渣をシクロヘキサン中 0～100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (111 mg、43%) を得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 482.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.35 – 5.21 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (ddd, J=4.1, 6.5, 9.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.61 (ddd, J=4.4, 6.6, 8.1 Hz, 1H)。

30

[0245]

tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン (0.11 g、0.22 mmol) と、tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (0.079 g、0.22 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (0.021 g、0.02 mmol) と、Xantphos (0.026 g、0.045 mmol) と、Cs₂CO₃ (0.15 g、0.45 mmol) とを含有するトルエン (2 mL) 中混合物を、110℃ で 18 時間加熱した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0～100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (64 mg、38%) を淡黄色ゴム状物として得た。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 733.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99 – 6.91

50

(m, 2H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.68 – 0.62 (m, 2H)。

【0246】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの合成

tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d]ピリミジン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(50mg、0.068mmol)とアニソール(0.074mL、0.68mmol)とのDCM(0.5mL)溶液に、TFA(0.5mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中でシリカ上に濃縮し、DCM中の0~10%7N NH₃(MeOH中)の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製して、表題化合物(11mg、33%)をギ酸塩として得た。

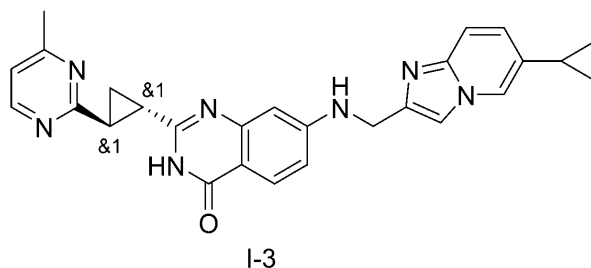
ESI-MS (M+H)⁺: 483.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.58 (d, J=3.8 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

【0247】

実施例 3

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド [4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン (I-3) の合成

【化87】



表題化合物を、メチル2-アミノ-4-ブロモベンゾアート及びrac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリド(2.3mg、25%)から出発して、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリ

ジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンについて記載したものと同様の方法で合成した。

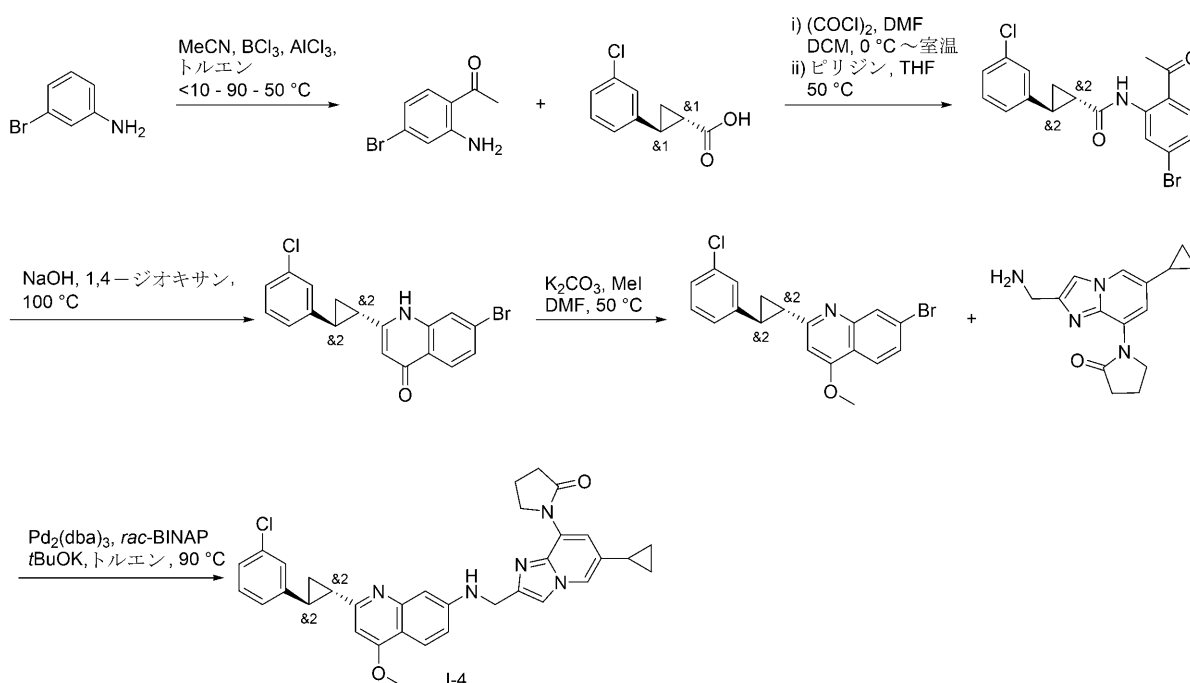
E S I - M S (M+H)⁺: 464.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H)。

【0248】

実施例 4

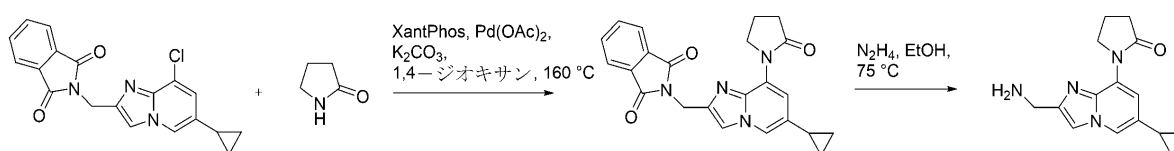
rac-1-(2-((2-((1S*,2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピロリジン-2-オン(I-4)の合成

【化88】



1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピロリジン-2-オンの合成

【化89】



2-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

10

20

30

40

50

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中のピロリジン-2-オン (0.65 mL、8.5 mmol)、2-((8-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (2000 mg、5.7 mmol)、Xantphos (660 mg、1.1 mmol)、及び K_2CO_3 (1600 mg、11 mmol) を、 N_2 で5分間脱気した。Pd(OAc)₂ (130 mg、0.57 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波で2時間、160℃で加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中20~100% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.0 g、44%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 401.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, J=3.0, 5.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J=3.1, 5.5 Hz, 2H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.27 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

[0249]

1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) ピロリジン-2-オンの合成

2-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (1.0 g、2.50 mmol) とヒドラジン水和物 (0.16 mL、4.99 mmol) との EtOH (15 mL) 溶液を、2時間で75℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでSCXカラムにアプライし、これを3:1のDCM:MeOHで洗浄し、次いで3:1の7N NH₃ (MeOH中):DCMで溶出させ、表題化合物 (0.60 g、89%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 271.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.99 (d, J=0.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。NH₂ は観察されず。

[0250]

1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル) エタン-1-オンの合成

BCl₃ (DCM中1.0 M、32 mL、32 mmol) を、MeCN (15 mL、290 mmol) 及びトルエン (35 mL) 中の3-ブロモアニリン (5.0 g、29 mmol) の攪拌スラリーに滴加し、この間、混合物の温度を10℃未満に維持した。AlCl₃ (5.8 g、44 mmol) を冷却しながら反応混合物に少しずつ加えた。混合物を90℃で17時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、HCl (2.0 M水溶液、50 mL) を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈してDCM (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (4.6 g、74%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[0251]

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(3-クロロフェニル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

塩化オキサリル (0.44 g、5.1 mmol) を、rac-(1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (500 mg、2.5 mmol)

10

20

30

40

50

l) と DMF (0.05 mL) との DCM (10 mL) 溶液に滴加して 0 °C にした。反応混合物を 0 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に加温し、真空中で濃縮した。残渣を THF (10 mL) に懸濁させ、ピリジン (2.1 mL、25 mmol) 及び 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル) エタン-1-オン (520 mg、2.4 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (75 mL) で希釈して 2 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水 (100 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (850 mg、85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=2.0$, 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2 H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 2H)。

10

【0252】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オンの合成

NaOH (100 mg、2.6 mmol) をトルエンと共沸させ (2 回)、N₂ 雰囲気下に置いた rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (250 mg、0.64 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 100 °C で 3 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、NH₄Cl (飽和水溶液、20 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、水 (50 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (200 mg、83%) をベージュ色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.65 – 11.62 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=1.5$, 8.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=1.8$, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1つのCHがDMSOピークに隠れている。

30

【0253】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリンの合成

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン (100 mg、0.27 mmol) と K₂CO₃ (74 mg、0.53 mmol) との DMF (2.5 mL) 中混合物を、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、MeI (0.019 mL、0.29 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 5 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、更に MeI (0.019 mL、0.29 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (25 mL) でクエンチして EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (82 mg、79%) を黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=1.9$, 8.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 1H)。

【0254】

rac-1-(2-((2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シ

50

クロプロピル) - 4 - メトキシキノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピロリジン - 2 - オンの合成

rac - 7 - ブロモ - 2 - ((1*S**, 2*S**) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - メトキシキノリン (41 mg、0.11 mmol) と、1 - (2 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) ピロリジン - 2 - オン (34 mg、0.13 mmol) と、*rac* - BINAP (6.6 mg、0.010 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (4.8 mg、0.0053 mmol) と、*t*BuOK (24 mg、0.21 mmol) とのトルエン (1.5 mL) 中混合物を5分間脱気し、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM (25 mL) に溶解させ、NH₄Cl (飽和水溶液、3×50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中5% MeOH、次いでDCM中の10% 7*N* NH₃ (MeOH中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (25 mg、41%) を黄色固体として得た。

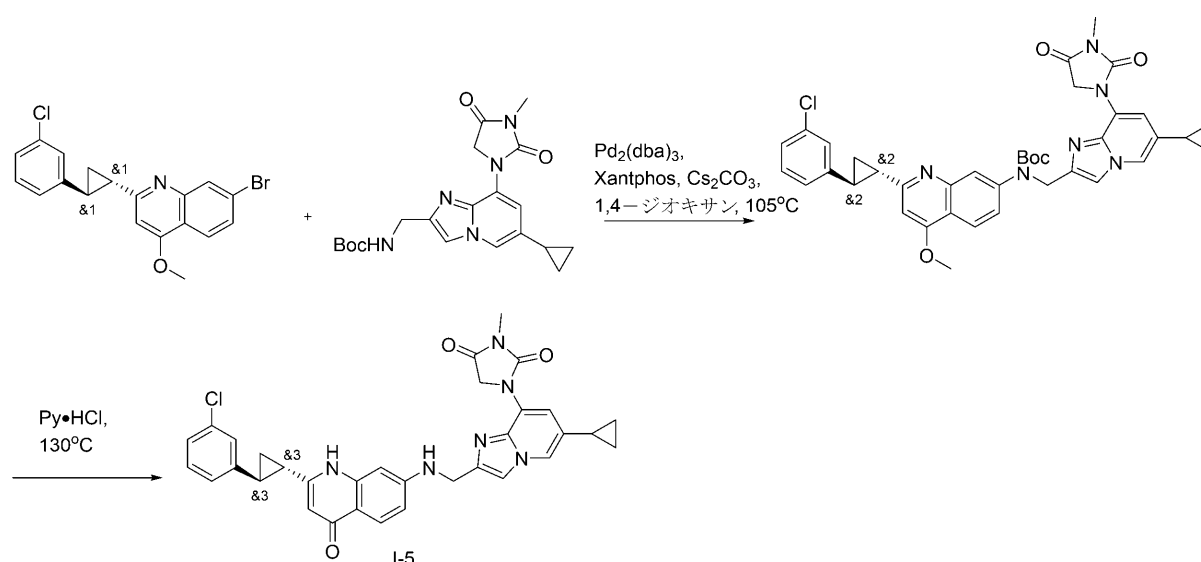
ESI-MS (M+H)⁺: 578.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 5H), 7.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 4.45 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.19 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H) 2つのCHが溶媒ピークに隠れている。

【0255】

実施例5

rac - 1 - (2 - ((2 - ((1*S**, 2*S**) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (I-5) の合成

【化90】



rac - tert - ブチル (2 - ((1*S**, 2*S**) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - メトキシキノリン - 7 - イル) ((6 - シクロプロピル - 8 - (3 - メチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリ

ジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン(100mg、0.26mmol)を、tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキサソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(123mg、0.31mmol)と、Pd₂(dba)₃(12mg、0.013mmol)と、Xantphos(15mg、0.026mmol)と、Cs₂CO₃(251mg、0.77mmol)との1,4-ジオキサン(5.0mL)中混合物に加え、混合物を18時間で105℃に加熱した。混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗製の表題化合物を得て、これを更に精製することなく次の段階へ進めた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.02 - 4.01 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H)。

[0256]

rac-1-(2-((2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

ピリジンHCl(392mg、3.39mmol)を、rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキサソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(60mg、0.085mmol)に加え、混合物を2時間で130℃に加熱した。混合物を水及びDCM中10%MeOHで希釈し、次いでDCM中10%MeOHで抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物(3mg、3%)を得た。

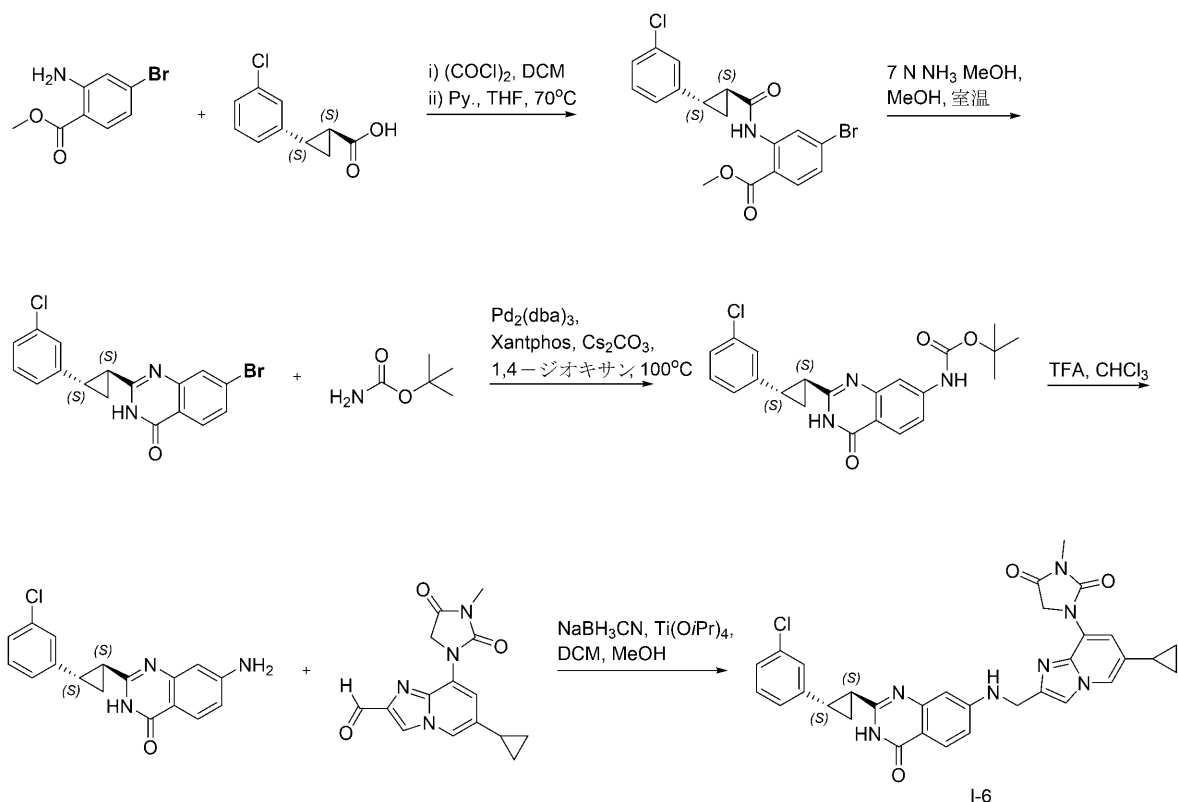
ESI-MS (M+H)⁺: 593.3, 純度: 91.4%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 - 10.97 (m, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.94 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

[0257]

実施例6

1-(2-((2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-

2, 4-ジオン (I-6) の合成 【化 9 1】



10

20

40

50

メチル 4-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾアートの合成

(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.0 g、5.1 mmol) と、塩化オキサリル (0.44 mL、5.1 mmol) との DCM (20 mL) 冷却溶液に、0°C で DMF を一滴加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで THF (20 mL) に再溶解させた。メチル 2-アミノ-4-ブromoベンゾアート (1.2 g、5.1 mmol)、次いでピリジン (1.2 mL、15.3 mmol) を加え、混合物を 70°C で 18 時間加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、次いで DCM で抽出した。合わせた有機物を疎水性カートリッジに通し、真空中でシリカ上に濃縮し、次いでシクロヘキサン中 0~100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (800 mg、38%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 410.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

【0258】

7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(3H)-オンの合成

MeOH 中 7 N NH₃ (20 mL) を、メチル 4-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾアート (400 mg、0.98 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に加え、混合物を 18 時間で 80°C に加熱した。混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、疎水性カートリッジに通

し、真空中でシリカ上に濃縮し、次いでシクロヘキサン中0～80% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得て、これを次の工程で直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 1H)。

【0259】

tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)カルバメートの合成

メチル4-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾアート(100mg、0.27mmol)と、Xantphos(62mg、0.11mmol)と、tert-ブチルカルバメート(34mg、0.29mmol)と、 Cs_2CO_3 (260mg、0.8～0mmol)との1, 4-ジオキサン溶液を、 N_2 で5分間パージして、18時間で100℃に加熱した。混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮し、次いでシクロヘキサン中0～80% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(120mg、定量的)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=2.1, 8.8$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.56 – 1.50 (m, 10H)。

【0260】

7-アミノ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(3H)-オンの合成

TFA(2.0mL)を、tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)カルバメート(200mg、0.48mmol)の CHCl_3 (2mL)中混合物に加えた。反応物を、マイクロ波条件下にて30分間で70℃に加熱した。混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液)で処理し、次いでDCMで抽出した。合わせた有機物を疎水性カートリッジに通し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物(124mg、82%)を得た。

ESI-MS (M+H) $^+$: 312.3

【0261】

1-(2-((2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.079mL、0.27mmol)を、7-アミノ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(3H)-オン(84mg、0.27mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(80mg、0.27mmol)とのDCM(0.5mL)及びMeOH(0.5mL)中混合物に加え、18時間で50℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、 NaCNBH_3 (34mg、0.27mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで水で希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCMに溶解させ、水、次いでブラインで洗浄し、疎水性カートリッジに通し、次いで真空中

10

20

30

40

50

で濃縮した。残渣を、DCM中の0～10% 7N NH₃ (MeOH中)の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いて分取HPLCにより精製して、表題化合物(8mg、5%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 594.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.79 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.53 (dd, J=4.3, 14.7 Hz, 1H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.66 – 0.62 (m, 2H)。

【0262】

表2の化合物を、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸及びメチル4-アミノ-6-クロロニコチネートを使用し、上記と同様の手順を使用して合成した。

【表2】

表2

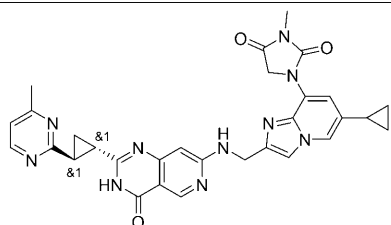
実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
7	 I-7 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-7)	rac-7-アミノ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン	ESI-MS (M+H) ⁺ :+ 577.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.69 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 1H が DMSO に隠れている。

表3の化合物を、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸及びメチル2-アミノ-4-ブロモベンゾアートを、上記と同様の手順を使用して合成した。

10

20

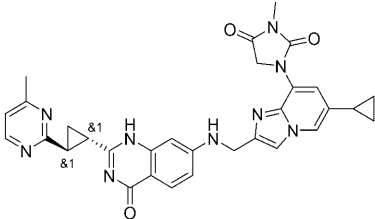
30

40

50

【表 3】

表 3

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
8	 I-8 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-8)	rac-7-アミノ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キナゾリン-4(3H)-オン	ESI-MS (M+H)+: 576.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H)。

【 0 2 6 3 】

実施例 9

1 - (6 - シクロプロピル - 2 - (((2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 9) の合成

10

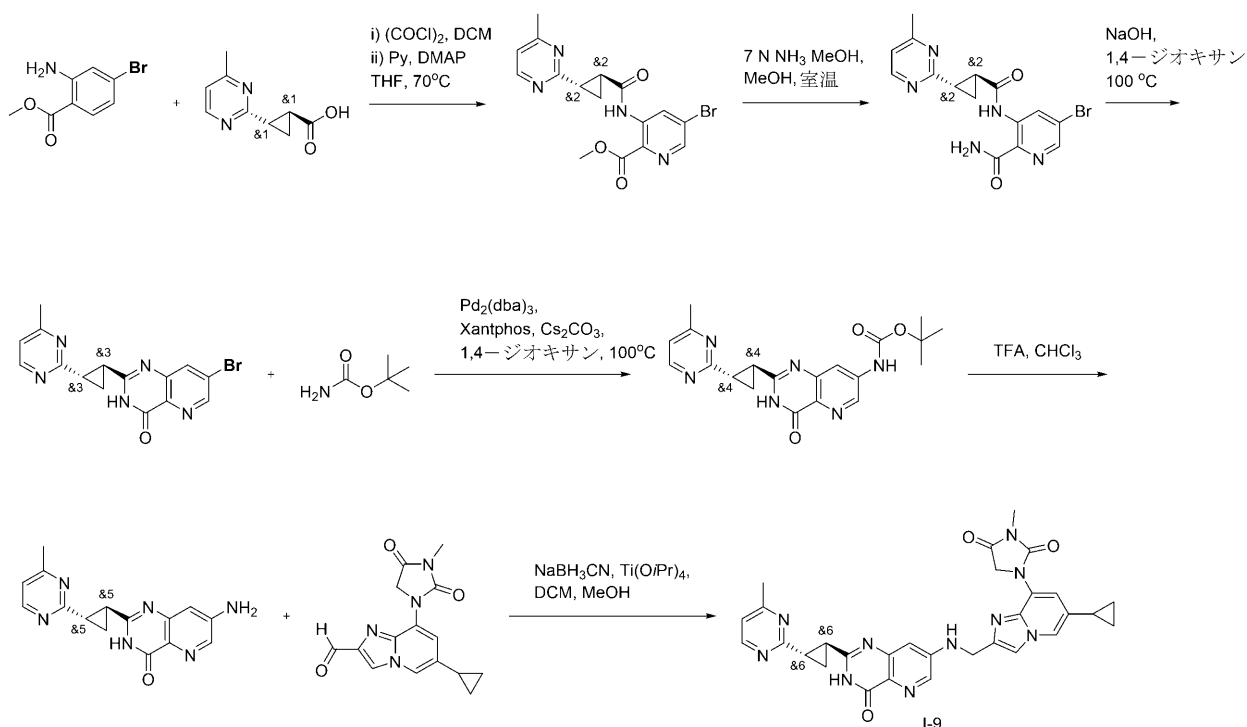
20

30

40

50

【化 9 2】



10

20

rac-メチル5-ブロモ-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピコリネートの合成

塩化オキサリル (0.78 mL、8.90 mmol) を、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸 (793 mg、4.45 mmol) と DMF (0.050 mL) との THF (10 mL) 攪拌溶液に 0℃で滴加し、0℃で30分間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮した。残渣を THF (20 mL) に懸濁させ、続いてメチル3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート (1079 mg、4.67 mmol)、DMAP (109 mg、0.890 mmol)、及びピリジン (3.6 mmol、44.5 mmol) を加えた。混合物を70℃に加熱し、16時間攪拌した。次いで、室温に冷却し、EtOAc 及び水で希釈した。有機物を NaHCO₃ (飽和水溶液) 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.26 g、72%) を黒色固体として得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: 391.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.24 (s, 1H), 9.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 – 8.43 (m, 2H), 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H)。

40

【0264】

rac-5-ブロモ-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピコリンアミドの合成

rac-メチル5-ブロモ-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピコリネート (1.26 g、3.22 mmol) を MeOH 中 7N NH₃ (26 mL) に懸濁させ、65℃で18時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.2 g、67%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.18 (s, 1H), 9.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H),

50

8.00 – 8.00 (m, 1H), 6.97 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.88 – 2.83 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 2H)。

【0265】

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オンの合成

NaOH (383mg、9.57mmol) (トルエンと3回共沸させた)をrac-5-ブromo-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ピコリンアミド (1200mg、3.19mmol) の1, 4-ジオキサン (10mL) 中攪拌混合物に加え、次いで反応物を100℃で18時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水とEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (0.9g、79%) を灰白色固体として得た。

10

ESI-MS (M+H)⁺: 358.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.89 – 2.84 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 2H)。

【0266】

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン (400mg、1.12mmol)、tert-ブチルカルバメート (196mg、1.68mmol)、Pd(OAc)₂ (13mg、0.056mmol)、Xantphos (65mg、0.11mmol)、及びCs₂CO₃ (1092mg、3.35mmol) を1, 4-ジオキサン (5mL) に懸濁させ、N₂で5分間脱気した。次いで、反応物を100℃に加熱し、16時間攪拌した。更にtert-ブチルカルバメート (196mg、1.68mmol)、Pd(OAc)₂ (13mg、0.056mmol)、及びXantphos (65mg、0.11mmol) を加え、混合物を100℃で更に24時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標)に通して濾過した。残渣を、DCM中0~10% MeOHで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (220mg、60%) を黄色固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 395.3

20

30

【0267】

rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オンの合成

TFA (0.43mL、5.58mmol) を、rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)カルバメート (220mg、0.56mmol) のクロロホルム (6mL) 攪拌溶液に加え、室温で16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をSCXカートリッジにロードし、これを3:1のDCM: MeOHで洗浄した。DCM中の7N NH₃ (MeOH中) を使用して化合物を放出させて、表題化合物 (150mg) を得て、これを更に精製することなく次の工程に進めた。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 295.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 – 8.55 (m, 1H), 8.09 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=4.8, 4.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=2.$

50

5 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.44 (d, J=2.3 Hz, 3H), 1.83 – 1.67 (m, 2H)。

【0268】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-9) の合成

1-(2-((2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンに使用したものと同様の方法を使用して、表題化合物 (17.9 mg、6%) を、rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン及び6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドから調製した。

10

ESI-MS (M+H): + 577.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.56 (dd, J=4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

20

【0269】

実施例 10

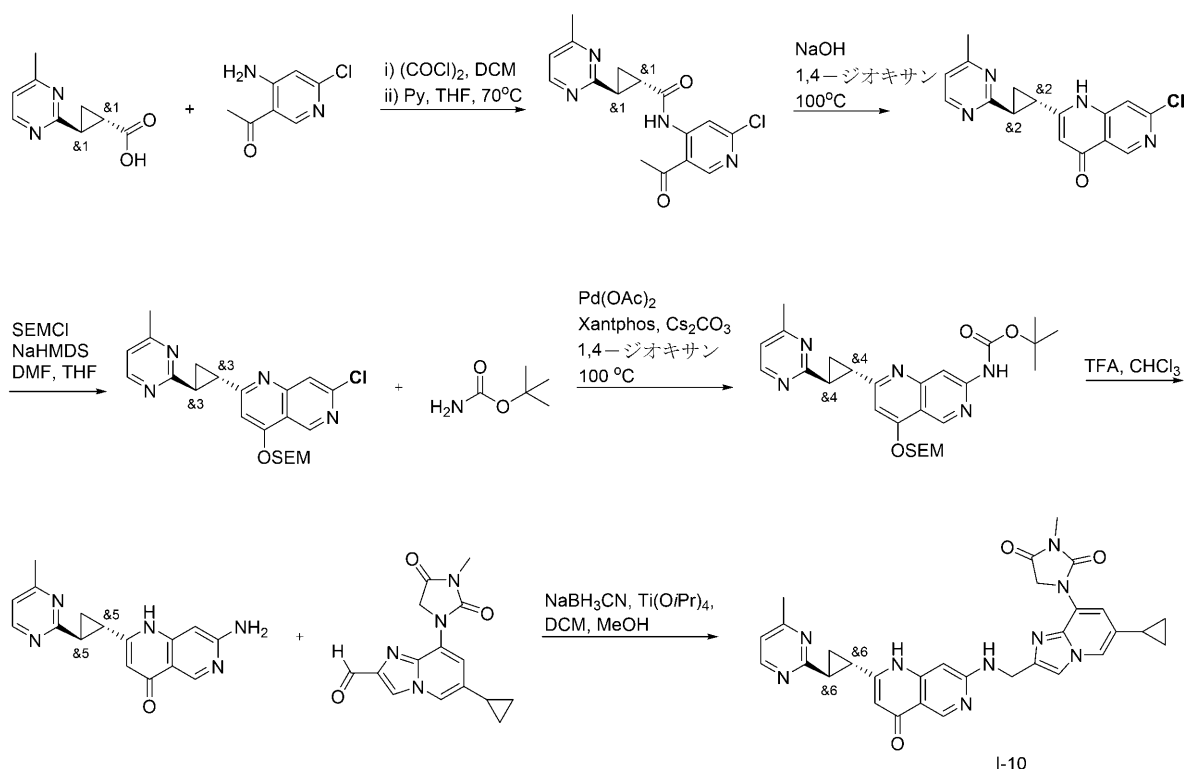
rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-10) の合成

30

40

50

【化 9 3】



10

20

30

40

rac-(1S*, 2S*)-N-(5-アセチル-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成
塩化オキサリル (0.98 mL、11.2 mmol) を、1-(4-アミノ-6-クロロ-3-ピリジル)エタノン (1.00 g、5.89 mmol) と DMF (0.050 mL) との THF (10 mL) 攪拌溶液に 0℃ で滴加し、0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を濃縮乾固させ、次いで THF (10 mL) に懸濁させ、続いて rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.00 g、5.61 mmol)、及びピリジン (4.5 mL、56.1 mmol) を加えた。次いで、反応物を 70℃ に加熱し、16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈した。反応物を NaHCO₃ (飽和水溶液) 及びブラインで洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (900 mg、95%) を淡青色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 331.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.10 - 12.05 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H)。

【0270】

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オンの合成

NaOH (435 mg、10.9 mmol) (トルエンと 3 回共沸させた) を、rac-(1S*, 2S*)-N-(5-アセチル-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (900 mg、2.72 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 攪拌懸濁液に加えた。次いで、反応物を 1 時間で 100℃ に加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機

50

物を NaHCO_3 (飽和水溶液)、次いでブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、表題化合物 (400 mg、87%) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 313.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1H は DMSO シグナルにより不明瞭。

[0271]

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-1, 6-ナフチリジンの合成

NaHMDs (THF 中 1 M、1.2 mL、1.25 mmol) を、rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-4 (1H)-オン (390 mg、1.25 mmol) の DMF (3.00 mL) 攪拌懸濁液に室温で滴加し、10 分間攪拌した。次いで、SEM-Cl (0.22 mL、1.25 mmol) を加え、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。合わせた有機物を NaHCO_3 (飽和水溶液) 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (300 mg、54%) を橙色油状物として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 443.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0272]

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-1, 6-ナフチリジン (300 mg、0.68 mmol)、tert-ブチルカルバメート (119 mg、1.02 mmol)、Pd(OAc)₂ (7.6 mg、0.034 mmol)、Xantphos (39 mg、0.068 mmol)、及び Cs₂CO₃ (662 mg、2.03 mmol) を 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) に懸濁させ、N₂ で 5 分間パージした。次いで、反応物を 100℃ に加熱し、1 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (300 mg、84%) を白色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 524.4, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.94 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.44 (d, J=1.9 Hz, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 – 1.40 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.00 – 0.95 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)。

【0273】

rac-7-アミノ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-4(1*H*)-オンの合成

TFA(0.44mL、5.73mmol)を、*rac*-tert-ブチル(2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメート(300mg、0.573mmol)のCHCl₃(4.00mL)溶液に加え、得られた溶液を室温で4時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をSCXカートリッジにロードし、これをMeOH中DCMで洗浄し、DCM中の7*N* NH₃(MeOH中)で溶出させ、生成物の表題化合物(100mg、60%)を淡橙色固体として得た。

10

ESI-MS (M+H)⁺: 294.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.64 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

【0274】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

20

Ti(OiPr)₄(0.20mL、0.682mmol)を、MeOH(2.0mL)とDCM(2.0mL)との1:1混合物中の*rac*-7-アミノ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-4(1*H*)-オン(40mg、0.136mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(41mg、0.136mmol)との攪拌溶液に加えた。次いで、混合物を密閉チューブ内にて50℃で12時間加熱した。反応物を室温に冷却した。NaCNBH₃(30mg、0.477mmol)を加えて、次いで混合物を室温で18時間攪拌した。反応物を水(1.0mL)で希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~10% 7*N* NH₃(MeOH中)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製して、表題化合物(10.6mg、12%)を得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: + 576.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

40

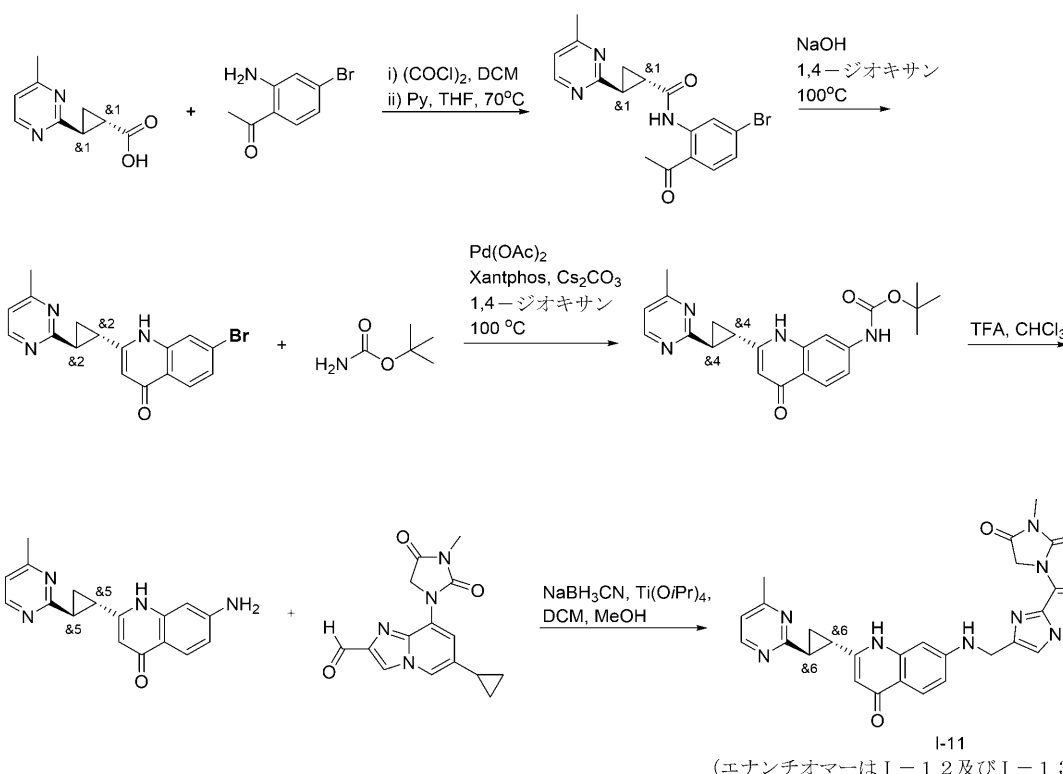
【0275】

実施例11~13

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-11)の合成

50

【化 9 4】



10

20

30

40

50

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-クロロフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

塩化オキサリル (0.71 mL、5.61 mmol) を、1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)エタン-1-オン (631 mg、2.95 mmol) と DMF (0.050 mL) との THF (20 mL) 攪拌溶液に 0°C で滴加し、0°C で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を濃縮乾固させた。残渣を THF (20 mL) に懸濁させ、続いて rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサン酸 (500 mg、2.81 mmol)、及びピリジン (2.3 mL、28.1 mmol) を加えた。次いで、反応物を 70°C に加熱し、16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、次いで NaHCO₃ (飽和水溶液) 及びブラインで洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (890 mg、80%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 376.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 - 11.50 (m, 1H), 8.57 - 8.55 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 4H), 2.45 - 2.44 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 2H)。ED01395-188より【0276】

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オンの合成

NaOH (435 mg、10.9 mmol) (トルエンと 3 回共沸させた) を、rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブromoフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (890 mg、2.38 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 攪拌懸濁液に加えた。次いで、反応物を 100°C に加熱し、1 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、NH₄Cl (飽和水溶液) でクエン

チした。形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物（680mg、87%）を褐色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 358.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 – 8.57 (m, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 2H)。1Hが消失（DMSOピーク下と想定される）、交換可能1Hは観察されず。

【0277】

rac-tert-ブチル（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル）カルバメートの合成

rac-7-ブロモ-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-4（1H）-オン（340mg、0.954mmol）、tert-ブチルカルバメート（168mg、1.43mmol）、Pd(OAc)₂（21mg、0.095mmol）、Xantphos（110mg、0.191mmol）、及びCs₂CO₃（933mg、2.86mmol）を1, 4-ジオキサン（10mL）に懸濁させ、N₂で5分間パージした。次いで、反応物を100℃に加熱し、1時間攪拌した。混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、真空中で濃縮し、残渣をMeOH中0～10%DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（150mg、純度約60%）を得た。これを更に精製することなく次の工程に進めた。

ESI-MS (M+H)⁺: 393.3

【0278】

rac-7-アミノ-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-4（1H）-オンの合成

TFA（0.35mL、4.59mmol）を、rac-tert-ブチル（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル）カルバメート（60%、150mg、0.229mmol）のクロロホルム（4.00mL）攪拌溶液に加え、室温で30分間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をSCXカートリッジにロードし、これを3:1のDCM:MeOHで洗浄し、DCM中の7N NH₃（MeOH中）で溶出させ、100mgの所望の生成物を純度約60%で得た。この物質を、シクロヘキサン中0～100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（50mg、43%）を橙色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 293.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71 – 1.66 (m, 2H)。1HはDMSOシグナルにより不明瞭。

【0279】

rac-1-（6-シクロプロピル-2-（（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル）アミノ）メチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Ti(OiPr)₄（0.25mL、0.855mmol）を、MeOH（2.0mL）とDCM（2.0mL）との1:1混合物中のrac-7-アミノ-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-4（1

10

20

30

40

50

H) -オン (50 mg、0.171 mmol、1.00 当量) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (51 mg、0.171 mmol、1.00 当量) との攪拌溶液に加えた。次いで、反応物を密閉チューブ内にて 50℃ で 5 時間加熱した。LCMS によりイミンへの良好な変換が示された。反応物を室温に冷却した。NaCNBH₃ (38 mg、0.599 mmol) を加え、次いで反応物を室温で 1 時間攪拌した。水 (1.0 mL) でクエンチし、Celite (登録商標) に通して濾過した。MeOH (3 × 5 mL) で洗浄し、濃縮して粗残渣を得た。残渣を、DCM 中の 0~20% 7N NH₃ (MeOH 中) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC により精製して、表題化合物 (28 mg、28%) をエナンチオマーの混合物として得た。

10

ESI-MS (M+H)⁺: 575.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.61 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.44 - 2.43 (m, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。1H が消失しており、DMSO ピーク下と想定される。

20

【0280】

1-(6-シクロプロピル-2-((2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのエナンチオマー (すなわち、1-(6-シクロプロピル-2-((2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン及び 1-(6-シクロプロピル-2-((2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン) の SFC 分離 (LUX Cellulose-4 21.2 × 250 mm、5 μm 45/55 EtOH (0.1% DEA) / CO₂、100 mL / 分、120 bar、40℃) により、以下を得た。

30

【0281】

最初に溶出する異性体: (4.4 mg) (実施例 12、I-12)

ESI-MS (M+H)⁺: 575.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。エナンチオマー RT = 20.7

40

【0282】

2 番目に溶出する異性体: (4.4 mg) (実施例 13、I-13)

50

ESI-MS (M+H)⁺: 575.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.57 – 8.53 (m, 1H), 8.26 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 – 6.70 (m, 1H), 6.45 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.58 – 2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)。エナンチオマー R/T = 27.4

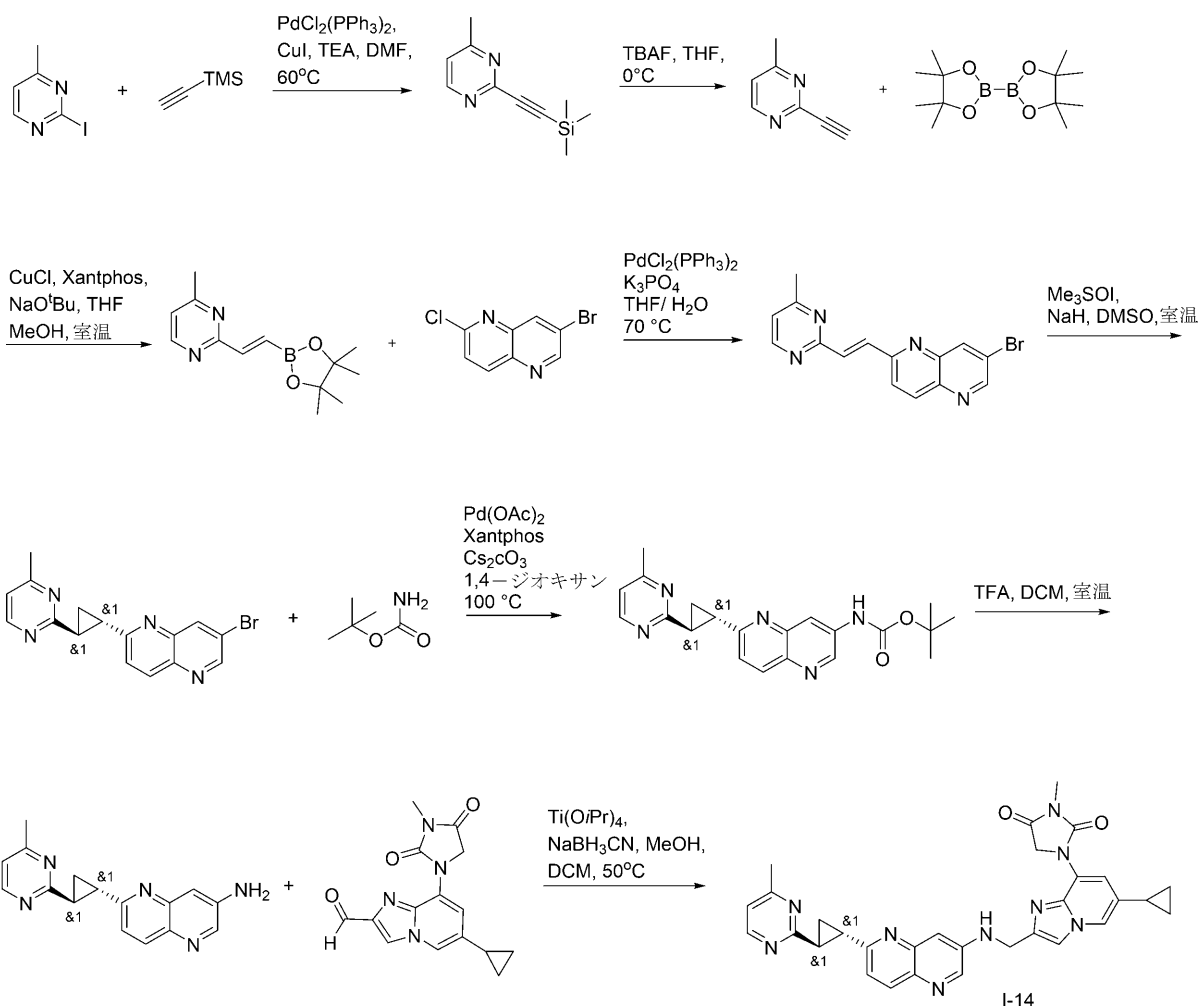
10

【0283】

実施例 14

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,5-ナフチリジン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-14) の合成

【化95】



20

30

40

4-メチル-2-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジンの合成

PdCl₂(PPh₃)₂ (3.55 g, 5.06 mmol) を、DMF (13 mL) 中の 2-クロロ-4-メチルピリミジン (13 g, 101.12)、NEt₃ (131.2 mL, 941.4 mmol)、TMS-アセチレン (16.8 mL, 121.35 mmol)

50

ol)、及びCuI(1.93g、10.11mmol)のN₂パージ溶液に加え、混合物を18時間で60℃に加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過した。有機物をNaHCO₃(飽和水溶液、2×200mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中20~35%EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(6.98g、36%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 191.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.29 (s, 9H)。

【0284】

2-エチニル-4-メチルピリミジンの合成

TBAF(1M、44mL、44.1mmol)を、4-メチル-2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン(7.00g、36.8mmol)のTHF(75mL)冷却溶液に0℃で滴加して、反応混合物を45分間攪拌した。反応混合物を室温に加熱し、水(75mL)でクエンチし、EtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中20~85%EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(2.88g、66.3%)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 119.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

【0285】

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジンの合成

CuCl(60mg、0.609mmol)、Xantphos(353mg、0.609mmol)、及びNaO^tBu(117mg、1.22mmol)をTHF(8.0mL)に懸濁させ、室温で30分間攪拌した。THF(4.0mL)中の(BPin)₂(3.25g、12.8mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。THF(3.0mL)中の2-エチニル-4-メチルピリミジン(1.44g、12.2mmol)及びMeOH(0.99mL、24.4mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~40%EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(2.53g、76%)を淡黄色油状物として得た。これは放置すると固化した。

ESI-MS (M+H)⁺: 247.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J=18.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。

【0286】

(E)-7-ブromo-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)-1,5-ナフチリジンの合成

7-ブromo-2-クロロ-1,5-ナフチリジン(470mg、1.93mmol)、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン(475mg、1.93mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(68mg、0.0965mmol)、及びK₃PO₄(819mg、3.86mmol)を、THF(30mL)及び水(3.0mL)に懸濁させた。次いで、反応混合物をN₂で5分間パージして、1時間で70℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、次いでNaHCO₃(飽和水溶液)及びブラインで洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~

10

20

30

40

50

100% EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (110mg、17%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 327.1, 329.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=0.8, 2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0287]

rac-7-ブプロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジンの合成

NaH (鉱油中60%、38mg、0.941mmol) を、窒素環境下にて室温でトリメチルスルホキソニウムヨード (222mg、1.01mmol) のDMSO (12mL) 攪拌溶液に加え、反応物を室温で1.5時間攪拌した。次いで、DMSO (25mL) 中の(E)-7-ブプロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)-1, 5-ナフチリジン (110mg、0.336mmol) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製の表題化合物 (100mg) を得て、これを更に精製することなく次の工程に進めた。

ESI-MS (M+H)⁺: 341.1, 343.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 2H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H)。

[0288]

rac-tert-ブチル(6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブプロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン (100mg、0.293mmol)、tert-ブチルカルバメート (52mg、0.440mmol)、Pd(OAc)₂ (3.3mg、0.0147mmol)、Xantphos (17mg、0.0293mmol)、及びCs₂CO₃ (286mg、0.879mmol) を1, 4-ジオキサン (5.00mL) に懸濁させ、N₂で5分間パージした。次いで、反応物を1時間で100℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中0~10% MeOHで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物の表題化合物 (100mg、80%) を黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 378.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

[0289]

rac-6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-アミンの合成

TFA (0.20mL、2.65mmol) を、rac-tert-ブチル(6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5

10

20

30

40

50

ーナフチリジン-3-イル)カルバメート(100mg、0.265mmol)のクロロホルム(3mL)攪拌溶液に加え、室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をSCXカートリッジを使用して精製し、3:1のDCM(MeOH中)で洗浄し、DCM中の7N NH₃(MeOH中)で溶出させ、表題化合物(45mg、61%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 278.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 – 8.42 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.96 – 1.88 (m, 2H)。

10

【0290】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Ti(OiPr)₄(0.24mL、0.811mmol)を、MeOH(2.0mL)とDCM(2.0mL)との1:1混合物中のrac-6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-アミン(45mg、0.162mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(48mg、0.162mmol)との攪拌溶液に加えた。次いで、混合物を密閉チューブ内にて12時間で50℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、次いでNaCNBH₃(36mg、0.568mmol)を加えた。次いで、混合物を室温で18時間攪拌し、次いで水(1mL)でクエンチし、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~10% 7N NH₃(MeOH中)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製して、表題化合物(14.7mg、16%)を得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 560.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.50 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.64 (q, J=5.2 Hz, 2H)。

30

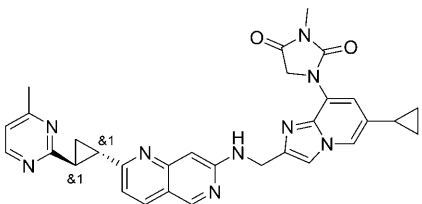
【0291】

表4の化合物を、(E)-4-メチル-2-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン及び7-ブromo-2-クロロ-1, 6-ナフチリジンから、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 5-ナフチリジン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンと同様の方法で合成した。

40

【表 4】

表 4

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
15	 I-15 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンギ酸塩(I-15)	rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-7-アミン	ESI-MS (M+H):+ 560.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 - 8.84 (m, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

10

20

【0292】

実施例 16 ~ 17

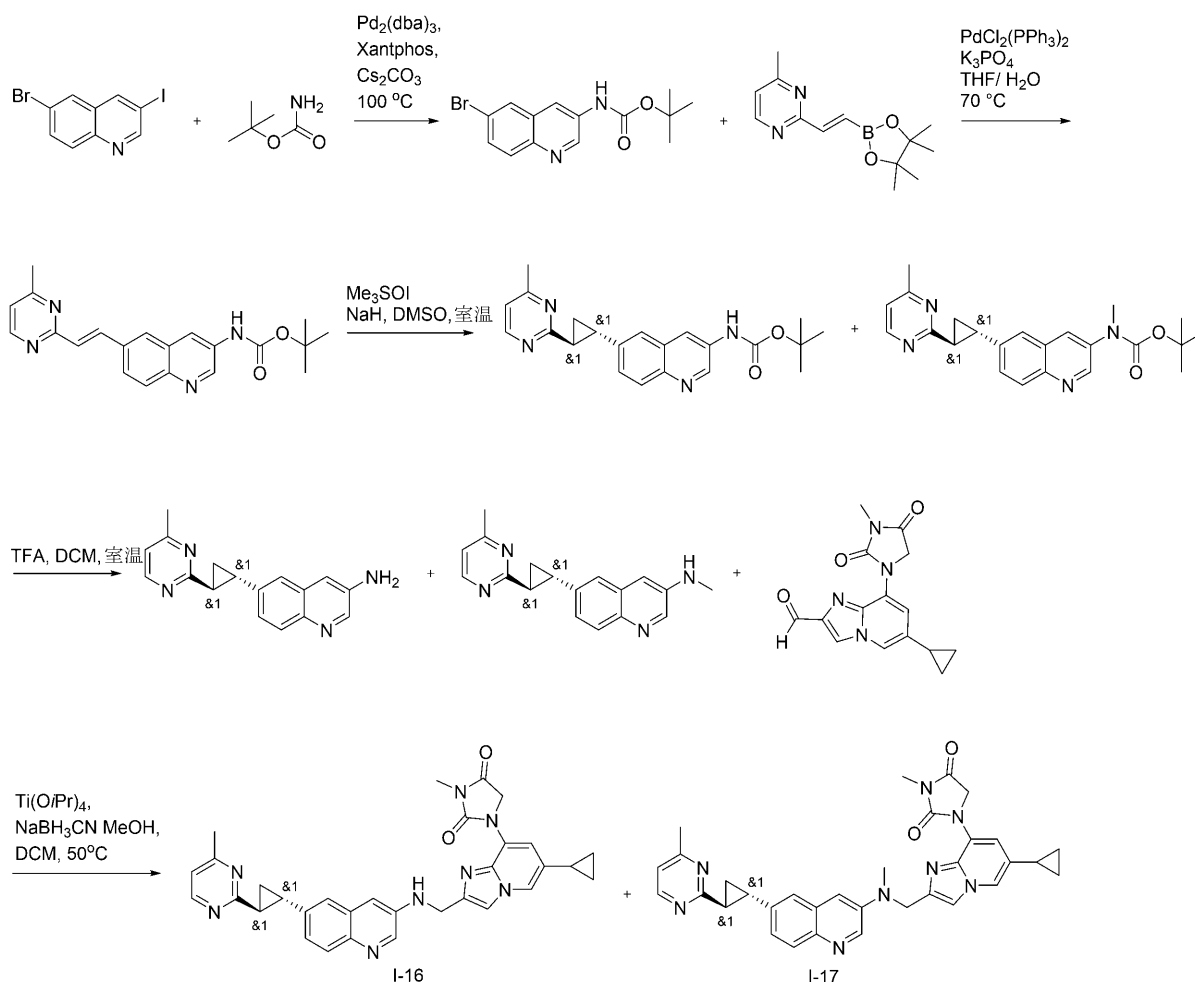
rac-1-(2-((6-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-16)及び
 rac-1-(2-((メチル(6-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-17)の合成

30

40

50

【化 9 6】



10

20

30

tert-ブチル (6-ブロモキノリン-3-イル) カルバメートの合成

1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 6-ブロモ-3-ヨードキノリン (1.00 g、2.99 mmol)、tert-ブチルカルバメート (0.35 g、2.99 mmol)、Xantphos (0.69 g、1.20 mmol)、Cs₂CO₃ (2.93 g、8.98 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.55 g、0.60 mmol) を N₂ でパージし、100 °C で一晩攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.55 g、51%) を灰白色固体として得た。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 323.1, 325.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.88–8.86 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 1.54 (s, 9H) [0293]

tert-ブチル (E)-(6-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-3-イル)カルバメートの合成

tert-ブチル (6-ブロモキノリン-3-イル) カルバメート (540 mg、1.67 mmol)、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (411 mg、1.67 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (59 mg、0.0835 mmol)、K₃PO₄ (709 mg、3.34 mmol) を、THF (30 mL) 及び H₂O (3.0 mL) に

50

懸濁させた。混合物を N_2 でパージし、次いで 18 時間で $70^\circ C$ に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、 $NaHCO_3$ (飽和水溶液)、次いでブラインで洗浄した。有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (420 mg、56 %) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H) + : 363.3, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.62 – 8.59 (m, 2H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 8.12 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.34 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。

10

【0294】

rac-tert-ブチル (6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)カルバメート及び rac-tert-ブチルメチル (6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)カルバメートの合成

NaH (鉱油中 60 %、62 mg、1.55 mmol) を、トリメチルスルホキソニウムヨード (364 mg、1.66 mmol) の DMSO (5.0 mL) 攪拌溶液に室温にて 1.5 時間に加えた。DMSO (5.0 mL) 中の tert-ブチル (E)-(6-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-3-イル)カルバメート (200 mg、0.552 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 %、22 mg、0.552 mmol) と、トリメチルスルホキソニウムヨード (121 mg、0.552 mmol) との DMSO (5.0 mL) 中混合物 (予め室温で 1 時間攪拌した) を加え、得られた混合物を 3 時間で $60^\circ C$ に加熱した。混合物を NH_4Cl (飽和水溶液) でクエンチして、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して、表題化合物の混合物 (90 mg) を得て、これを更に精製することなく使用した。

20

【0295】

rac-6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-アミン及び rac-N-メチル-6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-アミンの合成

TFA (0.037 mL、0.478 mmol) を、rac-tert-ブチル (6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)カルバメートと rac-tert-ブチルメチル (6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)カルバメート (90 mg) との DCM (5.0 mL) 中混合物に加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を $NaHCO_3$ (飽和水溶液) でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物の混合物 (85 mg) を褐色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。

30

40

【0296】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン及び rac-1-(6-シクロプロピル-2-(メチル (6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-6-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロ

50

プロピル) キノリン-3-アミン及び *rac*-N-メチル-6-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-アミン (90 mg、0.310 mmol) と、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-2-カルバルデヒド (111 mg、0.372 mmol) と、Ti(O*i*Pr)₄ (0.092 mL、0.310 mmol) とのDCM (0.50 mL) 及びMeOH (0.50 mL) 中粗混合物を、密閉チューブ内にて50℃で18時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、NaCNBH₃ (39 mg、0.620 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水 (1 mL) で希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た。

10

【0297】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (4.8 mg、2%)

ESI-MS (M+H)⁺: 559.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 – 8.49 (m, 2H), 8.25 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.44 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.96 – 4.95 (m, 2H), 4.47 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.99 (m, 3H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.50 – 2.47 (m, 1H), 2.43 – 2.42 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)。

20

【0298】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((メチル(6-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-3-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (3.7 mg、2%)

ESI-MS (M+H)⁺: 573.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.65 – 0.60 (m, 2H), cPr CHシグナルはDMSOシグナルにより不明瞭。

30

40

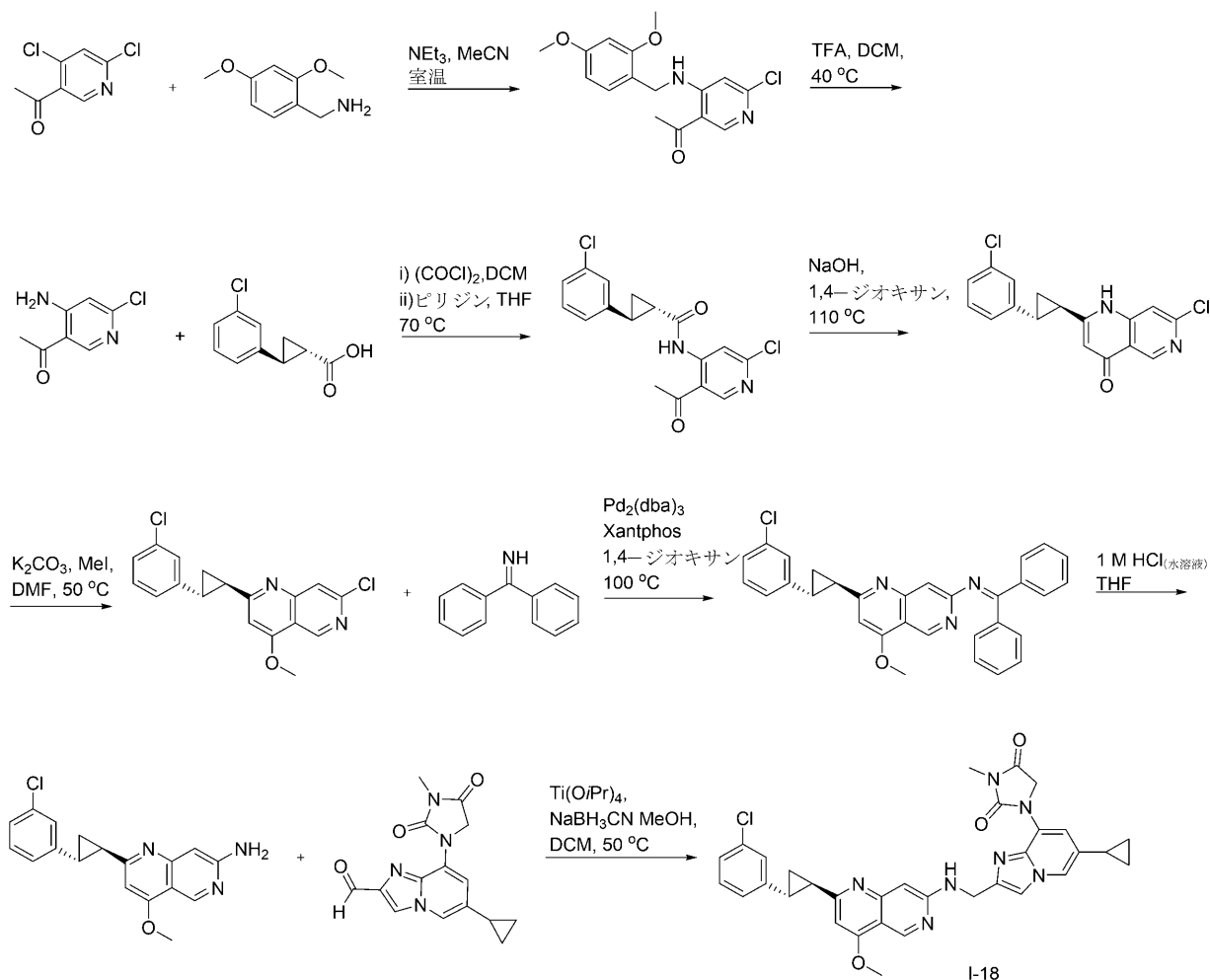
【0299】

実施例 18

1-(2-((2-((1*S*, 2*S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-18) の合成

50

【化 9 7】



10

20

30

40

50

1- (6-クロロ-4- ((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ) ピリジン-3-イル) エタン-1-オンの合成

1- (4, 6-ジクロロピリジン-3-イル) エタン-1-オン (400 mg、2.11 mmol) と NEt_3 (0.44 mL、3.16 mmol) との MeCN (10 mL) 中冷却混合物に、(2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (0.47 mL、3.16 mmol) を 0 °C で滴加した。混合物を室温に加温し、18 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物 (420 mg、62 %) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 321, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.47 – 9.44 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

【0300】

1- (4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル) エタン-1-オンの合成

TFA (1.0 mL、1.31 mmol) を 1- (6-クロロ-4- ((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ) ピリジン-3-イル) エタン-1-オン (420 mg、1.31 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。NaHCO₃ (飽和水溶液) を加え、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物 (260 mg、定量的) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ , 8.69 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.59 (s, 3H)。2H (NH₂) は消失している。

【0301】

(1S, 2S) - N - (5 - アセチル - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成

塩化オキサリル (0.44 mL、5.09 mmol) を、(1S, 2S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボン酸 (1.00 g、5.09 mmol) と DMF (0.050 mL) との THF (25 mL) 中の冷却攪拌溶液に 0℃ で滴加し、0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮した。残渣を THF (20 mL) に懸濁させ、1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) エタノン (87 mg、5.09 mmol) 及びピリジン (1.2 mL、15.26 mmol) を加え、次いで混合物を 18 時間で 70℃ に加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) でクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (860 mg、48%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H)。

【0302】

7 - クロロ - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オンの合成

NaOH (229 mg、5.73 mmol) (トルエンと 3 回共沸させた) を、(1S, 2S) - N - (5 - アセチル - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (500 mg、1.43 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 攪拌懸濁液に加えた。反応物を 100℃ で 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、NH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物 (450 mg、94%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H)。

【0303】

7 - クロロ - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジンの合成

MeI (0.093 mL、1.49 mmol) を、7 - クロロ - 2 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン (450 mg、1.36 mmol) と K₂CO₃ (376 mg、2.71 mmol) との DMF (5.0 mL) 中攪拌混合物に加えた。反応物を 1 時間で 50℃ に加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで EtOAc で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (185 mg、39%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 4.10 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H)。

【0304】

N - (2 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジフェニルメタンイミンの合成

Xantphos (124 mg、0.214 mmol)、ベンゾフェノンイミン (0.

0.99 mL、0.589 mmol)、 Cs_2CO_3 (524 mg、1.61 mmol)、及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98 mg、0.107 mmol) を、7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1, 6-ナフチリジン (185 mg、0.536 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 mL) 溶液に加えた。溶液を N_2 で脱気し、100 °C で18時間加熱した。混合物を室温に放冷し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~50% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (60 mg、21%) を灰白色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 490.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.07 – 7.03 (m, 8H), 6.94 – 6.94 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.00 – 3.99 (m, 3H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.54 – 1.48 (m, 1H)。

10

[0305]

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-7-アミンの合成

HCl (1 M 水溶液、1.2 mL、1.22 mmol) を、N-(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジフェニルメタンイミン (60 mg、0.122 mmol) のTHF (1 mL) 攪拌溶液に加え、反応物を0 °C で30分間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液) でクエンチし、DCM で抽出した。有機物を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM 中の0~10% 7N NH_3 (MeOH 中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (40 mg、定量的) を得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 326.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 4H), 6.74 – 6.74 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 1H)。

30

[0306]

1-(2-(((2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.036 mL、0.123 mmol) を、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシ-1, 6-ナフチリジン-7-アミン (40 mg、0.123 mmol) と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (44 mg、0.147 mmol) とのDCM (0.50 mL) 及び MeOH (0.50 mL) 攪拌溶液に加えた。混合物を密閉チューブ内にて50 °C で16時間攪拌し、次いで室温に冷却した。 NaCNBH_3 (15 mg、0.246 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (1.0 mL) で希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物 (6.5 mg、9%) を得た。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 608.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 8.25 – 8.24 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.59 – 2.55 (m,

50

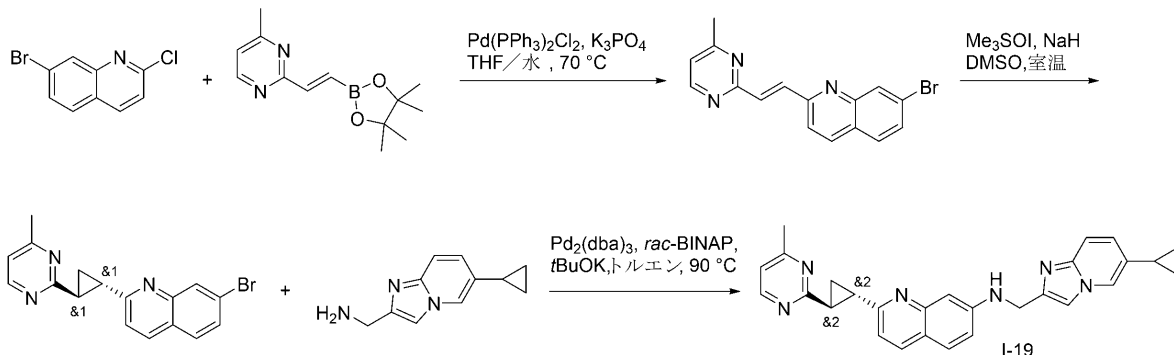
1 H), 1.96 – 1.90 (m, 1 H), 1.87 – 1.81 (m, 1 H), 1.58 – 1.52 (m, 1 H), 0.97 – 0.91 (m, 2 H), 0.67 – 0.62 (m, 2 H)。

【0307】

実施例 19

rac-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (I-19) の合成

【化98】



10

20

(E)-7-ブromo-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (500 mg、2.0 mmol) と、7-ブromo-2-クロロキノリン (490 mg、2.0 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (71 mg、0.10 mmol) と、K₃PO₄ (860 mg、4.1 mmol) との THF (20 mL) 及び水 (2.0 mL) 中混合物を N₂ で 5 分間脱気し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、次いで NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) 及びブライン (飽和水溶液、150 mL) で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (300 mg、45 %) を得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: 326.0, 327.9, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.10 – 8.05 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 – 7.74 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H)。

【0308】

rac-7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード (200 mg、0.92 mmol) の DMSO (2.5 mL) 溶液に、NaH (鋇油中 60 %、34 mg、0.86 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。(E)-7-ブromo-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (100 mg、0.31 mmol) の DMSO (2.5 mL) 中混合物を溶解するまで加熱し、反応混合物に加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (20 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0

40

50

～100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (35 mg、34%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 340.0, 341.9, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 2H)。

【0309】

rac-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (35 mg、0.10 mmol) と、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン (23 mg、0.12 mmol) と、rac-BINAP (6.4 mg、0.01 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (4.7 mg、0.005 mmol) と、KOtBu (23 mg、0.21 mmol) とのトルエン (3.0 mL) 中混合物を N₂ で5分間脱気し、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0～20% 7N NH₃ (MeOH中)の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCにより精製して、表題化合物 (13 mg、28%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 447.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 2H)。

【0310】

実施例 20

rac-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (I-20) の合成

10

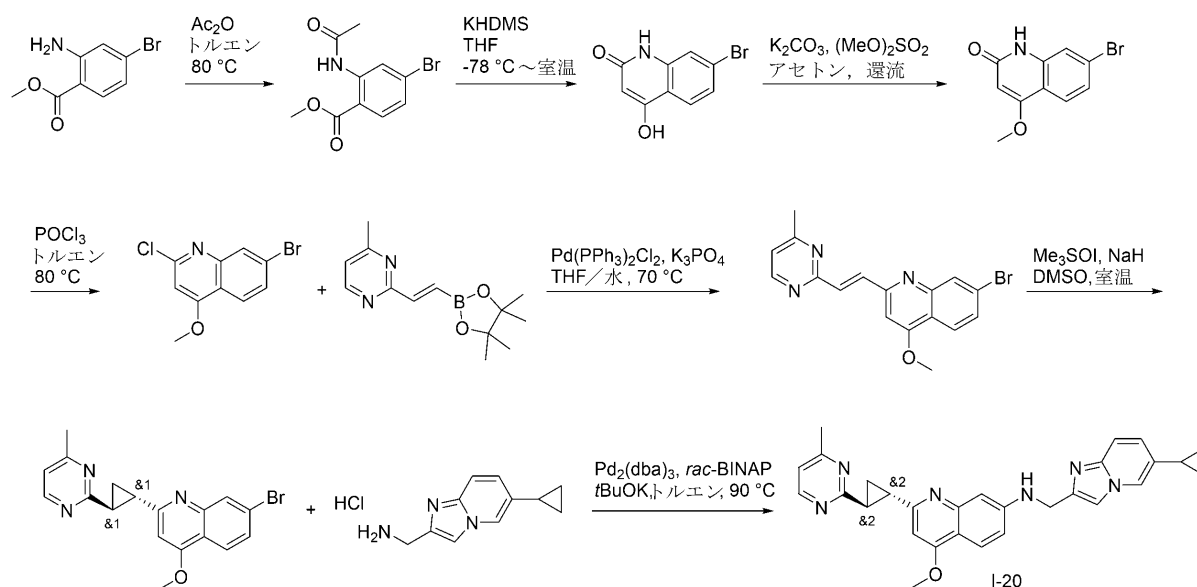
20

30

40

50

【化 9 9】



10

メチル 2-アセトアミド-4-ブロモベンゾートの合成

20

Ac₂O (8.0 mL、85 mmol) を、メチル 2-アミノ-4-ブロモベンゾート (13 g、56 mmol) のトルエン (150 mL) 溶液に加え、混合物を 80 °C で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をシクロヘキサン及び EtOAc (10 : 1) で洗浄し、真空中で濃縮して、表題化合物 (13 g、85 %) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 274.0, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

【0311】

30

7-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンの合成

メチル 2-アセトアミド-4-ブロモベンゾート (10 g、37 mmol) の THF (100 mL) 懸濁液を、KHDMS 溶液 (THF 中 1.0 M、110 mL、110 mmol) に -78 °C で加えた。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を水 (150 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で洗浄した。沈殿物が形成されるまで、水相を HCl (2.0 M 水溶液) で酸性化させた。沈殿物を濾過により収集し、EtOAc で洗浄し、次いで高真空下で 24 時間乾燥させて、表題化合物 (4.6 g、52 %) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 240.0, 242.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 - 10.95 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H)。

40

【0312】

7-ブロモ-4-メトキシキノリン-2(1H)-オンの合成

7-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン (6.6 g、27 mmol) と K₂CO₃ (7.5 g、55 mmol) とのアセトン (120 mL) 中混合物を、3 時間還流攪拌した。硫酸ジメチル (2.6 mL、27 mmol) を加え、懸濁液を 3 時間還流攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (150 mL) でクエンチした。反応混合物を濃縮してアセトン除去し、残存する水性混合物を濾過した。収集した沈殿物を水で、高真空下にて 18 時間洗浄し、表題化合物 (5.6 g、81 %) を得た。

50

ESI-MS (M+H)⁺: 254.0, 256.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.45 – 11.39 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).
【0313】

7-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリンの合成

7-ブロモ-4-メトキシキノリン-2 (1H)-オン (5.5 g、22 mmol) の POCl₃ (10 mL、110 mmol) 中混合物を、80℃で2時間攪拌した。反応混合物をトルエン (10 mL) で希釈し、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で洗浄し、NaHCO₃ (飽和水溶液) で塩基性化させ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮し、表題化合物 (5.1 g、86%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 273.9, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.0, 8.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【0314】

(E)-7-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (500 mg、2.0 mmol) と、7-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリン (550 mg、2.0 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (71 mg、0.10 mmol) と、K₃PO₄ (860 mg、4.1 mmol) との THF (20 mL) 及び水 (2.0 mL) 中混合物を N₂ で5分間脱気し、70℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (200 mg、28%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 356.1, 358.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=16.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.9, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

【0315】

rac-7-ブロモ-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード (370 mg、1.7 mmol) の DMSO (5.0 mL) 溶液に、NaH (鉱油中60%、63 mg、1.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。(E)-7-ブロモ-4-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (200 mg、0.56 mmol) の DMSO (3.0 mL) 中混合物を、反応混合物に滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和水溶液、80 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (飽和水溶液、100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (50 mg、24%) を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 370.1, 372.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J

= 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.9, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.98 – 2.93 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H)。

【0316】

rac-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン酸塩の合成

rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(50mg、0.14mmol)と、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンヒドロクロリド(36mg、0.16mmol)と、rac-BINAP(8.4mg、0.01mmol)と、Pd₂(dba)₃(6.2mg、0.008mmol)と、KOtBu(45mg、0.41mmol)とのトルエン(3.0mL)中混合物をN₂で5分間脱気し、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~20%7N NH₃(MeOH中)の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製して、表題化合物(5.0mg、8%)を得た。

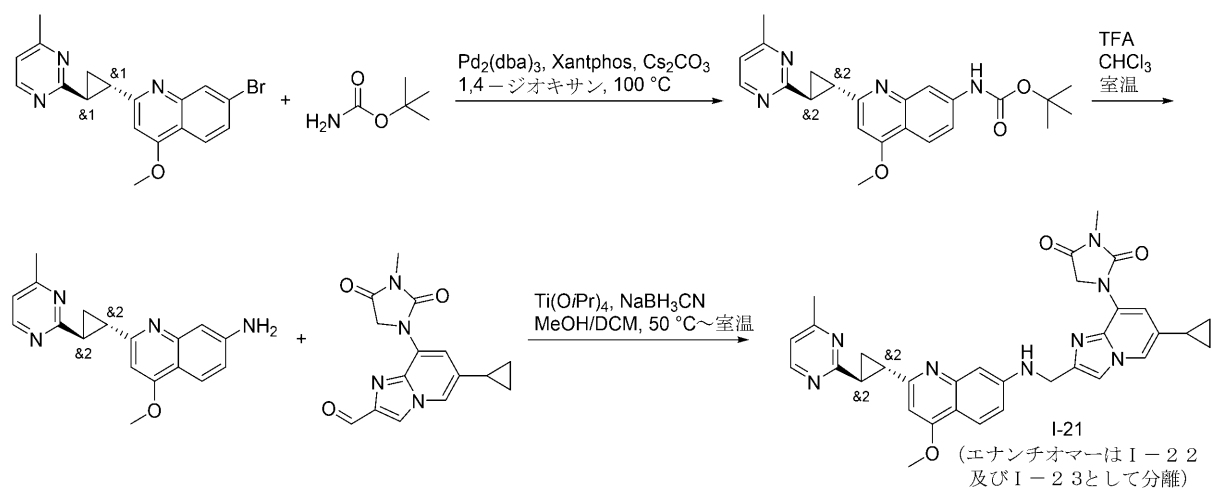
ESI-MS (M+H)⁺: 477.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.73 – 6.69 (m, 3H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.74 – 2.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 0.92 – 0.87 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

【0317】

実施例21~23

rac-1-((6-シクロプロピル-2-((4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-21)の合成

【化100】



10

20

30

40

50

rac-tert-ブチル(4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(70mg、0.19mmol)と、tert-ブチルカルバメート(24mg、0.21mmol)と、Xantphos(44mg、0.08mmol)と、Cs₂CO₃(190mg、0.57mmol)との1, 4-ジオキサン(3.0mL)懸濁液を、N₂で10分間脱気した。Pd₂(dba)₃(35mg、0.04mmol)を加え、反応混合物を100℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(91mg、定量的)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 407.4, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)。

[0318]

rac-4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル(4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(91mg、0.22mmol)及びTFA(0.34mL、4.5mmol)をCHCl₃(2.0mL)に溶解させ、混合物を室温で1.5時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をNaHCO₃(飽和水溶液、25mL)で洗浄し、DCM(3×40mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物(62mg、90%)を得て、これを更に精製することなく使用した。

ESI-MS (M+H)⁺: 307.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 2H)。

[0319]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Ti(iPrO)₄(0.30mL、1.0mmol)を、*rac*-4-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(62mg、0.20mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(60mg、0.20mmol)とのDCM(3.0mL)及びMeOH(3.0mL)溶液に加え、反応混合物を密閉バイアル内にて50℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH(1.0mL)で希釈して、NaCNBH₃を加えた(45mg、0.71mmol)。反応混合物を室温で40分間撹拌した。反応混合物を水(1.0mL)でクエンチし、MeOH(5.0mL)で希釈し、MeOH(3×3.0mL)を用いてCelite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~10%7N NH₃(MeOH中)の勾配で溶出するシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCにより精製して、表題化合物（41 mg、38%）をエナンチオマーの混合物として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 589.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.74 – 2.70 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 1H), 0.96 – 0.92 (m, 2H), 0.66 (d, J=5.0 Hz, 2H)。

10

【0320】

混合物をSFC (YMC Cellulose-C 10×250 mm、5 μm 55 / 45 MeOH (0.1% DEA) / CO₂、15 mL / 分、120 bar、40 °C) を使用して分離して、2つのエナンチオマー：1- (6-シクロプロピル-2- ((4-メトキシ-2- ((1S, 2S) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン及び1- (6-シクロプロピル-2- ((4-メトキシ-2- ((1R, 2R) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを得た。

20

【0321】

最初に溶出する異性体 (実施例 22、I-22)

ESI-MS (M+H)⁺: 589.6, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.66 – 0.61 (m, 2H)。RT=2.64分、100% e. e.。

30

【0322】

2番目に溶出する異性体 (実施例 23、I-23)

ESI-MS (M+H)⁺: 589.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.67 – 6.64 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.39 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 0.89 – 0.83 (m, 2H), 0.60 – 0.55 (m, 2H)。RT=8.46分、100% e. e.。

40

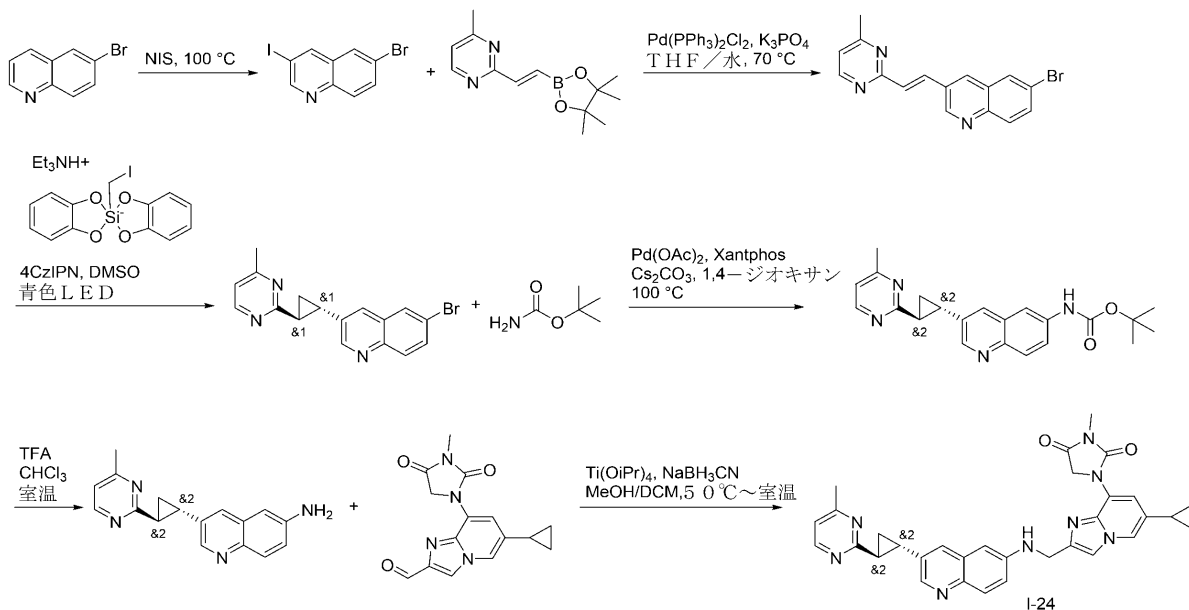
【0323】

実施例 24

rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((3- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-6-イル) アミノ) メチル

50

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-24)の合成
【化101】



10

20

6-ブロモ-3-ヨードキノリンの合成

NIS (3.2 g、14 mmol) を、6-ブロモキノリン (2.0 g、9.6 mmol) の AcOH (20 mL) 攪拌溶液に少しずつ加え、反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を DCM (150 mL) に溶解させ、NaHCO₃ (飽和水溶液、2 × 100 mL)、Na₂SO₃ (飽和水溶液、100 mL)、及びブライン (飽和水溶液、150 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.0 g、31 %) を灰白色固体として得た。

30

ESI-MS (M+H)⁺: 333.9, 335.9, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H)。

【0324】

(E)-6-ブロモ-3-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

6-ブロモ-3-ヨードキノリン (1.0 g、3.0 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (740 mg、3.0 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (110 mg、0.15 mmol) と、K₃PO₄ (1300 mg、6.0 mmol) との THF (30 mL) 及び水 (3.0 mL) 懸濁液を N₂ で 5 分間脱気し、反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (飽和水溶液、2 × 100 mL) 及びブライン (飽和水溶液、150 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (600 mg、58 %) を淡黄色固体として得た。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 326.0, 328.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1

50

6.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

【0325】

rac-6-ブromo-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

(E)-6-ブromo-3-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン(420mg、1.3mmol)と、トリエチルアンモニウムビス(カテコラト)ヨードメチルシリケート(1.9g、3.9mmol)と、4CzIPN(100mg、0.13mmol)とのDMSO(30mL)懸濁液をN₂で5分間脱気した。攪拌混合物に青色LEDを16時間照射した。混合物を室温に冷却し、EtOAc(100mL)及びNaHCO₃(飽和水溶液、100mL)で希釈した。混合物を攪拌し、Celite(登録商標)(10g)を加え、濾過して二相混合物を得た。層を分離し、有機層をブライン(飽和水溶液、100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0~100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(100mg、23%)を得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。

ESI-MS (M+H)⁺: 340.1, 342.1

【0326】

rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-6-イル)カルバメートの合成

rac-6-ブromo-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(160mg、0.47mmol)と、tert-ブチルカルバメート(83mg、0.71mmol)と、Pd(OAc)₂(5.3mg、0.02mmol)と、Xantphos(27mg、0.05mmol)と、Cs₂CO₃(460mg、1.4mmol)との1,4-ジオキサン(5.0mL)中混合物を、N₂で5分間脱気した。反応混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中0~10%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(135mg、51%)を黄色固体として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 377.3

【0327】

rac-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-6-アミンの合成

TFA(0.27mL、3.6mmol)を、rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-6-イル)カルバメート(140mg、0.36mmol)のCHCl₃(3.0mL)攪拌溶液に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をSCXカートリッジにロードし、1:3のMeOH(DCM中)で洗浄し、1:3のMeOH中7N NH₃(DCM中)で溶出させ、表題化合物(75mg、52%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 277.2

【0328】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-6-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

Ti(PrO)₄(0.40mL、1.4mmol)を、rac-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-6-アミン(75mg、0.27mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-

10

20

30

40

50

ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (81 mg、0.27 mmol) との MeOH (2.0 mL) 及び DCM (2.0 mL) 攪拌溶液に加えた。反応混合物を密閉チューブ内にて 50 °C で 4 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、NaCNBH₃ (60 mg、0.95 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで水 (1.0 mL) でクエンチし、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM 中の 0~10% 7N NH₃ (MeOH 中) の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで 2 回の分取 HPLC により精製して、表題化合物 (17 mg、11%) をギ酸塩として得た。

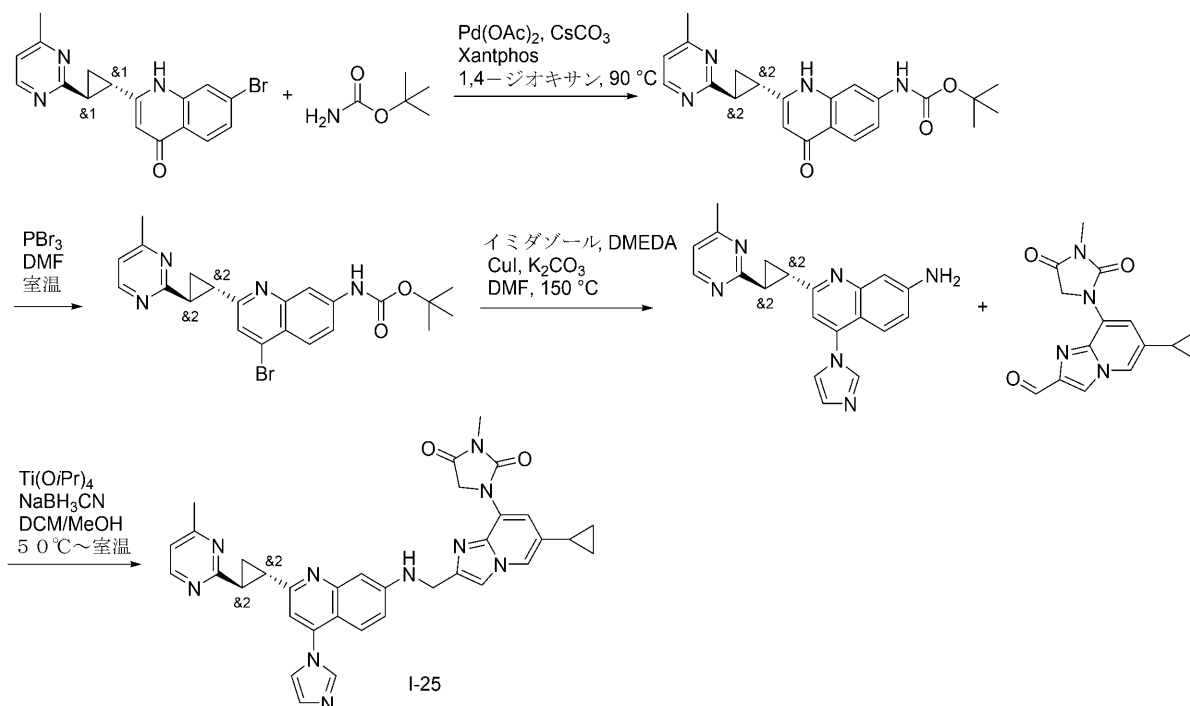
ESI-MS (M+H): + 599.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69 (q, J=5.1 Hz, 2H), 1H ピークは DMSO シグナルにより不明瞭である。

【0329】

実施例 25

rac-1-(2-((4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-25) の合成

【化102】



rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン (3.0 g、8.4 mmol) と、

tert-ブチルカルバメート (1.5 g、13 mmol) と、Pd(OAc)₂ (95 mg、0.42 mmol) と、Xantphos (490 mg、0.84 mmol) と、Cs₂CO₃ (8.2 g、25 mmol) との1,4-ジオキサン (84 mL) 中混合物をN₂で10分間脱気し、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、N₂で10分間脱気した。更にtert-ブチルカルバメート (1.5 g、13 mmol)、Pd(OAc)₂ (95 mg、0.42 mmol)、及びXantphos (490 mg、0.84 mmol) を加え、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、N₂で脱気した。更にtert-ブチルカルバメート (1.5 g、13 mmol)、Pd(OAc)₂ (95 mg、0.42 mmol)、Xantphos (490 mg、0.84 mmol)、及びCs₂CO₃ (8.2 g、25 mmol) を加え、得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、DCM及びMeOH (9:1、100 mL) を用いてCelite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中0~10% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (790 mg、24%) をクリーム状固体として得た。

ESI (M+H)⁺: 393.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.49 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.58 – 8.56 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (q, J=3.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.52 – 1.51 (m, 9H)。1つのシクロプロピルシグナルはDMSOシグナルにより不明瞭。

【0330】

rac-tert-ブチル (4-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

PBr₃ (0.28 mL、3.0 mmol) を、rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-7-イル)カルバメート (790 mg、2.0 mmol) のDMF (20 mL) 中混合物に滴加して、反応混合物をN₂雰囲気下に置き、室温で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中5~40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (280 mg、30%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【0331】

rac-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル (4-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (75 mg、0.17 mmol) と、1H-イミダゾール (13 mg、0.18 mmol) と、CuI (3.1 mg、0.017 mmol) と、DMEDA (0.0035 mL、0.033 mmol) と、K₂CO₃ (46 mg、0.33 mmol) とのDMF (1.7 mL) 中混合物をN₂で15分間脱気し、N₂雰囲気下にて150℃で12時間攪拌した。更に

CuI (3.1 mg、0.017 mmol) を加え、混合物を N₂ で 5 分間脱気し、次いで 150 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (25 mL) で希釈し、NaHCO₃ (飽和水溶液、25 mL) 及びブライン (飽和水溶液、25 mL) で洗浄した。合わせた水層を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物 (50 mg、89%) を黄色ゴム状物として得て、これを更に精製することなく使用した。

ESI (M+H)⁺: 343.2。

【0332】

rac-1-(2-((4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Ti(OiPr)₄ (0.22 mL、0.73 mmol) を、rac-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (50 mg、0.15 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (44 mg、0.15 mmol) との MeOH (2.2 mL) 及び DCM (2.2 mL) 溶液に加えた。溶液を密閉し、50 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、NaCNBH₃ (32 mg、0.51 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 時間撹拌した。水 (2.0 mL) を加え、混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、DCM 中の 1~20% 7N NH₃ (MeOH 中) の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC により精製して、表題化合物 (8 mg、9%) を黄色凍結乾燥固体として得た。

ESI (M+H)⁺: 625.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.41 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.06 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

【0333】

実施例 26

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-26) の合成

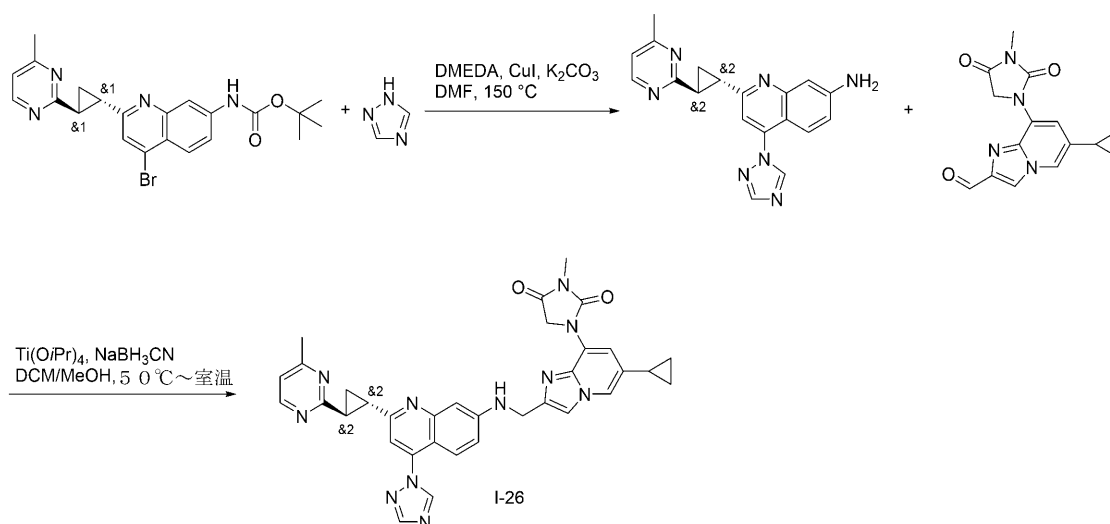
10

20

30

40

【化 1 0 3】



10

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)キノリン-7-アミンの合成

20

rac-tert-ブチル(4-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(63 mg、0.14 mmol)と、1, 2, 4-トリアゾール(10 mg、0.14 mmol)と、DMEDA(1.5 μL、0.014 mmol)と、CuI(1.3 mg、6.9 μmol)と、K₂CO₃(38 mg、0.28 mmol)とのDMF(3.00 mL)中混合物をN₂雰囲気下に置き、150 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(50 mL)で希釈し、NaHCO₃(飽和水溶液、50 mL)及びブライン(飽和水溶液、50 mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をSCXカートリッジにロードし、DCM中MeOH(1:1)で洗浄し、DCM中の7N NH₃(MeOH中)(1:1)で溶出させ、真空中で濃縮して、表題化合物(54 mg、定量的)を得た。

30

ESI (M+H)⁺: 344.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.24 – 8.22 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.10 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H)。

【0334】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

40

Ti(OiPr)₄(0.23 mL、0.79 mmol)を、rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)キノリン-7-アミン(54 mg、0.16 mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(47 mg、0.16 mmol)とのMeOH(2.5 mL)及びDCM(2.5 mL)中混合物に加えた。反応混合物をN₂で10分間脱気し、密閉バイアル内にて50 °Cで16時間攪拌した。反応混

50

合物を室温に冷却し、MeOH (1.0 mL) で希釈して、NaCNBH₃ (35 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。更にNaCNBH₃ (35 mg、0.55 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (2.0 mL) でクエンチし、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物 (19 mg、19%) を黄色固体として得た。

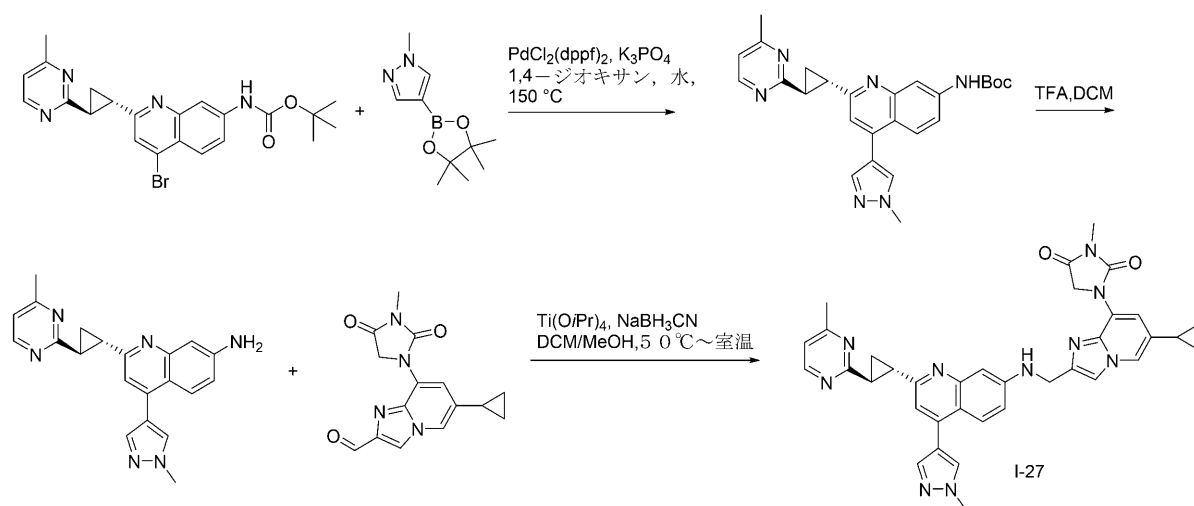
ESI (M+H)⁺: 626.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.2, 9.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J=6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81–2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.87–1.83 (m, 1H), 1.79–1.74 (m, 1H), 0.96–0.90 (m, 2H), 0.66–0.62 (m, 2H)。

【0335】

実施例 27

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-27) の合成

【化104】



tert-ブチル (4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

tert-ブチル (4-プロモ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (48 mg、0.11 mmol) (rac-tert-ブチル (4-プロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートと同じ経路を使用して、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸から調製した) と、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (24 mg、0.12 mmol) と、K₃PO₄ (67 mg、0.32 mmol) とのジオキサン

(1.0 mL) 及び水 (0.2 mL) 中混合物を、N₂ で 5 分間脱気した。PdCl₂ (dppf)₂ (4.3 mg、0.0053 mmol) を加え、混合物をマイクロ波反応器内にて 100 °C で 30 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (32 mg、67 %) を金色ゴム状物として得た。

ESI (M+H)⁺: 457.5

[0336]

4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

tert-ブチル(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (32 mg、0.070 mmol) を DCM (2.0 mL) に溶解させ、TFA (0.4 mL) を加えた。混合物を 90 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を SCX カートリッジにロードし、DCM、次いで DCM 中 10 % MeOH で洗浄し、DCM 中の 10 % 7N NH₃ (MeOH 中) で溶出させ、次いで真空中で濃縮して、表題化合物 (20 mg、80 %) を黄色固体として得た。ESI (M+H)⁺: 357.3

[0337]

1-(6-シクロプロピル-2-(((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンに使用した手順と同様の手順を使用して、表題化合物を、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (20 mg、0.056 mmol) 及び 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (17 mg、0.056 mmol) から (ギ酸塩として) 調製し、次いで分取 HPLC により精製した (19 mg、53 %)。

ESI (M+H)⁺: 639.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。

[0338]

実施例 28

1-(6-シクロプロピル-2-(((5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-28) の合成

10

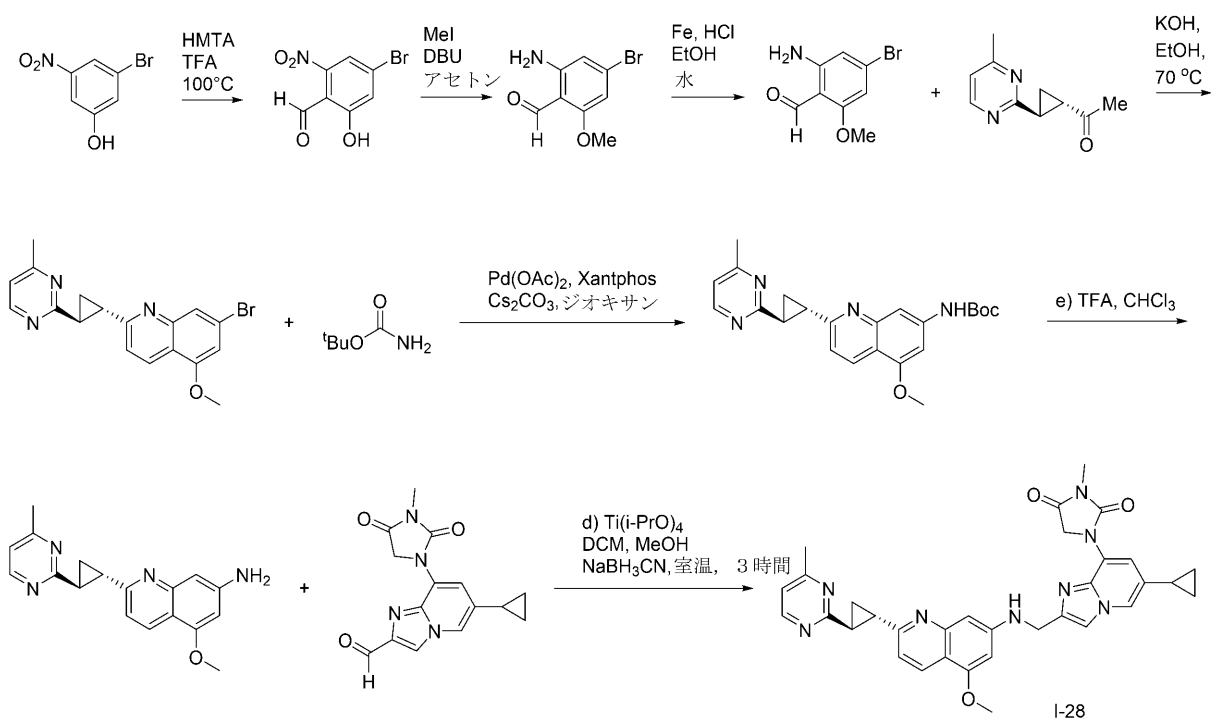
20

30

40

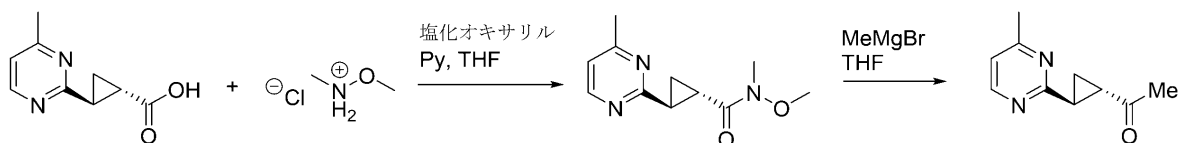
50

【化 1 0 5】



1 - (6 - シクロプロピル - 2 - (((5 - メトキシ - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

【化 1 0 6】



(1 S, 2 S) - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成

塩化オキサリル (7.3 mL、84.2 mmol) を、(1 S, 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボン酸 (7.50 g、42.1 mmol) と DMF (0.050 mL) との THF (10 mL) 攪拌溶液に 0℃ で滴加し、0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を濃縮乾固させた。残渣を THF (20 mL) に懸濁させ、続いて N, O - ジメチルヒドロキシシルアミンヒドロクロリド (4.93 g、50.5 mmol) 及びピリジン (14 mL、0.168 mol) を加えた。次いで、反応物を 50℃ に加熱し、3 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、水と DCM との間に分配した。層を分離し、水性物を DCM で更に抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、DCM 中 0 ~ 10% MeOH で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (7.4 g、79%) を褐色油状物として得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 222.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H)。

40

50

【0339】

1-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)エタン-1-オンの合成

臭化メチルマグネシウム溶液 (Et₂O 中 3 M、20 mL、60.2 mmol) を、(1S, 2S)-N-メトキシ-N-メチル-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (7.40 g、33.4 mmol) の THF (60 mL) 攪拌溶液に 0℃ で 5 分間かけて滴加して、反応物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を室温に加温し、NH₄Cl (飽和水溶液) でクエンチした。次いで、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (4.76 g、81%) を青色油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 177.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 2H)。

10

【0340】

4-ブromo-2-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒドの合成

3-ブromo-5-ニトロフェノール (2.0 g、9.17 mmol) 及びヘキサメチレンテトラミン (2.57 g、18.3 mmol) を TFA (10 mL、0.131 mol) に懸濁させ、密閉チューブ内にて 100℃ で 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、氷/水に注ぎ入れた。次いで、溶液を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を 2 つの位置異性体の混合物 (1.15 g、51%) として得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 244.0 / 246.0, 位置異性体 A ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.5 Hz, 1H), 位置異性体 B ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H)。

30

【0341】

4-ブromo-2-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドの合成

1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1.4 mL、9.35 mmol) 及びヨードメタン (0.87 mL、14.0 mmol) を、4-ブromo-2-ヒドロキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (1.15 g、4.67 mmol) のアセトン (20 mL) 攪拌溶液に加えた。次いで、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで EtOAc 及び NaHCO₃ に懸濁させた。水層を更に EtOAc で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、位置異性体の混合物 (1.0 g、82%) を得た。

40

異性体 A ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。異性体 B ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

【0342】

2-アミノ-4-ブromo-6-メトキシベンズアルデヒドの合成

塩化水素 (2 M、10 mL、2.00 mmol) を、鉄 (322 mg、5.77 mmol) と 4-ブromo-2-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (500 mg、1.92 mmol) との EtOH (10 mL) 及び水 (2.5 mL) 中攪拌混合物に加えた。次い

50

で、反応物を60℃に加熱し、5時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をDCM及びNaHCO₃で希釈した。水層を更にDCMで抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中0～10%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(160mg、36%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 230.1, 232.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 – 10.26 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

【0343】

10

7-ブromo-5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

KOH(25.4mg、0.45mmol)を、1-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)エタン-1-オン(80mg、0.45mmol)と2-アミノ-4-ブromo-6-メトキシベンズアルデヒド(104mg、0.45mmol)とのEtOH(3.0mL)攪拌溶液に加え、次いでこれを70℃で30分間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をDCMに溶解させ、NaHCO₃で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0～100%EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(80mg、48%)を得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 370.2, 372.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 2H)。

【0344】

tert-ブチル(5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

30

7-ブromo-5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(80mg、0.216mmol)、tert-ブチルカルバメート(38mg、0.324mmol)、Pd(OAc)₂(2.4mg、0.011mmol)、Xantphos(13mg、0.022mmol)、及びCs₂CO₃(211mg、0.648mmol)を1,4-ジオキサン(5.0mL)に懸濁させ、5分間脱気した。次いで、反応物を100℃に加熱し、3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中0～100%EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(75mg、85%)を得た。

ESI-MS (M+H)⁺: 407.4, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.97 – 2.91 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.57 (s, 9H)。

40

【0345】

5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

TFA(0.14mL、1.85mmol)を、tert-ブチル-(5-メトキシ-

50

2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (75 mg、0.185 mmol) の CHCl_3 (3 mL) 攪拌溶液に加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、SCXカートリッジにロードした。これを3:1のDCM:MeOHで洗浄し、3:1のDCM:MeOH中7N NH_3 で溶出させ、次いで真空中で濃縮し、表題化合物 (52 mg、92%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.14 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 2H)。

10

【0346】

1-(6-シクロプロピル-2-(((5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

$\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.25 mL、0.849 mmol) を、MeOH (4.0 mL) と DCM (4.0 mL) との1:1混合物中の5-メトキシ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (52 mg、0.170 mmol) と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (51 mg、0.170 mmol) との攪拌溶液に加えた。次いで、反応物を密閉チューブ内にて50℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、 NaCNBH_3 (37 mg、0.594 mmol) を加え、次いで反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (1.0 mL) でクエンチした。次いで、反応混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~10% 7N NH_3 (MeOH中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCにより精製して、表題化合物 (50 mg、46%)を得た。

20

30

ESI-MS (M+H)⁺: 598.5, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 0.99 (ddd, $J=4.3, 6.3, 8.3$ Hz, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H)。

40

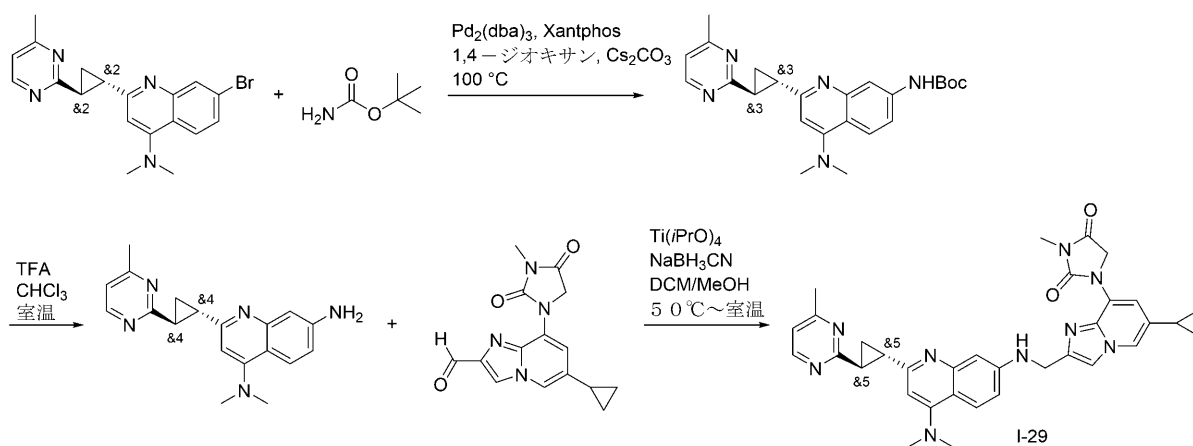
【0347】

実施例29

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((4-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-29) の合成

50

【化 107】



10

rac-tert-ブチル (4- (ジメチルアミノ) -2- ((1*S**, 2*S**) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメートの合成

rac-7-ブromo-N, N-ジメチル-2- ((1*S**, 2*S**) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-アミン (150 mg、0.39 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (69 mg、0.59 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (36 mg、0.039 mmol) と、Xantphos (45 mg、0.078 mmol) と、Cs₂CO₃ (260 mg、0.78 mmol) との1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中混合物をN₂で脱気し、100 °Cで18時間加熱した。混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、次いで真空中で濃縮し、シクロヘキサン中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (120 mg、70%) を黄色ゴム状物として得た。

20

ESI-MS (M+H)⁺: 420.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

30

【0348】

rac-N⁴, N⁴-ジメチル-2- ((1*S**, 2*S**) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4, 7-ジアミンの合成

rac-tert-ブチル (4- (ジメチルアミノ) -2- ((1*S**, 2*S**) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (115 mg、0.274 mmol) のTFA (2.5 mL) 及びCHCl₃ (2.7 mL) 溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をNaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) に溶解させ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (79 mg、90%) を黄色ゴム状物として得た。

40

ESI-MS (M+H)⁺: 320.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.91 (br s, 6H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H)。

50

【0349】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

Ti(iPrO)₄ (0.26 mL、0.88 mmol) を、rac-N, N-ジメチル-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4, 7-ジアミン (49 mg、0.18 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (53 mg、0.178 mmol) との DCM (1.8 mL) 及び MeOH (1.8 mL) 攪拌溶液に加えた。反応物を密閉し、50℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、更に Ti(iPrO)₄ (0.26 mL、0.88 mmol) を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌し、次いで室温に冷却した。NaCNBH₃ (39 mg、0.62 mmol) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。水 (1.0 mL) を加え、混合物を真空中でシリカ上に濃縮し、次いで DCM 中の 1~20% 7N NH₃ (MeOH 中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC により精製して、表題化合物 (12 mg、12%) を黄色固体として (ギ酸塩として) 得た。

10

20

ESI-MS (M+H)⁺: 560.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 - 8.84 (m, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 0.5H), 8.25 - 8.24 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

【0350】

表1の化合物を、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンと同様の方法で、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド及び適切なカップリングパートナーから合成した。

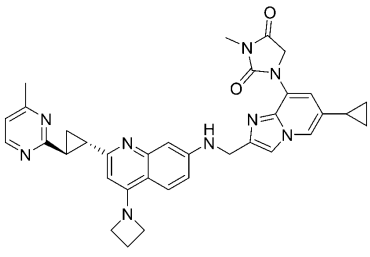
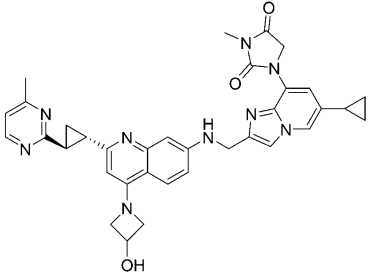
30

40

50

【表 5 - 1】

表 1

実施例	化合物	カップリング パートナー	分析データ
30	 I-30 1-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、ギ酸塩 (I-30)	4-(アゼチジン-1-イル)-7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 614.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.3, 9.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.44 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 5H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.67 - 0.61 (m, 2H)。
31	 I-31 1-(6-シクロプロピル-2-(((4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-31)	1-(7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アゼチジン-3-オール	ESI-MS (M+H) ⁺ : 630.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.44 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H)。

10

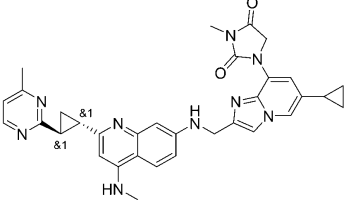
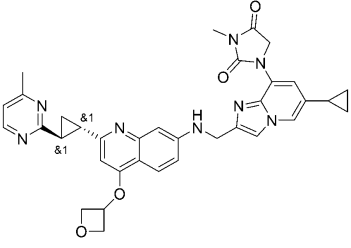
20

30

40

50

【表 5 - 2】

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
32	 I-32 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((4-メチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、ギ酸塩(I-32)	rac-7-ブロモ-N-メチル-2-(((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-アミン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 588.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.88 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
33	 I-33 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-33)	rac-7-ブロモ-2-(((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)キノリン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 630, 純度: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。

10

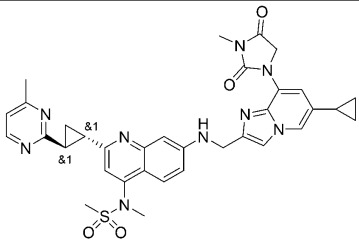
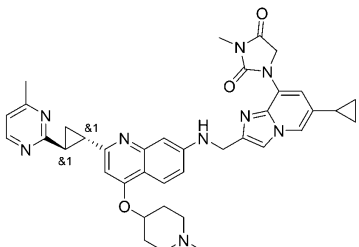
20

30

40

50

【表 5 - 3】

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
34	 I-34 rac-N-(7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド、ギ酸塩(I-34)	rac-N-(7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 666.5. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
35	 I-35 rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-35)	rac-7-ブromo-4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 672, 純度: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.48 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 0.94 (ddd, J=4.4, 6.4, 8.3 Hz, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。

10

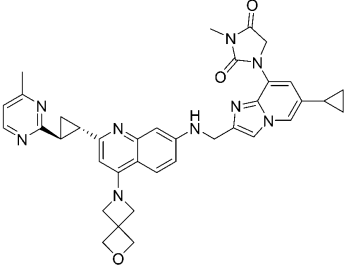
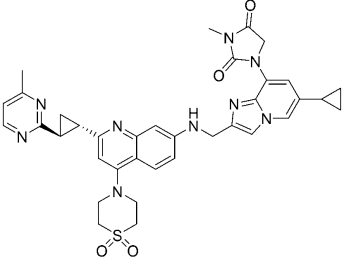
20

30

40

50

【表 5 - 4】

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
36	 1-36 1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、ギ酸塩(1-36)	6-(7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 656.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.80 - 4.78 (m, 4H), 4.52 - 4.46 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.72 - 0.67 (m, 2H)。シクロプロピル 1H シグナルは DMSO シグナルにより不明瞭。
37	 1-37 1-(6-シクロプロピル-2-(((4-(1,1-ジオキシドチオモルホリン)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、ギ酸塩(1-37)	4-(7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 692.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 0.8H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 2H), 3.53 - 3.52 (m, 4H), 3.39 - 3.39 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。

10

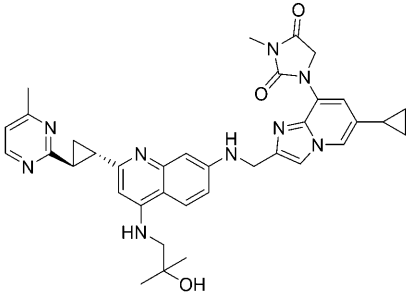
20

30

40

50

【表 5 - 5】

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
38	 I-38 1-(6-シクロプロピル-2-(((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-38)	1-((7-ブロモ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール	ESI-MS (M+H) ⁺ : 646.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。シクロプロピル CH は DMSO により遮蔽されている。

10

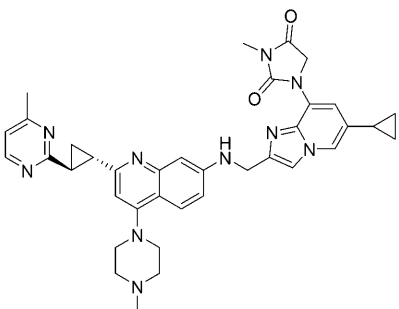
20

30

40

50

【表 5 - 6】

実施例	化合物	カップリングパートナー	分析データ
39	 I-39 1-(6-シクロプロピル-2-(((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、ギ酸塩(I-39)	7-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 657, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.72 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.46 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。

10

20

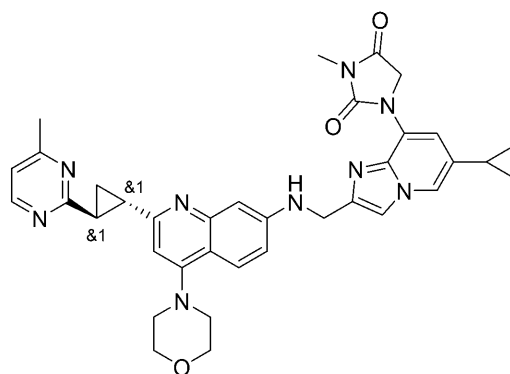
【0351】

30

実施例 40 ~ 42

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-40) の合成

【化108】

**I-40**

(エナンチオマーは I-41 及び I-42 として分離)

40

50

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ジメチルアミノ)-2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンに使用した手順と同様の手順を使用して、表題化合物を、rac-4-(7-ブromo-2-((1S*, 2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)モルホリンから、エナンチオマーの混合物として調製した(26mg、23%)。

ESI-MS (M+H)⁺: 644.3, 純度 99.7%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 6.76 - 6.71 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.86 - 3.81 (4H, m), 3.10 - 3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.73 - 2.68 (1H, m), 2.65 - 2.60 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.98 - 1.91 (1H, m), 1.79 - 1.73 (1H, m), 1.71 - 1.66 (1H, m), 0.97 - 0.91 (2H, m), 0.68 - 0.63 (2H, m)。

[0352]

SFC (YMC Amylose-C 10×250mm、5μm 50/50 IP A (0.1% DEA) / CO₂、15ml/分、120bar、40℃)を使用してエナンチオマーを分離し、2つのエナンチオマー: 1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S, 2S))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン及び1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1R, 2R))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-モルホリノキノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを得た。

[0353]

最初に溶出する異性体 (7.5mg) (実施例 41、I-41)

ESI-MS (M+H)⁺: 644.6, ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ, ppm 8.52 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.27 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.3, 9.0 Hz), 6.76 - 6.71 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.86 - 3.82 (4H, m), 3.11 - 3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.73 - 2.68 (1H, m), 2.65 - 2.60 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.98 - 1.91 (1H, m), 1.79 - 1.66 (2H, m), 0.97 - 0.92 (2H, m), 0.68 - 0.63 (2H, m), RT=6.40分, 100% e.e.。

[0354]

2番目に溶出する異性体 (7.3mg) (実施例 42、I-42)

ESI-MS (M+H)⁺: 644.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ, ppm 8.52 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 6.77 - 6.71 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.48 (2H, d, J =

5.9 Hz), 3.84 (4H, dd, J = 4.4, 4.4 Hz), 3.09 (4H, dd, J = 4.1, 4.1 Hz), 2.99 (3H, s), 2.73 – 2.68 (1H, m), 2.65 – 2.60 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.98 – 1.91 (1H, m), 1.79 – 1.74 (1H, m), 1.71 – 1.66 (1H, m), 0.97 – 0.91 (2H, m), 0.68 – 0.63 (2H, m)。RT = 8.70分、98.9% e. e.。

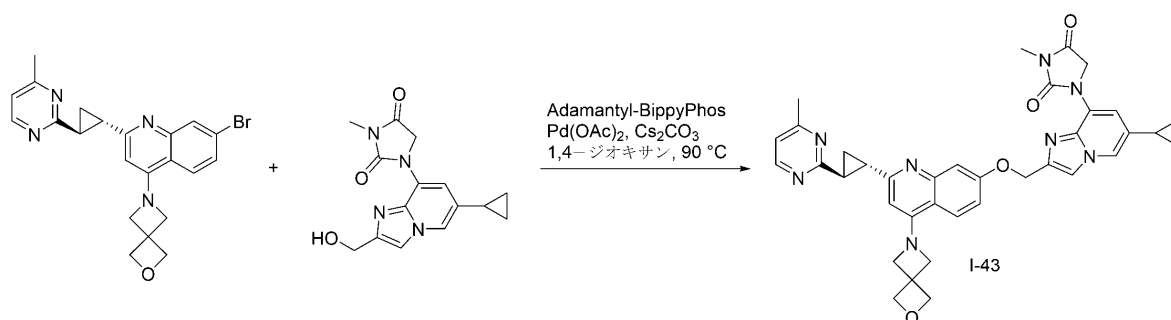
【0355】

実施例 43

1-〔6-シクロプロピル-2-〔〔2-〔(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル〕-4-(2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)-7-キノリル〕オキシメチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-イル〕-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-43) の合成

10

【化109】



20

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

6-(7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン (110mg、0.24mmol) と、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (72mg、0.24mmol) と、Cs₂CO₃ (240mg、0.72mmol) と、Adamantyl-BippyPhos (32mg、0.048mmol) との1, 4-ジオキサン (1.0mL) 懸濁液を、N₂で10分間脱気した。Pd(OAc)₂ (5.4mg、0.024mmol) を加え、反応混合物を90℃で18時間攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) のパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、DCM中の0~20% 7N NH₃ (MeOH中) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取HPLCにより精製し、表題化合物 (16mg、10%) を白色固体 (ギ酸塩) として得た。

30

40

ESI-MS (M+H)⁺: 657, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 0.9

50

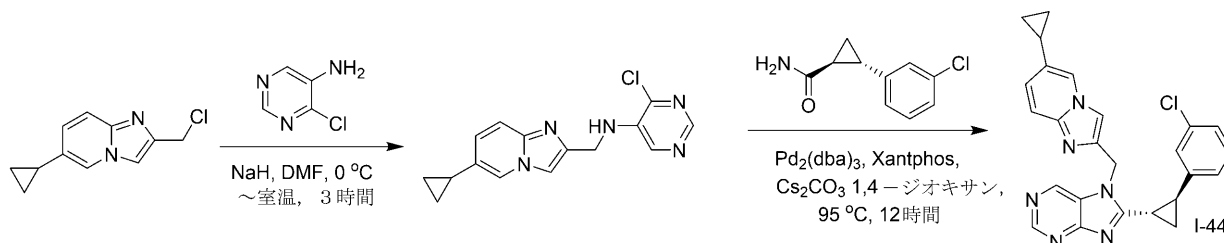
8 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。

【0356】

実施例44

8 - ((1S, 2S) - 2 - (3-クロロフェニル)シクロプロピル) - 7 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル) - 7H-プリン (I-44) の合成

【化110】



10

4-クロロ-N - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-5-アミンの合成

4-クロロピリミジン-5-アミン (1.2 g、9.3 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、NaH (0.48 g、12 mmol、鉱油中 60% 分散体) を 0°C で加えた。N₂ 下にて室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物に 2 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1.6 g、7.7 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を室温で更に 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 0 ~ 50% EtOAc / PE で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-N - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-5-アミン (330 mg、14%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 300.1

20

【0357】

8 - ((1S, 2S) - 2 - (3-クロロフェニル)シクロプロピル) - 7 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル) - 7H-プリンの合成

4-クロロ-N - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-5-アミン (50 mg、0.17 mmol) と、(1S, 2S) - 2 - (3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (40 mg、0.20 mmol) と、Cs₂CO₃ (166 mg、0.51 mmol) との 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (31 mg、0.034 mmol) 及び Xantphos (20 mg、0.034 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて 95°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (V / V = 10 / 1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 6% MeOH / DCM で溶出する分取 TLC により精製し、8 - ((1S, 2S) - 2 - (3-クロロフェニル)シクロプロピル) - 7 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル) - 7H-プリン (20 mg、27%) を黄色固体として得た。

40

ESI-MS [M + H]⁺: 441.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H)

50

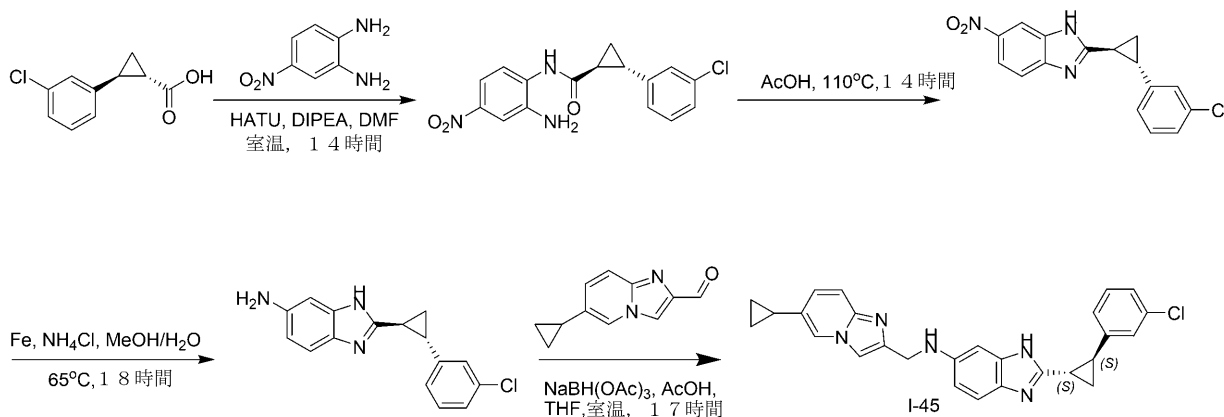
), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.78 – 0.63 (m, 2H)。

【0358】

実施例 45

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン(I-45)の合成

【化111】



10

20

(1S, 2S)-N-(2-アミノ-4-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(236 mg、1.2 mmol)と、4-ニトロベンゼン-1, 2-ジアミン(153 mg、1 mmol)と、HATU(950 mg、2.5 mmol)と、DIPEA(645 mg、5 mmol)とのDMF(5 mL)中混合物を、N₂下にて60℃で14時間撹拌した。水(50 mL)を加え、混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH=0~5%)により精製して、(1S, 2S)-N-(2-アミノ-4-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(200 mg、60%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 332.1。

30

【0359】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成

(1S, 2S)-N-(2-アミノ-4-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(200 mg、0.6 mmol)のAcOH(10 mL)溶液を、110℃で14時間撹拌した。混合物を蒸発させてAcOHを除去し、残渣をNaHCO₃(飽和水溶液、50 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(180 mg、95%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 314.1。

40

【0360】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミンの合成

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(180 mg、0.57 mmol)と、Fe(160 m

50

g、2.85 mmol)と、 NH_4Cl (302 mg、5.7 mmol)との $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6 mL/2 mL)中混合物を、 N_2 下にて65℃で18時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL)で洗浄した。濾液に水 (30 mL)を加え、 DCM/MeOH (10/1、50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン (160 mg、粗製)を褐色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用了。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 284.1。

【0361】

10

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミンの合成

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン (100 mg、0.35 mmol)と6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (65 mg、0.35 mol)との THF (15 mL)中混合物に、酢酸 (0.1 mL)を加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (148 mg、0.7 mmol)を加え、溶液を更に1時間攪拌した。反応物を NaHCO_3 (飽和水溶液、50 mL)でクエンチし、酢酸エチル (30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TL C (溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$)で精製し、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン (23 mg、14%)を赤色固体として得た。

20

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 454.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.59 – 6.42 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 0.92 – 0.83 (m, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H)

30

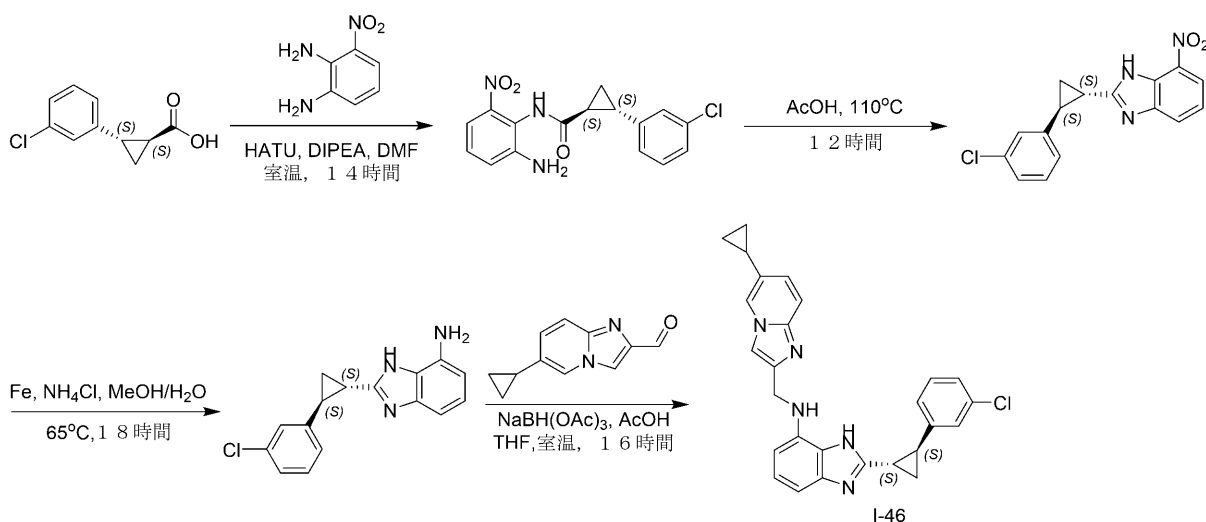
【0362】

実施例 46

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミン (I-46)の合成

40

【化 1 1 2】



10

20

30

40

50

(1S, 2S)-N-(2-アミノ-6-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (480 mg、2.45 mmol) と 3-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン (306 mg、2.0 mmol) との DMF (20 mL) 中混合物に、HATU (1.94 g、5.08 mmol) 及び DIPEA (1.3 g、10.15 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、N₂ 下にて室温で 14 時間撹拌した。反応物を水 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 5 %) により精製し、(1S, 2S)-N-(2-アミノ-6-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (520 mg、78 %) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 332.1。

【0363】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成

(1S, 2S)-N-(2-アミノ-6-ニトロフェニル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (520 mg、1.57 mmol) の AcOH (20 mL) 中混合物を、110°C で 12 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して AcOH を除去し、残渣を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) で希釈して、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 5 %) により精製し、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (450 mg、92 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 314.1。

【0364】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミンの合成

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (375 mg、1.2 mmol) の MeOH / 水 (15 mL / 5 mL) 溶液に、Fe (336 mg、6.0 mmol) 及び NH₄Cl (320 mg、6.0 mmol) を加えた。反応物を N₂ 下にて 65°C で 18 時間撹拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (10

／ 1、50 mL) で洗浄した。濾液に水 (30 mL) を加え、DCM／MeOH (10／1、30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミン (320 mg、粗製) を褐色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 284.2

【0365】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミンの合成

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミン (120 mg、粗製) と 6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (65 mg、0.35 mol) との THF (15 mL) 中混合物に、酢酸 (0.1 mL) を加えた。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (148 mg、0.7 mmol) を加え、混合物を更に 1 時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM／MeOH=10／1) で精製し、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-アミン (6.8 mg、4%) を黄色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 454.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.70 – 5.67 (m, 1H), 4.48 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 0.92 – 0.88 (m, 2H), 0.68 – 0.64 (m, 2H)。

【0366】

実施例 47

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (I-47) の合成

10

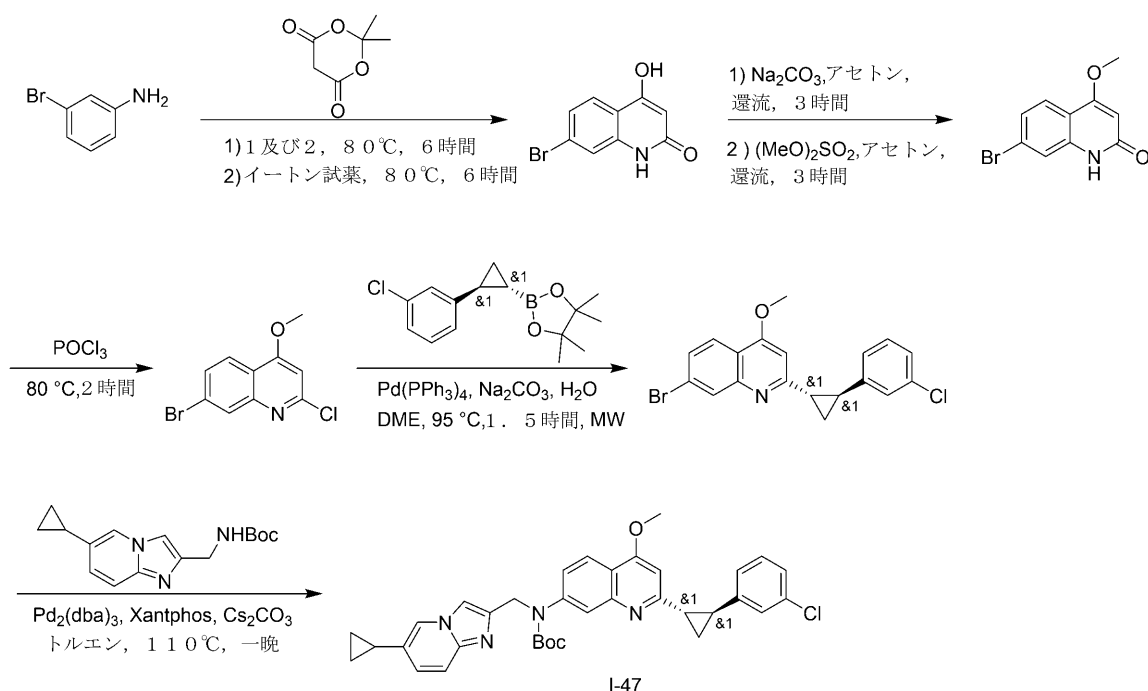
20

30

40

50

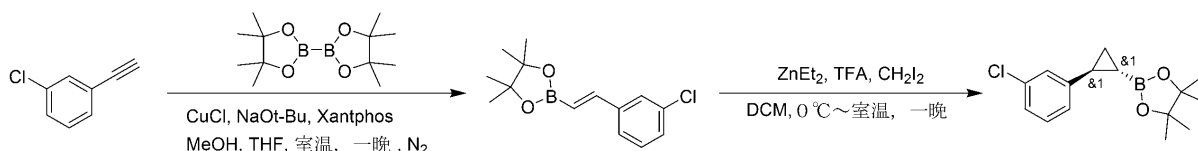
【化 1 1 3】



10

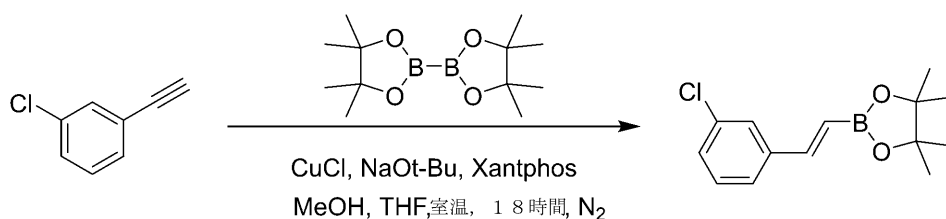
20

r a c - 2 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの合成
【化 1 1 4】



30

(E) - 2 - (3 - クロロスチリル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの合成
【化 1 1 5】



40

CuCl (287 mg、2.9 mmol)、t-BuONa (557 mg、5.8 mmol)、及び Xantphos (1.7 g、2.9 mmol) を、オープン乾燥させたシュレンク管に窒素下に入れ、THF (60 mL) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで THF (30 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (7.4 g、29 mmol) を加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、1-クロロ-3-エチニルベンゼン (4 g、29 mmol) を加え、続いて MeOH (1.8 g、58 mmol) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (80 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラ

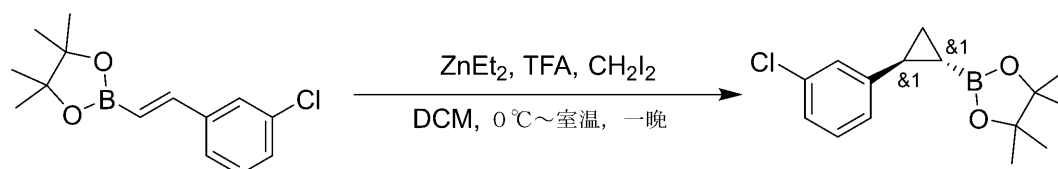
50

ムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝0～3％）により精製して、（E）－2－（3－クロロステリル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（4.4 g、57％）を淡黄色粘着性油状物として得た。ESI－MS [M + H]⁺：265.1。

【0367】

rac－2－（（1S＊，2S＊）－2－（3－クロロフェニル）シクロプロピル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロランの合成

【化116】



ZnEt₂（20 mL、20 mmol、ヘキサン中1 M）の乾燥DCM（25 mL）溶液に、DCM（15 mL）中のトリフルオロ酢酸（2.3 g、20 mmol）の溶液を0℃で（非常にゆっくりと）加えた。添加後（25分）、反応混合物を0℃で更に30分間攪拌した。次いで、ジヨードメタン（5.4 g、20 mmol）のDCM（15 mL）溶液をそれに加えた。0℃で更に30分間攪拌した後、（E）－2－（3－クロロステリル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（2.7 g、10 mmol）のDCM（15 mL）溶液を上記反応物に加え、反応混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。反応物をNH₄Cl（飽和水溶液、50 mL）でクエンチし、DCM（50 mL×3）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液：PE／EtOAc＝20：1）により精製して、2－（2－（3－クロロフェニル）シクロプロピル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（2.1 g、収率75％）を無色油状物として得た。

ESI－MS [M + H]⁺：279.1，¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 7.27－7.23（m，1H），7.19－7.16（m，2H），7.06－7.04（m，1H），2.04－2.00（m，1H），1.20－1.15（m，12H），1.07－1.01（m，2H），0.23－0.18（m，1H）。

【0368】

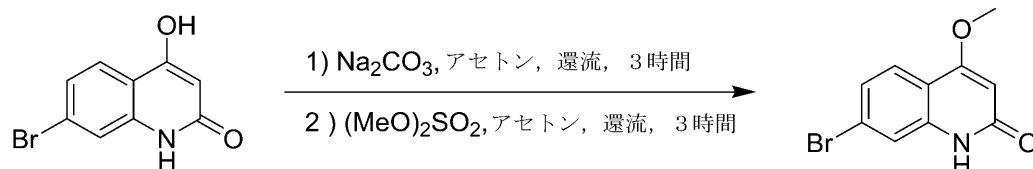
7－ブロモ－4－ヒドロキシキノリン－2（1H）－オン及び5－ブロモ－4－ヒドロキシキノリン－2（1H）－オンの合成

オーブンで乾燥させた100 mL丸底フラスコに、3－ブロモアニリン（10 g、58 mmol）及び2，2－ジメチル－1，3－ジオキサン－4，6－ジオン（10 g、69 mmol）を加え、80℃で6時間加熱した。出発物質が消費された後（TLC）、反応物をNaHCO₃（飽和水溶液、50 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×3）で洗浄した。有機層を廃棄した。水層のpHを濃HClでpH＝1に調整し、次いでDCM（75 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（70 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをイートン試薬（80 g）を用いて80℃で6時間処理した。完了後、反応混合物を0℃に冷却し、冷水（100 mL）でクエンチし、固体が沈殿するまで30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、7－ブロモ－4－ヒドロキシキノリン－2（1H）－オン（6.5 g粗製物、5－ブロモ－4－ヒドロキシキノリン－2（1H）－オンとの混合物）を白色固体として得た。ESI－MS：[M + H]⁺，240.0

【0369】

7－ブロモ－4－メトキシキノリン－2（1H）－オンの合成

【化 1 1 7】

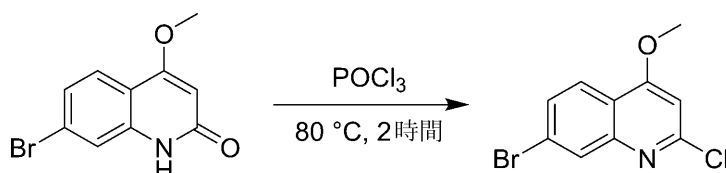


7-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン(6.5 g 粗製物、5-ブロモ-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンとの混合物)と K_2CO_3 (7.5 g、54 mmol)とのアセトン(120 mL)中混合物を3時間還流した。反応物を室温に冷却し、硫酸ジメチル(3.4 g、27 mmol)を加え、混合物を更に3時間還流した。反応物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残渣を H_2O (80 mL)で希釈し、 EtOAc (80 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、7-ブロモ-4-メトキシキノリン-2(1H)-オン(3.3 g 粗製物)を得て、これを更に精製することなく使用した。
ESI-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$, 254.0

【0370】

7-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリン及び5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリンの合成

【化 1 1 8】



7-ブロモ-4-メトキシキノリン-2(1H)-オン(2.4 g、粗製)と POCl_3 (7.2 g、47 mmol)との混合物を80 °Cで2時間攪拌した。過剰の POCl_3 を除去した後、暗褐色液体を冷水(150 mL)に加え、 NaHCO_3 (飽和水溶液、50 mL)で中和し、続いて EtOAc (100 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、白色固体を得て、これを分取HPLC(クロマトグラフィーカラム: Kromasil-C18 100 $\times$ 21.2 mm $\times$ 5 μm 、移動相: $\text{ACN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% FA)、勾配: 60~70)により精製して、7-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリン(640 mg、3工程で6%)を白色固体として得た。

ESI-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$, 272.0, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。

【0371】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリンの合成

7-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシキノリン(300 mg、1.1 mmol)と、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (380 mg、0.33 mmol)と、2-(2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(473 mg、1.7 mmol)と、 Na_2CO_3 (350 mg、3.3 mmol)とのDME(8 mL)及び H_2O (2 mL)中混合物を、密閉チューブ内にて攪拌し、95 °Cで1.5時間マイクロ波を照射した。混合物を水(60 mL)で希釈し、DCM(50

mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:EA/PE=1/15)により精製して、7-ブromo-2-(2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン(90mg、収率21%)を無色油状物として得た。

ESI-MS: [M + H]⁺, 388.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.13 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 1H)。

10

【0372】

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(59mg、0.21mmol)と、7-ブromo-2-(2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン(80mg、0.21mmol)と、Pd₂(dba)₃(38mg、0.041mmol)と、Xantphos(47mg、0.082mmol)と、Cs₂CO₃(200mg、0.62mmol)とのトルエン(8mL)中混合物を、N₂下にて110℃で一晩攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水(30mL)で希釈し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製し、rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(20mg、収率16%)を白色固体として得た。

20

ESI-MS [M + H]⁺: 595.3. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.57 – 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.97 – 0.92 (m, 2H), 0.69 – 0.67 (m, 2H)。

30

【0373】

実施例48

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-メトキシキノリン-7-アミン(I-48)の合成

40

【化119】



rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)

50

シクロプロピル) - 4 - メトキシキノリン - 7 - イル) ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) カルバメート (10 mg、0.017 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 溶液に、HCl (0.2 mL、0.8 mmol、1, 4 - ジオキサン中 4 M) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (溶離液: DCM / MeOH = 10 / 1) により精製し、rac-2- ((1 S*, 2 S*) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - N - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メトキシキノリン - 7 - アミン (4 mg、収率 48 %) を白色固体として得た。

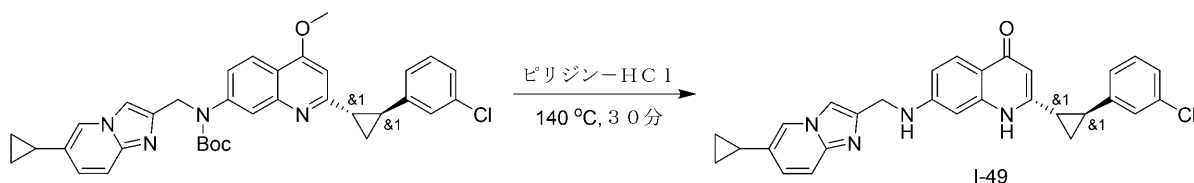
ESI-MS [M + H]⁺: 495.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.71 - 0.67 (m, 2H)

【0374】

実施例 49

rac-2- ((1 S*, 2 S*) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 7 - (((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) キノリン - 4 (1 H) - オン (I-49) の合成

【化120】



rac-tert-ブチル (2 - ((1 S*, 2 S*) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 4 - メトキシキノリン - 7 - イル) ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) カルバメート (25 mg、0.042 mmol) とピリジン-HCl (0.10 g) との混合物を、30 分間で 140 °C に加熱した。得られた混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 10 % MeOH / DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-2- ((1 S*, 2 S*) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) - 7 - (((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) キノリン - 4 (1 H) - オン (12 mg、60 %) を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 481.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 - 7.16 (m, 5H), 6.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 0.92

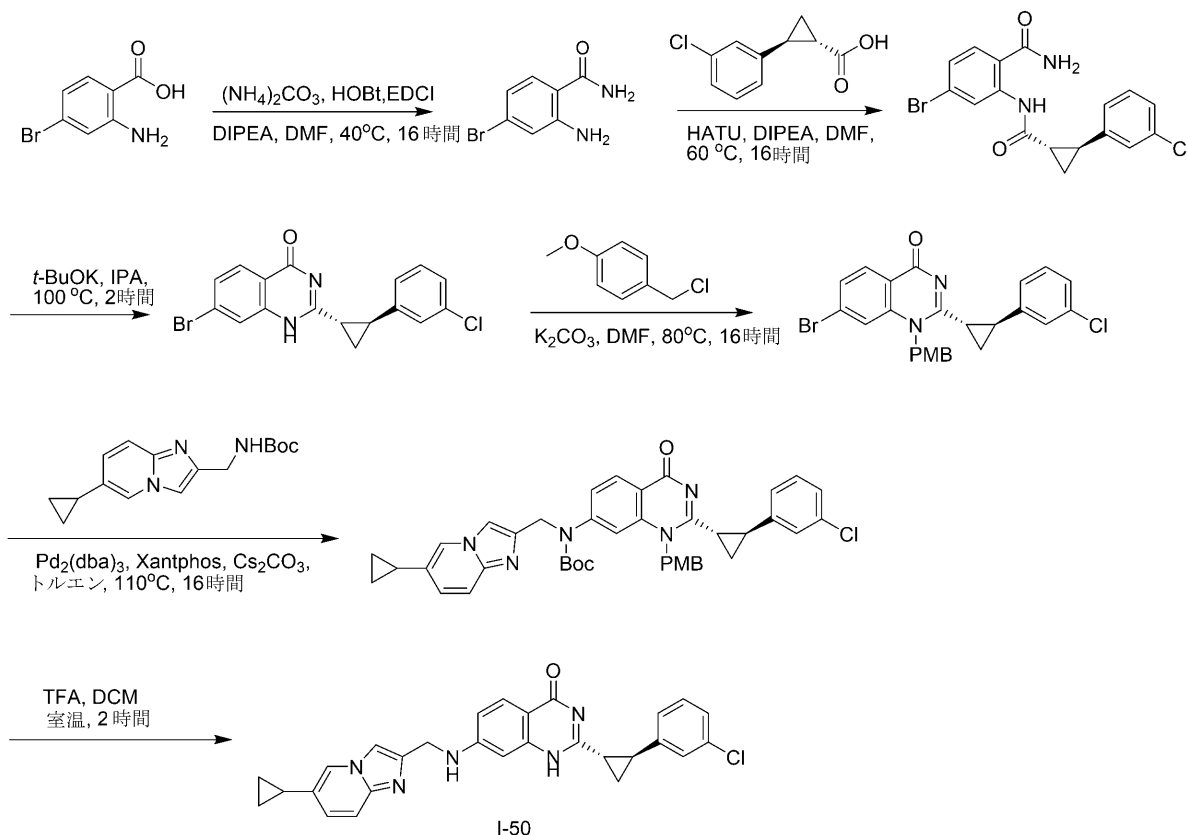
－ 0.84 (m, 2H), 0.66 – 0.63 (m, 2H)。

【0375】

実施例 50

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-4(1H)-オン (I-50) の合成

【化121】



2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの合成

2-アミノ-4-ブロモ安息香酸 (4 g、18.6 mmol) の DMF (80 mL) 溶液に、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (8.88 g、92.5 mmol)、HOBt (3.64 g、27 mmol)、EDCI (5.18 g、27 mmol)、及び DIPEA (13.9 g、108 mmol) を加えた。次いで、混合物を 40°C で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを PE 中 0～30% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-4-ブロモベンズアミド (3.2 g、80%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 215.1。

【0376】

4-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンズアミドの合成

2-アミノ-4-ブロモベンズアミド (2 g、9.3 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.82 g、9.3 mmol)、HATU (7.06 g、18.6 mmol)、及び DIPEA (3.6 g、27.9 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 60°C で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) を加え、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (70 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で

乾燥させ、真空中で濃縮し、PE中0～35% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンズアミド(2.1g、58%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 394.1

【0377】

7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(1H)-オンの合成

4-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンズアミド(2g、5.1mmol)及びt-BuOK(1.7g、15.2mmol)のi-PrOH(50mL)溶液を、100℃で2時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水(100mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをPE中0～50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(1H)-オン(1.5g、79%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 375.1。

【0378】

7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)キナゾリン-4(1H)-オンの合成

7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)キナゾリン-4(1H)-オン(200mg、0.53mmol)と、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(91mg、0.58mmol)と、K₂CO₃(183mg、1.32mmol)とのDMF(10mL)溶液を、80℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをPE中0～50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)キナゾリン-4(1H)-オン(110mg、42%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 495.1。

【0379】

tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)キナゾリン-4(1H)-オン(100mg、0.2mmol)と、tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(64mg、0.22mmol)と、Cs₂CO₃(196mg、0.6mmol)とのトルエン(5mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(27mg、0.03mmol)及びXantphos(35mg、0.06mmol)を加えた。反応混合物をN₂下にて110℃で16時間攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、20mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=50/1)により精製して、tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(40mg、28%)を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 702.1。

【0380】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-4(1H)-オンの合成

tert-ブチル(2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(40mg、0.057mmol)のDCM(5mL)溶液に、TFA(2mL)を加えた。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を得て、これをNaHCO₃(飽和水溶液、30mL)で洗浄し、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。粗製物を分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-4(1H)-オン(17mg、62%)を白色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 482.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 0.98 - 0.82 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。

【0381】

実施例51

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キノリン-4-オール(I-51)の合成

10

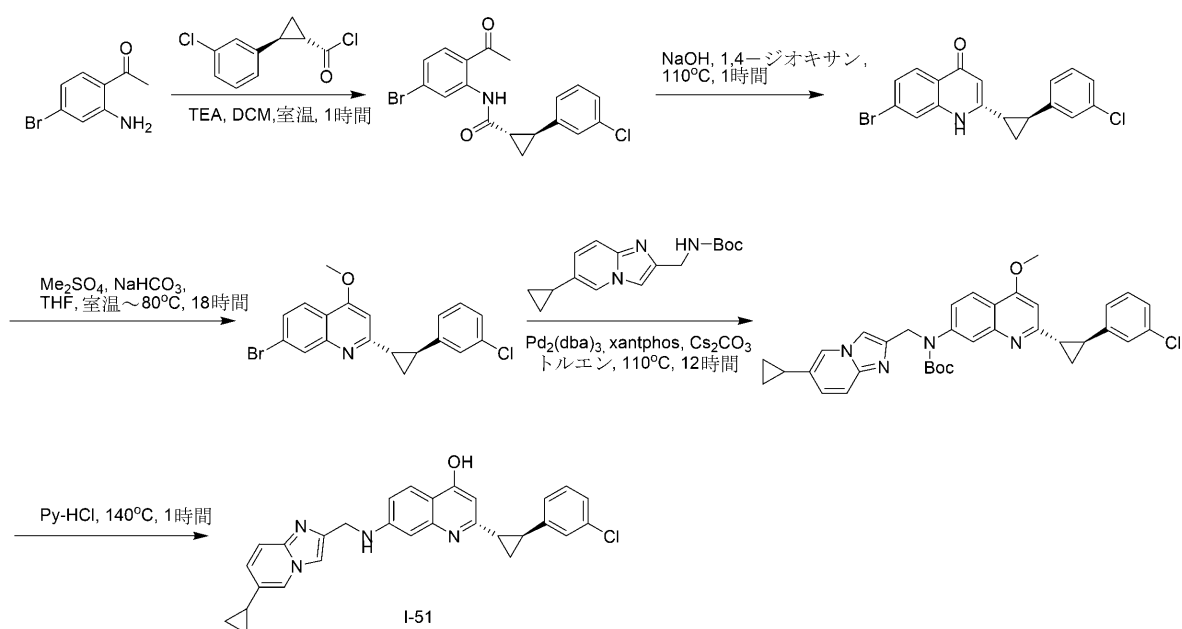
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

(1S, 2S) - N - (2-acetyl-5-bromophenyl) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropylamine hydrochloride synthesis

1 - (2-amino-4-bromophenyl) ethanol (600 mg, 2.8 mmol) and TEA (848 mg, 8.4 mmol) in DCM (12 mL) mixture, (1S, 2S) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropylamine hydrochloride (731 mg, 3.4 mmol) in DCM (3 mL) solution was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was quenched with water (30 mL), extracted with DCM (20 mL × 3), washed with brine (30 mL), dried with Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum to give the crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent: DCM/MeOH = 100/1 ~ 40/1) to give (1S, 2S) - N - (2-acetyl-5-bromophenyl) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropylamine hydrochloride (900 mg, 82%) as a white solid. ESI-MS [M + H]⁺: 392.2.

30

【0382】

7-bromo-2 - ((1S, 2S) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropyl) quinoline-4(1H)-one synthesis

(1S, 2S) - N - (2-acetyl-5-bromophenyl) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropylamine hydrochloride (900 mg, 2.3 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) solution, NaOH (276 mg, 6.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 110°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature, extracted with water (30 mL), then with EtOAc (40 mL × 3), washed with brine (20 mL), dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated under vacuum to give the crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent: DCM/MeOH = 100/1 ~ 40/1) to give 7-bromo-2 - ((1S, 2S) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropyl) quinoline-4(1H)-one (700 mg, 82%) as a yellow solid. ESI-MS [M + H]⁺: 374.2.

40

【0383】

7-bromo-2 - ((1S, 2S) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropyl) quinoline-4(1H)-one synthesis.

7-bromo-2 - ((1S, 2S) - 2 - (3-chlorophenyl) cyclopropyl) quinoline-4(1H)-one synthesis.

50

ノリン-4 (1H)-オン (700 mg、1.87 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、NaHCO₃ (314 mg、3.74 mmol) 及び Me₂SO₄ (235 mg、1.87 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 18 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) で希釈し、次いで EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 100/1 ~ 50/1) により精製して、7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン (550 mg、76%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 388.2。

【0384】

tert-ブチル (2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメートの合成

7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン (90 mg、0.23 mmol) と、tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (66 mg、0.23 mmol) と、Cs₂CO₃ (225 mg、0.69 mmol) とのトルエン (5 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (31 mg、0.034 mmol) 及び Xantphos (27 mg、0.046 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて 110 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、DCM (20 mL) で希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (20/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製し、tert-ブチル (2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (28 mg、20%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 595.2。

【0385】

2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キノリン-4-オール の合成

tert-ブチル (2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-メトキシキノリン-7-イル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (28 mg、0.047 mmol) とピリジンヒドロクロリド (54 mg、0.47 mmol) との混合物を、N₂ 下にて 140 °C で 1 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、2-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-7-(((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) キノリン-4-オール (8 mg、35%) を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 481.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.68-0

10

20

30

40

50

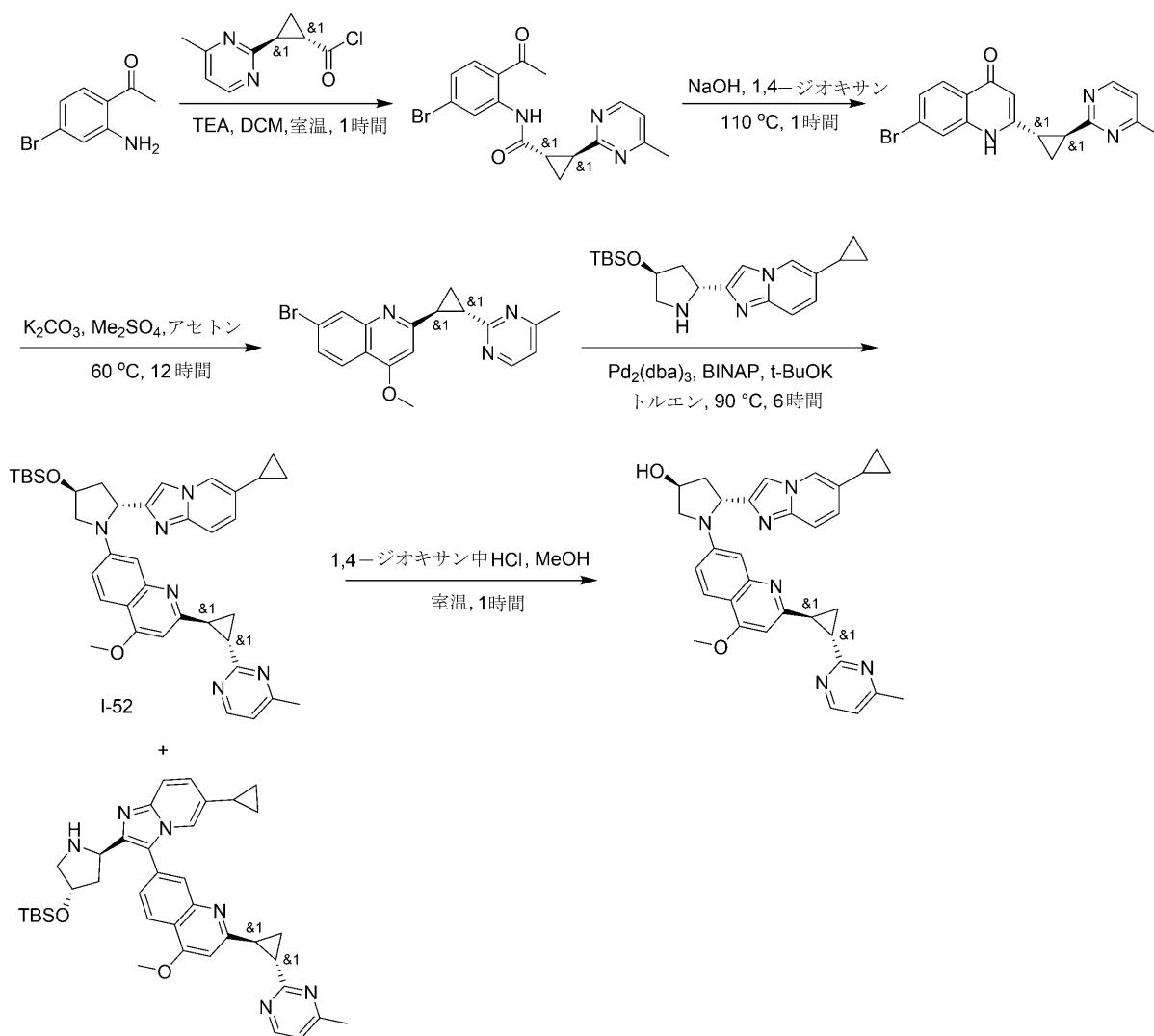
． 6 1 （ m ， 2 H ） 。

【 0 3 8 6 】

実施例 5 2

7-((2R,4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1RS,2RS)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(I-52)の合成

【化123】



rac-(1S*,2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)エタン-1-オン(556mg、2.6mmol)とTEA(787.8mg、7.8mmol)とのDCM(10mL)攪拌溶液に、rac-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニルクロリド(607mg、3.1mmol)のDCM(10mL)溶液を0℃で滴加した。混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をDCM(30mL)で希釈し、水(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、10~30%EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-(1S*,2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(0.78g、80%)を蒼白色固体として得た。ESI

—MS $[M + H]^+$: 374.0。

【0387】

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オンの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブromoフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(0.78 g、2.1 mmol)とNaOH(0.33 g、8.4 mmol)との1, 4-ジオキサン(15 mL)中混合物を、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(60 mL)に注ぎ入れ、次いでEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~5% MeOH/DCMで溶出)により精製して、rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン(0.57 g、76%)を蒼白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 356.1。

10

【0388】

rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン(300 mg、0.84 mmol)とK₂CO₃(116 mg、0.84 mmol)とのアセトン(10 mL)中混合物を、2時間還流攪拌した。室温に冷却した後、硫酸ジメチル(106 mg、0.84 mmol)を加え、更に12時間還流攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(50 mL)でクエンチした。得られた混合物を真空中で濃縮してアセトンを除去し、EtOAc(40 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、残渣を得て、これを10~30% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(130 mg、42%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 370.0。

20

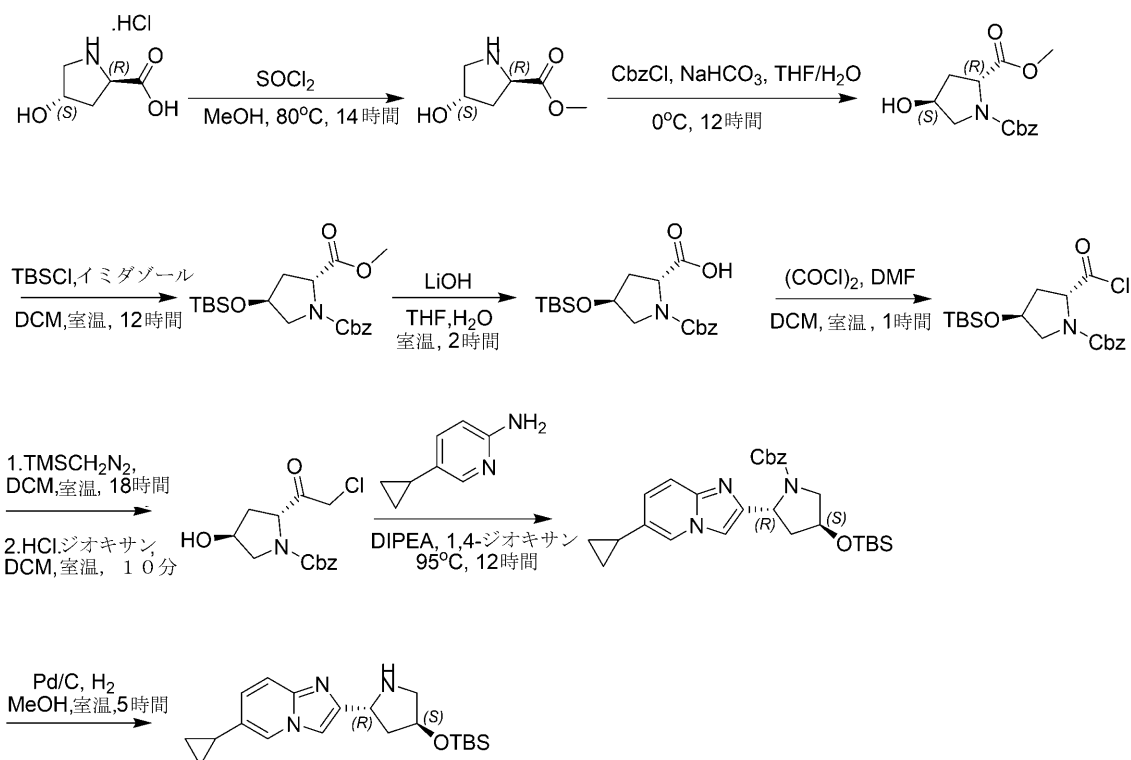
【0389】

30

40

50

【化 1 2 4】



10

20

メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートの合成

(2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸ヒドロクロリド (5 g、29.8 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、SOCl₂ (10.6 g、89.4 mmol) を 0°C でゆっくりと加えた。80°C で 12 時間攪拌した後、反応物を真空中で濃縮し、メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (4 g、粗製) を灰色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 146.2。

30

【0390】

1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの合成

メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (4 g、27.5 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL)、続いて CbzCl (5.6 g、33.1 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で更に 1 時間攪拌し、次いで EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 1 / 5) により精製し、1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (5.8 g、75%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 280.1。

40

【0391】

1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) - 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの合成

1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (4 g、14.3 mmol) と、TMSCl (2.3 g、21.5 mmol) と、イミダゾール (1.9 g、28.6 mmol) との DCM (40 mL) 中混合物を、室温で 12 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で洗浄し、次いで EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 1 / 3) により精製し、1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) - 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (5.8 g、75%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 400.2。

50

t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (4 g、71%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 394.1。
【0392】

(2R, 4S) -1-((ベンジルオキシ) カルボニル) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸の合成

1-ベンジル 2-メチル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (4 g、10.2 mmol) のTHF (40 mL) 溶液に、LiOH (1.25 g、30.6 mmol) 及び水 (4 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮してTHFを除去した。得られた残渣のpHをHCl (1.0 M) で3~4に調整し、次いで混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物 (2R, 4S) -1-((ベンジルオキシ) カルボニル) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸 (3.3 g、87%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 394.1。

10

20

30

40

50

【0393】

ベンジル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-(クロロカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

(2R, 4S) -1-((ベンジルオキシ) カルボニル) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸 (2 g、前の工程からの粗製物) のDCM (20 mL) 溶液に、DMF (2滴) 及び(COCl)₂ (1.0 g、7.91 mmol) を0℃で加えた。室温で1時間攪拌した後、溶液を濃縮し、ベンジル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-(クロロカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシレート (2.1 g粗製物) を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS $[M + H]^+$: 394.1。

【0394】

ベンジル (2R, 4S) -2-(2-クロロアセチル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの合成

ベンジル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-(クロロカルボニル) ピロリジン-1-カルボキシレート (400 mg、1 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、TMSCH₂N₂ (1 mL、ヘキサン中2 M) を加えた。室温で12時間攪拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをDCM (10 mL) に再溶解させ、次いでHCl (1, 4-ジオキサン中4.0 M、0.5 mL) を加えた。室温で更に10分間攪拌した後、溶液を濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE=1/5) により精製して、ベンジル (2R, 4S) -2-(2-クロロアセチル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg、36%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 298.2。

【0395】

ベンジル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

ベンジル (2R, 4S) -2-(2-クロロアセチル) -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.51 mmol) と、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (134 mg、1.0 mmol) と、DIPEA (329 mg、2.55 mmol) との1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液を、95℃で12時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH=15/1) で精製して、ベンジル (2R, 4S) -4-((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) -2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1,

2-a] ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg、58%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 492.1。

【0396】

2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジンの合成

ベンジル(2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.31 mmol) と Pd/C (20 mg) との MeOH (10 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気下にて室温で5時間攪拌した。反応物を濾過し、MeOH (30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (120 mg、粗製) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 358.2。

10

【0397】

7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (130 mg、0.35 mmol) と、2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (125 mg、0.35 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (16 mg、0.017 mmol) と、BINAP (21 mg、0.034 mmol) と、t-BuOK (76 mg、0.68 mmol) とのトルエン (10 mL) 中混合物を、N₂ 下にて90℃で6時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を加え、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、残渣を得て、これを分取HPLCにより精製して、所望の7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (30 mg、13%) を黄色固体として得た。非所望の7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (40 mg、18%) も、黄色固体として単離した。

20

30

ESI-MS $[M + H]^+$: 647.4。

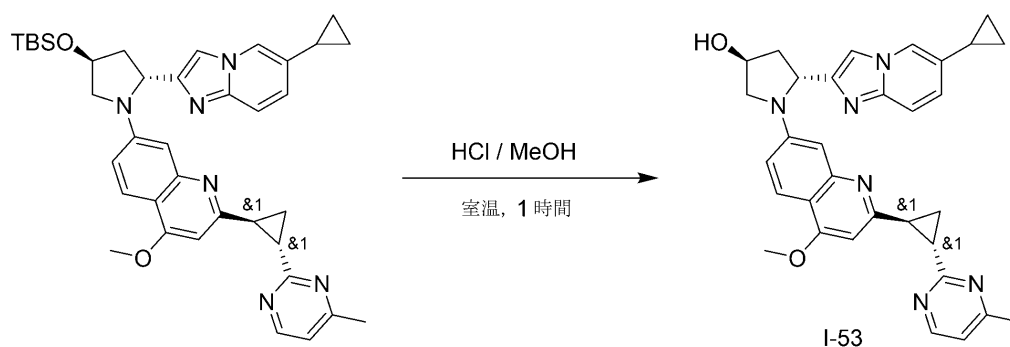
【0398】

実施例 53

(3S, 5R)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシ-2-(rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-3-オール (I-53) の合成

40

【化 1 2 5】



10

7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(30mg、0.044mmol)のHCl(ジオキサン中4N HCl、2.0mL)及びMeOH(2.0mL)溶液を、室温で1時間撹拌した。水(30mL)を加え、NaHCO₃(飽和水溶液)を加えることにより反応混合物のpHを8~9に調整し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を得て、これを0~12% MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(3S, 5R)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-1-(4-メトキシ-2-(rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-3-オール(15mg、64%)を黄色固体として得た。

20

ESI-MS [M + H]⁺: 533.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.90 (m, 2H), 6.80 - 6.65 (m, 2H), 5.26 - 5.10 (m, 2H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 2.95 - 2.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H)。

30

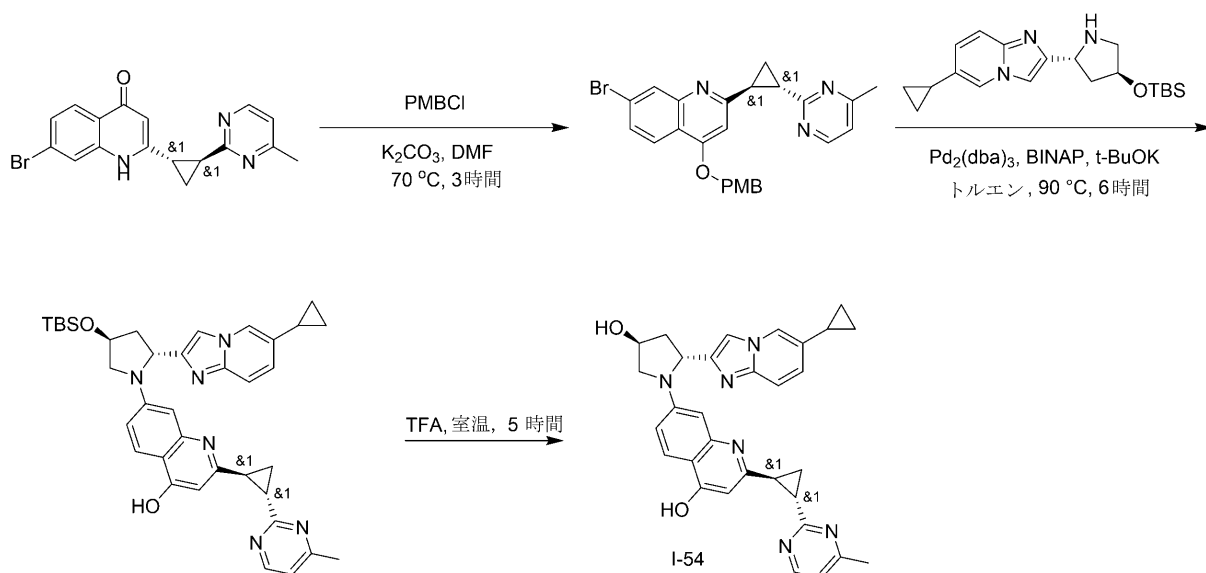
【0399】

実施例 54

rac-7-((2R, 4S)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール(I-54)の合成

40

【化 1 2 6】



10

20

30

40

50

rac-7-ブromo-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン(192mg、0.54mmol)と、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(109.2mg、0.7mmol)と、 K_2CO_3 (124.2mg、0.90mmol)とのDMF(6.0mL)中混合物を、70 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を水(40mL)に注ぎ入れ、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL×1)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、残渣を得て、これを10~30% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-7-ブromo-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(190mg、74%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 476.0 [0400]

7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブromo-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(70mg、0.15mmol)と、2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(54mg、0.15mmol)と、 $Pd_2(dba)_3$ (6.9mg、0.0075mmol)と、BINAP(9.3mg、0.015mmol)と、t-BuOK(34mg、0.30mmol)とのトルエン(4.0mL)中混合物を、 N_2 下にて90 °Cで6時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、次いでEtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで濃縮し、残渣を得て、これを0~60% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シ

クロプロピル) キノリン (74 mg、65%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 753.3。

【0401】

rac-7-((2R, 4S)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール
の合成

7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (74 mg、0.098 mmol) のTFA (4.0 mL) 中混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃ (飽和水溶液、20 mL) で希釈し、次いでEtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得て、これを0~10% MeOH / DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-((2R, 4S)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-(rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール (35 mg、69%) を蒼白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 519.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 1H), 6.70 – 6.58 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.17 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.42 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 2H), 0.66 – 0.58 (m, 2H)。

【0402】

実施例55

rac-6-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[b][1, 4]チアジン1,1-ジオキシド (I-55) の合成

10

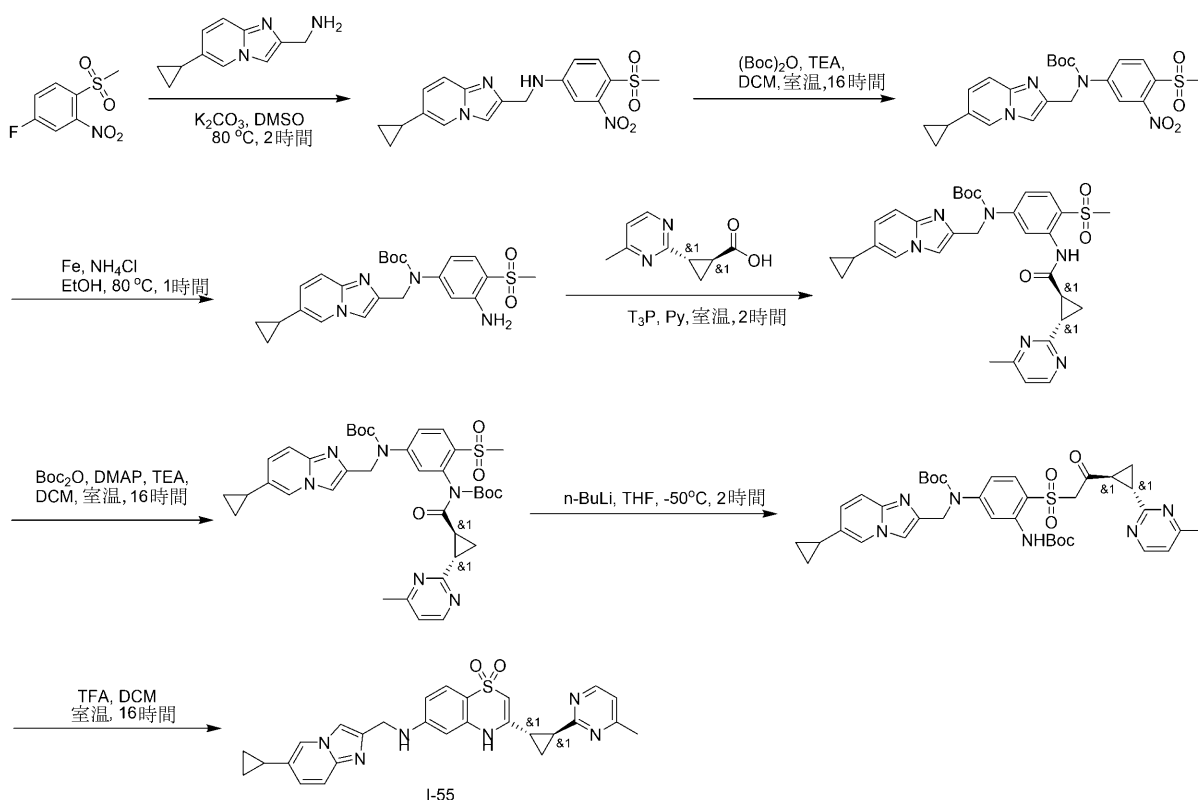
20

30

40

50

【化 1 2 7】



10

20

N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-(メチルスルホニル)-3-ニトロアニリンの合成

4-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゼン(430mg、1.96mmol)と、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(403mg、2.16mmol)と、 K_2CO_3 (676mg、4.9mmol)とのDMSO(10mL)中混合物を、 N_2 下にて80°Cで2時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-(メチルスルホニル)-3-ニトロアニリン(740mg、粗製)を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 387.1。

30

【0403】

tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメートの合成

N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-(メチルスルホニル)-3-ニトロアニリン(740mg粗製物)と、二炭酸ジ-tert-ブチル(820mg、3.8mmol)と、DMAP(23mg、0.19mmol)と、TEA(576mg、5.7mmol)とのDCM(30mL)中混合物を、 N_2 下にて室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、粗生成物を得て、これをDCM中1~5%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメート(900mg、2工程で95%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 487.2。

40

【0404】

50

tert-ブチル (3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) (4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメート (900 mg、1.85 mmol) と、NH₄Cl (1.08 g、20 mmol) と、Fe 粉末 (311 mg、5.55 mmol) との EtOH (20 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを DCM 中 0~4% MeOH の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (450 mg、53%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 457.2。

10

【0405】

rac-tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメートの合成

tert-ブチル (3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (200 mg、0.44 mmol) と、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (78 mg、0.44 mmol) とのピリジン (5 mL) 中混合物に、T₃P (4.2 g、6.6 mmol、EtOAc 中 50% 溶液) を N₂ 下にて室温で滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、rac-tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート (200 mg、74%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 617.3。

20

30

【0406】

rac-tert-ブチル (3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート (100 mg、0.16 mmol) の DCM (5 mL) 中混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル (70 mg、0.32 mmol)、DMAP (2 mg、0.016 mmol)、及び TEA (48 mg、0.48 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、H₂O (20 mL × 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、rac-tert-ブチル (3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (100 mg、87%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 717.2

40

50

【0407】

rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-2-オキソエチル)スルホニル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(100mg、0.14mmol)のTHF(10mL)溶液に、n-BuLi(2.4M、0.26mL、0.63mmol)をN₂下にて-50℃で滴加した。混合物をN₂下にて-50℃で2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl(飽和水溶液、20mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-2-オキソエチル)スルホニル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(80mg、80%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 717.3

10

【0408】

rac-6-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[b][1, 4]チアジン1,1-ジオキシドの合成

rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-2-オキソエチル)スルホニル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(80mg、0.11mmol)のDCM(2mL)溶液にTFA(1mL)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をNaHCO₃(飽和水溶液、20mL)で洗浄し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-6-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[b][1, 4]チアジン1,1-ジオキシド(20mg、36%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 499.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)。

20

30

40

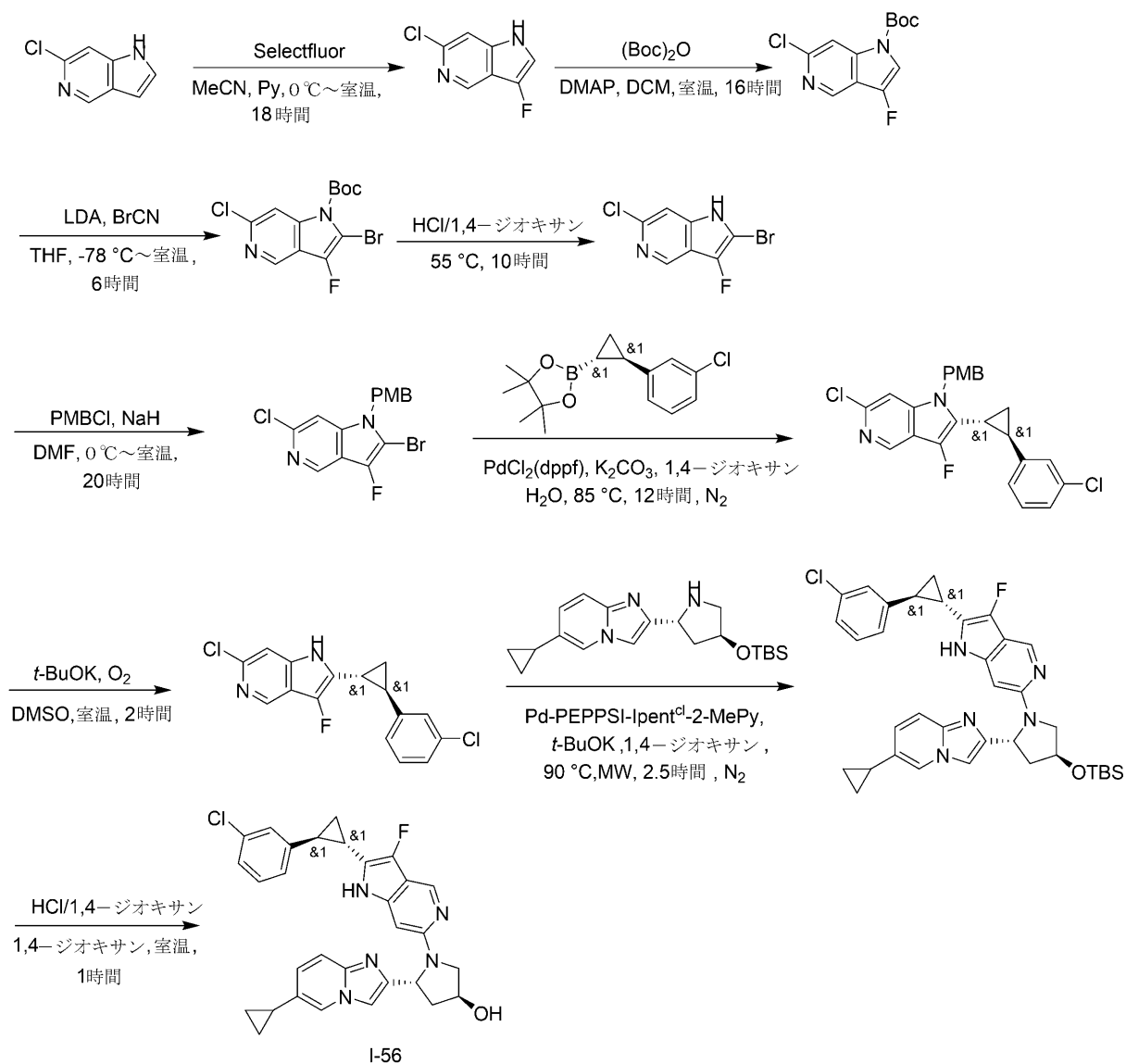
【0409】

実施例56

rac-(3S, 5R)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル

50

)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール (I-56) の合成
【化128】



10

20

30

40

50

、(Boc)₂O (4.4 g、20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、次いで水 (50 mL) で洗浄した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 20%) で精製して、tert-ブチル 6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボキシレート (3 g、61%) を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 271.2

[0411]

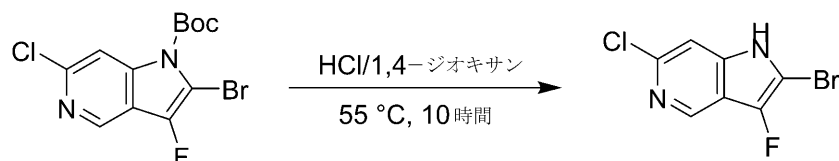
tert-ブチル 2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボキシレート (3 g、11 mmol) の THF (90 mL) 溶液に、LDA (6 mL、12 mmol、THF 中 2 M) を -78 °C でゆっくりと加えた。-78 °C で30分間攪拌した後、BrCN (4.2 g、39 mmol) の THF (10 mL) 溶液を -78 °C で加えた。反応物を室温に加温し、N₂ 下にて6時間攪拌した。反応物を NH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10%) により精製して、tert-ブチル 2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボキシレート (3.4 g、収率 88%) を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 349.2

[0412]

2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジンの合成
[化129]



HCl / 1,4-ジオキサン (60 mL、1,4-ジオキサン中 4 M) 中の tert-ブチル 2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-1-カルボキシレート (3.4 g、9.8 mmol) を 55 °C で10時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (2.9 g、定量的) を白色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。

ESI-MS [M + H]⁺: 249.2

[0413]

2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジンの合成

2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (1.1 g、4.4 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、NaH (0.44 g、11 mmol、鉱油中 60% 分散体) を、N₂ 下にて 0 °C で加えた。1時間攪拌した後、PMBCl (1.4 g、8.8 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加えた。得られた反応物を N₂ 下にて室温で20時間攪拌した。反応物を NH₄Cl (飽和水溶液、30 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液

：EtOAc／PE＝0～10％）により精製して、2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（1.2 g、収率74％）を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：369.2

【0414】

rac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジンの合成

2-ブロモ-6-クロロ-3-フルオロ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（1.2 g、3.4 mmol）の1, 4-ジオキサン（30 mL）及びH₂O（3 mL）中混合物に、rac-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（1.2 g、4.2 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（0.25 g、0.34 mmol）、及びK₂CO₃（1.4 g、10 mmol）を加えた。混合物をN₂下にて85℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液をH₂O（80 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（60 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝0～10％）により精製して、rac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（1 g、収率67％）を淡黄色粘着性油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺：441.2

10

20

【0415】

rac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジンの合成

rac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1-（4-メトキシベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（0.40 g、0.9 mmol）のDMSO（10 mL）中溶液に、t-BuOK（7.8 mL、7.8 mmol、THF中1 M溶液）を滴加した。反応物をO₂雰囲気下にて室温で2時間撹拌した。反応物をNH₄Cl（飽和水溶液、40 mL）でクエンチし、次いでEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE＝0～10％）により精製して、rac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（100 mg、35％）を淡黄色固体として得た。

30

40

ESI-MS [M + H]⁺：321.2

【0416】

2-（（2R, 4S）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-1-（2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル）ピロリジン-2-イル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジンの合成

密閉チューブ内のrac-6-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（40 mg、0.12 mmol）と、2-（（2R, 4S）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（43 mg、0.12 mmol）と、Pd-PEPPSI-Ipentcl-2-MePy（20 mg、0.024 mmol）と、t-BuOK（40 mg、0.36 mmol）との1, 4-ジオキサン（5 mL）中混合物に、90℃で2.5時間マイクロ波を照射した。反応混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、濾過ケーキをDCM／MeOH（10／1、100 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物

50

を得て、これを分取HPLC (QDA検出器を備えたWaters MSトリガー分取LC、Xブリッジ 5u C18 150×19mm、20ml/分、H₂O-ACN中0.1% NH₃) により精製し、2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (5.5mg、収率7%) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 642.2

【0417】

rac-(3S, 5R)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール の合成

2-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)ピロリジン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (5.5mg、0.0086mmol) の1, 4-ジオキサン (1mL) 溶液に、HCl (0.5mL、1, 4-ジオキサン中4M) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液、10mL) でクエンチし、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=15/1) により精製して、(3S, 5R)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-フルオロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール (1.7mg、収率38%) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 528.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.39 - 6.32 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H)。

【0418】

実施例57~59

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-57) の合成

10

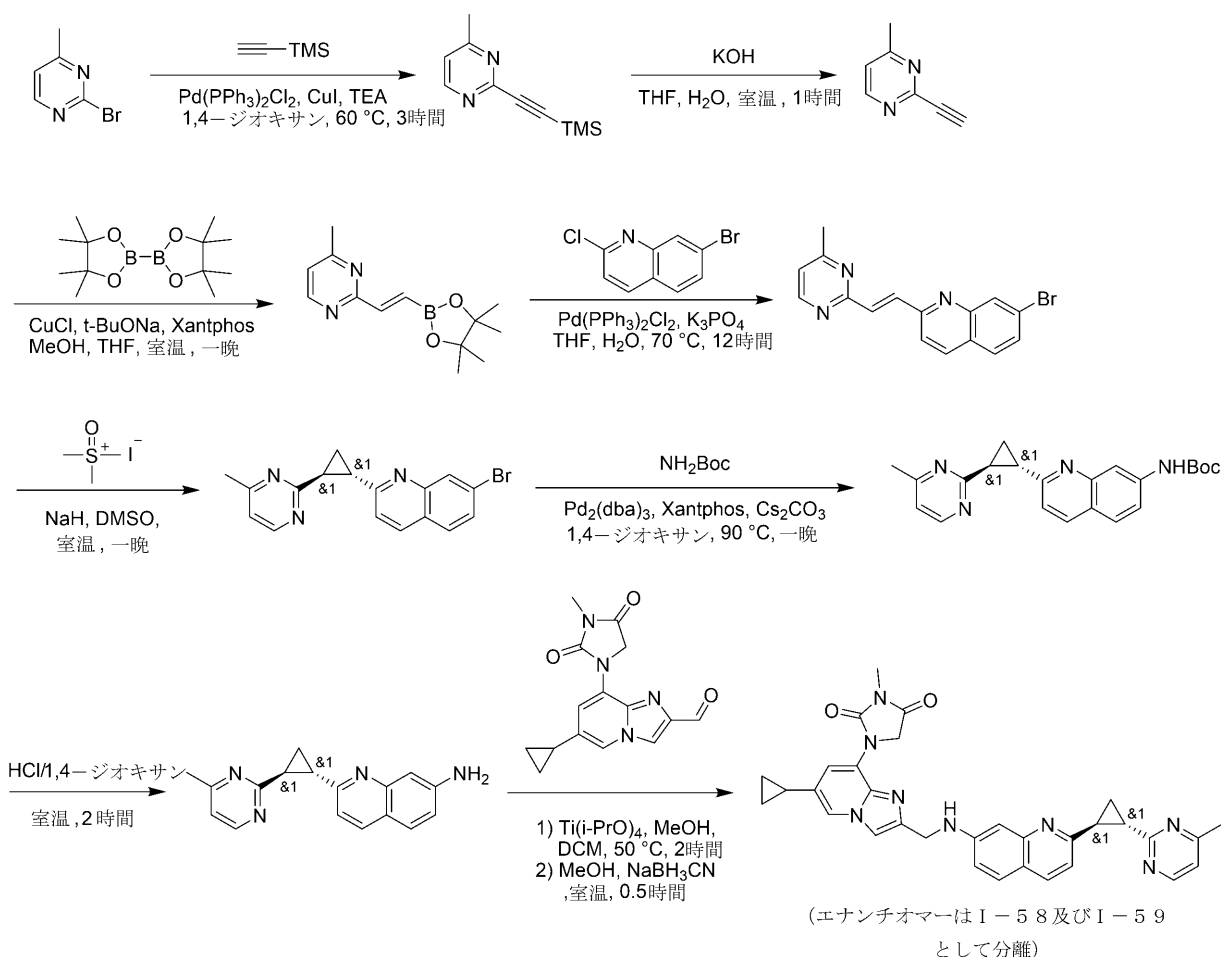
20

30

40

50

【化 1 3 0】



4-メチル-2-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジンの合成

2-ブロモ-4-メチルピリミジン (6.0 g、35 mmol) の 1,4-ジオキサン (90 mL) 中混合物に、エチニルトリメチルシラン (6.8 g、69 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.73 g、1.0 mmol)、CuI (0.66 g、3.5 mmol)、及び TEA (11 g、110 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下にて 60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAc (80 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10 %) により精製して、4-メチル-2-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン (5.8 g、収率 87 %) を褐色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 191.2

【0419】

2-エチニル-4-メチルピリミジンの合成

4-メチル-2-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン (5.8 g、30 mmol) の THF (80 mL) 中混合物に、KOH (3.4 g、60 mmol) の H₂O (20 mL) 中溶液を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を H₂O (40 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10 %) により精製して、2-エチニル-4-メチルピリミジン (3.2 g、収率 90 %) を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 119.2

【0420】

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジンの合成

CuCl (79 mg、0.80 mmol) と、t-BuONa (154 mg、1.6 mmol) と、Xantphos (462 mg、0.80 mmol) との THF (150 mL) 中混合物を、室温で 0.5 時間攪拌し、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (6.9 g、27 mmol) の THF (10 mL) 溶液をそれに加え、更に 10 分間攪拌した。次いで、2-エチニル-4-メチルピリミジン (3.2 g、27 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加え、続いて MeOH (4.8 g、150 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、N₂ 下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を H₂O (70 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10 %) により精製して、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (6 g、収率 91 %) を淡黄色粘性油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 247.2

10

[0421]

(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (2.9 g、12 mmol) と 7-ブロモ-2-クロロキノリン (2.9 g、12 mmol) の THF (90 mL) 及び H₂O (9 mL) 溶液に、K₃PO₄ (7.6 g、36 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.83 g、1.2 mmol) を N₂ 下にて加えた。混合物を N₂ 下にて 70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水 (70 mL) で希釈し、次いで DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 15 %) により精製して、(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (2.3 g、収率 59 %) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 326.2

20

30

[0422]

rac-7-ブロモ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

トリメチルスルホキシウムヨード (2.9 g、13 mmol) の DMSO (30 mL) 中混合物に、N₂ 下にて室温で NaH (0.52 g、13 mmol、鉱油中 60 % 分散体) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (2.3 g、7.1 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液を加えた。懸濁溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を NH₄Cl (飽和水溶液、30 mL) でクエンチし、次いで DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 20 %) により精製して、rac-7-ブロモ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (0.75 g、収率 31 %) を無色粘性油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 340.2

40

[0423]

rac-tert-ブチル(2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブロモ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (400 mg、1.2 mmol) と NH₂Boc (16

50

0 mg、1.4 mmol) との 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (110 mg、0.12 mmol)、Xantphos (133 mg、0.23 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.2 g、4.1 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 40 %) により精製して、rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (420 mg、93 %) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 377.2

【0424】

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (420 mg、1.1 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中混合物に、HCl (3 mL、12 mmol、1, 4-ジオキサン中 4 M) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を NH₃ (2 mL、MeOH 中 7 M) で処理し、10 分間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 6 %) により精製して、rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (290 mg、収率 95 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 277.2

【0425】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (65 mg、0.24 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (70 mg、0.24 mmol) との DCM (3 mL) 及び MeOH (3 mL) 中混合物に、Ti(Oi-Pr)₄ (205 mg、0.72 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、MeOH (1 mL) を加え、続いて NaBH₃CN (52 mg、0.83 mmol) を加えた。室温で更に 0.5 時間攪拌した後、反応物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (溶離液: 100 % EA) により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (25 mg、収率 19 %) をエナンチオマーの混合物として、淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 559.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 0.95 -

10

20

30

40

50

0.90 (m, 2H), 0.66 – 0.62 (m, 2H)。

【0426】

混合物をキラルカラム分離 [CHIRALPAK OZ-H、0.46 cm×15 cm、
 ME OH / DEA = 100 / 0.1、1 mL / 分、35℃) を使用して分離し、2つの
 エナンチオマー：1 – (6 – シクロプロピル – 2 – ((2 – ((1R, 2R) – 2 – (4 –
 メチルピリミジン – 2 – イル) シクロプロピル) キノリン – 7 – イル) アミノ) メチ
 ル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 –
 ジオン及び 1 – (6 – シクロプロピル – 2 – ((2 – ((1S, 2S) – 2 – (4 –
 メチルピリミジン – 2 – イル) シクロプロピル) キノリン – 7 – イル) アミノ) メチ
 ル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 –
 ジオンを得た。

10

【0427】

最初に溶出する異性体 (1 – (6 – シクロプロピル – 2 – ((2 – ((1R, 2R) –
 2 – (4 – メチルピリミジン – 2 – イル) シクロプロピル) キノリン – 7 – イル) アミ
 ノ) メチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジ
 ン – 2, 4 – ジオン) (実施例 58、I – 58)

ESI – MS [M + H]⁺: 559.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ
 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J =
 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.
 05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H)
), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m,
 1H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.66 – 0.62 (m, 2H)。RT = 8.746 分、99.75% e. e.。

20

【0428】

2 番目に溶出する異性体 (1 – (6 – シクロプロピル – 2 – ((2 – ((1S, 2S) –
 2 – (4 – メチルピリミジン – 2 – イル) シクロプロピル) キノリン – 7 – イル) ア
 ミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジ
 ン – 2, 4 – ジオン) (実施例 59、I – 59)

30

ESI – MS [M + H]⁺: 559.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ
 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J =
 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.
 05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H)
), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m,
 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.66 – 0.62 (m, 2H)。RT = 11.89 分、99.72% e. e.。

40

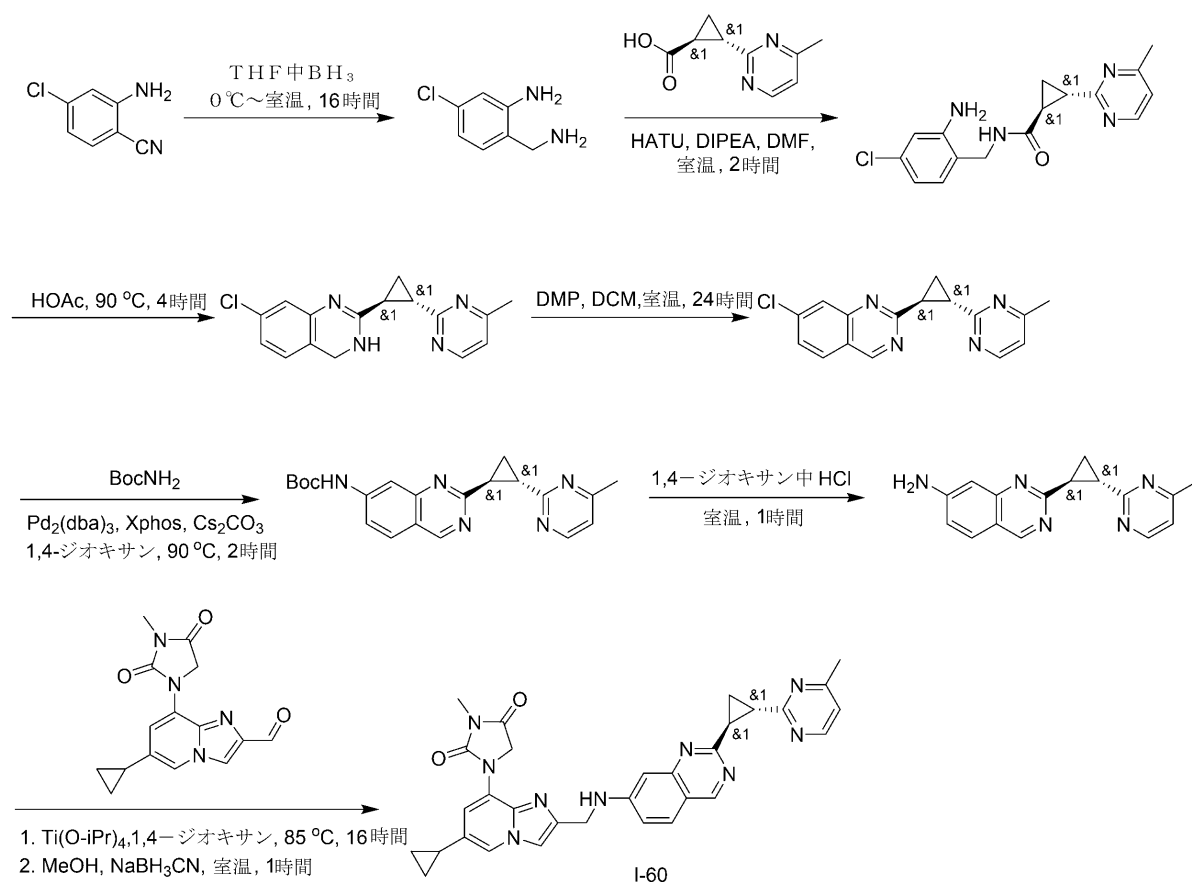
【0429】

実施例 60

rac – 1 – (6 – シクロプロピル – 2 – ((2 – ((1S*, 2S*) – 2 – (4 –
 メチルピリミジン – 2 – イル) シクロプロピル) キナゾリン – 7 – イル) アミノ) メチ
 ル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 8 – イル) – 3 – メチルイミダゾリジン – 2, 4 –
 ジオン (I – 60) の合成

50

【化 1 3 1】



10

20

2-（アミノメチル）-5-クロロアニリンの合成

2-アミノ-4-クロロベンゾニトリル（300mg、1.97mmol）のTHF（10mL）中混合物に、BH₃（10mL、10mmol、THF中1.0M）を0℃で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をEtOH（10mL）及びHCl（1,4-ジオキサン中4N、10mL）でクエンチした。得られた混合物を濾過し、沈殿物を乾燥させて、塩酸塩としての5-（アミノメチル）-2-クロロピリジン-4-アミン（0.45g、粗製）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 157.2。

30

【0430】

rac-（1S*, 2S*）-N-（2-アミノ-4-クロロベンジル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

2-（アミノメチル）-5-クロロアニリン（150mg、粗製）、rac-（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸（110mg、0.62mmol）、HATU（251mg、0.66mmol）、及びDIPEA（387mg、3.0mmol）の乾燥DMF（5.0mL）中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応物を水（50mL）でクエンチし、次いでEtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0～6%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-（1S*, 2S*）-N-（2-アミノ-4-クロロベンジル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（150mg、2工程で72%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 317.2。

40

【0431】

rac-7-クロロ-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-

50

イル) シクロプロピル) - 3, 4-ジヒドロキナゾリンの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アミノ-4-クロロベンジル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (140 mg、0.44 mmol) のHOAc (5.0 mL) 溶液を、90℃で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン (130 mg、粗製) を黄色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 299.1。

【0432】

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリンの合成

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン (130 mg、粗製) とDMP (560 mg、1.3 mmol) とのDCM (10 mL) 中混合物を、N₂下にて室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを6% MeOH/DCMで溶出する分取TLCにより精製し、rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン (80 mg、2工程で61%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 297.2。

【0433】

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-イル) カルバメートの合成

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン (60 mg、0.20 mmol) と、BocNH₂ (31 mg、0.26 mmol) と、Cs₂CO₃ (170 mg、0.52 mmol) との1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (18 mg、0.020 mmol) 及びX-Phos (19 mg、0.040 mmol) を加えた。反応混合物をN₂下にて90℃で2時間攪拌した。得られた混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを10% MeOH/DCMで溶出する分取TLCにより精製し、rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-イル) カルバメート (60 mg、79%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 378.2。

【0434】

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-イル) カルバメート (75 mg、0.2 mmol) のHCl (1, 4-ジオキサン中4N、5.0 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、塩酸塩としてのrac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-アミン (50 mg、粗製) を白色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使

【0435】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キナゾリン-7-アミン (28 mg、0.10 mmol) と、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1,

10

20

30

40

50

2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (30 mg、0.10 mmol) と、Ti (O-iPr)₄ (140 mg、0.49 mmol) との 1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中混合物を、85 °C で 16 時間攪拌した。0 °C に冷却した後、混合物に NaBH₃CN (19 mg、0.30 mmol)、続いて MeOH (2.0 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 HPLC により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キナゾリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (6.0 mg、11%) を薄黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 560.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.94 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 0.93 - 0.92 (m, 2H), 0.64 - 0.63 (m, 2H)。

【0436】

実施例 61

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1, 1-ジオキシド-4H-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン-6-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-61) の合成

10

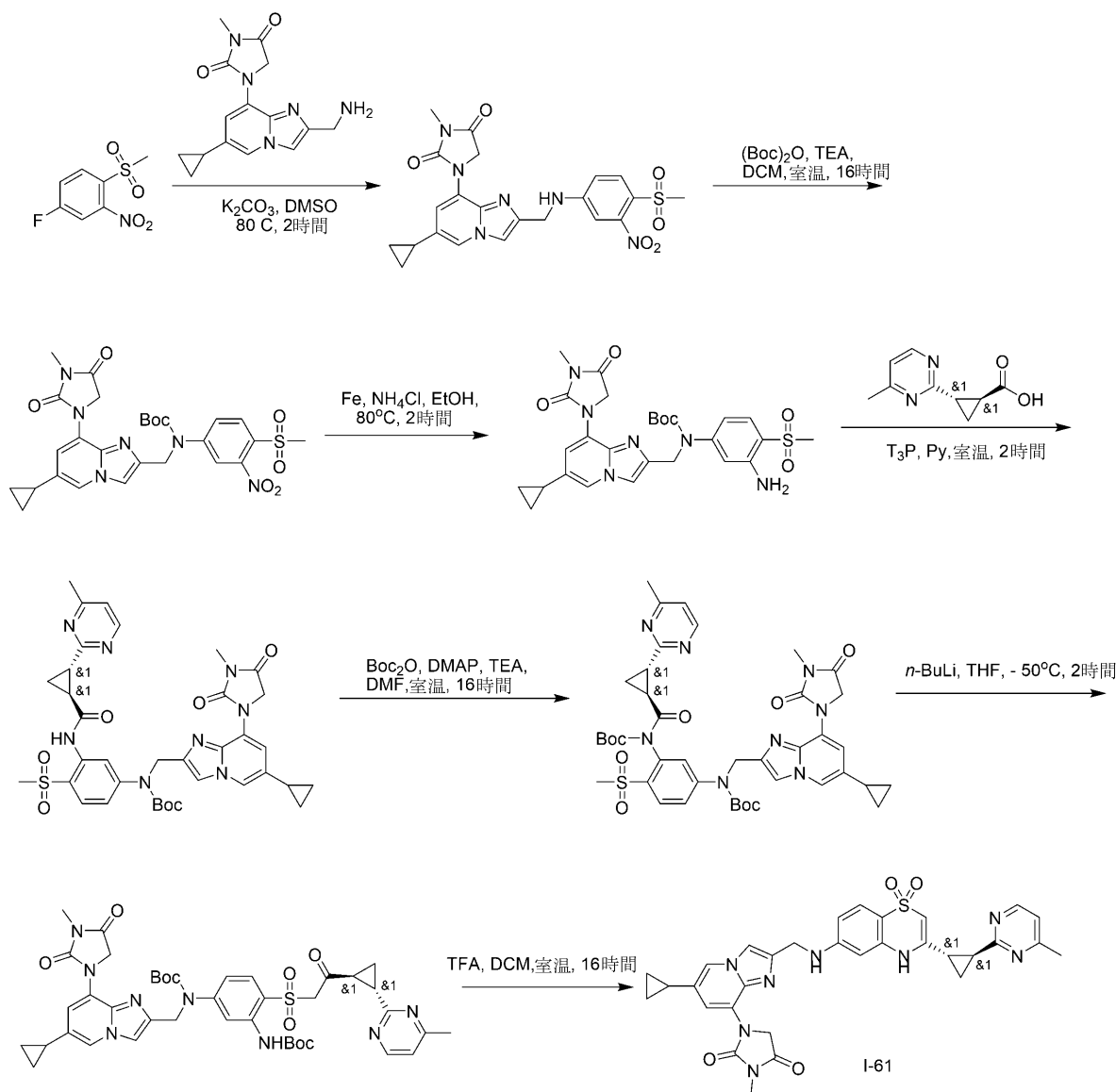
20

30

40

50

【化 1 3 2】



1- (6-シクロプロピル-2- (((4- (メチルスルホニル) -3-ニトロフェニル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

4-フルオロ-1- (メチルスルホニル) -2-ニトロベンゼン (600 mg、2.74 mmol) と、1- (2- (アミノメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (900 mg、3 mmol) との DMSO (10 mL) 中混合物に、 K_2CO_3 (945 mg、6.85 mmol) を加え、反応混合物を N_2 下にて 80°C で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、 H_2O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを DCM 中 0 ~ 5 % MeOH の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1- (6-シクロプロピル-2- (((4- (メチルスルホニル) -3-ニトロフェニル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (1.3 g、95 %) を褐色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 499.2。

【0 4 3 7】

tert-ブチル ((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミ

10

20

30

40

50

ダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメートの合成

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1.3g、2.6mmol)のDCM(40mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.13g、5.2mmol)、DMAP(32mg、0.26mmol)、及びTEA(791mg、7.83mmol)を加えた。反応混合物をN₂下にて室温で16時間攪拌した。反応物をDCM(30mL)で希釈し、H₂O(20mL×2)、次いでブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをDCM中0~5%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメート(700mg、45%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 599.2。

10

[0438]

tert-ブチル(3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)-3-ニトロフェニル)カルバメート(600mg、1.0mmol)と、NH₄Cl(583mg、11mmol)と、Fe粉末(168mg、3mmol)とのEtOH(15mL)中混合物を、N₂下にて80℃で2時間攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、50mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、tert-ブチル(3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(400mg、粗製)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 569.2。

20

30

[0439]

rac-tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメートの合成

tert-ブチル(3-アミノ-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(400mg、粗製)とrac-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(125mg、0.7mmol)とのピリジン(10mL)中混合物に、T₃P(6.7g、10.5mmol、EtOAc中50%)を室温で滴加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、rac-tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート(400mg、2工程で55%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 729.3。

40

50

【0440】

rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート(400 mg、0.55 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(240 mg、1.1 mmol)、DMAP(134 mg、1.1 mmol)、及びTEA(167 mg、1.65 mmol)を加えた。混合物をN₂下にて室温で16時間撹拌した。反応物をH₂O(50 mL)で希釈し、EtOAc(40 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをPE中0~25% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(400 mg、88%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 829.3

10

20

【0441】

rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-2-オキソエチル)スルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル(3-((1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-4-(メチルスルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(200 mg、0.24 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.4 M、0.25 mL、0.6 mmol)をN₂下にて-50℃で滴加した。混合物をN₂下にて-50℃で2時間撹拌した。反応物をNH₄Cl(飽和水溶液、20 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=15/1)により精製して、rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-2-オキソエチル)スルホニル)フェニル)((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(60 mg、30%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 829.2

30

40

【0442】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,1-ジオキシド-4H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

rac-tert-ブチル(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-

50

((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -2-オキソエチル) スルホニル) フェニル) ((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (60mg、0.072mmol) のDCM (2mL) 溶液に、TFA (1mL) を加えた。反応混合物をN₂下にて室温で16時間撹拌した。NaHCO₃ (飽和水溶液、20mL) を加え、混合物をDCM (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=10/1) により精製して、rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((3- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -1, 1-ジオキシド-4H-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン-6-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (30mg、68%) を灰白色固体として得た。

10

ESI-MS [M+H]⁺: 611.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.65-0.64 (m, 2H)。

20

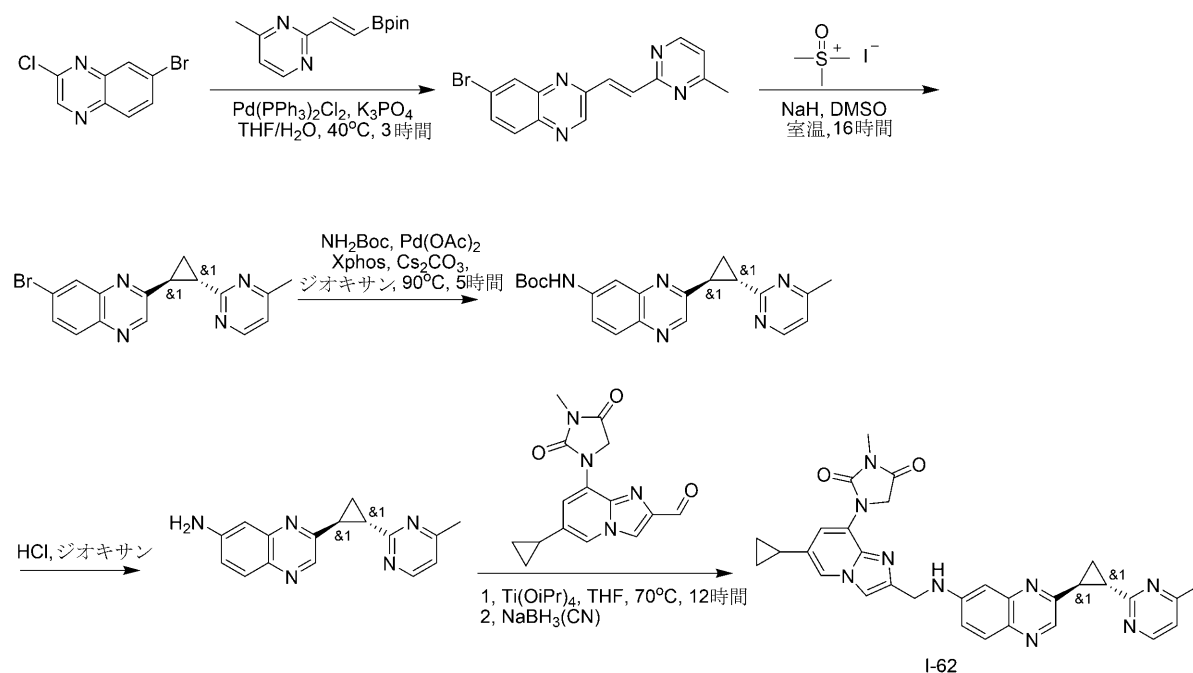
【0443】

実施例62

rac-1- (6-シクロプロピル-2- (((3- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノキサリン-6-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-62) の合成

【化133】

30



40

(E)-7-bromo-2- (2- (4-メチルピリミジン-2-イル) ビニル) キノキ

50

サリンの合成

7-ブロモ-2-クロロキノキサリン (4.0 g、16.5 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン (3.7 g、15 mmol) と、 K_3PO_4 (9.5 g、45 mmol) との THF/水 (100/10 mL) 中混合物に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (526 mg、0.75 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 下にて 40℃ で 3 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM = 0~3%) により精製し、(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)キノキサリン (2.0 g、41%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 327.0。

10

【0444】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリンの合成

NaH (1.2 g、鉱油中 60%、30.5 mmol) の DMSO (30 mL) 攪拌溶液に、トリメチルスルホキソニウムヨード (6.7 g、30.5 mmol) を少しずつ加え、混合物を N_2 下にて室温で 1 時間攪拌した。(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)キノキサリン (2.0 g、6.1 mmol) の DMSO (10 mL) 溶液をゆっくり加え、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。不均質混合物をブライン (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM = 0~3%) により精製し、rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン (460 mg、22%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 341.0。

20

【0445】

rac-tert-ブチル (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-イル)カルバメートの合成

7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン (440 mg、1.3 mmol) と、BocNH₂ (304 mg、2.6 mmol) と、Xphos (124 mg、0.26 mmol) と、 Cs_2CO_3 (1.3 g、3.9 mmol) との 1,4-ジオキサン (20 mL) 中攪拌混合物に、 $Pd(OAc)_2$ (29 mg、0.13 mmol) を加え、反応混合物を N_2 下にて 90℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH:DCM = 0~3%) により精製して、rac-tert-ブチル (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-イル)カルバメート (400 mg、82%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 378.2。

30

40

【0446】

rac-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-アミンの合成

rac-tert-ブチル (3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-イル)カルバメート (400 mg、1.1 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、HCl (5 mL、1,4-ジオキサン中 4 M 溶液) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を $NaHCO_3$ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM = 0~5%)

50

により精製し、*rac*-3-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-アミン (120 mg、39%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 278.1。

【0447】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((3-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-3-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-アミン (55 mg、0.2 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-カルバルデヒド (60 mg、0.2 mmol) との THF (10 mL) 中混合物に、Ti(O*i*-Pr)₄ (284 mg、1 mmol) を加え、得られた混合物を 70 °C で 12 時間撹拌した。反応物を室温まで冷却した後、MeOH (2 mL) 及び NaBH₃CN (38 mg、0.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。水 (50 mL) を加え、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 40/1) で精製し、*rac*-1-(6-シクロプロピル-2-((3-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (36.5 mg、33%) を黄色固体として得た。

ESI-MS $[M + H]^+$: 560.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55–8.50 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.84–2.78 (m, 1H), 2.77–2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.80–1.77 (m, 2H), 0.96–0.90 (m, 2H), 0.67–0.61 (m, 2H)

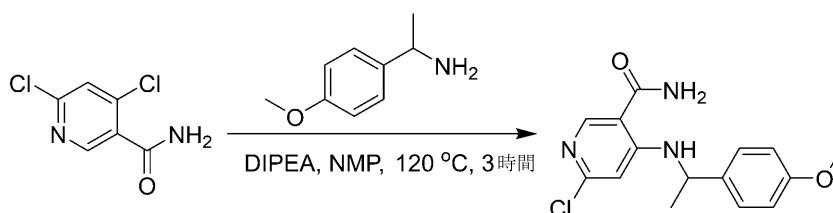
【0448】

実施例 63

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[4, 3-*d*]ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-63) の合成

6-クロロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ニコチンアミドの合成

【化134】



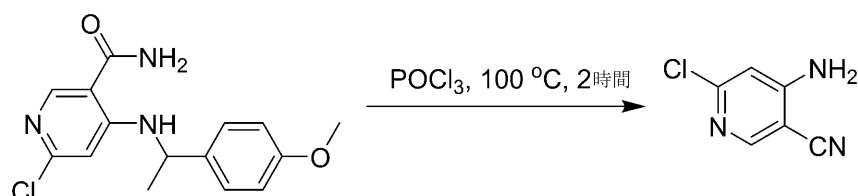
4, 6-ジクロロニコチンアミド (2.3 g、12 mmol) と、1-(4-メトキシ

フェニル) エタン-1-アミン (1.8 g、12 mmol) と、DIPEA (3.1 g、24 mmol) との NMP (20 mL) 中混合物を、120 °C で 3 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、6-クロロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ニコチンアミド (2.6 g、粗製) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 306.2。

【0449】

4-アミノ-6-クロロニコチノニトリルの合成

【化135】

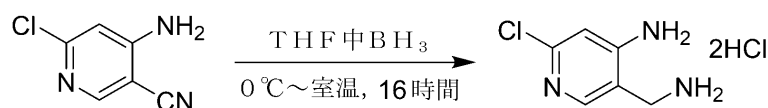


6-クロロ-4-((1-(4-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ニコチンアミド (2.6 g 粗製物) の POCl₃ (15.0 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 100 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、これを NaHCO₃ (飽和水溶液、80 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 0 ~ 2 % MeOH / DCM で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-アミノ-6-クロロニコチノニトリル (1.0 g、2 工程で 54 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 154.2。

【0450】

5-(アミノメチル)-2-クロロピリジン-4-アミンの合成

【化136】



4-アミノ-6-クロロニコチノニトリル (1.2 g、7.8 mmol) の THF (30 mL) 中混合物に、BH₃ (THF 中 1.0 N、39.0 mL、39.0 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を EtOH (20 mL) 及び HCl (1, 4-ジオキサン中 4 N、20 mL) でクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを収集し、乾燥させて、塩酸塩としての 5-(アミノメチル)-2-クロロピリジン-4-アミン (1.0 g、粗製) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 158.2。

【0451】

rac-(1S*, 2S*)-N-((4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

10

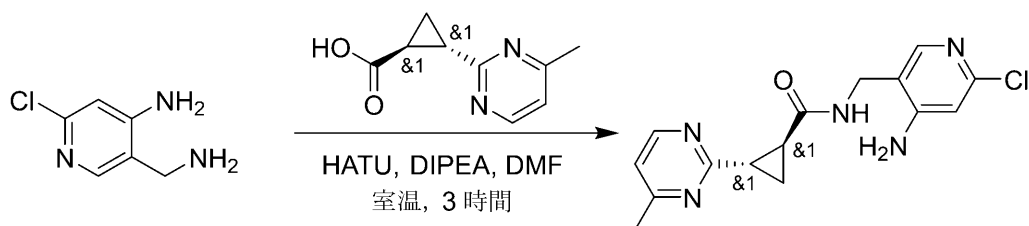
20

30

40

50

【化 1 3 7】



(4-(17-アザネイル)-6-クロロピリジン-3-イル)メタンアミンヒドロクロリド(500mg粗製物)と、*rac*-(1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(392mg、2.2mmol)と、HATU(1.67g、4.4mmol)と、DIPEA(1.4g、11mmol)との乾燥DMF(15mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を水(60mL)で希釈し、次いでEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~6%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、*rac*-(1*S**, 2*S**)-N-((4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(0.35g、50%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 318.2。

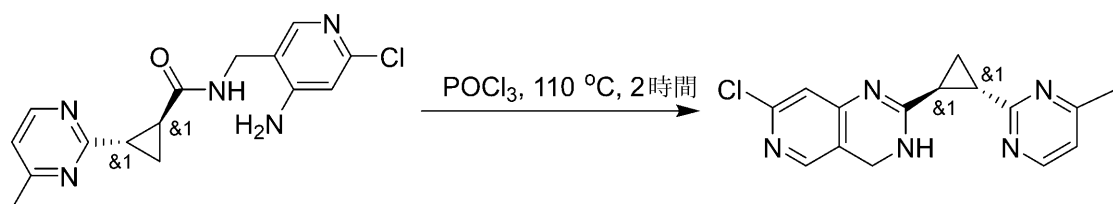
10

20

【0452】

rac-7-クロロ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの合成

【化 1 3 8】



30

rac-(1*S**, 2*S**)-N-((4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(350mg、1.1mmol)のPOCl₃(5.0mL)中混合物を、110°Cで2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを10%MeOH/DCMで溶出する分取TLCにより精製し、*rac*-7-クロロ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(300mg、粗製)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 300.1。

40

【0453】

rac-7-クロロ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[4,3-d]ピリミジンの合成

50

【化 1 3 9】



rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3, 4-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン (300 mg、1.0 mmol) と DMP (0.85 g、2.0 mmol) との DCM (10 mL) 中混合物を、N₂ 下にて室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 10% MeOH / DCM で溶出する分取 TLC により精製し、rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (180 mg、61%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 298.2。

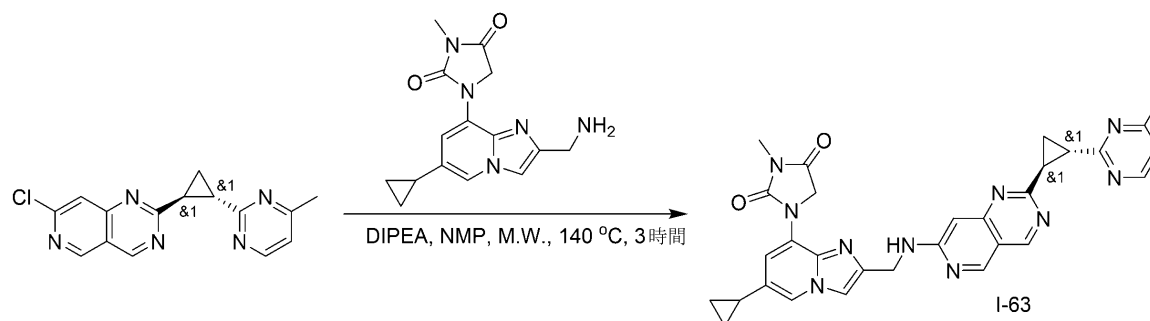
10

【0 4 5 4】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

20

【化 1 4 0】



30

rac-7-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン (50 mg、0.17 mmol) と、1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (50 mg、0.17 mmol) と、DIPEA (66 mg、0.51 mmol) との NMP (3 mL) 中混合物を、密閉チューブ内にて攪拌した。N₂ で 1 分間脱気した後、得られた混合物をマイクロ波反応器内にて 140 °C で 3 時間照射した。次いで、反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 HPLC により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (16 mg、17%) を黄色固体として得た。

40

ESI-MS [M + H]⁺: 561.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.2

50

0 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.00 – 0.85 (m, 2H), 0.71 – 0.52 (m, 2H)。

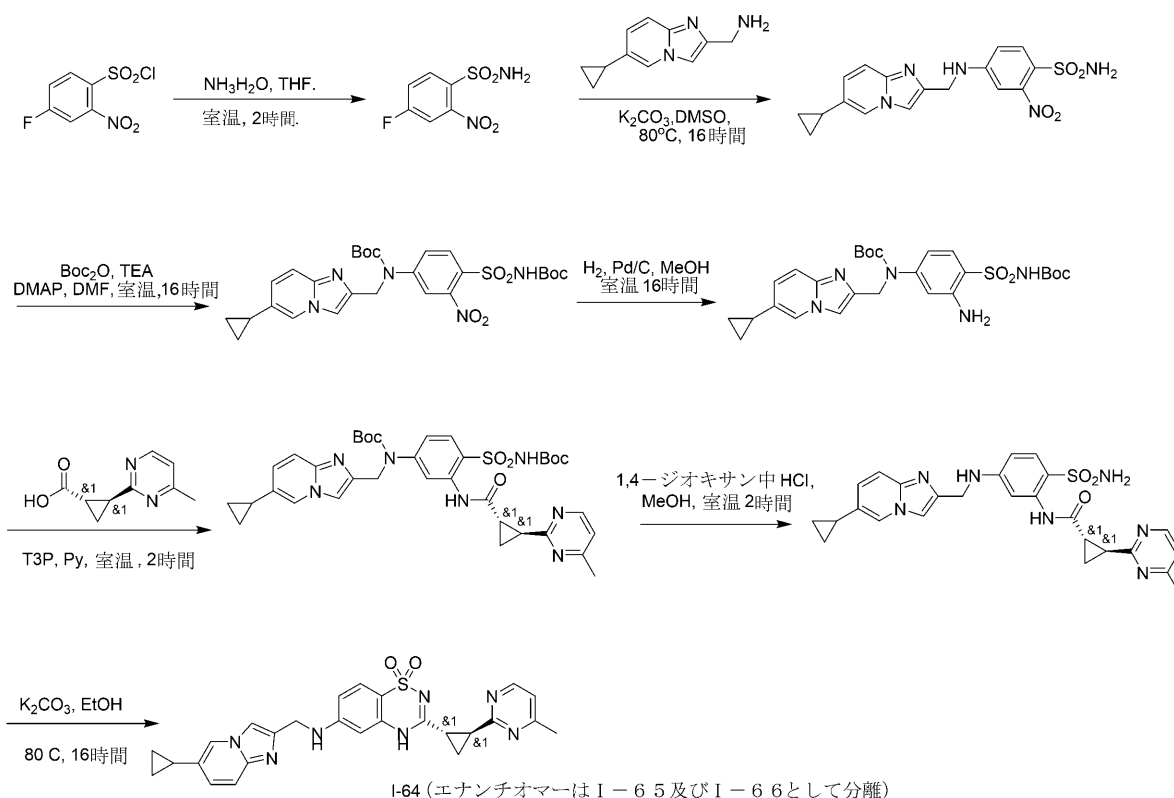
【0455】

実施例64～66

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシド (I-64) の合成

10

【化141】



20

30

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンクロリド (500mg、2.1mmol) の THF (5mL) 中混合物に、 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (1mL、濃) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮して、4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (460mg、定量的) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 221.2。

40

【0456】

4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (460mg、2.1mmol) と、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン (430mg、2.3mmol) と、 K_2CO_3 (725mmol、5.25mmol) との DMSO (10mL) 中混合物を、 N_2 下にて 80°C で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、 H_2O (30mL) で希釈し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃

50

縮し、粗製物を得て、これをPE中0～40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(500mg、62%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。
【0457】

tert-ブチル(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(500mg、1.29mmol)のDMF(10mL)中混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル(562mg、2.58mmol)、DMAP(315mg、2.58mmol)、及びTEA(391mg、3.87mmol)を加えた。混合物をN₂下にて室温で16時間撹拌した。反応物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをDCM中0～4% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(300mg、40%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 588.2。

10

20

【0458】

tert-ブチル(3-アミノ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(300mg、0.51mmol)のMeOH(5mL)中混合物に、Pd/C(100mg)を加えた。反応混合物をH₂下にて室温で16時間撹拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、30mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、tert-ブチル(3-アミノ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(170mg、60%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 558.3。

30

【0459】

rac-tert-ブチル(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

40

tert-ブチル(3-アミノ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(170mg、0.3mmol)と、rac-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(53mg、0.3mmol)とのピリジン(3mL)中混合物に、T₃P(1.9g、3mmol、EtOAc中50%)をN₂下にて室温で滴加した。混合物を室温で2時間撹拌し、次いで水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-tert-ブチル(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)スルファ

50

モイル) - 3 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (100mg、46%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 718.2。

【0460】

rac - (1S*, 2S*) - N - (5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

rac-tert-ブチル (4 - (N - (tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル) - 3 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (100mg、0.14mmol) の MeOH (2mL) 中混合物に、HCl (1, 4-ジオキサン中4M溶液、2mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、rac - (1S*, 2S*) - N - (5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (72mg、粗製) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 518.2

10

【0461】

rac - 6 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 3 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシドの合成

rac - (1S*, 2S*) - N - (5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (72mg、0.14mmol) の EtOH (5mL) 溶液に、K₂CO₃ (72mg、0.52mmol) を加えた。反応混合物をN₂下にて80℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (20mL) で希釈し、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=10/1) により精製して、rac - 6 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 3 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド (32mg、45%) をエナンチオマーの混合物として、黄色固体として得た。

30

ESI-MS [M + H]⁺: 500.2. 純度: 97.14 (214 nm), 96.73 (254 nm), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。

40

【0462】

混合物をSFC (Daicel CHIRALPAK OZ-H 20×250mm、5.0μm、30/70MeOH (0.2% NH₄OH) / CO₂、50g/分、35℃) を使用して分離し、2つのエナンチオマー: 6 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [

50

1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 3 - ((1S, 2S) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシド及び6 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) - 3 - ((1R, 2R) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) - 4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン1, 1-ジオキシドを得た。

【0463】

最初に溶出する異性体 (実施例65、I-65)

ESI-MS (M+H)⁺: 500.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.67 (m, 2H)。RT = 1.442分、98.36% e. e.。

10

【0464】

2番目に溶出する異性体 (実施例66、I-66)

ESI-MS (M+H)⁺: 500.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.67 (m, 2H)。RT = 1.652分、98.24% e. e.。

20

30

【0465】

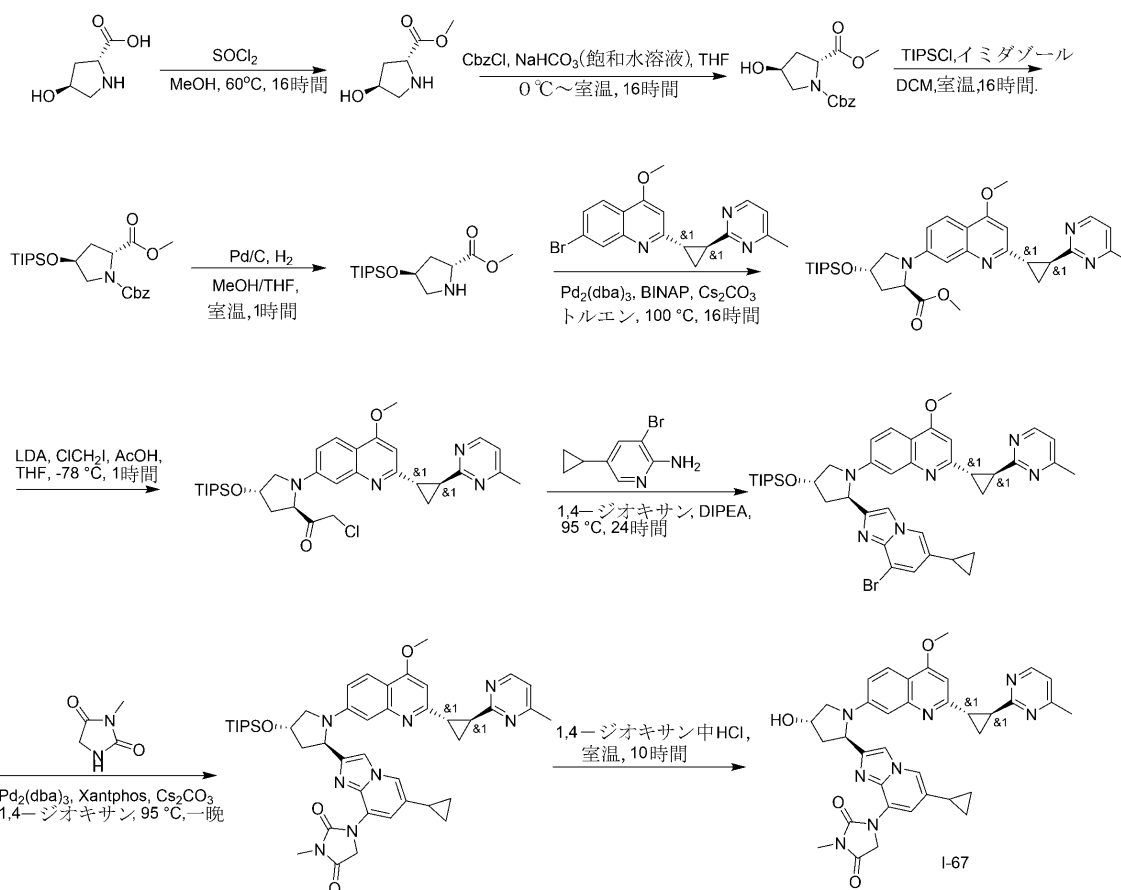
実施例67

rac-1 - (6-シクロプロピル-2 - ((2R, 4S) - 4-ヒドロキシ-1 - (4-メトキシ-2 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) ピロリジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-67) の合成

40

50

【化 1 4 2】



10

20

メチル (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレートの合成

(2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (5 g、38.2 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、SOCl₂ (9.0 g、76.4 mmol) を 0°C で滴加し、混合物を 60°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、メチル (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート (5.0 g、90%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 146.2。

30

【0466】

1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートの合成

メチル (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート (5.0 g、34.5 mmol) の THF (50 mL) 及び NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) 溶液に、CbzCl (5.9 g、34.5 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 0°C で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 3/1) により精製して、1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (7.8 g、81%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 280.1。

40

【0467】

1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 4 S) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ)

50

ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートの合成

1-ベンジル2-メチル(2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(7.8g、28.0mmol)と、TIPSCl(5.4g、28.0mmol)と、イミダゾール(1.9g、28.0mmol)とのDCM(100mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: PE/EtOAc=5/1)により精製して、1-ベンジル2-メチル(2R, 4S)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(5.8g、48%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 436.2。

[0468]

10

メチル(2R, 4S)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレートの合成

1-ベンジル2-メチル(2R, 4S)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(5.8g、13.3mmol)とPd/C(580mg)とのMeOH/THF(50mL/50mL)中混合物を、H₂下にて室温で1時間攪拌した。混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、100mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH=20/1)により精製して、メチル(2R, 4S)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート(3.2g、80%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 302.2。

20

[0469]

rac-メチル(2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレートの合成

rac-7-ブromo-4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(2g、5.4mmol)とメチル(2R, 4S)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート(2.6g、8.7mmol)とのトルエン(80mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(494mg、0.54mmol)、BINAP(684mg、1.1mmol)、及びCs₂CO₃(5.2g、16mmol)を加えた。混合物をN₂下にて100℃で16時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をH₂O(50mL)でクエンチし、次いでEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~30%)により精製して、rac-メチル(2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート(2.4g、収率75%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 591.3。

30

40

[0470]

rac-2-クロロ-1-((2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)エタン-1-オンの合成

rac-メチル(2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート(2.4g、4.1mmol)とクロロヨードメタン(2.9g、16mmol)とのTHF(30mL)中混合物に、LDA(8.1mL、16.25mmol、THF中2M)を-78℃で

50

ゆっくりと加えた。反応物を -78°C で30分間攪拌した。 AcOH (0.98 g、16 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を、 -60°C 未満でゆっくりと加えた。混合物を -78°C で20分間攪拌した後、反応物を NH_4Cl (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{EtOAc}/\text{PE}=0\sim 30\%$) により精製して、 $\text{rac-2-クロロ-1-((2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S^*, 2S^*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)エタン-1-オン}$ (1.3 g、収率52%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 611.3

10

【0471】

7-((2R, 4S)-2-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S^{*}, 2S^{*})-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

$\text{rac-2-クロロ-1-((2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S^*, 2S^*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)エタン-1-オン}$ (0.80 g、1.3 mmol) と3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (0.40 g、1.9 mmol) との1, 4-ジオキサン (20 mL) 中混合物に、 DIPEA (0.50 g、3.9 mmol) を加えた。反応物を 95°C で24時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水 (40 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TL C (溶離液: $\text{DCM}/\text{MeOH}=17/1$) により精製し、7-((2R, 4S)-2-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S^{*}, 2S^{*})-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (0.12 g、収率12%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 767.3

20

30

【0472】

1-(6-シクロプロピル-2-((2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S^{*}, 2S^{*})-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

7-((2R, 4S)-2-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-4-メトキシ-2-((1S^{*}, 2S^{*})-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (122 mg、0.16 mmol) と3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (182 mg、1.6 mmol) との1, 4-ジオキサン (15 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg、0.023 mmol)、 Xantphos (27 mg、0.047 mmol)、及び Cs_2CO_3 (155 mg、0.47 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 下にて 95°C で一晩攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TL C (溶離液: $\text{PE}/\text{EA}=1/2$) により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-((2R, 4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S^{*}, 2S^{*})-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-

40

50

8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(110mg、収率86%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 801.3

【0473】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

1-(6-シクロプロピル-2-((2R,4S)-1-(4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(110mg、0.14mmol)の1,4-ジオキサソ(5mL)溶液に、HCl(2.5mL、1,4-ジオキサソ中4M)を加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。混合物をNH₃(2mL、MeOH中7M)で中和し、次いで真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=15/1)により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(67mg、収率74%)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 645.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 2H), 5.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 4.94 - 4.93 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 4H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H)。

【0474】

実施例68

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-68)の合成

10

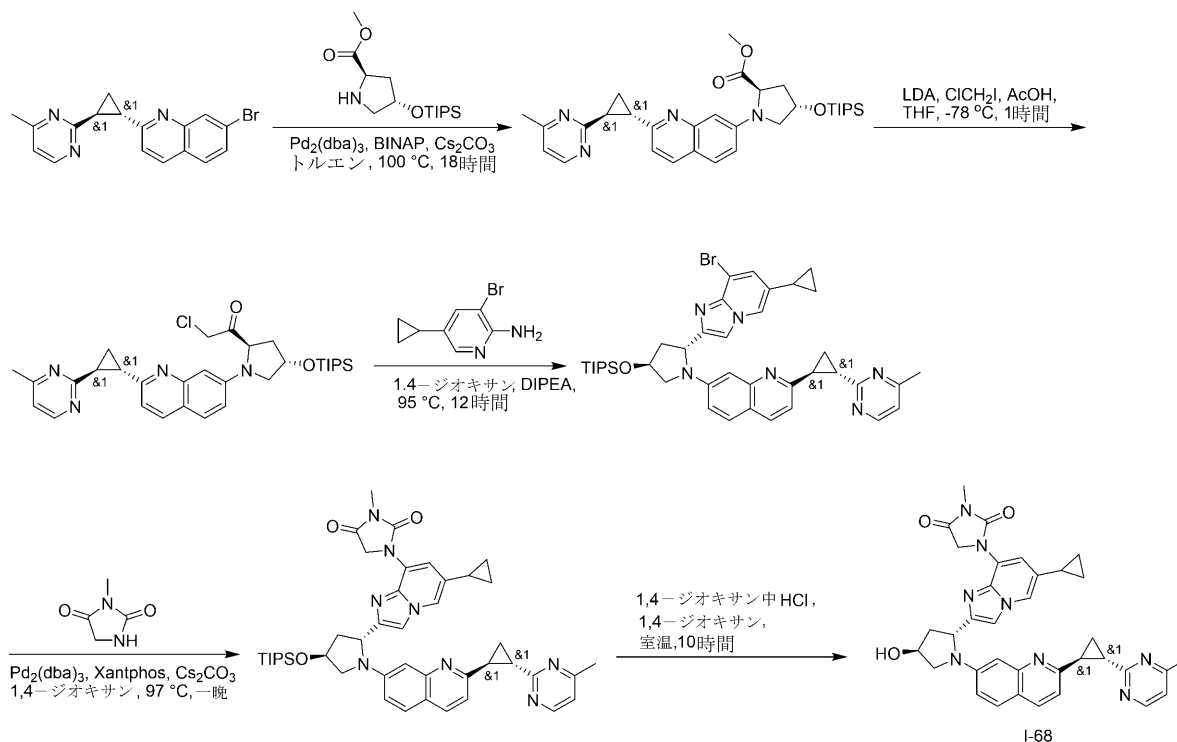
20

30

40

50

【化 1 4 3】



10

20

I-68

メチル (2 R, 4 S) - 1 - (2 - ((1 S*, 2 S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート の合成

rac-7-ブromo-2-((1 S*, 2 S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン (1.4 g, 4.1 mmol) とメチル (2 R, 4 S) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (2.0 g, 6.6 mmol) とのトルエン (40 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (375 mg, 0.41 mmol)、BINAP (510 mg, 0.82 mmol)、及び Cs_2CO_3 (4.0 g, 12.2 mmol) を加えた。混合物を N_2 下にて 100 °C で 18 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{EtOAc}/\text{PE} = 0 \sim 50\%$) により精製して、メチル (2 R, 4 S) - 1 - (2 - ((1 S*, 2 S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (1.6 g, 収率 70%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 561.1

30

40

【0 4 7 5】

2-クロロ-1-((2 R, 4 S) - 1 - (2 - ((1 S*, 2 S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンの合成

メチル (2 R, 4 S) - 1 - (2 - ((1 S*, 2 S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (1.6 g, 2.85 mmol) とクロロヨードメタン (2.0 g, 11 mmol) との THF (30 mL) 中混合物に、リチウムジイソプロピルアミド (5.5 mL, 11 mmol, THF 中 2 M) を -78 °C でゆっくりと加えた。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、酢酸 (660 mg, 11 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を -60 °C 未満でゆっくりと加えた。得られた混

50

合物を -78°C で20分間攪拌した。次いで、反応物を NH_4Cl （飽和水溶液、100 mL）でクエンチし、次いで EtOAc （100 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{EtOAc}/\text{PE}=0\sim 26\%$ ）により精製して、2-クロロ-1-（（2R, 4S）-1-（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-7-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）エタン-1-オン（810 mg、収率49%）を淡黄色粘着性油状物として得た。

$\text{ESI-MS} \quad [\text{M} + \text{H}]^+ : 579.1$

【0476】

7-（（2R, 4S）-2-（8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-1-イル）-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリンの合成

2-クロロ-1-（（2R, 4S）-1-（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-7-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）エタン-1-オン（810 mg、1.4 mmol）と3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン（596 mg、2.8 mmol）との1, 4-ジオキサン（50 mL）中混合物に、 DIPEA （722 mg、5.6 mmol）を加えた。反応物を 95°C で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水（30 mL）で希釈し、次いで EtOAc （30 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC （溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$ ）により精製し、7-（（2R, 4S）-2-（8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-1-イル）-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン（170 mg、17%）を褐色固体として得た。

$\text{ESI-MS} \quad [\text{M} + \text{H}]^+ : 737.1$

【0477】

1-（6-シクロプロピル-2-（（2R, 4S）-1-（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-7-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

7-（（2R, 4S）-2-（8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-1-イル）-2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン（120 mg、0.16 mmol）と3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン（194 mg、1.7 mmol）との1, 4-ジオキサン（15 mL）中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （26 mg、0.024 mmol）、 Xantphos （28 mg、0.049 mmol）、及び Cs_2CO_3 （160 mg、0.49 mmol）を加えた。混合物を 97°C で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水（20 mL）で希釈し、次いで EtOAc （25 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC （溶離液： $\text{PE}/\text{EtOAc}=2:1$ ）により精製して、1-（6-シクロプロピル-2-（（2R, 4S）-1-（2-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-7-イル）-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ピロリジン-2-イル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン（74 mg、60%）を淡黄色固体として得た。 $\text{ESI-MS} \quad [\text{M} + \text{H}]^+ : 771.3$

【0478】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1-(6-シクロプロピル-2-((2R, 4S)-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)-4-(トリイソプロピルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(74mg、0.096mmol)の1, 4-ジオキサン(4mL)中混合物に、HCl(2.0mL、1, 4-ジオキサン中4M)を加えた。反応物を室温で10時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をNH₃(MeOH中7M、2.0mL)で中和し、次いで真空中で濃縮し、分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-((2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)ピロリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(55mg、93%)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 615.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.14 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 2H), 4.95 – 4.94 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.63 – 0.57 (m, 2H)。

【0479】

実施例69

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-69)の合成

10

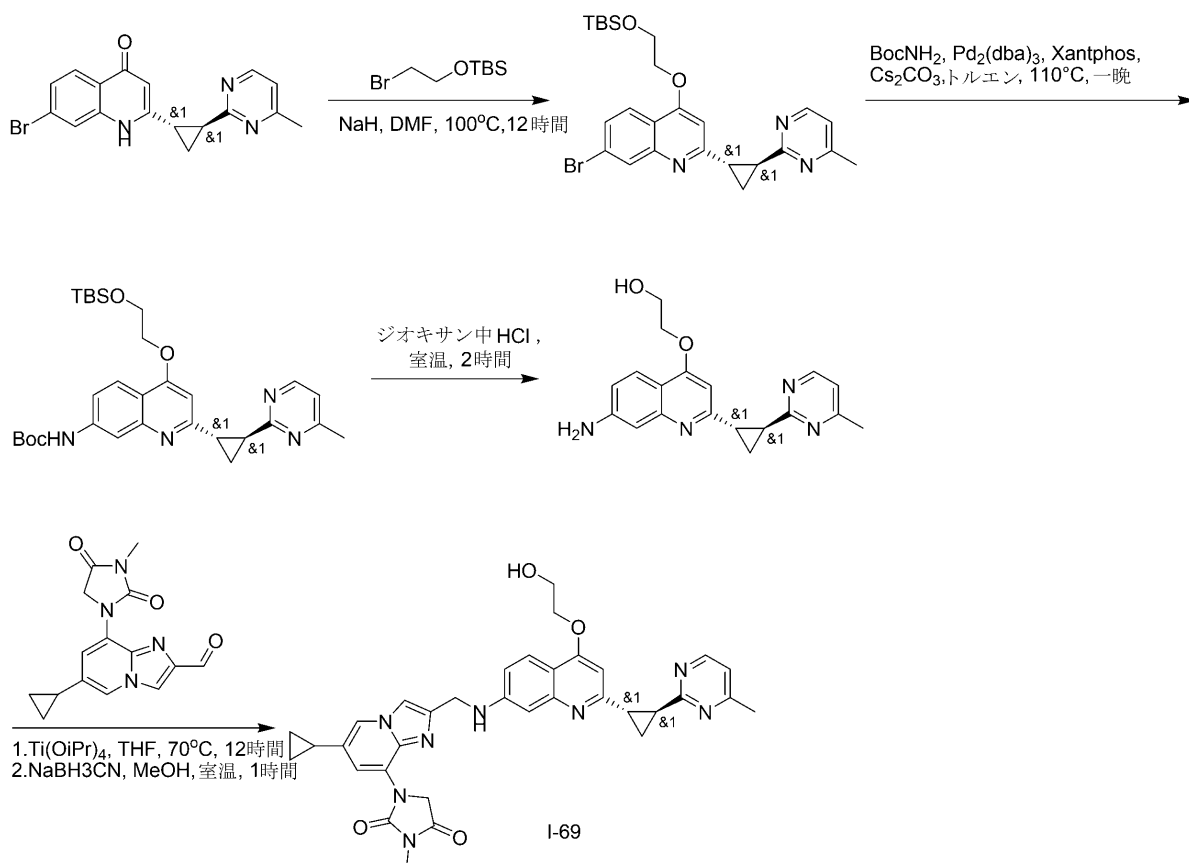
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

20

rac-7-ブromo-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン (285 mg、0.80 mmol) と、(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (382 mg、1.60 mmol) と、 NaH (128 mg、3.20 mmol、鉱油中60%分散体) との DMF (8 mL) 中混合物を、 100°C で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、 NH_4Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、 EtOAc (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/1$) により精製して、rac-7-ブromo-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (210 mg、51%) を黄色固体として得た。

30

40

$\text{ESI-MS } [\text{M} + \text{H}]^+ : 514.2$

【0480】

rac-tert-ブチル(4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (210 mg、0.41 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (96 mg、0.82 mmol) と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57 mg、0.062 mmol) と、 Xantphos (69 mg、0.12 mmol) と、 Cs_2CO_3 (358 m

50

g、1.1 mmol) とのトルエン中混合物を、N₂ 下にて 110 °C で一晚攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: PE/EtOAc =) で精製して、rac-tert-ブチル (4- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (150 mg、66%) を黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 551.1。

【0481】

rac-2- ((7-アミノ-2- ((1R, 2R) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) オキシ) エタン-1-オール

rac-tert-ブチル (4- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (150 mg、0.27 mmol) のジオキサン (4 mL) 溶液に、HCl (1 mL、ジオキサン中 4 M 溶液) を加えた。得られた反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して、rac-2- ((7-アミノ-2- ((1R, 2R) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) オキシ) エタン-1-オール (140 mg、粗製) を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 337.1。

【0482】

rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((4- (2-ヒドロキシエトキシ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-2- ((7-アミノ-2- ((1R, 2R) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) オキシ) エタン-1-オール (140 mg、粗製) と、6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (72 mg、0.24 mmol) と、Ti(OiPr)₄ (340 mg、1.20 mmol) との THF (10 mL) 中混合物を、70 °C で 12 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、MeOH (2 mL) を加え、続いて NaBH₃CN (60 mg、0.96 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((4- (2-ヒドロキシエトキシ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (74 mg、50%) を白色固体として得た。

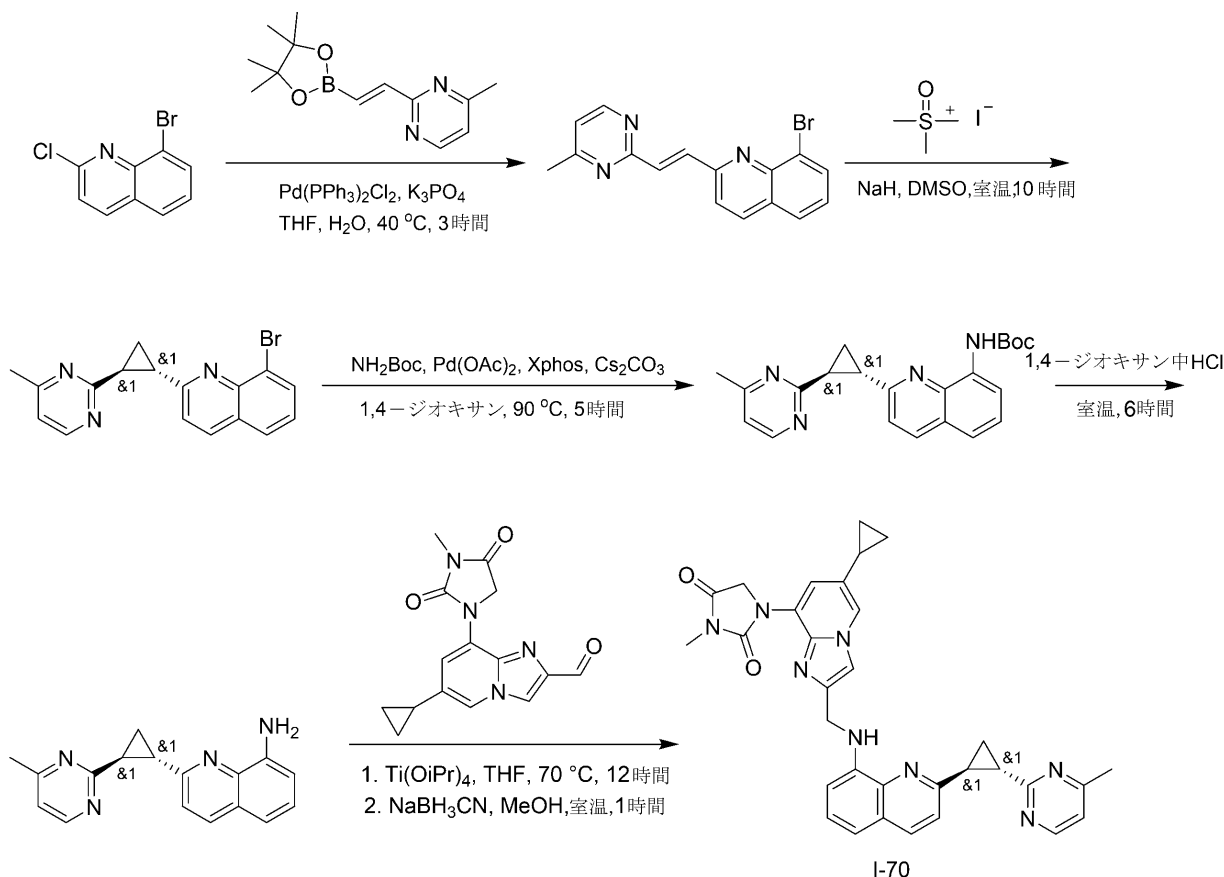
ESI-MS [M + H]⁺: 619.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 3H), 5.03-4.89 (m, 3H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H)。

【0483】

実施例70

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-70)の合成

【化145】



10

20

30

(E)-8-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

8-ブロモ-2-クロロキノリン(484mg、2.0mmol)と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン(492mg、2.0mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(145mg、0.20mmol)と、K₃PO₄(1.3g、6.0mmol)とのTHF/H₂O(10/1、11mL)中混合物を、N₂下にて40℃で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、これを0~10%MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-8-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン(300mg、46%)を薄黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 326.0。

40

【0484】

rac-8-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

NaH(100mg、鉍油中60%、2.5mmol)のDMSO(5mL)撹拌溶液に、トリメチルスルホニウムヨード(552mg、2.5mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を、N₂下にて室温で1時間撹拌した。(E)-8-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン(260mg、0.79mmol)

50

o l) の DMSO (2.0 mL) 溶液を加え、得られた混合物を室温で 10 時間攪拌した。次いで、反応物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (0 ~ 5 % MeOH / DCM で溶出) により精製して、rac-8-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (100 mg、37 %) を薄黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 340.0。

【0485】

rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)カルバメートの合成

rac-8-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (100 mg、0.29 mmol) と、NH₂Boc (68 mg、0.58 mmol) と、Pd(OAc)₂ (7.0 mg、0.029 mmol) と、X-Phos (14 mg、0.029 mmol) と、Cs₂CO₃ (280 mg、0.86 mmol) との 1, 4-ジオキサン (10 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 90 °C で 5 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、DMC / MeOH (10 / 1、20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 5 % MeOH / DCM で溶出する分取 TLC により精製し、rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)カルバメート (67 mg、61 %) を薄黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 377.2。

【0486】

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-アミンの合成

rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)カルバメート (80 mg、0.21 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3.0 mL) 及び HCl (1, 4-ジオキサン中 4 N、3.0 mL、12 mmol) 溶液を、室温で 6 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、これを NaHCO₃ (飽和水溶液、20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 10 % MeOH / DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-アミン (30 mg、52 %) を薄黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 277.1。

【0487】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-アミン (38 mg、0.13 mmol) と、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (36 mg、0.13 mmol) と、Ti(OiPr)₄ (170 mg、0.60 mmol) との THF (5 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 70 °C で 10 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物に MeOH (1 mL)、続いて NaBH₃CN (28 mg、0.45 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (6 % MeOH / DCM で溶出) により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (10 mg、10 %) を薄黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 414.2。

＊) - 2 - (4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(9.4 mg、13%)を薄黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 559.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H)。

10

【0488】

実施例 71 ~ 72

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-71)及びrac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-1-イル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-72)の合成

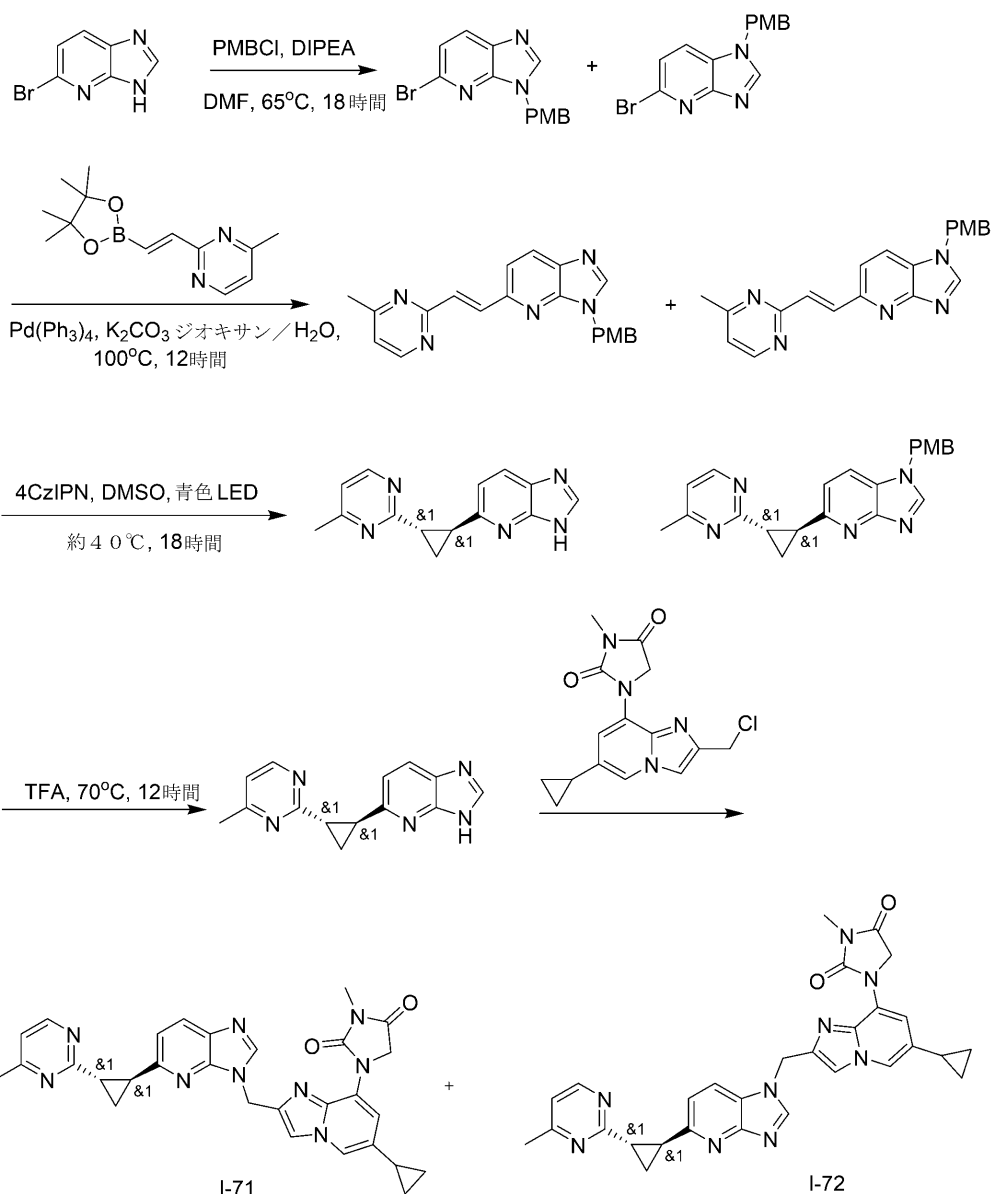
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

20

30

40

50

シベンジル) - 5 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンの合成

5 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンと 5 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (2.5 g、7.9 mmol) との 1, 4 - ジオキサソ / H₂O (50 mL / 10 mL) 溶液に、(E) - 4 - メチル - 2 - (2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ビニル) ピリミジン (2.5 g、10.2 mmol)、K₂CO₃ (3.3 g、23.6 mmol)、及び Pd (PPh₃)₄ (1.4 g、1.2 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下にて 100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH : DCM = 0 ~ 5 %) により精製して、(E) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン及び (E) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (混合物として 2.3 g、収率 82 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 358.2 [0490]

rac - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン及び rac - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンの合成

(E) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン及び (E) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (混合物として 100 mg、0.28 mmol) と、トリエチルアンモニウムビス (カテコラト) ヨードメチルシリケート (205 mg、0.42 mmol) と、4 CzIPN (32 mg、0.04 mmol) との DMSO (6 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 3 回脱気した。次いで、混合物を 1 つの青色 LED の前に置き、40 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (20 mL) によりクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM : MeOH = 15 : 1 で溶出) により精製して、rac - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン及び rac - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (混合物として 84 mg、収率 81 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 372.2 [0491]

rac - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンの合成

rac - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン及び rac - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ((1S*, 2S*) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (混合物として 84 mg、0.23 mmol) の TFA (3 mL) 中混合物を、70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM : MeOH

= 20 : 1で溶出)により精製して、*rac*-5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン (15 mg、収率26%)を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 252.2。

【0492】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン及び*rac*-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-1-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

10

1-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (29 mg、0.09 mmol)とK₂CO₃ (41 mg、0.30 mmol)とのDMF (1 mL)中混合物に、DMF (2 mL)中の3-(4-メトキシベンジル)-5-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン (15 mg、0.06 mmol)を加えた。混合物を70℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL)でクエンチし、EtOAc (30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM: MeOH=20:1で溶出)により精製して、*rac*-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (12 mg、収率38%)及び*rac*-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-1-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (6 mg、収率19%)を白色固体として得た。

20

【0493】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-3*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (実施例71、I-71)

30

ESI-MS [M + H]⁺: 534.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 2H)。

40

【0494】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1*H*-イミダゾ [4, 5-*b*]ピリジン-1-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (実施例72、I-72)

ESI-MS [M + H]⁺: 534.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81

50

(s, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.73 – 2.68 (m, 1H), 2.67 – 2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.64 – 0.60 (m, 2H)。

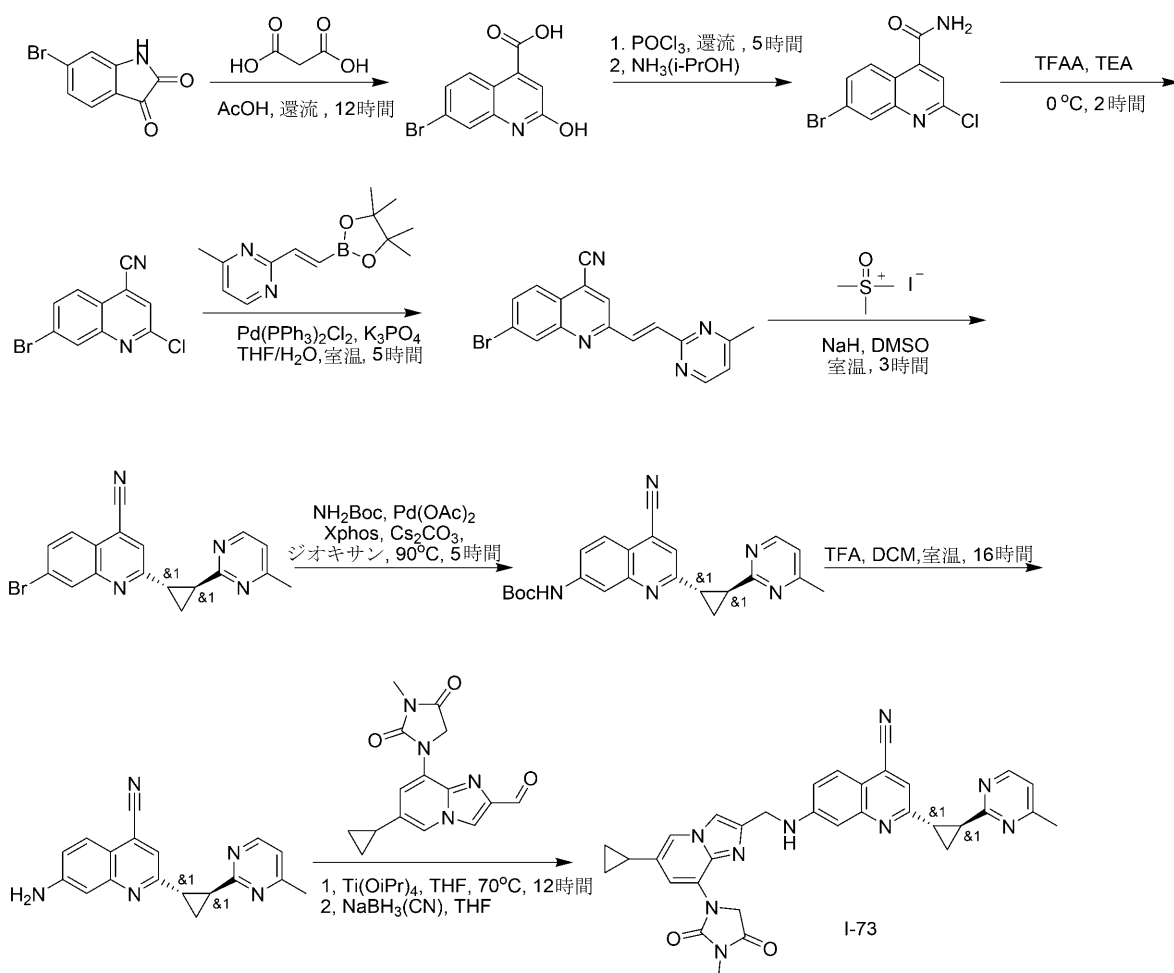
【0495】

実施例 73

rac-7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル (I-73) の合成

10

【化147】



20

30

40

7-ブロモ-2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸の合成

6-ブロモイサチン (22.6 g、100 mmol) とマロン酸 (52 g、500 mmol) との AcOH (300 mL) 中混合物を、12 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (1 L) に注ぎ入れた。混合物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄して、褐色固体を得た。固体を攪拌し、NaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) 中で加熱し、ほぼ透明な溶液を得て、不溶性物質を濾去した。濾液を収集し、濃 HCl で pH = 1 に酸性化させ、固体が形成されこれを濾過し、濾過ケーキを水 (100 mL × 3) で洗浄し、真空中で乾燥させ、7-ブロモ-2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 (20 g、75%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 267.9。

【0496】

50

7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボキサミドの合成

7-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-キノリンカルボン酸 (20 g、75 mmol) の POCl_3 (50 mL) 溶液を、5 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、黒色固体を得て、これを NH_3 の $i\text{-PrOH}$ 溶液 (300 mL、2 M) に 0°C で少しずつ加えた。得られた混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim5\%$) により精製して、7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボキサミド (10 g、47%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 286.9。

【0497】

7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボニトリルの合成

7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボキサミド (10 g、35 mmol) と TEA (20 mL) との THF (100 mL) 中混合物に、TFAA (10 mL) を 0°C で加え、得られた混合物を 0°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液、200 mL) でクエンチし、EtOAc ($3\times 100\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim2\%$) により精製し、7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボニトリル (6 g、64%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 268.9。

【0498】

3-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノキサリン-6-アミンの合成

7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボニトリル (4.0 g、15 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (3.3 g、13.4 mmol) と、 K_3PO_4 (8.5 g、40.2 mmol) との THF/ H_2O (100/10 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (470 mg、0.67 mmol) を加えた。混合物を N_2 下にて室温で 5 時間撹拌した。混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れ、EtOAc ($200\text{ mL}\times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim2\%$) により精製し、(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-4-カルボニトリル (2.5 g、53%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 351.0。

【0499】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリルの合成

NaH (860 mg、鉱油中 60%、21.5 mmol) の DMSO (12 mL) 撹拌溶液に、トリメチルスルホニウムヨード (4.7 g、21.5 mmol) を 0°C で少しずつ加え、得られた混合物を N_2 下にて室温で 1 時間撹拌した。(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-4-カルボニトリル (1.5 g、4.3 mmol) の DMSO (8 mL) 溶液を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc ($3\times 100\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim2\%$) により精製し、rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル (200 mg、13%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 365.0

【0500】

rac-tert-ブチル(4-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

10

20

30

40

50

rac-7-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル(120mg、0.33mmol)と、BocNH₂(77mg、0.66mmol)と、Xphos(33mg、0.07mmol)と、Cs₂CO₃(323mg、0.99mmol)との1,4-ジオキサン(15mL)攪拌溶液に、Pd(OAc)₂(11mg、0.05mmol)を加えた。次いで、反応物をN₂下にて90℃で5時間攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、30mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~2%)により精製して、rac-tert-ブチル(4-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(80mg、61%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 402.2。

10

【0501】

rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリルの合成

rac-tert-ブチル(4-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(80mg、0.2mol)のDCM(10mL)中反応混合物に、TFA(1mL)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をNaHCO₃(飽和水溶液、30mL)でクエンチし、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: MeOH/DCM=1/20)により精製して、rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル(40mg、67%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 302.2。

20

【0502】

rac-7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリルの合成

30

rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル(40mg、0.13mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(43mg、0.14mol)とのTHF(10mL)中反応混合物に、Ti(Oi-Pr)₄(185mg、0.65mmol)を加えた。得られた溶液を70℃で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、MeOH(1mL)及びNaBH₃CN(25mg、0.39mmol)を加え、混合物を室温で更に1時間攪拌した。反応物を水(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=40/1)により精製し、rac-7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボニトリル(15mg、20%)を黄色固体として得た。

40

ESI-MS [M+H]⁺: 584.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.52 (d, J =

50

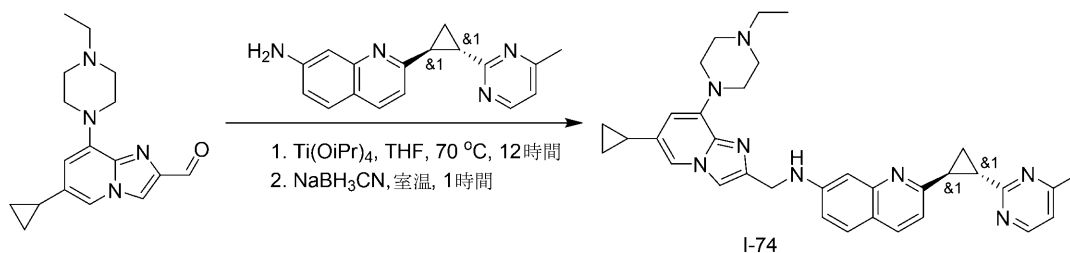
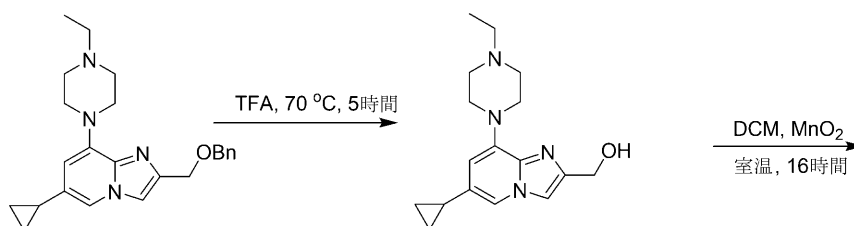
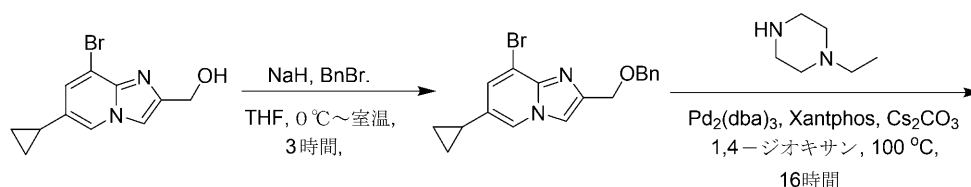
5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.66 – 0.62 (m, 2H)。

【0503】

実施例74

rac-N-((6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(I-74)の合成

【化148】



2-((ベンジルオキシ)メチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(500mg、1.88mmol)のTHF(10mL)溶液に、NaH(鉱油中60%、150mg、3.76mmol)を0℃で加えた。反応混合物をN₂下にて0℃で1時間攪拌し、次いで(ブロモメチル)ベンゼン(320mg、1.88mmol)のTHF(5mL)溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:PE/EtOAc=5/1)により精製して、2-((ベンジルオキシ)メチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(500mg、75%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 357.2。

【0504】

2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

2-((ベンジルオキシ)メチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,

10

20

30

40

50

2-a] ピリジン (200 mg、0.56 mmol) と、1-エチルピペラジン (205 mg、1.8 mmol) と、 Cs_2CO_3 (456 mg、1.4 mmol) との1, 4-ジオキサン (10 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42 mg、0.046 mmol) 及び Xantphos (53 mg、0.092 mmol) を加えた。得られた混合物を N_2 下にて 100°C で16時間攪拌した。反応混合物を *Celite* (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製し、2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (130 mg、59%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 391.2。

10

【0505】

(6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノールの合成

2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (120 mg、0.31 mmol) の TFA (5.0 mL) 溶液を、 N_2 下にて 70°C で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを NaHCO_3 (飽和水溶液、30 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~10% MeOH/DCM で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製し、(6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノール (70 mg、75%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 301.2。

20

【0506】

6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

(6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノール (70 mg、0.23 mmol) と MnO_2 (200 mg、2.3 mmol) との DCM (10 mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を *Celite* (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製し、6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (55 mg、80%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299.2。

30

【0507】

rac-N-((6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (60 mg、0.20 mmol) と、rac-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (55 mg、0.20 mmol) と、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (280 mg、0.99 mmol) との THF (10 mL) 中混合物を、 N_2 下にて 70°C で12時間攪拌した。 0°C に冷却した後、混合物に MeOH (2.0 mL)、続いて NaBH_3CN (38 mg、0.60 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で更に1時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-N-((6-シクロプロピル-8-(4-エチルピペラジン-1-イル

40

50

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -2- ((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-アミン (18 mg、16%) を黄色固体として得た。

ESI-MS $[M+H]^+$: 559.2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.41 (s, 5H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 - 0.80 (m, 2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H)。

【0508】

実施例 75

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-75) の合成

10

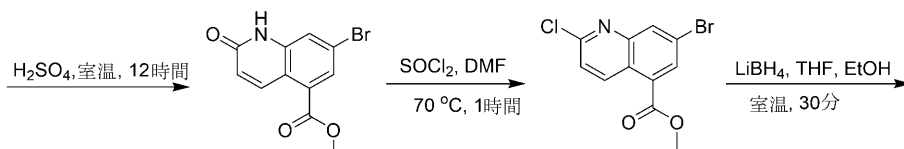
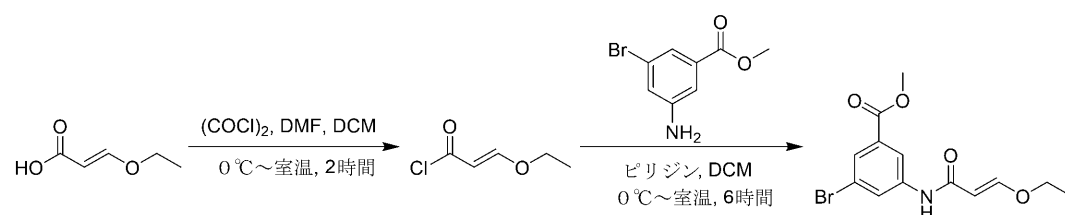
20

30

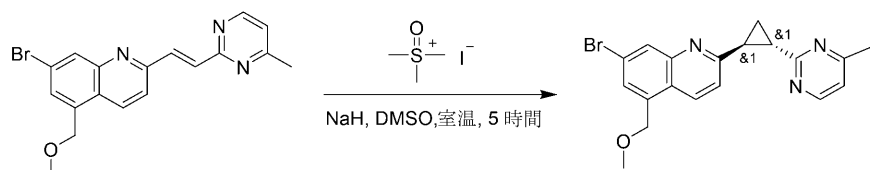
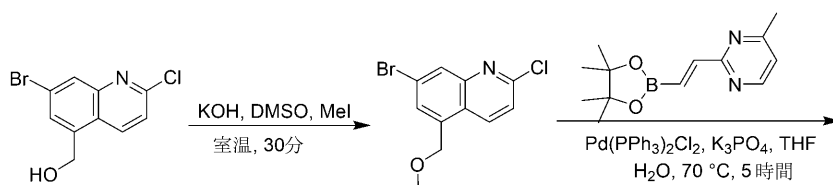
40

50

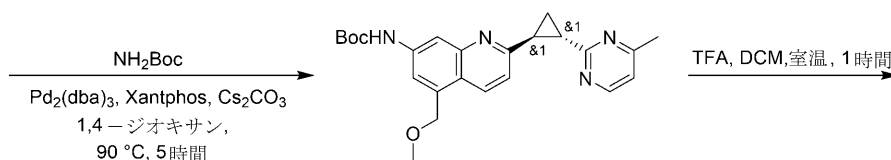
【化 1 4 9】



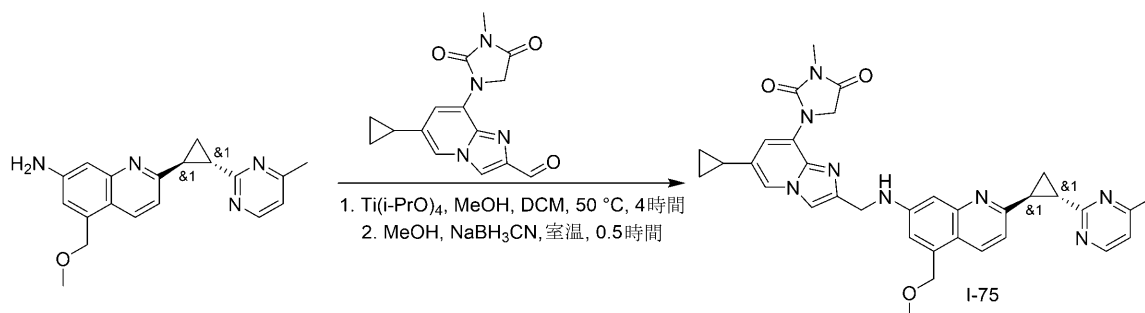
10



20



30



(E) - 3 - エトキシアクリロイルクロリドの合成

(E) - 3 - エトキシアクリル酸 (6.1 g、52 mmol) の DCM (60 mL) 攪拌溶液に、(COCl)₂ (8.6 g、68 mmol) 及び DMF (0.10 mL) を 0 °C でゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、真空中で乾燥させて、(E) - 3 - エトキシアクリロイルクロリド (7.0 g、定量的) を薄褐色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 131.1 (MeOH 中)。

40

【0509】

メチル (E) - 3 - ブロモ - 5 - (3 - エトキシアクリルアミド) ベンゾアートの合成
メチル 3 - アミノ - 5 - ブロモベンゾアート (6.0 g、26 mmol) の DCM / ピリジン (10 / 1、60 mL) 攪拌溶液に、(E) - 3 - エトキシアクリロイルクロリド (7.0 g、52 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を 0 °C でゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で 10 時間攪拌した。反応物を水 (80 mL) でクエンチし、次いで真空中

50

で濃縮して揮発物を除去した。残存する残渣にHCl (H₂O中3N、10mL)を加え、更に10分間攪拌し、次いでEtOAc (100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃ (飽和水溶液、100mL×2)及びブライン (100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを5～20% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル(E)-3-ブロモ-5-(3-エトキシアクリルアミド)ベンゾアート (6.2g、73%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 328.0。

【0510】

メチル7-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレートの合成

メチル(E)-3-ブロモ-5-(3-エトキシアクリルアミド)ベンゾアート (6.2g、19mmol)の濃H₂SO₄ (30mL)溶液を、室温で12時間攪拌した。反応混合物を氷水 (300mL)に注ぎ入れ沈殿物を得て、これを濾過により単離し、EtOAc (100mL)でトリチュレートした。濾過ケーキを真空中で乾燥させて、メチル7-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレート (5.3g、定量的)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 282.0。

【0511】

メチル7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキシレートの合成

メチル7-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-カルボキシレート (2.5g、8.9mmol)とDMF (0.78g、11mmol)とのSOCl₂ (20mL)中混合物を、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を水 (100mL)で希釈し、EtOAc (100mL×2)で抽出し、ブライン (100mL×1)で洗浄して、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0～10% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキシレート (1.9g、71%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 300.0。

【0512】

(7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-イル)メタノールの合成

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキシレート (1.9g、6.3mmol)のTHF (60mL)及びEtOH (5.0mL)攪拌溶液に、LiBH₄ (0.27g、13mmol)を0℃で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、20mL)でクエンチし、次いでEtOAc (50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (80mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、(7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-イル)メタノール (1.7g、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 271.9。

【0513】

7-ブロモ-2-クロロ-5-(メトキシメチル)キノリンの合成

(7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-イル)メタノール (1.7g、6.3mmol)のDMSO (30mL)攪拌溶液に、KOH (1.1g、19mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、MeI (4.4g、31mmol)を滴加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。水 (150mL)を加え、EtOAc (100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0～10% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-ブロモ-2-クロロ-5-(メトキシメチル)キノリン (1.5g、83%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 286.0。

【0514】

(E)-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-(2-(4-メチルピリミジン-

10

20

30

40

50

2-イル) ビニル) キノリンの合成

7-ブロモ-2-クロロ-5-(メトキシメチル) キノリン (1.5 g、5.2 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ビニル) ピリミジン (1.8 g、7.2 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.38 g、0.52 mmol) と、K₃PO₄ (3.2 g、15 mmol) との THF (30 mL) 及び H₂O (3.0 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 70 °C で 10 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を加え、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 10 ~ 30 % EtOAc / PE で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル) ビニル) キノリン (1.3 g、68 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 370.1。

10

【0515】

rac-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリンの合成

NaH (0.40 g、鉱油中 60 %、10 mmol) の DMSO (15 mL) 攪拌懸濁液に、トリメチルスルホキソニウムヨード (2.2 g、10 mmol) を少しずつ加えた。混合物を、透明溶液が得られるまで室温で 1 時間攪拌した。次いで、(E)-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル) ビニル) キノリン (1.2 g、3.3 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) に注ぎ入れ、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL × 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 0 ~ 20 % EtOAc / PE で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン (0.45 g、35 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 384.1。

20

【0516】

rac-tert-ブチル (5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメートの合成

rac-7-ブロモ-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン (0.46 g、1.2 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (0.27 g、2.3 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (0.11 g、0.12 mmol) と、Xantphos (0.13 g、0.23 mmol) と、Cs₂CO₃ (1.1 g、3.5 mmol) との 1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 90 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM / MeOH (10 / 1、50 mL) で希釈し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 0 ~ 20 % EtOAc / PE で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-tert-ブチル (5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (0.35 g、70 %) を黄色シロップ状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 421.2。

30

40

【0517】

rac-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル (5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (0.31 g、0.74 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌溶液に、TFA (2 m

50

L)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して揮発物を除去した。残渣を水(30 mL)で希釈し、得られた混合物のpHをNaHCO₃(飽和水溶液、10 mL)で9~10に調整し、次いでEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~50% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(0.20 g、84%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 321.2。

【0518】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(81 mg、0.25 mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(77 mg、0.26 mmol)とのMeOH(5.0 mL)及びDCM(5.0 mL)攪拌溶液に、Ti(i-PrO)₄(0.36 g、1.3 mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で4時間攪拌し、次いで室温に冷却した。NaBH₃CN(80 mg、1.27 mmol)を少しずつ加え、室温で更に0.5時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~50% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(0.11 g、73%)を黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 603.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 2H)。

【0519】

実施例76

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-76)の合成

10

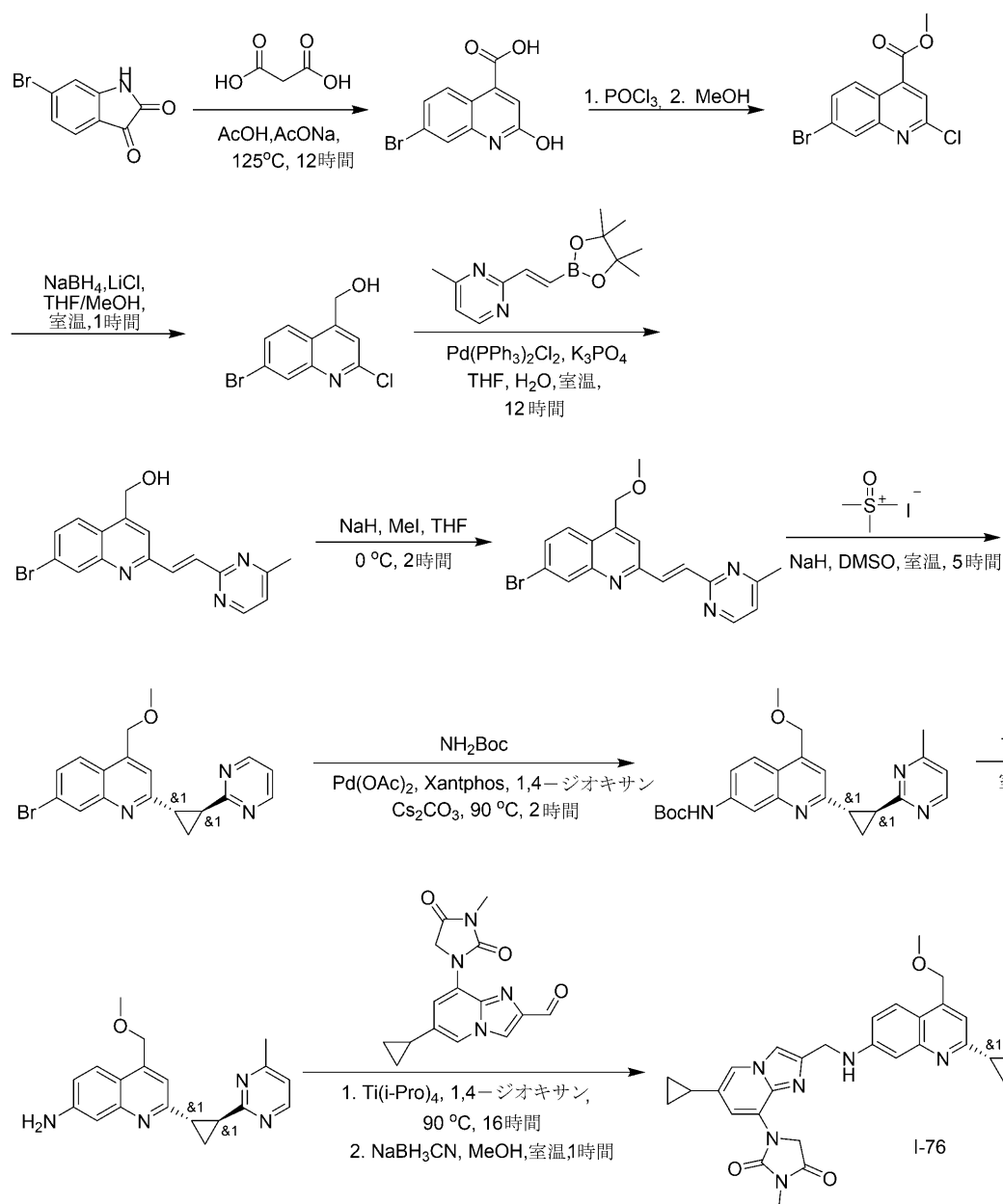
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

20

30

40

50

ー（溶出：PE／EA＝4：1）により精製して、生成物メチル7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボキシレート（4.5 g、2工程で60％）。

ESI-MS [M + H]⁺: 301.1

【0521】

（7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-イル）メタノールの合成

メチル7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-カルボキシレート（4.5 g、15 mmol）とLiCl（630 mg、15 mmol）とのTHF／MeOH（60 mL／20 mL）中混合物に、NaBH₄（1.14 g、30 mmol）を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をHCl（1 M水溶液）でpH 7に調整した。混合物をEtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（溶出：PE／EA＝3：1）で精製して、生成物（7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-イル）メタノールを黄色固体として得た（3.06 g、75％）。ESI-MS [M + H]⁺: 273.2

10

【0522】

（E）-（7-ブロモ-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン-4-イル）メタノールの合成

（7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-イル）メタノール（2.6 g、9.7 mmol）と、（E）-4-メチル-2-（2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ビニル）ピリミジン（2.0 g、8.1 mmol）と、PdCl₂（PPh₃）（0.60 g、0.81 mmol）と、K₃PO₄（5.1 g、24 mmol）とのTHF／H₂O（3／1、33 mL）溶液を、室温で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを50％PE／EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、（E）-（7-ブロモ-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン-4-イル）メタノール（0.84 g、29％）を黄色固体として得た。

20

ESI-MS [M + H]⁺: 356.2

【0523】

（E）-7-ブロモ-4-（メトキシメチル）-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリンの合成

（E）-（7-ブロモ-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン-4-イル）メタノール（0.84 g、2.4 mmol）のTHF（20 mL）溶液に、NaH（0.10 g、鉱油中60％、2.5 mmol）を0℃で加えた。室温で1時間攪拌した後、MeI（1.7 g、12 mmol）をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で更に1時間攪拌した。反応物をH₂O（30 mL）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを50％PE／EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、（E）-7-ブロモ-4-（メトキシメチル）-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン（0.49 g、55％）を黄色固体として得た。

30

40

ESI-MS [M + H]⁺: 370.1

【0524】

rac-7-ブロモ-4-（メトキシメチル）-2-（（1S*,2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリンの合成

トリメチルスルホニウムヨード（0.86 g、3.9 mmol）とNaH（0.16 g、鉱油中60％、3.9 mmol）とのDMSO（10 mL）中混合物を、室温で1時間攪拌した。（E）-7-ブロモ-4-（メトキシメチル）-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン（0.49 g、1.3 mmol）のDMSO（3.0 mL）溶液を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、反応物をH₂O（50 mL）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層

50

をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 30% PE/EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-7-ブromo-4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (0.18 g、36%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 384.1 [0525]

rac-tert-ブチル (4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (0.18 g、0.47 mmol) と、 NH_2Boc (82 mg、0.71 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (21 mg、0.094 mmol) と、Xantphos (54 mg、0.094 mmol) とのジオキサン (15 mL) 中混合物を、90°C で 2 時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 30% PE/EtOAc で溶出する分取 TLC により精製して、rac-tert-ブチル (4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (0.13 g、66%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 421.2

10

20

rac-4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル (4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (0.13 g、0.31 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (1.0 mL) を加えた。室温で 12 時間撹拌した後、得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を NH_3 (MeOH 中 7 N、5 mL) に溶解させた。次いで、混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 0~10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (88 mg、88%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 321.2

30

[0527]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (88 mg、0.28 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (83 mg、0.28 mmol) とのジオキサン (10 mL) 中混合物に、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.39 g、1.4 mmol) を加えた。得られた混合物を 90°C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物に MeOH (2 mL) 及び NaBH_3CN (52 mg、0.83 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で更に 1 時間撹拌した。次いで、反応物を H_2O (30 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 HPLC により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(メトキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (35 mg

40

50

、21%)を黄色固体として得た。

ESI-MS $[M+H]^+$: 603.3, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 0.96 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H)。

10

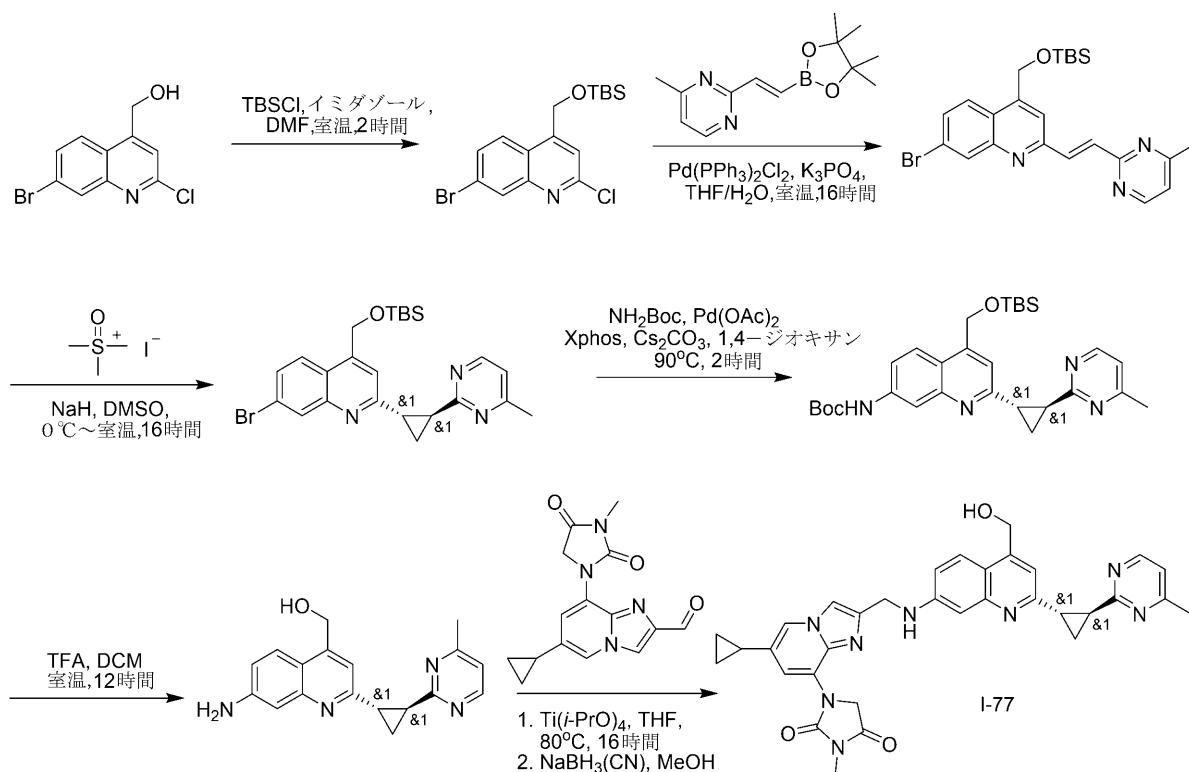
【0528】

実施例 77

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ヒドロキシメチル)-2-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-77)の合成

【化151】

20



30

40

7-ブロモ-4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-クロロキノリンの合成

(7-ブロモ-2-クロロキノリン-4-イル)メタノール(3.0g、11.0mmol)のDMF(50mL)溶液に、TBSCl(4.14g、16.5mmol)及びイミダゾール(1.5g、11.0mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水(100mL)を加え、混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:PE/EA=10/1)により精製して、7-ブロモ-4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-クロロキノリン(3.15g、74%)を白

50

色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 387.2

【0529】

(E)-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((2-(4-methylpyrimidin-2-yl)vinyl)quinoline)の合成

7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-クロロキノリン (2.56 g、6.6 mmol) の THF/H₂O (50 mL/5 mL) 溶液に、(E)-4-methyl-2-((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-joxasporan-2-yl)vinyl)pyrimidin) (1.49 g、6.04 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (423 mg、0.6 mmol)、及び K₃PO₄ (3.84 g、18.1 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて室温で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を加え、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 50/1) により精製して、(E)-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((2-(4-methylpyrimidin-2-yl)vinyl)quinoline) (2.5 g、88%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 472.1

10

【0530】

rac-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline)の合成

トリメチルスルホキソニウムヨード (2.34 g、10.6 mmol) の DMSO (30 mL) 溶液に、NaH (340 mg、鉢油中 60%、8.5 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、(E)-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((2-(4-methylpyrimidin-2-yl)vinyl)quinoline) (1.0 g、2.12 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 80/1) により精製して、rac-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline) (150 mg、15%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 486.2。

20

30

【0531】

rac-(4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline-7-yl)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline) (130 mg、0.27 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、NH₂Boc (47 mg、0.40 mmol)、Pd(OAc)₂ (13 mg、0.053 mmol)、Xphos (26 mg、0.053 mmol)、及び Cs₂CO₃ (263 mg、0.81 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて 90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: PE/EA = 2/1) により精製し、rac-(4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline-7-yl)カルバメート (100 mg、71%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 521.2。

40

【0532】

rac-(7-amino-2-((1S*, 2S*)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)shiklopropyl)quinoline-4-yl)methanol)の合成

50

rac-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(100mg、0.19mmol)のDCM(5mL)溶液に、TFA(0.5mL)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。NH₃(MeOH中7M=、5mL)を加えることにより、混合物のpHを8に調整した。混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-(7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)メタノール(52mg、90%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 307.1

10

[0533]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ヒドロキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-(7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)メタノール(52mg、0.17mmol)のTHF(6mL)溶液に、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(51mg、0.17mmol)及びTi(i-PrO)₄(241mg、0.85mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、MeOH(2mL)とNaBH₃CN(32mg、0.509mmol)との混合物を加えた。次いで、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(ヒドロキシメチル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(15mg、15%)を黄色固体として得た。

20

30

ESI-MS [M+H]⁺: 589.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.69 - 0.57 (m, 2H)。

40

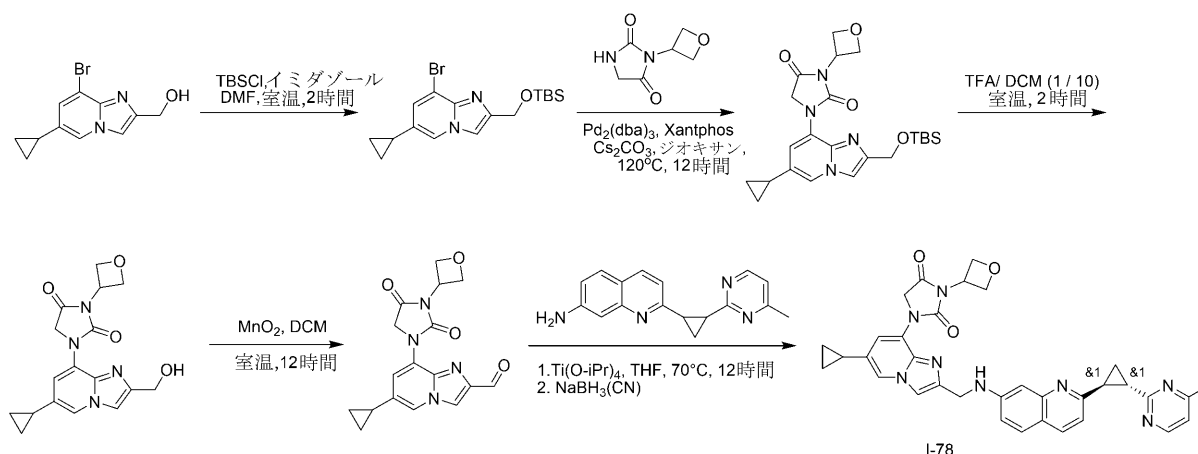
[0534]

実施例 78

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-78)の合成

50

【化 1 5 2】



10

20

30

40

50

8-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(2 g、7.5 mmol)とイミダゾール(1.53 g、22.5 mmol)とのDMF(20 mL)中混合物に、TBSCl(1.7 g、22.5 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。水(100 mL)を加え、反応物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=0~5%)により精製し、8-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.8 g、収率63%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 381.2。

【0535】

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

8-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(600 mg、1.57 mmol)と、3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(734 mg、4.71 mmol)との1,4-ジオキサン(10 mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(137 mg、0.15 mmol)、xantphos(173 mg、0.30 mmol)、Cs₂CO₃(1.54 g、4.72 mmol)を、120°Cで12時間かけて加えた。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、100 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=DCM/MeOH=0~5%)により精製して、1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(400 mg、収率56%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 457.2。

【0536】

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(280 mg、0.61 mmol)のDCM(10 mL)溶液にTFA(1 mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をNaHC

O₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (200 mg、95%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 343.2。

【0537】

6-シクロプロピル-8-(3-(オキセタン-3-イル)-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (200 mg、0.53 mmol) と MnO₂ (452 mg、5.3 mmol) との DCM (5 mL) 中混合物を、室温で12時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE = 0~30%) により精製して、6-シクロプロピル-8-(3-(オキセタン-3-イル)-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (100 mg、55%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 341.2。

【0538】

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

6-シクロプロピル-8-(3-(オキセタン-3-イル)-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (50 mg、0.15 mmol) と rac-2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (72.0 mg、0.24 mmol) との THF (5 mL) 中混合物に、Ti(O-iPr)₄ (71 mg、0.25 mmol) を加え、得られた混合物を 70 °C で12時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、NaBH₃CN (30 mg、0.45 mmol) 及び MeOH (2 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-(オキセタン-3-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (25 mg、28%) を黄色油状物として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 601.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.11 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.73 - 4.70 (m, 2H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H), 0.66 - 0.

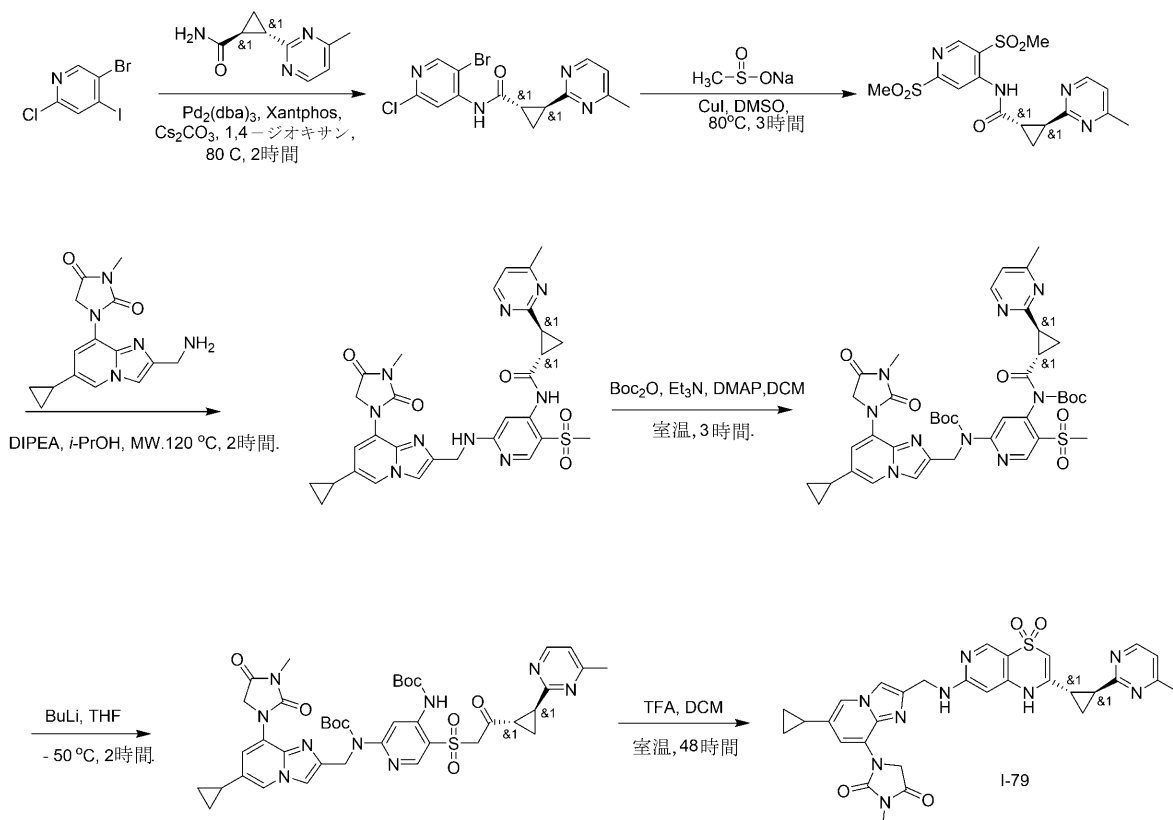
6 2 (m, 2 H)。

【0539】

実施例 79

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4,4-ジオキシド-1*H*-ピリド[3,4-*b*][1,4]チアジン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-79) の合成

【化153】



rac-(1*S**, 2*S**)-N-(5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

5-ブromo-2-クロロ-4-ヨードピリジン (1 g、3.15 mmol) と、rac-(1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド ((1*S*, 2*S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)と同様の方法で調製 (558 mg、3.15 mmol) と、Cs₂CO₃ (2.05 g、6.3 mmol) との1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (577 mg、0.63 mmol) 及びXantphos (365 mg、0.63 mmol) を加え、反応混合物をN₂下にて80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いでCelite (登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 3/1) により精製して、rac-(1*S**, 2*S**)-N-(5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (800 mg、69%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 367.2。

【0540】

rac-(1S*, 2S*)-N-(2, 5-ビス(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(600 mg、1.63 mmol)と、メタンスルフィン酸ナトリウム塩(502 mg、4.92 mmol)とのDMSO(10 mL)中混合物に、CuI(935 mg、4.92 mmol)を加えた。混合物をN₂下にて80℃で3時間攪拌した。水(50 mL)を加え、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: PE/EtOAc=1/1)により精製して、rac-(1S*, 2S*)-N-(2, 5-ビス(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(300 mg、45%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 411.1。

【0541】

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-(6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(2, 5-ビス(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(300 mg、0.73 mmol)と、1-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(284 mg、0.95 mmol)と、DIPEA(283 mg、2.19 mmol)とのi-PrOH(5 mL)中混合物を、密閉チューブ内にて攪拌した。N₂で1分間脱気した後、反応物をマイクロ波反応器内にて120℃で2時間照射し、反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-(1S*, 2S*)-N-(2-(6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(250 mg、54%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 630.2。

【0542】

rac-tert-ブチル(4-(1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-(6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-(6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(150 mg、0.24 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(366 mg、1.68 mmol)、DMAP(59 mg、0.48 mmol)、及びTEA(97 mg、0.96 mmol)を加えた。混合物をN₂下にて室温で3時間攪拌した。反応物を水(30 mL)でクエンチし、DCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=20/1)により精製して、rac-tert-ブチル(4-(1S*, 2S*)-N-(tert-ブトキシカルボニル)

－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロパン－1－カルボキサミド）－5－（メチルスルホニル）ピリジン－2－イル）（（6－シクロプロピル－8－（3－メチル－2，4－ジオキソイミダゾリジン－1－イル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－2－イル）メチル）カルバメート（150 mg、75 %）を白色固体として得た。ESI－MS [M + H]⁺：830.3。

【0543】

rac－tert－ブチル（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－5－（（2－（（1S＊，2S＊）－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロピル）－2－オキソエチル）スルホニル）ピリジン－2－イル）（（6－シクロプロピル－8－（3－メチル－2，4－ジオキソイミダゾリジン－1－イル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－2－イル）メチル）カルバメートの合成

rac－tert－ブチル（4－（（1S＊，2S＊）－N－（tert－ブトキシカルボニル）－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロパン－1－カルボキサミド）－5－（メチルスルホニル）ピリジン－2－イル）（（6－シクロプロピル－8－（3－メチル－2，4－ジオキソイミダゾリジン－1－イル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－2－イル）メチル）カルバメート（120 mg、0.14 mmol）のTHF（5 mL）溶液に、n－BuLi（0.3 mL、0.72 mmol、THF中2.4 M）をN₂下にて－50℃で滴加した。混合物をN₂下にて－50℃で2時間攪拌した。混合物をNH₄Cl（飽和水溶液、20 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC（溶離液：DCM／MeOH＝10／1）により精製して、rac－tert－ブチル（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－5－（（2－（（1S＊，2S＊）－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロピル）－2－オキソエチル）スルホニル）ピリジン－2－イル）（（6－シクロプロピル－8－（3－メチル－2，4－ジオキソイミダゾリジン－1－イル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－2－イル）メチル）カルバメート（50 mg、42 %）を白色固体として得た。ESI－MS [M + H]⁺：830.2

【0544】

rac－1－（6－シクロプロピル－2－（（（2－（（1S＊，2S＊）－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロピル）－4，4－ジオキシド－1H－ピリド [3，4－b] [1，4] チアジン－7－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－8－イル）－3－メチルイミダゾリジン－2，4－ジオンの合成

tert－ブチル（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－5－（（2－（2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロピル）－2－オキソエチル）スルホニル）ピリジン－2－イル）（（6－シクロプロピル－8－（3－メチル－2，4－ジオキソイミダゾリジン－1－イル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－2－イル）メチル）カルバメート（40 mg、0.048 mmol）のDCM（5 mL）中混合物に、TFA（1 mL）を加えた。混合物をN₂下にて室温で48時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃（飽和水溶液、20 mL）で中和し、DCM（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液：DCM／MeOH＝10／1）により精製して、rac－1－（6－シクロプロピル－2－（（（2－（（1S＊，2S＊）－2－（4－メチルピリミジン－2－イル）シクロプロピル）－4，4－ジオキシド－1H－ピリド [3，4－b] [1，4] チアジン－7－イル）アミノ）メチル）イミダゾ [1，2－a] ピリジン－8－イル）－3－メチルイミダゾリジン－2，4－ジオン（10 mg、34 %）を白色固体として得た。

ESI－MS [M + H]⁺：612.2，¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 10.50（s，1H），8.53（d，J＝5.1 Hz，1H），8.42（s，1H），8.23（d，J＝1.0 Hz，1H），7.69－7.67（m，2H），7.33（d，J＝1.4 Hz，1H），7.21（

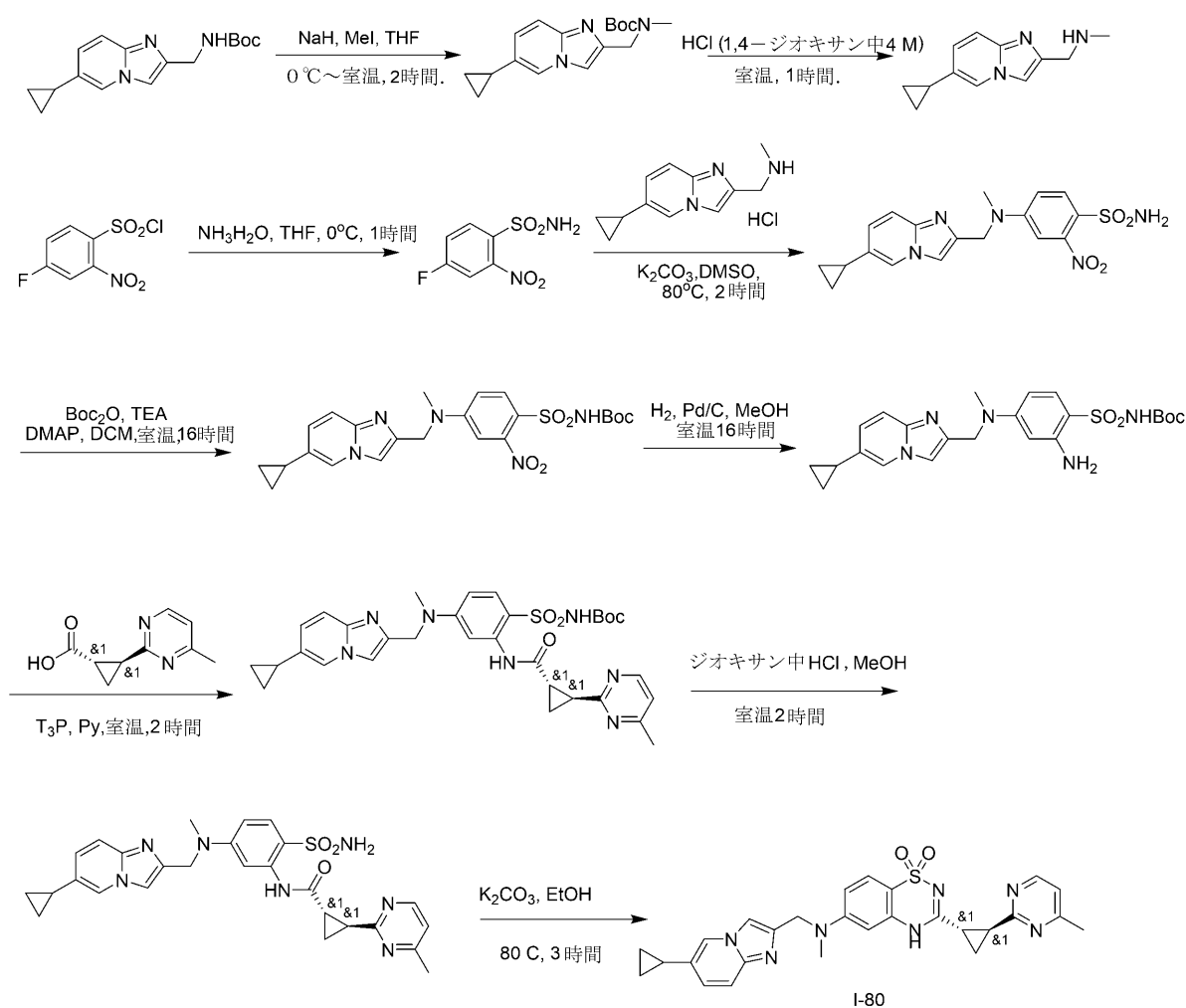
d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.54–2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34–2.29 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.57–1.55 (m, 1H), 0.96–0.91 (m, 2H), 0.68–0.61 (m, 2H)。

【0545】

実施例 80

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキソド(I-80)の合成

【化154】



tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(2.90 g、10.1 mmol)のTHF(30 mL)溶液に、NaH(鉱油中60%、808 mg、20.2 mmol)を0°Cで加えた。反応混合物を N_2 下にて0°Cで0.5時間攪拌し、次いでMeI(1.43 g、10.1 mmol)のTHF(10 mL)溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得

て、これをカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH=40/1）により精製して、tert-ブチル（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）カルバメート（2.7 g、89%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 302.2。

【0546】

1-（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-N-メチルメタンアミンの合成

tert-ブチル（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）カルバメート（2.7 g、9.0 mmol）のHCl（1,4-ジオキサン中4 M溶液、20 mL）中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃（飽和水溶液、60 mL）でクエンチし、DCM（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH=20/1）により精製して、1-（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-N-メチルメタンアミン（1.6 g、88%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 202.2。

【0547】

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（1 g、4.2 mmol）のTHF（10 mL）溶液に、NH₄OH（1 mL、濃）を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（920 mg、定量的）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 221.0。

【0548】

4-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）アミノ）-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（800 mg、3.64 mmol）と、1-（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）-N-メチルメタンアミンヒドロクロリド（949 mg、4 mmol）と、K₂CO₃（1.26 g、9.1 mmol）とのDMSO（10 mL）中混合物を、N₂下にて85℃で2時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次いで水（50 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH=30/1）により精製して、4-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）アミノ）-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（600 mg、41%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 402.1。

【0549】

tert-ブチル（（4-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）アミノ）-2-ニトロフェニル）スルホニル）カルバメートの合成

4-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）アミノ）-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（600 mg、1.5 mmol）のDCM（15 mL）溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル（562 mg、2.58 mmol）、DMAP（315 mg、2.58 mmol）、及びTEA（391 mg、3.87 mmol）を加えた。混合物をN₂下にて室温で16時間攪拌した。水（30 mL）を加え、混合物をDCM（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH=30/1）により精製して、tert-ブチル（4-（N-（tert-ブトキシカルボニル）スルファモイル）-3-ニトロフェニル）（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（メチル）カルバメートの合成

10

20

30

40

50

ル) カルバメート (300 mg、40%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 502.2。

【0550】

tert-ブチル ((2-アミノ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメートの合成

tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-ニトロフェニル) スルホニル) カルバメート (200 mg、0.4 mmol) の MeOH (5 mL) 中混合物に、Pd/C (50 mg) を加えた。混合物を H₂ 下にて室温で16時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、tert-ブチル ((2-アミノ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメート (100 mg、53%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 472.2。

10

【0551】

rac-tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメートの合成

20

tert-ブチル ((2-アミノ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメート (100 mg、0.21 mmol) と、rac-(1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (38 mg、0.21 mmol) とのピリジン (3 mL) 中混合物に、T₃P (1 g、1.57 mmol、EtOAc 中 50%) を室温で滴加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、rac-tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメート (100 mg、75%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 632.3。

30

【0552】

rac-(1S*, 2S*) -N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

40

rac-tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-((1S*, 2S*) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメート (100 mg、0.16 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M 溶液、2 mL) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、rac-(1S*, 2S*) -N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) -2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (84 mg、定量的) を黄色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 532.2

50

【0553】

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシドの合成

rac-(1S*,2S*)-N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(84mg、0.16mmol)のEtOH(3mL)溶液に、K₂CO₃(110mg、0.8mmol)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、100mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシド(40mg、49%)を白色固体として得た。

10

ESI-MS [M+H]⁺: 514.3. 純度: 96.74 (214 nm), 96.26 (254 nm), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

20

【0554】

実施例81

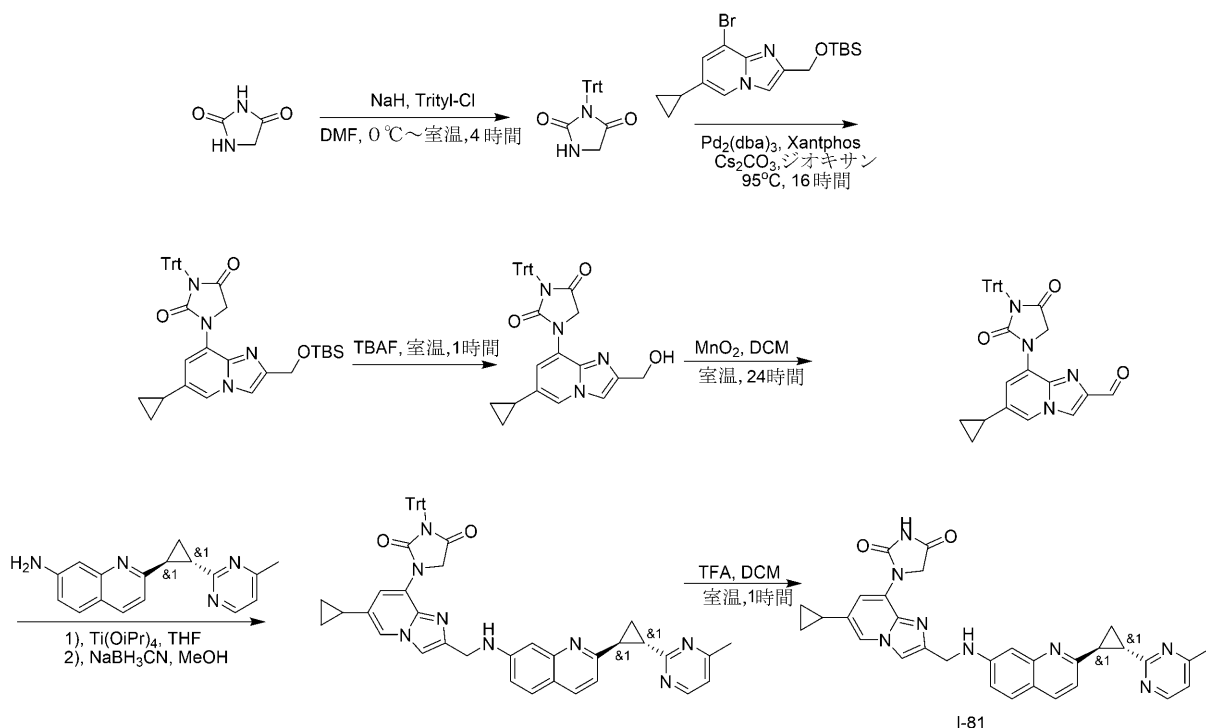
rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-81)の合成

30

40

50

【化 1 5 5】



10

20

3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

イミダゾリジン-2, 4-ジオン (100 mg、1.0 mmol) の DMF (4 mL) 中混合物に、 NaH (60 mg、鋇油中 60% 分散体、1.50 mmol) を N_2 下にて加えた。得られた反応物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで DMF (1 mL) 中の塩化トリチル (418 mg、1.50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{EA} / \text{PE} = 1 / 100 \sim 100 / 1$) により精製して、3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (150 mg、44%) を蒼白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 343.2。

30

【0555】

1-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridine-8-yl)-3-tert-butylimidazo[1,2-a]pyridine-2,4-dione の合成

8-プロモ-2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridine (494 mg、1.3 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液に、3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (890 mg、2.6 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.27 g、3.9 mmol)、 Xantphos (150 mg、0.26 mmol)、及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120 mg、0.13 mmol) を N_2 下にて加えた。得られた混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (10 / 1、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE 0 ~ 20%) により精製して、1-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridine-8-yl)-3-tert-butylimidazo[1,2-a]pyridine-2,4-dione (630 mg、75%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 643.3。

40

50

【0556】

1- (6-シクロプロピル-2- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (630 mg、1.0 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、TBAF (2 mL、2.0 mmol、THF中1 M) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE 0~50%) により精製して、1- (6-シクロプロピル-2- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (270 mg、51%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 529.2。

10

【0557】

6-シクロプロピル-8- (2, 4-ジオキソ-3-トリチルイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

1- (6-シクロプロピル-2- (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (270 mg、0.51 mmol) とMnO₂ (890 mg、10 mmol) とのDCM (10 mL) 中混合物を、室温で24時間攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE 0~30%) により精製して、6-シクロプロピル-8- (2, 4-ジオキソ-3-トリチルイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (190 mg、70%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 527.2

20

【0558】

rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

6-シクロプロピル-8- (2, 4-ジオキソ-3-トリチルイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (190 mg、0.36 mmol) とrac-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-アミン (100 mg、0.36 mmol) とのTHF (20 mL) 中混合物に、Ti(OiPr)₄ (511 mg、1.8 mmol) を窒素下にて室温に加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、MeOH (2 mL)、続いてNaBH₃CN (113 mg、1.8 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH: DCM=0~5%) により精製して、rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-トリチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (230 mg、81%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 787.3。

30

40

【0559】

rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成
rac-1- (6-シクロプロピル-2- ((2- ((1S*, 2S*) -2- (4-

50

ーメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-トリチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(130mg、0.16mmol)のDCM(10mL)中混合物にTFA(2mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、50mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM:MeOH=10:1で溶出)により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(60mg、68%)を黄色固体として得た。

10

ESI-MS [M+H]⁺: 545.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)。

20

【0560】

実施例82

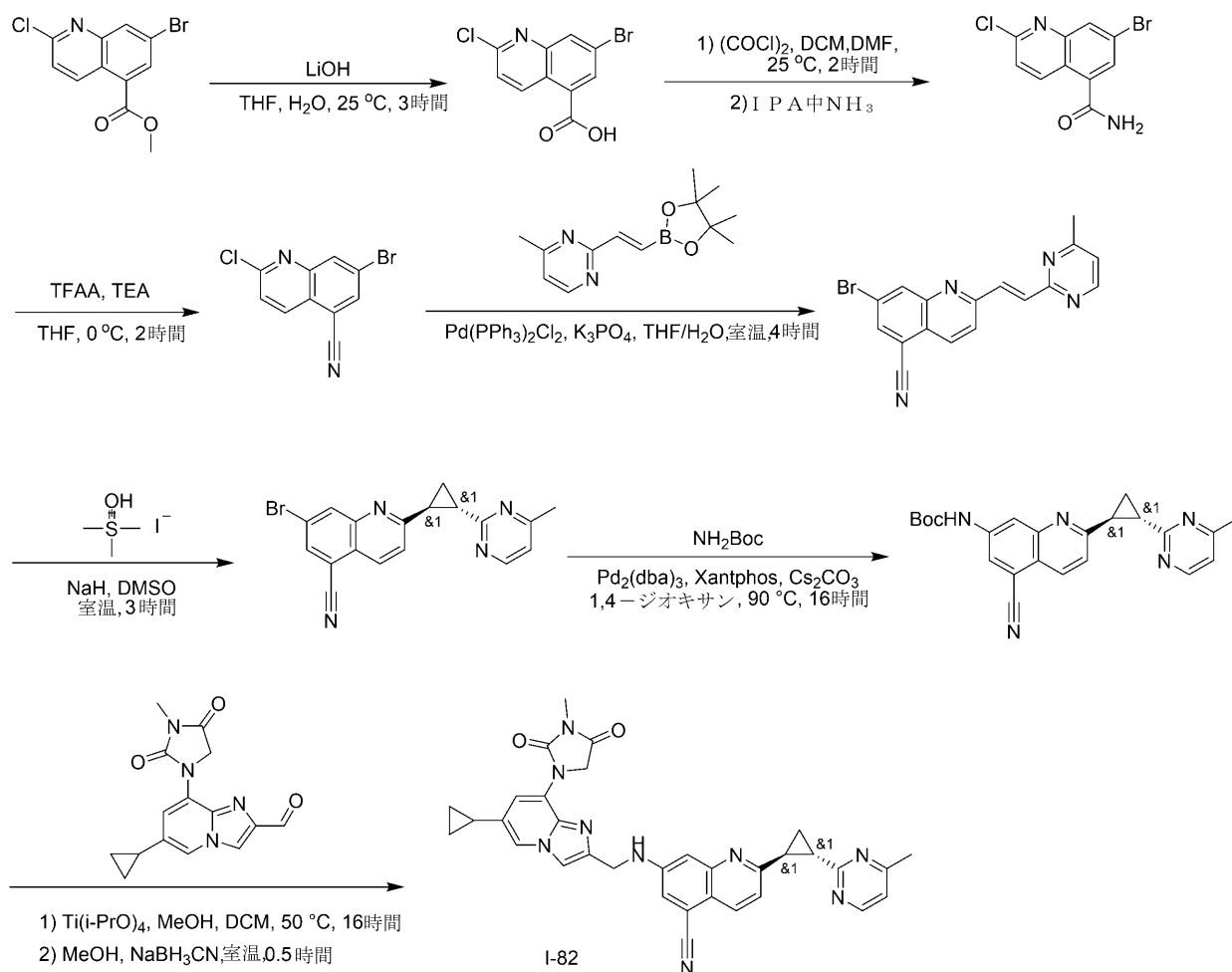
rac-7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル(I-82)の合成

30

40

50

【化 1 5 6】



7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボン酸の合成

メチル7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキシレート (1.8 g、6.0 mmol) と $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.26 g、30.0 mmol) との $\text{THF} / \text{H}_2\text{O}$ (25 mL / 25 mL) 中混合物を、25 °C で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 HCl (水中4 M、10 mL) で酸性化させ、 DCM / MeOH (10 / 1、100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{DCM} / \text{MeOH} = 1 / 1$) により精製して、7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボン酸 (1.5 g、87%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+ : 285.9$ 。

【0561】

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキサミドの合成

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボン酸 (1.5 g、5.3 mmol) と、 $(\text{COCl})_2$ (1.33 g、11.0 mmol) と、DMF (0.1 mL) との DCM (15 mL) 中混合物を、25 °C で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を NH_3 ($i\text{-PrOH}$ 溶液中2 M、20 mL) で中和した。反応混合物を25 °C で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{DCM} / \text{MeOH} = 10 / 1$) により精製して、7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキサミド (1.4 g、92%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+ : 284.9$ 。

【0562】

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボニトリルの合成

17-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボキサミド (1.4 g、4.9 mmol) と、TFAA (3.5 mL) と、TEA (7.2 mL) とのTHF (30 mL) 中混合物を、N₂ 下にて0℃で2時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 2/1) により精製して、7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボニトリル (1.07 g、82%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 266.9。

【0563】

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボニトリルの合成

7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボニトリル (1.07 g、4.0 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (990 mg、4.0 mmol) と、K₃PO₄ (2.56 g、12.1 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (292 mg、0.40 mmol) とのTHF/H₂O (70 mL/10 mL) 中混合物を、N₂ 下にて室温で4時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、反応物をEtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 2/1) により精製して、7-ブロモ-2-クロロキノリン-5-カルボニトリル (800 mg、57%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 351.1

【0564】

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリルの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード (1.24 g、5.63 mmol) のDMSO (20 mL) 懸濁液に、NaH (226 mg、鉱油中60%、5.66 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-カルボニトリル (660 mg、1.88 mmol) のDMSO (5 mL) 溶液を加えた。得られた混合物をN₂ 下にて室温で3時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 2/1) により精製して、rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル (250 mg、36%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 365.1。

【0565】

trac-tert-ブチル(5-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

7rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル (70 mg、0.19 mmol) と、NH₂Boc (34 mg、0.29 mmol) と、Cs₂CO₃ (190 mg、0.58 mmol) との1,4-ジオキサン (5 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (18 mg、0.019 mmol) 及びXantPhos (22 mg、0.038 mmol) を加えた。反応混合物をN₂ 下にて90℃で16時間攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、rac-tert-ブチル(5-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (10 mg、10%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 414.1。

ノリン-7-イル)カルバメート (50 mg、66%)を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 402.2。

【0566】

rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリルの合成

rac-tert-ブチル(5-シアノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (50 mg、0.12 mmol)のDCM (3 mL)溶液に、TFA (1.0 mL)を加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をNH₃ (MeOH中7 M、10 mL)でクエンチし、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH = 20/1)により精製して、rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル (32 mg、85%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 302.2。

10

【0567】

rac-7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリルの合成

rac-7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル (30 mg、0.10 mmol)と、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (30 mg、0.10 mmol)と、Ti(i-PrO)₄ (151 mg、0.53 mmol)とのDCM/MeOH (2 mL/2 mL)中混合物を、N₂下にて50℃で16時間撹拌した。0℃に冷却した後、NaBH₃CN (23 mg、0.37 mmol)を加え、混合物を室温で0.5時間撹拌した。水 (20 mL)を加え、DCM (30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: PE/EtOAc = 1/3)により精製して、rac-7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-カルボニトリル (30 mg、51%)を白色固体として得た。

20

30

ESI-MS [M + H]⁺: 584.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.52 (d, J = 5.1, 1H), 8.26 (d, J = 1.1, 1H), 8.06 (d, J = 8.5, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.3, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J = 1.9, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

40

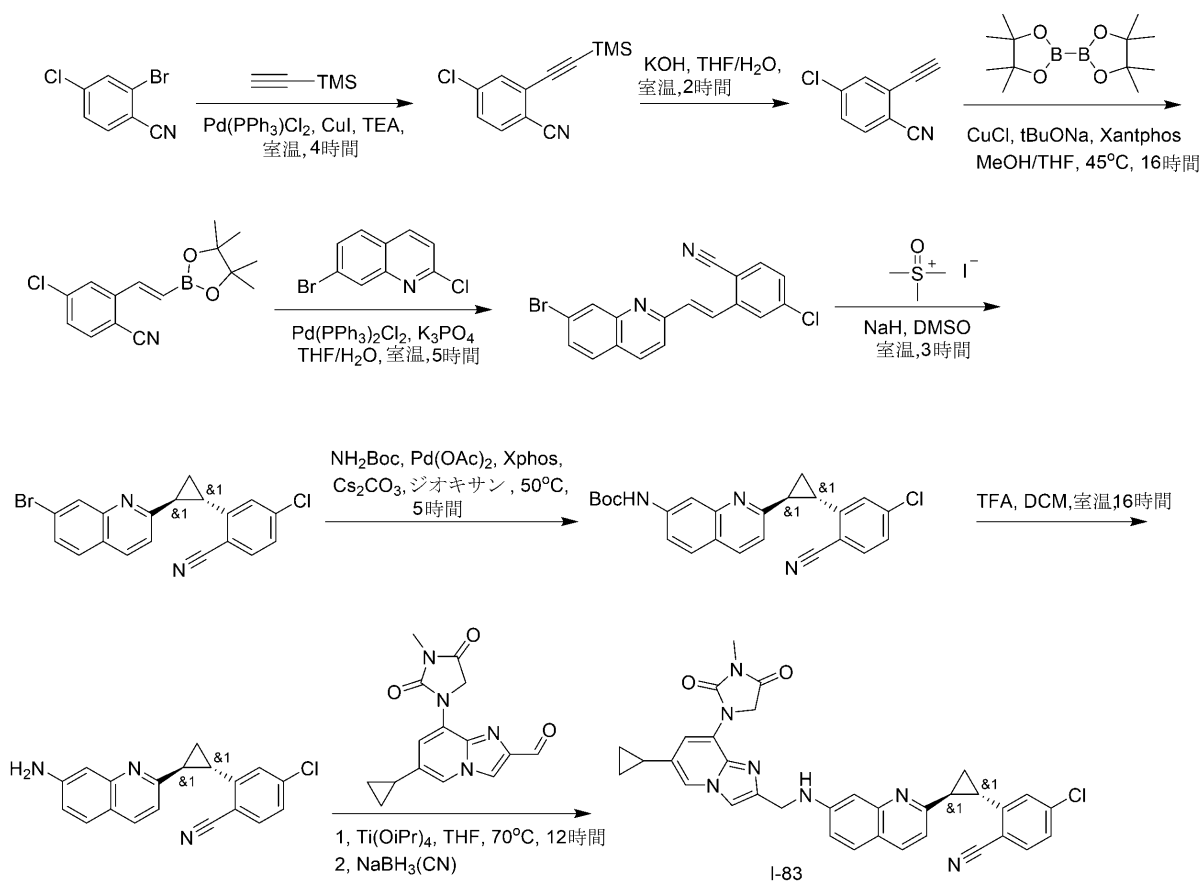
【0568】

実施例 83

rac-4-クロロ-2-((1S*, 2S*)-2-(7-(((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キノリン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリル (I-83)の合成

50

【化 1 5 7】



4-クロロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリルの合成

2-ブromo-4-クロロベンゾニトリル (8.6 g、40 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.46 g、2.0 mmol) と、CuI (1.52 g、8.0 mmol) との Et₃N (20.20 g、200 mmol) 中反応混合物に、エチニルトリメチルシラン (11.76 g、120 mmol) を加えた。反応物を N₂ 下にて室温で 4 時間攪拌した。水 (200 mL) を加え、混合物を EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10%) により精製し、4-クロロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル (6 g、64%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 234.0。

30

【0569】

4-クロロ-2-エチニルベンゾニトリルの合成

4-クロロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾニトリル (6 g、25.7 mmol) の THF (15 mL) 中攪拌混合物に、KOH 溶液 (1 M、60 mL) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10%) により精製し、4-クロロ-2-エチニルベンゾニトリル (3.1 g、75%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 162.0。

40

【0570】

(E)-4-クロロ-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ベンゾニトリルの合成

50

CuCl (99 mg、1 mmol) と、t-BuONa (192 mg、2 mmol) と、xantphos (579 mg、1 mmol) との THF (50 mL) 中混合物を、室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、THF (20 mL) 中の 4, 4, 4', 4', 5, 5'-ヘキサメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.8 g、15 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。THF (10 mL) 中の 2-エチニル-4-メチルピリミジン (1.61 g、10 mmol) 及び MeOH (640 mg、20 mmol) を順次加えた。得られた反応混合物を 45 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 10 %) により精製し、(E)-4-クロロ-2-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ビニル) ベンゾニトリル (860 mg、30 %) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 290.1。

10

【0571】

(E)-2-(2-(7-ブロモキノリン-2-イル) ビニル) -4-クロロベンゾニトリルの合成

(E)-4-クロロ-2-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ビニル) ベンゾニトリル (860 mg、3 mmol) と、7-ブロモ-2-クロロキノリン (792 mg、3.3 mmol) と、K₃PO₄ (1.9 g、9 mmol) との THF / H₂O (30 mL / 3 mL) 中混合物に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (233 mg、0.3 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下にて室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE / DCM = 0 ~ 50 %) により精製し、(E)-2-(2-(7-ブロモキノリン-2-イル) ビニル) -4-クロロベンゾニトリル (600 mg、55 %) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 370.9。

20

【0572】

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(7-ブロモキノリン-2-イル) シクロプロピル) -4-クロロベンゾニトリルの合成

NaH (292 mg、鉍油中 60 %、7.3 mmol) の DMSO (20 mL) 中攪拌混合物に、トリメチルスルホキソニウムヨード (1.79 g、8.1 mmol) を少しずつ加え、混合物を N₂ 下にて室温で 1 時間攪拌した。(E)-2-(2-(7-ブロモキノリン-2-イル) ビニル) -4-クロロベンゾニトリル (600 mg、1.62 mmol) の DMSO (10 mL) 溶液を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。最終反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE / DCM = 0 ~ 50 %) により精製し、rac-2-((1S*, 2S*)-2-(7-ブロモキノリン-2-イル) シクロプロピル) -4-クロロベンゾニトリル (220 mg、35 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 383.0

30

40

【0573】

rac-tert-ブチル (2-((1S*, 2S*)-2-(5-クロロ-2-シアノフェニル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメートの合成

rac-2-((1S*, 2S*)-2-(7-ブロモキノリン-2-イル) シクロプロピル) -4-クロロブ (220 mg、0.57 mmol) と、BocNH₂ (67 mg、0.57 mmol) と、Xphos (52 mg、0.11 mmol) と、Cs₂CO₃ (557 mg、1.71 mmol) との 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中混合物に Pd(OAc)₂ (13 mg、0.06 mmol) を加え、混合物を N₂ 下にて 50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DC

50

M / MeOH (10 / 1, 30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 2 %) により精製して、*rac*-tert-ブチル (2-((1*S**, 2*S**)-2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (60 mg, 25 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 420.1。

【0574】

rac-2-((1*S**, 2*S**)-2-(7-アミノキノリン-2-イル)シクロプロピル)-4-クロロベンゾニトリルの合成

rac-tert-ブチル (2-((1*S**, 2*S**)-2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (60 mg, 0.14 mol) の DCM (5 mL) 中攪拌混合物に、TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (飽和水溶液、30 mL) でクエンチし、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: MeOH / DCM = 1 / 40) で精製して、*rac*-2-((1*S**, 2*S**)-2-(7-アミノキノリン-2-イル)シクロプロピル)-4-クロロベンゾニトリル (36 mg, 79 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 320.1。

【0575】

rac-4-クロロ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キノリン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリルの合成

rac-2-((1*S**, 2*S**)-2-(7-アミノキノリン-2-イル)シクロプロピル)-4-クロロベンゾニトリル (27 mg, 0.084 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (36 mg, 0.12 mol) との THF (15 mL) 中混合物に、Ti(Oi-Pr)₄ (114 mg, 0.4 mmol) を加えた。得られた溶液を 70 °C で12時間攪拌し、次いで室温に冷却した。MeOH (2 mL) 及び NaBH₃CN (15 mg, 0.24 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM / MeOH = 20 / 1) で精製し、*rac*-4-クロロ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キノリン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリル (28 mg, 55 %) を黄色固体として得た。

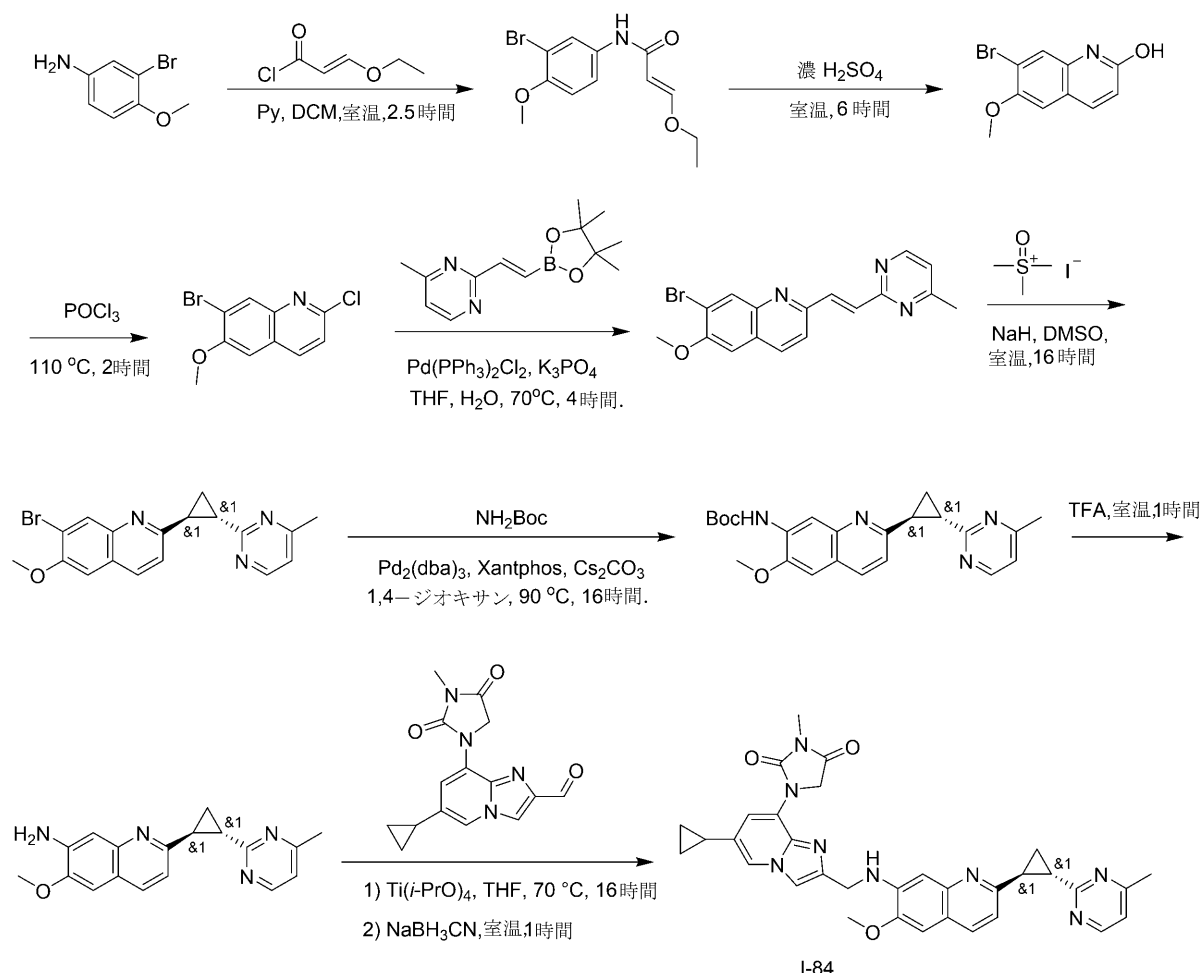
ESI-MS [M + H]⁺: 602.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 5.00 - 4.91 (m, 2H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H)。

【0576】

実施例 84

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-メトキシ-2-((1*S**, 2*S**)

＊) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (I - 8 4) の合成
【化 1 5 8】



10

20

30

I-84

(E) - N - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エトキシアクリルアミドの合成

3 - ブロモ - 4 - メトキシアニリン (3 . 5 g 、 1 7 . 4 m m o l) とピリジン (2 . 7 g 、 3 4 . 8 m m o l) との D C M (4 0 m L) 中混合物に、D C M (2 0 m L) 中の (E) - 3 - エトキシアクリロイルクロリド (4 . 6 g 、 3 4 . 8 m m o l) を室温で滴加し、混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌した。混合物を水 (5 0 m L) 及び濃 H C l (1 0 m L) でクエンチし、D C M (6 0 × 3 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを

40

【 0 5 7 7 】

7 - ブロモ - 6 - メトキシキノリン - 2 - オールの合成

(E) - N - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - エトキシアクリルアミド (3 . 7 g 、 1 2 . 4 m m o l) の濃 H 2 S O 4 (3 0 m L) 溶液を、室温で 6 時間攪拌した。混合物を攪拌しながら氷水 (1 0 0 m L) にゆっくりと注ぎ入れ、N a 2 C O 3 (飽和水溶液) で p H = 7 ~ 8 に調整した。混合物を D C M (1 0 0 × 3 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、真空中

50

で濃縮し、7-ブロモ-6-メトキシキノリン-2-オール (3.3 g、粗製) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。ESI-MS $[M + H]^+$: 254.0。

【0578】

7-ブロモ-2-クロロ-6-メトキシキノリンの合成

7-ブロモ-6-メトキシキノリン-2-オール (6.6 g、粗製) の $POCl_3$ (50 mL) 中混合物を、110℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を氷水 (100 mL) にゆっくりと注ぎ入れた。混合物をDCM (100×3 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 2/1) により精製して、7-ブロモ-2-クロロ-6-メトキシキノリン (3.6 g、54%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 271.9。

10

【0579】

(E)-7-ブロモ-6-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

7-ブロモ-2-クロロ-6-メトキシキノリン (3.6 g、13.2 mmol) と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン (3.26 g、13.2 mmol) と、 K_3PO_4 (8.4 g、39.6 mmol) とのTHF/ H_2O (50/5 mL) 中混合物に、Pd(PPh_3) $_2Cl_2$ (925 mg、1.32 mmol) を室温に加えた。混合物を N_2 下にて70℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (50 mL) を加え、混合物をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 1/1) により精製して、(E)-7-ブロモ-6-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (950 mg、20%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 356.2。

20

【0580】

rac-7-ブロモ-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード (1.68 g、7.65 mmol) のDMSO (20 mL) 懸濁液に、NaH (306 mg、鉍油中60%、7.65 mmol) を0℃に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、(E)-7-ブロモ-6-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン (910 mg、2.55 mmol) のDMSO (5 mL) 溶液を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、EtOAc (100×3 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 3/1) により精製して、rac-7-ブロモ-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (462 mg、49%) を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 370.1。

30

40

【0581】

rac-tert-ブチル(6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブロモ-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (229 mg、0.62 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (109 mg、0.93 mmol) と、 Cs_2CO_3 (610 mg、1.86 mmol) との1,4-ジオキサン (15 mL) 中混合物に、Pd $_2$

50

(dba)₃ (57 mg、0.062 mmol) 及び Xantphos (69 mg、0.12 mmol) を室温で加えた。混合物を N₂ 下にて 90 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: PE/EtOAc = 3/1) により精製して、rac-tert-ブチル (6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (207 mg、82%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 407.2。

[0582]

10

rac-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

TFA (5 mL) 中の rac-tert-ブチル (6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (207 mg、0.51 mmol) を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を NH₃ (MeOH 溶液中 7 M、10 mL) で中和した。得られた混合物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 5/1) により精製して、rac-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (135 mg、86%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 307.2。

20

[0583]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (73 mg、0.24 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (72 mg、0.24 mmol) との THF (10 mL) 中混合物に、Ti(i-PrO)₄ (341 mg、1.20 mmol) を室温で滴加した。混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、NaBH₃CN (45 mg、0.72 mmol) 及び MeOH (2 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: PE/EtOAc = 1/2) により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((6-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (70 mg、50%) を桃色固体として得た。

30

40

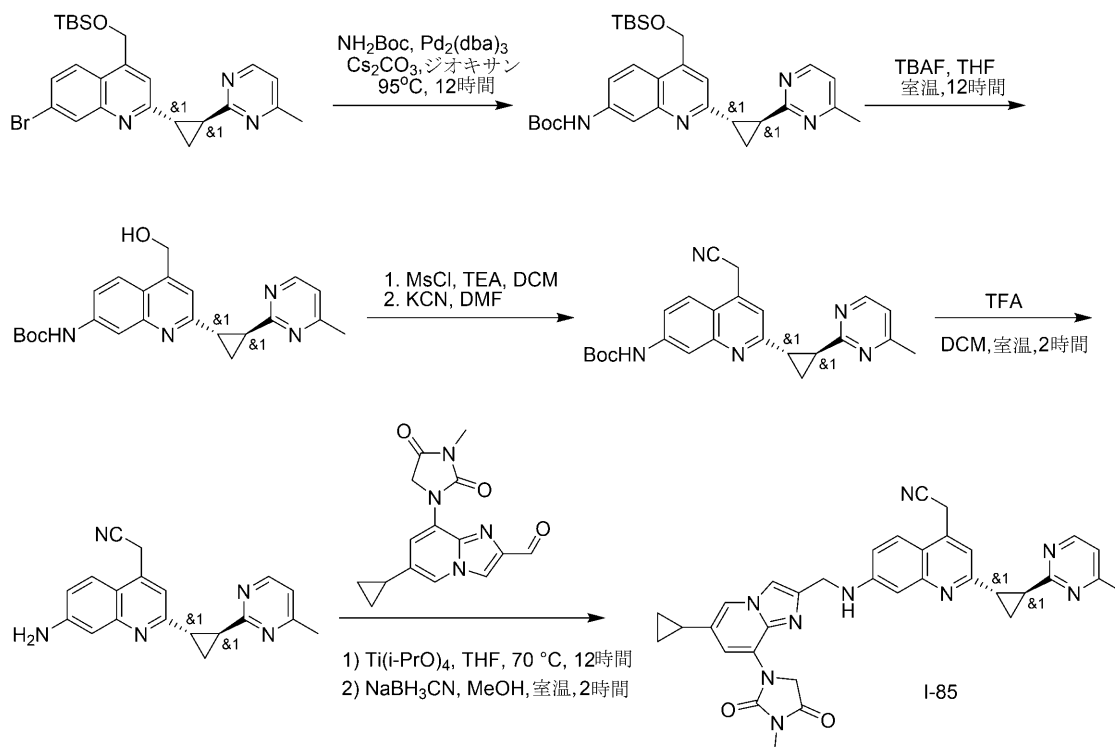
ESI-MS [M + H]⁺: 589.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.65 – 0.62 (m, 2H)。

[0584]

50

実施例 8 5

rac-2-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アセトニトリル(I-85)の合成
【化159】



10

20

rac-tert-ブチル(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

7-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(200mg、0.41mmol)と、tert-ブチルカルバメート(73mg、0.62mmol)と、 Cs_2CO_3 (400mg、1.23mmol)と、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18mg、0.082mmol)と、Xphos(39mg、0.082mmol)とのジオキサン(5mL)中混合物を、 N_2 下にて 95°C で2時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、50mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~40%)により精製して、rac-tert-ブチル(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(110mg、52%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 521.3

30

40

【0585】

rac-tert-ブチル(4-(ヒドロキシメチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロ

50

ロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (200 mg、0.38 mmol) の THF (5 mL) 溶液に TBAF (0.7 mL、0.7 mmol、THF 中 1 N) を加え、混合物を室温で 12 時間撹拌した。水 (30 mL) を加え、反応物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 50 %) により精製して、rac-tert-ブチル (4- (ヒドロキシメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (150 mg、97 %) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 407.2。

【0586】

10

rac-tert-ブチル (4- (シアノメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメートの合成

tert-ブチル (4- (ヒドロキシメチル) -2- (2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (150 mg、0.37 mmol) と TEA (153 mg、1.51 mmol) との DCM (5 mL) 中混合物に、MsCl (90 mg、0.79 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を DMF (5 mL) に溶解させ、KCN (48 mg、0.74 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で更に 2 時間撹拌して、水 (50 mL) でクエンチした。次いで、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、rac-tert-ブチル (4- (シアノメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (210 mg、粗製) を黄色油状物として得て、これを次の工程で直接使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 416.2

20

【0587】

rac-2- (7-アミノ-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) アセトニトリルの合成

rac-tert-ブチル (4- (シアノメチル) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (210 mg、粗製) の DCM (5 mL) 中混合物に TFA (1 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE 0 ~ 50 %) により精製して、rac-2- (7-アミノ-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) アセトニトリル (60 mg、2 工程で 51 %) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 316.1

30

【0588】

rac-2- (7- (((6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) アセトニトリルの合成

40

rac-2- (7-アミノ-2- ((1S*, 2S*) -2- (4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) アセトニトリル (20 mg、0.063 mmol) と、6-シクロプロピル-8- (3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (27 mg、0.09 mmol) との THF (5 mL) 中混合物に Ti(OiPr)₄ (85 mg、0.3 mmol) を加え、混合物を N₂ 下にて 70 °C で 12 時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、NaBH₃CN (20 mg、0.33 mmol) 及び MeOH (1 mL) を

50

加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH（10/1、30mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、粗製物を得て、分取TLC（溶離液：EtOAc 100%）により精製して、2-（7-（（6-シクロプロピル-8-（3-メチル-2，4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）メチル）アミノ）-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-4-イル）アセトニトリル（12mg、32%）を黄色油状物として得た。

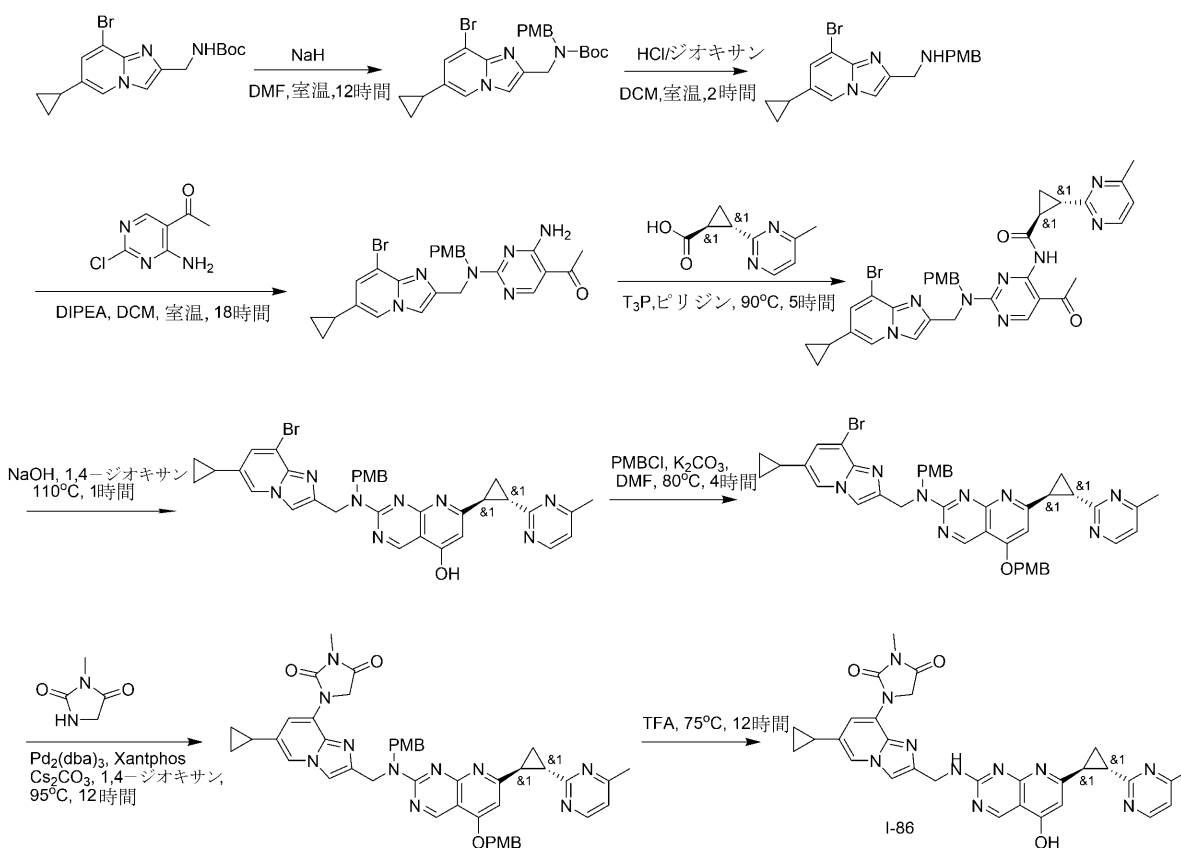
ESI-MS $[M+H]^+$: 598.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.51 (d, $J=8$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)。

【0589】

実施例 86

rac-1-（6-シクロプロピル-2-（（（5-ヒドロキシ-7-（（1S*, 2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）ピリド[2，3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）メチル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-8-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2，4-ジオン（I-86）の合成

【化160】



tert-ブチル（（8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）メチル）（4-メトキシベンジル）カルバメートの合成

tert-ブチル（（8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1，2-a]ピリジン-2-イル）メチル）カルバメート（2.0g、5.46mmol）のDMF（50m

L) 中混合物に、NaH (328mg、鉱油中60%、8.19mmol) を少しずつ加え、混合物を室温で1時間攪拌した。1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (1.3g、8.19mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、100mL) でクエンチし、EtOAc (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH=0~3%) により精製し、tert-ブチル ((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) カルバメート (2.3g、88%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 486.2

10

【0590】

tert-ブチル ((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) カルバメートの合成

tert-ブチル ((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) カルバメート (2.3g、47mmol) のHCl/1, 4-ジオキサン (10mL、1, 4-ジオキサン中4M) 溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-N-(4-メトキシベンジル) メタンアミンヒドロクロリド (2.3g、粗製) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 386.2

20

【0591】

1-(4-アミノ-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エタン-1-オンの合成

1-(4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル) エタン-1-オン (400mg、2.34mmol) と、1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-N-(4-メトキシベンジル) メタンアミン (900mg、2.34mmol) と、DIPEA (906mg、7.02mmol) とのDCM (20mL) 中混合物を、室温で18時間攪拌した。反応物を水 (30mL) で洗浄し、DCM (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=30/1) により精製して、1-(4-アミノ-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エタン-1-オン (850mg、70%) を白色固体として得た。

30

ESI-MS [M+H]⁺: 521.2。

【0592】

rac-(1S*, 2S*)-N-(5-アセチル-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

40

1-(4-アミノ-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) (4-メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エタン-1-オン (800mg、1.53mmol) と、rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (272mg、1.53mmol) とのピリジン (5mL) 中混合物に、T₃P (9.73g、15.3mmol、EtOAc中50%溶液) を加えた。反応溶液をN₂下にて90℃で5時間攪拌した。反応物を水 (40mL) でクエンチし、EtOAc (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=2

50

0 / 1) により精製して、*rac*-(1*S**, 2*S**)-N-(5-アセチル-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (500 mg、48%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 681.2。

【0593】

rac-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-5-オール (100 mg、21%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 663.2。

10

rac-(1*S**, 2*S**)-N-(5-アセチル-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (500 mg、0.73 mmol) の1, 4-ジオキサソ (10 mL) 溶液に、NaOH (88 mg、2.2 mmol) を加えた。反応混合物を110℃で1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) で洗浄し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、*rac*-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-5-オール (100 mg、21%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 663.2。

20

【0594】

rac-N-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-2-アミンの合成

rac-2-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-5-オール (70 mg、0.11 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、K₂CO₃ (46 mg、0.3 mmol) 及びPMBCL (34 mg、0.22 mmol) を加えた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) で洗浄し、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、*rac*-N-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-2-アミン (40 mg、47%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 783.2。

30

40

【0595】

1-(6-シクロプロピル-2-((4-メトキシベンジル)(5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-N-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロ

50

プロピル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(40mg、0.05mmol)と、3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(17mg、0.15mmol)と、 Cs_2CO_3 (49mg、0.15mmol)との1,4-ジオキサン(5mL)中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.4mg、0.007mmol)及びXantphos(8.7mg、0.015mmol)を加えた。反応混合物を N_2 下にて95℃で12時間撹拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(20/1、40mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-メトキシベンジル)(5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(17mg、41%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 817.2。[0596]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-ヒドロキシ-7-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-メトキシベンジル)(5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-7-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(17mg、0.021mmol)のTFA(2mL)溶液を、 N_2 下にて75℃で12時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を NaHCO_3 (飽和水溶液、20mL)で希釈し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、無水 NNa_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-ヒドロキシ-7-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(5mg、42%)を白色固体として得た。

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 577.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.26 (m, 1H), 8.22 (s, 1), 7.72 (s, 1), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.68 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.64 (m, 2H)。

[0597]

実施例 87

6-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-3-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシド(I-87)の合成

10

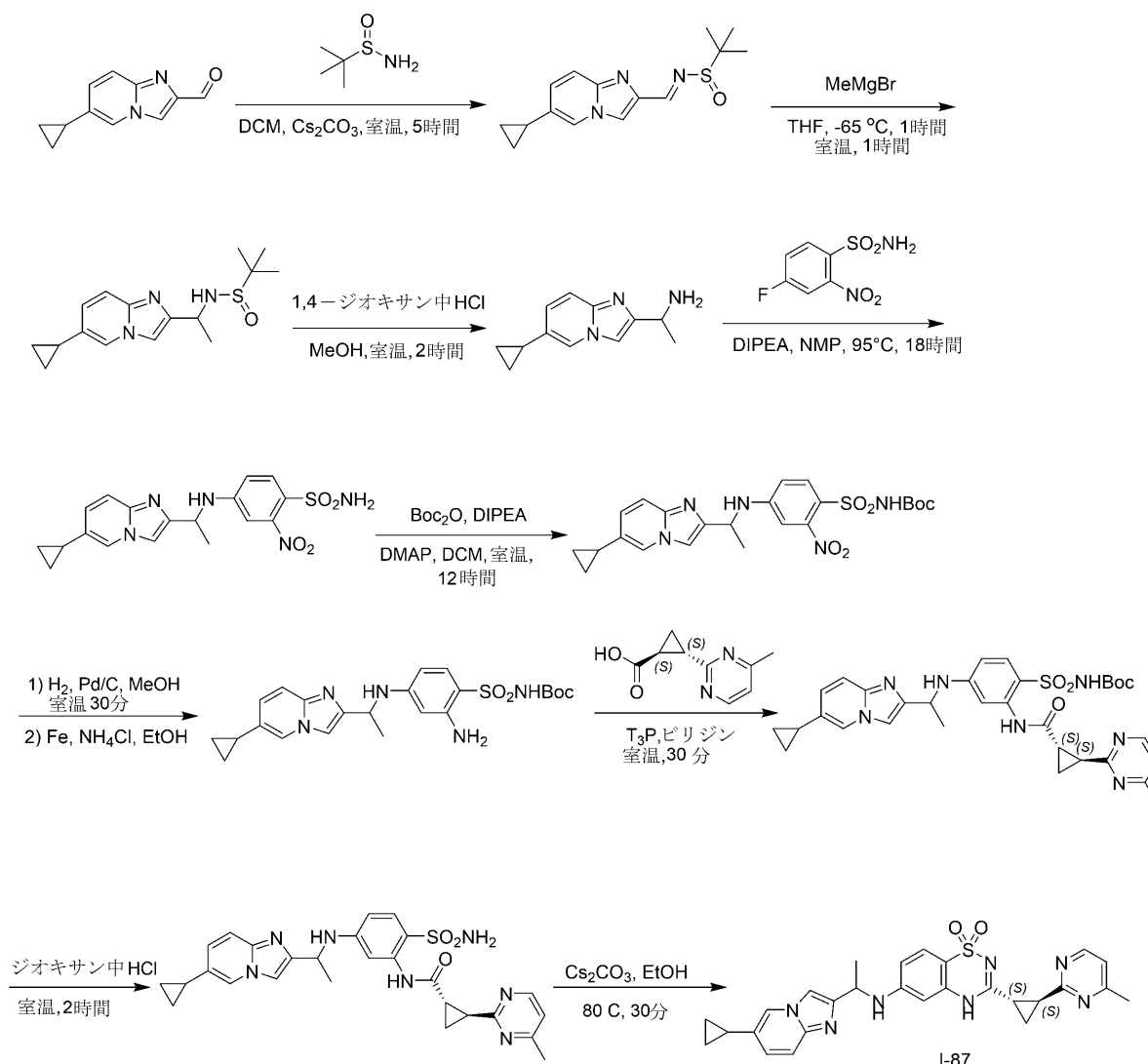
20

30

40

50

【化 1 6 1】



(E)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(500 mg、2.69 mmol)と2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(423 mg、3.49 mmol)とのDCM(10 mL)中混合物に、Cs₂CO₃(1.75 g、5.38 mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。水(50 mL)を加え、反応物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~50%)により精製して、(E)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを黄色固体として得た(760 mg、98%)。ESI-MS [M+H]⁺: 290.2

【0598】

N-(1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

(E)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(750 mg、2.58 mmol)のTHF(15 mL)中混合物に、臭化メチルマグネシウム(2.5 mL、THF中3

10

20

30

40

50

M) を -65°C で加えた。混合物を -65°C で 1 時間攪拌し、次いで更に 1 時間、室温に加温した。反応混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、 50 mL) でクエンチし、 EtOAc ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 5\%$) により精製して、 $\text{N}-(1-(6\text{-シクロプロピルイミダゾ}[1, 2-a]\text{ピリジン-2-イル})\text{エチル})-2\text{-メチルプロパン-2-スルフィンアミド}$ を黄色固体として得た (720 mg 、収率 91%)。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 306.2

【0599】

1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-アミンの合成

$\text{N}-(1-(6\text{-シクロプロピルイミダゾ}[1, 2-a]\text{ピリジン-2-イル})\text{エチル})-2\text{-メチルプロパン-2-スルフィンアミド}$ (720 mg 、 2.36 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、 HCl (5 mL 、 20 mmol 、1, 4-ジオキサン中 4 N) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を NH_3 (MeOH 中 7 N) で塩基性化させ、次いで濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 10\%$) により精製して、1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-アミン (400 mg 、 85%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 202.1

【0600】

4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-アミン (550 mg 、 2.73 mmol) と 4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (501 mg 、 2.28 mmol) との NMP (10 mL) 中混合物に DIPEA (588 mg 、 4.56 mmol) を加え、混合物を 95°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、 EtOAc ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 10\%$) により精製して、4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを黄色固体として得た (450 mg 、収率 49%)。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 402.1

【0601】

tert-ブチル ((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-ニトロフェニル) スルホニル) カルバメートの合成

4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (150 mg 、 0.37 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、 TEA (113 mg 、 1.12 mmol)、 DMAP (9 mg 、 0.07 mmol)、 Boc_2O (163 mg 、 0.75 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、 EtOAc ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 5\%$) により精製して、tert-ブチル ((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ)-2-ニトロフェニル) スルホニル) カルバメートを黄色固体として得た (100 mg 、 54%)。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 502.2

【0602】

tert-ブチル ((2-アミノ-4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメートの

10

20

30

40

50

合成

tert-ブチル((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)スルホニル)カルバメート(100mg、0.20mmol)とPd/C(50mg、50重量%)とのTHF/MeOH(4mL/4mL)中混合物を、H₂下にて室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をEtOH(10mL)に溶解させ、Fe(56mg、1.00mmol)及びNH₄Cl(106mg、2.00mmol)を加えた。得られた反応混合物を、N₂下にて80℃で30分間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、30mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10:1)により精製し、tert-ブチル((2-アミノ-4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)カルバメートを黄色固体として得た(41mg、収率44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 472.2

10

【0603】

tert-ブチル((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成

20

tert-ブチル((2-アミノ-4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)スルホニル)カルバメート(30mg、0.064mmol)と(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(11mg、0.06mmol)とのピリジン(0.3mL)中混合物にT₃P(607mg、0.95mmol、EtOAc中50%)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液:DCM:MeOH=10:1)により精製して、tert-ブチル((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)フェニル)スルホニル)カルバメートを黄色固体として得た(22mg、収率58%)。ESI-MS [M+H]⁺: 632.3

30

【0604】

(1S,2S)-N-(5-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

((4-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)フェニル)スルホニル)カルバメート(22mg、0.035mmol)のMeOH(1mL)溶液に、HCl(1mL、1,4-ジオキサン中4N)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、(1S,2S)-N-(5-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(20mg、粗製)を黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

40

ESI-MS [M+H]⁺: 532.2

【0605】

6-((1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-3-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロ

50

プロピル) - 4 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン 1, 1 - ジオキシドの合成
(1 S, 2 S) - N - (5 - ((1 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (20 mg、粗製) の EtOH (2 mL) 溶液に Cs₂CO₃ (49 mg、0.15 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (10 / 1、30 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM / MeOH = 10 : 1) により精製して、6 - ((1 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 3 - ((1 S, 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン 1, 1 - ジオキシド (8 mg、2 工程で収率 45 %) を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 514.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.42 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 3H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H)。

【0606】

実施例 88

rac-1 - (6 - シクロプロピル - 2 - ((5 - (ジメチルアミノ) - 2 - ((1 S*, 2 S*)) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) キノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (I-88) の合成

10

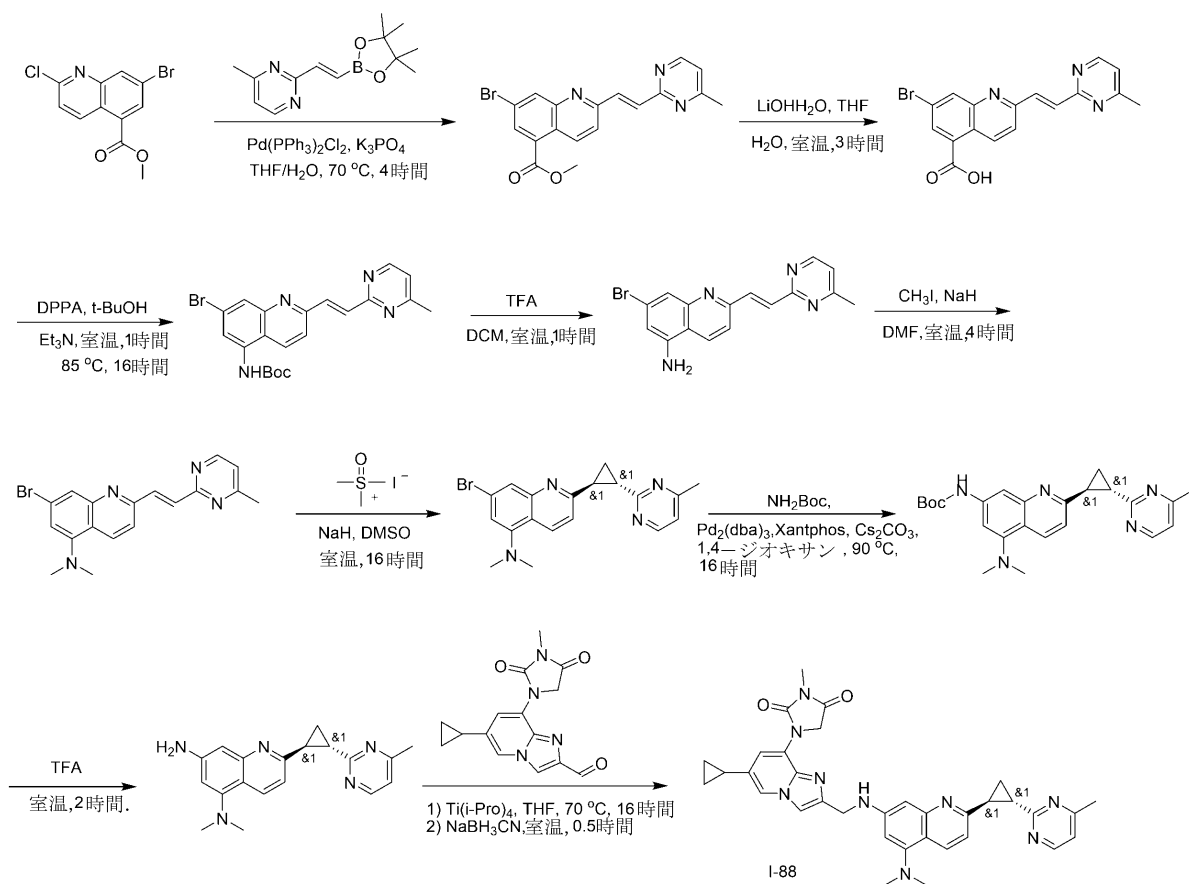
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

20

30

40

50

メチル (E) - 7 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) キノリン - 5 - カルボキシレート の合成

メチル 7 - ブロモ - 2 - クロロキノリン - 5 - カルボキシレート (3 . 1 g 、 1 0 . 3 mmol) の THF / H₂O (1 5 0 mL / 1 5 mL) 中混合物に、 (E) - 4 - メチル - 2 - (2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ビニル) ピリミジン (3 . 0 5 g 、 1 2 . 4 mmol) 、 Pd (PPh₃)₂Cl₂ (7 3 2 mg 、 1 . 0 mmol) 、 及び K₃PO₄ (6 . 6 g 、 3 0 . 9 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて 7 0 °C で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (1 0 / 1 、 1 0 0 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液 : PE / EtOAc = 2 0 / 1 ~ 5 / 1) により精製して、メチル (E) - 7 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) キノリン - 5 - カルボキシレート (2 . 2 2 g 、 5 6 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 3 8 4 . 0

【 0 6 0 7 】

(E) - 7 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) キノリン - 5 - カルボン酸 の合成

メチル (E) - 7 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) キノリン - 5 - カルボキシレート (2 . 2 2 g 、 5 . 7 8 mmol) の THF / H₂O (2 0 mL / 2 0 mL) 中混合物に、LiOH · H₂O (4 8 6 mg 、 1 1 . 5 6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を 1 N HCl 溶液で pH = 3 に調整し、次いで真空中で濃縮して、(E) - 7 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ビニル) キノリン - 5 - カルボン酸 (2 . 6 g 、 粗製) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 3 7 0 . 0

【0608】

tert-ブチル(E)-(7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-イル)カルバメートの合成

(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-カルボン酸(2.6g、粗製)のt-BuOH(60mL)溶液に、DPPA(3.18g、11.6mmol)及びEt₃N(2.4mL、17.34mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで85℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、tert-ブチル(E)-(7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-イル)カルバメート(600mg、2工程で収率24%)を褐色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 441.0

10

【0609】

(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミンの合成

tert-ブチル(E)-(7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-イル)カルバメート(600mg、1.36mmol)のDCM(10mL)及びTFA(1mL)溶液を、室温で1時間攪拌した。反応物をNaHCO₃(飽和水溶液、50mL)でクエンチし、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミン(390mg、収率84%)を褐色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 341.0

20

【0610】

(E)-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミンの合成

(E)-7-ブロモ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミン(390mg、1.15mmol)のDMF(10mL)中混合物に、NaH(230mg、鉍油中60%、5.75mmol)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。CH₃I(490mg、3.45mmol)のDMF(5mL)溶液を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液:PE、EtOAc=3/1)により精製して、(E)-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミン(300mg、71%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 369.0

30

【0611】

rac-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-アミンの合成

トリメチルスルホキソニウムヨージド(535mg、2.43mmol)のDMSO(10mL)懸濁液に、NaH(97mg、鉍油中60%、2.43mmol)をN₂下に0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、(E)-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-5-アミン(300mg、0.81mmol)のDMSO(5mL)溶液を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いでH₂O(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:PE/

40

50

EtOAc=5/1)により精製して、rac-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-アミン(100mg、32%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 383.0

[0612]

rac-tert-ブチル(5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブロモ-N,N-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5-アミン(80mg、0.21mmol)と、NH₂Boc(49mg、0.42mmol)と、Cs₂CO₃(205mg、0.63mmol)との1,4-ジオキサン(10mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(38mg、0.042mmol)及びxantphos(49mg、0.084mmol)を加えた。反応混合物をN₂下にて90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、20mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:PE/EtOAc=30/1~3/1)により精製して、rac-tert-ブチル(5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(80mg、91%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 420.2

10

20

[0613]

rac-N5,N5-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5,7-ジアミンの合成

rac-tert-ブチル(5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(80mg、0.19mmol)のTFA(2mL)中混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をNH₃(MeOH中7M、10mL)で中和し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、rac-N5,N5-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5,7-ジアミン(37mg、61%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 320.1

30

[0614]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

rac-N⁵,N⁵-ジメチル-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-5,7-ジアミン(18mg、0.056mmol)と6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(17mg、0.056mmol)のTHF(5mL)中混合物に、Ti(i-PrO)₄(80mg、0.28mmol)を加えた。得られた混合物をN₂下にて70℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、NaBH₃CN(13mg、0.20mmol)及びMeOH(1mL)を加え、得られた混合物を室温で0.5時間撹拌した。水(20mL)を加え、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-(((5-(ジメチルアミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピ

40

50

リミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ
[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(1
1mg、32%)を黄色固体として得た。

ESI-MS $[M+H]^+$: 602.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO)
 δ 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H),
7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 5.7$
Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.66-2.5
9 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.6
3-0.59 (m, 2H)。

10

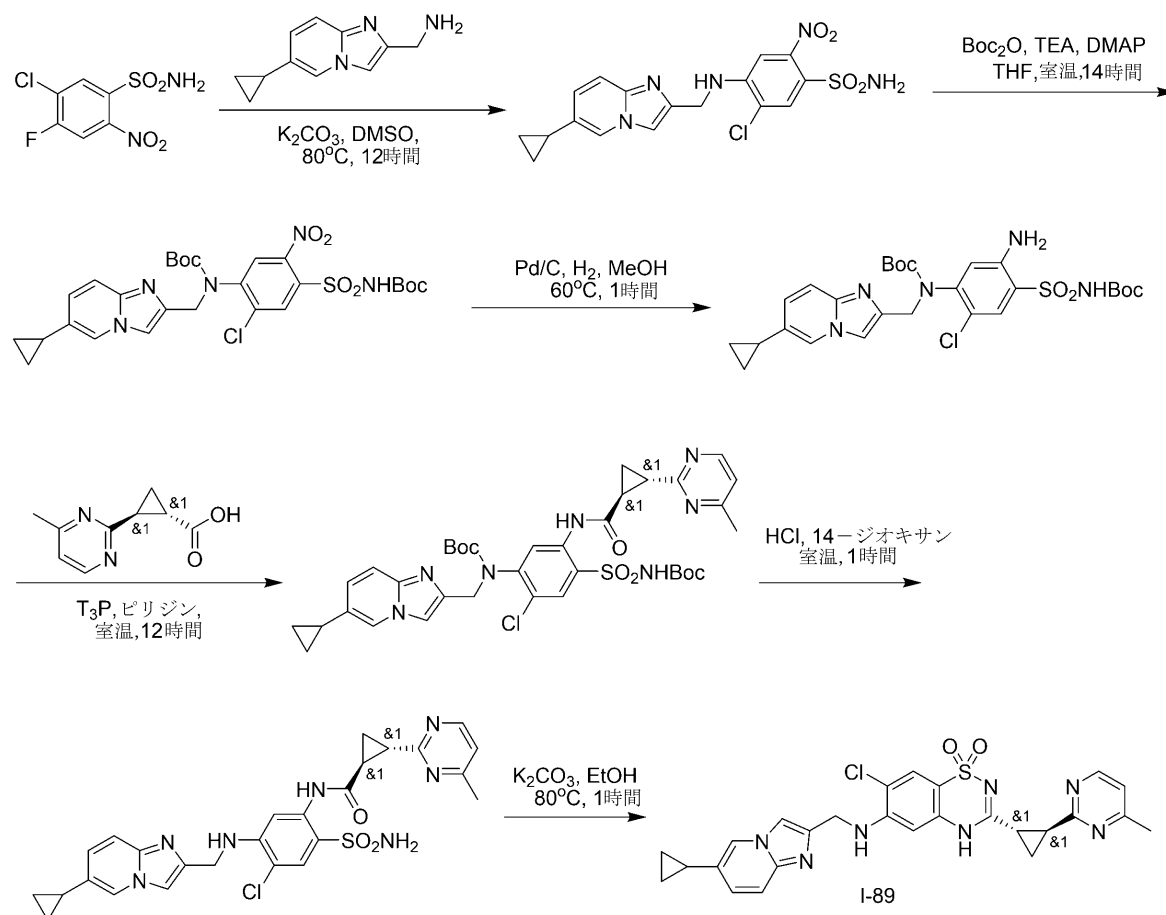
【0615】

実施例 89

rac-7-クロロ-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジジン1,
1-ジオキッド(I-89)の合成

20

【化163】



30

40

5-クロロ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(600mg、2.3

50

6 mmol) と、(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタンアミン (440 mg、2.36 mmol) との DMSO (10 mL) 中混合物に、K₂CO₃ (977 mg、7.08 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。反応物を H₂O (40 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 25/1) により精製して、5-クロロ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (550 mg、55%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 422.2。

10

【0616】

tert-ブチル (4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメートの合成

5-クロロ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (550 mg、1.3 mmol) の DCM (25 mL) 中混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル (850 mg、3.9 mmol)、DMAP (16 mg、0.13 mmol)、及び TEA (394 mg、3.9 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 14 時間攪拌した。反応物を DCM (30 mL) で希釈し、次いで H₂O (30 mL × 2)、次いでブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 50:1) により精製して、tert-ブチル (4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (330 mg、41%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 622.2。

20

【0617】

tert-ブチル (3-アミノ-4-(メチルスルホニル) フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロ-5-ニトロフェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (300 mg、0.48 mmol) の MeOH (20 mL) 中混合物に、Pd/C (50 mg) を加えた。反応混合物を H₂ 雰囲気下にて 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 30/1) により精製し、tert-ブチル (5-アミノ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロフェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (120 mg、42%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 592.2。

30

40

【0618】

rac-tert-ブチル (4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロ-5-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメートの合成

tert-ブチル (5-アミノ-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル) スルファモイル)-2-クロロフェニル) ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) カルバメート (80 mg、0.14 mmol) と、2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (25 mg、0.14 mmol) とのピリジン (3 mL) 中混合物に、T₃P (890 mg、1.4 mmol、E

50

t O A c 中 5 0 % 溶 液) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を N₂ 下 に て 室 温 で 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 (2 0 m L) で ク エ ン チ し 、 次 い で E t O A c (3 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン (2 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a₂ S O₄ で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し 、 粗 生 成 物 を 得 て 、 こ れ を 分 取 T L C (溶 離 液 : D C M / M e O H = 1 5 / 1) に よ り 精 製 し て 、 r a c - t e r t - b u t y l (4 - (N - (t e r t - b u t y l c a r b o n y l) s u l f a m o y l) - 2 - c h l o r o - 5 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p a n - 1 - c a r b o x a m i d e) p h e n y l) ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) c a r b a m a t e (4 5 m g , 4 3 %) を 黄 色 固 体 と し て 得 た 。 E S I - M S [M + H]⁺ : 7 5 2 . 2 .

【 0 6 1 9 】

r a c - (1 S * , 2 S *) - N - (4 - c h l o r o - 5 - ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) a m i n o) - 2 - s u l f a m o y l p h e n y l) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p a n - 1 - c a r b o x a m i d e の 合 成

r a c - t e r t - b u t y l (4 - (N - (t e r t - b u t y l c a r b o n y l) s u l f a m o y l) - 2 - c h l o r o - 5 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p a n - 1 - c a r b o x a m i d e) p h e n y l) ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) c a r b a m a t e (4 5 m g , 0 . 0 6 m m o l) の 1 , 4 - j o o k s a n (2 m L) 溶 液 に 、 H C l (0 . 5 m L , 1 , 4 - j o o k s a n 中 4 M 溶 液) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 真 空 中 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を N a H C O₃ (飽 和 水 溶 液 、 2 0 m L) で 希 釈 し 、 D C M / M e O H (1 5 / 1 , 3 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 真 空 中 で 濃 縮 し 、 粗 製 物 を 得 て 、 こ れ を 分 取 T L C (溶 離 液 : D C M / M e O H = 1 0 / 1) で 精 製 し 、 r a c - (1 S * , 2 S *) - N - (4 - c h l o r o - 5 - ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) a m i n o) - 2 - s u l f a m o y l p h e n y l) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p a n - 1 - c a r b o x a m i d e (3 0 m g , 9 1 %) を 黄 色 固 体 と し て 得 た 。 E S I - M S [M + H]⁺ : 5 5 2 . 2

【 0 6 2 0 】

r a c - 7 - c h l o r o - 6 - ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) a m i n o) - 3 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p y l) - 4 H - b e n z o [e] [1 , 2 , 4] c h a z a r i n 1 , 1 - j o o k s i d e の 合 成

r a c - (1 S * , 2 S *) - N - (4 - c h l o r o - 5 - ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) a m i n o) - 2 - s u l f a m o y l p h e n y l) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p a n - 1 - c a r b o x a m i d e (3 0 m g , 0 . 0 5 4 m m o l) の E t O H (3 m L) 中 混 合 物 に 、 K₂ C O₃ (2 1 m g , 0 . 1 5 m m o l) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 8 0 ° C で 1 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 室 温 に 冷 却 し 、 水 (1 5 m L) で ク エ ン チ し 、 E t O A c (2 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン (3 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a₂ S O₄ で 乾 燥 さ せ 、 真 空 中 で 濃 縮 し 、 粗 製 物 を 得 て 、 こ れ を 分 取 T L C (溶 離 液 : D C M / M e O H = 1 0 / 1) で 精 製 し て 、 r a c - 7 - c h l o r o - 6 - ((6 - c y c l o p r o p y l i m i d a z o [1 , 2 - a] p y r i d i n - 2 - y l) m e t h y l) a m i n o) - 3 - ((1 S * , 2 S *) - 2 - (4 - m e t h y l p y r i m i d i n - 2 - y l) c y c l o p r o p y l) - 4 H - b e n z o [e] [1 , 2 , 4] c h a z a r i n 1 , 1 - j o o k s i d e (1 0 m g , 3 4 %) を 白 色 固 体 と し て 得 た 。

E S I - M S [M + H]⁺ : 5 3 4 . 2 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ 8 . 5 3 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 8 7 (m , 2 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 4 . 5 0 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 2 . 6 6 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 6 1 - 1 . 7 1 (m

10

20

30

40

50

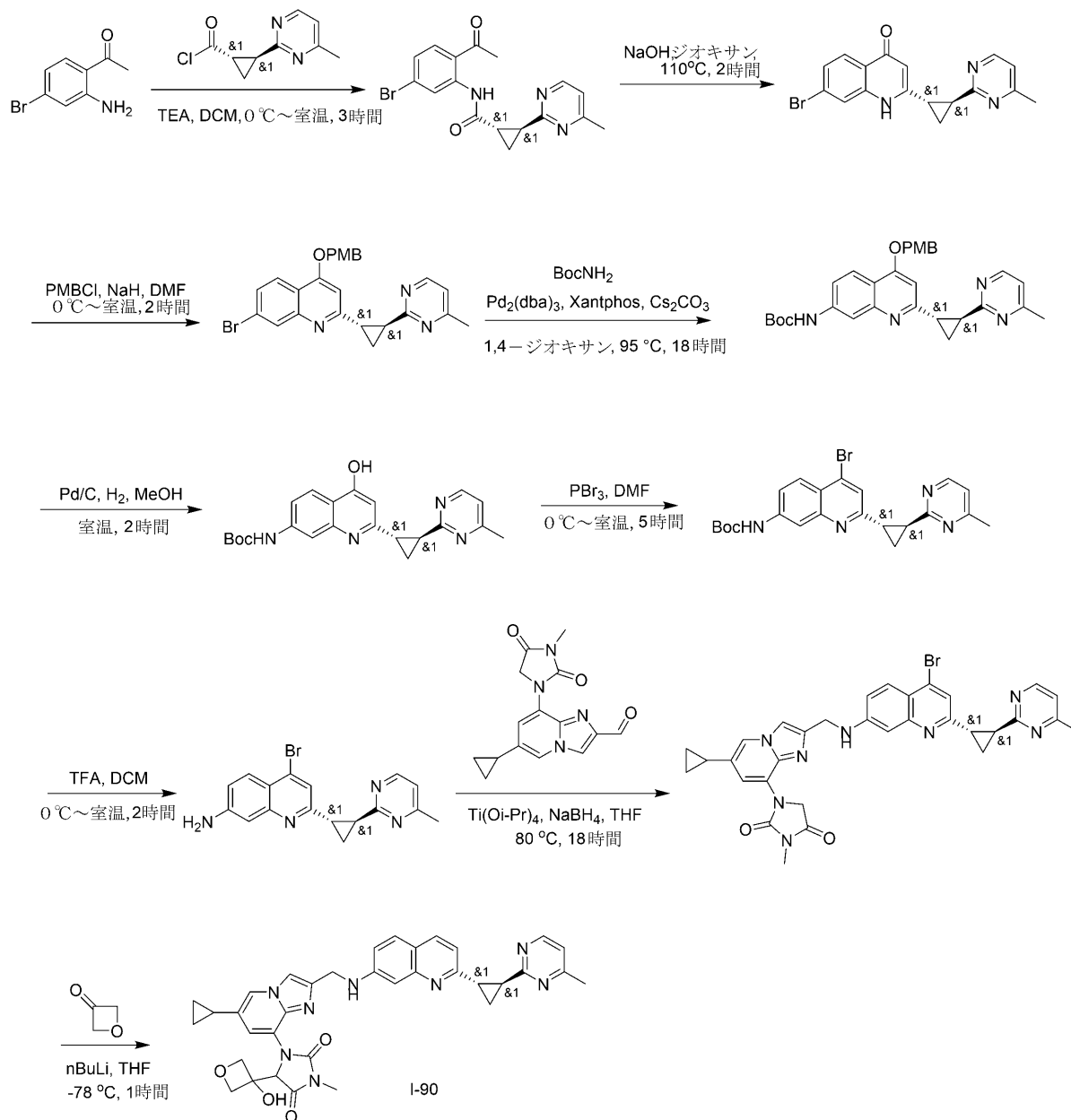
, 1 H), 1.66 – 1.64 (m, 2 H), 0.90 – 0.84 (m, 2 H).
0.67 – 0.60 (m, 2 H)。

【0621】

実施例 90

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-90) の合成

【化164】



rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

rac-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2.8 g、16 mmol) の DCM (30 mL) 中混合物に、塩化オキサリル (2 mL、24 mmol) を 0 °C で加え、続いて DMF (0.5 mL) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、対応する酸塩化物を得た

。残渣をDCM (20 mL) に再溶解させ、これを1-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)エタン-1-オン (2.5 g、12 mmol) とTEA (3.6 g、35 mmol) とのDCM (35 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で更に3時間攪拌した。反応物をNaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、次いでDCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / PE = 0 ~ 50 %) により精製して、rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (2.4 g、収率54%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 374.1 [0622]

10

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オンの合成

rac-(1S*, 2S*)-N-(2-アセチル-5-ブロモフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (2.4 g、6.4 mmol) の1, 4-ジオキサン (75 mL) 中混合物に、NaOH (1 g、25.6 mmol) を加えた。反応混合物を110℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物をH₂O (40 mL) で希釈し、次いでHCl (1 N水溶液、20 mL) でpH = 7に中和した。黄色固体沈殿物が形成され、これを濾過により単離し、H₂O (20 mL) で洗浄した。濾過物 (filtrant) を収集し、真空中で乾燥させて、rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン (2 g、収率87%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 356.1 [0623]

20

rac-7-ブロモ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブロモ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4(1H)-オン (2.0 g、5.6 mmol) のDMF (20 mL) 中混合物に、NaH (336 mg、鉱油中60%、8.4 mmol) を少しずつ加え、混合物を室温で1時間攪拌した。1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (1.3 g、8.4 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM / MeOH = 0 ~ 5 %) により精製し、rac-7-ブロモ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (2.0 g、75%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 476.2 [0624]

30

rac-7-ブロモ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

rac-7-ブロモ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (2.0 g、4.2 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (737 mg、6.3 mmol) と、Cs₂CO₃ (4.1 g、12.6 mmol) とのジオキサン (20 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (384 mg、0.42 mmol) 及びxantPhos (364 mg、0.63 mmol) を加えた。得られた反応混合物をN₂下にて95℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM / MeOH (10 / 1、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM / MeOH =

40

50

0～5%)により精製して、*rac-tert*-ブチル(4-(4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(1.2 g、56%)を灰色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 513.2

【0625】

rac-tert-ブチル(4-ヒドロキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル(4-(4-メトキシベンジル)オキシ)-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(1.2 g、2.3 mmol)とPd/C(0.12 g)とのMeOH(10 mL)中混合物を、H₂下にて室温で2時間攪拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(V/V=10/1、50 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0～10% MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、*rac-tert*-ブチル(4-ヒドロキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.60 g、66%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 393.2

【0626】

rac-tert-ブチル(4-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-tert-ブチル(4-ヒドロキシ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.60 g、1.5 mmol)のDMF(10 mL)中混合物に、PBr₃(0.62 g、2.3 mmol)を0℃で加えた。室温で5時間攪拌した後、反応混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、100 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得て、これを0～5% MeOH/DCMで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、*rac-tert*-ブチル(4-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.30 g、43%)を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 455.1

【0627】

rac-4-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

rac-tert-ブチル(4-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.40 g、0.88 mmol)のDCM(5.0 mL)溶液に、TFA(0.5 mL)を0℃で加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、50 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、残渣を得て、これを50% EtOAc/PEで溶出する分取TLCにより精製して、*rac-4*-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(0.20 g、64%)を黄色油状物として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 355.1

【0628】

rac-1-(2-((4-ブロモ-2-((1*S**, 2*S**)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

10

20

30

40

50

rac-4-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (0.10 g、0.28 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (84 mg、0.28 mmol) との THF (5.0 mL) 中混合物に、Ti(O-iPr)₄ (0.40 g、1.4 mmol) を加えた。80℃で16時間攪拌した後、混合物に MeOH (0.5 mL) 及び NaBH₃CN (53 mg、0.84 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) で希釈し、次いで EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、残渣を得て、これを 10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-1-(2-((4-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (80 mg、45%) を灰白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 637.2

10

[0629]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

20

rac-1-(2-((4-ブromo-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (80 mg、0.13 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、ブチルリチウム (0.16 mL、0.38 mmol、ヘキサン中 2.4 M) を -78℃ で加えた。-78℃で10分間攪拌した後、オキセタン-3-オン (45 mg、0.63 mmol) を加え、得られた混合物を -78℃ で更に1時間攪拌した。反応物を NH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得て、これを 10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (5.0 mg、6%) を灰白色固体として得た。

30

ESI-MS [M+H]⁺: 631.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 3.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.73 (dd, J = 24.5, 4.2 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.67 (d, J = 4.3 Hz, 2H)。

40

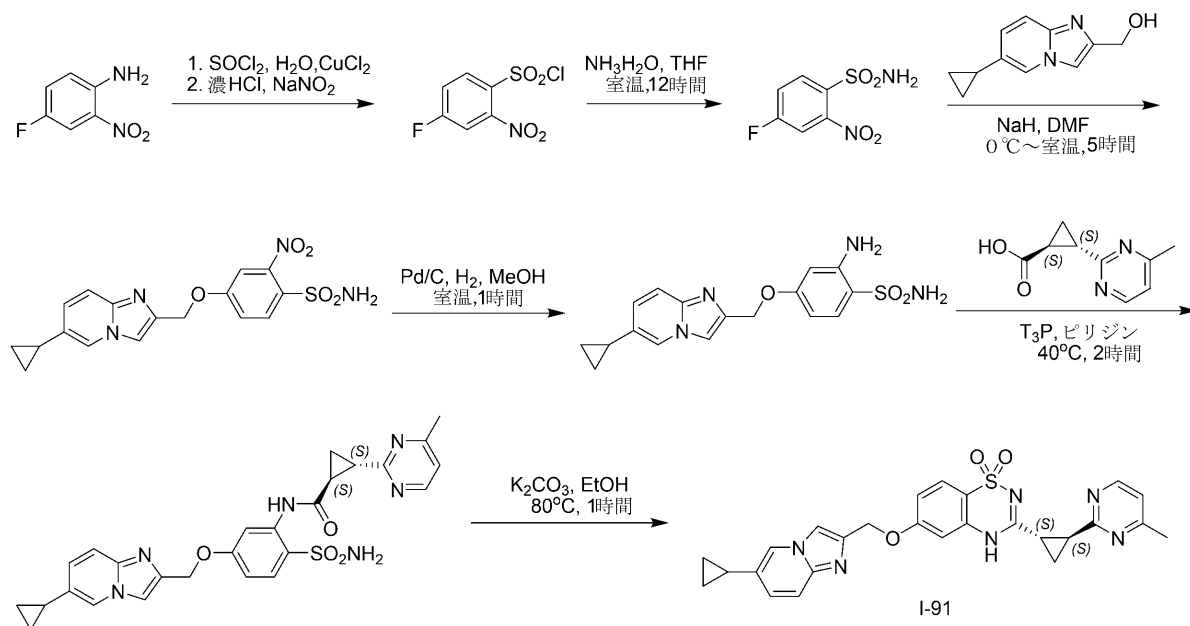
[0630]

実施例 91

6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)

50

－ 3 － （（ 1 S ， 2 S ）－ 2 － （ 4 －メチルピリジン－ 2 －イル）シクロプロピル）－ 4 H－ベンゾ [e] [1 ， 2 ， 4] チアジアジン 1 ， 1－ジオキシド（ I－ 9 1 ）の合成【化 1 6 5】



10

20

4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホニルクロリドの合成

SOCl₂（ 1 . 8 mL、 2 4 . 8 mmol ）を氷水（ 1 0 mL ）に滴加し、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。CuCl₂（ 3 2 mg、 0 . 2 4 mmol ）を 0 °C で加え、混合物を 1 5 分間攪拌した。別のフラスコで、NaNO₂（ 2 7 0 mg、 3 . 9 mmol ）の水（ 4 . 5 mL ）溶液を、4－フルオロ－2－ニトロアニリン（ 4 3 7 mg、 2 . 8 mmol ）の濃 HCl（ 4 . 5 mL ）攪拌溶液に 0 °C で 1 5 分間かけて加えた。得られたジアゾニウム塩溶液を塩化チオニル／CuCl₂ 溶液に 0 °C で滴加し、得られた混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで DCM（ 4 0 mL × 3 ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ 4 0 mL ）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（ 5 0 0 mg、 7 5 % ）を黄色固体として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。ESI－MS [M + H]⁺： 2 4 0 . 2 。【 0 6 3 1 】

30

4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（ 5 0 0 mg、 2 . 0 9 mmol ）の THF（ 2 0 mL ）溶液に、水酸化アンモニウム（ 1 mL、濃 ）を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：MeOH／DCM＝0～3 %）により精製して、4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホンアミド（ 4 0 0 mg、 8 7 % ）を黄色固体として得た。ESI－MS [M + H]⁺： 2 2 1 . 2 。【 0 6 3 2 】

40

4－（（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1 ， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メトキシ）－ 2－ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

（ 6－シクロプロピルイミダゾ [1 ， 2－ a] ピリジン－ 2－イル）メタノール（ 3 0 0 mg、 1 . 6 mmol ）の DMF（ 5 mL ）中混合物に、N₂ 下にて 0 °C で NaH（ 2 5 6 mg、 6 . 4 mmol、鉱油中 6 0 % 分散体 ）を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで 4－フルオロ－2－ニトロベンゼンスルホンアミド（ 3 5 2 mg、 1 . 6 mmol ）の DMF（ 2 mL ）溶液をそれに加えた。反応混合物を室温に加温し、5 時間攪拌した。反応物を水（ 1 0 0 mL ）でクエンチし、EtOAc（ 4 0 mL × 3 ）で抽出した

50

。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$ ）により精製して、4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（220 mg、35%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 389.2。

【0633】

2-アミノ-4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ベンゼンスルホンアミドの合成

4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-2-ニトロベンゼンスルホンアミド（220 mg、0.57 mmol）とPd/C（50 mg）とのMeOH（10 mL）中混合物を、 H_2 雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、濾過ケーキをMeOH（50 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$ ）により精製して、2-アミノ-4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ベンゼンスルホンアミド（120 mg、59%）を黄色固体として得た。

10

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 359.2。

【0634】

（1S, 2S）-N-（5-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-2-スルファモイルフェニル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

20

2-アミノ-4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ベンゼンスルホンアミド（60 mg、0.17 mmol）と、（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸（30 mg、0.17 mmol）と、 T_3P （1.1 g、1.7 mmol、EtOAc中50%溶液）とのピリジン（2 mL）中混合物を、40℃で2時間攪拌した。水（20 mL）を加え、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$ ）により精製して、（1S, 2S）-N-（5-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-2-スルファモイルフェニル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロ

30

パン-1-カルボキサミド（40 mg、45%）を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 519.2

【0635】

6-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-3-（（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4H-ベンゾ[e][1, 2, 4]チアジアジン1, 1-ジオキシドの合成

（1S, 2S）-N-（5-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-2-スルファモイルフェニル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（40 mg、0.077 mmol）のEtOH（4 mL）溶液に、 K_2CO_3 （32 mg、0.23 mmol）を加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水（20 mL）を加え、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液： $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$ ）で精製して、6-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）-3-（（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4H-ベンゾ[e][1, 2, 4]チアジアジン1, 1-ジオキシド（19 mg、49%）を白色固体として得た。

40

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 501.2, ^1H NMR（400 MHz, DMSO） δ 12.31（s, 1H）, 8.56（d, $J = 5.1$ Hz, 1H）, 8.3

50

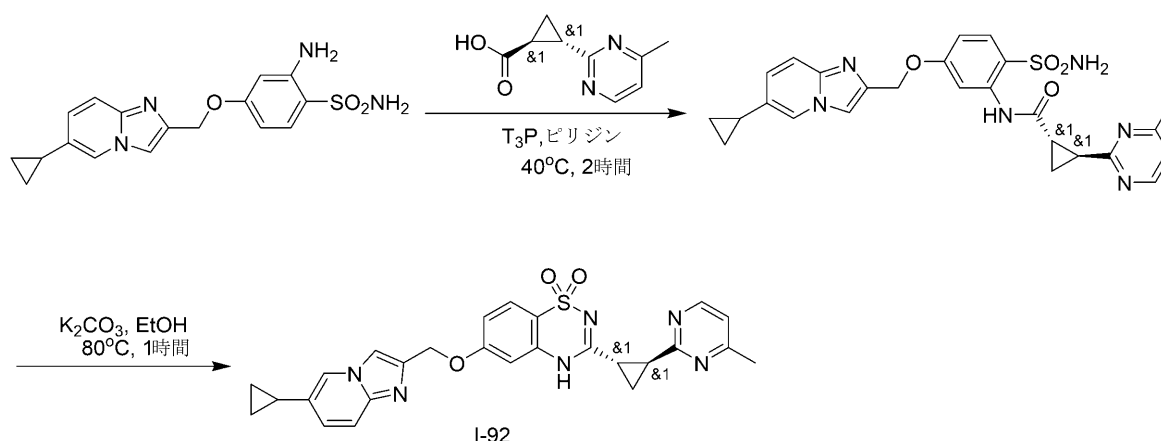
4 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 7.03–6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.52–2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.69–1.65 (m, 2H), 0.99–0.87 (m, 2H), 0.75–0.62 (m, 2H)。

【0636】

実施例 9 2

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシド (I-92) の合成

【化166】



rac-(1S*,2S*)-N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

2-アミノ-4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゼンスルホンアミド (120mg、0.34mmol) と、rac-(1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (60mg、0.34mmol) と、T₃P (2.2g、3.4mmol、EtOAc 中 50% 溶液) のピリジン (5mL) 中混合物を、40℃で2時間攪拌した。反応物を水 (30mL) でクエンチし、EtOAc (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液：DCM/MeOH=20/1) により精製して、rac-(1S*,2S*)-N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (85mg、48%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 519.2

【0637】

rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-3-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシドの合成

rac-(1S*,2S*)-N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-2-スルファモイルフェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (85mg、0.16m

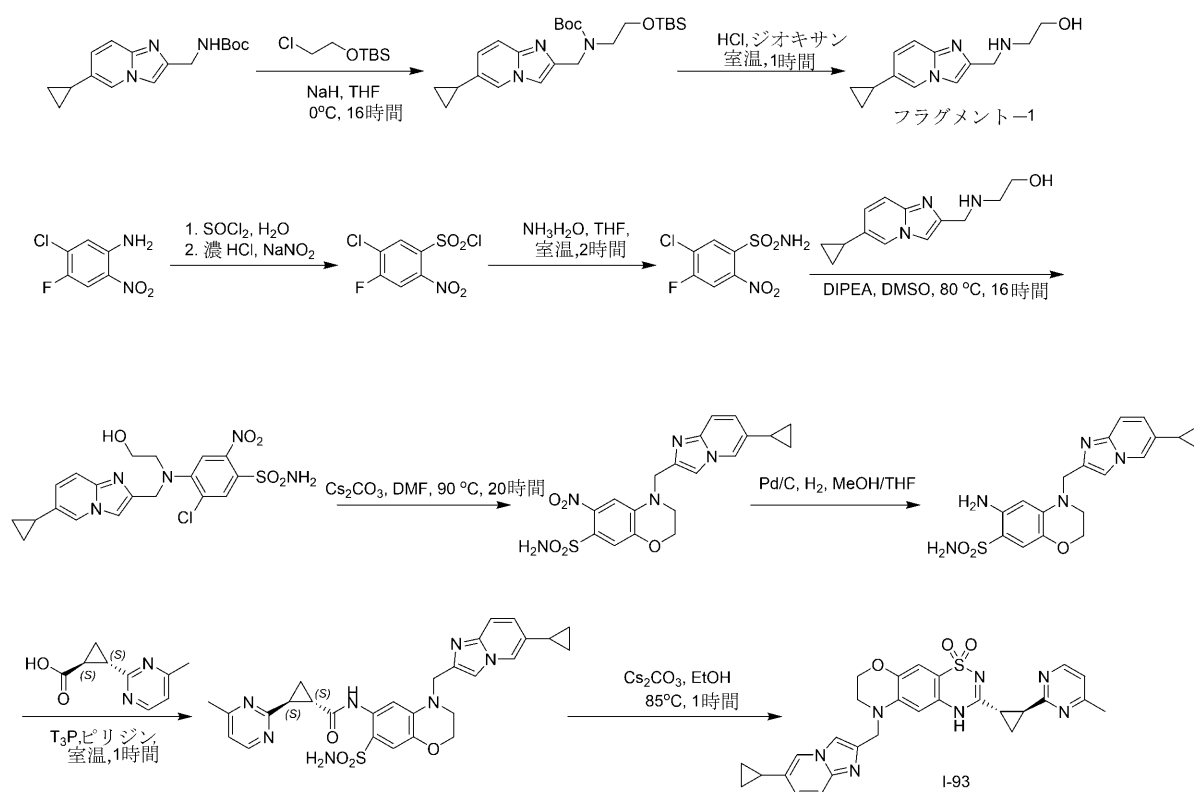
mol) の EtOH (8 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (55 mg、0.4 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、 H_2O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) で精製して、rac-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-3-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキソド (25 mg、31%) を白色固体として得た。

ESI-MS $[M+H]^+$: 501.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 7.03–6.98 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.70–2.64 (m, 1H), 2.52–2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.69–1.65 (m, 2H), 0.99–0.87 (m, 2H), 0.75–0.62 (m, 2H)。

【0638】

実施例 93

4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(7-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)キノリン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリル (I-93) の合成
【化167】



tert-ブチル (2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル) ((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート

の合成

tert-ブチル((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(1.44 g、5 mmol)の無水THF(30 mL)溶液に、NaH(300 mg、7.5 mmol、鉱油中60%分散体)を0℃で加え、混合物を室温に加温し、30分間攪拌した。反応物を0℃に冷却した後、tert-ブチル(2-ブロモエトキシ)ジメチルシラン(3.57 g、15 mmol)のTHF(5 mL)溶液を5分間かけて滴加した。得られた混合物をゆっくりと室温まで加温し、16時間攪拌した。次いで、反応物をNH₄Cl(飽和水溶液、80 mL)を用いて0℃でクエンチし、EtOAc(60 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~3%)で精製し、tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(1.2 g、54%)を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 446.3。

10

【0639】

2-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール

tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(1.2 g、2.7 mmol)のジオキサン(10 mL)溶液にHCl(ジオキサン中4 M溶液、5 mL)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃(飽和水溶液、40 mL)で中和し、DCM(40 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~10%)により精製し、2-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール(500 mg、80%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 232.1。

20

【0640】

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンクロリドの合成

SOCl₂(23.9 g、201 mmol)を氷水(200 mL)に滴加し、室温で16時間攪拌し、CuCl₂(241 mg、1.8 mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で15分間攪拌した。NaNO₂(3.79 g、54.9 mmol)の水(40 mL)溶液を、5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロアニリン(7 g、36.7 mmol)の濃HCl(40 mL)攪拌溶液に0℃で15分間かけて加えた。得られたジアゾニウム塩溶液を、上で調製したSOCl₂/CuCl₂溶液に0℃で滴加し、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCM(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~10%)により精製し、5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンクロリド(3.2 g、32%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 274.0。

30

40

【0641】

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンクロリド(3.2 g、11.7 mmol)のTHF(30 mL)中攪拌混合物に、NH₄OH(10 mL、濃)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、反応物を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~1%)により精製して、5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(2.5 g、84%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+Na]⁺: 277.0。

【0642】

5-クロロ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル

50

ル)メチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.0g、4mmol)と2-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール(464mg、2mmol)とのDMSO(20mL)中混合物に、DIPEA(770mg、6mmol)を加えた。反応物を80℃で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、100mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~5%)により精製して、5-クロロ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(400mg、43%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 466.1。

10

【0643】

4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミドの合成

5-クロロ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(350mg、0.75mmol)のDMF(30mL)攪拌溶液にCs₂CO₃(734mg、2.25mol)を加え、反応物を90℃で20時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をブライン(飽和水溶液、100mL)でクエンチし、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~3%)により精製し、4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド(115mg、36%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 430.1。

20

【0644】

6-アミノ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミドの合成

4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド(115mg、0.27mmol)とPd/C(60mg)とのMeOH/THF(10mL/10mL)中反応混合物を、H₂下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、6-アミノ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド(100mg、93%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 400.1。

30

40

【0645】

(1S,2S)-N-(4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-7-スルファモイル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

6-アミノ-4-(((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド(40mg、0.1mmol)と(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(21mg、0.12mmol)とのピリジン(3mL)中混合物に、T3P(318mg、0.5mmol、EtOAc中50%

50

）を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を水（50 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC（溶離液：DCM/MeOH=20/1）により精製して、（1S, 2S）-N-（4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-7-スルファモイル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（28 mg、50%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 560.2。

【0646】

2-（2-（7-アミノキノリン-2-イル）シクロプロピル）-4-クロロベンゾニトリルの合成

（1S, 2S）-N-（4-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-7-スルファモイル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（28 mg、0.05 mmol）のEtOH（5 mL）攪拌溶液に、Cs₂CO₃（49 mg、0.15 mmol）を加えた。反応物を80℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite（登録商標）に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH（10/1、30 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC（溶離液：DCM/MeOH=20/1）により精製して、6-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-3-（（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-7, 8-ジヒドロ-4H, 6H-[1, 4]オキサジノ[2', 3':4, 5]ベンゾ[1, 2-e][1, 2, 4]チアジアジン1, 1-ジオキシド（20 mg、74%）を白色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 542.2, ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 11.93（s, 1H）, 8.54（d, J = 5.1 Hz, 1H）, 8.25（s, 1H）, 7.65（s, 1H）, 7.39（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 7.22（d, J = 5.1 Hz, 1H）, 6.98 - 6.96（m, 1H）, 6.90（s, 1H）, 6.47（s, 1H）, 4.65 - 4.56（m, 2H）, 4.25（t, J = 4.2 Hz, 2H）, 3.63 - 3.59（m, 2H）, 2.67 - 2.59（m, 1H）, 2.42（s, 3H）, 2.38 - 2.33（m, 1H）, 1.92 - 1.86（m, 1H）, 1.69 - 1.62（m, 2H）, 0.92 - 0.87（m, 2H）, 0.66 - 0.62（m, 2H）。

【0647】

実施例 94

6-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）アミノ）-4-メチル-3-（（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4H-ベンゾ[e][1, 2, 4]チアジアジン1, 1-ジオキシド（I-94）の合成

10

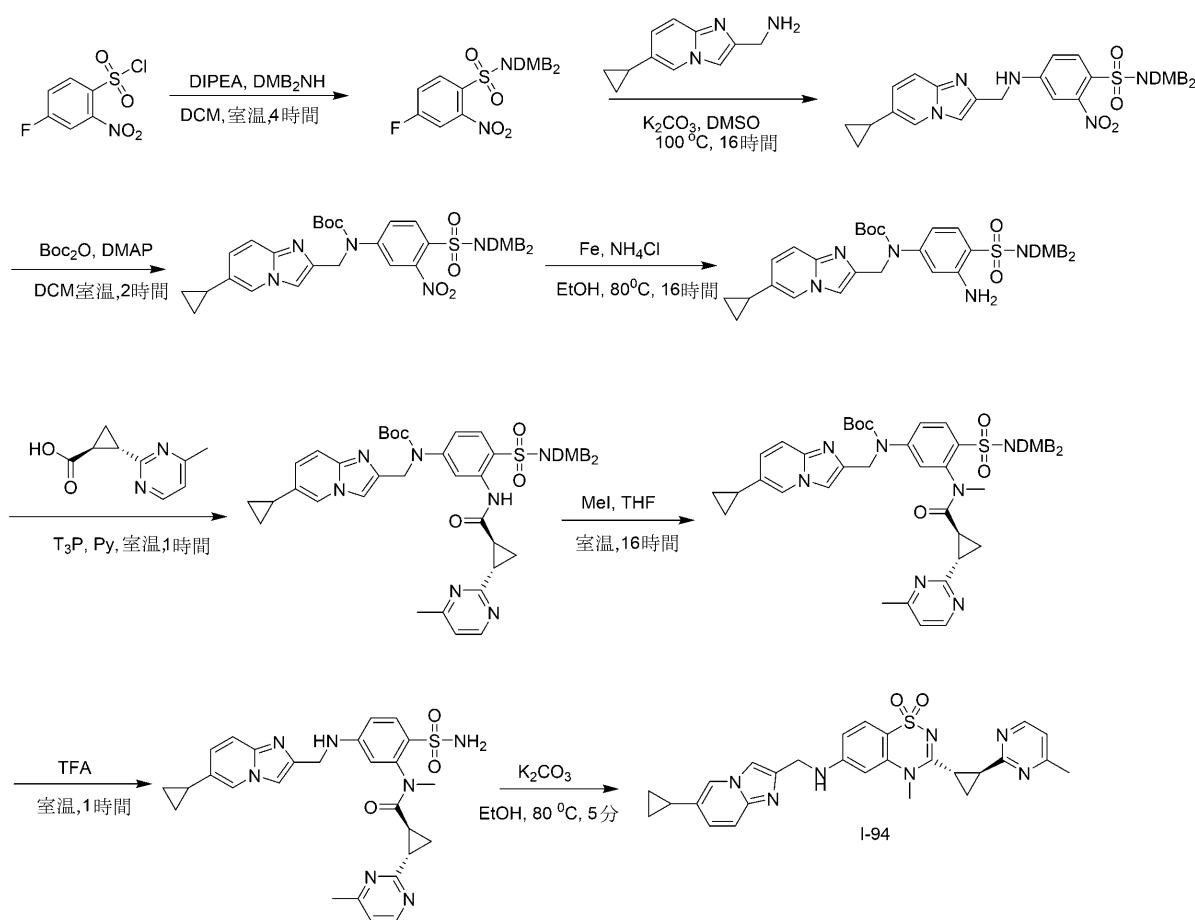
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

20

N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル) - 4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1 g、4.2 mmol)とDIPEA(1.08 g、8.4 mmol)とのDCM(10 mL)中混合物に、ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)アミン(1.33 g、4.18 mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH=50/1)により精製して、N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル) - 4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.5 g、65%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + Na]⁺: 543.1。

30

【0648】

4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル) - 4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(520 mg、0.96 mmol)と、(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(198 mg、1.06 mmol)と、K₂CO₃(265 mg、1.92 mmol)とのDMSO(10 mL)中混合物を、N₂下にて100°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、水(50 mL)を加え、混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH=100/1~50/1)により精製して、4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)

40

50

アミノ) - N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド(300 mg、45%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 688.3。

【0649】

tert-ブチル(4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(300 mg、0.44 mmol)と、二炭酸ジ-tert-ブチル(480 mg、2.2 mmol)と、DMAP(54 mg、0.44 mmol)と、TEA(133 mg、1.32 mmol)とのDCM(20 mL)中混合物を、N₂下にて室温で2時間撹拌した。混合物をDCM(30 mL)で希釈し、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液: PE/EtOAc=1/1)により精製して、tert-ブチル(4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(300 mg、87%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 788.2。

10

【0650】

tert-ブチル(3-アミノ-4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)-3-ニトロフェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(300 mg、0.38 mmol)とNH₄Cl(222 mg、4.18 mmol)とのEtOH(5 mL)中混合物を80℃に加熱し、次いでFe(64 mg、1.14 mmol)をN₂下にて加えた。混合物をN₂下にて80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、50 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=30/1)により精製して、tert-ブチル(3-アミノ-4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(200 mg、69%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 758.3。

20

30

【0651】

tert-ブチル(4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)-3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(3-アミノ-4-(N, N-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル)フェニル)((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(200 mg、0.26 mmol)と(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(70 mg、0.39 mmol)とのピリジン(3 mL)中混合物に、T₃P(1.65 g、2.6 mmol、EtOAc中50%)をN₂下にて室温で滴加し、次いで混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸を濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=10/1)により精製して、tert-ブチル(4-(N, N-ビス(2, 4-ジメ

40

50

トキシベンジル)スルファモイル) - 3 - ((1S, 2S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド)フェニル)((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)カルバメート(200mg、84%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 918.3。

【0652】

tert-ブチル(4 - (N, N - ビス(2, 4 - ジメトキシベンジル)スルファモイル) - 3 - ((1S, 2S) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド)フェニル)((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)カルバメートの合成

tert-ブチル(4 - (N, N - ビス(2, 4 - ジメトキシベンジル)スルファモイル) - 3 - ((1S, 2S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド)フェニル)((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)カルバメート(200mg、0.22mmol)のTHF(5mL)中混合物に、NaH(13mg、鉱油中60%、0.33mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。MeI(47mg、0.33mmol)のTHF(1mL)溶液を加え、混合物をN₂下にて室温で16時間攪拌した。反応物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、tert-ブチル(4 - (N, N - ビス(2, 4 - ジメトキシベンジル)スルファモイル) - 3 - ((1S, 2S) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド)フェニル)((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)カルバメート(180mg、88%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 932.3。

【0653】

((1S, 2S) - N - (5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成

tert-ブチル(4 - (N, N - ビス(2, 4 - ジメトキシベンジル)スルファモイル) - 3 - ((1S, 2S) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド)フェニル)((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)カルバメート(180mg、0.19mmol)のTFA(2mL)中混合物を、室温で1時間攪拌した。0℃に冷却した後、混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、50mL)でクエンチし、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、((1S, 2S) - N - (5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド(90mg、89%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 532.2

【0654】

6 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 4 - メチル - 3 - ((1S, 2S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロピル) - 4H - ベンゾ[e][1, 2, 4]チアジジン1, 1 - ジオキシドの合成

((1S, 2S) - N - (5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 2 - スルファモイルフェニル) - N - メチル - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル)シクロプロパン - 1 - カルボキサミド(90mg、0.17mmol)とK₂CO₃(70mg、0.51mmol)とのEtOH(5mL)中混合物を、N₂下にて80℃で5分間攪拌した。室温に冷却した後、反応物をNH₄Cl(飽和水溶液、30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合

わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、6-（（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）アミノ）-4-メチル-3-（（1S,2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキシド（35 mg、40%）を白色固体として得た。

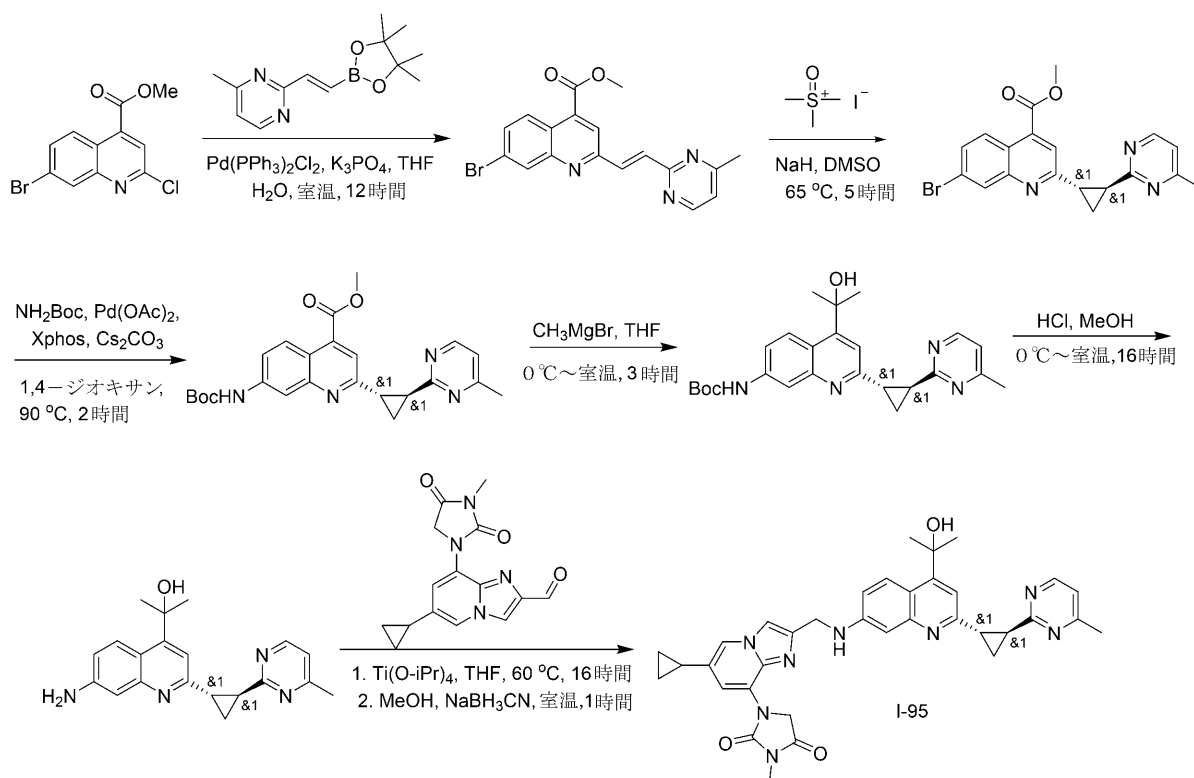
ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 514.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)。

【0655】

実施例 95

rac-1-（6-シクロプロピル-2-（（（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-2-（（1S*,2S*）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）キノリン-7-イル）アミノ）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（I-95）の合成

【化169】



メチル（E）-7-ブromo-2-（2-（4-メチルピリミジン-2-イル）ビニル）キノリン-4-カルボキシレートの合成

メチル7-ブromo-2-クロロキノリン-4-カルボキシレート（1.7 g、5.7 mmol）のTHF/H₂O（V/V=1/1、22 mL）溶液に、（E）-4-メチル-

2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン(2.7g、11mmol)、 K_3PO_4 (3.4g、16mmol)、及び $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.39g、0.56mmol)を N_2 下にて加えた。反応物を室温で12時間攪拌した後、水(100mL)を加え、反応物をEtOAc/MeOH(V/V=10:1、100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~30%EA/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル(E)-7-ブromo-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-4-カルボキシレート(2.0g、91%)を黄色固体として得た。

ESI-MS $[M+H]^+$: 384.1。

【0656】

rac-メチル7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレートの合成

トリメチルスルホキソニウムヨード(5.7g、26mmol)のDMSO(30mL)攪拌溶液に、NaH(1.0g、鉢油中60%、26mmol)を N_2 下にて0℃で加えた。反応物を室温で1時間攪拌した後、メチル(E)-7-ブromo-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン-4-カルボキシレート(2.0g、5.2mmol)のDMSO(5mL)溶液を加え、得られた混合物を65℃で更に5時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、100mL)でクエンチし、次いでEtOAc/MeOH(V/V=1/1、100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~20%EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-メチル7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレート(1.0g、48%)を白色固体として得た。ESI-MS

$[M+H]^+$: 398.1。

【0657】

rac-メチル7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレートの合成

rac-メチル7-ブromo-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレート(1.0g、2.5mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)溶液に、 NH_2Boc (0.59g、5.0mmol)、 Cs_2CO_3 (2.3g、7.1mmol)、Xantphos(0.24g、0.41mmol)、及び $Pd(OAc)_2$ (0.11g、0.49mmol)を N_2 下にて加え、反応混合物を90℃で2時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾過ケーキを1,4-ジオキサン(20mL)で洗浄し、濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~30%EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、rac-メチル7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレート(1.0g、92%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 435.2。

【0658】

rac-tert-ブチル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-メチル7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-カルボキシレート(0.60g、1.4mmol)のTHF(20mL)溶液に、 CH_3MgBr (10mL、THF中1N、10mmol)を N_2 下にて0℃で加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、100m

10

20

30

40

50

L) でクエンチし、EtOAc/MeOH (V/V=10/1、100 mL×3) で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0～50% EtOAc/PEで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-tert-ブチル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.54 g、89%)を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 435.2。

[0659]

rac-2-(7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)プロパン-2-オール

10

rac-tert-ブチル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート(0.52 g、1.2 mmol)のMeOH(5 mL)溶液に、HCl(5 mL、1, 4-ジオキサン中4 N、20 mmol)を0℃で加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をNH₃(5 mL、MeOH中7 N)で中和し、得られた混合物を真空中で濃縮して粗製物を得て、これをDCM/MeOH 0～10%で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-2-(7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)プロパン-2-オール(0.34 g、84%)を黄色固体として得た。

20

ESI-MS [M + H]⁺: 335.2。

[0660]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-2-(7-アミノ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)プロパン-2-オール(67 mg、0.2 mmol)と、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(60 mg、0.2 mmol)とのTHF(7 mL)中混合物に、Ti(OⁱPr)₄(284 mg、1.0 mmol)をN₂下にて室温で加えた。反応物を60℃で16時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、NaBH₃CN(64 mg、1.0 mmol)及びMeOH(2 mL)を加えた。得られた反応物を室温で更に1時間攪拌し、次いでNH₄Cl(飽和水溶液、20 mL)でクエンチし、EtOAc/MeOH (V/V=10/1、50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取HPLCにより精製し、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(90 mg、73%)

30

40

を黄色固体として得た。
ESI-MS [M + H]⁺: 617.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H)

50

, 1.71–1.67 (m, 1H), 1.62–1.61 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 0.96–0.88 (m, 2H), 0.68–0.60 (m, 2H).

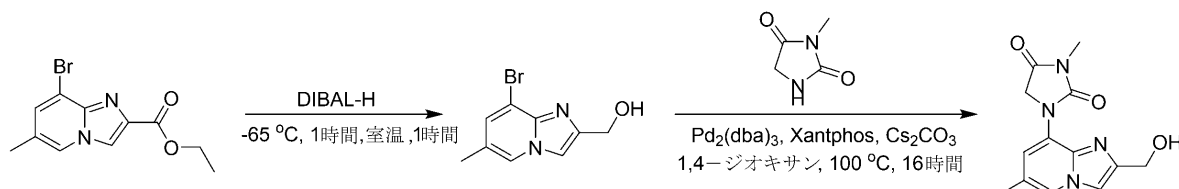
【0661】

実施例96

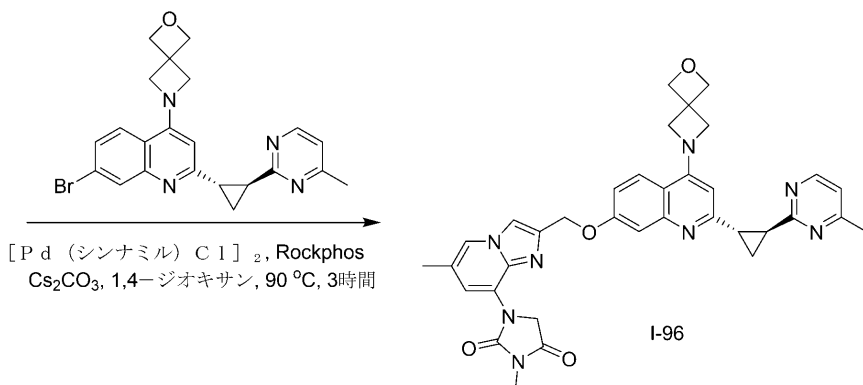
3-メチル-1-(6-メチル-2-((2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (I-96) の合成

【化170】

10



20



(8-ブromo-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成

エチル 8-ブromo-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (エチル 8-ブromo-6-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレートと同様の方法で調製) (1.0 g、3.54 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、DIBAL-H (10.5 mL、THF 中 1 M、10.5 mmol) を N₂ 下にて -65 °C で加え、混合物を -65 °C で 1 時間、及び室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、Celite (登録商標) に通して濾過し、濾液を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。反応混合物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、(8-ブromo-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (440 mg、52%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 241.0

40

【0662】

1-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

tert-ブチル (8-ブromo-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (440 mg、1.82 mmol) と、3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1.04 g、9.10 mmol) と、Cs₂CO₃ (1.78 g、5.46 mmol) との 1,4-ジオキサン (15 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (330 mg、0.36 mmol) 及び Xantphos (417 mg、0.72 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下にて 100 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、

50

40 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 50/1 ~ 10/1) により精製して、1-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (180 mg、36%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 275.1。

【0663】

3-メチル-1-(6-メチル-2-((2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1-(2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (30 mg、0.11 mmol) と、6-(7-ブロモ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (48 mg、0.11 mmol) と、Cs₂CO₃ (108 mg、0.33 mmol) との1, 4-ジオキササン (5 mL) 中混合物に、[Pd (シンナミル) Cl]₂ (11 mg、0.022 mmol) 及び Rockphos (20 mg、0.044 mmol) を加えた。混合物をN₂下にて90℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、40 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製し、3-メチル-1-(6-メチル-2-((2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (10 mg、14%) を黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 631.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.50 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 1H)。

【0664】

実施例 97

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-97) の合成

10

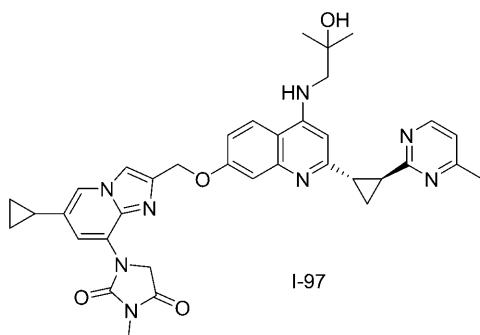
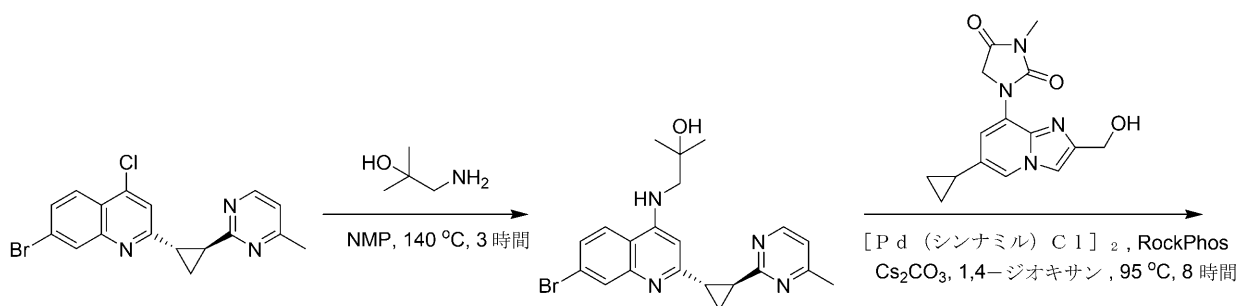
20

30

40

50

【化 1 7 1】



1-((7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール
の合成

7-ブromo-4-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(0.30g、0.80mmol)と1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(0.71g、8.0mmol)とのNMP(4.0mL)中混合物を、密閉チューブ内にて攪拌した。N₂で1分間脱気した後、混合物をマイクロ波反応器内にて140℃で3時間照射した。反応混合物を室温に冷却した後、水(25mL)を加え、次いでEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを0~6%MeOH/DCMで溶出する分取TLCにより精製して、1-((7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール(0.30g、88%)を黄色固体として得た。

30

ESI-MS [M+H]⁺: 427.2

【0665】

1-(6-シクロプロピル-2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

40

1-((7-ブromo-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール(0.12g、0.28mmol)と、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(0.21g、0.70mmol)と、[Pd(シナミル)Cl]₂(22mg、0.042mmol)と、RockPhos(39mg、0.084mmol)と、Cs₂CO₃(0.27g、0.83mmol)との1,4-ジオキサン(20mL)中混合物を、N₂下にて95℃で8時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、次いでEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)

50

で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 10% MeOH/DCM で溶出する分取 TL C により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (30 mg、17%) を白色固体として得た。

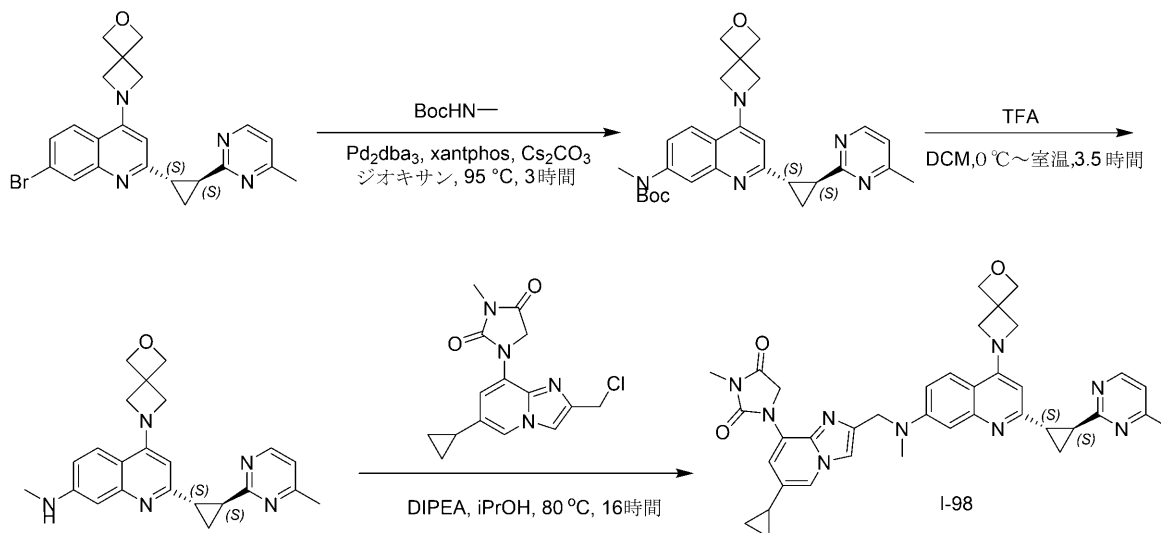
$\text{ESI-MS } [\text{M} + \text{H}]^+$: 648.3. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.61 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.05 – 0.93 (m, 2H), 0.73 – 0.61 (m, 2H)。

【0666】

実施例 98

1-(6-シクロプロピル-2-((メチル(2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-98) の合成

【化172】



tert-ブチルメチル(2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

6-(7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (480 mg、1.1 mmol) と tert-ブチルメチルカルバメート (183 mg、1.4 mmol) との 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中混合物に、 Pd_2dba_3 (210 mg、0.23 mmol)、 Xantphos (266 mg、0.46 mmol)、及び Cs_2CO_3 (1.1 g、3.4 mmol) を加えた。反応混合物を N_2 下にて 95°C で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、水 (30 mL) を加え、混合物を E

t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液 : MeOH / DCM = 1 / 20) により精製して、tert-ブチルメチル (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン - 7 - イル) カルバメート (400 mg 、 74 %) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 488.2

[0 6 6 7]

N-メチル-2- ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン-7-アミンの合成

10

tert-ブチルメチル (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン-7-イル) カルバメート (200 mg 、 0.41 mmol) のDCM (2 mL) 溶液にTFA (2 mL) を0℃で加え、混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液 : MeOH / DCM = 0 ~ 5 %) により精製して、N-メチル-2- ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン-7-アミン (142 mg 、 89 %) を黄色固体として得た。ESI-MS : [M + H]⁺ , 388.2

20

[0 6 6 8]

1- (6 - シクロプロピル - 2 - ((メチル (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの合成

N-メチル-2- ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン-7-アミン (80 mg 、 0.21 mmol) と、1- (2 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (99 mg 、 0.31 mmol) と、DIPEA (130 mg 、 1 mmol) とのi-PrOH (4 mL) 中混合物を、80℃で16時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC (溶離液 : DCM / MeOH = 15 / 1) により精製し、1- (6 - シクロプロピル - 2 - ((メチル (2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) シクロプロピル) - 4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) キノリン - 7 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (40 mg 、 29 %) を白色固体として得た。

30

40

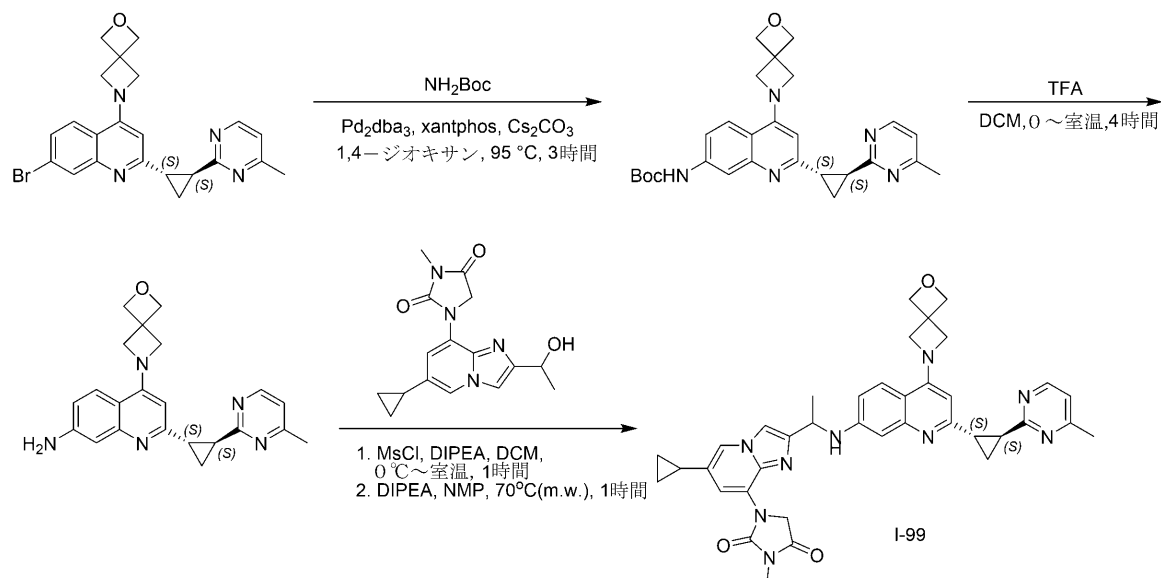
ESI-MS [M + H]⁺ : 670.3. ¹H NMR (400 MHz , DMSO) δ 8.53 (d , J = 5.1 Hz , 1H) , 8.19 (s , 1H) , 7.74 - 7.67 (m , 2H) , 7.35 (s , 1H) , 7.20 - 7.12 (m , 2H) , 6.90 (s , 1H) , 5.99 (s , 1H) , 4.86 (s , 2H) , 4.77 - 4.74 (m , 6H) , 4.57 (s , 4H) , 3.17 (s , 3H) , 2.96 (s , 3H) , 2.77 - 2.74 (m , 1H) , 2.64 - 2.61 (m , 1H) , 2.42 (s , 3H) , 1.93 - 1.89 (m , 1H) , 1.83 - 1.81 (m , 1H) , 1.72 - 1.70 (m , 1H) , 0.93 - 0.89 (m , 2H) , 0.63 - 0.60 (m , 2H) .

[0 6 6 9]

50

実施例 99

1-(6-シクロプロピル-2-(1-(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-99)の合成【化173】



10

20

tert-ブチル(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

6-(7-ブromo-2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(500mg、1.1mmol)とtert-ブチルカルバメート(164mg、1.4mmol)との1,4-ジオキサン(25mL)中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (203mg、0.22mmol)、 Xantphos (254mg、0.44mmol)、及び Cs_2CO_3 (1.1g、3.3mmol)を加えた。反応混合物を 95°C で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、 DCM/MeOH ($v/v=3/1$ 、50mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0 \sim 5\%$)により精製して、tert-ブチル(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)カルバメート(400mg、収率77%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 474.2

30

【0670】

40

2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミンの合成

tert-ブチル(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)カルバメート(400mg、0.84mmol)の DCM (10mL)溶液に、 TFA (1.5mL)を 0°C で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を NH_3 (10mL、 MeOH 中7M)で中和し、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: $\text{MeOH}/\text{DCM}=0 \sim 10\%$)により精製し、2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピ

50

リミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミン(160mg、収率51%)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 374.2

[0671]

1-(6-シクロプロピル-2-(1-(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1-(6-シクロプロピル-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(100mg、0.32mmol)とDIPEA(62mg、0.48mmol)とのDCM(3mL)中混合物に、MsCl(55mg、0.48mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣をNMP(2mL)に溶解させ、次いで2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミン(120mg、0.32mmol)及びDIPEA(210mg、1.6mmol)を加えた。混合物をマイクロ波反応器内、N₂下にて70℃で1時間照射した。混合物を室温に冷却し、水(30mL)を加え、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物を分取HPLC(FA)により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-(1-(2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(3.9mg、収率2%)を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 670.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 – 8.20 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.02 – 4.96 (m, 2H), 4.78 – 4.68 (m, 5H), 4.44 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.72 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.66 – 0.59 (m, 2H)。

[0672]

実施例100

1-(6-シクロプロピル-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(I-100)の合成

10

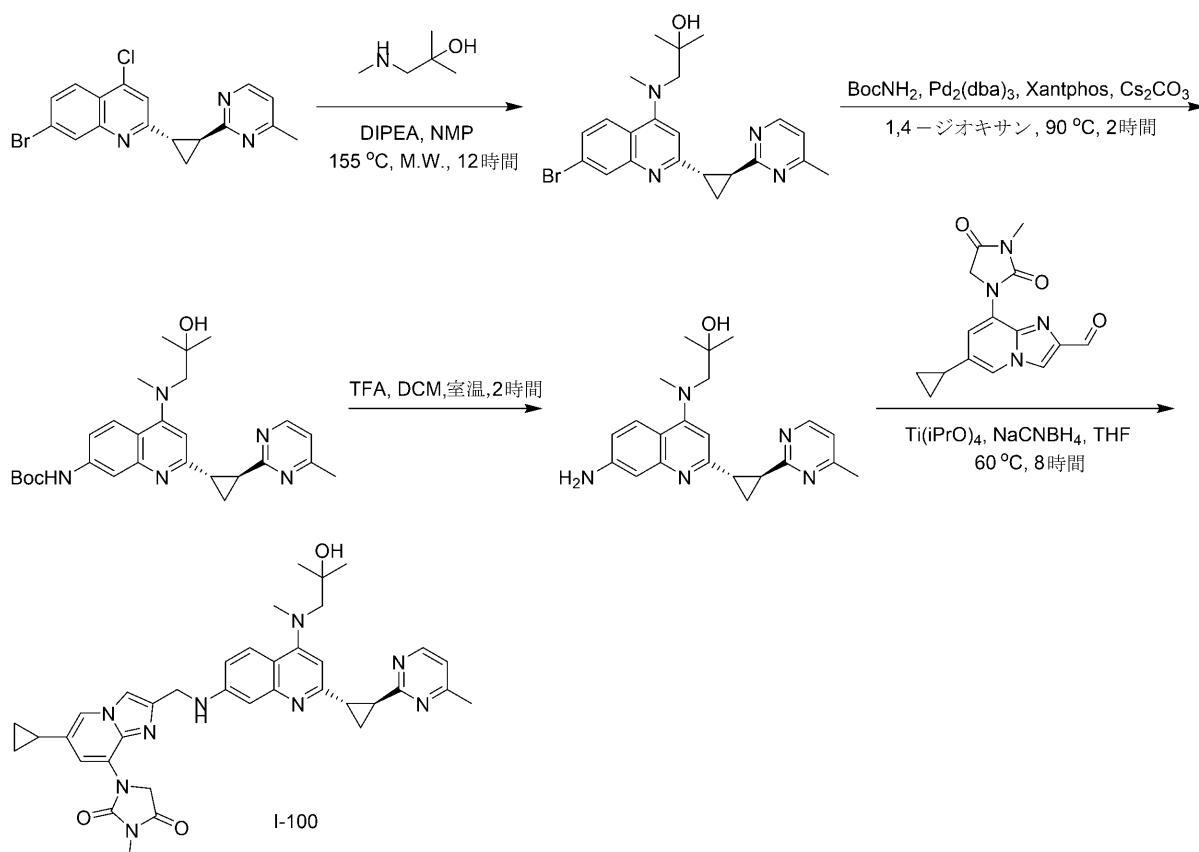
20

30

40

50

【化 1 7 4】



10

20

30

40

50

1-((7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

7-ブromo-4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (0.45 g、1.2 mmol) と、 DIPEA (0.76 g、5.9 mmol) と、2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (0.48 g、0.47 mmol) との NMP (5 mL) 中混合物を、密閉チューブ内にて攪拌した。 N_2 で1分間脱気した後、反応混合物をマイクロ波反応器内にて 155°C で12時間照射した。得られた混合物を水 (30 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで1-(6-シクロプロピル-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを濃縮し、粗製物を得て、これを4% MeOH/DCM で溶出する分取 TL C により精製して、1-((7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (0.24 g、46%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 441.1。

【0673】

tert-ブチル(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

1-((7-ブromo-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (0.24 g、0.54 mmol) と、 BocNH_2 (94 mg、0.80 mmol) と、 Cs_2CO_3 (0.52 g、1.6 mmol) との1,4-ジオキサン (10

mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49 mg、0.054 mmol) 及び Xantphos (62 mg、0.11 mmol) を加えた。反応物を N_2 雰囲気下にて 90°C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH ($V/V=10/1$ 、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 6% MeOH/DCM で溶出する分取 TL C により精製し、tert-ブチル (4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (0.17 g、66%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 478.3。

【0674】

1-((7-アミノ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) (メチル) アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール の合成

tert-ブチル (4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) カルバメート (0.17 g、0.36 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、 TFA (1 mL) を 0°C でゆっくりと加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を希釈し、 NH_3 (MeOH 中の 7N NH_3) で中和した。得られた混合物を真空中で濃縮し、10% MeOH/DCM で溶出する分取 TL C により精製して、1-((7-アミノ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) (メチル) アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (0.10 g、74%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 378.2。

【0675】

1-(6-シクロプロピル-2-(((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

1-((7-アミノ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-4-イル) (メチル) アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (0.10 g、0.27 mmol) と 6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルバルデヒド (87 mg、0.29 mmol) との THF (10 mL) 中混合物に、 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.41 g、1.4 mmol) を加え、得られた混合物を 60°C で 12 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。混合物に MeOH (2 mL) 及び NaCNBH_3 (55 mg、0.87 mmol) を加え、得られた混合物を室温で更に 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、反応物を EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを 6% MeOH/DCM で溶出する Pre-TLC により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-(((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) キノリン-7-イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (25 mg、14%) を灰色固体として得た。

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 660.3. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.47 - 4.46 (m, 3H), 3

10

20

30

40

50

. 13 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 – 2.57 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.69 – 0.59 (m, 2H)。

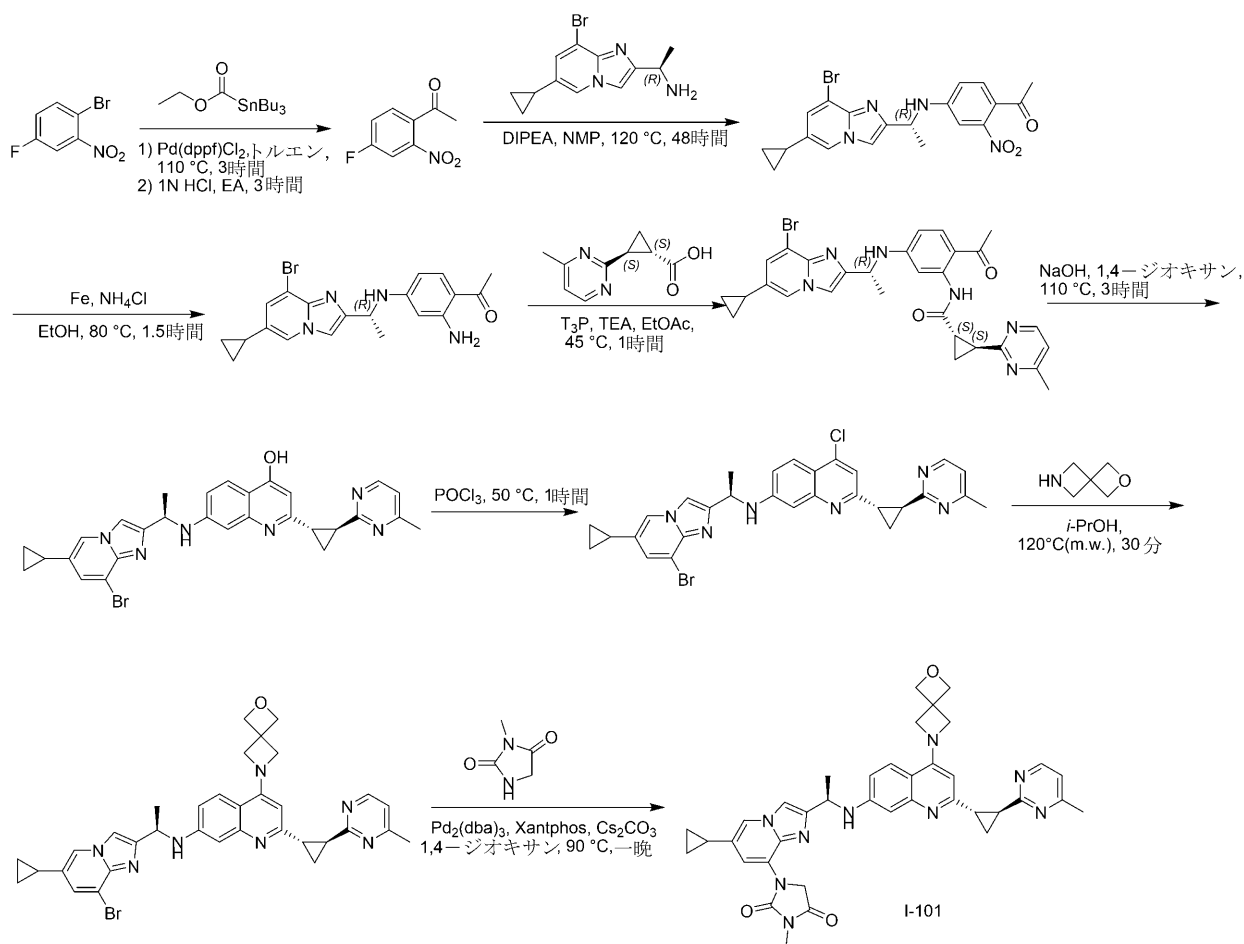
【0676】

実施例101

1-((6-シクロプロピル-2-((R)-1-((2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-101) の合成

10

【化175】



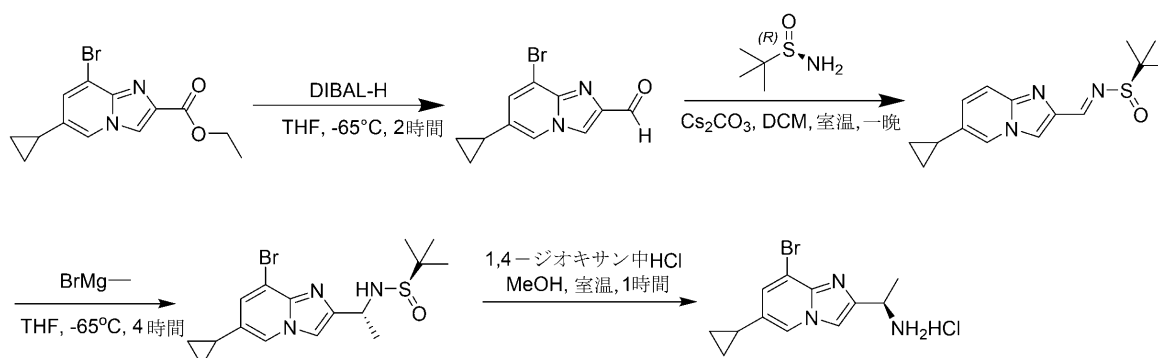
20

30

(R)-1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリドの合成

40

【化 1 7 6】



10

8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成

エチル 8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシレート (2 g、6.5 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、DIBAL-H (1.95 mL、19.5 mmol) を -65°C で加えた。同じ温度で攪拌を 2 時間継続した。反応混合物を、-65°C で硫酸ナトリウム十水和物を加えることによりクエンチし、0°C に加温し、10 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: PE: EtOAc = 5:1) により精製し、8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (1.1 g、収率 64%) を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 265.0

20

【0677】

(R,E)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (4.2 g、15.8 mmol) の DCM (80 mL) 溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.5 g、0.21 mmol) 及び Cs₂CO₃ (10.33 g、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。反応混合物を真空中で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: PE: EtOAc = 5:1) により精製して、(R,E)-N-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (4.2 g、収率 72%) を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 368.0

30

【0678】

(R)-N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

(R,E)-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (200 mg、0.54 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.72 mL、2.16 mmol) を -65°C で加え、混合物を同じ温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 溶液 (飽和水溶液、50 mL) を用いて -65°C でクエンチし、10 分間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: PE: EtOAc = 5:1) により精製して、(R)-N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (160 mg、収率 77%) を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 384.1

40

50

【0679】

(R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリドの合成

N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.5 g、3.9 mmol)のMeOH(10 mL)溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4 M溶液、10 mL)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、(R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリド(1.3 g、94%)を黄色固体として得た。ESI-MS: $[M + H]^+$, 280.0

10

【0680】

1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)エタン-1-オンの合成

1-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼン(13.0 g、59.0 mmol)とトリブチルスタナンカルボン酸エチル(25 g、69 mmol)のトルエン(500 mL)中混合物に、Pd(dppf)₂Cl₂(4.3 g、5.9 mmol)を加え、反応混合物を110℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)により濾過し、EtOAc(200 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(300 mL)で希釈し、HCl(1 N、50 mL)を加えた。反応物を3時間攪拌した後、有機層を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~10%)により精製して、1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)エタン-1-オン(7.6 g、収率70%)を淡黄色粘着性油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 184.1

20

【0681】

(R)-1-(4-((1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)エタン-1-オンの合成

(R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリド(2.0 g、6.3 mmol)のNMP(25 mL)溶液に、1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)エタン-1-オン(1.6 g、8.9 mmol)及びDIPEA(6.6 g、51 mmol)を加えた。反応混合物を120℃で48時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(100 mL)を加え、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~50%)により精製して、(R)-1-(4-((1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)エタン-1-オン(1.7 g、収率61%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 443.1

30

【0682】

(R)-1-(2-アミノ-4-((1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)エタン-1-オンの合成

(R)-1-(4-((1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)エタン-1-オン(1.7 g、3.8 mmol)と鉄粉(851 mg、15.2 mmol)とのEtOH(50 mL)中混合物に、NH₄Cl(806 g、15.2 mmol)のH₂O(3.0 mL)溶液を加え、得られた混合物を80℃で1.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(50 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE=0~50%)により精製して、(R)-1-(2-アミノ-4-(

40

50

(1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)エタン-1-オン(1.1g、収率69%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 413.1
[0683]

(1S,2S)-N-(2-アセチル-5-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

(R)-1-(2-アミノ-4-((1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)エタン-1-オン(990mg、2.4mmol)と、(1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(428mg、2.4mmol)と、TEA(1.2g、12mmol)とのEtOAc(20mL)溶液に、T3P(7.6g、12mmol、EtOAc中50%溶液)を加えた。混合物を45℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。水(50mL)を加え、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM=0~10%)により精製して、(1S,2S)-N-(2-アセチル-5-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(1.2g、収率86%)を褐色固体として得た。

10

20

ESI-MS [M+H]⁺: 573.3
[0684]

7-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール

(1S,2S)-N-(2-アセチル-5-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)フェニル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(1g、1.7mmol)の1,4-ジオキサン(50mL)溶液に、NaOH(280mg、7.0mmol)を加えた。反応混合物を110℃で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(50mL)を加え、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM=0~10%)により精製して、7-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール(650mg、収率69%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 555.3

30

[0685]

N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-4-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

7-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-オール(630mg、1.1mmol)のPOCl₃(10mL)溶液を、50℃で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を氷水(50mL)に注ぎ入れ、NaHCO₃(飽和水溶液100mL)で中和した。次いで、混合物をDCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM=0~10%)により精製して、N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジ

40

50

ン-2-イル)エチル)-4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(500mg、収率79%)を淡黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 573.3

[0686]

N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミンの合成

N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-4-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(250mg、0.44mmol)と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(218mg、2.2mmol)とのi-PrOH(8.0mL)中混合物を、マイクロ波反応器内にて120℃で0.5時間照射した。混合物を室温に冷却し、水(50mL)を加え、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM=0~8%)により精製して、N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミン(100mg、収率36%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 636.3

[0687]

1-(6-シクロプロピル-2-((R)-1-(2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

N-((R)-1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミン(95mg、0.15mmol)と3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(68mg、0.60mmol)との1, 4-ジオキサン(5.0mL)中混合物に、Pd₂(dba)₃(41mg、0.045mmol)、Xantphos(52mg、0.090mmol)、及びCs₂CO₃(147mg、0.45mmol)を加えた。反応混合物をN₂下にて90℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、DCM/MeOH(v/v=3/1、30mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製して、1-(6-シクロプロピル-2-((R)-1-(2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(16mg、16%)を白色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 670.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 5H), 4.38 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 1

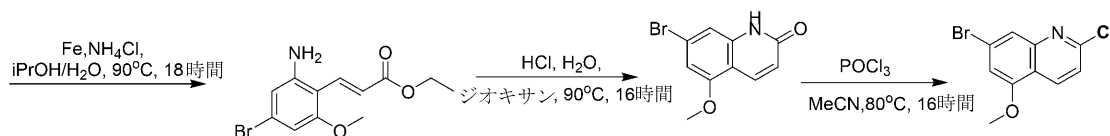
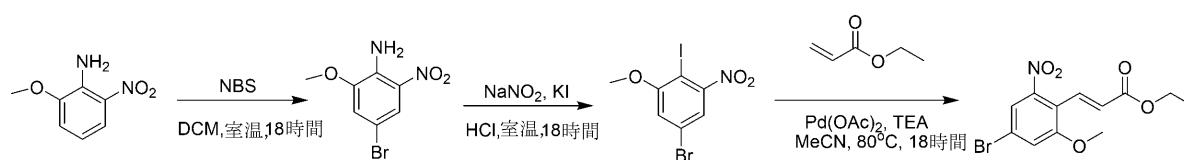
H), 2.47 – 2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 4H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.63 – 0.58 (m, 2H)。

【0688】

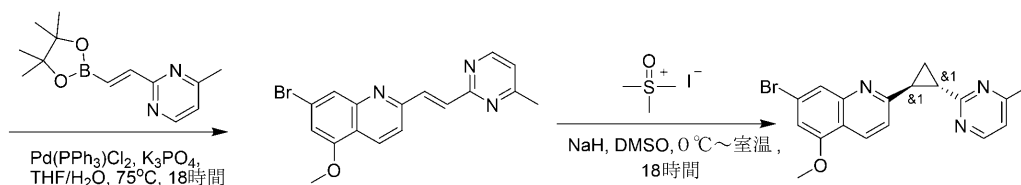
実施例102

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-102)の合成
【化177】

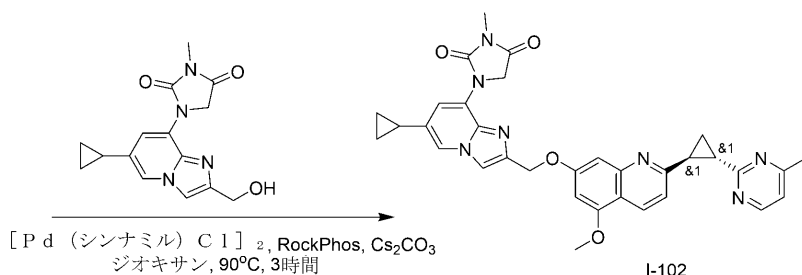
10



20



30



4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリンの合成

2-メトキシ-6-ニトロアニリン (20 g、119 mmol) のDCM (200 mL) 溶液に、NBS (21 g、119 mmol) を0°Cで少しずつ加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をNa₂SO₄ (飽和水溶液、200 mL) でクエンチし、DCM (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE 0~30%) により精製して、4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (21 g、収率72%) を赤色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 247.0

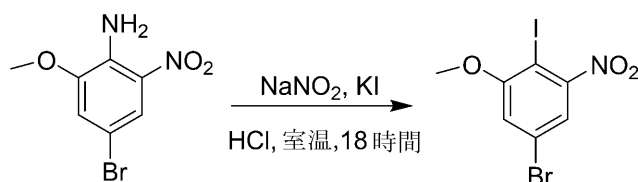
40

【0689】

5-ブロモ-2-ヨード-1-メトキシ-3-ニトロベンゼンの合成

50

【化 1 7 8】



4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン（15 g、61 mmol）の濃 HCl（150 mL）及び氷水（200 mL）溶液に、NaNO₂（6.3 g、92 mmol）の H₂O（100 mL）溶液を 0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。H₂O（200 mL）中の KI（30 g、183 mmol）を加え、混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、混合物を DCM（300 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE 0～15%）により精製して、5-ブロモ-2-ヨード-1-メトキシ-3-ニトロベンゼン（18 g、収率83%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 357.8

【0690】

エチル（E）-3-（4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロフェニル）アクリレートの合成

密閉チューブ内の得られた5-ブロモ-2-ヨード-1-メトキシ-3-ニトロベンゼン（5.0 g、14.0 mmol）と、アクリル酸エチル（1.54 g、15.4 mmol）と、Pd(OAc)₂（314 mg、1.4 mmol）と、TEA（4.24 g、42.0 mmol）との MeCN（50 mL）中混合物を、N₂下にて80℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水（100 mL）を加え、混合物を EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE 0～15%）により精製して、エチル（E）-3-（4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロフェニル）アクリレート（2.9 g、収率63%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 330.0

【0691】

エチル（E）-3-（2-アミノ-4-ブロモ-6-メトキシフェニル）アクリレートの合成

エチル（E）-3-（4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロフェニル）アクリレート（2.9 g、8.8 mmol）の IPA（30 mL）及び H₂O（15 mL）溶液に、Fe（4.9 g、88 mmol）及び NH₄Cl（4.7 g、56 mmol）を加え、得られた混合物を90℃で18時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を DCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE 0～15%）により精製して、表題化合物（2.0 g、76%）を黄色固体として得た。

ESI-MS [M + H]⁺: 300.0

【0692】

7-ブロモ-5-メトキシキノリン-2（1H）-オンの合成

1,4-ジオキサン（15 mL）及び濃 HCl（20 mL）中のエチル（E）-3-（2-アミノ-4-ブロモ-6-メトキシフェニル）アクリレート（2.0 g、6.7 mmol）を、90℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を NaHCO₃（飽和水溶液、50 mL）で希釈して、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／PE 0～10

0%)により精製して、7-ブロモ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン(1.5 g、88%)を灰白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 254.0 [0693]

7-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシキノリンの合成

7-ブロモ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン(1.5 g、5.9 mmol)とPOCl₃(4.5 g、29.5 mmol)とのMeCN(20 mL)中混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃(飽和水溶液、50 mL)で希釈して、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE 0~50%)により精製して、7-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシキノリン(1.4 g、88%)を灰白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 271.9

[0694]

(E)-7-ブロモ-5-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリンの合成

7-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシキノリン(1.3 g、4.8 mmol)と、(E)-4-メチル-2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ピリミジン(1.2 g、4.8 mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(366 mg、0.5 mmol)と、K₃PO₄(3.1 g、14.4 mmol)とのTHF/H₂O(20 mL/2 mL)中混合物を、N₂下にて75℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水(50 mL)を加え、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/PE 0~40%)により精製して、E-7-ブロモ-5-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン(850 mg、50%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 356.0

[0695]

rac-7-ブロモ-5-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリンの合成

トリメチルスルホキシウムヨード(880 mg、4.0 mmol)のDMSO(10 mL)溶液に、NaH(160 mg、鉢油中60%、4.0 mmol)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。DMSO(2 mL)中のE-7-ブロモ-5-メトキシ-2-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)ビニル)キノリン(355 mg、1.0 mmol)を加え、混合物を室温で17時間攪拌した。反応物をNH₄Cl(100 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(溶離液: EtOAc/PE=1/2)により精製して、rac-7-ブロモ-5-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(140 mg、38%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 370.0

[0696]

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

rac-7-ブロモ-5-メトキシ-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン(80 mg、0.22 mmol)と、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(66 mg、0.22 mmol)と、[Pd(シンナミル)Cl]₂(23 mg、0.044 mmol)と、Rock P

10

20

30

40

50

hos (41mg、0.088mmol)と、Cs₂CO₃ (215mg、0.66mmol)との1,4-ジオキサン(10mL)中混合物を、N₂下にて90℃で3時間撹拌した。反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、100mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー分取TLC(溶離液:MeOH/DCM=1/15)により精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((5-メトキシ-2-((1S*,2S*))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(15mg、12%)を灰白色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 590.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H)。

【0697】

実施例103

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S))-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-103)の合成

10

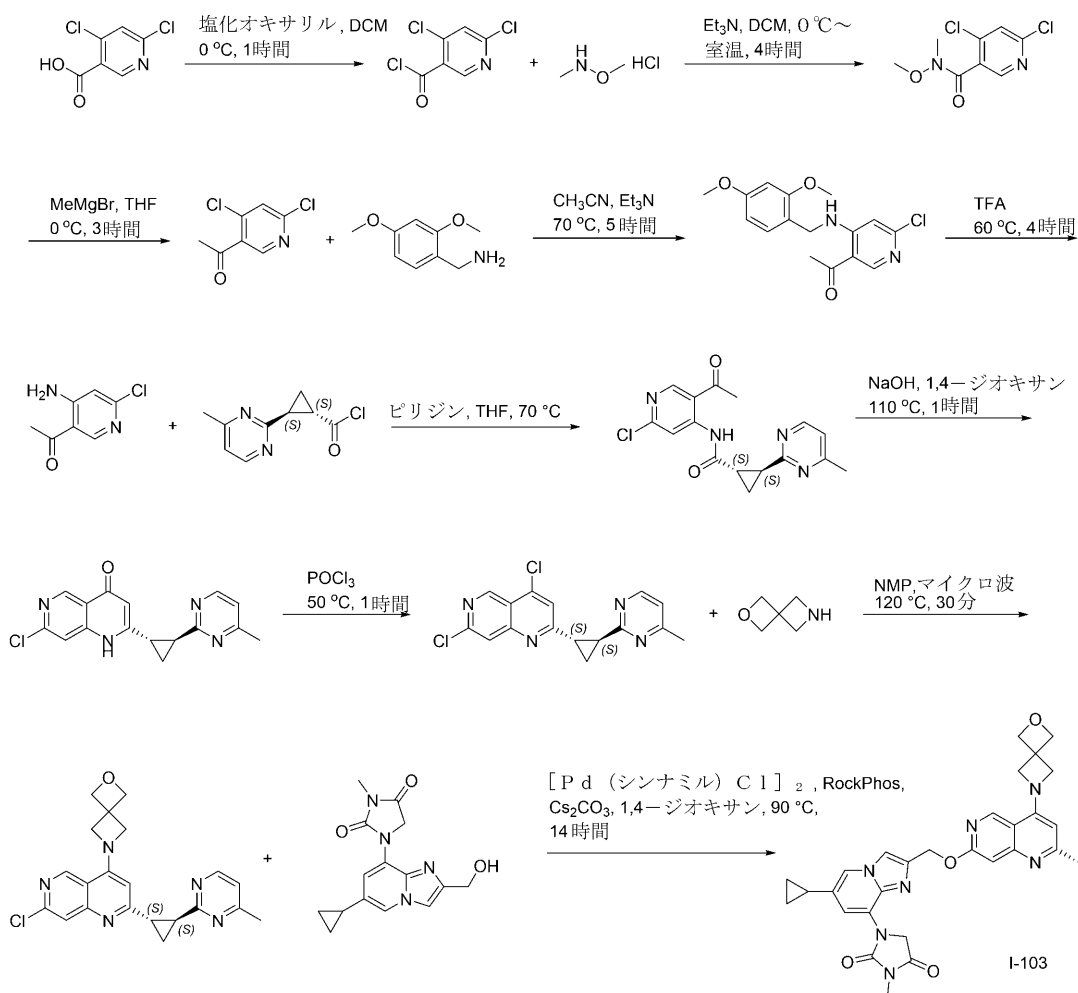
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

20

30

4, 6-ジクロロニコチノイルクロリドの合成

4, 6-ジクロロニコチン酸 (10 g、52 mmol) の DCM (100 mL) 攪拌溶液に、SOCl₂ (9.9 g、78 mmol) 及び DMF (0.10 mL) を 0°C で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、真空中で乾燥させて、4, 6-ジクロロニコチノイルクロリド (11 g、定量的) を薄褐色シロップ状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 206.0 (MeOH 中)。

【0698】

4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミドの合成

N, O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (6.5 g、67 mmol) と Et₃N (16 g、0.16 mol) との DCM (100 mL) 攪拌溶液に、4, 6-ジクロロニコチノイルクロリド (11 g、52 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を 0°C で滴加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを PE 中 0~10% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (11 g、90%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 235.0。

40

【0699】

1-(4, 6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (11 g、47 mmol) の THF (200 mL) 攪拌溶液に、MeMgBr (20 mL、Et₂O 中 3 M、60 mmol) を 0°C で滴加した。混合物を 0°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl

50

(飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (120 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、真空中で乾燥させ、1-(4, 6-ジクロロピリジン-3-イル) エタン-1-オン (8.9 g、定量的) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 190.0。
【0700】

1-(6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ) ピリジン-3-イル) エタン-1-オンの合成

1-(4, 6-ジクロロピリジン-3-イル) エタン-1-オン (8.9 g、47 mmol) と、(2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (7.8 g、47 mmol) と、Et₃N (14 g、140 mmol) とのCH₃CN (90 mL) 中混合物を、70°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、粗製物を得た。残渣をDCM (100 mL) に再溶解させ、水 (100 mL) で洗浄し、有機層を分離し、真空中で濃縮して、1-(6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ) ピリジン-3-イル) エタン-1-オン (15 g、定量的) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 321.0。

10

【0701】

1-(4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル) エタン-1-オンの合成

TFA (50 mL) 中の1-(6-クロロ-4-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ) ピリジン-3-イル) エタン-1-オン (6.7 g、21 mmol) を、60°Cで4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃ (飽和水溶液、80 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、濾液をEtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物をブライン (120 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを上記の沈殿物と合わせ、PE中20~40% EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル) エタン-1-オン (2.8 g、78%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 171.0。

20

【0702】

(1S, 2S)-N-(5-アセチル-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

1-(4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル) エタン-1-オン (2.3 g、13 mmol) とピリジン (10 g、0.13 mol) とのTHF (30 mL) 攪拌溶液に、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボニルクロリド (2.9 g、15 mmol) のTHF (20 mL) 溶液を室温で滴加した。混合物を70°Cで18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水 (50 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、濾液をEtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機物をブライン (120 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを上記の沈殿物と合わせ、PE中20~40% EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (3.6 g、84%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 331.1。

30

40

【0703】

7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-4(1H)-オンの合成

(1S, 2S)-N-(5-アセチル-2-クロロピリジン-4-イル)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (3.6 g、11 mmol) とNaOH (1.8 g、45 mmol) との1, 4-ジオキサン (40 mL) 中混合物を、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水 (60 mL) で希釈し、HCl (3 M水溶液) でpH = 4~5に酸性化させた。沈殿物を収集し、真空中で乾燥させて、7-クロロ-2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル)-1, 6-ナフチリジン-4(1H)-

50

オン (2.8 g、81%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 313.1。

【0704】

4,7-ジクロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジンの合成

7-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン (0.32 g、1.0 mmol) の $POCl_3$ (6 mL) 中混合物を、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水 (30 mL) で希釈し、混合物の pH を $NaHCO_3$ (飽和水溶液) により 9~10 に調整して、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを PE 中 10~20% EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4,7-ジクロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン (0.23 g、69%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 331.0。

10

【0705】

6-(7-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンの合成

4,7-ジクロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン (0.23 g、0.69 mmol) と 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (0.34 g、3.4 mmol) との NMP (3.0 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器内にて 120℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機物を水 (50 mL×3) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを DCM 中 0~10% MeOH で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-(7-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (0.27 g、定量的) を白色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 394.2。

20

30

【0706】

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

6-(7-クロロ-2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-1,6-ナフチリジン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (0.24 g、0.61 mmol) と、1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (0.18 g、0.61 mmol) と、 $[Pd(シナミル)Cl]_2$ (62 mg、0.12 mmol) と、Rock Phos (0.11 g、0.24 mmol) と、 Cs_2CO_3 (0.59 g、1.8 mmol) との 1,4-ジオキサソ (10 mL) 中混合物を、 N_2 下にて 90℃で14時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH (10/1、20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを DCM 中 0~10% MeOH で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー及び分取 HPLC により精製して、1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)メチル)イミダゾ [

40

50

1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (40 mg、10%) を白色固体として得た。

ESI-MS $[M + H]^+$: 658.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.80 - 4.70 (m, 4H), 4.58 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。

10

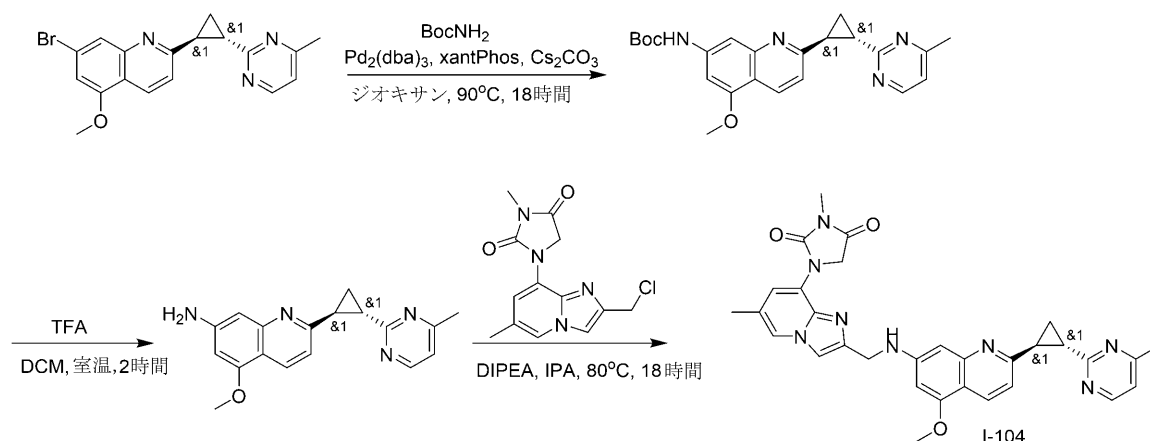
【0707】

実施例104

rac-1-(2-(5-メトキシ-2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (I-104) の合成

【化180】

20



30

rac-tert-ブチル(5-メトキシ-2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメートの合成

rac-7-ブromo-5-メトキシ-2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (140 mg、0.38 mmol) と、tert-ブチルカルバメート (67 mg、0.57 mmol) と、Pd2(dba)3 (35 mg、0.038 mmol) と、XantPhos (46 mg、0.08 mmol) と、Cs2CO3 (372 mg、1.14 mmol) との1, 4-ジオキサン (10 mL) 中混合物を、N₂下にて室温、90°Cで18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、50 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/PE 0~30%)により精製して、rac-tert-ブチル(5-メトキシ-2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (120 mg、78%) を褐色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 407.2

40

【0708】

rac-5-メトキシ-2-(1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミンの合成

50

DCM (10 mL) 及び TFA (1 mL) 中の rac-tert-ブチル (5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)カルバメート (120 mg、0.30 mmol) を、室温で2時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: EtOAc / PE = 1 / 2) により精製し、rac-5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (70 mg、76%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 307.2

[0709]

10

rac-1-(2-(((5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

rac-5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン (45 mg、0.15 mmol) と、1-(2-(クロロメチル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (1-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンと同様の方法で調製) (53 mg、0.18 mmol) と、DIPEA (58 mg、0.45 mmol) との IPA (3 mL) 中混合物を、N₂ 下にて 80 °C で 18 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: MeOH / DCM = 1 / 15) により精製し、rac-1-(2-(((5-メトキシ-2-((1S*, 2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (11 mg、12%) を灰白色固体として得た。

20

ESI-MS [M + H]⁺: 590.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 2H)。

30

[0710]

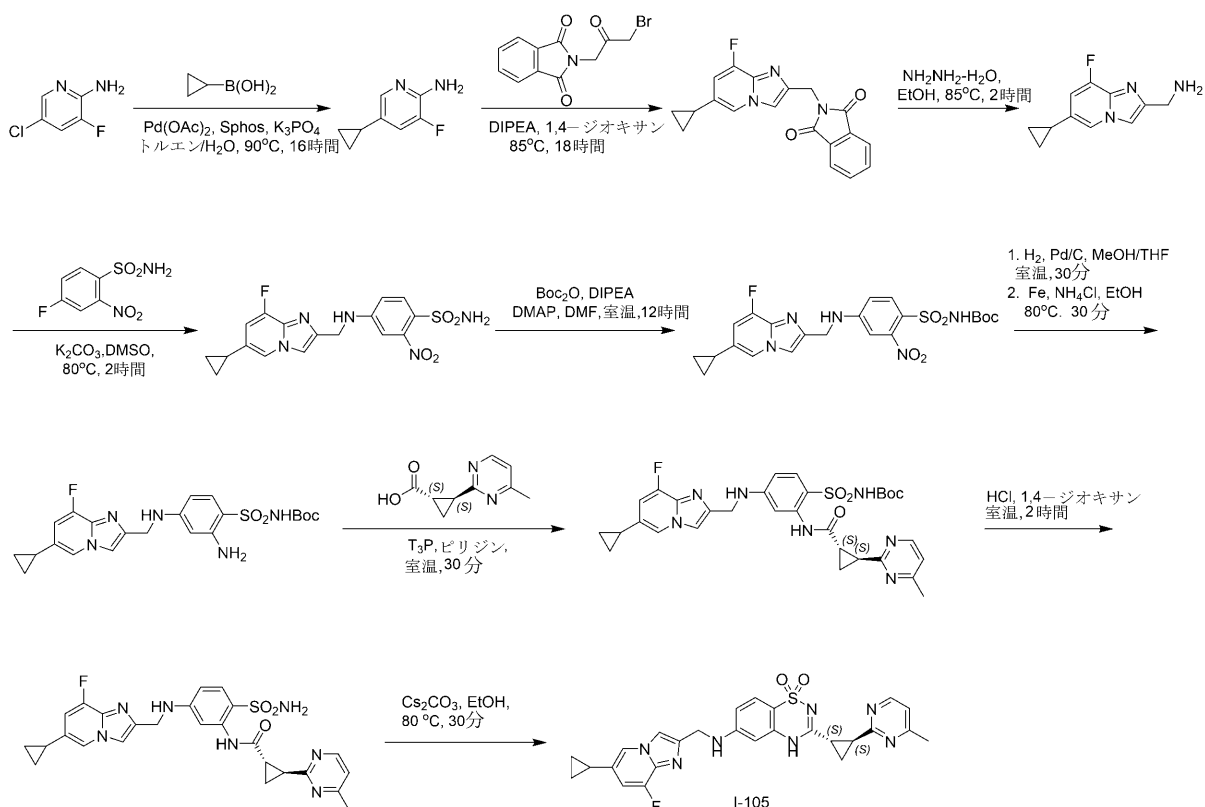
実施例 105

40

6-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン 1, 1-ジオキシド (I-105) の合成

50

【化 1 8 1】



10

20

5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミンの合成

5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-アミン (5 g、34.2 mmol) のトルエン/H₂O (100 mL / 10 mL) 溶液に、シクロプロピルボロン酸 (4.4 g、51.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (762 mg、3.4 mmol)、Sphos (2.79 g、6.8 mmol)、及びK₃PO₄ (21.7 g、102 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌した後、反応物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過した。濾液をH₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをEtOAc / PE 0~35% で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミン (4.5 g、87%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 153.2。

30

【0711】

2-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミン (4.5 g、29.6 mmol) の1,4-ジオキサン (80 mL) 溶液に、2-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (9.3 g、33.0 mmol) 及びDIPEA (12.7 g、98.6 mmol) を加えた。反応混合物を85℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをEtOAc / PE 0~30% で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン (9 g、91%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 336.2。

40

【0712】

50

(6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成

2-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1, 3-ジオン(6.0 g、17.9 mmol)のEtOH(80 mL)溶液に、NH₂NH₂·H₂O(4.5 g、71.6 mmol、H₂O中80%溶液)を加えた。反応混合物を85℃で2時間攪拌した後、反応物を室温に冷却して白色固体を沈殿させた。混合物を濾過し、濾過物をEtOH(80 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをDCM/MeOH 0~10%で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(3.4 g、93%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 206.2。

10

[0713]

4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

4-フルオロ-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(506 mg、2.3 mmol)のDMSO(15 mL)溶液に、(6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(471 mg、2.3 mmol)及びK₂CO₃(938 mg、6.8 mmol)を加えた。得られた反応溶液を80℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをMeOH/DCM 0~7%で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(300 mg、32%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 406.2

20

[0714]

tert-ブチル(((4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)スルホニル)カルバメートの合成

4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(300 mg、0.74 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、Boc₂O(323 mg、1.48 mmol)、DMAP(45 mg、0.37 mmol)、及びDIPEA(380 mg、2.96 mmol)を加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、次いで水(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC(溶離液: DCM/MeOH=20/1)で精製して、tert-ブチル(((4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)スルホニル)カルバメート(250 mg、67%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 505.3。

30

40

[0715]

tert-ブチル(((2-アミノ-4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成

tert-ブチル(((4-(((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ニトロフェニル)スルホニル)カルバメート(170 mg、0.34 mmol)とPd/C(50 mg)とのMeOH/THF(5 mL/5 mL)中混合物を、H₂雰囲気下にて室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物をCelite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(30 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これをEtOH(10 mL)中

50

に再溶解させた。Fe (94 mg、1.68 mmol) 及び NH₄Cl (180 mg、3.36 mmol) をそれに加えた。得られた反応混合物を 80℃で 30 分撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、EtOH (40 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、tert-ブチル ((2-アミノ-4-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメート (100 mg、62%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 476.2。

【0716】

tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメートの合成

tert-ブチル ((2-アミノ-4-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) カルバメート (90 mg、0.19 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に、(1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (34 mg、0.19 mmol) 及び T₃P (1.2 g、1.9 mmol、EtOAc 中 50%) を加えた。得られた反応混合物を、N₂ 下に室温で 30 分間撹拌した。反応物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取 TLC (溶離液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメート (70 mg、58%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 636.2。

【0717】

(1S, 2S)-N-(5-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-スルファモイルフェニル) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

tert-ブチル ((4-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド) フェニル) スルホニル) カルバメート (70 mg、0.11 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に、HCl (1 mL、4 mmol、1, 4-ジオキサン中 4 M) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後、反応物を真空中で濃縮し、(1S, 2S)-N-(5-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-スルファモイルフェニル) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (70 mg、粗製) を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 536.2。

【0718】

6-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -3-((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロピル) -4H-ベンゾ [e] [1, 2, 4] チアジアジン 1, 1-ジオキシドの合成

(1S, 2S)-N-(5-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) -2-スルファモイルフェニル) -2-(4-メチルピリミジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (70 mg、粗製) の EtOH (4 mL) 溶液に Cs₂CO₃ (97.8 mg、0.3 mmol) を加

10

20

30

40

50

え、反応混合物を80℃で30分間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、EtOH (15 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=10/1) で精製し、6-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジアジン1,1-ジオキソド (30 mg、2工程で53%) を黄色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 518.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 12.5, 1.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 2H)。

10

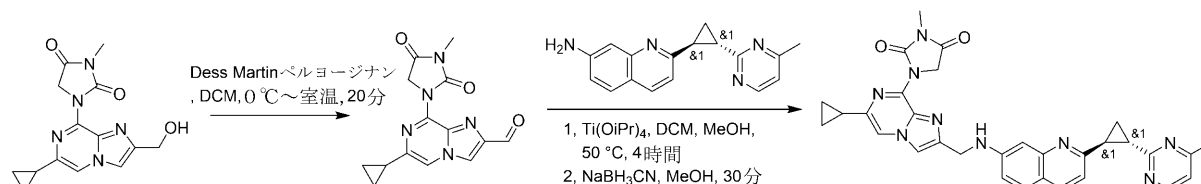
【0719】

実施例106

rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-106) の合成

20

【化182】



30

6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの合成

1-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (100 mg、0.33 mmol) のDCM (10 mL) 中混合物に、Dess Martinペルヨージナン (348 mg、0.82 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。完了後、反応物をNa₂S₂O₃ (飽和水溶液、10 mL)、NaHCO₃ (飽和水溶液、10 mL) でクエンチし、DCM (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを分取TLC (溶離液: DCM/MeOH=10/1) で精製し、6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (50 mg、51%) を黄色油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 300.1。

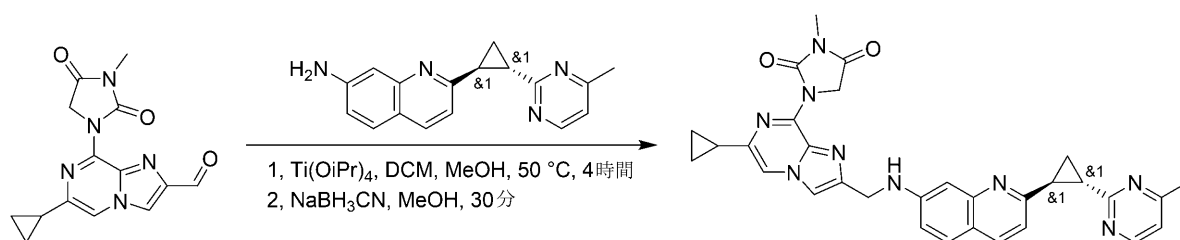
40

【0720】

1-(6-シクロプロピル-2-((2-((2-((4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

50

【化 1 8 3】



10

6-シクロプロピル-8-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルバルデヒド(40mg、0.13mmol)と、rac-2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-アミン(36mg、0.13mmol)とのDCM(4mL)及びMeOH(4mL)中混合物に、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (190mg、0.67mmol)を加えた。反応溶液を N_2 下にて50℃で4時間撹拌した。室温に冷却した後、 NaBH_3CN (25mg、0.39mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。混合物を H_2O (2mL)でクエンチし、Celite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキを(DCM/MeOH=10:1、10mL)で洗浄した。濾液を H_2O (10mL)で希釈し、DCM(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、PE中20~100%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、rac-1-(6-シクロプロピル-2-((2-((1S*,2S*)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(29mg、39%)を黄色固体として得た。

20

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 560.3. 純度: 97.8% (214nm), 98.5% (254nm), ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 4H)。

30

【0721】

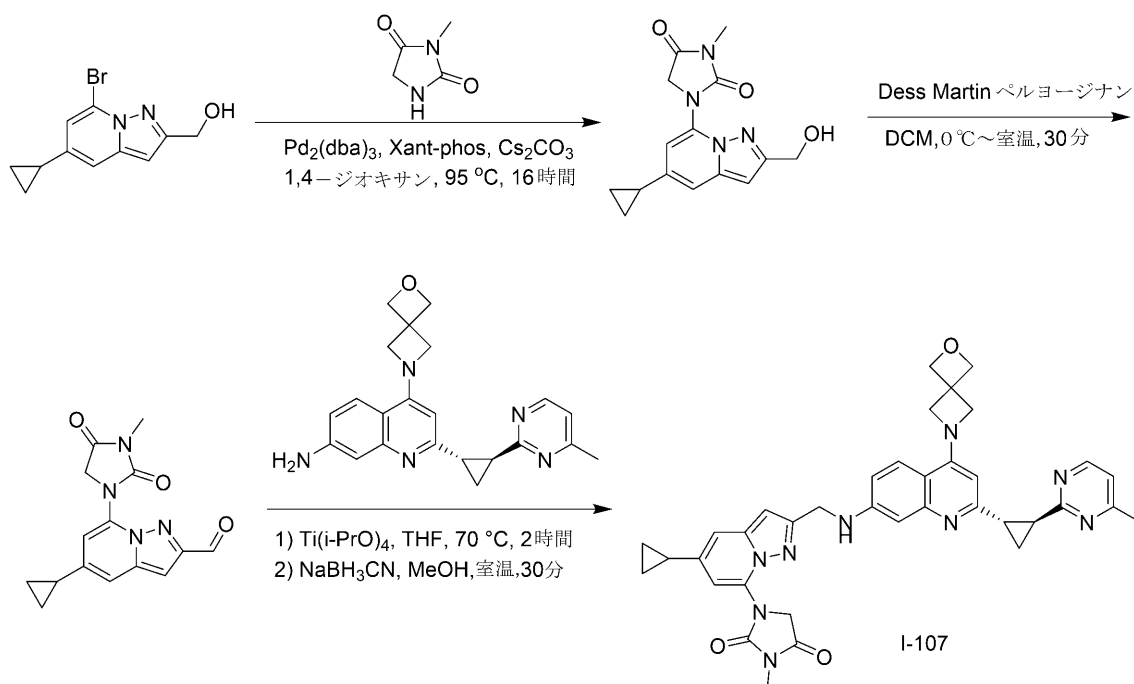
実施例107

1-(5-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-107)の合成

40

50

【化 1 8 4】



10

20

1 - (5 - シクロプロピル - 2 - (ヒドロキシメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンの合成

(7 - ブロモ - 5 - シクロプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メタノール (266 mg、1.0 mmol) と 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (342 mg、3.0 mmol) とのジオキサン (10 mL) 中混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg、0.1 mmol)、Xantphos (12 mg、0.2 mmol)、及び Cs_2CO_3 (978 mg、3 mmol) を N_2 下にて加えた。 N_2 下にて 90 °C で 16 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキを DCM / MeOH (10 / 1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物を得て、これを DCM 中 3 ~ 10 % MeOH で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーより精製して、1 - (5 - シクロプロピル - 2 - (ヒドロキシメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (180 mg、60 %) を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 301.1

30

【0722】

5 - シクロプロピル - 7 - (3 - メチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルバルデヒドの合成

1 - (5 - シクロプロピル - 2 - (ヒドロキシメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (170 mg、0.57 mmol) の DCM (15 mL) 中混合物に、Dess Martin ペルヨージナン (593.6 mg、1.4 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を DCM (30 mL) で希釈し、次いで NaHCO_3 (飽和水溶液、20 mL) 及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和水溶液、20 mL) により洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、PE 中 0 ~ 50 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - シクロプロピル - 7 - (3 - メチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルバルデヒド (80 mg、47 %) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 299.1。

40

【0723】

1 - (5 - シクロプロピル - 2 - ((2 - ((1S, 2S) - 2 - (4 - メチルピリ

50

ミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

5-シクロプロピル-7-(3-メチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルバルデヒド(26.4mg、0.088mmol)と2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-アミン(33mg、0.088mmol)とのTHF(5mL)中混合物に、Ti(i-PrO)₄(125mg、0.44mmol)を加えた。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、MeOH(4mL)を反応物に加え、続いてNaBH₃CN(16mg、0.26mmol)を加えた。反応混合物を室温で更に30分間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)によりクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取TLC(溶離液:MeOH/DCM=15/1)により精製して、1-(5-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)アミノ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(24mg、42%)を黄色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 656.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 12H), 2.97 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.75 - 0.71 (m, 2H)。

【0724】

実施例108

1-(5-シクロプロピル-2-((2-((1S,2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(I-108)の合成

10

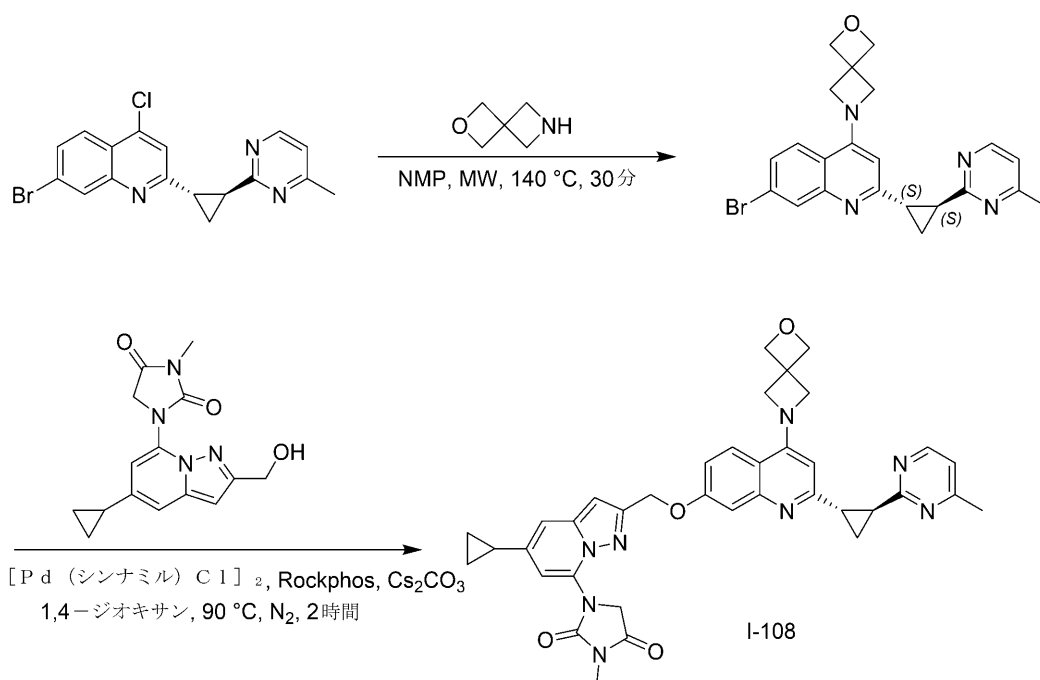
20

30

40

50

【化 1 8 5】



10

20

6- (7-ブromo-2- ((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタンの合成

7-ブromo-4-クロロ-2- ((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン (1.7 g、4.5 mmol) と 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン (2.3 g、2.3 mmol) の NMP (10 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器内にて 140 °C で 0.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、次いで EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM = 0 ~ 6 %) により精製して、6- (7-ブromo-2- ((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン (1.87 g、収率 95 %) を白色固体として得た。

30

ESI-MS [M + H]⁺: 437.1

【0725】

1- (5-シクロプロピル-2- ((2- ((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)-4- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-7-イル)オキシ)メチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンの合成

40

1- (5-シクロプロピル-2- (ヒドロキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (50 mg、0.17 mmol) と 6- (7-ブromo-2- ((1S, 2S)-2-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル)キノリン-4-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン (74 mg、0.17 mmol) との 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中混合物に、[Pd (シンナミル) Cl]₂ (17 mg、0.033 mmol)、Rockphos (31 mg、0.067 mmol)、及び Cs₂CO₃ (160 mg、0.50 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下にて 90 °C で 2 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、DCM (20 mL) で希釈して、celite (登録商標) に通して濾過した。濾過ケーキを DCM / MeOH (v / v = 3 / 1、50 mL) で洗浄し、次いで濾液を真空中で濃縮し

50

た。残渣を分取TLC（溶出：DCM/MeOH=10/1）により精製し、1-（5-シクロプロピル-2-（（（2-（（1S, 2S）-2-（4-メチルピリミジン-2-イル）シクロプロピル）-4-（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）キノリン-7-イル）オキシ）メチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル）-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（8.3mg、収率：7%）を白色固体として得た。

ESI-MS [M+H]⁺: 657.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.65 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)。

10

【0726】

実施例109

例示的な化合物の血漿カリクレインに対する阻害活性。

ヒト活性型カリクレイン酵素の阻害について、発蛍光性ペプチド基質を用いる2つのアッセイフォーマットで化合物を評価した。一方のアッセイフォーマットでは、試薬の濃度は以下の通りであった：20mMのトリス（pH7.5）、1mMのEDTA、150mMの塩化ナトリウム、0.1%のPEG-400、0.1%のTriton X-100、500pMの活性型カリクレイン酵素、300uMのPro-Phe-Arg-7-アミド-4-メチルクマリン（PFR-AMC）基質。基質による反応開始の前に、酵素及びインヒビターを室温にて30分間プレインキュベートした。基質による開始後に、反応物を室温にて10分間インキュベートし、380nmでの励起による460nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーで測定した。もう一方のアッセイフォーマットでは、試薬の濃度は以下の通りであった：20mMのトリス（pH7.5）、1mMのEDTA、150mMの塩化ナトリウム、0.1%のPEG-400、0.1%のTriton X-100、5pMの活性型カリクレイン酵素、300uMのPFR-AMC基質。基質による反応開始の前に、酵素及びインヒビターを室温にて30分間プレインキュベートした。基質による開始後に、反応物を室温にて18時間インキュベートし、380nmでの励起による460nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーで測定した。

20

30

【0727】

表6は、500pMの活性型カリクレインを用いるフォーマットでのアッセイの結果を提供する。表6に列挙した化合物について、EC₅₀値を以下の範囲に従って報告する：A ≤ 1.0nM；1.0nM < B ≤ 10nM；10nM < C ≤ 100nM；100nM < D ≤ 6500nM；6500nM < E。

40

50

【表 6 - 1】

表 6

化合物 I の番号	主要用量応答性 アッセイ:平均 EC50	化合物 I の番号	主要用量応答性 アッセイ:平均 EC50
1	A	56	E
2	C	57	A
3	B	58	C
4	C	59	A
5	B	60	B
6	B	61	A
7	A	62	D
8	A	63	D
9	A	64	A
10	A	65	A
11	A	66	C
12	A	67	B
13	B	68	B
14	B	69	A
15	B	70	E
16	D	71	E
17	D	72	D
18	C	73	C
19	B	74	A
20	B	75	A
21	A	76	A
22	B	77	A
23	A	78	A
24	D	79	A
25	A	80	A
26	B	81	A
27	A	82	B
28	A	83	B
29	A	84	A
30	A	85	A
31	A	86	A

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物 I の番号	主要用量応答性 アッセイ:平均 EC50	化合物 I の番号	主要用量応答性 アッセイ:平均 EC50
32	A	87	A
33	A	88	A
34	B	89	A
35	A	90	B
36	A	91	A
37	A	92	A
38	A	93	A
39	A	94	D
40	A	95	A
41	A	96	A
42	B	97	A
43	A	98	A
44	E	99	B
45	E	100	A
46	E	101	A
47	E	102	C
48	C	103	A
49	B	104	B
50	C	105	A
51	B	106	B
53	B	107	A
54	B	108	A
55	A		

【0728】

実施例 110

ヒト及びラットの純粋血漿のアッセイ

エクスビオ環境での血漿カリクレインの阻害を分析するために、接触経路活性化血漿アッセイで化合物の力価を測定した。発蛍光性ペプチド基質アッセイにおいて、DMSOに溶解させた試験化合物を、96ウェルマイクロプレート中のクエン酸ナトリウムで収集したヒトまたはラットの血漿に加えた。あるいは、経口またはIVによって化合物を投与したラットからクエン酸血漿を収集した。pKa 1 緩衝液（20mMのトリス-HCl（pH 7.5）、150mMのNaCl、1mMのEDTA、0.1%のPEG-8000、及び0.1%のTriton X-100）で希釈した10nMのヒトFXIIa（Enzyme Research Laboratories）を血漿に加え、続いて100μMのプロ蛍光性（profluorescent）合成血漿カリクレイン基質PFR-AMC（同様にpKa 1 緩衝液で希釈済み）を加えた。反応物中の最終血漿濃度は78%であった。マイクロプレートリーダーで、蛍光を励起／発光波長（それぞれ360nm／480nm）により5分間にわたって直ちにモニタリングした。得られた蛍光発光の線形増

加（PFR-AMC基質のpKa値タンパク質分解を反映）をフィットさせてタンパク質分解速度（経時的な蛍光単位）を抽出し、続いてこの速度を化合物インヒビター濃度に対してプロットした。得られたプロットを標準的4パラメーターIC50/IC90式にフィットさせ、最小/最大値、IC50/90、及び傾きを求めた。全ての実験工程を室温で実施した。表7にアッセイの結果を提供する。

【0729】

表7に列挙した化合物について、IC90値を以下の範囲に従って報告する： $A \leq 400 \text{ nM}$ ； $400 \text{ nM} < B \leq 1,500 \text{ nM}$ ； $1,500 \text{ nM} < C \leq 10,000 \text{ nM}$ ； $10,000 \text{ nM} < D \leq 22,000 \text{ nM}$ 。

【表7-1】

10

表7

化合物I の番号	ヒト血漿アッ セイ:IC90	化合物I の番号	ヒト血漿アッ セイ:IC90
1	B	59	C
5	C	60	D
6	C	61	B
7	B	64	B
8	C	65	B
9	C	67	B
10	A	68	C
11	B	69	B
12	B	74	C
13	A	75	B
14	C	77	B
15	C	78	C
20	D	79	A
21	C	80	C
23	A	81	C
25	C	82	C
26	C	84	C
27	B	85	C
28	B	86	C
29	A	87	B
30	A	88	B
31	A	89	C
32	A	91	C
33	B	92	C
34	C	93	C
35	A	95	B
36	A	96	A
37	A	97	A
38	A	98	A
39	A	99	B
40	A	100	A
41	A	101	A
42	A	103	A

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物 I の番号	ヒト血漿アッ セイ:IC90	化合物 I の番号	ヒト血漿アッ セイ:IC90
43	A	104	B
51	C	105	A
54	C	106	C
55	C	107	A
57	C	108	A

10

【0730】

本発明の多くの実施形態を説明してきたが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために本発明者らの基本例が変更されてもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲が、例として提示されている特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

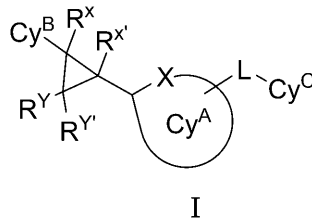
【0731】

例示的实施形態の列挙

20

1. 式 (I) :

【化 186】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩

【式中：

Cy^A は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～6 個のヘテロ原子を有する 10～14 員の三環式ヘテロアリーレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～6 個のヘテロ原子を有する 8～14 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～6 個のヘテロ原子を有する 10～15 員の飽和もしくは部分不飽和の三環式ヘテロシクリルであり、ここで、 Cy^A は、0～6 個の $-R^A$ 基で置換されており；

40

各 R^A は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

50

各 R は、独立して、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であり；

X は、 $-N=$ または $-NR-$ であり、ここで X は、シクロプロピル環に結合した C_y^A の環原子に隣接しており；

各 R^Y 及び $R^{Y'}$ は、水素、ハロゲン、及び任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択され；

各 R^X 及び $R^{X'}$ は、水素、ハロゲン、または CN から独立して選択され；

C_y^B は、フェニル、8～10 員の二環式アリール、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、もしくは酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員のヘテロアリールから選択される（ここで、 C_y^B は、0～5 個の $-R^B$ 基で置換されている）；

または

C_y^B 及び R^X は、それらに介在する原子とともに、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員のスピロ環式環系を形成しており、ここで、 C_y^B 及び R^X によって形成された環（複数可）は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されていてもよく；

各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

L は、任意に置換された $C_1 \sim 3$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ で置き換えられている）であるか；または L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 5～6 員の飽和もしくは部分不飽和のヘテロシクリンであり；

各 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR$ 、または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択され；

C_y^C は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリール、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、ここで、 C_y^C は、0～6 個の $-L^C-R^C$ 基で置換されており；

各 L^C は、共有結合、または任意に置換された $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖（1～3 個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^C は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 C_y^D 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択され；

各 C_y^D は、3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリール、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 6～12 員の飽和もしくは

10

20

30

40

50

部分不飽和の二環式ヘテロシクリル、架橋ビスクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 Cy^D は0～4個の L^D-R^D 基で置換されており；

各 L^D は、共有結合、または任意に置換された C_{1-6} 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；

各 R^D は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式カルボシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される】。

10

【0732】

2. Cy^A が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A が0～4個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態1に記載の化合物。

20

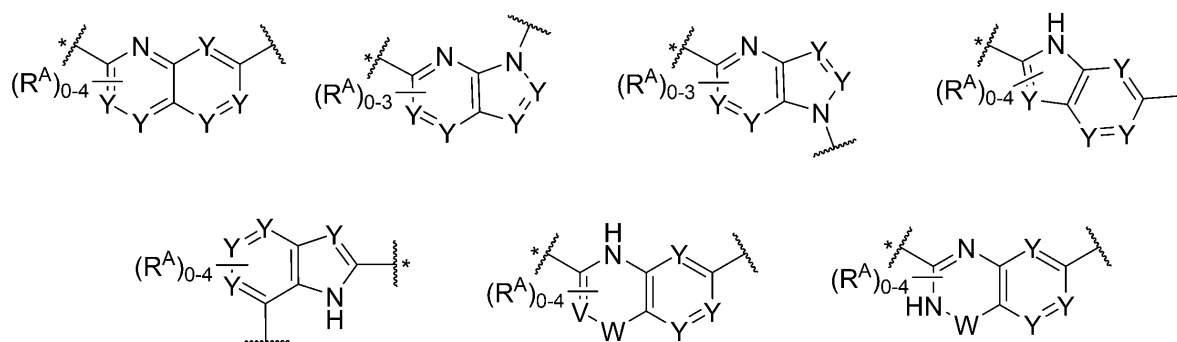
【0733】

3. Cy^A が、0～4個の $-R^A$ 基で置換されたキノリニレンである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0734】

4. Cy^A が、

【化187】



30

からなる群から選択され、

式中：

各 Y が、 $=C(H)-$ または $=N-$ から独立して選択され；

W が、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ から選択され；

40

V が、 $=CH-$ または $=N-$ から選択され；

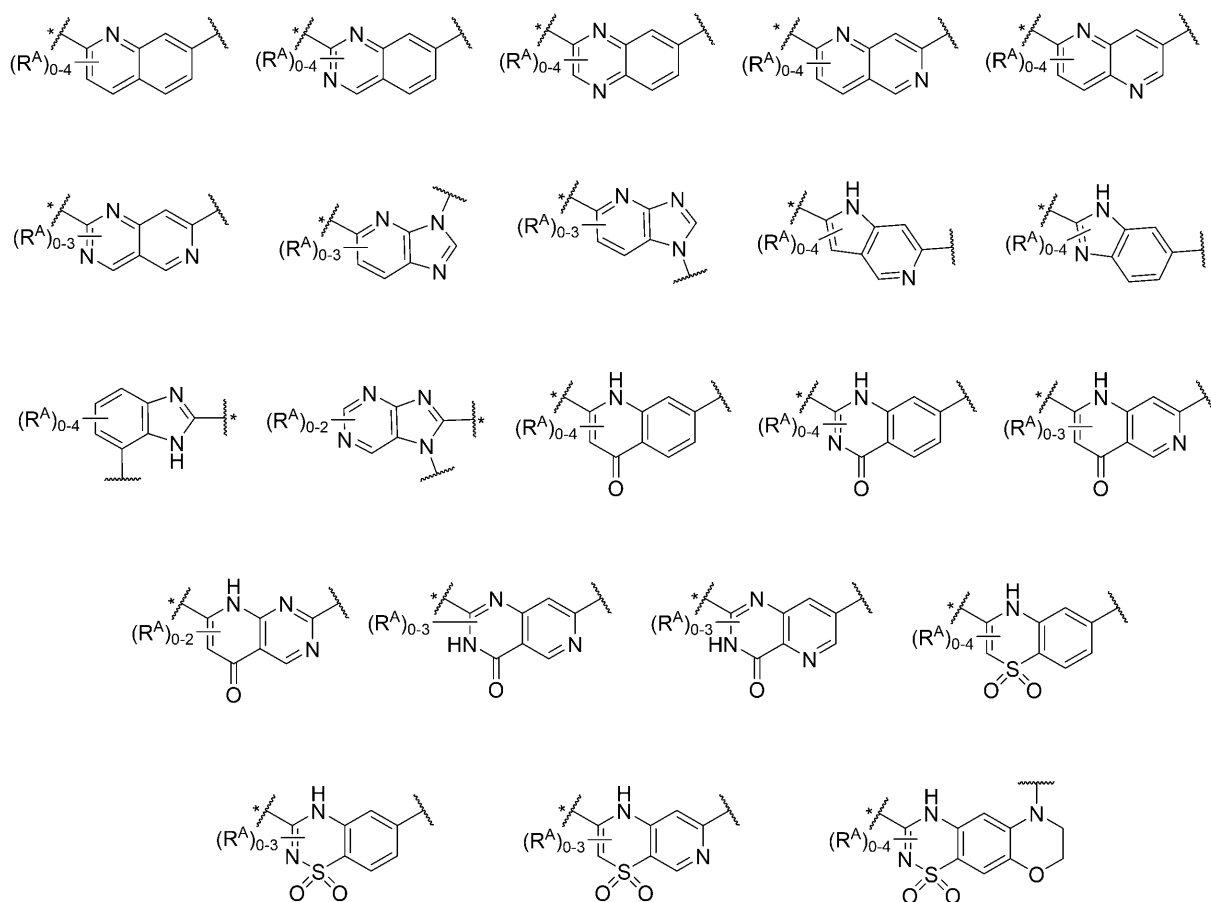
*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0735】

5. Cy^A が、

50

【化 1 8 8】



10

20

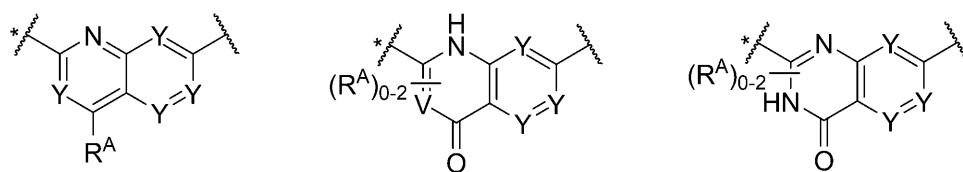
からなる群から選択され、式中、*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0 7 3 6】

6. Cy^Aが、

【化 1 8 9】



からなる群から選択され、
式中：

40

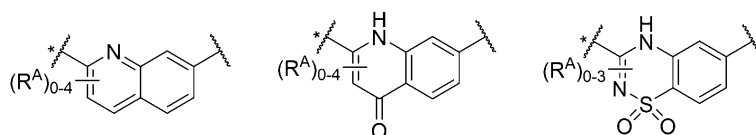
*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0 7 3 7】

7. Cy^Aが、

50

【化 1 9 0】



からなる群から選択され、

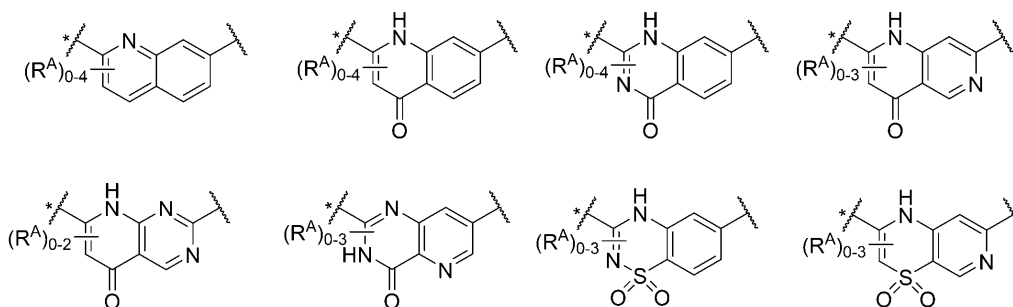
式中、*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0 7 3 8】

8. Cy^Aが、

【化 1 9 1】



20

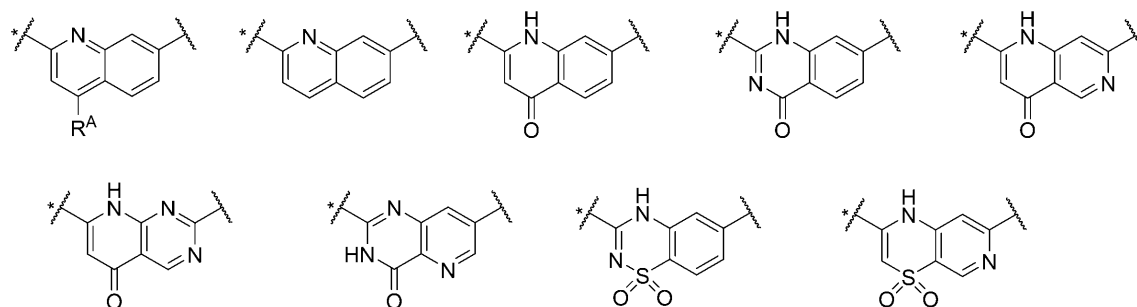
からなる群から選択され、

式中、*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0 7 3 9】

9. Cy^Aが、

【化 1 9 2】



30

からなる群から選択され、

式中、*が、シクロプロピル環への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0 7 4 0】

10. 各R^Aが、オキソ、ハロゲン、-CN、-N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、あるいはC₁~6脂肪族、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリアル、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する6~12員のスピロ環式環系から選択される任意に置換された基、から独立して選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0741】

11. Xが、 $-N=$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0742】

12. Xが、 $-NH-$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0743】

13. Cy^B が、フェニル、または酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0744】

14. Cy^B が、フェニルであり、ここで、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0745】

15. Cy^B が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0746】

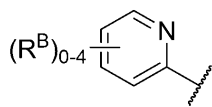
16. Cy^B が、ピリミジニル基またはピリジニル基であり、ここで、 Cy^B が、0～2個の $-R^B$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0747】

17. Cy^B が、

20

【化193】



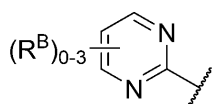
である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0748】

18. Cy^B が、

【化194】

30



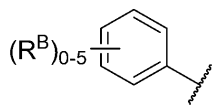
である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0749】

19. Cy^B が、

【化195】

40



である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0750】

20. 各 R^B が、ハロゲンまたは任意に置換された C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0751】

21. R^X 及び $R^{X'}$ の各々が、水素及びハロゲンから独立して選択される、先行実施

50

形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0752】

22. R^x 及び $R^{x'}$ の各々が、水素である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0753】

23. R^x 及び $R^{x'}$ のうち的一方が水素であり、他方がハロゲンである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0754】

24. R^y 及び $R^{y'}$ の各々が、水素及びハロゲンから独立して選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0755】

25. R^y 及び $R^{y'}$ の各々が、水素である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0756】

26. L が、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であり、ここで、1～3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^z-$ 、 $-S-$ 、または $-SO_2-$ で任意に置き換えられている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0757】

27. L が、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であり、ここで、1 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^z-$ 、 $-S-$ 、または $-SO_2-$ で任意に置き換えられている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0758】

28. L が、任意に置換された C_1 炭化水素鎖である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0759】

29. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、1 個のメチレン単位が、 $-NR^z-$ または $-O-$ で任意に置き換えられている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0760】

30. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-NR^z-$ または $-O-$ で置き換えられている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0761】

31. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-NR^z-$ で置き換えられている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0762】

32. L が、 $*-NHCH(Me)-$ であり、式中、* が、 Cy^A への結合点を表す、実施形態 31 に記載の化合物。

【0763】

33. L が、 $*-NHCH_2-$ であり、式中、* が、 Cy^A への結合点を表す、実施形態 31 に記載の化合物。

【0764】

34. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、ここで、 Cy^A に接続されたメチレン単位が、 $-O-$ で置き換えられている、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0765】

35. L が、 $*-OCH(Me)-$ であり、式中、* が、 Cy^A への結合点を表す、実施形態 34 に記載の化合物。

【0766】

10

20

30

40

50

36. L が、 $*-OCH_2-$ であり、式中、*が、 Cy^A への結合点を表す、実施形態34に記載の化合物。

【0767】

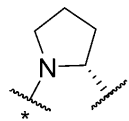
37. L が、 Cy^A と Cy^C との間の2原子スペーサーを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0768】

38. L が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する任意に置換された5員の飽和または部分不飽和のヘテロシクレンである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0769】

39. L が、任意に置換された
【化196】



であり、式中、*が、 Cy^A への結合点を表す、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0770】

40. L 上の任意の置換基が、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ 、及び $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ から独立して選択され、ここで、各 R° が、独立して、上記で定義されかつ本明細書中のクラス及びサブクラスにおいて記載される通りである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0771】

41. Cy^C が、8～10員の二環式アリールであり、ここで、 Cy^C が、0～6個の $-L^C-R^C$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0772】

42. Cy^C が、

10

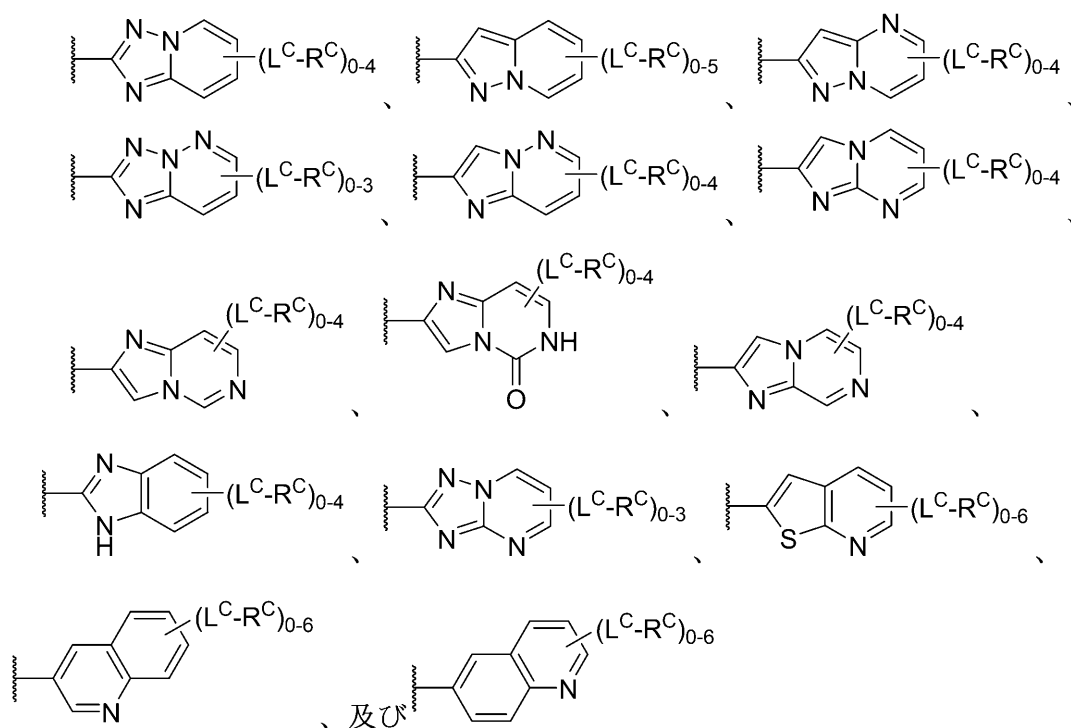
20

30

40

50

【化 1 9 7】



10

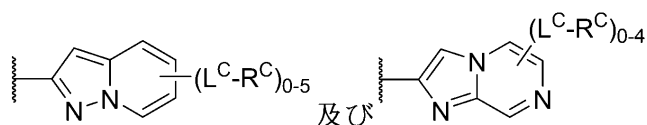
20

からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 7 7 3】

4 3. Cy^C が、

【化 1 9 8】



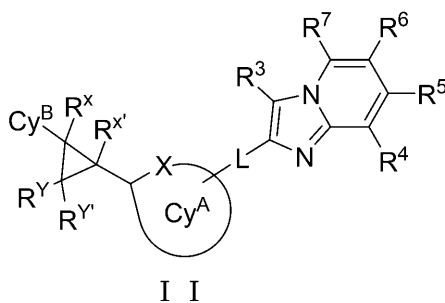
30

からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 7 7 4】

4 4. 前記化合物が、式 I I :

【化 1 9 9】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、各 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 7 7 5】

50

45. R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々が、水素または $-L^C-R^C$ から独立して選択され、ここで、各 L^C が、共有結合または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 炭化水素鎖（1～3個のメチレン単位が任意にかつ独立して、 $-O-$ または $-NR-$ で置き換えられている）から独立して選択され；各 R^C が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から独立して選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0776】

46. R^3 が、水素である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0777】

47. R^4 が、水素または $-L^C-R^C$ から選択され、ここで、 L^C が、共有結合であり、 R^C が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^D 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される任意に置換された基、から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0778】

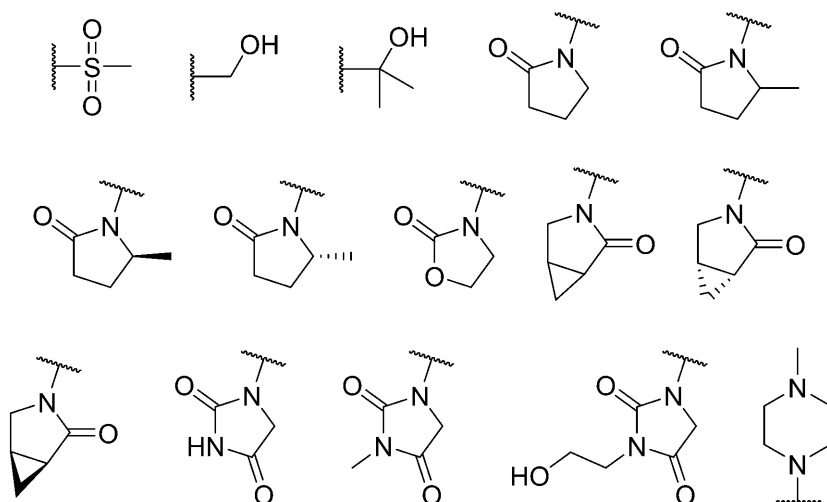
48. Cy^D が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0779】

49. R^4 が、

【化200】



30

からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0780】

50. R^5 が、水素である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0781】

51. R^6 が、水素または L^C-R^C から選択され、ここで、 L^C が、共有結合であり、 R^C が、ハロゲン、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^D 、または任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0782】

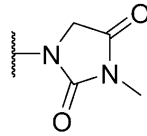
52. Cy^D が、0～4個の L^D-R^D 基で置換されたシクロプロピル基である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。いくつかの実施形態では、 L^D は、共有結合であり、 R^D は、ハロゲン及び任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される。

50

【 0 7 8 3 】

5 3 . Cy^D が、

【 化 2 0 1 】



である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

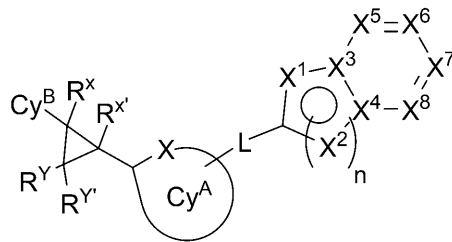
【 0 7 8 4 】

5 4 . R^7 が、水素である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 7 8 5 】

5 5 . 前記化合物が、式 I I I :

【 化 2 0 2 】



20

I I I

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 X^1 が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ であり；

各 X^2 が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

X^3 及び X^4 が、独立してNまたはCであり、ここで、 X^3 または X^4 のうちの少なくとも一方が、Cであり；

30

X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 の各々が、N、CH、または $C-L^C-R^C$ から独立して選択され；

n が、1 または 2 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

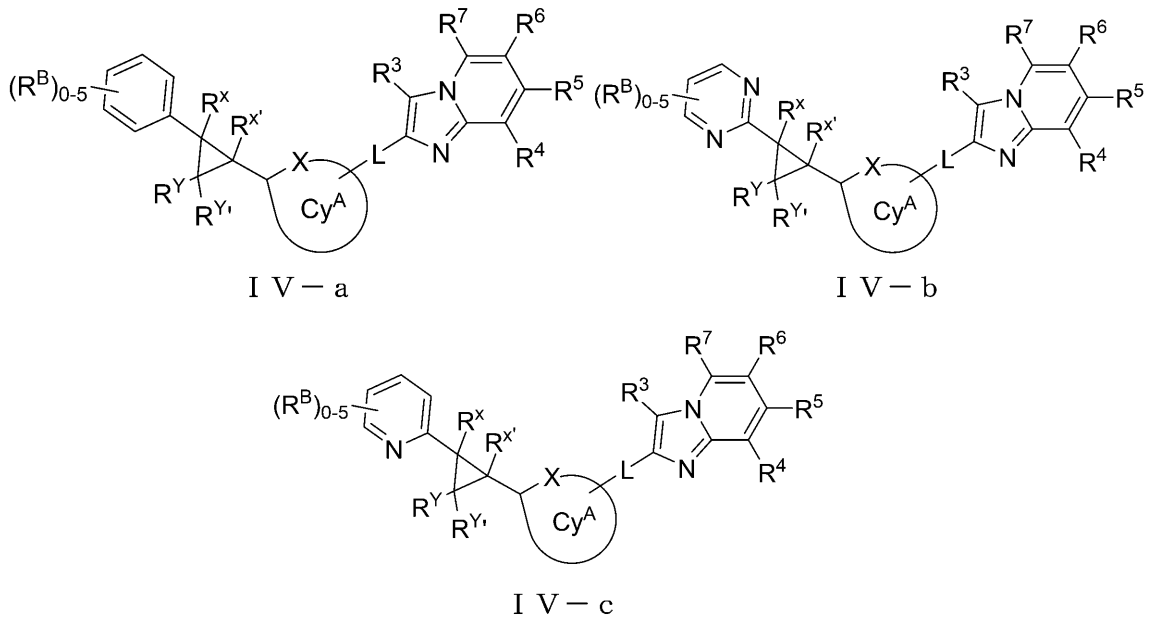
【 0 7 8 6 】

5 6 . 前記化合物が、式 I V - a、I V - b、または I V - c :

40

50

【化 2 0 3】



10

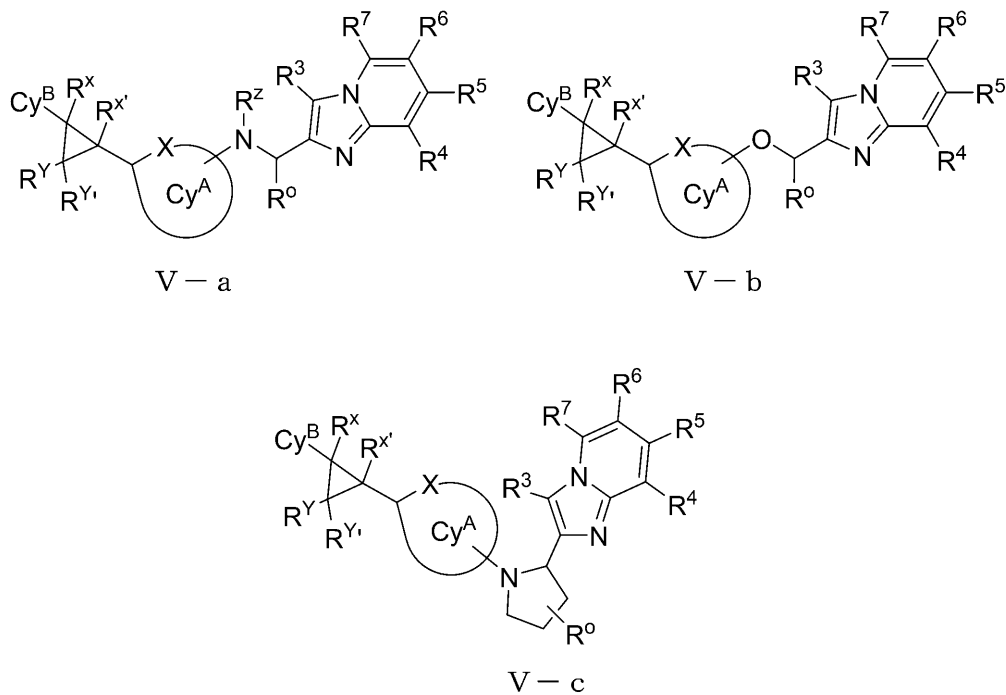
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 7 8 7 】

57. 前記化合物が、式 V - a、V - b、または V - c :

【化 2 0 4】



30

40

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 7 8 8 】

58. R⁰ が、水素またはメチルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物

50

。

【0789】

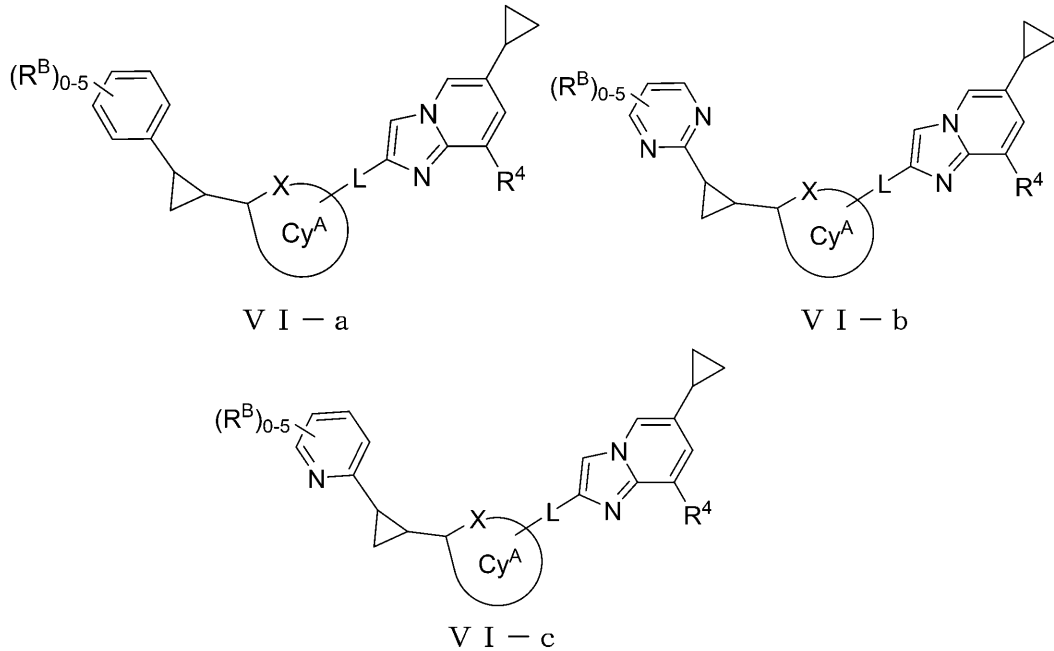
59. R^0 が、水素または $-OH$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物

。

【0790】

60. 前記化合物が、式 VI-a、VI-b、または VI-c :

【化205】



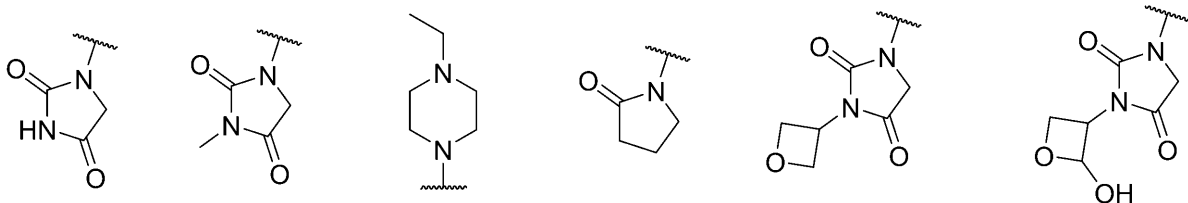
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

R^4 が、水素または $L^C - R^C$ であり、ここで、 L^C が共有結合であり、 R^C がハロゲンまたは Cy^D であり、 Cy^D が、窒素から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 5 員の飽和または部分不飽和の単環式ヘテロシクリルであり、 Cy^D が、0~4 個の $-L^D - R^D$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0791】

61. Cy^D が、

【化206】



から選択される環である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0792】

62. 部分：

10

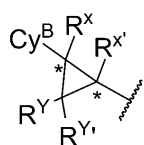
20

30

40

50

【化 2 0 7】



(R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、または $R^{y'}$ のうちの1つ以上が水素である場合を含む)が、*を付した2つの立体中心に結合した Cy^B 及び Cy^A 基に対して相対的なトランス配置にある、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

10

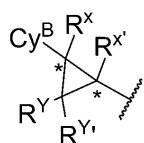
【0 7 9 3】

63. 前記化合物が、*を付した2つの立体中心に関するラセミ混合物である、実施形態62に記載の化合物。

【0 7 9 4】

64. 前記部分：

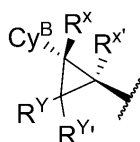
【化 2 0 8】



20

(R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、または $R^{y'}$ のうちの1つ以上が水素である場合を含む)の絶対立体化学が、以下：

【化 2 0 9】



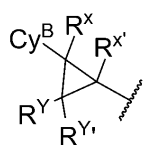
30

の通りである、実施形態1～62のいずれか1つに記載の化合物。

【0 7 9 5】

65. 前記部分：

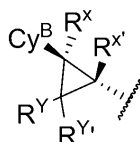
【化 2 1 0】



40

(R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、または $R^{y'}$ のうちの1つ以上が水素である場合を含む)の絶対立体化学が、以下：

【化 2 1 1】



50

の通りである、実施形態 1～62 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0796】

66. 各 R^o が、水素、C₁～6 脂肪族、及び -OH から独立して選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0797】

67. L の R^o が、メチルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0798】

68. 前記化合物が、化合物 I-1～I-108、またはその薬学的に許容される塩から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0799】

69. 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【0800】

70. 薬学的に許容される賦形剤を更に含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物を含む医薬組成物。

【0801】

71. 前記組成物が、経口投与に好適である、実施形態 69 または 70 に記載の組成物。

【0802】

72. 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物を使用して、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を処置する方法。

【0803】

73. 前記疾患または障害が、遺伝性血管浮腫である、実施形態 72 に記載の方法。

【0804】

74. 前記疾患または障害が、糖尿病黄斑浮腫である、実施形態 72 に記載の方法。

【0805】

75. 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む、遺伝性血管浮腫を処置する方法。

【0806】

76. 先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む、糖尿病黄斑浮腫を処置する方法。

【0807】

77. 前記化合物の投与が、遺伝性血管浮腫の 1 つ以上の症状、特質、及び／または原因を、部分的または完全に阻害し、その発症を遅延させ、その重症度を低減し、及び／またはその発生率を低減する、実施形態 73 または 75 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0808】

78. 前記化合物が、経口投与される、実施形態 77 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/020527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61P9/00 A61P29/00 A61K31/437
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 A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/178129 A1 (SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES [US]) 19 September 2019 (2019-09-19) cited in the application claims 1-20; examples 1-315 -----	1-30
X	EP 1 963 329 A2 (VERTEX PHARMA [US]) 3 September 2008 (2008-09-03) 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, 3-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-6-[(1R,2R)- 2-phenylcyclopropyl]- -----	1,8,10, 16-21,28
X	WO 02/50065 A2 (VERTEX PHARMA [US]; BEBBINGTON DAVID [GB] ET AL.) 27 June 2002 (2002-06-27) examples 283-285 ----- -/-	1,8,10, 13,17, 19,21,28

☒ 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

24 May 2022

Date of mailing of the international search report

07/06/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sáez Díaz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/020527

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 December 2011 (2011-12-02), XP002806594, Database accession no. 1347295-90-2 6-[(1S, 2S)-2-[4-[(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)amino] -2-quinazolinyl]cyclopropyl]-1,2-dihydro-3 H-indazol-3-one -----	1, 10, 16-21
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 June 2008 (2008-06-10), XP002806595, Database accession no. 1027012-72-1 4-Quinazolinamine, N-(5-methyl-1H-indazol-3-yl)-2-(2-phenylcy clopropyl)- -----	1, 7, 8, 10, 13, 16-21
X	WO 2014/004376 A2 (DEL MAR PHARMACEUTICALS [CA]; BROWN DENNIS M [US] ET AL.) 3 January 2014 (2014-01-03) (1 H- indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-qu inazolin-4-yl]-amine; (7-fluoro-1 H-indazol-3-yl)- [2-(2-phenyl-cyclopropyl)-quinazolin-4-yl] -amine; (5-fluoro-1 H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl- cyclopropyl)-quinazolin-4-yl]-amine; page 120 -----	1, 7, 8, 10, 13, 16-22, 28
X	WO 2013/052526 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; COX CHRISTOPHER D [US] ET AL.) 11 April 2013 (2013-04-11) 2- {2-[6-(3,5-dimethyl- 1 H- 1 ,2,4-triazol- 1 -yl)-2-methylpyrimidin-4-yl] cyclopropyl} - 1 -(tetrahydro 2H-pyran-2-ylmethyl)- 1 H-benzimidazole; claim 14 -----	1, 7, 9, 10, 16-21, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/020527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019178129 A1	19-09-2019	AU 2019234670 A1	03-09-2020
		CA 3093802 A1	19-09-2019
		CN 112135825 A	25-12-2020
		EP 3765459 A1	20-01-2021
		JP 2021517893 A	29-07-2021
		KR 20200143376 A	23-12-2020
		TW 202003513 A	16-01-2020
		US 2019284182 A1	19-09-2019
		US 2020317667 A1	08-10-2020
		WO 2019178129 A1	19-09-2019
EP 1963329 A2	03-09-2008	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		BR PI0619252 A2	20-09-2011
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		JP 5144532 B2	13-02-2013
		JP 2009518296 A	07-05-2009
		KR 20080080584 A	04-09-2008
		NZ 568666 A	30-09-2011
		US 2007191369 A1	16-08-2007
		US 2010190774 A1	29-07-2010
		WO 2007064797 A2	07-06-2007
WO 0250065 A2	27-06-2002	AP 1588 A	06-03-2006
		AR 040925 A1	27-04-2005
		AR 042169 A1	15-06-2005
		AR 042397 A1	22-06-2005
		AR 042398 A1	22-06-2005
		AT 326460 T	15-06-2006
		AT 326461 T	15-06-2006
		AT 326462 T	15-06-2006
		AT 326463 T	15-06-2006
		AT 327989 T	15-06-2006
		AT 340172 T	15-10-2006
		AT 353890 T	15-03-2007
		AT 354573 T	15-03-2007
		AT 528303 T	15-10-2011
		AU 3116602 A	01-07-2002
		AU 3404702 A	01-07-2002
		AU 2001297619 B2	08-06-2006
		AU 2002231166 B2	21-02-2008
		AU 2002246754 B2	08-06-2006
		AU 2002255452 B2	08-06-2006
		AU 2006201267 A1	27-04-2006
		BR 0116411 A	11-11-2003
		BR 0116493 A	30-09-2003
		CA 2432129 A1	25-07-2002
		CA 2432131 A1	01-08-2002
		CA 2432132 A1	01-08-2002
		CA 2432222 A1	15-08-2002
		CA 2432223 A1	06-09-2002
		CA 2432303 A1	29-08-2002
		CA 2432799 A1	27-06-2002
		CA 2432872 A1	27-06-2002
		CN 1486310 A	31-03-2004
		CN 1486311 A	31-03-2004
		CN 1486312 A	31-03-2004
		CN 1487933 A	07-04-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/020527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 1549812 A	24-11-2004
		CN 102250071 A	23-11-2011
		DE 60119774 T2	16-05-2007
		DE 60119775 T2	10-05-2007
		DE 60119776 T2	16-05-2007
		DE 60119777 T2	03-05-2007
		DE 60120219 T2	12-04-2007
		DE 60123283 T2	12-04-2007
		DE 60126658 T2	22-11-2007
		DE 60126828 T2	08-11-2007
		DK 1345922 T3	18-09-2006
		DK 1353916 T3	29-01-2007
		DK 1355905 T3	18-06-2007
		EP 1345922 A1	24-09-2003
		EP 1345925 A2	24-09-2003
		EP 1345926 A2	24-09-2003
		EP 1345927 A1	24-09-2003
		EP 1345928 A2	24-09-2003
		EP 1345929 A2	24-09-2003
		EP 1353916 A2	22-10-2003
		EP 1355905 A1	29-10-2003
		EP 1702920 A1	20-09-2006
		EP 2264028 A1	22-12-2010
		ES 2265446 T3	16-02-2007
		ES 2265450 T3	16-02-2007
		ES 2265452 T3	16-02-2007
		ES 2266095 T3	01-03-2007
		ES 2272567 T3	01-05-2007
		ES 2280313 T3	16-09-2007
		ES 2375491 T3	01-03-2012
		HK 1059776 A1	16-07-2004
		HK 1060346 A1	06-08-2004
		HK 1060347 A1	06-08-2004
		HK 1060349 A1	06-08-2004
		HK 1060557 A1	13-08-2004
		HK 1061389 A1	17-09-2004
		HK 1062433 A1	05-11-2004
		HK 1062565 A1	12-11-2004
		HU 0400638 A2	28-06-2004
		HU 0400639 A2	28-06-2004
		HU 0400641 A2	28-06-2004
		HU 0400842 A2	28-07-2004
		HU 0400908 A2	28-07-2004
		IL 156369 A	28-02-2011
		IL 156389 A	31-01-2011
		JP 4160389 B2	01-10-2008
		JP 4160392 B2	01-10-2008
		JP 4160395 B2	01-10-2008
		JP 4210520 B2	21-01-2009
		JP 4234435 B2	04-03-2009
		JP 5249842 B2	31-07-2013
		JP 2004516291 A	03-06-2004
		JP 2004516292 A	03-06-2004
		JP 2004517894 A	17-06-2004
		JP 2004517926 A	17-06-2004
		JP 2004517927 A	17-06-2004
		JP 2004518703 A	24-06-2004
		JP 2004518743 A	24-06-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/020527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2004519479 A	02-07-2004
		JP 2005097322 A	14-04-2005
		JP 2008189682 A	21-08-2008
		JP 2008189687 A	21-08-2008
		JP 2008201808 A	04-09-2008
		JP 2008222719 A	25-09-2008
		JP 2008247920 A	16-10-2008
		JP 2008247921 A	16-10-2008
		JP 2008260767 A	30-10-2008
		JP 2009155352 A	16-07-2009
		JP 2009286805 A	10-12-2009
		JP 2013213068 A	17-10-2013
		KR 20030061463 A	18-07-2003
		KR 20030061464 A	18-07-2003
		KR 20030061465 A	18-07-2003
		KR 20030061466 A	18-07-2003
		KR 20030061467 A	18-07-2003
		KR 20030061468 A	18-07-2003
		KR 20030061857 A	22-07-2003
		KR 20030061858 A	22-07-2003
		MX PA03005605 A	06-10-2003
		MX PA03005606 A	06-10-2003
		MX PA03005607 A	06-10-2003
		MX PA03005608 A	06-10-2003
		MX PA03005609 A	06-10-2003
		MX PA03005610 A	06-10-2003
		MX PA03005611 A	06-10-2003
		MX PA03005612 A	06-10-2003
		MY 140377 A	31-12-2009
		NO 328501 B1	01-03-2010
		NO 328537 B1	15-03-2010
		NO 330527 B1	09-05-2011
		NZ 526468 A	26-03-2004
		NZ 526469 A	28-10-2005
		NZ 526470 A	31-03-2006
		NZ 526471 A	26-08-2005
		NZ 526472 A	30-04-2004
		NZ 526473 A	24-06-2005
		NZ 526474 A	28-10-2005
		NZ 526475 A	24-06-2005
		PL 363244 A1	15-11-2004
		PL 363246 A1	15-11-2004
		PT 1345922 E	29-09-2006
		PT 1353916 E	31-01-2007
		PT 1355905 E	31-05-2007
		RU 2355688 C2	20-05-2009
		SI 1353916 T1	28-02-2007
		SI 1355905 T1	31-08-2007
		TW I290551 B	01-12-2007
		TW I313269 B	11-08-2009
		US 2003004161 A1	02-01-2003
		US 2003004164 A1	02-01-2003
		US 2003022885 A1	30-01-2003
		US 2003036543 A1	20-02-2003
		US 2003055068 A1	20-03-2003
		US 2003078275 A1	24-04-2003
		US 2003105090 A1	05-06-2003
		US 2004132781 A1	08-07-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/020527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2004157893 A1	12-08-2004
		US 2004167141 A1	26-08-2004
		US 2004214814 A1	28-10-2004
		US 2005038023 A1	17-02-2005
		US 2008287444 A1	20-11-2008
		US 2009312543 A1	17-12-2009
		US 2013096128 A1	18-04-2013
		US 2014187772 A1	03-07-2014
		WO 0250065 A2	27-06-2002
		WO 0250066 A2	27-06-2002
		WO 02057259 A2	25-07-2002
		WO 02059111 A2	01-08-2002
		WO 02059112 A2	01-08-2002
		WO 02062789 A1	15-08-2002
		WO 02066461 A1	29-08-2002
		WO 02068415 A1	06-09-2002

WO 2014004376 A2	03-01-2014	AU 2013280644 A1	22-01-2015
		AU 2018256477 A1	22-11-2018
		BR 112014032346 A2	27-06-2017
		CA 2880896 A1	03-01-2014
		CL 2014003526 A1	28-08-2015
		CN 104797267 A	22-07-2015
		CN 112755193 A	07-05-2021
		EP 2872161 A2	20-05-2015
		IL 236470 A	30-06-2019
		JP 6280546 B2	14-02-2018
		JP 2015526410 A	10-09-2015
		JP 2018087205 A	07-06-2018
		KR 20150034209 A	02-04-2015
		KR 20210138132 A	18-11-2021
		MX 367055 B	02-08-2019
		SG 10201610869T A	27-02-2017
		SG 10201805807P A	30-08-2018
		SG 11201408679X A	29-01-2015
		US 2015182490 A1	02-07-2015
		US 2021251944 A1	19-08-2021
		WO 2014004376 A2	03-01-2014

WO 2013052526 A1	11-04-2013	EP 2763533 A1	13-08-2014
		US 2014249134 A1	04-09-2014
		WO 2013052526 A1	11-04-2013

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	C S P
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 27/02	

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,N
E,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,IT,JM,JO,J
P,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,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

2. T R I T O N

- (72)発明者 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 2 1, レキシントン, 3 0 0 シャイア ウェイ
トラヴィンス, ジェレミー マーク
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 2 1, レキシントン, 3 0 0 シャイア ウェイ
(72)発明者 フィンク, サラ ジョセリン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 2 1, レキシントン, 3 0 0 シャイア ウェイ
(72)発明者 エラード, ジョン マーク
イギリス国, サフラン ウォールデン シービー 1 0 1 エックスエル ジービー, チェスターフォ
ード パーク, チャールズ リバー ディスカヴァリー リサーチ サーヴィシーズ リミテッド内
(72)発明者 レイ, アラスデア
イギリス国, サフラン ウォールデン シービー 1 0 1 エックスエル ジービー, チェスターフォ
ード パーク, チャールズ リバー ディスカヴァリー リサーチ サーヴィシーズ リミテッド内
(72)発明者 ランキン, スチュアート シェーン
イギリス国, サフラン ウォールデン シービー 1 0 1 エックスエル ジービー, チェスターフォ
ード パーク, チャールズ リバー ディスカヴァリー リサーチ サーヴィシーズ リミテッド内
(72)発明者 チャップマン, ロバート スチュアート ローリー
イギリス国, サフラン ウォールデン シービー 1 0 1 エックスエル ジービー, チェスターフォ
ード パーク, チャールズ リバー ディスカヴァリー リサーチ サーヴィシーズ リミテッド内

F ターム (参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH02 JJ08 KK06 LL01 PP03
PP04 PP08 PP09 PP14 PP15 PP16 PP17 PP18 PP19
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE17 FF07 GG08 HH01 HH07 MM01
MM08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 GA02 GA07 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA51 ZC41