

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-510503
(P2024-510503A)

(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 8 A	4 C 0 6 5
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K	31/506(2006.01)	C 0 7 D	519/00	C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/506		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全348頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-557352(P2023-557352)	(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16日(2023.11.16)		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/US2022/020479	(74)代理人	100114775		
(87)国際公開番号	WO2022/197756		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	63/162,477		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	パパイオアンヌー, ニコラス		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血漿カリクレイン阻害剤

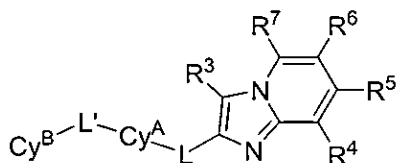
(57)【要約】
本発明は、血漿カリクレインの阻害剤として有用であり、阻害剤として望ましい特性を示す化合物及び組成物を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中：

Cy^Aが、4員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、フェニレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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8～12員の二環式ヘテロアリーレンであり、Cy^Aが、0～4個のR^A基で置換されており、

20

各R^Aが、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、3～7員の飽和もしくは部分的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的不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～4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が、独立して水素または任意に置換されたC₁-6脂肪族基であり、

Cy^Bが、フェニル、8～10員の二環式アリール、7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式カルボシクリル、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1～3個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二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7～10員のヘテロアリールから選択され、Cy^Bが、0～5個のR^B基で置換されており、

40

各R^Bが、オキソ、ハロゲン、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-C(NR)NR₂、-C(NR)NROR、-C(NR)NRC(O)OR、-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、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的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'が、共有結合または任意に置換されたC₁-4炭化水素鎖であり、その場合、1～3個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、-NR^z-、-S

50

—、—SO—、SO₂—、—S(NH)(O)—、またはシクロプロピレンで置換され、各R^zが、水素、—(CH₂)₀₋₃OR、—(CH₂)₀₋₃C(O)OR、または任意に置換されたC₁₋₆脂肪族基から独立して選択され、

Lが、任意に置換されたC₁₋₂炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、—C(O)—、—O—、—NR^z—、—S—、—SO—、もしくは—SO₂—で置換され、または、L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、任意に置換された5～6員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンであり、

各R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が、水素または—L^C—R^Cから独立して選択され、式中、

各L^Cが、共有結合または任意に置換されたC₁₋₆炭化水素鎖から独立して選択され、その場合、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—で置換され、

各R^Cが、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、Cy^C、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、

各Cy^Cが、3～7員の飽和もしくは部分的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的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的不飽和の縮合二環式ヘテロシクリル、架橋二環、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的不飽和二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択される任意に置換された環である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Cy^Aが、4員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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員の二環式ヘテロアリーレンであり、Cy^Aが、0～4個のR^A基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Cy^Aが：

10

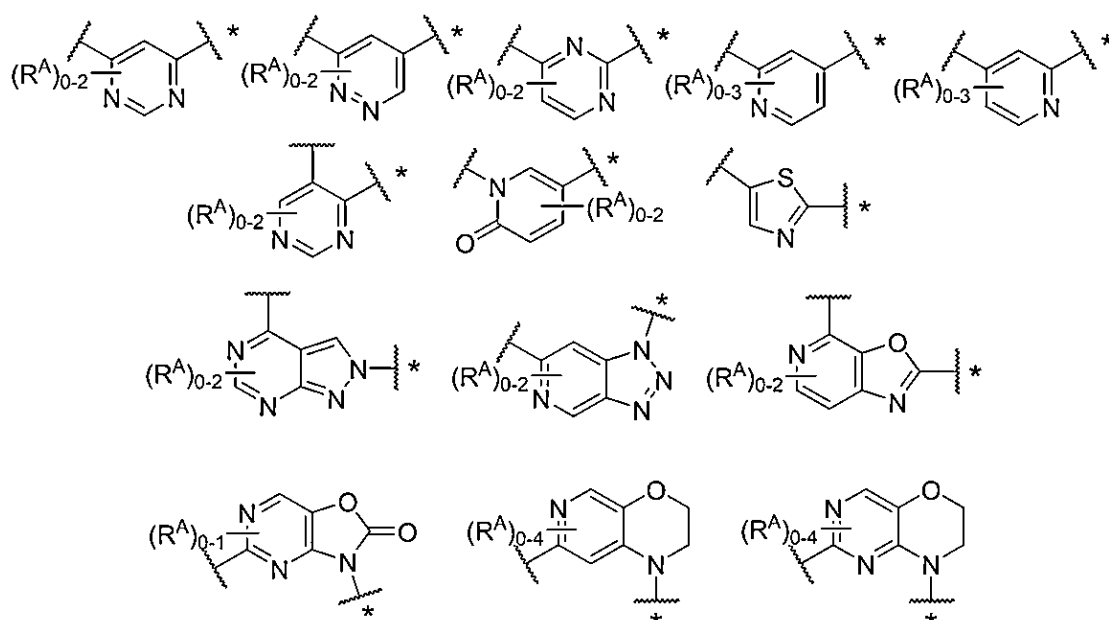
20

30

40

50

【化 2】



10

20

からなる群から選択され、

式中、 $*$ が、L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 4】

各 R^A が、オキソ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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5～6員の単環式ヘテロアリア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、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 5】

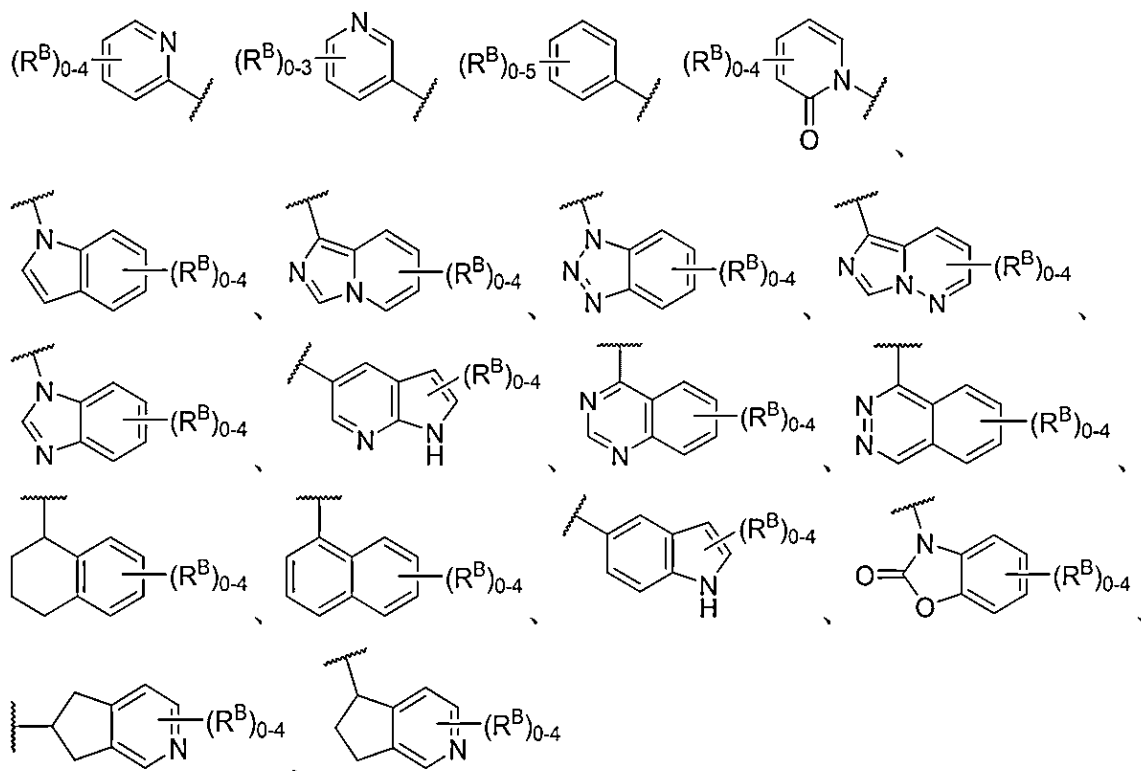
Cy^B が：

30

40

50

【化 3】



10

20

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 6】

各 R^B が、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(NR)NR_2$ 、 $-C(NR)NROR$ 、 $-C(NR)NRC(O)OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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】

L が、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意に、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で置換され、または、 L 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、任意に置換された 5～6 員の飽和もしくは部分的に不飽和ヘテロシクレンである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

L が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-C(OH)H-$ 、 $*-NHCH(Me)-$ 、 $*-NHCH_2-$ 、 $*-OCH_2-$ 、または $*-N(CH_3)CH_2-$ であり、式中、 $*$ が、 Cy^A 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。

40

【請求項 9】

L' が、任意に置換された C_{1-4} 炭化水素鎖であり、その場合、1～3 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、 $-S(NH)(O)-$ 、またはシクロプロピレンで置換される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

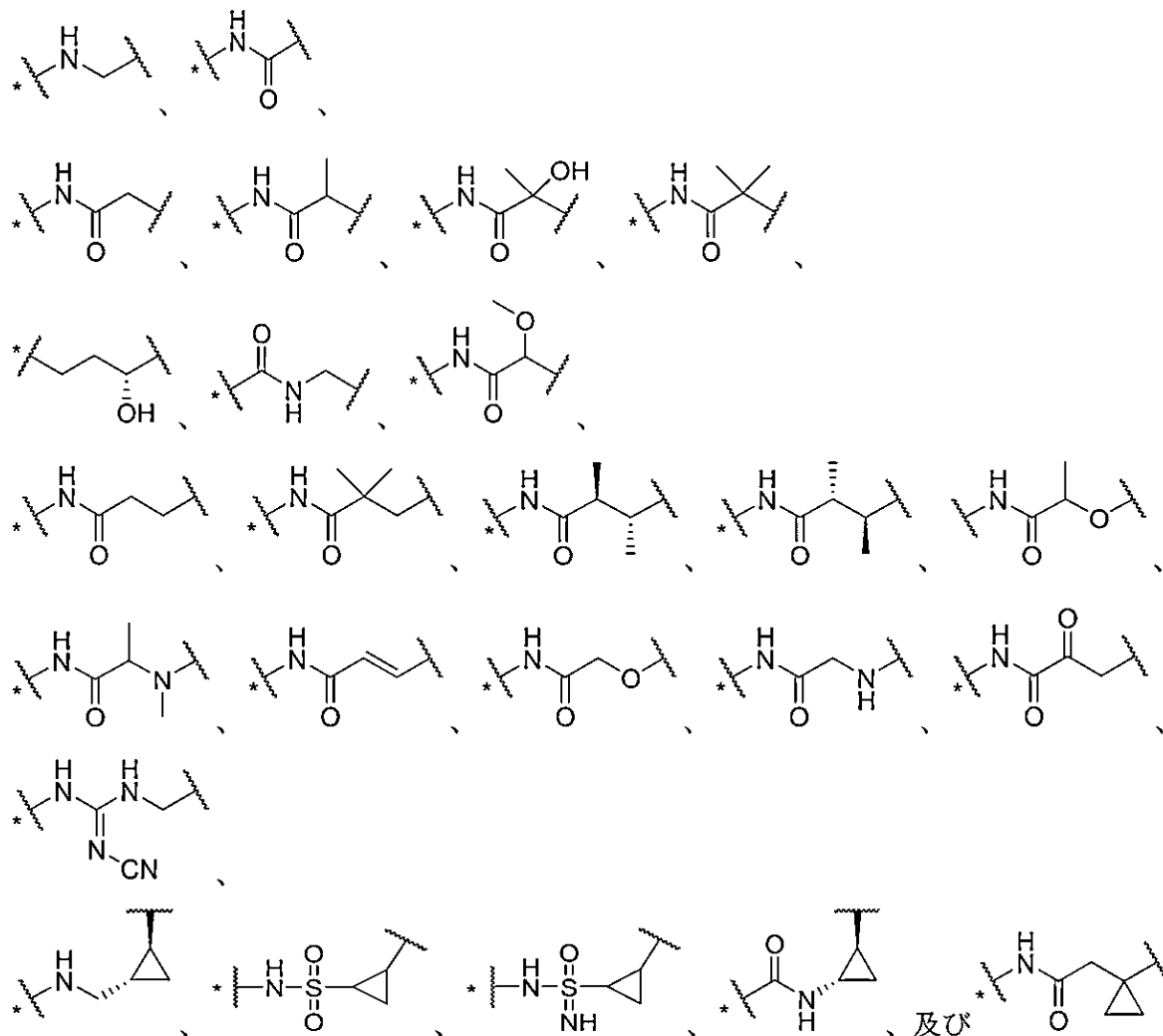
【請求項 10】

L' が：

$-CH_2-$ 、 $-NH_2-$ 、

50

—CH₂CH₂—、
【化 4】



からなる群から選択され、

式中、*が、C y^A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 1 1】

L' が共有結合である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

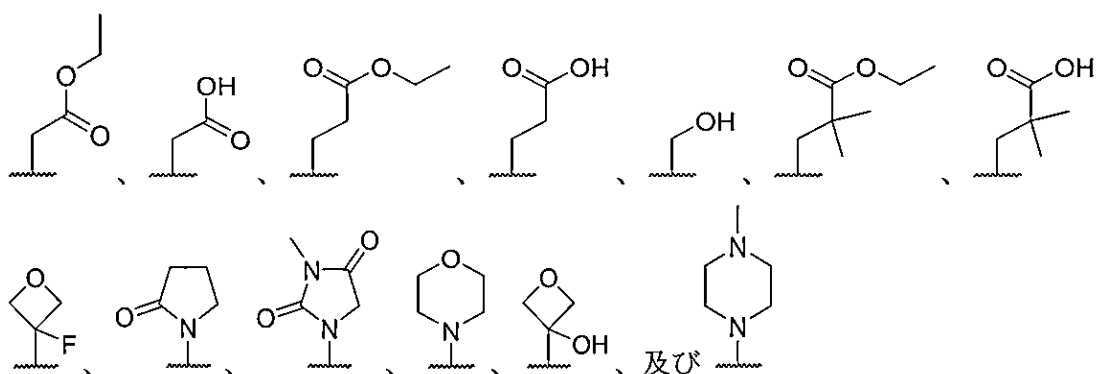
R³が水素である、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁴ が :

水素、 $-CN$ 、

【化 5】



10

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 14】

R⁵ が、水素またはシクロプロピルである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁶ が、水素またはシクロプロピルである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

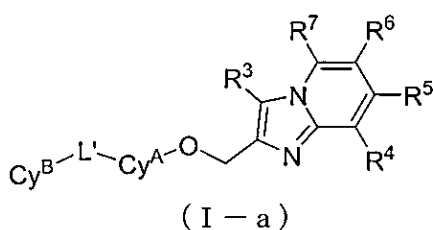
【請求項 16】

R⁷ 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 17】

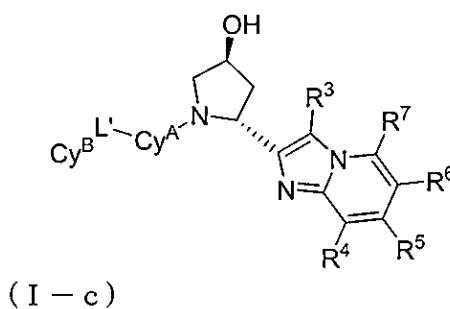
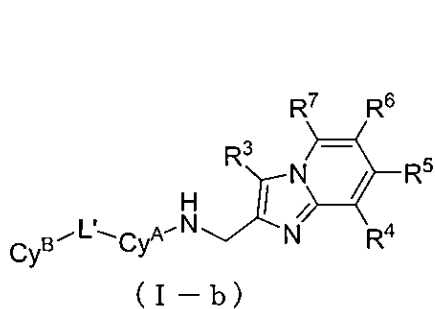
前記化合物が、式 (I-a)、式 (I-b)、もしくは式 (I-c) の化合物：

【化 6-1】



30

【化 6-2】



40

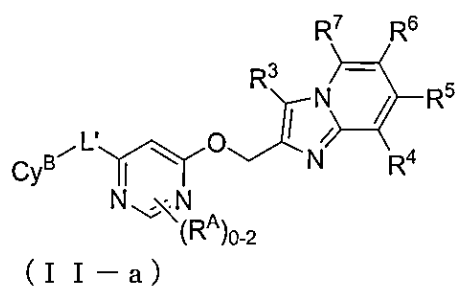
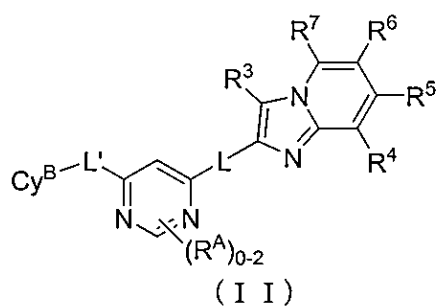
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

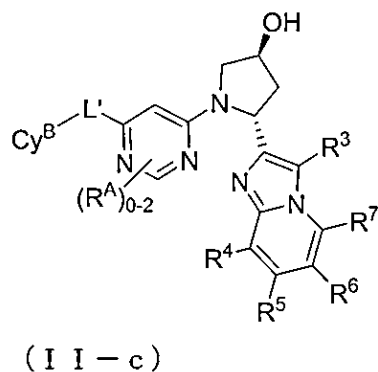
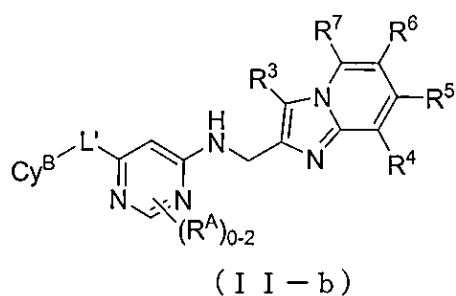
前記化合物が、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、もしくは式 (II-c) の化合物：

50

【化 7】



10



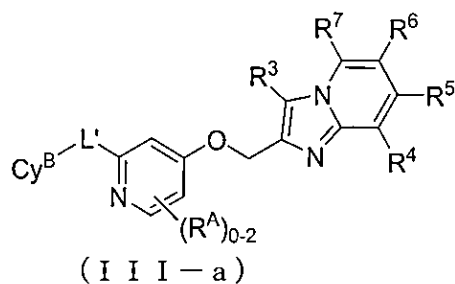
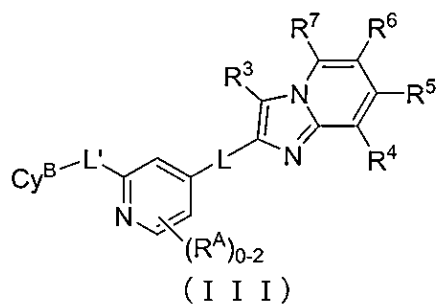
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

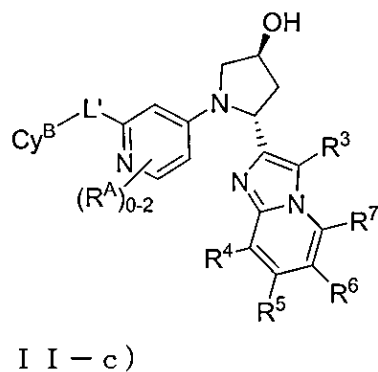
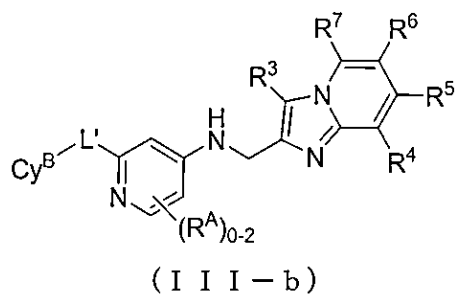
【請求項 1 9】

前記化合物が、式 (I I I)、式 (I I I - a)、式 (I I I - b)、もしくは式 (I I I - c) の化合物：

【化 8】



30



40

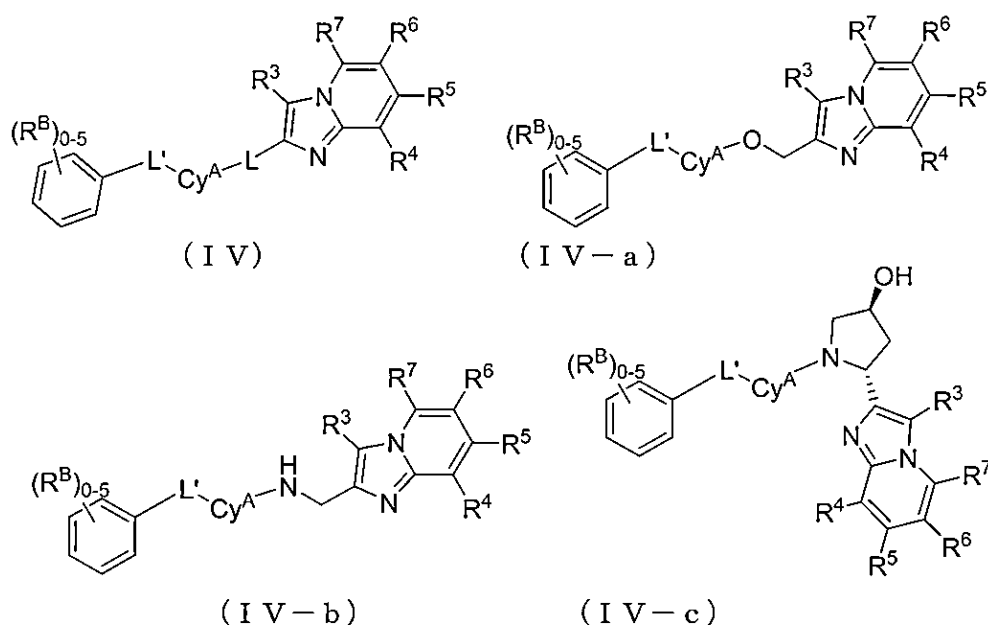
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、式 (I V - a)、式 (I V - b)、式 (I V - c)、もしくは式 (I V - d) の化合物：

50

【化 9】



10

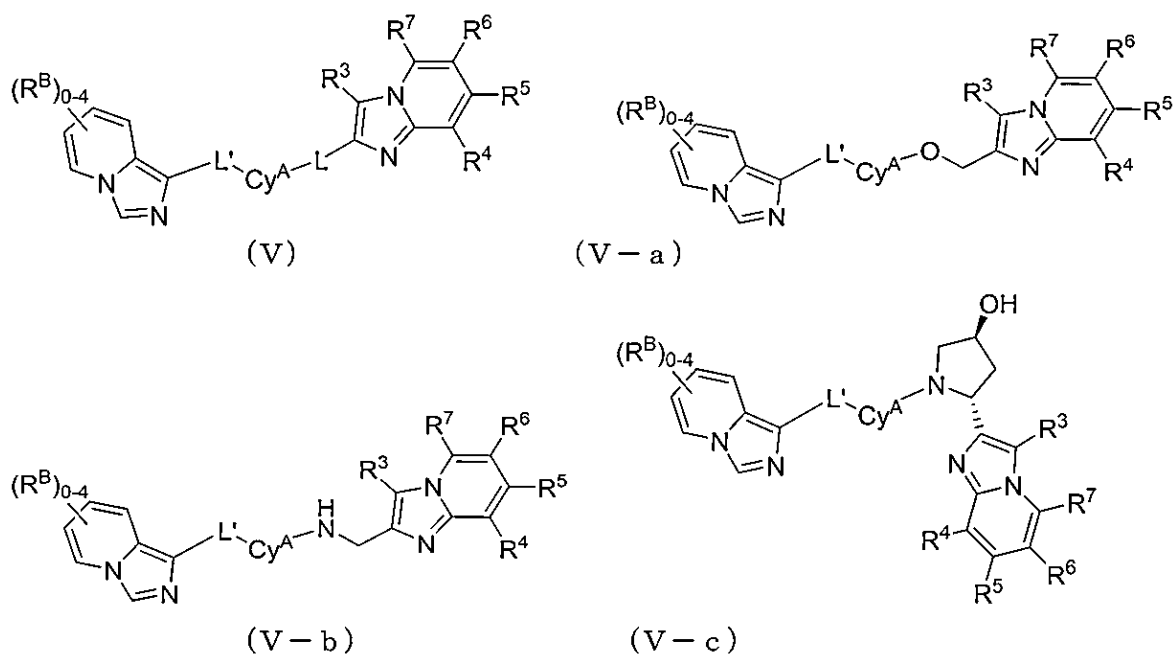
20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

前記化合物が、式 (V)、(V-a)、式 (V-b)、もしくは式 (V-c) の化合物
:

【化 1 0】



30

40

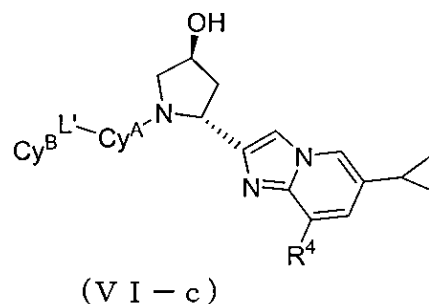
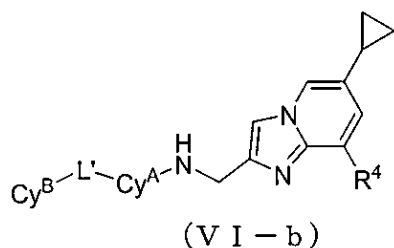
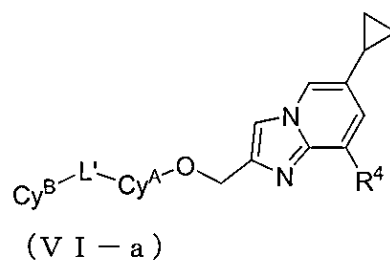
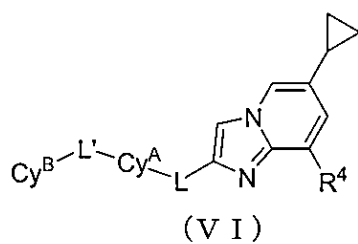
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、式 (VI)、(VI-a)、式 (VI-b)、もしくは式 (VI-c) の化合物
:

50

【化 1 1】



10

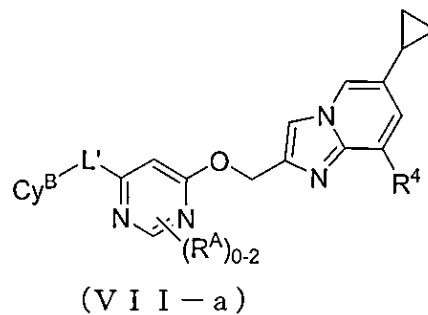
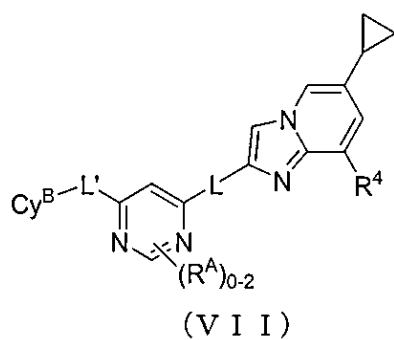
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

20

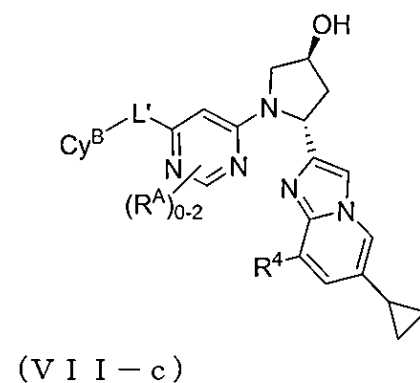
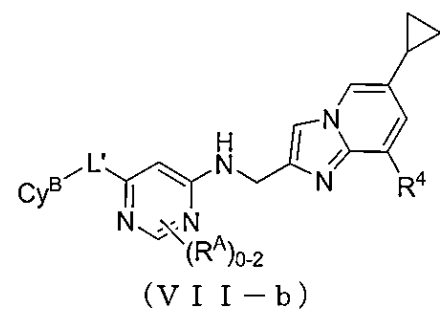
【請求項 2 3】

前記化合物が、式 (VII)、(VII-a)、式 (VII-b)、もしくは式 (VII-c) の化合物：

【化 1 2】



30



40

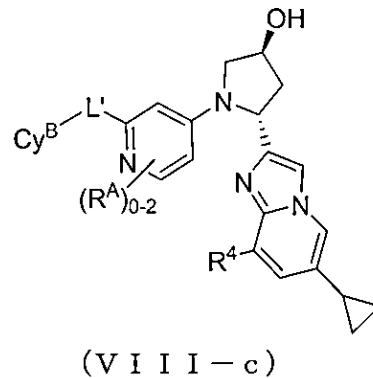
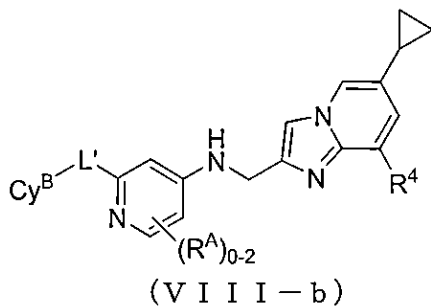
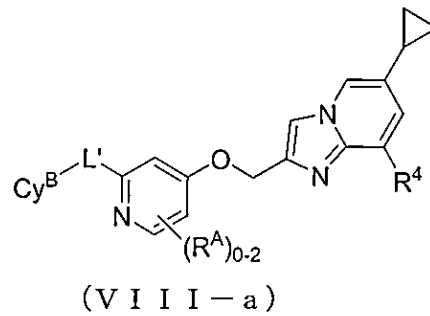
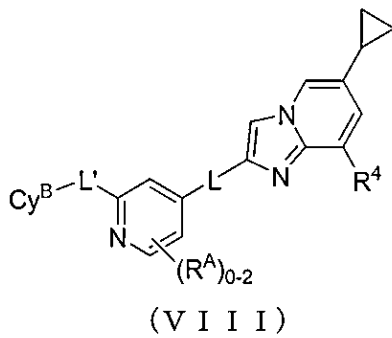
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記化合物が、式 (VIII)、(VIII-a)、式 (VIII-b)、もしくは式 (VIII-c) の化合物：

50

【化 1 3】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物が、化合物 I-1 ~ I-56、I-58、I-62 ~ I-152、もしくは I-154 ~ I-161、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

化合物 I-57、I-59 ~ I-61、もしくは I-53、またはその薬学的に許容される塩から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

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 2 8】

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する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害の治療方法。

【請求項 2 9】

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 2 8 に記載の方法。

【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出願第 63 / 162, 477 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

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在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ージェンである。in vivo 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と、PKa の主要な生理学的阻

10

20

30

40

50

害剤である C 1 阻害剤 (C 1 - I N H) の欠乏が含まれる。P K a を介した高分子量キノーゲンの切断により、強力な血管拡張剤及び炎症誘発性のノナペプチドであるブラジキニン (B K) が生成され、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 B K の切断により、d e s - A r g 9 - B K が生成され、これにより B 1 受容体が活性化される。B 1 受容体と B 2 受容体は両方とも、血管、グリア、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及び内核層及び外核層で検出される。B 1 及び B 2 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。

p K a は、手、足、顔、腹、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づけられる常染色体優性疾患である遺伝性血管浮腫 (H A E) などの多数の障害にも関連付けられる。H A E 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。H A E は、血液中の p K a、ブラジキニン、及び他のセリンプロテアーゼを阻害する C 1 - I N H の欠損 (I 型) または機能不全 (I I 型) によって引き起こされる。遺伝性血管浮腫 (H A E) を有する個体は、C 1 - I N H 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こす。処置されないままであるなら、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す。

【発明の概要】

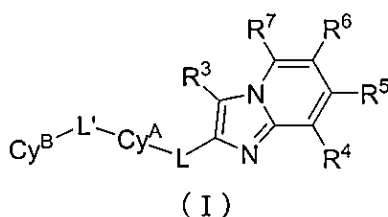
【0003】

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、本明細書において、血漿カリクレインを標的とし、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治療するための化合物及びその使用を提供する。

【0004】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) :

【化 1】



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、C y B、L、L'、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、及び R⁸ の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。特定の実施形態では、本発明は、本明細書における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 I I - c) の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書で開示される化合物を調製するための新規中間体及びプロセスを提供する。本開示はまた、それらのいずれか 1 つを含む医薬組成物、及び治療、特に H A E または糖尿病性黄斑浮腫などの自己免疫疾患を治療するための本明細書の化合物または組成物の使用にも拡張される。

【0005】

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

【0006】

利点として、本開示の化合物は、治療薬として使用するために、治療活性及び／または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】

【0007】

A. 定義

本発明の化合物には、一般に上記に記載される化合物、ならびに本明細書において開示されるクラス、サブクラス、及び化学種によってさらに例示される化合物が含まれる。本明細書で使用する場合、以下の定義が、特に明記しない限り適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素を、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定する。さらに、有機化学の一般原理は、“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、その全内容は参照により本明細書に援用される。

10

【0008】

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化学式は、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。

【0009】

本明細書で使用される場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含む、直鎖（すなわち、非分枝）または分枝、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含み、分子の残部への単一の結合点を有する単環式炭化水素または二環式炭化水素（ただし芳香族ではない）（本明細書では「カルボシクリル」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる）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、さらなる他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。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C₃～C₇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。

20

30

【0010】

用語「ヘテロ原子」は、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、もしくはケイ素（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。

40

【0011】

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。

【0012】

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、-(CH₂)_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

50

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。

【0013】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0014】

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を指し、この系の少なくとも1個の環は芳香族であり、この系の各環は、3～7個の環員を有する。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。本発明の特定の実施形態では、「アリール」とは、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含むがこれらに限定されない、1個以上の置換基を有し得る芳香族環系を指す。本明細書で使用される場合、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、フタルイミジル、ナフトイミジル(naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなども含まれる。

10

【0015】

用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー(heteroar-)」とは、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(heteroar-)」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おり、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環上にある（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つのラジカルまたは結合点がヘテロ芳香環上にある）基も含まれる。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、インダゾリル、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ている環が含まれる。

20

30

【0016】

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」は互換的に使用され、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1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、飽和または部分的に不飽和の環では、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。

40

【0017】

複素環は、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す、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的に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

50

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、ジオキソラニル、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を指し、ここで、アルキル及びヘテロシクリル部分は独立して任意に置換されている。

10

【0018】

本明細書で使用する場合、用語「部分的に不飽和」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「部分的に不飽和」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、本明細書において定義されるような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。

【0019】

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、二価の基を表現するために使用される。従って、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載するために接尾辞「-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。

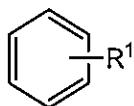
20

【0020】

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関わらず、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」は、構造から明示的または暗黙的に示される1つ以上の水素に適用される（例えば、

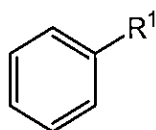
30

【化2】



は、少なくとも

【化3】

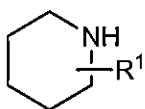


を指し、

40

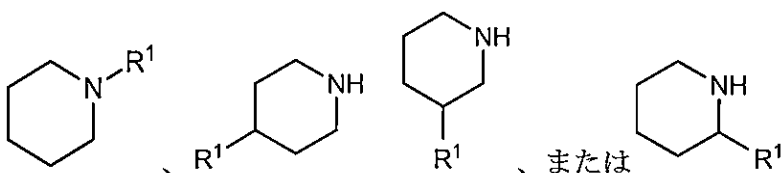
50

【化 4】



は、少なくとも

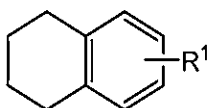
【化 5】



10

を指す)。さらに、多環式環系では、別段の指示がない限り、置換基で任意の個々の環上の水素を置き換えてもよい（例えば、

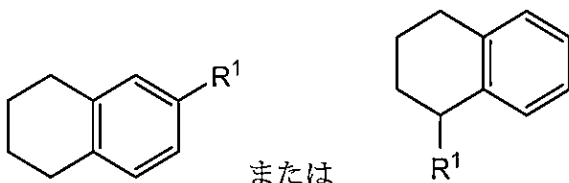
【化 6】



20

は、少なくとも

【化 7】



30

を指す)。特に明記しない限り、「任意に置換された」基は、その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、すべての位置で同一であっても、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、ならびに特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書において開示される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。

40

【0021】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 、 R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 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 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$

50

、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$ 、 $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$ 、 $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$ 、 $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$ 、 $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(S)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$ 、 $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$ 、 $-SC(S)SR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$ 、 $-C(S)^{\circ}NR_2$ 、 $-C(S)SR^{\circ}$ 、 $-SC(S)SR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$ 、 $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$ 、 $-S(O)_2NR^{\circ}_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$ 、 $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$ 、 $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(NH)NR^{\circ}_2$ 、 $-P(O)_2R^{\circ}$ 、 $-P(O)R^{\circ}_2$ 、 $-OP(O)^{\circ}R_2$ 、 $-OP(O)(OR^{\circ})_2$ 、 SiR°_3 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐アルキレン) $O-N(R^{\circ})_2$ 、または $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐アルキレン) $C(O)ON(R^{\circ})_2$ であり、式中、各 R° は、以下に定義するように置換されていてもよく、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6員ヘテロアリール環)、あるいは窒素、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、部分的不飽和環、またはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、独立して存在する2つの R° が、それらの介在原子(複数可)と一緒に、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し、以下に定義するように置換されていてもよい、3～12員の飽和環、部分的不飽和環、またはアリール単環もしくは二環式環を形成する。

10

20

【0022】

R° 上の好適な一価置換基(または独立して存在する2つの R° によって、それらの介在原子と共に形成される環)は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(H\alpha R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$ ； $-O(H\alpha R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $C(O)OR^{\bullet}$ 、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」が先行する場合、1個以上のハロゲンのみで置換されており、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、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、部分的不飽和環、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。

30

【0023】

「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： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{\#}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{\#}$ 、 $=NNHC(O)OR^{\#}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{\#}$ 、 $=NR^{\#}$ 、 $=NOR^{\#}$ 、 $-O(C(R^{\#}_2))_{2-3}O-$ 、または $-S(C(R^{\#}_2))_{2-3}S-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 $R^{\#}$ は、水素、 $-CN$ 、以下で定義されるように置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的不飽和環、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、 $-O(CR^{\#}_2)_{2-3}O-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 $R^{\#}$ は、水素、以下で定義されるように置換されていてもよい C_{1-6} 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、部分的不飽和環、もしくは

40

50

アリール環から選択される。

【0024】

R[#]の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、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」が先行する場合、1個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、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、部分的不飽和環、もしくはアリール環である。

【0025】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、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_{1-6} 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、あるいは窒素、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、部分的不飽和環、またはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、独立して存在する2つの R^+ が、それらの介在原子（複数可）と一緒に、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3～12員の飽和環、部分的不飽和環、またはアリール単環もしくは二環式環を形成する。

【0026】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、各 $R^{\bullet}$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、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、部分的不飽和環、もしくはアリール環である。

【0027】

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、妥当なベネフィット／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。

【0028】

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性質が種々の塩形態とは異なる。

【0029】

特に明記しない限り、本明細書において記載される構造は、当該構造のすべての異性体（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。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態が、本発明の範囲内である。加えて、特に明記しない限り、本明細書において記載される構造は、1個以上の同位体濃縮された原子が存

10

20

30

40

50

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 ^{13}C 濃縮炭素もしくは ^{14}C 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。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールとして、プローブとして、または本発明による治療薬として有用である。

【0030】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を、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する。単一のエナンチオマーとは、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%のエナンチオマー過剰率を指す。単一ジアステレオ異性体の過剰とは、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。

10

【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

【化8】

20

「」

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】

冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法的対象のうちの1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために本明細書において使用される。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。

【0034】

「投与計画」（または「最適治療計画」）は、その用語が本明細書で 사용되는場合、典型的に一定時間を隔てて、対象に個別に投与される単位用量（典型的に2つ以上）のセットである。いくつかの実施形態では、所与の治療薬は、1回以上の用量を必要とする、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、各々がお互いに同じ長さの期間隔てられている複数の用量を含み、いくつかの実施形態では、投与計画は、複数の用量を含み、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。

30

【0035】

文脈から理解されるように、「参照」化合物とは、関連性を比較することが可能な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を、特定の化合物に関する情報と同時に取得する。いくつかの実施形態では、参照化合物に関する情報は、病歴である。いくつかの実施形態では、参照化合物に関する情報を、例えば、コンピュータ可読媒体に保存する。いくつかの実施形態では、特定の関心対象化合物と参照化合物を比較することにより、参照化合物に対する特定の関心対象化合物の同一性、類似性、または差異を確立する。本明細書で使用する場合、語句「治療薬」は、対象に投与した場合、治療効果を有し、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する。

40

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」とは、任意の医学的処置に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比で、処置される対象に治療効果を与える治療薬の量を指す。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

50

る。特に、「治療有効量」は、所望の疾患または病態を治療、改善、または予防するのに有効な、あるいは例えば、疾患に関連する症状を改善すること、疾患の発症を予防もしくは遅延させること、及び／または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、治療薬の量を指す。治療有効量は、一般に、複数の単位用量を含み得る投与計画で投与される。任意の特定の治療薬について、治療有効量（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特異的な治療有効量（及び／または単位用量）は、治療しようとする障害及びその障害の重症度、使用する特定の治療薬の活性、使用する特定の組成物、対象の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事、使用する特定の治療薬の投与時間、投与経路、及び／または排出もしくは代謝速度、治療期間、ならびに医学分野において公知の類似の因子を含む種々の因子に依存し得る。

10

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「治療」（同様に「治療する」または「治療すること」）は、特定の疾患、障害、及び／または病態の1つ以上の症状、特徴、及び／または病因を、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、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。そのような治療は、関連する疾患、障害、及び／または病態の徴候を示さない対象、及び／または疾患、障害、及び／または病態の初期徴候のみを示す対象の治療であり得る。あるいは、またはさらに、そのような治療は、関連する疾患、障害、及び／または病態の1つ以上の確立された徴候を示す対象の治療であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、及び／または病態に罹患していると診断された対象の治療であり得る。いくつかの実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、及び／または病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である対象の治療であり得る。

20

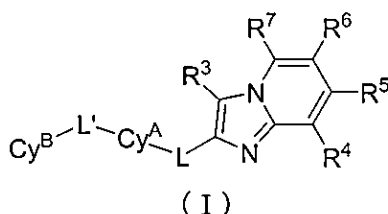
【0038】

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】

30



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中：

Cy^Aは、4員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、フェニレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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8～12員の二環式ヘテロアリーレンであり、Cy^Aは、0～4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、-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、-

50

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的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的不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1～4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、独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり、

Cy^B は、フェニル、8～10員の二環式アリール、7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式カルボシクリル、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1～3個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二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7～10員のヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されており、

各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(NR)NR_2$ 、 $-C(NR)NROR$ 、 $-C(NR)NRC(O)OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族、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的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、共有結合または任意に置換された C_{1-4} 炭化水素鎖であり、その場合、1～3個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-S(NH)(O)-$ 、またはシクロプロピレンで置換され、

各 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0-3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR$ 、または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択され、

L は、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ で置換され、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的不飽和ヘテロシクリンであり、

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、式中、

各 L^C は、共有結合または任意に置換された C_{1-6} 炭化水素鎖から独立して選択され、その場合、1～3個のメチレン単位が、任意にかつ独立して $-O-$ または $-NR-$ で置換され、

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^C 、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、

各 Cy^C は、3～7員の飽和もしくは部分的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的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的不飽和の縮合二環式ヘテロシクリル、架橋二環、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

10

20

30

40

50

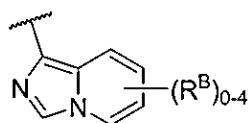
分的不飽和二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択される任意に置換された環である。

【0039】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）の化合物であり、ただし：

Cy^Bが

【化10】



10

である場合：

Lは、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、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員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクリンである。

【0040】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）の化合物であり、ただし：Cy^A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5員の単環式ヘテロアリーレンであり、Cy^Aが、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている場合：

20

Lは、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、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員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクリンである。

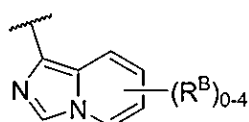
【0041】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）の化合物であり、ただし：

i) Cy^Bが

【化11】

30



であるか、または

ii) Cy^A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5員の単環式ヘテロアリーレンであり、Cy^Aが、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている場合：

40

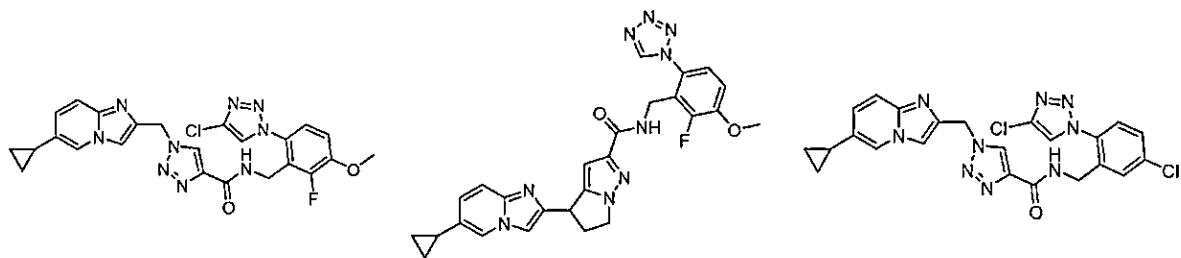
Lは、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、または、Lは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、任意に置換された5員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクリンである。

【0042】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）の化合物であり、ただし、化合物は、以下の化合物以外である：

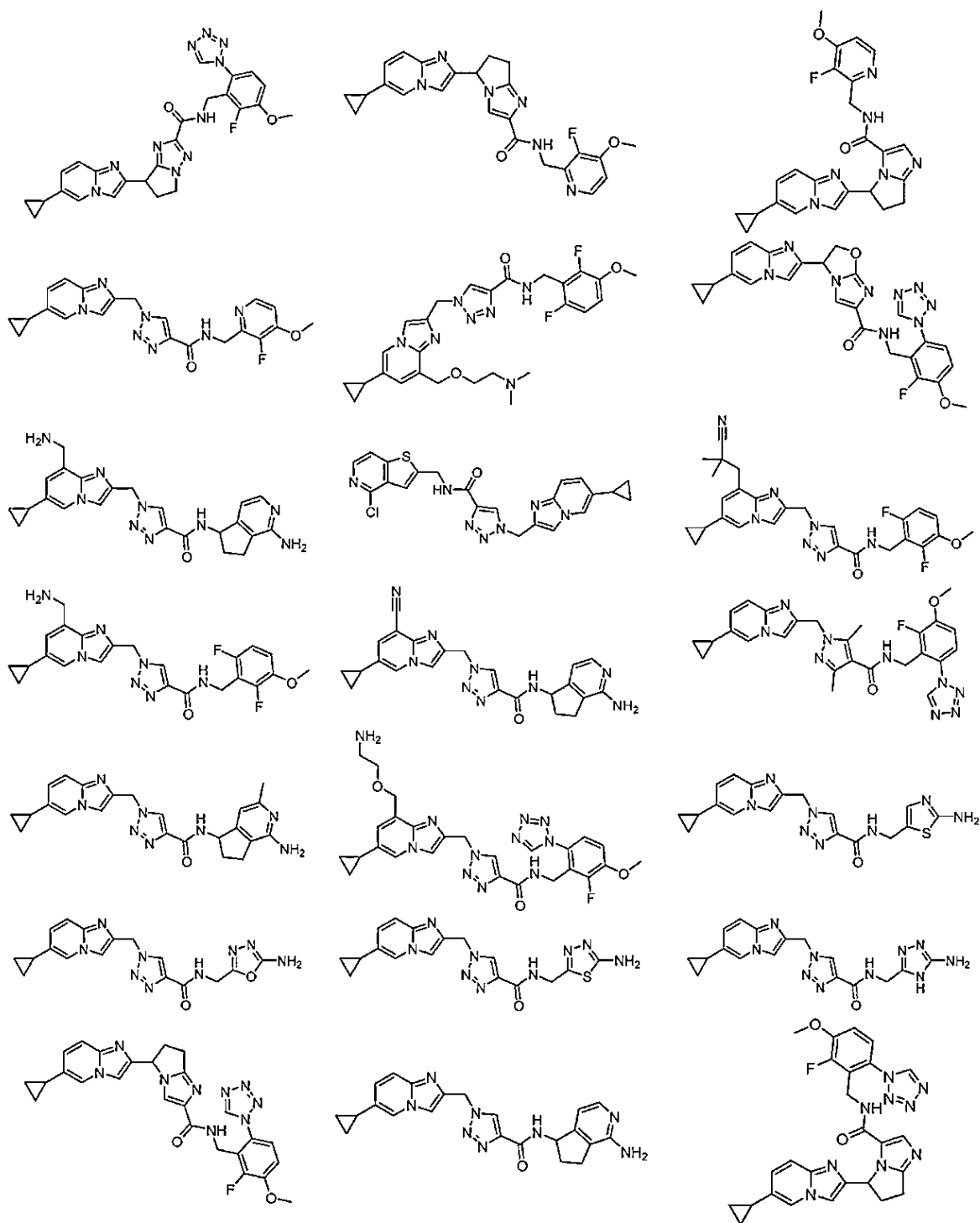
50

【化 1 2 - 1】



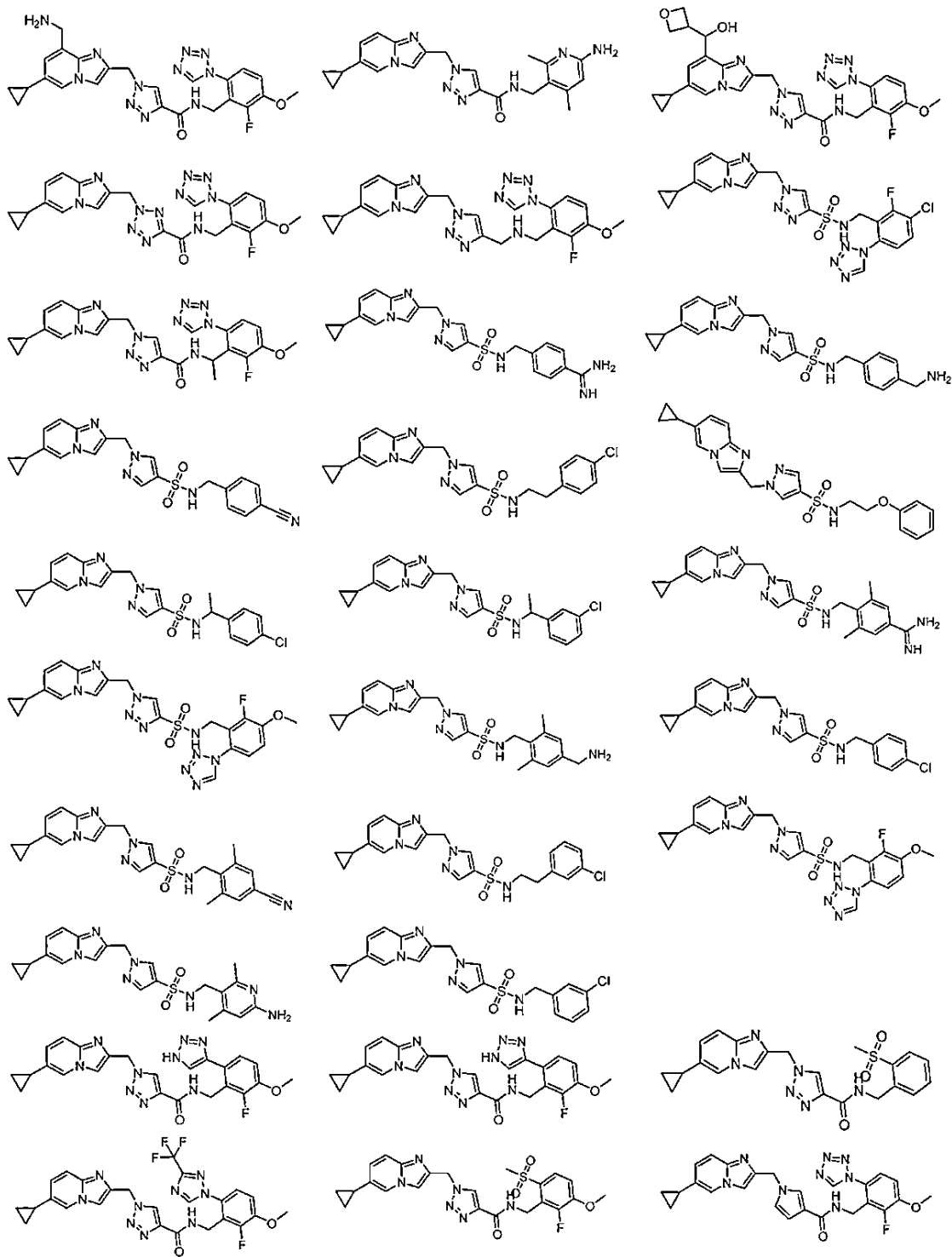
10

【化 1 2 - 2】



50

【化 1 2 - 3】



10

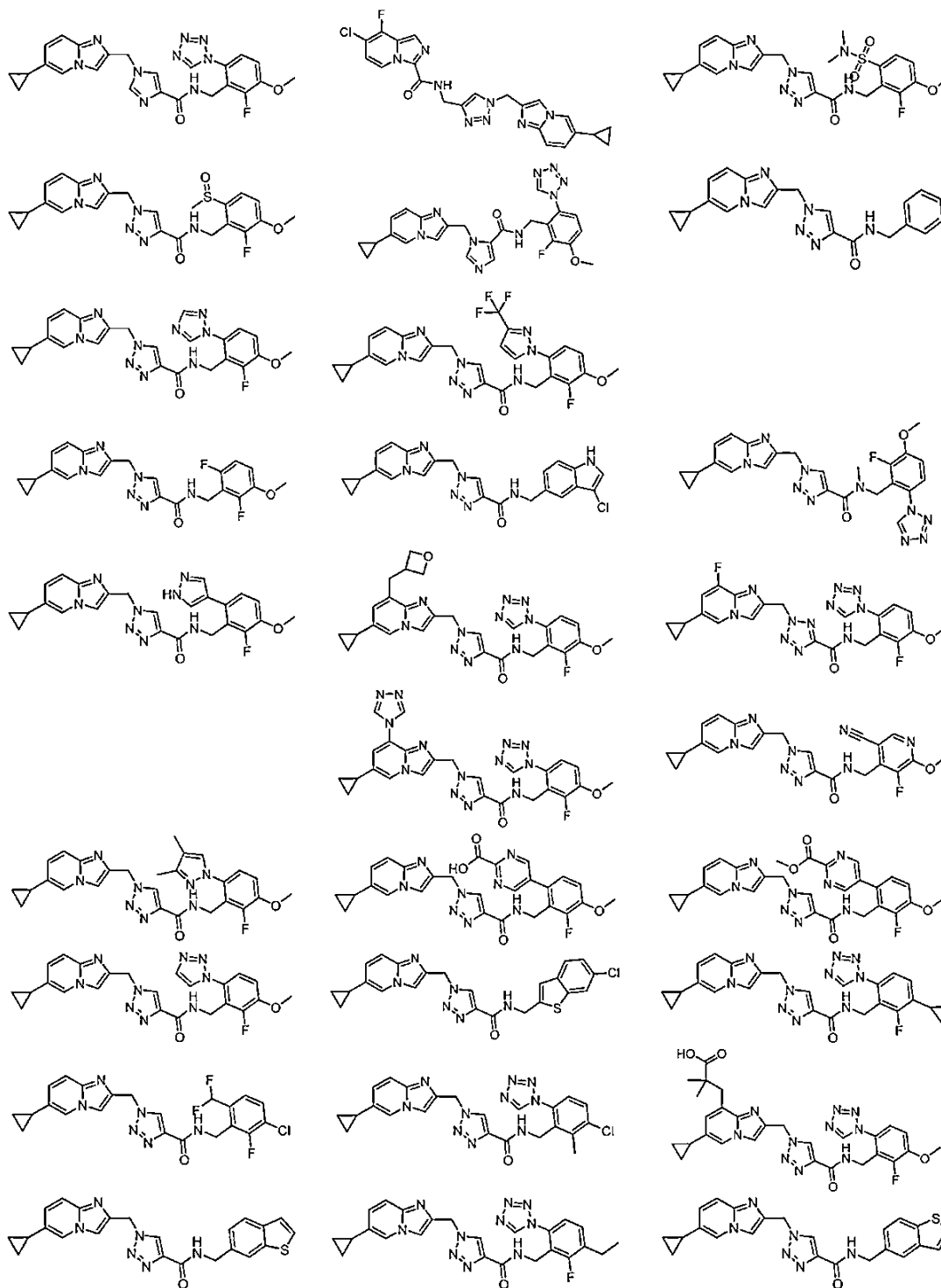
20

30

40

50

【化 1 2 - 4】



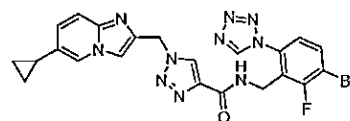
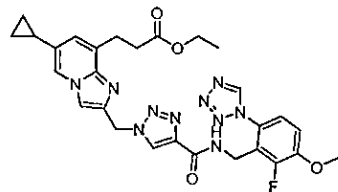
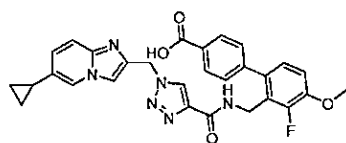
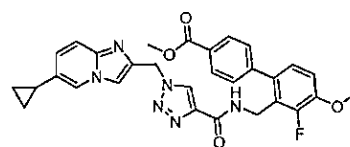
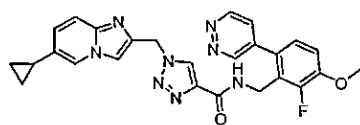
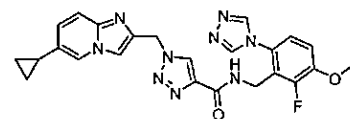
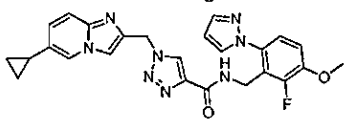
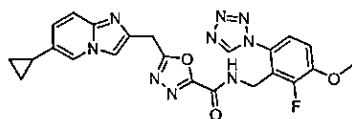
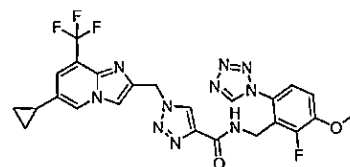
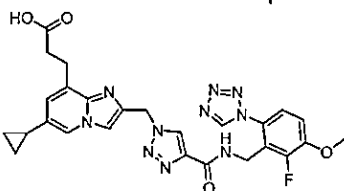
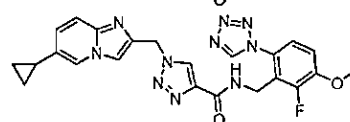
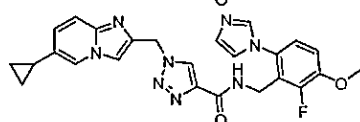
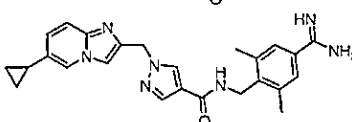
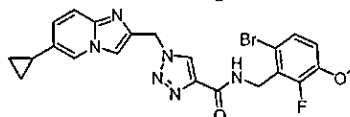
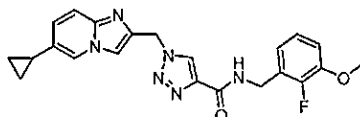
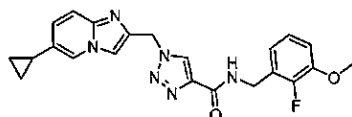
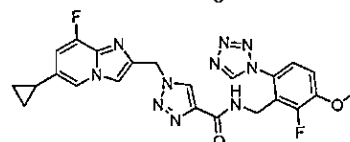
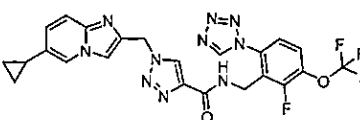
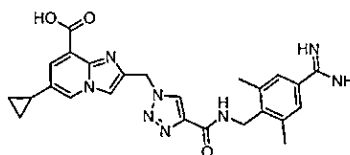
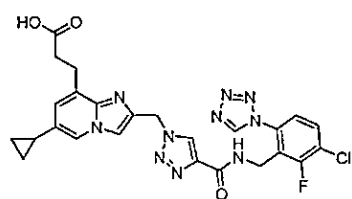
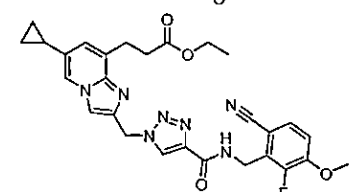
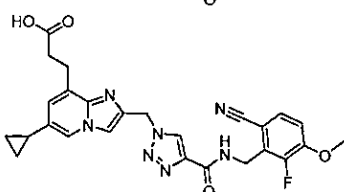
10

20

30

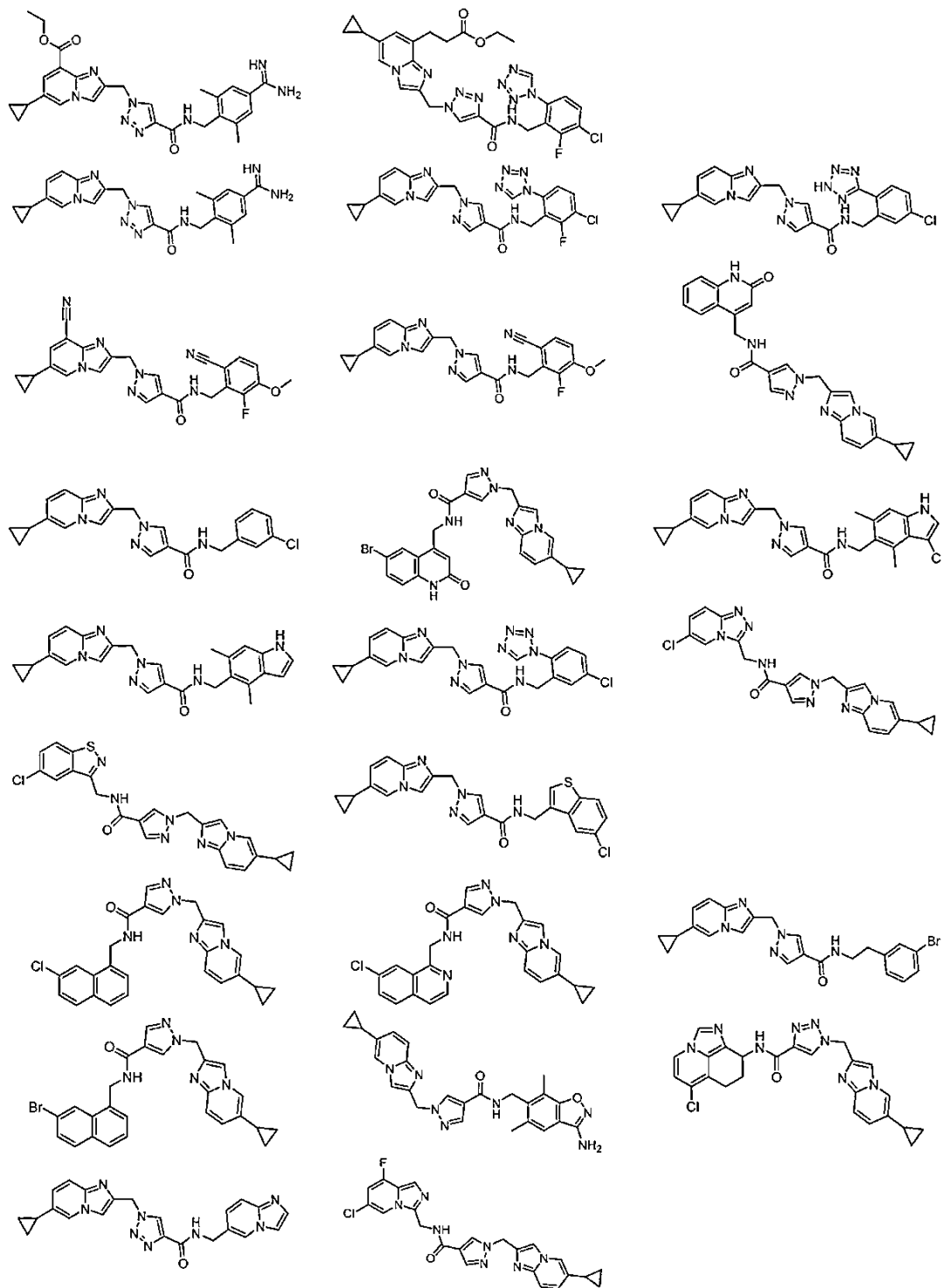
40

50

CCOC(=O)C(C)(C)Cc1cc2nc3cc(C4=CC5=C(C=C4)N=CN5C(=O)N6C7=CC(=CC=C7C(F)=C6OC)N=NN6)ccc3n2c1C1CC1c2cc3nc(Cn4nn[nH]4C(=O)Nc5ccc(F)c(OC)c5)nc3cc(F)c2C2OCC2COC1=CC=C2C(=C1)C(=O)N3C=CC(=N3)C4=CC=C(C=C4)FC1CC1Cc2cnc3c(Cn4cnc(C(=O)Nc5cc(F)c(Cl)cc5)n4)cnc32

40

【化 1 2 - 6】



10

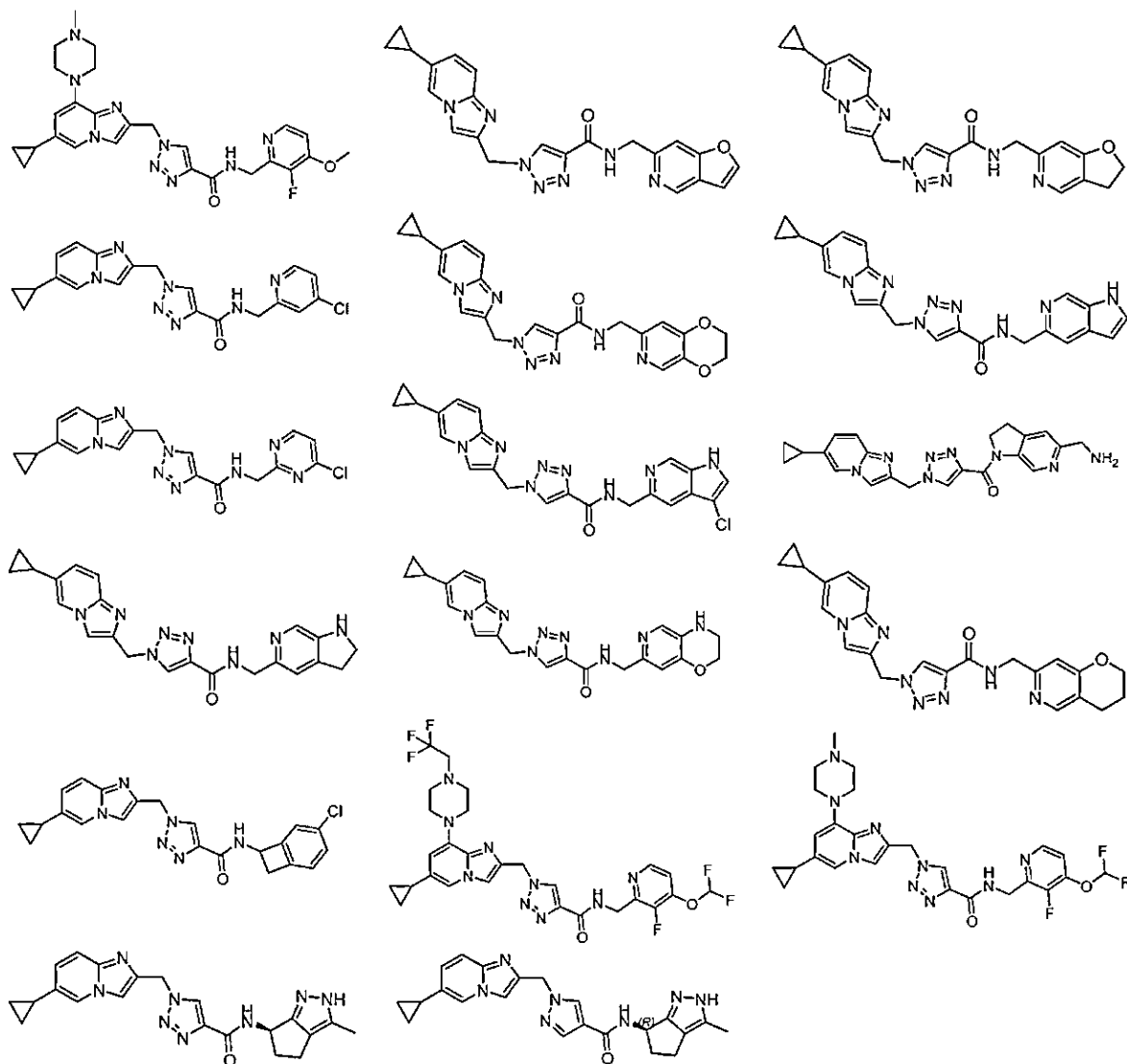
20

30

40

50

【化 1 2 - 7】



10

20

30

2 - (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - N - ((1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) アセトアミド、1 - (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - N - ((1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) - 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミン、7-クロロ-N - ((1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) - 8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルボキサミド、N - ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1 - ((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) - 1 H - ピラゾール-4-スルホンアミド、N - ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-スルホンアミド、7-クロロ-N - ((1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) - 8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-スルホンアミド、7-クロロ-N - (1 - (1 - ((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) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) エチル) - 8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-スルホン

40

50

アミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-カルボキサミド、N-((7-シアノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((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-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-((1-((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-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)メタンアミン、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((1-((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-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エタン-1-アミン、2-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-((1-((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-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)アセトアミド、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸メチル、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((1-((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-ピラゾール-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン、3-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)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)プロパン酸エチル、3-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)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)プロパン酸、1-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-((1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)メタンアミン、2-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-((1-((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-ピラゾール-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

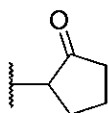
40

【0043】

「オキソ」とは、炭素「C=O」上の二重結合酸素置換を指し、炭素原子は、オキソによって置換される構造または基の一部であることが理解されるであろう。例えば、 Cy^C が $-L^D-R^D$ で置換され、式中、 L^D が共有結合であり、 R^D がオキソである場合、オキソで置換される炭素原子（すなわち、 $C=O$ の炭素）は、 Cy^C の一部であり（例えば、 Cy^C の構造が、2位で $-L^D-R^D$ でシクロペンチル置換されており、式中、 L^D は共有結合であり、 R^D は

50

【化 1 3】



に対応するオキソである。

【0044】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、フェニレン、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 員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4 個の R^A 基で置換されている。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 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリーレン、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 8～12 員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている。

10

【0045】

特定の実施形態では、 Cy^A は、4 員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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 員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4 個の R^A 基で置換されている。

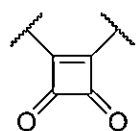
20

【0046】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、4 員の単環式カルボシクレンであり、 Cy^A は、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A はシクロブテンジオンジイルであり、 Cy^A は、0～2 個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は

30

【化 1 4】



である。

【0047】

いくつかの実施形態では、 Cy^A はフェニレンであり、 Cy^A は、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A はフェニレンであり、 Cy^A は、0～2 個の $-R^A$ 基で置換されている。

40

【0048】

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 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている。

【0049】

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 1～3 個のヘテロ原子を有する 6 員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、1～3 個の窒素ヘテ

50

口原子を有する6員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～3個の R^A 基で置換されたピリジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～2個の R^A 基で置換されたピリミジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～2個の R^A 基で置換されたピリダジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたピリジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたピリミジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたピリダジンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたトリアジンジイルである。

【0050】

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1～3個のヘテロ原子を有する5員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～2個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のチアジアゾールジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のオキサジアゾールジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のトリアゾールジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～3個の R^A 基で置換されたチアゾールジイルである。

【0051】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。

【0052】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する9員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、2個の窒素ヘテロ原子を有する9員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する10員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、2個の窒素ヘテロ原子を有する10員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されたジヒドロインダゾロンジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されたキナゾリノンジイルである。

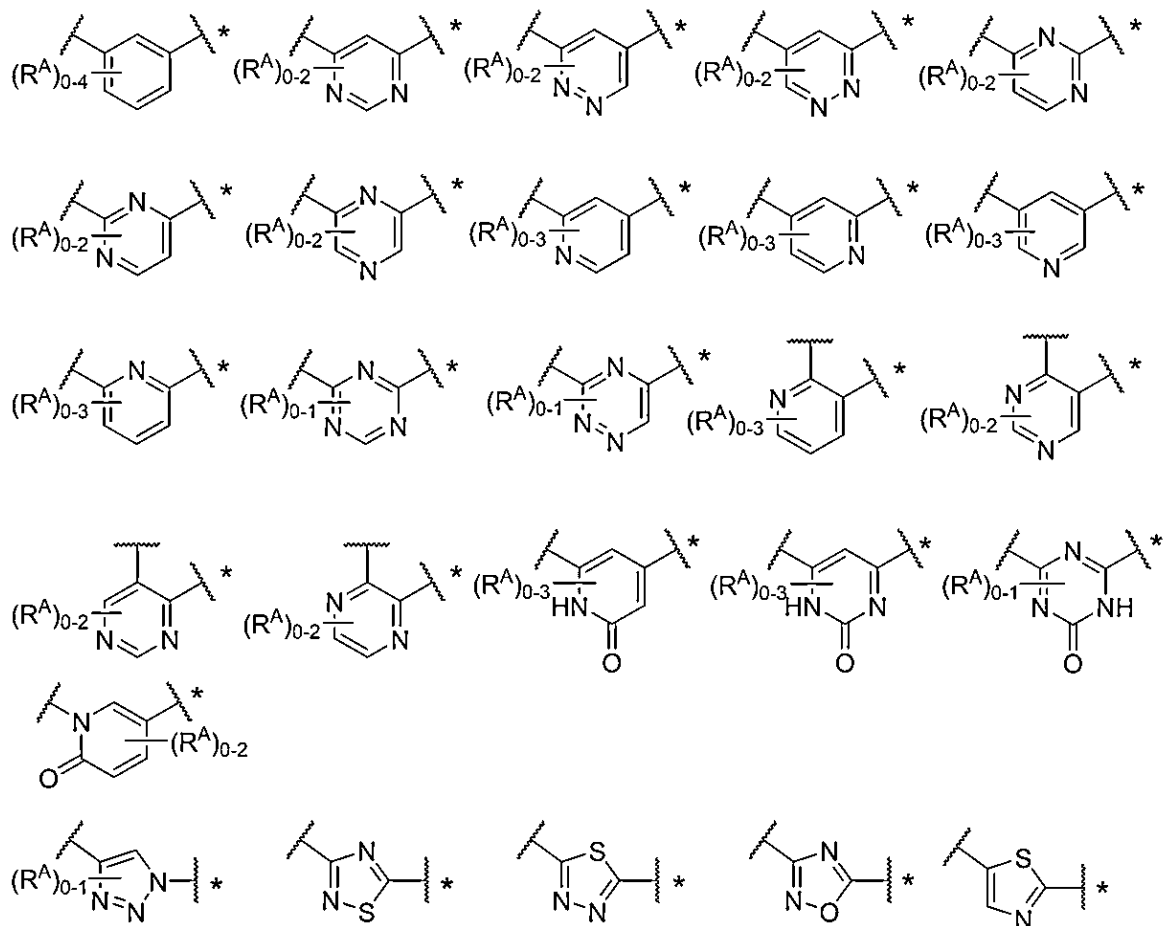
【0053】

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1～4個のヘテロ原子を有する8～12員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素及び窒素から独立して選択される3～4個のヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～1個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、2個の窒素ヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～3個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、2個の窒素ヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～1個の $-R^A$ 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されたベンゾイミダゾールジイルである。いくつかの実施形態では、 Cy^A は、酸素及び窒素から独立して選択される3～4個のヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A は、0～1個の $-R^A$ 基で置換されている。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【 化 1 5 - 1 】



10

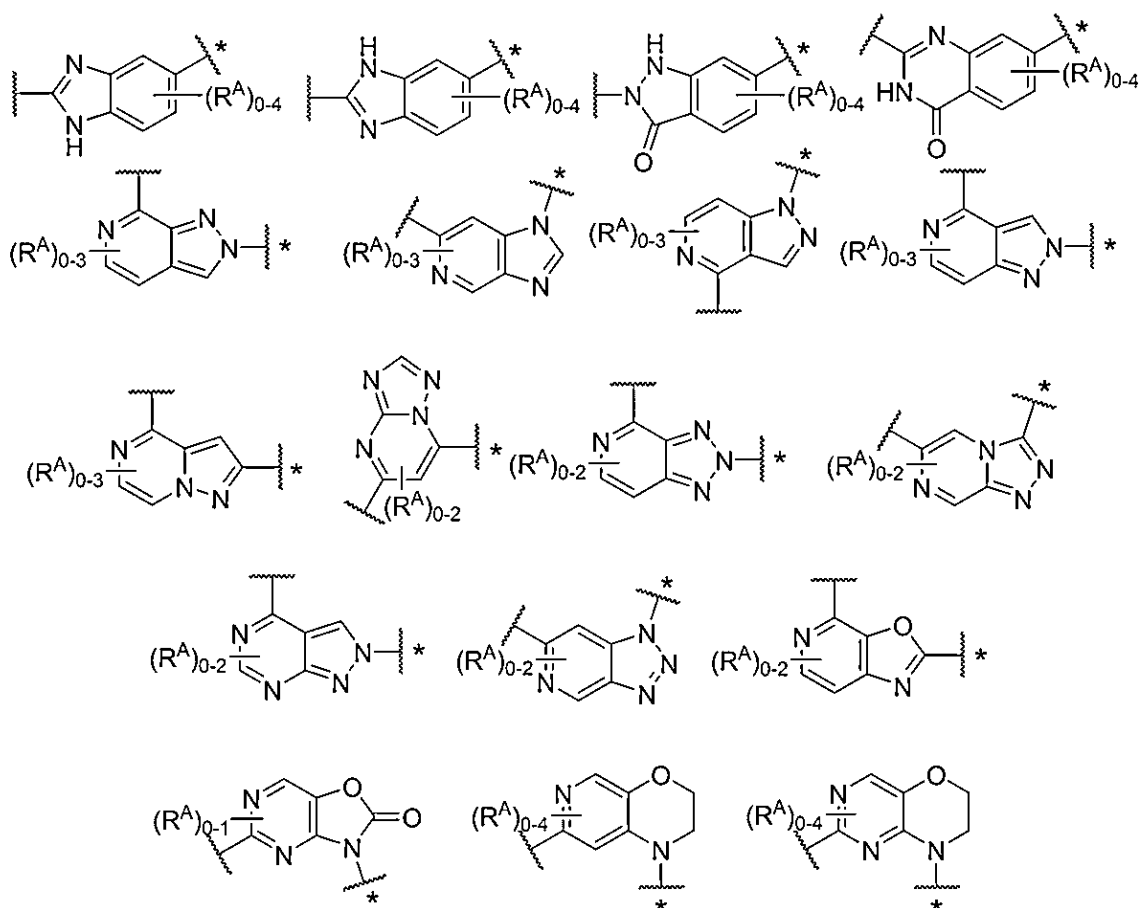
20

30

40

50

【化 1 5 - 2】



10

20

式中、 $*$ は、Lへの結合点を表す。

30

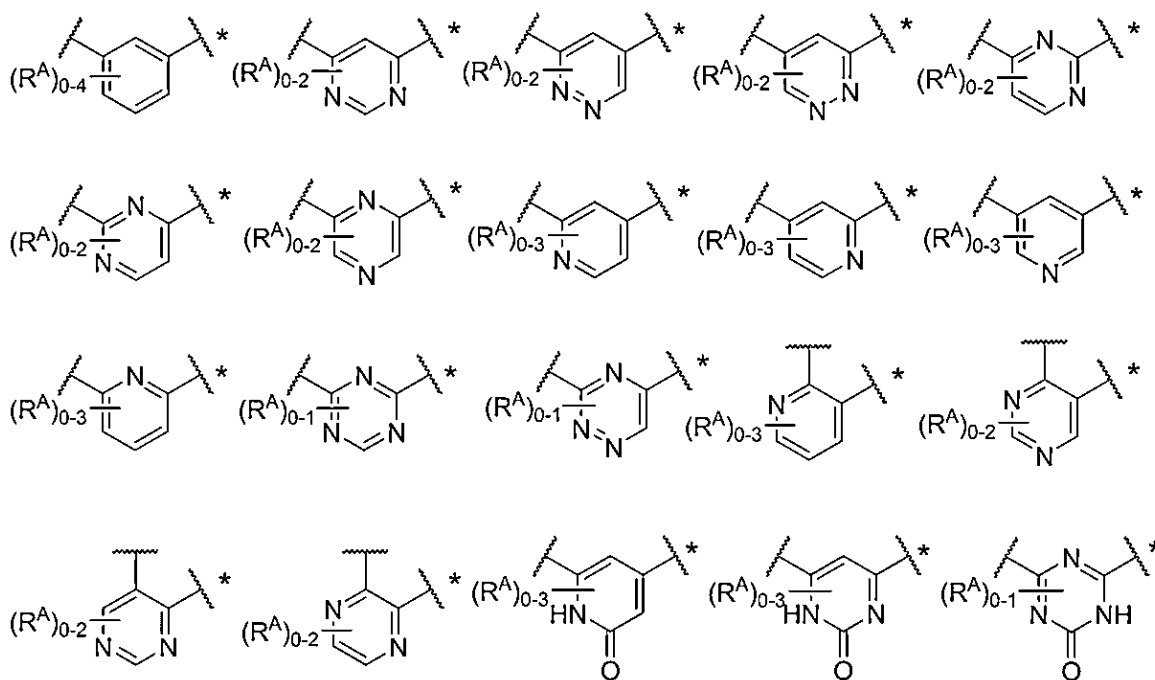
【0055】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

40

50

【化 1 6】



10

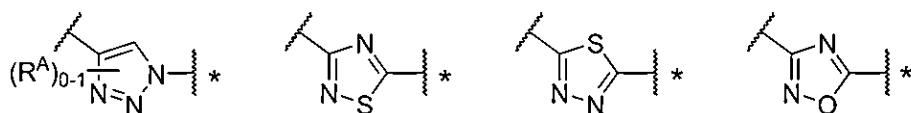
20

式中、 $*$ は、Lへの結合点を表す。

【0056】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【化 1 7】



30

式中、 $*$ は、Lへの結合点を表す。

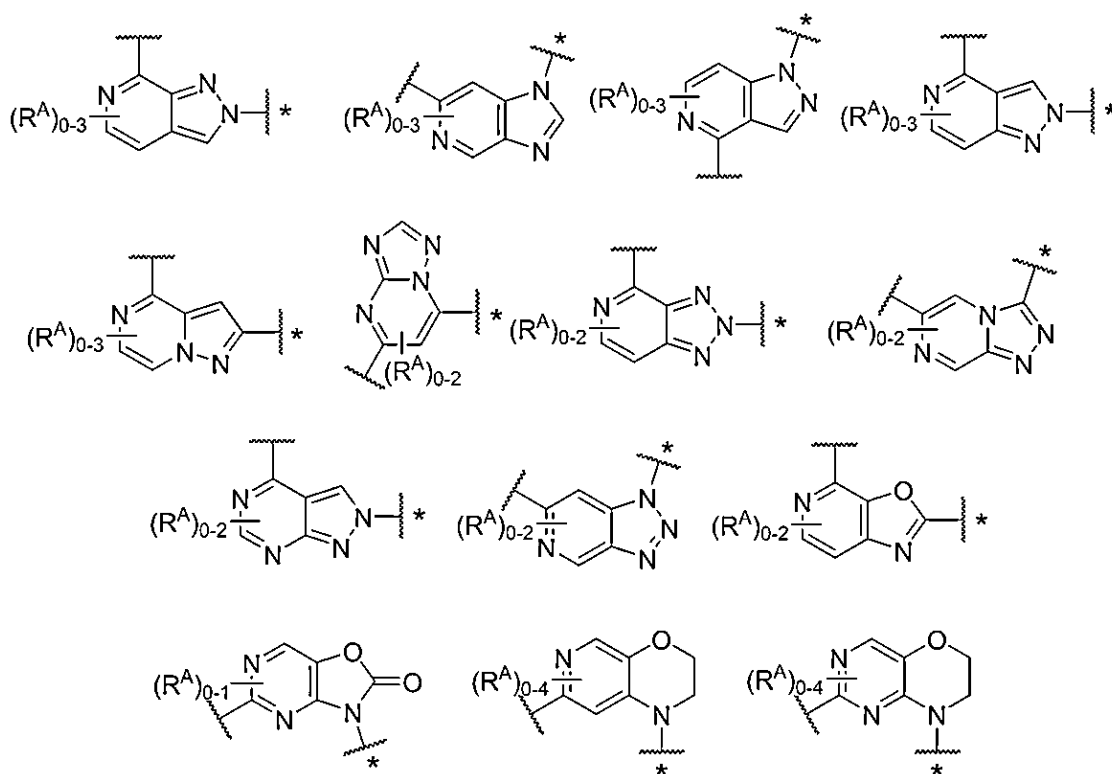
【0057】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

40

50

【化 1 8】



10

20

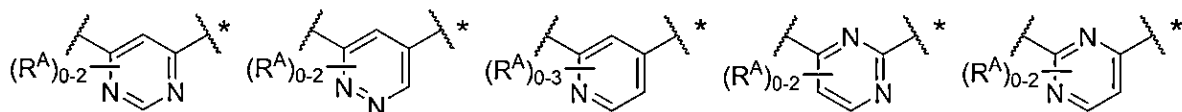
式中、* は、L への結合点を表す。

【0058】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【化 1 9】

30



式中、* は、L への結合点を表す。

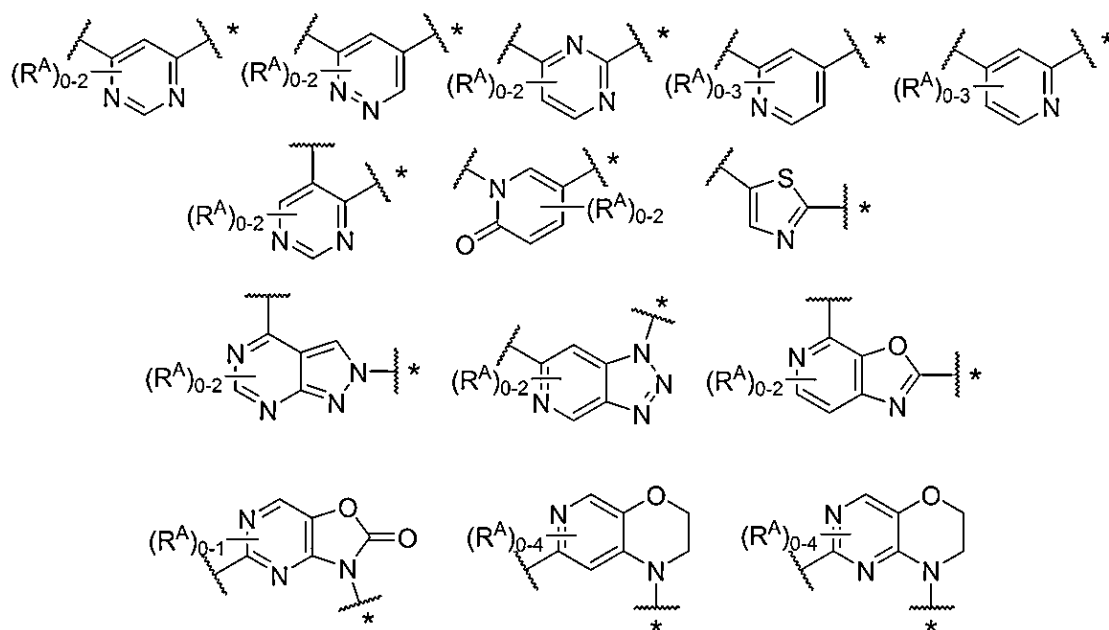
【0059】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

40

50

【化 2 0】



10

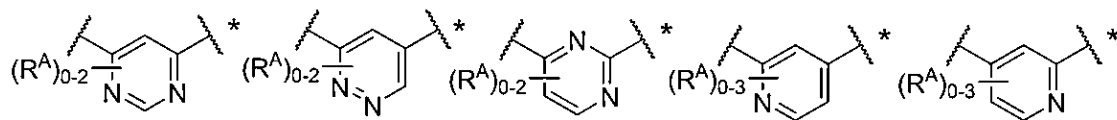
20

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【化 2 1】



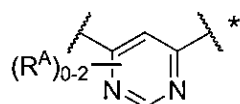
30

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【化 2 2】



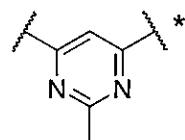
40

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0062】

いくつかの実施形態では、 Cy^A は、以下からなる群から選択され：

【化 2 3】



50

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0063】

一実施形態では、 Cy^A は R^A 基を0個含み、すなわち Cy^A は非置換である。

【0064】

一実施形態では、 Cy^A は、例えば本明細書に記載のような1個の R^A 基、特にメチルを含む。

【0065】

一実施形態では、 Cy^A は、例えば本明細書に記載の基／原子から独立して選択される2個の R^A 基を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、各 R^A は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分的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的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

【0067】

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、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、または $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ であり、式中、各 R° は、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである。

20

【0068】

いくつかの実施形態では、各 R^A は、オキソ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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5～6員の単環式ヘテロアリア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。

【0069】

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、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、または $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ であり、式中、各 R° は、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである。

30

【0070】

置換基の「一例」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るであろう。例えば、「いくつかの実施形態では、 R^A の一例はオキソである」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。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^A の一例はオキソである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)R$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)Me$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)_2R$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)_2H$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)_2Me$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-C(O)_2Et$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-N(R)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-OR$ であり、式中、 R は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-OR$ であり、式中、 R は、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ で任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり、各 R° は、独立して、上記で定義され、また、本明細書に記載されるクラス及びサブクラスで記載される。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-SR$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-SR$ であり、式中、 R

40

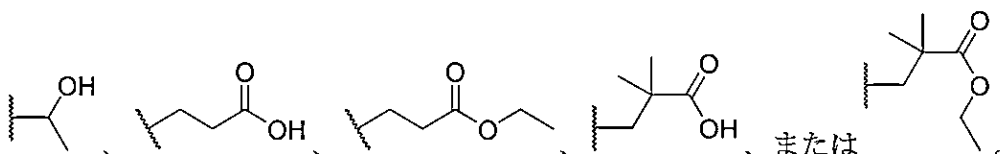
50

は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-S(O)R$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-S(O)R$ であり、式中、 R は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-S(O)_2R$ であり、式中、 R は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、ハロゲンで置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ で置換された C_{1-6} 脂肪族であり、式中、 R° は、水素または C_{1-6} 脂肪族から選択される。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ で置換された C_{1-6} 脂肪族であり、式中、各 R° は、水素または C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ で置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、以下から選択される：

【化24】



【0073】

いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、任意に置換された 3～7 員の飽和または部分的不飽和の単環式カルボシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、任意に置換されたシクロプロピルである。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、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任意に置換された 3～7 員の飽和または部分的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 の一例は、酸素及び窒素から選択される 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 の一例は、任意に置換されたオキセタニルである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、ハロゲンまたは $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ で任意に置換されたオキセタニルである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例はピロリジニルである。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、酸素、窒素また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任意に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、酸素、窒素また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任意に置換された 5 員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、1～4 個の窒素ヘテロ原子を有する、任意に置換された 5 員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^A の一例は、任意に置換されたテトラゾリルである。

【0076】

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、 Cy^B は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0077】

10

20

30

40

50

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

【0078】

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 員ヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されており、例えば、ピリミジニルが、0～4 個の $-R^B$ 基、例えば 0 個または 1 個の基（特に、1 個の基がメチルである）で置換されている。

【0079】

いくつかの実施形態では、 Cy^B はフェニルであり、 Cy^B は、0～5 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、 Cy^B は、0～3 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、 Cy^B は、0～2 個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0080】

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、 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、 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ミジニル基である。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0～2 個の $-R^B$ 基で置換されたピリジニル基である。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。いくつかの実施形態では、 Cy^B は、0～1 個の追加の $-R^B$ 基で置換されたピリジノニル基である。

【0081】

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、 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、 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。

【0082】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、以下からなる群から選択される：

10

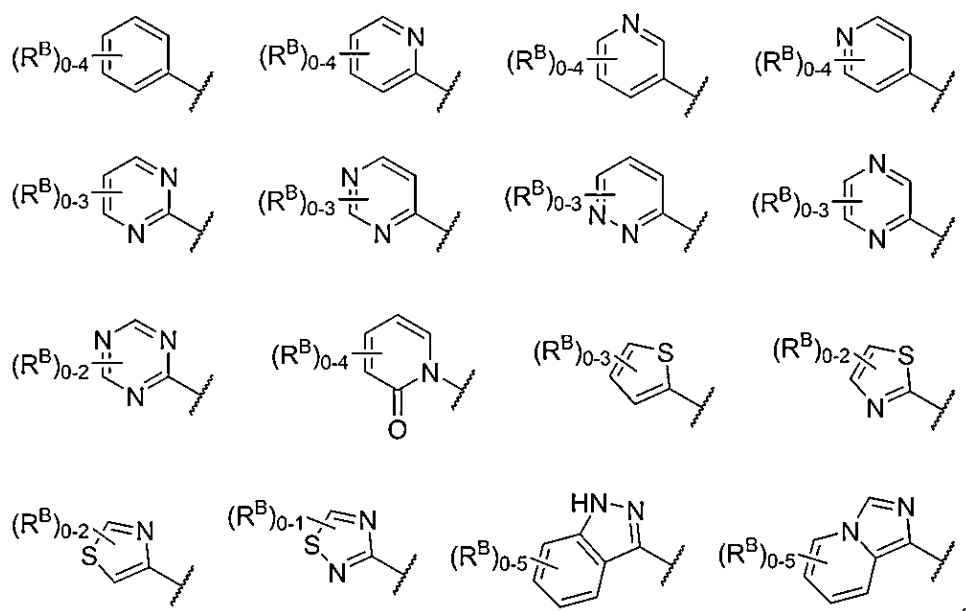
20

30

40

50

【化 2 5】



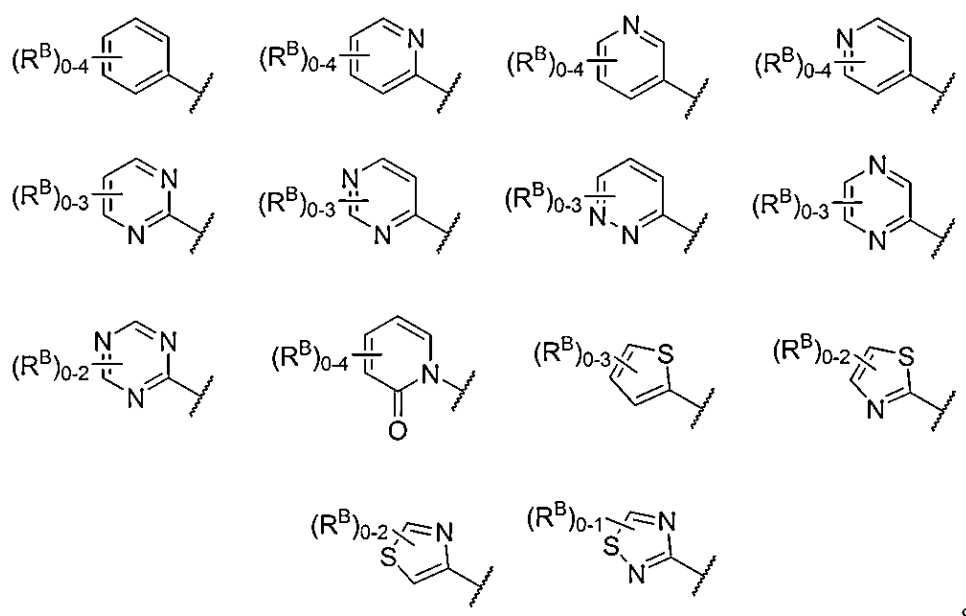
10

20

【0083】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、以下からなる群から選択される：

【化 2 6】



30

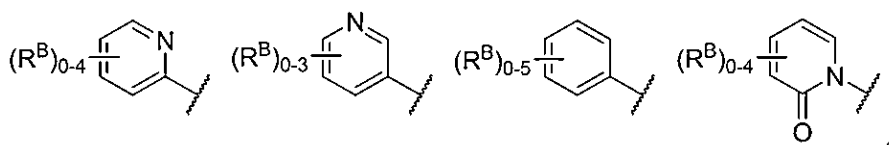
40

【0084】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、以下からなる群から選択される：

50

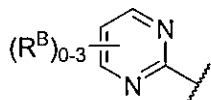
【化 2 7】



【0085】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は：

【化 2 8】



である。

【0086】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、8～10員の二環式アリールであり、 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、10員の二環式アリールであり、 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, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルであり、 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 はナフタレニルであり、 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 はインドリルであり、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0087】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、7～10員の飽和または部分的不飽和の二環式カルボシクリルであり、 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、9員の飽和または部分的不飽和の二環式カルボシクリルであり、 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、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリジニルであり、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。

【0088】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、 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、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する9員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、 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、酸素または窒素から選択される1～2個のヘテロ原子を有する9員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、 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 はベンゾオキサゾリルであり、 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 はベンゾオキサゾロニルであり、 Cy^B は、0～3個の追加の $-R^B$ 基でさらに置換されている。

【0089】

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1～4個のヘテロ原子を有する7～10員のヘテロアリールであり、 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、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員のヘテロアリールであり、 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個の窒素ヘテロ原子を有する9員のヘテロアリールであり、 Cy^B は、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている。

R^B 基で置換されている。いくつかの実施形態では、 Cy^B はインドリル (indolyl) であり、 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 はイミダゾピリジニルであり、 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 はイミダゾピリダジニルであり、 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 はベンゾトリアゾリルであり、 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 はベンゾイミダゾリルであり、 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 はピロロピリジニルであり、 Cy^B は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている。

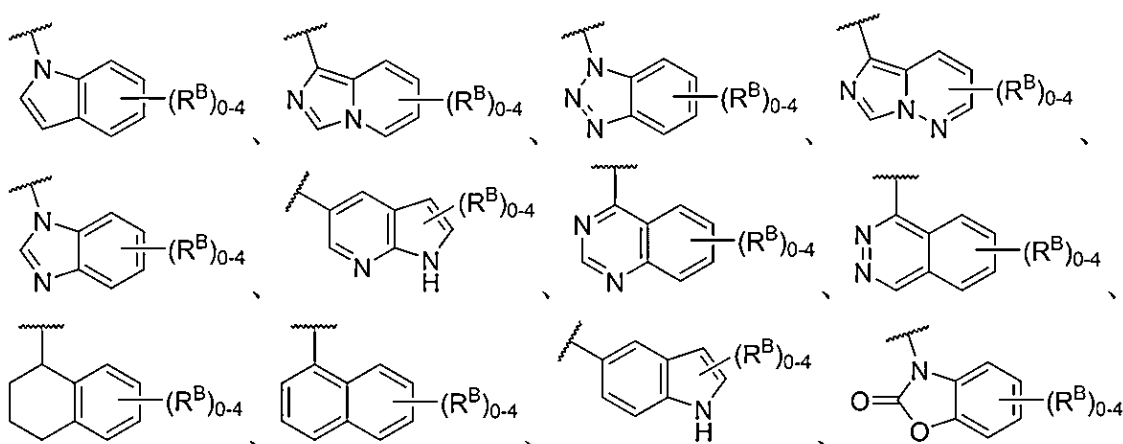
【0090】

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 1～4 個のヘテロ原子を有する 10 員のヘテロアリールであり、 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、1～2 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、 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 はキナゾリニルであり、 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 はフタラジニルであり、 Cy^B は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている。

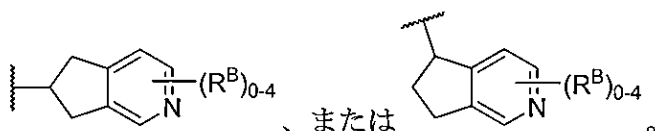
【0091】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、以下からなる群から選択される：

【化 29-1】



【化 29-2】



【0092】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は、以下からなる群から選択される：

10

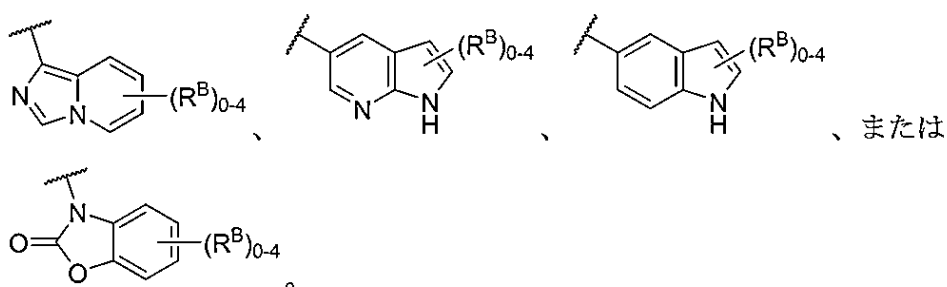
20

30

40

50

【化 30】

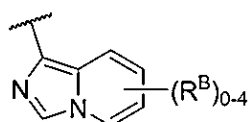


10

【0093】

いくつかの実施形態では、 Cy^B は

【化 31】



20

である。

【0094】

いくつかの実施形態では、各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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 員のヘテロアリア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。

【0095】

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 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ から独立して選択され、 R° は、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである。

30

【0096】

いくつかの実施形態では、各 R^B は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(NR)NR_2$ 、 $-C(NR)NOR$ 、 $-C(NR)NRC(O)OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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 員のヘテロアリア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。

【0097】

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、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ から独立して選択され、 R° は、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^B の一例はオキソである。いくつかの実施形態では、 R^B の一例はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-N(R)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-N(R)C(O)_2R$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-OR$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-OMe$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-C(O)N(R)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-C(O)$

50

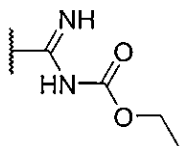
) NH_2 である。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}$ であり、式中、 R は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NR})\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NH})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は

【化32】

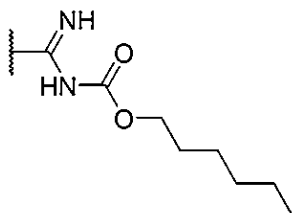
10



である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は

【化33】

20



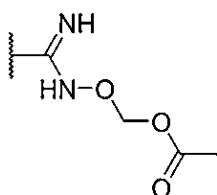
である。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NR})\text{NROR}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHOH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NH})\text{NHOR}$ であり、式中、 R は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は $-\text{C}(\text{NH})\text{NHOR}$ であり、式中、 R は、 $-(\text{CH}_2)_0-4\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ で任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり、 R° は、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は

30

【化34】



40

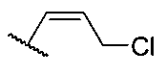
である。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は、ハロゲンで置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{B} の一例は

50

【化 3 5】



である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-CH_2NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ で置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ で置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-CH_2C(O)NH_2$ である。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-N(R)C(O)_2R$ であり、式中、各 R は、水素または $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ で任意に置換された C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^B の一例は $-OR$ であり、式中、各 R は、水素、またはハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、もしくは $(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ で任意に置換された C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^B の一例は、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員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、 R^B の一例はテトラゾリルである。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意に、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で置換され、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的不飽和ヘテロシクレンである。

【0106】

いくつかの実施形態では、 L は $-NR^Z-$ である。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^Z は、 H 及び C_{1-6} 脂肪族基、例えば H またはメチル、特にメチルから選択される。

30

【0108】

いくつかの実施形態では、 L は、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、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員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 L は、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、1つのメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で任意に置換される。

40

【0110】

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。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、1つのメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^Z-$ で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 L は $-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 L は、ハロゲンまたは $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ で任意に置換された C_1 炭化水素鎖であり、 R° は、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、 L は $-CF_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L は $-C(OH)H-$ である。

【0111】

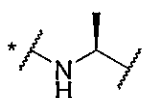
50

いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、1つのメチレン単位は、-NR^z-または-O-で任意に置換される。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、Cy^Aに接続するメチレン単位は、-NR^z-または-O-で置換される。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、Cy^Aに接続するメチレン単位は、-NR^z-で置換される。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換されたC₂炭化水素鎖であり、Cy^Aに接続するメチレン単位は、-O-で置換される。いくつかの実施形態では、Lは、任意に置換された*-NHCH₂-であり、*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*-OCH₂-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。

【0112】

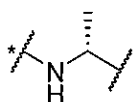
いくつかの実施形態では、Lは*-NHCH(Me)-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは*-NHCH₂-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは*-OCH(Me)-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは*-OCH₂-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは

【化36】



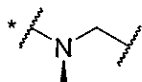
であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは

【化37】



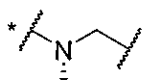
であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは*-N(CH₃)CH₂-であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Lは

【化38】



であり、*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39】



であり、*は、Cy^Aへの結合点を表す。

【0113】

いくつかの実施形態では、Lは、Cy^Aと

10

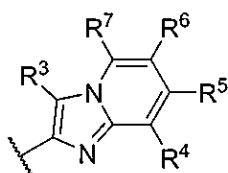
20

30

40

50

【化 4 0】



との間に 2 原子のスペーサーを含む。

【0 1 1 4】

10

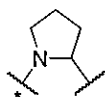
いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 5 ～ 6 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 5 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである。いくつかの実施形態では、L は、任意に置換されたピロリジンジイル基である。

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、L は、任意に置換された

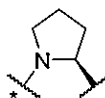
【化 4 1】

20



であり、* は、C y^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

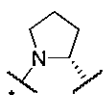
【化 4 2】



30

であり、* は、C y^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

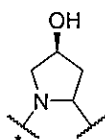
【化 4 3】



40

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

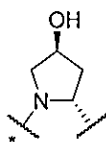
【化 4 4】



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

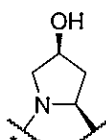
50

【化 4 5】



であり、*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 4 6】



であり、*は、 Cy^A への結合点を表す。

【0116】

いくつかの実施形態では、L上の任意の置換基は、 $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$ から独立して選択され、各 R° は、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。

【0117】

いくつかの実施形態では、L上の任意の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$ から選択され、式中、各 R° は、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。

【0118】

いくつかの実施形態では、L'は、共有結合である。

【0119】

いくつかの実施形態では、L'は、任意に置換された C_1-4 炭化水素鎖であり、その場合、1~3個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 SO_2- 、 $-S(NH)(O)-$ 、またはシクロプロピレンで置換される。いくつかの実施形態では、L'は、任意に置換された C_1-4 炭化水素鎖であり、その場合、1~3個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、 $-S(NH)(O)-$ 、またはシクロプロピレンで置換される。

【0120】

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、1つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で任意に置換される。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、1つのメチレン単位は、 $-NR^Z-$ で任意に置換される。いくつかの実施形態では、L'は $-NH_2-$ である。いくつかの実施形態では、L'は、任意に置換された C_1 炭化水素鎖である。いくつかの実施形態では、L'は $-CH_2-$ である。

【0121】

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、その場合、1~2個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される。いくつかの実施形態では、L'は $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、L'は

10

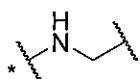
20

30

40

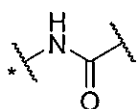
50

【化 4 7】



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

【化 4 8】

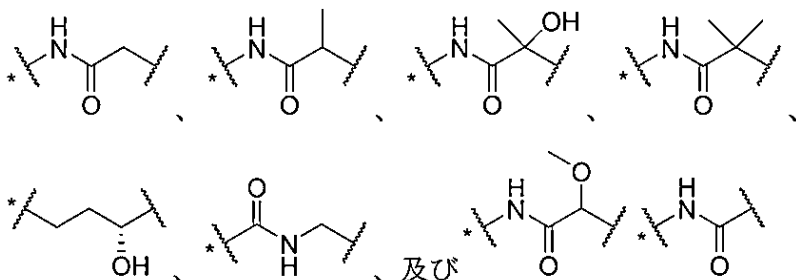


であり、* は、C y^A への結合点を表す。

【0 1 2 2】

いくつかの実施形態では、L' は、任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1～2 個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、または -NR^Z- で置換される。いくつかの実施形態では、L' は、-(CH₂)₀₋₄R[○] または -(CH₂)₀₋₄OR[○] で任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1～2 個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、または -NR^Z- で置換される。いくつかの実施形態では、L' は、任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が -C(O)- で置換され、別のメチレン単位が -NR^Z- で置換される。いくつかの実施形態では、L' は：

【化 4 9】



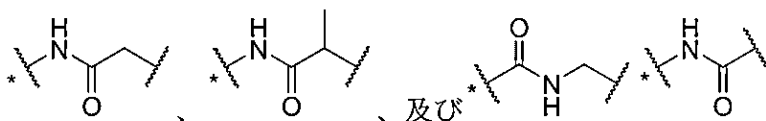
からなる群から選択され、

式中、* は、C y^A への結合点を表す。

【0 1 2 3】

いくつかの実施形態では、L' は：

【化 5 0】



からなる群から選択され、

式中、* は、C y^A への結合点を表す。

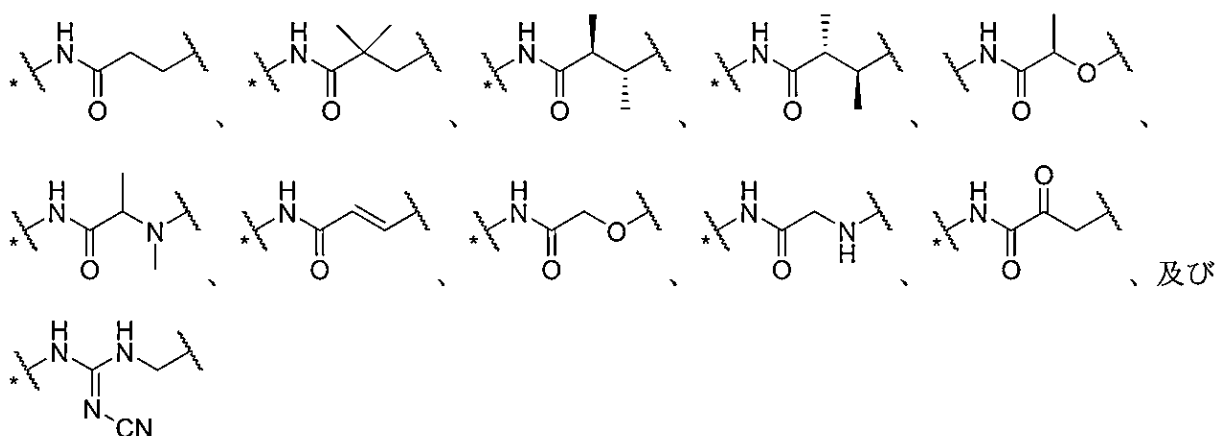
【0 1 2 4】

いくつかの実施形態では、L' は、任意に置換された C₄ 炭化水素鎖であり、その場合、1～3 個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、または -NR^Z-

R^Z で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は、 $-(CH_2)_{0-4}R^O$ または $=NR^\#$ で任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1～3 個のメチレン単位は、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1 つのメチレン単位が $-NR^Z-$ で置換され、1～2 個の追加のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1 つのメチレン単位が $-NR^Z-$ で置換され、1 つのメチレン単位が $-C(O)-$ で置換され、1 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 L' は：

10

【化 5 1】



20

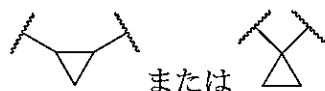
からなる群から選択され、
式中、 $*$ は、 Cy^A への結合点を表す。

【0 1 2 5】

いくつかの実施形態では、 L' は、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1 つのメチレン単位がシクロプロピレンで置換され、1～2 個の追加のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、または $-S(NH)(O)-$ で置換される。 L' の単一メチレン単位をシクロプロピレンで置換すると、

30

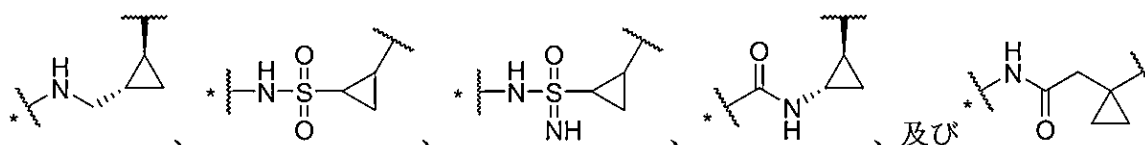
【化 5 2】



が生じ得ることが理解される。いくつかの実施形態では、 L' は、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1 つのメチレン単位がシクロプロピレンで置換され、1 個または 2 個の追加のメチレン単位が、独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、または $-S(NH)(O)-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L' は：

40

【化 5 3】



からなる群から選択され、

式中、*は、 Cy^A への結合点を表す。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 のそれぞれは、水素または L^C-R^C から独立して選択され、式中、各 L^C は、共有結合または任意に置換された C_{1-6} 炭化水素鎖から独立して選択され、その場合、1~3個のメチレン単位が任意にかつ独立して $-O-$ または $-NR-$ で置換され、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^C 、または C_{1-6} 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。

【0127】

いくつかの実施形態では、各 R^Z は水素である。いくつかの実施形態では、各 R^Z は、水素、 $-(CH_2)_{0-3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR$ 、または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^Z は、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態では、各 R^Z は、水素または C_{1-6} 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 R^Z はメチルである。

【0128】

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、式中、 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。いくつかの実施形態では、 R^3 は L^C-R^C である。

【0129】

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、式中、 L^C は、共有結合または任意に置換された C_{1-6} 炭化水素鎖から選択され、その場合、1~3個のメチレン単位が任意にかつ独立して $-O-$ または $-NR-$ で置換され、 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^C 、または C_{1-6} 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。

【0130】

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、式中、 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^C 、または C_{1-6} 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。

【0131】

いくつかの実施形態では、 L^C は共有結合である。

【0132】

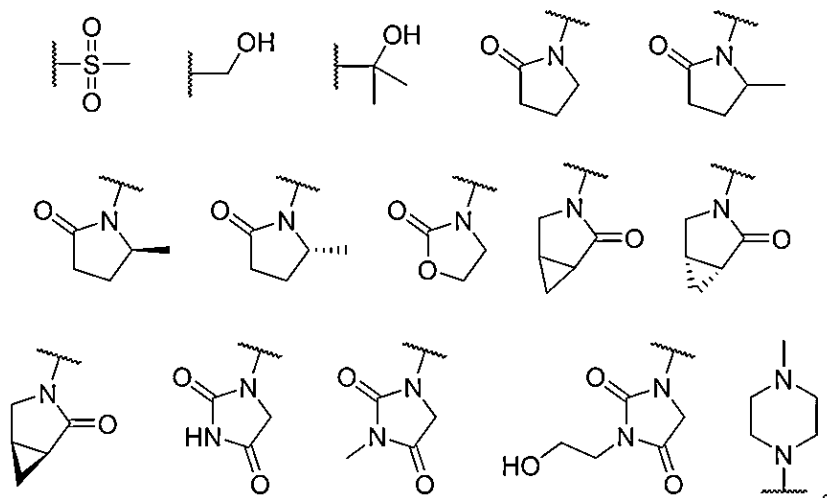
いくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^4 は L^C-R^C である。いくつかの実施形態では、 R^4 は L^C-R^C であり、 L^C は共有結合であり、 R^C は、 $-CN$ または Cy^C から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は L^C-R^C であり、 L^C は共有結合であり、 R^C は Cy^C であり、 Cy^C は3~7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は L^C-

R^Cであり、L^Cは、任意に置換されたC₁ - 6炭化水素鎖であり、R^Cは、-ORまたは-OC(O)Rである。

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される：

【化 5 4】



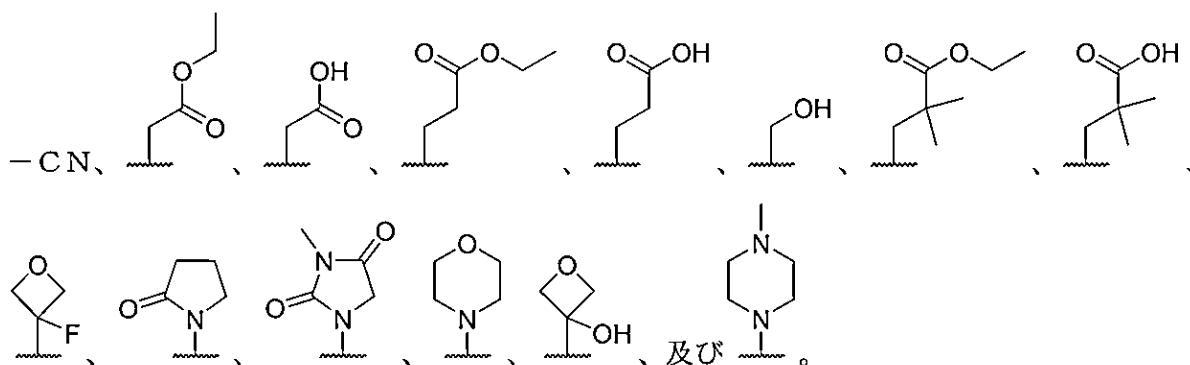
10

20

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される：

【化 5 5】

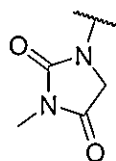


30

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施形態では、 R^4 は：

【化 5 6】



である。

【 0 1 3 6 】

R⁴のいくつかの実施形態では、C₁ - 6 脂肪族基上の任意の置換基は、- (CH₂)_{0 - 4} R[○]、- (CH₂)_{0 - 4} OR[○]、- CN、- (CH₂)_{0 - 4} N (R[○])₂、及び

50

10

20

30

[illegible]

40

50

50

50

50

50

50

いくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素

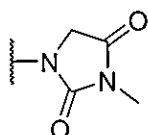
または $L^C - R^C$ から選択され、式中、 L^C は共有結合であり、 R^C は、ハロゲン、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 Cy^C 、または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は $L^C - R^C$ であり、式中、 L^C は共有結合であり、 R^C は Cy^C である。 R^6 のいくつかの実施形態では、 Cy^C は、任意に置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はシクロプロピルである。

【0143】

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、式中、 L^C は共有結合であり、 R^C は Cy^C である。いくつかの実施形態では、 R^7 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^7 は $L^C - R^C$ であり、式中、 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^7 はフルオリンである。 R^7 のいくつかの実施形態では、 Cy^C は

10

【化58】

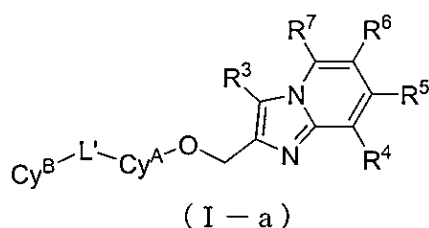


である。

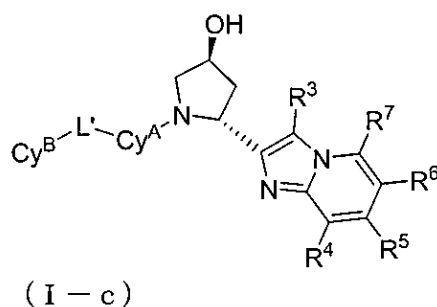
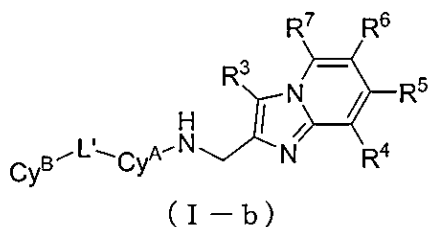
【0144】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (I-a)、式 (I-b)、もしくは式 (I-c) の化合物：

【化59】



30



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' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0145】

特に明記しない限り、または式 (I-a)、(I-b)、または (I-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、本明細書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' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (I-a)、(I-b)、または (I-c) の化合物に適用されることが理解される。

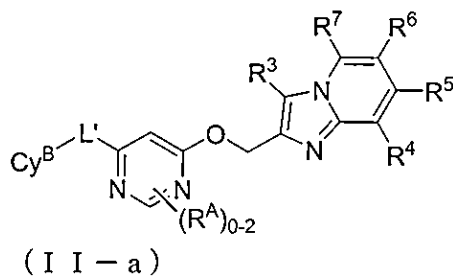
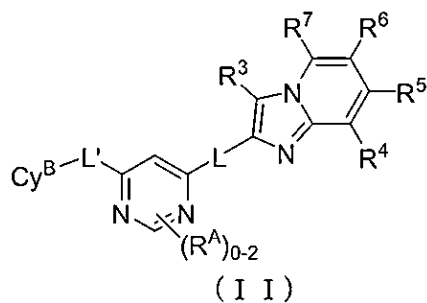
【0146】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (II)、式 (II-a)、式 (II

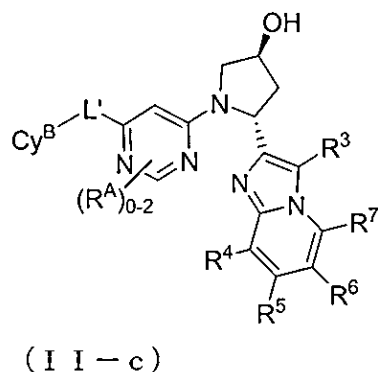
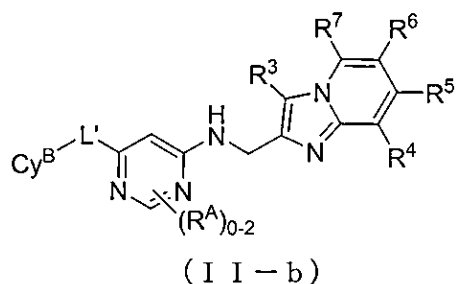
50

I - b)、もしくは式 (II - c) の化合物:

【化 60】



10



20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0147】

特に明記しない限り、または式 (II)、(II-a)、(II-b)、または (II-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、本明細書のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (II)、(II-a)、(II-b)、または (II-c) の化合物に適用されることが理解される。

30

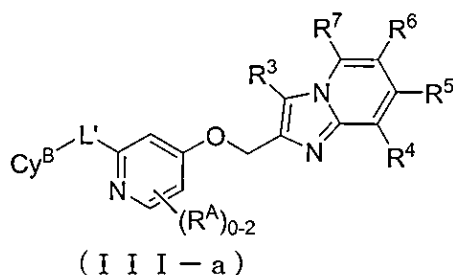
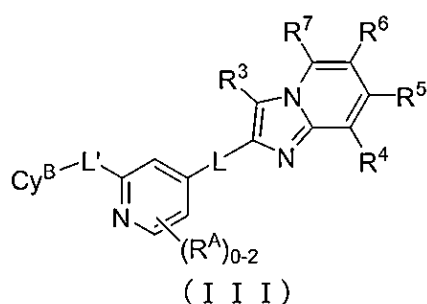
【0148】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (III)、式 (III-a)、式 (III-b)、もしくは式 (III-c) の化合物:

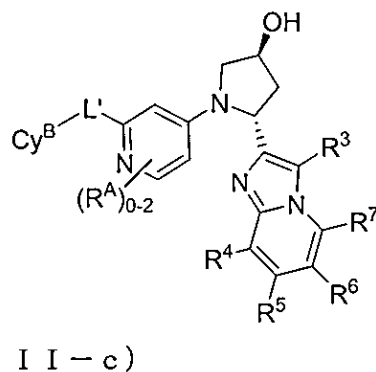
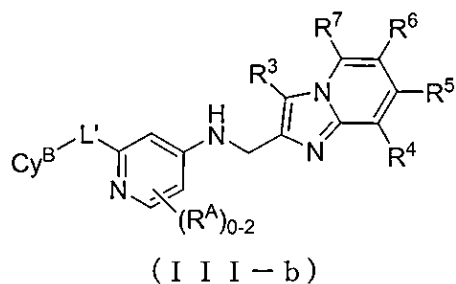
40

50

【化 6 1】



10



20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0149】

特に明記しない限り、または式 (III)、(III-a)、(III-b)、または (III-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、本明細書のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (III)、(III-a)、(III-b)、または (III-c) の化合物に適用されることが理解される。

30

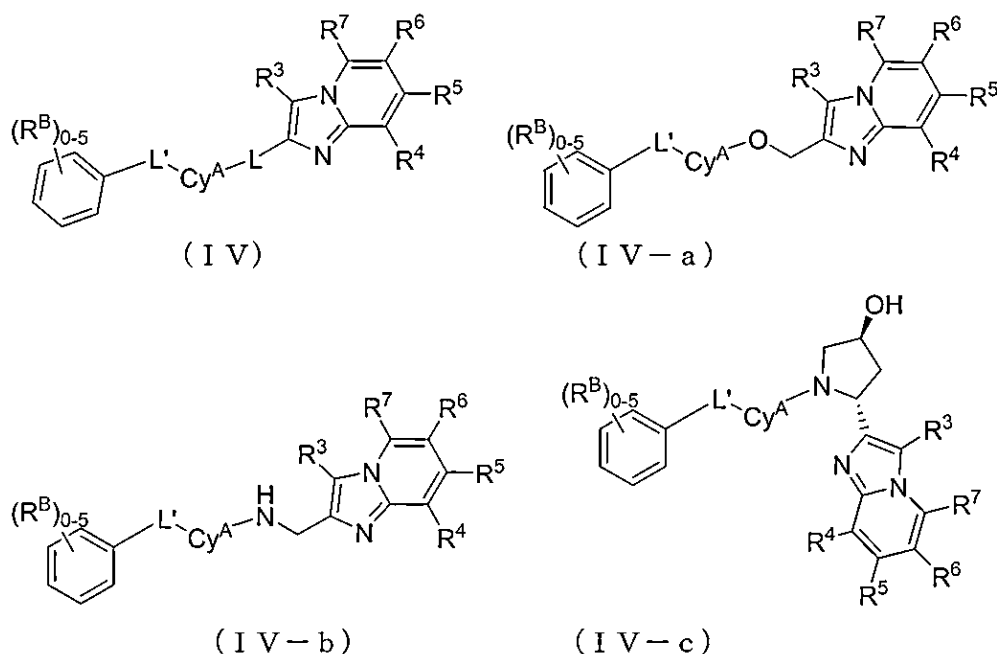
【0150】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (IV-c)、もしくは式 (IV-d) の化合物：

40

50

【化 6 2】



10

20

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 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0151】

特に明記しない限り、または式 (IV)、(IV-a)、(IV-b)、(IV-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、本明細書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 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (IV)、(IV-a)、(IV-b)、(IV-c) の化合物に適用されることが理解される。

30

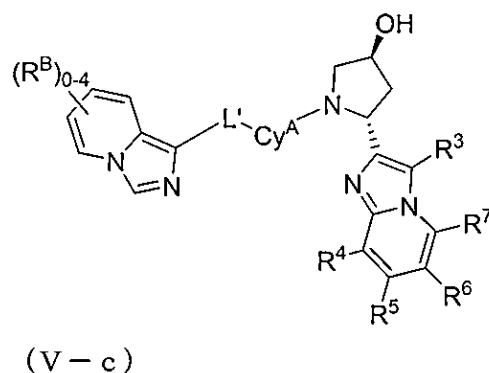
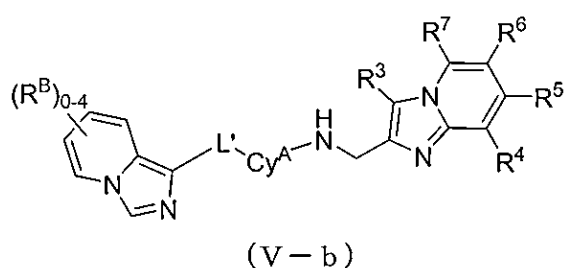
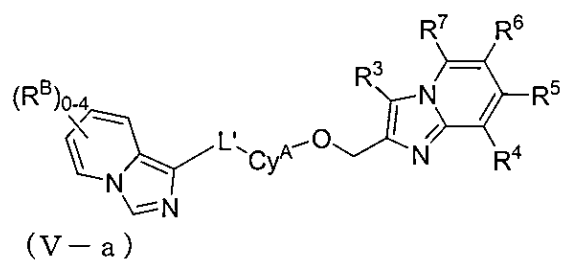
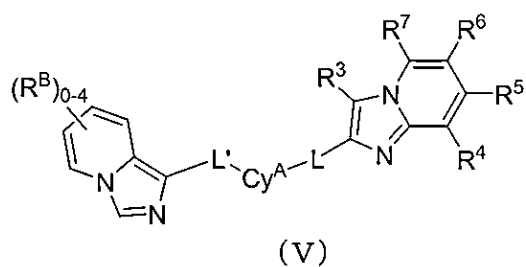
【0152】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (V)、(V-a)、式 (V-b)、もしくは式 (V-c) の化合物：

40

50

【化 6 3】



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 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

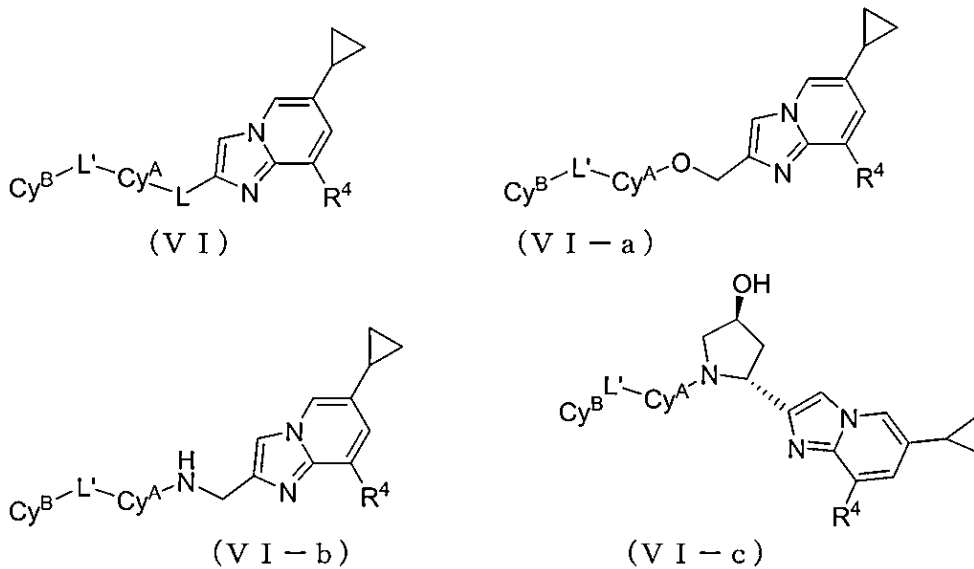
【0153】

特に明記しない限り、または式(V)、(V-a)、(V-b)、(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、本明細書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 、 L' 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式(V)、(V-a)、(V-b)、(V-c)の化合物に適用されることが理解される。

【0154】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式(VI)、(VI-a)、式(VI-b)、もしくは式(VI-c)の化合物：

【化 6 4】



10

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 、 L' 、及び R^4 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

20

【0155】

特に明記しない限り、または式 (VI)、(VI-a)、(VI-b)、及び (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、本明細書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 、 L' 、及び R^4 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (VI)、(VI-a)、(VI-b)、及び (VI-c) の化合物に適用されることが理解される。

【0156】

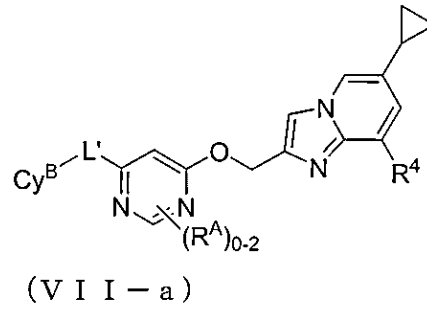
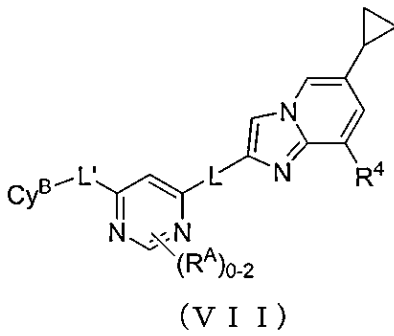
いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (VII)、(VII-a)、式 (VII-b)、もしくは式 (VII-c) の化合物：

30

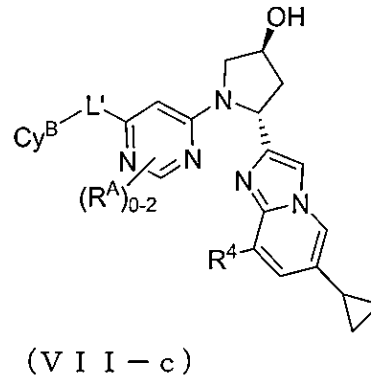
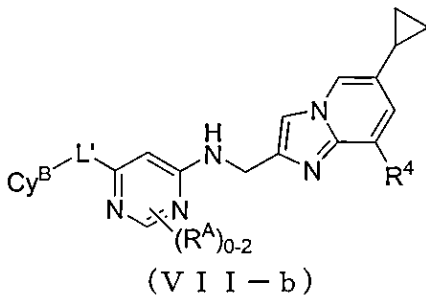
40

50

【化 6 5】



10



20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、及び R^4 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0157】

特に明記しない限り、または式 (VII)、(VII-a)、(VII-b)、及び (VII-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、本明細書のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、及び R^4 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (VII)、(VII-a)、(VII-b)、及び (VII-c) の化合物に適用されることが理解される。

30

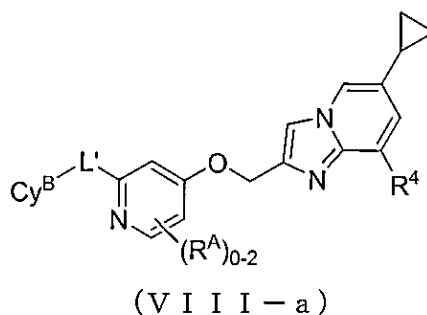
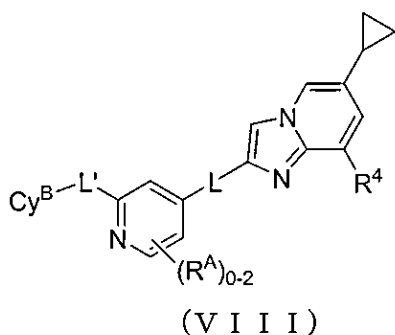
【0158】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、式 (VIII)、(VIII-a)、式 (VIII-b)、もしくは式 (VIII-c) の化合物：

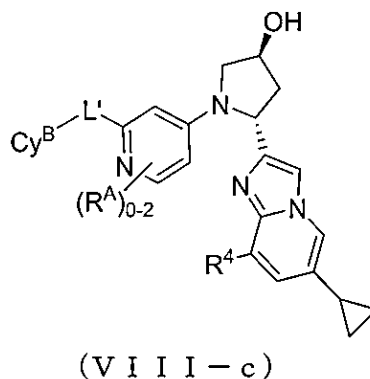
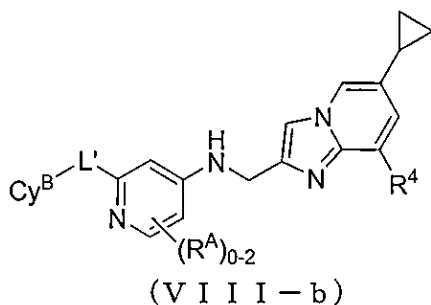
40

50

【化 6 6】



10



20

またはその薬学的に許容される塩であり、
 式中、 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、及び R^4 の各々は、単一及び組み合わせの両方で、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

【0159】

特に明記しない限り、または式 (VIII)、(VIII-a)、(VIII-b)、及び (VIII-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、本明細書のクラス及びサブクラスにおいて記載される可変部分 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、及び R^4 の実施形態もまた、単一及び組み合わせの両方で、式 (VIII)、(VIII-a)、(VIII-b)、及び (VIII-c) の化合物に適用されることが理解される。

30

【0160】

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、及び式 (I) ~ (VIII-c) のいずれかの種の）の特定の実施形態では、部分 L' は、シクロプロピル環：
 【化 6 7】



40

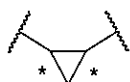
であり、式中、2つの立体中心に結合した
 【化 6 8】



で示される結合に関する相対的なトランス配置を*でマークした。言い換えれば、部分：

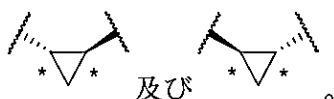
50

【化 6 9】



に関する「トランス」とは、以下の混合物を含む化合物を意味することが理解される：

【化 7 0】



10

いくつかの実施形態では、そのような混合物はラセミ混合物である。

【0 1 6 1】

L' がシクロプロピル環を含む、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、及び式 (I) ~ (VII-c) のいずれかの）の特定の実施形態では、部分：

【化 7 1】



20

の絶対立体化学は、以下のとおりである：

【化 7 2】

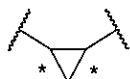


30

【0 1 6 2】

L' がシクロプロピル環を含む、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、及び式 (I) ~ (VII-c) のいずれかの）の特定の実施形態では、部分：

【化 7 3】



40

の絶対立体化学は、以下のとおりである：

【化 7 4】



【0 1 6 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：

50

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-1) ;

2- (5-クロロ-2-シアノフェニル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-2) ;

2- (6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-3) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) プロパンアミド (I-4) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) -2-メチルプロパンアミド (I-5) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) -2-メトキシアセトアミド (I-6) ;

3- (3-クロロフェニル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) -2-メチルプロパンアミド (I-7) ;

3- (3-クロロフェニル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) プロパンアミド (I-8) ;

2- ((3-クロロフェニル) (メチル) アミノ) -N- (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) ピリミジン-4-イル) プロパンアミド (I-9) ;

2- (5-クロロ-2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-10) ;

4-クロロ-2- (2- ((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエチル) ベンズアミド (I-11) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (6- (((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) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-12) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (6- (((8-シアノ-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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-13) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (6- (((6-シクロプロピル-8- (3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-14) ;

2- (5-クロロ-2- (1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) -N- (6- (((8-シアノ-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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-15) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-16) ;

2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N- (6- (((6-

10

20

30

40

50

シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-17);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((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)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-18);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-19);

4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(I-20);

4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸(I-21);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((8-シアノ-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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-22);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-23);

N-(4-((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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)アセトアミドギ酸塩(I-24);

N-(4-((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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)アセトアミド;

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドギ酸塩(I-25);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド;

2-(5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-26);

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-27);

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-28);

1-アミノ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボキサミド(I-29);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-((8-シアノ-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)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-30);

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(5-((6-

10

20

30

40

50

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) ピリダジン-3-イル) アセトアミド (I-31) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -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) ピリダジン-3-イル) アセトアミド (I-32) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-33) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(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) ピリダジン-4-イル) アセトアミド (I-34) ;

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) -N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-35) ;

2-(6-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-36) ;

N-(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) ピリミジン-4-イル) -2-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) アセトアミドギ酸塩 (I-37) ;

N-(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) ピリミジン-4-イル) -2-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) アセトアミド ;

3-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) アセトアミド) ピリミジン-4-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) プロパン酸塩エチル (I-38) ;

3-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) アセトアミド) ピリミジン-4-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) プロパン酸 (I-39) ;

3-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) アセトアミド) ピリミジン-4-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) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (I-40) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(4-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-5-イル) アセトアミド (I-41) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -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) アミノ) ピリミジン-5-イル) アセトアミド (I-42) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(4-(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-5-イル) アセトアミド (I-43) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(6-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミドギ酸塩 (I-44) ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(6-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミド ;

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-45) ;

2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - ((6 - シクロプロピル - 5 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (I - 46) ;

3 - (2 - ((6 - (2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) アセトアミド) ピリミジン - 4 - 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) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸エチル (I - 47) ;

2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (モルホリノメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (I - 48) ;

2 - (3 - クロロフェノキシ) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) プロパンアミドギ酸塩 (I - 49) ;

2 - (3 - クロロフェノキシ) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) プロパンアミド ;
(E) - 3 - (3 - クロロフェニル) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) アクリルアミド (I - 50) ;

2 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (I - 51) ;

2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (4 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (I - 52) ;

2 - (7 - ブロモ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (I - 53) ;

2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (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) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - オキソアセトアミド (I - 54) ;

N⁴ - ((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) - N⁶ - (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンジル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン (I - 55) ;

N⁵ - (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) ピリミジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1, 5 - ジアミン (I - 56) ;

2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - カルボニル) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (I - 58) ;

6 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ジフルオロメチル) - N - (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンジル) ピリミジン - 4 - アミン (I - 62) ;

(6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) (6 - ((2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンジル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) メタノール (I - 63) ;

(6 - ((6 - アミノ - 2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メタノールビスギ酸塩 (I - 64) ;

(6 - ((6 - アミノ - 2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

メタノール；

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-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)ピリダジン-4-カルボキサミド(I-65)；

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-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)ピリダジン-4-カルボキサミド(I-66)；

2-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(I-67)；

3-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)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)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(I-68)；

4-(((6-((6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-69)；

4-(((6-((6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド；

3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルギ酸塩(I-70)；

3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル；

4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズイミドアミド(I-71)；

4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-72)；

4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド；

3-(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)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(I-73)；

3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸ギ酸塩(I-74)；

3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸；

3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(I-75)；

((4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸ヘキシル(I-76)；

3-(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

10

20

30

40

50

シ) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸エチル (I - 77) ;

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸ギ酸塩 (I - 78) ;

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 ;

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (I - 79) ;

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (I - 80) ;

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) - 6 - ((4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (I - 81) ;

4 - ((4 - カルバムイミドイル - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 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) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチルギ酸塩 (I - 82) ;

4 - ((4 - カルバムイミドイル - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 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) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチル ;

((4 - (((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) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) (イミノ) メチル) カルバミン酸エチル (I - 83) ;

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) - 6 - ((4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 (I - 84) ;

4 - ((4 - カルバムイミドイル - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 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) ピリミジン - 2 - カルボン酸ギ酸塩 (I - 85) ;

4 - ((4 - カルバムイミドイル - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 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) ピリミジン - 2 - カルボン酸 ;

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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (I - 86) ;

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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (I - 87) ;

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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 (I - 88) ;

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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸 (I - 89) ;

((4 - (((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) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 , 5 - ジメチルベンズイミドアミド) オキシ) メチルアセテート (I - 90) ;

10

20

30

40

50

4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイ

50

ミドアミド；

2-（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）-N-（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）-2-（2-メトキシエトキシ）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-100）；

2-（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）-N-（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）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-101）；

N-（2-アセチル-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）ピリミジン-4-イル）-2-（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）アセトアミド（I-102）；

2-（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）-N-（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）-2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-103）；

2-（6-クロロキナゾリン-4-イル）-N-（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）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-104）；

2-（7-クロロフタラジン-1-イル）-N-（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）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-105）；

2-（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）-N-（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）ピリミジン-4-イル）-2-ヒドロキシプロパンアミド（I-106）；

N-（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）-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）ピリミジン-4-アミン（I-107）；

N-（4-（アミノメチル）-2, 6-ジメチルベンジル）-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）ピリミジン-4-アミン（I-108）；

N-（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）-6-（（6-シクロプロピル-8-（3-フルオロオキセタン-3-イル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メトキシ）ピリミジン-4-アミン（I-109）；

5-（（（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）ピリジン-2-イル）アミノ）メチル）-4, 6-ジメチルピリジン-2-アミン（I-110）；

N⁴-（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）-N6-（（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-4, 6-ジアミン（I-111）；

2-（（（6-（（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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-カルボニトリルギ酸塩（I-112）；

2-（（（6-（（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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-カルボニトリル；

（2-（（（6-（（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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）メタノールギ酸塩（I-113）；

（2-（（（6-（（（6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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）メタノール；

（E）-3-（3-クロロフェニル）-N-（4-（（（6-シクロプロピルイミダゾ [

10

20

30

40

50

- 1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) アクリルアミド (I-114) ;
- 2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-115) ;
- 2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル) フェノキシ)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-116) ;
- 2-((5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) アミノ)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-117) ; 10
- 7-クロロ-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) アミノ) ピリジン-2-イル)-2-ナフトアミド (I-118) ;
- 2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-119) ;
- 7-クロロ-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) アミノ) ピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (I-120) ;
- N-(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) ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル) アセトアミド (I-121) ; 20
- N-(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) ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3(2H)-イル) アセトアミド (I-122) ;
- 2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3(2H)-イル)-N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-123) ;
- 2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3(2H)-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-124) ; 30
- 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) アミノ) ピリジン-2-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3(2H)-イル) アセトアミド (I-125) ;
- 2-(1-(3-クロロフェニル) シクロプロピル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-126) ;
- 2-(3-クロロ-1-(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) ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル) アセトアミド (I-127) ; 40
- (E)-1-(3-クロロベンジル)-2-シアノ-3-(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) ピリジン-2-イル) グアニジン (I-128) ;
- 2-(3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)-N-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-129) ;
- 2-(3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-130) ;
- 2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-N-(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) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-131) ; 50

ー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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-131) ;

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-132) ;

(2S, 3R)-3-(3-クロロフェニル)-N-(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) ピリミジン-4-イル)-2-メチルブタンアミド (I-133) ;

(2R, 3S)-3-(3-クロロフェニル)-N-(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) ピリミジン-4-イル)-2-メチルブタンアミド (I-134) ;

(3S, 5R)-1-(6-(6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-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 (I-135) ;

N⁴-(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)-N⁶-(2, 4-ジメトキシベンジル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (I-136) ;

(3S, 5R)-1-(6-(3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-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 (I-137) ;

N⁴-(1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル) シクロプロピル) メチル)-N⁶-(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-4, 6-ジアミン (I-138) ;

(3S, 5R)-1-(6-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-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 (I-139) ;

(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-(6-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-オール (I-140) ;

2-(3-クロロイミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル)-N-(6-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-141) ; または

2-(3-クロロフェニル)-N-(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) ピリミジン-4-イル) シクロプロパン-1-スルホンイミドアミド (I-142) 、

またはその薬学的に許容される塩。

【0164】

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、個別の化合物として特許請求され得る。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：

10

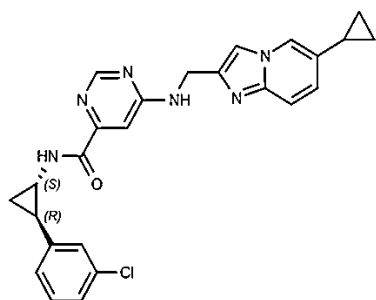
20

30

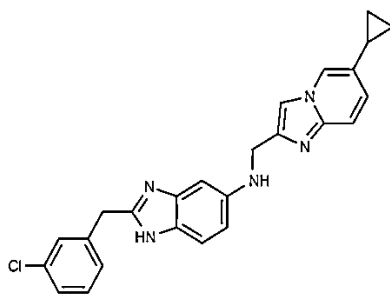
40

50

【化 7 5 - 1】

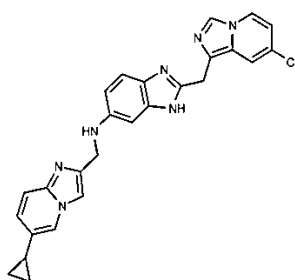


I-143

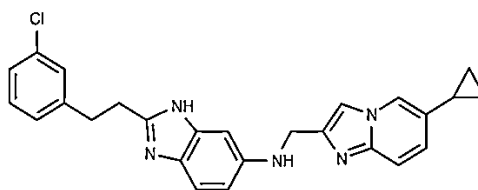


I-144

10

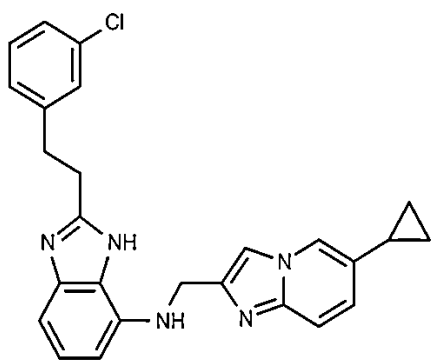


I-145

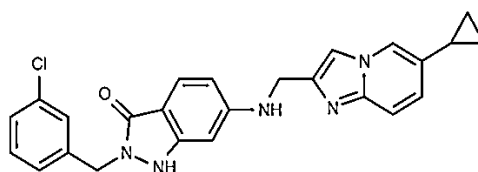


I-146

20



I-147



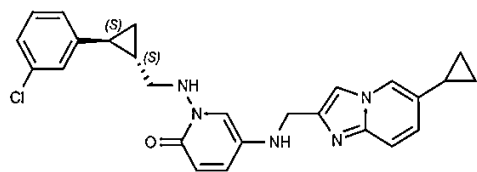
I-148

30

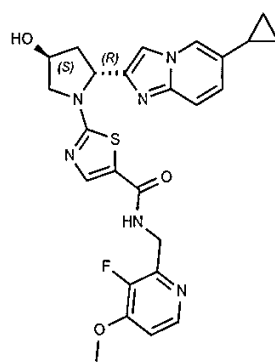
40

50

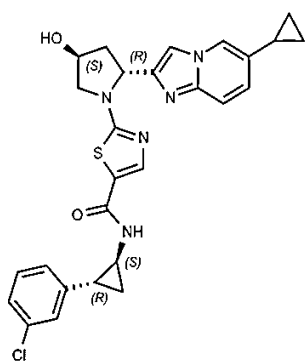
【化 7 5 - 2】



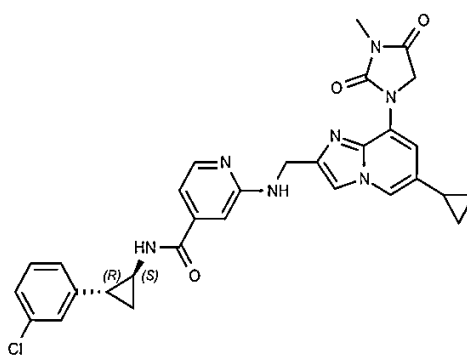
I-149



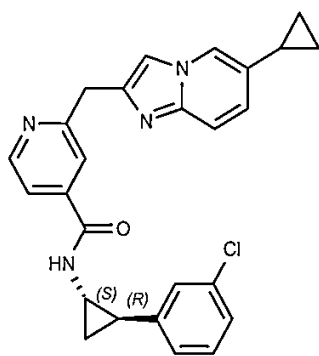
I-150



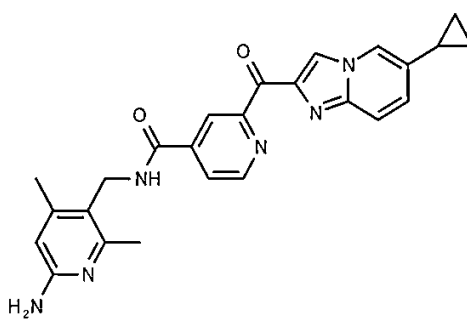
I-151



I-152



I-154



I-155

10

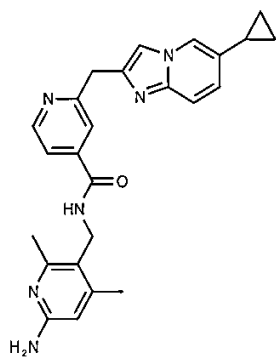
20

30

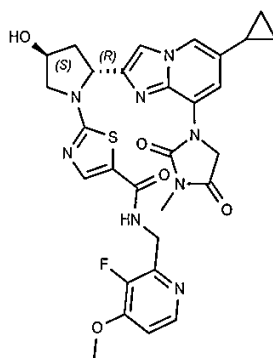
40

50

【化 7 5 - 3】

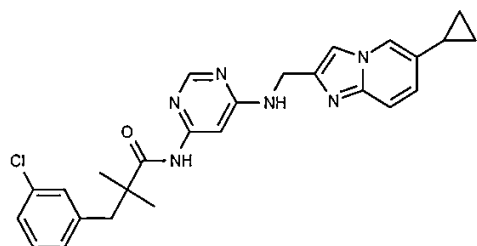


I-156

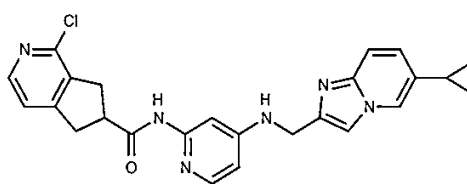


I-157

10

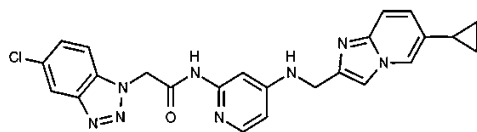


I-158

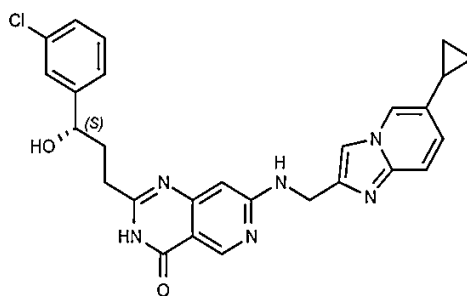


I-159

20



I-160、もしくは



I-16、

30

またはその薬学的に許容される塩。

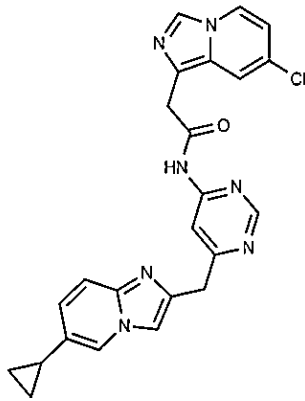
【0166】

別の態様では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：

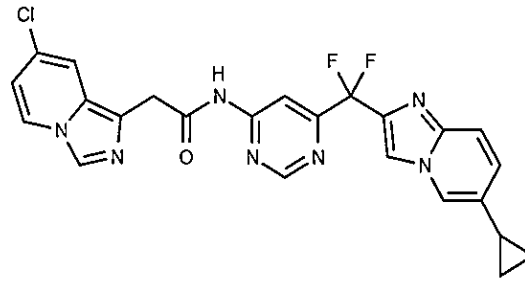
40

50

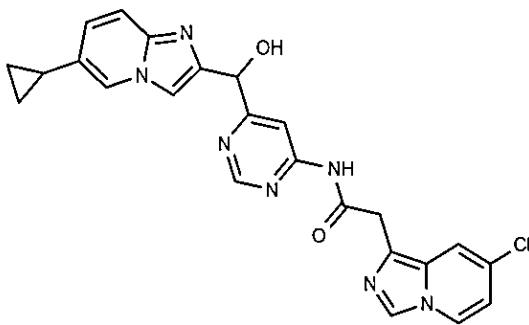
【化 7 6】



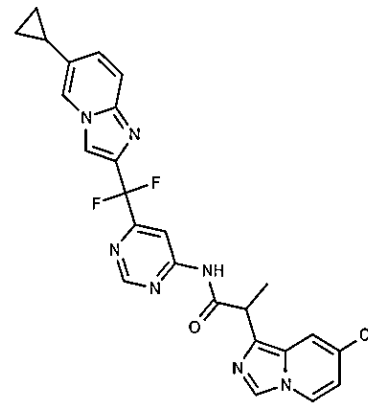
I-57



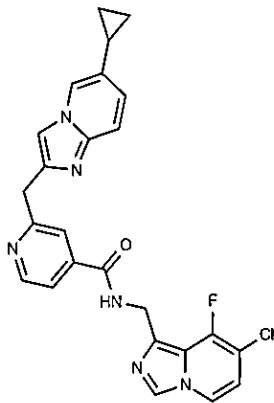
I-60



I-59



I-61、もしくは



I-153、

またはその薬学的に許容される塩。

【0167】

いくつかの実施形態では、化合物 I-1 ~ I-161 は、参照化合物と比較した場合に改善を示すことが理解される。いくつかの実施形態では、参照化合物は、当技術分野で公知の PKa 阻害剤である。いくつかの実施形態では、参照化合物は、PCT 公開第 WO 2019/178129 号に開示されている化合物から選択される PKa 阻害剤である。

【0168】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 I-1 ~ I-161 の使用方法も提供する。

【0169】

C. 医薬組成物

別の態様では、本発明は、式 (I) ~ (VII-c) または化合物 I-57、I-59 ~ I-61、もしくは I-153 を含む本開示の化合物、あるいは式 (I) ~ (VII-c) または化合物 I-57、I-59 ~ I-61、もしくは I-153 の化合物と、薬学的に許容される賦形剤 (例えば担体) との組み合わせを含む医薬組成物を提供する。

【0170】

医薬組成物は、本明細書において開示される阻害剤の光学異性体、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) ~ (VII-c) の化合物または化合物 I-57、I-59 ~ I-61、もしくは I-153 は、上記のように担体部分に共有結合していてもよい。あるいは、医薬組成物に含まれる式 (I) ~ (VII-c) の化合物または化合物 I-57、I-59 ~ I-61、もしくは I-153 は、担体部分に共有結合していない。

10

【0171】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、医薬品賦形剤、例えば、活性薬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。そのような調製物は、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、緩衝剤、着色剤、及び／または芳香剤などと混合され得る。

20

【0172】

本発明の化合物は、対象に単独で投与することができ、または同時投与することができる。同時投与は、化合物を、個別にまたは組み合わせて (2 種以上の化合物)、同時または逐次的に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せられ得る。

【0173】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような化合物が、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。

30

【0174】

D. 製剤

本発明の化合物は、多種多様な経口、非経口、及び局所の剤形で調製及び投与することができる。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、本開示の化合物を経口投与する。また、本明細書に記載の化合物を、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与することができる。さらに、本発明の化合物を経皮的に投与することができる。本発明の化合物を投与するために、複数の投与経路 (例えば、筋肉内、経口、経皮) を使用することができ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を含む医薬組成物も提供する。

40

【0175】

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。

【0176】

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。

【0177】

50

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、ココアバターなどである。用語「調製物」は、活性成分が他の担体と共に、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。

【0178】

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ココアバター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。

【0179】

液体調製物としては、溶液、懸濁液、及び乳剤、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。

【0180】

非経口適用が必要または望ましい場合、本発明の化合物に特に適した混合物は、注射可能な滅菌溶液、好ましくは油性または水溶液、ならびに懸濁液、乳濁液、または座薬を含むインプラントである。特に、非経口適用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。アンプルは、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WO96/05309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。

【0181】

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、香料、安定剤、及び増粘剤を添加す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共に水中に分散させることにより作製され得る。

【0182】

また、使用直前に経口投与用の液体製剤に変換することを意図した固体製剤も含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香料、安定剤、緩衝剤、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。

【0183】

医薬製剤は、好ましくは単位剤形である。そのような形態において、製剤は、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。あるいは、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、またはロゼンジそのものであってもよく、またはそれは、パッケージ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。

【0184】

単位用量製剤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薬も含有し得る。

【0185】

いくつかの化合物は、水への制限された溶解度を有し得、したがって、組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒を必要とし得る。そのような共溶媒としては、以下が挙げられる：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。そのような共溶媒は、通常、約 0.01 重量%～約 2 重量%のレベルで用いられる。

【0186】

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、単純な水溶液よりも大きな粘度が望ましい場合がある。そのような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。そのような薬剤は、通常、約 0.01 重量%～約 2 重量%の間のレベルで用いられる。

【0187】

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。そのような成分としては、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。これらの特許のすべての内容は、参照によりその全体がすべての目的のために本明細書に援用される。

【0188】

E. 有効な用量

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、特に治療しようとする病態に依存する。例えば HAE を治療する方法において投与する場合、そのような組成物は、望ましい結果（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。

【0189】

投与する化合物の用量及び頻度（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；治療しようとする疾患（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；併用治療の種類；ならびに任意の疾患または治療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を、本発明の方法及び化合物と共に使用することができる。

【0190】

任意の提供される化合物または被験薬剤について、治療有効量は、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されるように、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。

【0191】

ヒトにおいて使用される治療有効量は、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分かった濃度を達成するように製剤化され得る。ヒトでの用量は、上述のように、pKa 阻害をモニタリングし、用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。

【0192】

用量は、患者及び用いられる化合物の要件に応じて変化し得る。本発明との関係において、患者に投与される用量は、時間の経過と共に患者における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。

【0193】

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つ以上の改善された薬物動態（PK）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）を示す。いくつかの実施形態では、参照化合物は、当技術分野で公知のPKa阻害剤である。いくつかの実施形態では、参照化合物は、PCT公開第WO2019/178129号に開示されている化合物から選択されるPKa阻害剤である。

【0194】

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。

【0195】

F. 治療方法

本開示は、医学で使用するための、すなわち治療で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、pKaにより媒介される疾患及び病態の治療に有益である、pKa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さらに提供する。例示的なpKa媒介障害としては、浮腫が挙げられ、これは、小血管が漏れやすくなり、周辺組織に体液を放出した際の炎症または傷害に起因する、対象の全身またはその一部における腫脹を指す。いくつかの実施例では、浮腫はHAEである。他の例では、浮腫は、眼（例えば、糖尿病黄斑浮腫（DME））で発生する。本開示は、PKa活性の阻害方法を提供する。特定の実施形態では、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pKa分子と接触させることによる、*in vitro*でのpKa活性の阻害方法を提供する。特定の実施形態では、本出願は、本明細書に記載の化合物のいずれかの有効量を、治療を必要とする対象に適切な経路により送達することによる、*in vivo*でのpKa活性の阻害方法を提供する。

【0196】

特定の実施形態では、本方法は、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、それを必要とする対象（例えば、浮腫を有するヒト患者などの対象）に投与することを含む。特定の実施形態では、本方法は、式（I）～（VIII-c）の化合物、または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を、それ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、上記方法は、式（I）～（VIII-c）の化合物、または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153、あるいは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0197】

特定の実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかにより治療される対象は、浮腫、例えば、HAEまたは糖尿病黄斑浮腫（DME）を有するか、有すると疑われるか、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、HAEについてC1-INHの欠乏を有する対象であり得る。

【0198】

特定の実施形態では、HAE発作に罹患しているヒト患者におけるHAEの1つ以上の症状を軽減する方法が本明細書において提供される。そのような患者は、日常的な医学的手順により同定され得る。提供される化合物のうちの1種以上の有効量を、好適な経路、例えば、本明細書に記載される経路によって、ヒト患者に投与することができる。本明細書に記載の化合物を、単独で使用してもよく、または他の抗HAE薬剤、例えば、C1エステラーゼ阻害剤（例えば、Cinryze（登録商標）またはBerinert（登録商標））、pKa阻害剤（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

10

20

30

40

50

て使用してもよい。

【0199】

他の実施形態では、本明細書において、鎮静期にあるヒトHAE患者のHAE発作リスクの低減方法を提供する。そのような患者は、HAE発作の病歴を含む様々な因子に基づいて同定され得る。本発明の化合物のうちの1種以上の有効量を、好適な経路、例えば、本明細書に記載される経路によって、ヒト患者に投与することができる。本明細書に記載の化合物を、単独で使用してもよく、または他の抗HAE薬剤、例えば、C1エステラーゼ阻害剤（例えば、Cinryze（登録商標）またはBerinert（登録商標））、pKa阻害剤（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してもよい。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、本明細書において、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の予防的処置を提供する。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を患っている（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、そのような予防的処置に好適な患者は、HAE発作の病歴により予防的アプローチが正当であると医師が判断するヒト対象（例えば、限定されないが、月に1回、2回、またはそれ以上の発作を含む、一定期間にわたる特定の平均数を上回る発作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

20

【0201】

特定の実施形態では、本明細書において、対象（例えば、ヒト患者）の眼における浮腫の予防方法または軽減方法を提供する。いくつかの実施例では、ヒト患者は、糖尿病性黄斑浮腫（DME）を有するか、有する疑いがあるか、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、新血管形成、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。本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を、処置が必要とされる対象の眼に送達してもよい。例えば、化合物を、眼内注射剤または硝子体内注射によって局所的に送達してもよい。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対象を処置してもよい。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

【0202】

特定の実施形態では、本明細書において開示される方法は、式（I）～（VIIII-c）の化合物、または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153、あるい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、治療有効量である。いくつかの実施形態では、有効量は、予防有効量である。

40

【0203】

特定の実施形態では、治療される対象は、動物である。動物は、いずれの性別のものであってもよく、いずれの発生段階であってもよい。特定の実施形態では、対象は、哺乳動物である。特定の実施形態では、治療される対象は、ヒトである。特定の実施形態では、対象は、飼育動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。特定の実施形態では、対象は、伴侶動物、例えば、イヌまたはネコである。特定の実施

50

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。特定の実施形態では、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。特定の実施形態では、動物は、遺伝子改変された動物である。特定の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物である。

【0204】

本明細書において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）～（VII-c）の化合物または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153と同時に、あるいは式（I）～（VII-c）の化合物または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153と異なる時点で投与してもよい。例えば、式（I）～（VII-c）の化合物または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153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ってもよい。式（I）～（VII-c）の化合物または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153の化合物の全部または一部の用量を、追加の医薬品の全部または一部の用量の前に、追加の医薬品の全部また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、あるいはそれらの組み合わせで投与してもよい。式（I）～（VII-c）の化合物または化合物I-57、I-59～I-61、もしくはI-153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。

10

20

【0205】

また、本明細書に開示される病態／疾患用の薬剤を製造するための、本開示の化合物の使用も提供する。

【0206】

特定の実施形態では、追加の医薬品は、浮腫、例えば、HAEまたはDMEの治療に有用な薬剤を含む。そのような薬剤の例を、本明細書において提供する。

【0207】

本明細書に関して、「含む（comprising）」は「含む（including）」と解釈されるべきである。特定の特徵／要素を含む本発明の実施形態は、関連する要素／特徵「からなる（consisting）」か、または「から本質的になる（consisting essentially）」代替の実施形態に拡張する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てもよい。

30

【0208】

特許及び出願などの技術的参考文献は、参照により本明細書に援用される。

【0209】

本明細書に具体的かつ明示的に記載される任意の実施形態は、単独で、または1つ以上のさら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。

【0210】

本明細書の背景技術の節には、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。本明細書における件名見出しは、文書を節に分割するために使用されており、本明細書で提供される開示の意味を解釈するために使用することを意図したものではない。

40

【0211】

本明細書は、参照により本明細書に援用される米国仮出願第63／162,477号（2021年3月17日出願）の優先権を主張する。本出願は、特に本明細書中に開示されている化学構造に関して、本明細書に対する修正の基礎として使用され得る。

【実施例】

【0212】

特定の実施形態では、実施例は、1つ以上の立体中心を含む化合物を記載しており、特定の立体中心は「S*」または「R*」で示される。どちらの場合も、「*」の表記は一

50

般に、正確な配置が不明であることを示す（例えば、単一の立体中心を有する化合物の場合、 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）。

【0213】

実施例内に記載される化合物は、複数の立体中心を含み得ることが理解されるであろう。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対の括弧内に複数の「 S^* 」または「 R^* 」が示される場合（例えば、「 $(1S^*, 2S^*)$ 」）、 S^* 及び／または R^* 構成は、相互に相対的であることが理解される。例えば、「 $(1S^*, 2S^*)$ —」または「 $(1R^*, 2R^*)$ —」で示される化合物は、特に「 $(1S, 2S)$ —」または「 $(1R, 2R)$ —」異性体のいずれかを指すが、「 $(1S, 2R)$ —」または「 $(1R, 2S)$ —」異性体は含まないと理解されるであろう。さらに、「 $rac-(1S^*, 2S^*)$ —」または「 $rac-(1R^*, 2R^*)$ —」で示される化合物は、「 $(1S, 2S)$ —」及び「 $(1R, 2R)$ —」異性体のラセミ混合物を含むと理解されるであろう。同様に、「 $(1S^*, 2R^*)$ —」または「 $(1R^*, 2S^*)$ —」で示される化合物は、特に「 $(1R, 2S)$ —」または「 $(1S, 2R)$ —」異性体のいずれかを指すが、「 $(1S, 2S)$ —」または「 $(1R, 2R)$ —」異性体は含まないと理解されるであろう。さらに、「 $rac-(1R^*, 2S^*)$ —」または「 $rac-(1S^*, 2R^*)$ —」で示される化合物は、「 $(1R, 2S)$ —」及び「 $(1S, 2R)$ —」異性体のラセミ混合物を含むと理解されるであろう。

10

20

【0214】

特定の実施形態では、実施例は、1つ以上の立体中心を有する化合物を示すスキームを含む。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示される。そのような場合、その位置における両方の立体異性体（例えば、 R —及び S —）の混合物（例えば、ラセミ混合物）が含まれることが理解される。

【0215】

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示される。そのような場合、「 R —」または「 S —」異性体のいずれかを表すと理解されるが、特定の異性体が決定されたわけではない。

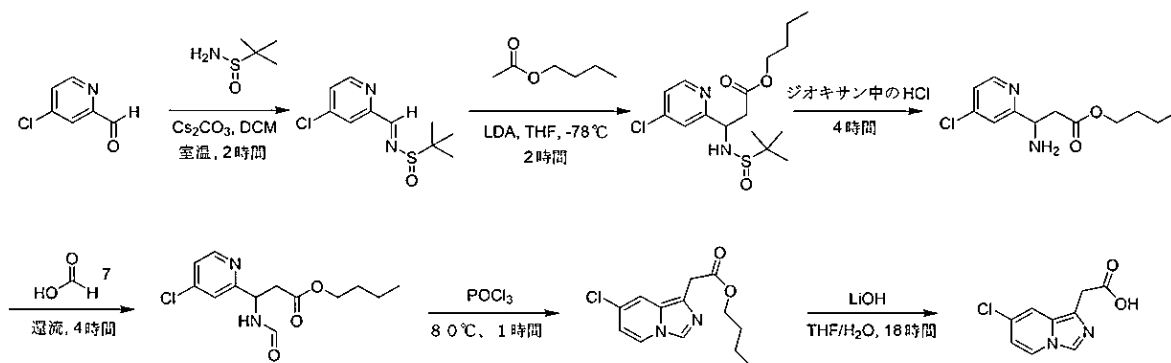
30

【0216】

中間体の合成

2-（7-クロロイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-1-イル）酢酸の合成

【化77】



40

N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの合成。DCM（100 mL）中の（S）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（5 g、41.3 mmol）及び CS_2CO_3 （20.16 g、61.9 mmol）の攪拌懸濁液に、DCM（20 mL）中の4-クロロピコリンアルデヒド（5.

50

84 g、41.3 mmol) の溶液を、室温で10分間かけて滴下した。溶液を2時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(100 mL)で希釈し、DCM(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物(10.1 g)を褐色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 246.9。

【0217】

3-(tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパノエートの合成。無水THF(100 mL)中のLDA(THF中2 M、43 mL、86 mmol)の攪拌溶液に、THF(20 mL)中の酢酸ブチル(9.4 g、81 mmol)の溶液を、窒素雰囲気下で-78℃にて滴下した。30分間攪拌した後、THF(30 mL)中のN-(4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(10.0 g、40.98 mmol)の溶液を、この温度で加えた。-78℃でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチし、室温まで温めた。有機層を分離し、水層をEtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=50:50)によって精製して、表題化合物(9.0 g、61%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 361。

【0218】

3-アミノ-3-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパン酸ブチルの合成。ジオキサン(30 mL)中の3-(tert-ブチルスルフィニル)アミノ-3-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパン酸(3.5 g、9.7 mmol)の溶液に、HCl溶液(ジオキサン中で4 M、10 mL、40 mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮して、表題化合物を粗製の油状物として取得し(4.3 g)、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 257。

【0219】

3-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-ホルムアミドプロパン酸ブチルの合成。ギ酸(10 mL)中の3-アミノ-3-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパン酸ブチル(2.6 g、10.2 mmol)の溶液を、還流しながら4時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、表題化合物を暗色の油状物(3.0 g)として取得し、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 285。

【0220】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸ブチルの合成。POCl₃(5 mL)中の3-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-ホルムアミドプロパン酸ブチル(500 mg、1.76 mmol)の溶液を80℃で1時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物をEtOAc(100 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃溶液(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層をEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=30:70)によって精製して、表題化合物(290 mg、収率:62%)を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 267。

【0221】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸の合成。THF/H₂O(3/1、4 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸ブチル(310 mg、1.16 mmol)の攪拌溶液に、LiOH(139 mg、5.8 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、HCl水溶液(1 M)を加えてpHを6に調整し、DCM/MeOH(10/1、5×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、表題化合物(200 mg)を取得し、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 211。

【0222】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸メチルの合成

10

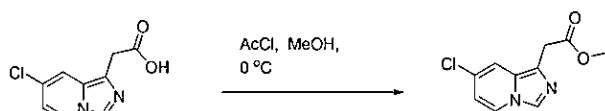
20

30

40

50

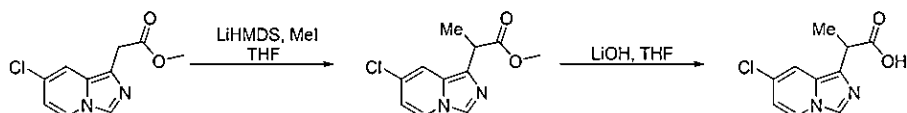
【化 7 8】



MeOH (5 mL) 中の冷却した 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸 (25 mg、1.19 mmol) の溶液に、塩化アセチル (0.42 mL、5.93 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を室温に温め、18 時間攪拌した。残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液、25 mL) 及び水 (25 mL) で処理し、DCM (3×50 mL) 中の 10% MeOH で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (310 mg、定量的) を取得し、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.80 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

【0223】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) プロパン酸の合成
【化 7 9】



2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) プロパン酸メチルの合成。テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸メチル (2.0 g、8.9 mmol) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中で 1 M、9.8 mL、9.8 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。ヨードメタン (1.39 g、9.8 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチル = 0 ~ 100%) で精製して、表題化合物 (0.9 g、収率：38.5%) を黄色の油状物として得た。

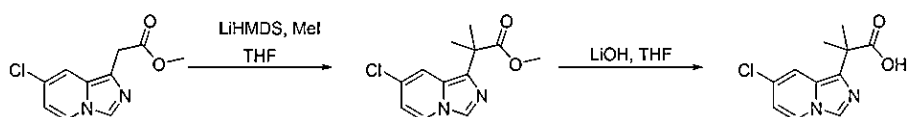
【0224】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) プロパン酸の合成。テトラヒドロフラン (15 mL)、メタノール (15 mL) 及び水 (15 mL) 中の 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) プロパン酸メチル (0.9 g、3.77 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (186 mg、7.54 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、室温で 4 時間攪拌した。蒸発後、混合物を 1 N HCl で pH 4 に酸性化した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (560 mg、収率：66%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0225】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -2-メチルプロパン酸の合成

【化 8 0】



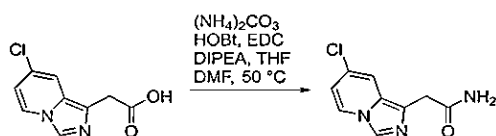
2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸メチルの合成。テトラヒドロフラン(30 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸メチル(2.0 g、8.9 mmol)の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中で1 M、22 mL、22 mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。ヨードメタン(3.16 g、22.3 mmol)を加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の酢酸エチル=0~100%)で精製して、表題化合物(1.3 g、粗製)を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 253.1。

【0226】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸の合成。テトラヒドロフラン(15 mL)、メタノール(15 mL)及び水(15 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸メチル(1.25 g粗製、4.95 mmol)の溶液に、水酸化リチウム水和物(415 mg、9.89 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、室温で4時間攪拌した。蒸発後、混合物を1 N HClでpH 4まで酸性化した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物(300 mg)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8.22 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 1.46 (s, 6H)。カルボン酸プロトンは観察されなかった。

【0227】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成
【化 8 1】



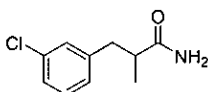
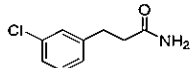
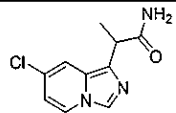
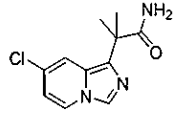
THF(20 mL)及びDMF(10 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸(2.0 g、9.5 mmol)、EDC(1.8 g、11 mmol)、HOBt(1.5 g、11 mmol)、DIPEA(9.9 mL、57 mmol)及び(NH₄)₂CO₃(4.6 g、47 mmol)の混合物を60 °Cで18時間攪拌した。この混合物を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層をNaHCO₃(飽和水溶液)及びブライン(飽和水溶液)で洗浄した。合わせた水層を多量のDCMでさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た(0.80 g、40%)。ESI-MS (M+H)⁺: 210, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 - 8.32 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 3.66 (s, 2H)。

【0228】

以下の中間体を、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミドについて上記と同じ方法で調製し、残留物を、DCM中の0~100% EtOAcの濃度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

物を得た。

【表 1】

中間体	出発酸	分析データ
 3-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド	3-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸	ESI-MS (M+H) ⁺ : 198.1 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.97 (dd, J=7.8, 13.4 Hz, 1H), 2.64 (q, J=6.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3H)。
 3-(3-クロロフェニル)プロパンアミド	3-(3-クロロフェニル)プロパン酸	ESI-MS (M+H) ⁺ : 184.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30 - 7.17 (m, 4H), 2.93 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.53 (t, J=7.7 Hz, 2H)。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (q, J=7.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J=7.2 Hz, 3H)。
 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド	2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 - 8.35 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.68 (dd, J=1.9, 7.5 Hz, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 6H)。

10

20

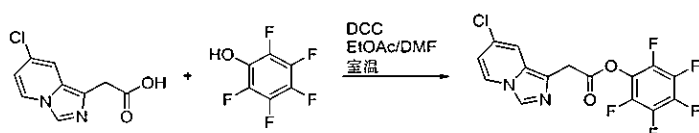
30

40

【0229】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸ペルフルオロフェニルの合成

【化82】



50

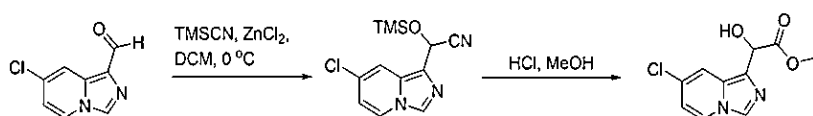
DCC (0.54 g、2.6 mmol) を、EtOAc (25 mL) 中の 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸 (0.50 g、2.4 mmol) の攪拌懸濁液に加えた。5 分後、DMF (2.5 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (0.48 g、2.6 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、少量の Et₂O を加えた。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の 20~80% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。残留物をイソヘキサンで粉砕し、乾燥させて表題化合物 (0.45 g、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 4.49 – 4.47 (m, 2H)。

10

【0230】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ酢酸メチルの合成

【化 83】



20

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - 2-((トリメチルシリル) オキシ) アセトニトリルの合成。DCM (50 mL) 中の 7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (4.5 g、25.0 mmol、WO2019178129) の溶液に、トリメチルシリルシアニド (5 mL、50.0 mmol) 及びヨウ化亜鉛 (1.0 g、2.5 mmol) を加え、次いで混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCM (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (7.0 g、粗製) を褐色の固体として取得し、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 280.1。

30

【0231】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ酢酸メチルの合成。2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - 2-((トリメチルシリル) オキシ) アセトニトリル (6.0 g、21.4 mmol) と塩化水素 (メタノール中、15 mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、重炭酸ナトリウムで pH を 8 に調整し、ジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を取得し、これを酢酸エチルを使用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、60%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 240.9, ¹H NMR (400 Hz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。

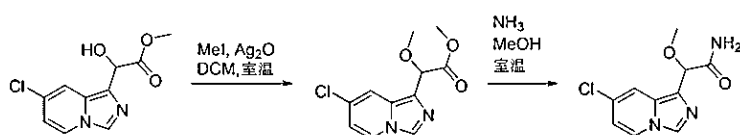
40

【0232】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) - 2-メトキシアセトアミドの合成

50

【化 8 4】



2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メトキシ酢酸メチルの合成。MeI (0.019 mL、0.30 mmol) を、DCM (5.0 mL) 中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸メチル (0.048 g、0.20 mmol) とAg₂O (0.070 g、0.30 mmol) の攪拌混合物に加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、次いでさらにMeI (0.019 mL、0.30 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでさらにMeI (0.019 mL、0.30 mmol) を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、次いでさらにMeI (0.13 mL、2.0 mmol) を8時間かけて6回に分けて加えた。混合物をCelite (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1~5% 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 (0.032 g、62%) を黄色のガム状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.68 (m, 1H), 6.57 (dd, J=2.0, 7.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)。

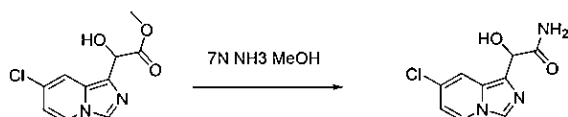
【0233】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メトキシアセトアミドの合成。アンモニア (MeOH中で7N、0.43 mL、3.0 mmol) を、MeOH (2 mL) 中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メトキシ酢酸メチル (76 mg、0.30 mmol) の溶液に加え、室温で48時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉砕して、表題化合物 (22 mg、31%) を淡褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 – 8.39 (m, 2H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.29 (s, 3H)。

【0234】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの合成

【化 8 5】



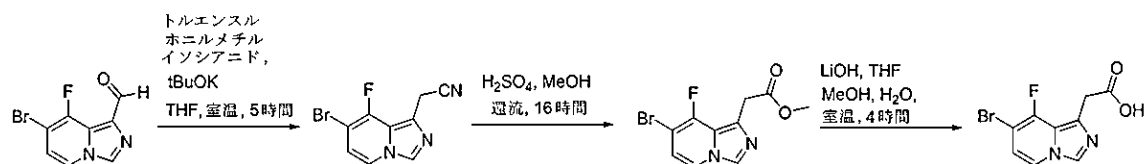
アンモニア (メタノール中で7N、1.4 mL) を、MeOH (1 mL) 中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸メチル (241 mg、1.0 mmol) に加え、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。形成された沈殿を濾過し、MeOHで洗浄し、真空中で48℃にて乾燥させて、表題化合物 (162 mg、72%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 226 / 228。

【0235】

2-(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸の

合成

【化 8 6】



2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセト
ニトリルの合成。テトラヒドロフラン(50 mL)中の7-ブromo-8-フルオロイミダ
ゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(2.43 g、10 mmol、WO 20
19178129を参照のこと)及びトシルメチルイソシアニド(2.34 g、12 mm
ol)の溶液に、カリウムtert-ブタノレート(2.24 g、20 mmol)を少し
ずつ加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。メタノール(50 mL)を加え、混
合物を還流しながら2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル
(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム
上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エー
テル中の酢酸エチル=0~100%)で精製して、表題化合物(1.1 g、43%)
を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H)。

10

20

【0236】

2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸メ
チルの合成。メタノール(50 mL)中の2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1
,5-a]ピリジン-1-イル)アセトニトリル(1.1 g、4.35 mmol)の溶液
に、濃H₂SO₄(10 mL)を0℃で滴下した。反応混合物を還流しながら一晩攪拌し
た。溶媒を真空下で除去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、次いで酢
酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エー
テル：酢酸エチル=1:10)により精製して、表題化合物(1.0 g、収率：80%)を
黄色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)。

30

【0237】

2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸の
合成。テトラヒドロフラン(10 mL)、メタノール(10 mL)、及び水(5 mL)中
の2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸(1.0 g、3.48 mmol)の溶液に、水酸化リチウム水和物(439 mg、10.45 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、室温で4時間攪拌した。蒸発後、混合物を1N HClでpH4に酸性化した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物(900 mg、収率：95%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, DMSO) δ 12.43 (br, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.82 (s, 2H)。

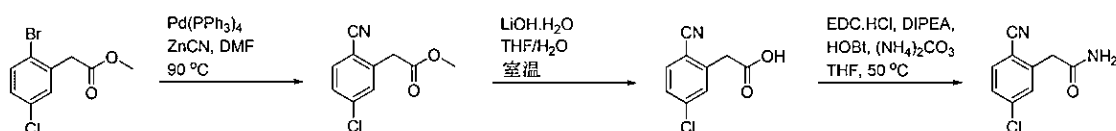
40

【0238】

2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)アセトアミドの合成

50

【化 8 7】



2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸メチルの合成。Pd(PPh₃)₄ (320 mg、0.277 mmol)を、DMF (28 mL)中の2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)酢酸メチル (3.65 g、13.9 mmol)、シアン化亜鉛 (0.85 g、7.2 mmol)の窒素パージした混合物に加え、90 °Cで18時間加熱した。混合物を水 (100 mL)で希釈し、EtOAc (2×100 mL)で抽出し、合わせた有機相をLiCl (4%、水溶液、40 mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の0~60% Et₂Oの濃度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、表題化合物を得た (2.11 g、72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

【0239】

2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸の合成。水酸化リチウム (44 mg、1.05 mmol)を、THF (10 mL)、水 (1 mL)中の2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸メチル (200 mg、0.95 mmol)の混合物に加え、混合物を室温で90分間攪拌した。混合物をHCl (2 N、水溶液)を使用してpH 3に酸性化し、次いでDCMで抽出した。有機相を相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮して表題化合物 (200 mg、定量的)を取得し、これをさらに精製することなく使用した。

【0240】

2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)アセトアミドの合成。EDC·HCl (160 mg、0.84 mmol)を、THF (4.2 mL)、DMF (0.6 mL)中の2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸 (150 mg、0.77 mmol)、HOBT (110 mg、0.84 mmol)、DIPEA (0.6 mL、3.5 mmol)、(NH₄)₂CO₃の混合物に加えた。得られた混合物を50 °Cまで2.5時間加熱した。次いで、混合物を水 (30 mL)、DCM (60 mL)で希釈し、相分離カートリッジに通した。有機相を真空中で濃縮し、DCM中の0~10% MeOHの濃度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、表題化合物を得た (90 mg、60%)。ESI-MS (M+H)⁺: 195.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.76 (s, 2H)。

【0241】

2-(3-クロロフェニル)(メチル)アミノプロパンアミドの合成

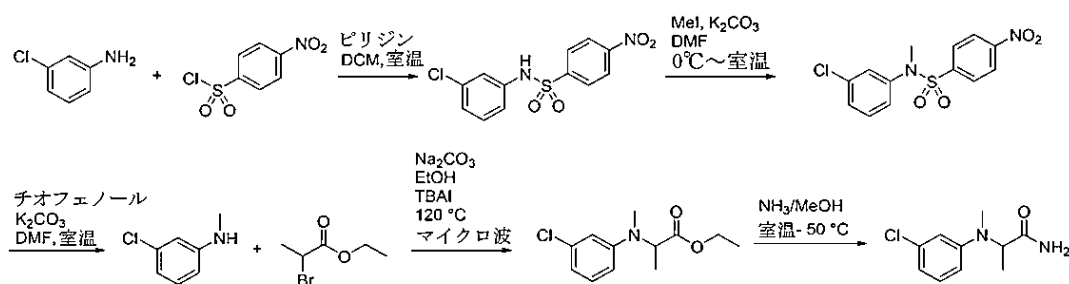
10

20

30

40

【化 8 8】



10

N-(3-クロロフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成。DCM (40 mL) 中の3-クロロアニリン (0.83 mL、7.8 mmol)、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.7 g、7.8 mmol) 及びピリジン (0.70 mL、8.6 mmol) の混合物を室温で18時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をDCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の0～60% 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 (2.4 g、97%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 311.0。

20

【0242】

N-(3-クロロフェニル)-N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドの合成。ヨウ化メチル (0.57 mL、9.2 mmol) を、DMF (20 mL) 中のN-(3-クロロフェニル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.4 g、7.7 mmol) 及びK₂CO₃ (1.6 g、12 mmol) の攪拌混合物に、N₂雰囲気下、0℃で加えた。混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。水 (100 mL) 及びブライン (飽和水溶液、100 mL) を加え、混合物をDCM (100 mL) で抽出した。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 (2.6 g、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 – 8.40 (m, 2H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 3.22 (s, 3H)。

30

【0243】

3-クロロ-N-メチルアニリンの合成。DMF (20 mL) 中のN-(3-クロロフェニル)-N-メチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.5 g、7.7 mmol)、チオフェノール (1.6 mL、15 mmol) 及びK₂CO₃ (2.6 g、19 mmol) の混合物を、N₂雰囲気下、室温で72時間攪拌した。水 (50 mL) 及びブライン (飽和水溶液、50 mL) を加え、混合物をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の0～60% 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た。残留物をSCXカートリッジに装填し、DCM中のMeOHで洗浄し、次いでDCM中のMeOH中のNH₃で溶出することによってさらに精製して、表題化合物 (0.84 g、78%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 142.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.54 – 6.47 (m, 3H), 6.00 – 5.93 (m, 1H), 2.67 (d, J = 5.0 Hz, 3H)。

40

【0244】

N-(3-クロロフェニル)-N-メチルアラニン酸エチルの合成。EtOH (12 mL) 中の3-クロロ-N-メチルアニリン (0.84 g、5.9 mmol)、2-ブロモプロパン酸エチル (0.85 mL、6.5 mmol) 及びNa₂CO₃ (0.94 g、8.9 mmol) の混合物を室温で5分間攪拌し、その後密閉し、電子レンジで100℃に

50

て15分間加熱した。次いで、混合物を開封し、18時間加熱還流した。混合物を再度密閉し、マイクロ波中で100℃にて1時間加熱し、次いでマイクロ波中で150℃にてさらに1時間加熱した。TBAI (1.3 g、3.5 mmol) を加え、混合物をマイクロ波中で150℃にて4.5時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の0~60% 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た。残留物を、SCXカートリッジに充填し、DCM中のMeOHで洗浄し、次いで、DCM中のMeOH中のNH₃で溶出することによってさらに精製した。残留物を、シクロヘキサン中0~40% 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さらに精製して、表題化合物 (0.40 g、28%) を無色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 242.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.80 – 6.77 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.71 – 6.68 (m, 1H), 4.72 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

10

【0245】

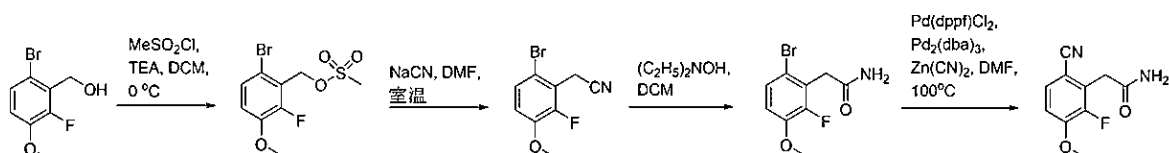
2-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)プロペンアミドの合成。N-(3-クロロフェニル)-N-メチルアラニン酸エチル (100 mg、0.41 mmol) を、NH₃ (MeOH中で7.0 N、0.59 mL) を含む反応チューブに加えた。反応チューブを密閉し、室温で18時間攪拌した。さらにNH₃ (MeOH中で7.0 N、0.59 mL) を加え、混合物を50℃でさらに18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、DCM中の0~10% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (28 mg、32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 213.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 3H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.31 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

20

【0246】

2-(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミドの合成
【化89】

30



6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンジルメタンスルホネートの合成。DCM (30 mL) 中の塩化メタンスルホニル (0.43 mL、5.62 mmol) を、(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタノール (1.2 g、5.11 mmol) 及びTEA (1.1 mL、7.66 mmol) の冷却混合物に0℃で加えた。混合物を室温まで温め、90分間攪拌した。次いで混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液30 mL) で処理し、DCM (100 mL) で抽出した。有機相を相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.6 g、定量的) を茶色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 5.41 – 5.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)。

40

【0247】

2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリルの合成。シ

50

アン化ナトリウム (500 mg、10.20 mmol) を、DMF (12 mL) 中の 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンジルメタンスルホネート (1.597 g、5.10 mmol) の溶液に加え、室温で 18 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (300 mL) で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の 10~20% EtOAc の濃度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る精製により、表題化合物 (1.2 g、95%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H)。

【0248】

2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミドの合成。N,N-ジエチルヒドロキシルアミン (0.25 mL、2.46 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリル (150 mg、0.615 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 40℃まで 22 時間温めた。次いで、混合物を水 (5 mL)、DCM (70 mL) で希釈し、相分離カートリッジを使用して相を分離した。有機相を真空中で濃縮して、表題化合物 (153 mg、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J = 2.5 Hz, 2H)。

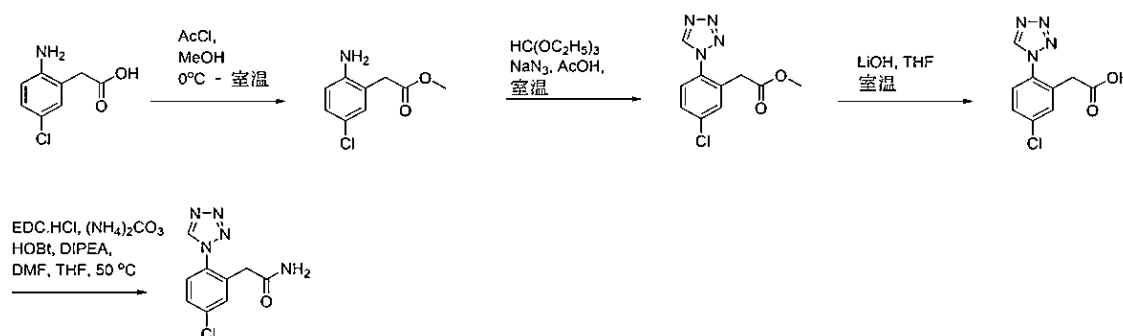
【0249】

2-(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミドの合成。シアン化亜鉛 (69 mg、0.588 mmol) を、DMF (3 mL) 中の 2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミド (140 mg、0.534 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、0.027 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg、0.027 mmol) の窒素パージした混合物に加えた。混合物を 80℃で 60 時間加熱し、追加量の Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、0.027 mmol) を加え、混合物を 100℃でさらに 18 時間加熱した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、固体を濾過により除去し、水相を EtOAc (120 mL) で抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~10% MeOH の濃度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、表題化合物を白色の固体として得た (38 mg、34%)。ESI-MS (M+H)⁺: 209.1。

【0250】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アセトアミドの合成

【化90】



2-(2-アミノ-5-クロロフェニル)酢酸メチルの合成。塩化アセチル (5.5 mL、77 mmol) を、氷冷 MeOH 溶液 (55 mL) に加えた。5 分後、2-(2-アミノ-5-クロロフェニル)酢酸 (1.0 g、5.39 mmol) を少しずつ加えた。混

合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮して表題化合物を取得し、それをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

【0251】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)酢酸メチルの合成。アジ化ナトリウム(1.05 g、16.17 mmol)を、AcOH (30 mL)中の2-(2-アミノ-5-クロロフェニル)酢酸メチル(1.08 g、5.39 mmol)、オルトギ酸トリエチル(1.8 mL、16.17 mmol)の混合物に加え、室温で18時間攪拌した。混合物を水(60 mL)で希釈し、形成された沈殿を濾別し、水層をDCMで抽出した。有機相を真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の0~50% EtOAcの濃度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、表題化合物を得た(248 mg、46%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 – 8.90 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (s, 2H)。

【0252】

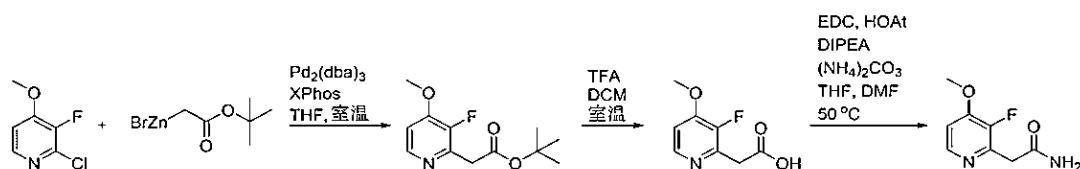
2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)酢酸の合成。水酸化リチウム(1 N、水溶液、2.4 mL、2.37 mmol)を、THF (10 mL)中の2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)酢酸メチル(300 mg、1.19 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。水相をHCl (2 N、水溶液)で酸性化し、EtOAc (×3)で抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して表題化合物を得た(252 mg、89%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 2H)。

【0253】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アセトアミドの合成。EDC・HCl (96 mg、0.503 mmol)を、THF (3 mL)、DMF (0.4 mL)中のHOBt (62 mg、0.461 mmol)、DIPEA (0.33 mL、1.89 mmol)、(NH₄)₂CO₃ (181 mg、1.89 mmol)及び2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)酢酸(100 mg、0.419 mmol)の混合物に加え、得られた混合物を50℃に3時間加熱した。混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc (3×50 mL)で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物をDCM/DIPE (1:1、1 mL)で粉砕して、表題化合物(70 mg、70%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 238.1, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.62 (m, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 3.44 (s, 2H)。

【0254】

2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシピリジン-2-イル)アセトアミドの合成
【化91】



2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチルの合成

10

20

30

40

50

。Pd₂(dba)₃ (40 mg、0.433 mmol) を、THF (7 mL) 中の 2-クロロ-3-フルオロ-4-メトキシピリジン (700 mg、4.33 mmol)、XPhos (410 mg、0.87 mmol)、2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル) 亜鉛 (II) プロミド (1 M、6.5 mL、6.5 mmol) の窒素パージした混合物に加え、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (飽和水溶液 5 mL)、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、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の 0~100% EtOAc の濃度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る精製により、表題化合物 (98 mg、9.4%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 242.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=5.6, 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (d, J=2.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

10

【0255】

2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) 酢酸の合成。トリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.53 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) 酢酸 tert-ブチル (120 mg、0.497 mmol) の溶液に加え、反応物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次の段階に進めた。

20

【0256】

2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) アセトアミドの合成。粗製 2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル) 酢酸 (92 mg、0.450 mmol) を、THF (4 mL)、DMF (1 mL) 中の EDC·HCl (110 mg、0.60 mmol)、HOAt (74 mg、0.55 mmol)、DIPEA (0.39 mL、2.24 mmol)、(NH₄)₂CO₃ (210 mg、2.24 mmol) の混合物に加え、混合物を 50℃で 4 時間加熱した。追加量の DIPEA (0.39 mL、2.24 mmol)、(NH₄)₂CO₃ (210 mg、2.24 mmol) を加え、混合物を 50℃で 18 時間攪拌した。追加量の (NH₄)₂CO₃ (500 mg、5.20 mmol) 及び DMAP (触媒) を加え、混合物を 60℃で 18 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。DCM 中の MeOH 中の 0~20% の 7N NH₃ の濃度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 (35 mg、35%) を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 185.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (q, J=4.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (d, J=3.0 Hz, 2H)。

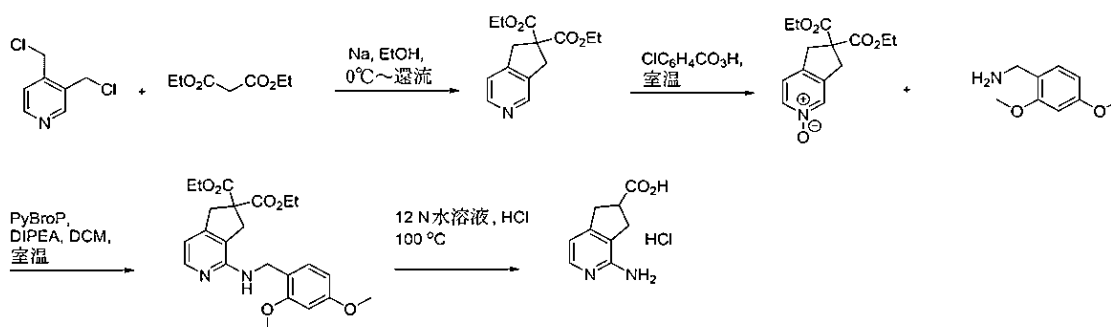
30

【0257】

1-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩の合成

40

【化 9 2】



10

5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチルの合成。ナトリウム(1.06g、46.11mmol)をエタノール(100mL)に少しずつ加え、1時間攪拌した。次いでマロン酸ジエチル(2.3mL、15.37mmol)を5分間かけて滴下し、続いてEtOH(20mL)中の3,4-ビス(クロロメチル)ピリジン(2.71g、15.37mmol)を室温で滴下した。混合物を4.5時間加熱還流し、次いで真空中で濃縮した。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中0~60%EtOAcの濃度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る精製により、表題化合物(2.07g、51%)をオレンジ色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.50-8.37(m, 2H), 7.16(d, J=4.8Hz, 1H), 4.25-4.19(m, 4H), 3.63(s, 2H), 3.60(s, 2H), 1.29-1.24(m, 6H)。

【0258】

20

6,6-ビス(エトキシカルボニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン2-オキシドの合成。DCM(20mL)中の3-クロロ過安息香酸(2.58g、10.37mmol)の溶液を相分離カートリッジに通し、続いてDCM(70mL)中の5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチル(1.82g、6.91mmol)の混合物に滴下し、室温で18時間攪拌した。混合物をNa₂CO₃(10%水溶液、3回)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物(1.77g、92%)をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.22(s, 1H), 8.09-8.06(m, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 4.25-4.18(m, 4H), 3.53(s, 2H), 3.50(s, 2H), 1.25-1.21(m, 6H)。

30

【0259】

1-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ-5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチルの合成。PyBrop(登録商標)(3.84g、8.24mmol)を、DCM(30mL)中の6,6-ビス(エトキシカルボニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン2-オキシド(1.77g、6.34mmol)、2,4-ジメトキシベンジルアミン(1.32g、7.92mmol)及びDIPEA(4.1mL、23.77mmol)の混合物に加え、室温で18時間攪拌した。次いで、混合物をNaHCO₃(飽和水溶液)に注ぎ、DCM(×3)で抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の0~40%EtOAcの濃度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る精製により、表題化合物(1.05g、39%)をオレンジ色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98(m, 1H), 7.27-7.24(m, 1H), 6.50-6.42(m, 3H), 4.60-4.57(m, 2H), 4.39-4.34(m, 1H), 4

40

50

． 2 4 - 4 . 1 7 (m , 4 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 5 2 (s , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 2 7 - 1 . 2 3 (m , 6 H) 。

【 0 2 6 0 】

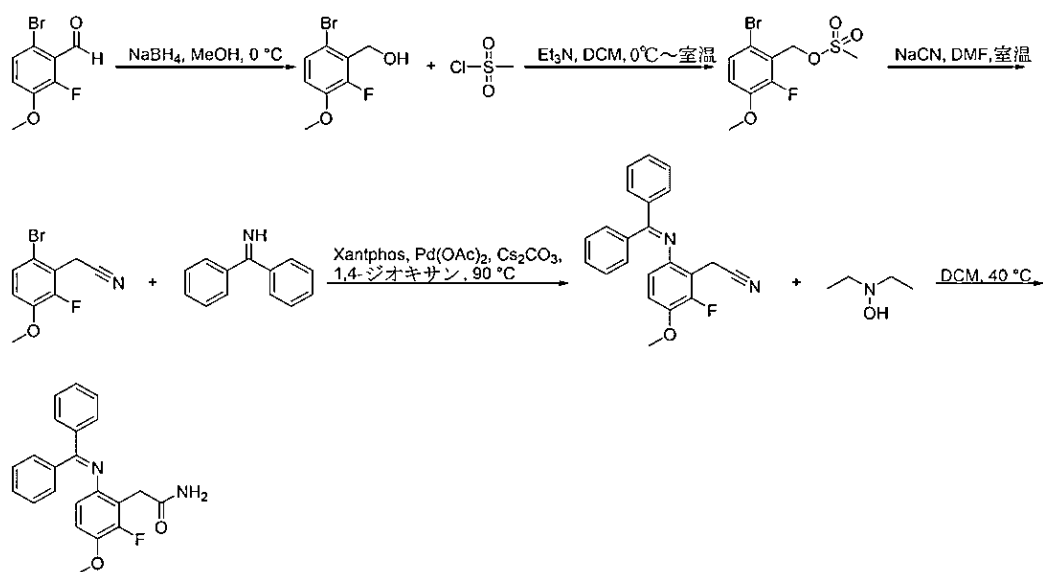
1-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩の合成。HCl (12N、水溶液、5mL) の1-((2,4-ジメトキシベンジル) アミノ) -5,7-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチル (1.08g、2.52mmol) を100℃で6時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、ジエチルエーテルで粉碎し、濾過し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.51 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.87 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.05 (m, 5H)。

10

【 0 2 6 1 】

2-(6-((ジフェニルメチレン) アミノ) -2-フルオロ-3-メトキシフェニル) アセトアミドの合成

【 化 9 3 】



20

30

(6-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノールの合成。MeOH (16mL) 中の6-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (1.4g、5.9mmol) の溶液を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (220mg、5.9mmol) を少しずつ加え、反応混合物を0℃で40分間撹拌した。反応混合物を室温まで温め、真空中で濃縮した。残留物をEtOAc (130mL) に溶解し、水 (30mL) 及びブライン (飽和水溶液、20mL) で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.3g、96%) を無色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

40

【 0 2 6 2 】

6-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシベンジルメタンスルホネートの合成。DCM (35mL) 中の(6-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノール (1.3g、5.7mmol) の溶液にトリエチルアミン (1.2mL、8.5mmol) を加え、反応物を0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル (0.48mL、6.2mmol) を加え、反応混合物を室温まで温め、1時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液、35mL) で希釈し、DCM (2×60mL) で抽出した。有機物を疎水性フリット上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (970mg、54%) を無色の油

50

状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 5.41 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)。

【0263】

2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリルの合成。シアン化ナトリウム (300 mg、6.2 mmol) を、DMF (10 mL) 中の6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンジルメタンスルホネート (970 mg、3.1 mmol) の溶液に加え、次いで反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機物をブライン (飽和水溶液、100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の0~20% EtOAcの濃度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 (1.1 g、定量的) を白色の固体として得た。ESI-MS (M-H)⁻: 242.1, 244.0, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, $J=2.0$, 8.9 Hz, 1H), 6.88 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (d, $J=2.0$ Hz, 2H)。

10

【0264】

2-(6-((ジフェニルメチレン)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリルの合成。2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリル (930 mg、3.8 mmol)、ジフェニルメタニイミン (0.96 mL、5.7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.7 g、11 mmol) の混合物を、無水1,4-ジオキサン (15 mL) 中で懸濁し、5分間脱気した。Xantphos (220 mg、0.38 mmol) 及びPd(OAc)₂ (43 mg、0.19 mmol) を加え、反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで90℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc (250 mL) で希釈し、水 (100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の0~100% DCMの濃度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 (550 mg、42%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 345.1。

20

【0265】

2-(6-((ジフェニルメチレン)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミドの合成。DCM (2.0 mL) 中の2-(6-((ジフェニルメチレン)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトニトリル (100 mg、0.29 mmol) とN,N-ジエチルヒドロキシルアミン (0.18 mL、1.7 mmol) の混合物を N_2 雰囲気下に置き、反応混合物を40℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、DCM (50 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機相を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0~25% EtOAcの濃度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 (98 mg、93%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 363.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.52 – 7.28 (m, 6H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.59 – 6.53 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 2H)。

30

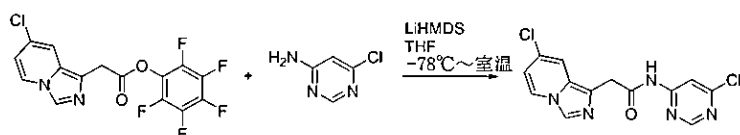
40

【0266】

2-(7-クロロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成

50

【化 9 4】



LiHMDS (THF 中で 1.0 M、0.66 mL、0.66 mmol) を、N₂ 雰囲気下、-78℃で THF (2.4 mL) 中の 6-クロロピリミジン-4-アミン (0.085 g、0.66 mmol) の攪拌溶液に加えた。-78℃で 45 分後、THF (4.6 mL) 中の 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸パーフルオロフェニル (0.23 g、0.60 mmol) の溶液をゆっくり加えた。-78℃で 30 分後、混合物を室温まで温め、4 時間攪拌した。次いで、Na₂CO₃ (10% 水溶液、75 mL) を加え、混合物を EtOAc (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を DCM に再溶解し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を MeOH (×3) で粉砕して、表題化合物 (0.070 g、36%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 322.0, 324.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.10 (s, 2H)。

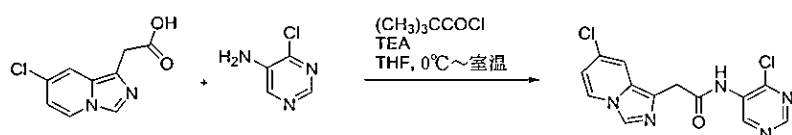
10

20

【0267】

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(4-クロロピリミジン-5-イル) アセトアミドの合成

【化 9 5】



30

塩化トリメチルアセチル (0.38 mL、3.09 mmol) を、THF (25 mL) 中の 2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸 (500 mg、2.37 mmol) 及び TEA (0.66 mL、4.75 mmol) の冷却混合物に 0℃で滴下した。2 時間後、4-クロロピリミジン-5-アミン (290 mg、2.26 mmol) を加えた。さらに 1 時間後、混合物を室温に温め、18 時間攪拌した。次いで混合物を水、ブライン (飽和水溶液) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の 40~100% EtOAc の濃度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る精製により、表題化合物 (272 mg、35%) を茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.19 – 9.18 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (dd, J=1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 1H), 6.69 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H)。

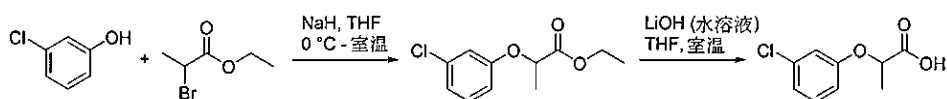
40

【0268】

2-(3-クロロフェノキシ)プロパン酸の合成

50

【化 9 6】



2-(3-クロロフェノキシ)プロパン酸エチルの合成。NaH（鉱油中65%、0.28g、7.0mmol）を、THF（11mL）中の3-クロロフェノール（0.62mL、5.8mmol）の攪拌混合物に、N₂雰囲気下で0℃にて加えた。15分後、2-ブロモプロパン酸エチル（0.83mL、6.4mmol）を0℃で加えた。30分後、混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。次いで、水（50mL）及びブライン（飽和水溶液、約50mL）を加え、混合物をDCM（2×50mL）及びEtOAc（50mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の0～40% 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（1.6g、定量的）を無色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 7.34 – 7.30（m, 1H）, 7.05 – 7.02（m, 1H）, 6.98（t, J=2.2 Hz, 1H）, 6.90 – 6.87（m, 1H）, 5.06（q, J=6.7 Hz, 1H）, 4.19 – 4.13（m, 2H）, 1.52（d, J=6.8 Hz, 3H）, 1.19（t, J=7.1 Hz, 3H）。

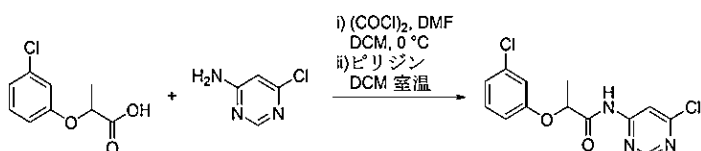
【0269】

2-(3-クロロフェノキシ)プロパン酸の合成。THF（12mL）中の2-(3-クロロフェノキシ)プロパン酸エチル（1.3g、5.8mmol）及びLiOH（1.0M水溶液、12mL、12mmol）の混合物を、室温で18時間攪拌した。水（50mL）を加え、HCl（2.0M水溶液）でpHを4に調整した。混合物をEtOAc（3×50mL）で抽出した。水層のpHをHCl（2.0M水溶液）で1に調整し、さらにEtOAc（3×50mL）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（1.4g、定量的）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 13.03（s, 1H）, 7.32（t, J=8.2 Hz, 1H）, 7.03 – 7.00（m, 1H）, 6.95（t, J=2.2 Hz, 1H）, 6.89 – 6.86（m, 1H）, 4.93（q, J=6.8 Hz, 1H）, 1.51（d, J=6.8 Hz, 3H）。

【0270】

2-(3-クロロフェノキシ)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)プロパンアミドの合成

【化 9 7】

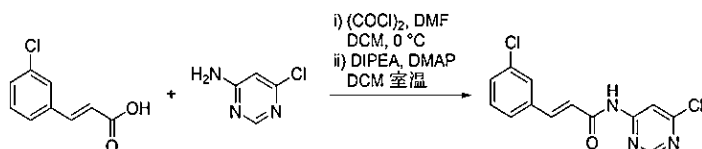


塩化オキサリル（0.91mL、10mmol）を、DCM（14mL）中の2-(3-クロロフェノキシ)プロパン酸（0.70g、3.5mmol）及びDMF（2滴）の攪拌混合物に、N₂雰囲気下、0℃で加えた。混合物を0℃で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。混合物をDCM（35mL）に再溶解し、6-クロロピリミジン-4-アミン（0.45g、3.5mmol）及びピリジン（0.42mL、5.2mmol）を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。水（25mL）及びブライン（飽和水溶液、25mL）を加え、混合物をDCM（25mL、次いで2×50mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘ

キサンの0～80% 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(0.53g、49%)を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 8.83 – 8.82 (m, 1H), 8.09 – 8.08 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 2H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 5.15 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.57 – 1.54 (m, 3H)。
【0271】

(E) – 3 – (3 – クロロフェニル) – N – (6 – クロロピリミジン – 4 – イル) アクリルアミドの合成
【化98】

10



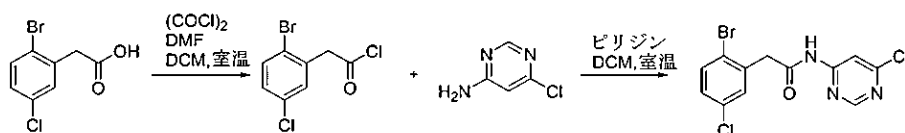
塩化オキサリル(0.26mL、3.0mmol)及びDMF(2滴)を、DCM(10mL)中の(E) – 3 – (3 – クロロフェニル) アクリル酸(0.18g、1.0mmol)の攪拌混合物に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。混合物をDCM(10mL)に再溶解し、0℃に冷却した。DCM(2.0mL)中の6 – クロロピリミジン – 4 – アミン(0.13g、1.0mmol)及びDIPEA(0.52mL、3.0mmol)の混合物を0℃で少しずつ加え、続いてDMAP(0.012mL、0.10mmol)を加えた。次いで、混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、残留物を、DCM中の1～10% 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(0.061g、21%)をクリームグリーン色の固体として得た。ESI – MS (M + H)⁺: 293.9。

20

【0272】

2 – (2 – ブロモ – 5 – クロロフェニル) – N – (6 – クロロピリミジン – 4 – イル) アセトアミドの合成
【化99】

30



2 – (2 – ブロモ – 5 – クロロフェニル) アセチルクロリドの合成。無水DCM(6.0mL)中の2 – (2 – ブロモ – 5 – クロロフェニル) 酢酸(500mg、2.0mmol)の溶液を、N₂雰囲気下に置き、塩化オキサリル(0.52mL、6.0mmol)及びDMF(39μL、0.50mmol)を数滴加え、反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して表題化合物を取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

40

【0273】

2 – (2 – ブロモ – 5 – クロロフェニル) – N – (6 – クロロピリミジン – 4 – イル) アセトアミドの合成 DCM(10mL)中の2 – (2 – ブロモ – 5 – クロロフェニル) アセチルクロリド(536mg、2.0mmol)の溶液を、DCM(10mL)中のピリジン(0.24mL、3.0mmol)及び6 – クロロピリミジン – 4 – アミン(259mg、2.0mmol)の氷冷混合物に滴下し、混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(100mL)で抽出し、有機相を相分

50

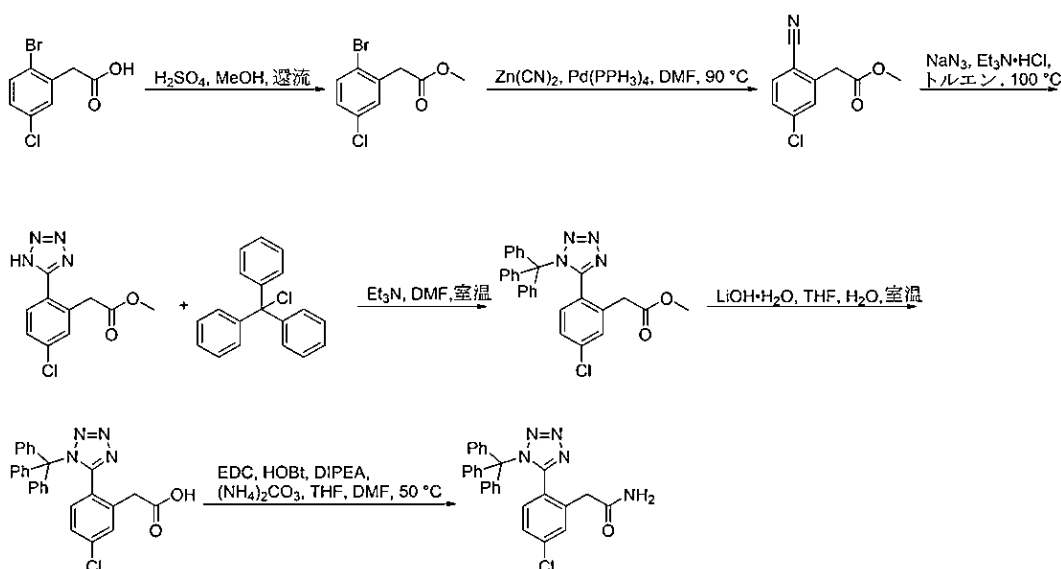
離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。DCM中0～30% EtOAcの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてジエチルエーテルで粉碎して表題化合物を得た(48mg、7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.6, 8.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H)。

【0274】

2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アセトアミドの合成

【化100】

10



20

2-(2-ブromo-5-クロロフェニル)酢酸メチルの合成。2-(2-ブromo-5-クロロフェニル)酢酸(3.0g、12mmol)の溶液に数滴の硫酸(濃、64μL、1.2mmol)を加え、反応混合物を還流しながら16時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAc(180mL)に溶解し、水(50mL)及びブライン(飽和水溶液、50mL)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(3.2g、定量的)を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

30

【0275】

2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸メチルの合成。DMF(28mL)中の2-(2-ブromo-5-クロロフェニル)酢酸メチル(3.7g、14mmol)の溶液を10分間脱気し、Zn(CN)₂(850mg、7.2mmol)及びPd(PPh₃)₄(320mg、0.28mmol)を加え、混合物をさらに5分間脱気した。次いで、反応混合物を90℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水(100mL)で希釈し、Et₂O(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)、LiCl(4%水溶液、40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の0～40% EtOAcの濃度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(2.11g、72%)を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.44 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s,

40

50

3 H)。

【0276】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチルの合成。トルエン(10 mL)中の2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)酢酸メチル(400 mg、1.9 mmol)、NaN₃(190 mg、2.9 mmol)、及びEt₃N・HCl(390 mg、2.9 mmol)を100℃で6時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc(20 mL)で希釈し、水(40 mL)で抽出した。次いで、HCl(1 M水溶液)を使用して水相をpH 3に酸性化し、DCM(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0~10% MeOHの濃度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(110 mg、22%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 2H)。酸性プロトンは観察されなかった。

10

【0277】

2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチルの合成。DMF(1.0 mL)中の2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチル(80 mg、0.32 mmol)、塩化トリチル(97 mg、0.35 mmol)及びEt₃N(66 µL、0.48 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下に置き、室温で6時間撹拌した。反応混合物をDCM(50 mL)で希釈し、水(20 mL)で洗浄した。有機相を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を別のバッチ(2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アセテート(20 mg、0.079 mmol)から開始する)と合わせて、表題化合物(220 mg、定量的)を取得し、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0278】

2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸の合成。THF(10 mL)及び水(1.0 mL)中の2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸メチル(220 mg、0.44 mmol)、LiOH・H₂O(20 mg、0.48 mmol)の混合物を、室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水(10 mL)に溶解し、HCl(2 M水溶液、1 mL)で酸性化し、DCM(80 mL)で抽出した。有機層を疎水性フリット上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(230 mg、定量的)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 10H), 7.15 – 7.12 (m, 7H), 3.91 (s, 2H)。1個の交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

【0279】

2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アセトアミドの合成。THF(5.0 mL)及びDMF(0.7 mL)中の2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)酢酸(230 mg、0.48 mmol)、EDC(100 mg、0.53 mmol)、HOBt(71 mg、0.53 mmol)及びDIPEA(0.38 mL、2.2 mmol)の混合物をN₂雰囲気下に置き、(NH₄)₂CO₃(210 mg、2.2 mmol)を加え、反応混合物を50℃で6時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、DCM(50 mL)で希釈し、水(20 mL)で洗浄した。有機相を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0~10% MeOHの濃度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た。残留物を、DCM中の2~5% MeOHの濃度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さらに精製して、表題化合物(84 mg、36%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.58 – 7.57 (m, 1H), 7.

40

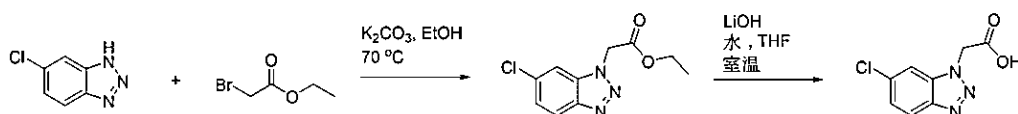
50

4.3 – 7.28 (m, 10H), 7.17 – 7.13 (m, 6H), 6.29 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.69 (s, 2H)。

【0280】

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸の合成

【化101】



10

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸エチルの合成。ブromo酢酸エチル(0.43mL、3.9mmol)を、エタノール(15mL)中の6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール(0.5g、3.3mmol)及び炭酸カリウム(0.9g、6.5mmol)の攪拌混合物に滴下し、得られた混合物を70℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を、溶出液としてDCM中の2～30%ジエチルエーテルの濃度勾配を使用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(0.2g、26%)を黄色の固体かつ位置異性体の混合物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0281】

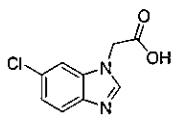
2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸の合成。THF(5mL)中の2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸エチル(0.19g、0.8mmol)、LiOH(0.038g、1.6mmol)及び水(0.028mL、1.6mmol)の混合物を、室温で24時間攪拌した。反応物を水(25mL)及びブライン(25mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で洗浄した。水相を10%クエン酸でpH3に酸性化し、EtOAc(6×30mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、表題化合物(0.134g、79%)を白色の固体かつ位置異性体の混合物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0282】

2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸の合成

【化102】



表題化合物を、クロロベンズイミダゾール(0.337g、2.2mmol)から出発する2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸の合成について記載した方法と同様の方法を使用して、位置異性体の混合物として調製し、さらに精製することなく使用した。

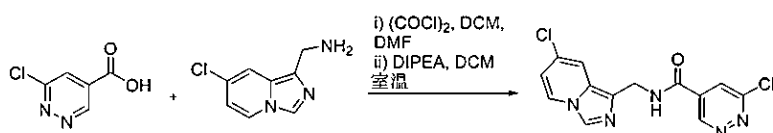
40

【0283】

6-クロロ-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)ピリダジン-4-カルボキサミドの合成

50

【化 1 0 3】



塩化オキサリル（136 μ L、1.56 mmol）を、DCM（10 mL）中の6-クロロピリダジン-4-カルボン酸（124 mg、0.780 mmol）の溶液に加え、続いてDMF（2滴）を加え、室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、DCM（5 mL）に溶解し、DCM（10 mL）中の（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン（170 mg、0.780 mmol、WO2019178129）及びDIPEA（543 μ L、3.12 mmol）の混合物に室温で滴下し、反応物を18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、 K_2CO_3 （希釈5 mL）で処理し、30分間攪拌し、濾過した。固体を水で洗浄し、真空中（40 $^{\circ}C$ ）で乾燥させて、表題化合物（175 mg、70%）を褐色の固体として得た。ESI-MS（M+H） $^{+}$ ：323。

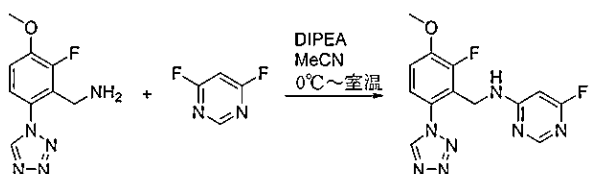
10

【0284】

6-フルオロ-N-（2-フルオロ-3-メトキシ-6-（1H-テトラゾール-1-イル）ベンジル）ピリミジン-4-アミンの合成

20

【化 1 0 4】



4,6-ジフルオロピリミジン（0.031 g、0.27 mmol）を、MeCN（0.5 mL）中の（2-フルオロ-3-メトキシ-6-（1H-テトラゾール-1-イル）フェニル）メタンアミン（0.050 g、0.22 mmol、WO2017207983）及びDIPEA（0.098 mL、0.56 mmol）の攪拌溶液に0 $^{\circ}C$ で加えた。この混合物を0 $^{\circ}C$ で5分間攪拌し、次いで室温に温めた。2.5時間後、混合物をDCM（50 mL）で希釈し、水で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc中の0～100% DCM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（0.040 g、55%）を白色の固体として得た。ESI-MS（M+H） $^{+}$ ：320， ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD ） δ 9.49（s，1H），7.99（d，J=2.5 Hz，1H），7.29－7.26（m，2H），5.93（s，1H），5.48（s，2H），3.98－3.97（m，3H）。1個の交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

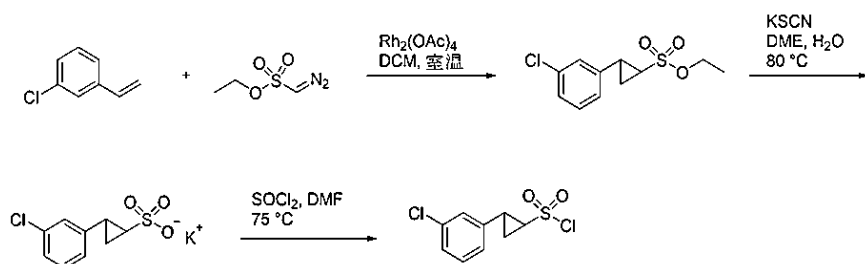
40

【0285】

2-（4-クロロフェニル）シクロプロパン-1-スルホニルクロリドの合成

50

【化 1 0 5】



10

2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホン酸エチルの合成。DCM (6 mL) 中のジアゾメタンスルホン酸エチル (240 mg、1.6 mmol) を、DCM (8 mL) 中の1-クロロ-3-ビニルベンゼン (0.3 mL、2.40 mmol) の溶液に室温で2時間かけて滴下した。得られた混合物を18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【0286】

2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホン酸カリウムの合成。2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホン酸エチル (417 mg、1.60 mmol) を、1,2-DME (5 mL) 及び水 (5 mL) 中のチオシアン酸カリウム (163 mg、1.68 mmol) の混合物に加え、反応物を80 °Cに4時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで洗浄し、水相をN₂流下で濃縮した。残留物を真空下で乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 – 7.10 (m, 4H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 1.10 – 1.05 (m, 1H)。

20

【0287】

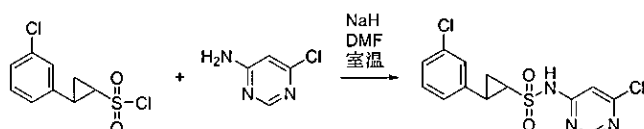
2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホニルクロリドの合成。DMF (0.1 mL) 中の2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホン酸カリウム (100 mg、0.369 mmol) と塩化チオニル (1.1 mL、14.77 mmol) の混合物を75 °Cで4時間加熱し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して表題化合物を取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

30

【0288】

2-(3-クロロフェニル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

【化 1 0 6】



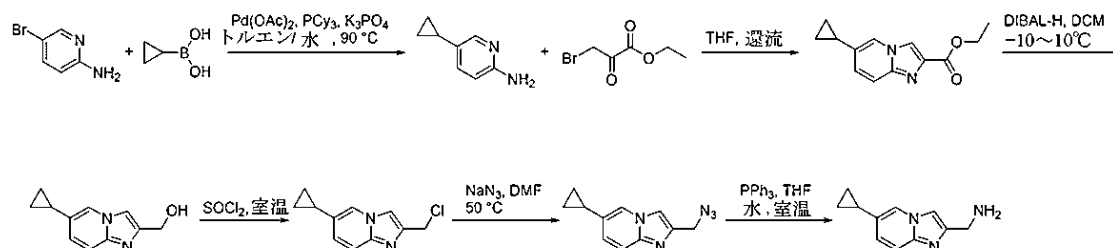
40

NaH (鉱油中で60%、0.075 g、0.19 mmol) を、DMF (1.5 mL) 中の6-クロロピリミジン-4-アミン (0.024 g、0.19 mmol) の攪拌溶液に加えた。10分後、DMF (0.5 mL) 中の2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホニルクロリド (0.047 g、0.19 mmol) の溶液を滴下した。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3×) 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、表題化合物を褐色のガム状物として取得し、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0289】

50

(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107】



10

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。トルエン(40 mL)及び水(2.0 mL)中の5-ブロモピリジン-2-アミン(2.0 g、12 mmol)、シクロプロピルボロン酸(2.5 g、29 mmol)及び K_3PO_4 (8.6 g、40 mmol)の混合物を、 N_2 で10分間脱気した。 $Pd(OAc)_2$ (0.26 g、1.2 mmol)及び PCy_3 (0.65 g、2.3 mmol)を加え、反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで90℃に加熱し、18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(60 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×50 mL)。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の30～100% EtOAcの濃度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(1.1 g、71%)を淡黄色の固体として得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 135. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=2.1$, 8.5 Hz, 1H), 6.43 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 2H), 0.60 – 0.54 (m, 2H). 【0290】

20

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。無水THF(50 mL)中の5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(1.2 g、8.6 mmol)及び3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル(1.7 g、8.6 mmol)の混合物を還流しながら18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、真空中で乾燥させた。残留物を、イソヘキサン中の30～100% EtOAcの濃度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(0.93 g、46%)を無色の固体として得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 231, ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=1.8$, 9.4 Hz, 1H), 4.45 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.44 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H). 【0291】

30

40

(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。無水DCM(65 mL)中の6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル(820 mg、3.6 mmol)の溶液を-10℃に冷却し、DIBAL-H(THF中で1.0 M、14 mL、14 mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を-10℃～10℃で30分かけて攪拌した。ロッシェル塩(飽和水溶液、25 mL)を0℃で滴下して反応混合物をクエンチし、水(30 mL)で希釈した。混合物を分離し、水相をさらにDCM(60 mL)で抽出した。合わせた有機層をCelite(登録商標)に通して濾過し、疎水性フリット上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(580 mg、86%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 18

50

9.1, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=1.8$, 9.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=5.7$, 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 2H)。

【0292】

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。
塩化チオニル(0.49 mL、6.7 mmol)中の(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(250 mg、1.3 mmol)の懸濁液を、室温で30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をDCM(20 mL)に溶解し、温水(20 mL)に加えた。混合物を分離し、有機層をNaHCO₃(飽和水溶液、30 mL)で洗浄し、疎水性フリット上で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(200 mg、73%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=1.8$, 9.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.67 (m, 2H)。

10

【0293】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジンの合成。
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(200 mg、0.94 mmol)を無水DCM(1.0 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(120 mg、1.9 mmol)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(5.0 mL)で希釈し、DCM(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(190 mg、92%)を褐色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 214.1, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=1.8$, 9.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 0.97 – 0.92 (m, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H)。

20

30

【0294】

(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。THF(4.0 mL)及び水(0.40 mL)中の2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(190 mg、0.80 mmol)の溶液に、PPh₃(420 mg、1.6 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をSCXカートリッジに充填し、DCM及びMeOHで洗浄し、MeOH中の3N NH₃で溶出した。溶出液を真空中で濃縮した。残留物をSCXカートリッジに充填することによってさらに精製し、これをDCM、DCM:MeOH(1:1)及びMeOHで洗浄し、MeOH中の3N NH₃で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物(140 mg、92%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 188.2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=1.8$, 9.3 Hz, 1H), 3.78 (d, $J=0.6$ Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 2H)。2つの交換可能なプロトンは認められなかった。

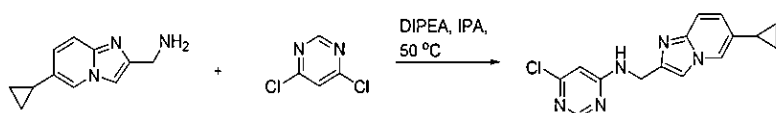
40

【0295】

6-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-4-アミンの合成

50

【化108】



iPA (50 mL) 中の (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 (970 mg、5.17 mmol)、4, 6-ジクロロピリミジン (700 mg、4.70 mmol)、DIPEA (2.5 mL、14.10 mmol) の混合物を、50℃に18時間加熱した。水を加え、固体を濾過して回収し、表題化合物 (1.38 g、98%) をクリーム色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 8.25 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.04 – 7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.66 – 4.66 (m, 2H), 1.97 (dd, J=4.3, 8.3 Hz, 1H), 1.01 – 0.96 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H)。

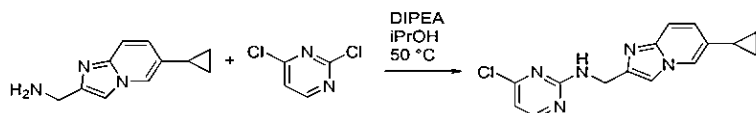
10

【0296】

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-2-アミンの合成

【化109】

20



iPrOH (10 mL) 中の (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 (200 mg、1.1 mmol)、2, 4-ジクロロピリミジン (160 mg、1.1 mmol) 及び DIPEA (0.56 mL、3.2 mmol) の混合物を、50℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0～5% 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 (170 mg、53%) を取得し、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.30 (m, 2H), 7.98 – 7.96 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.56 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.65 (m, 2H)。

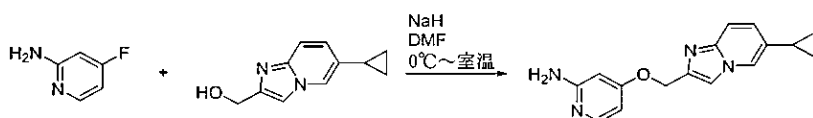
30

【0297】

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) ピリジン-2-アミンの合成

【化110】

40



NaH (鉱油中で60%、0.023 g、0.58 mmol) を、DMF (5.0 mL) 中の (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 (0.10 g、0.53 mmol) の溶液にN₂雰囲気下で加えた。混合物を0℃で5分間

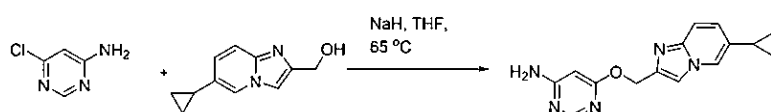
50

、次いで室温で30分間攪拌した。4-フルオロピリジン-2-アミン(0.060g、0.53mmol)を0℃で加え、混合物を50℃で5時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、空気流下で濃縮した。残留物を、DCM中の0~10%NH₃/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(0.065g、44%)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.39(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.77(d, J=5.8 Hz, 1H), 7.48(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.06(dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.26(dd, J=2.3, 6.1 Hz, 1H), 6.11(d, J=2.3 Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 5.17(s, 2H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.01-0.94(m, 2H), 0.76-0.71(m, 2H)。

【0298】

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)ピリミジン-4-アミンの合成

【化111】

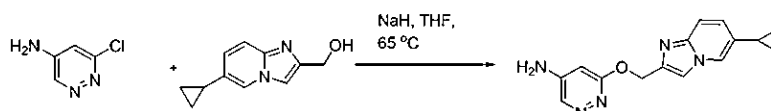


水素化ナトリウム(鉱油中で60%、43mg、1.06mmol)を、THF(10mL)中の(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(100mg、0.531mmol)の溶液に加え、室温で2時間攪拌した。THF(2mL)中の6-クロロピリミジン-4-アミン(83mg、0.638mmol)の溶液を加え、混合物を65℃に18時間加熱した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(100mL)で抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。DCM中の0~10%MeOHの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を得た(77mg、52%)。ESI-MS(M+H)⁺: 282, ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.31(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.47(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.96-6.91(m, 1H), 5.85(s, 1H), 5.53-5.51(m, 2H), 4.73-4.68(m, 2H), 1.92-1.83(m, 1H), 0.99-0.92(m, 2H), 0.70-0.64(m, 2H)。

【0299】

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)ピリダジン-4-アミンの合成

【化112】



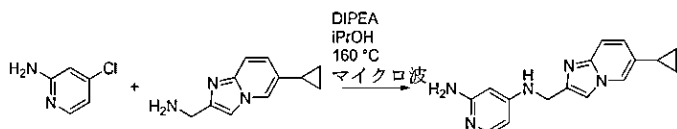
6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンに使用した手順と同様の手順を使用して、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール及び6-クロロピリダジン-4-アミンをカップリングパートナーとして使用して、表題化合物(110mg、25%)を調製した。ESI-MS(M+H)⁺: 282, ¹H NMR(400 MHz, C

D₃OD) δ 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.24 – 8.22 (m, 1H), 7.83 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=1.7, 9.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J=0.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.78 – 0.73 (m, 2H)。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0300】

N⁴ – (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) ピリジン – 2, 4 – ジアミンの合成

【化113】

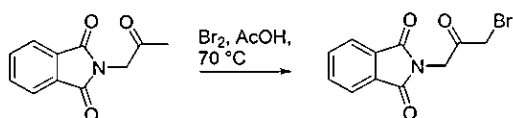


iPrOH (1.0 mL) 中の (6 – シクロプロピルイミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 2 – イル) メタンアミン (0.10 g、0.53 mmol)、4 – クロロピリジン – 2 – アミン (0.055 g、0.43 mmol) 及び DIPEA (0.14 g、0.80 mmol) の混合物をマイクロ波中で 160 °C にて 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、DCM 中の MeOH 中の 1 ~ 20 % NH₃ で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.093 g、41%) を黄色のガム状物として得た。ESI – MS (M+H)⁺: 280.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.68 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=2.0, 6.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.54 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), 0.61 – 0.56 (m, 2H)。

【0301】

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

【化114】

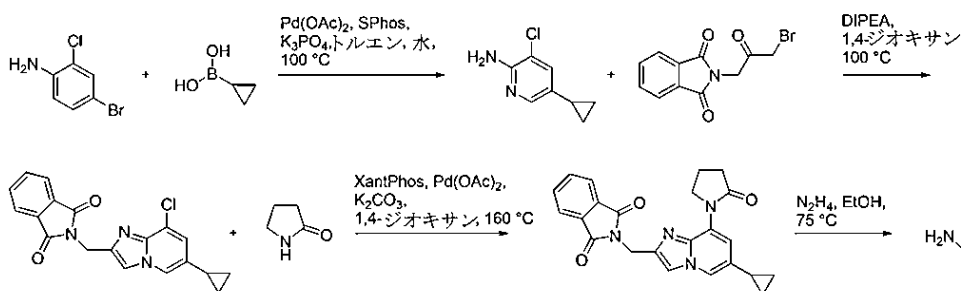


AcOH (80 mL) 中の臭素 (7.6 mL、150 mmol) の溶液を数滴、2 – (2 – オキソプロピル) イソインドリン – 1, 3 – ジオン (20 g、98 mmol) の攪拌溶液に 70 °C で加えた。溶液が無色になるまで反応物を攪拌した。次いで、残りの臭素 / AcOH 溶液を 2 時間かけて滴下した。反応混合物を 70 °C でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を DCM (300 mL) に溶解し、Na₂S₂O₃ 溶液 (1.0 M、75 mL) 及び Na₂CO₃ 溶液 (10 % 水溶液、2 × 150 mL) で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を熱ジエチルエーテルで粉碎し、濾過し、乾燥させて、表題化合物 (22.6 g、81%) を白色の固体として得た。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)。

【0302】

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115】



10

20

30

40

50

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）の混合物を50分間脱気した。5-ブロモ-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。混合物を室温まで冷却し、Celite（登録商標）に通して濾過し、トルエンで洗浄した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の5~30% EtOAcの濃度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（3.5 g、85%）をオレンジ色の固体として得た。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)。

【0303】

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。1,4-ジオキサン（11 mL）中の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（890 mg、3.1 mmol）、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）の溶液を、98°Cで17時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、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）との間で分配した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の10~50% EtOAcの濃度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、表題化合物を得た（880 mg、84%）。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)。

【0304】

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。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K₂CO₃（1600 mg、11 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。混合物を室温まで冷却し、Celite（登録商標）に通して濾過し、トルエンで洗浄した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の5~30% EtOAcの濃度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、表題化合物を得た（880 mg、84%）。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)。

ol) 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中で 160 °C にて 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の 20 ~ 100 % EtOAc の濃度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、表題化合物を得た (1.0 g、44 %)。ESI-MS (M+H) $^+$: 401.3, ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) 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)。

10

【0305】

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。EtOH (15 mL) 中の 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 (1000 mg、2.5 mmol) 及びヒドラジン水和物 (0.16 mL、5.0 mmol) の混合物を、75 °C で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、SCX カートリッジに充填し、DCM 中の 25 % MeOH で洗浄し、DCM 中の MeOH 中の 25 % の 7 N NH $_3$ で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物 (600 mg、89 %) を得た。ESI-MS (M+H) $^+$: 271.3, ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) 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)。NH $_2$ は観察されなかった。

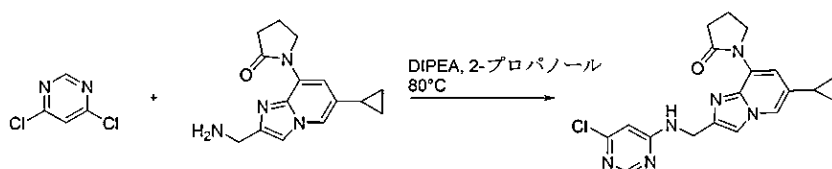
20

【0306】

1 – (2 – ((6 – クロロピリミジン – 4 – 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

30

【化 116】



2 – プロパノール (5 mL) 中の 4, 6 – ジクロロピリミジン (0.12 g、0.84 mmol)、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 (0.25 g、0.92 mmol) 及び DIPEA (0.44 mL、2.52 mmol) を 70 °C に 1 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (20 mL) で希釈し、次いで DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO $_4$ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉砕して粗生成物を取得し、それをさらに精製することなく使用した (0.27 g、84 %)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.67 – 4.66 (m, 2H), 4.19 (dd, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.32 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 4H), 0

40

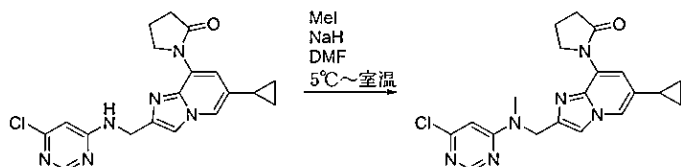
50

． 9 8 （ d d d ， J = 4 . 4 ， 6 . 4 ， 8 . 4 H z ， 2 H ） ， 0 . 7 2 - 0 . 6 7 （ m ， 2 H ） 。

【 0 3 0 7 】

1 - (2 - (((6 - クロロピリミジン - 4 - イル) (メチル) 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

【 化 1 1 7 】



10

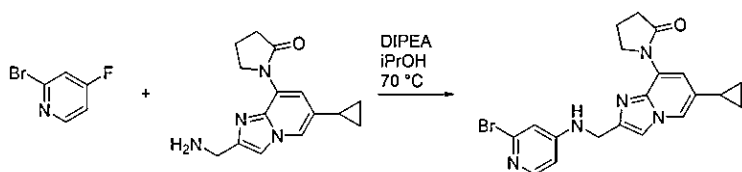
NaH（鉱油中で60%、0.0048g、0.12mmol）を、DMF（1.0mL）中の1-（2-（（（6-クロロピリミジン-4-イル）アミノ）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン-8-イル）ピロリジン-2-オン（0.031g、0.080mmol）の攪拌溶液に加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで5℃に冷却し、MeIの溶液（DMF中で0.16M、0.1mL、0.080mmol）を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、室温に温め、2時間攪拌した。さらにMeI（DMF中0.16M、0.1mL、0.080mmol）を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水（10mL）で希釈し、EtOAc（3×2.0mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（飽和水溶液）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（0.026g、81%）を褐色の粘着性残留物として得た。ESI-MS（M+H）⁺： 397.2， 399.2。

20

【 0 3 0 8 】

1 - (2 - (((2 - ブロモピリジン - 4 - 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

【 化 1 1 8 】



30

iPrOH（1.0mL）中の2-ブromo-4-フルオロピリジン（0.057mL、0.56mmol）、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（0.15g、0.56mmol）及びDIPEA（0.29mL、1.7mmol）の混合物を、70℃で18時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1～20% NH₃ 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（0.12g、52%）を黄色のガム状物として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.27（d，J=1.1 Hz，1H），7.79（d，J=5.8 Hz，1H），7.74（s，1H），7.43（t，J=5.8 Hz，1H），7.16 - 7.14（m，1H），6.82（d，J=2.1 Hz，1H），6.62（dd，J=2.1，5.8 Hz，1H），4.40（d，J=5.8 Hz，2H），4.16（t，J=7.1 Hz，2H），2.51 - 2.46（m，2H），2.18 - 2.09（m，2H），2.01 - 1.90（m，1H），0.99 - 0.91（m，2H），0.69 - 0.64（m，2H）。

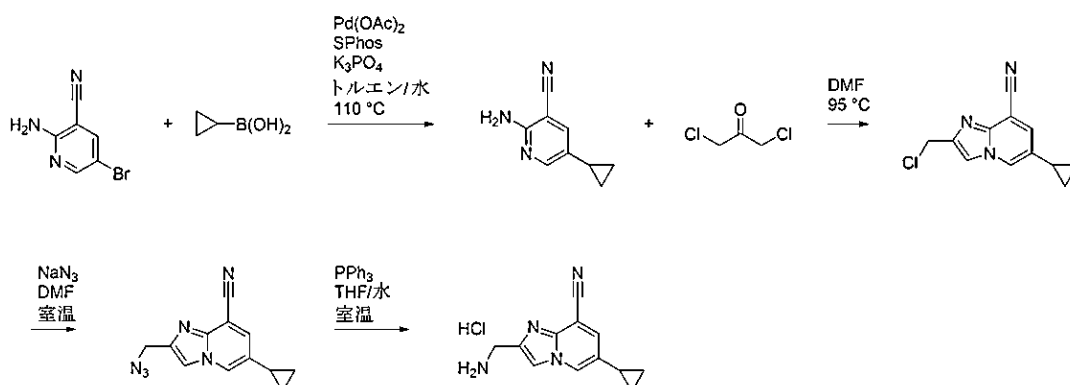
40

50

【0309】

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-カルボニトリル塩酸塩の合成

【化119】



10

2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリルの合成。トルエン（48 mL）及び水（4.8 mL）中の2-アミノ-5-ブロモニコチノニトリル（2.0 g、10 mmol）、シクロプロピルボロン酸（2.2 g、25 mmol）、SPhos（410 mg、1.0 mmol）及び K_3PO_4 （7.5 g、35 mmol）の混合物を、窒素で脱気した。 $Pd(OAc)_2$ （110 mg、0.5 mmol）を加え、混合物を窒素雰囲気下で6時間還流撹拌した。反応物を冷却し、トルエンで濾過した。濾液を水、NaOH（2.0 M水溶液×2）及びブライン（飽和水溶液）で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の10～70% EtOAcの濃度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（1.2 g、75%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 8.10（d, $J=2.4$ Hz, 1H）, 7.37（d, $J=2.4$ Hz, 1H）, 5.02（s, 2H）, 1.83 – 1.76（m, 1H）, 0.97 – 0.92（m, 2H）, 0.62 – 0.57（m, 2H）。

20

【0310】

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-カルボニトリルの合成。2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリル（1.1 g、6.9 mmol）及び1,3-ジクロロアセトン（1.1 g、9.0 mmol）の混合物をDMF（50 mL）中で混合し、95℃で18時間撹拌した。混合物を冷却し、 Et_2O （250 mL）で希釈し、濾過した。混合物を水（3×100 mL）で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の10～90% EtOAcの濃度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（630 mg、39%）を紫色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO） δ 8.69（d, $J=1.1$ Hz, 1H）, 8.05（s, 1H）, 7.80（d, $J=1.6$ Hz, 1H）, 4.88（s, 2H）, 2.03 – 1.95（m, 1H）, 0.99 – 0.94（m, 2H）, 0.80 – 0.75（m, 2H）。

30

40

【0311】

2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリルの合成。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-カルボニトリル（630 mg、2.70 mmol）及び NaN_3 （230 mg、3.5 mmol）をDMF（5.0 mL）中で混合し、窒素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水（2×50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を紫色の油状物として得た（580 mg、89%）。ESI-MS（M+

50

H)⁺: 239.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (dd, J=0.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 2H), 0.80 – 0.75 (m, 2H)。
【0312】

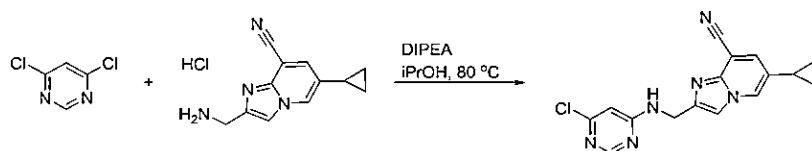
2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル塩酸塩の合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル (580 mg、2.4 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.3 g、4.8 mmol) を、THF (11 mL) 及び水 (1.0 mmol) 中で混合し、室温で24時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、DCM に溶解し、ジオキサン中のHCl (4.0 M) で処理した。沈殿物を濾過により回収し、DCM で洗浄して、表題化合物 (630 mg、定量的) を淡黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 213.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.19 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.82 – 0.76 (m, 2H)。

10

【0313】

2-((6-クロロピリミジン-4-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-カルボニトリルの合成
【化120】

20



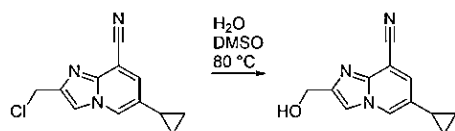
DIPEA (0.38 mL、2.19 mmol) を、iPrOH (7.0 mL) 中の4,6-ジクロロピリミジン (160 mg、1.05 mmol) 及び2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル塩酸塩 (250 mg、0.877 mmol) の攪拌混合物に加えた。次いで、反応物を80℃に2.5時間加熱し、次いで、反応物を室温に冷却し、水中に注いだ。得られた沈殿物を真空濾過により回収し、水で洗浄して、表題化合物 (210 mg、75%) を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 325.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 – 8.06 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.05 (ddd, J=3.6, 4.8, 9.9 Hz, 2H), 0.73 – 0.68 (m, 2H)。

30

【0314】

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-カルボニトリルの合成
【化121】

40



水 (6.0 mL) 及びDMSO (6.0 mL) 中の2-(クロロメチル)-6-シクロ

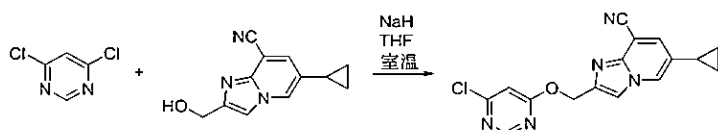
50

プロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (710 mg、2.4 mmol) の溶液を 80℃ に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、SCX カートリッジに充填し、MeOH、及び DCM 中の 50% MeOH で洗浄し、MeOH 中の 7N NH₃ で溶出した。溶出液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~10% MeOH の濃度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つの画分を得た。不純な画分を DCM で粉砕し、先に単離した画分と合わせ、真空中で濃縮して、表題化合物を得た (310 mg、59%)。ESI-MS (M+H)⁺: 214.2

【0315】

2-((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボニトリルの合成

【化122】

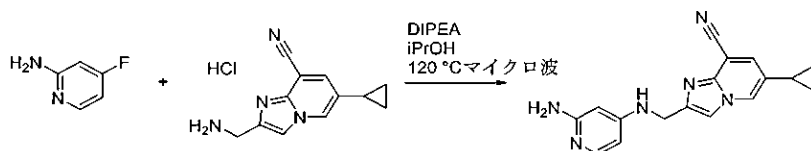


6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル (0.10 g、0.47 mmol) を、THF (10 mL) 中の NaH (鉱油中で 60%、0.021 g、0.52 mmol) の攪拌懸濁液に加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。THF (2.0 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (0.084 g、0.57 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。水を加え、混合物を DCM (×3) で抽出し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。残留物を Et₂O で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (0.12 g、76%) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 – 8.79 (m, 2H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.71 – 5.68 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.11 – 1.04 (m, 2H), 0.89 – 0.85 (m, 2H)。

【0316】

2-((2-アミノピリジン-4-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-カルボニトリルの合成

【化123】

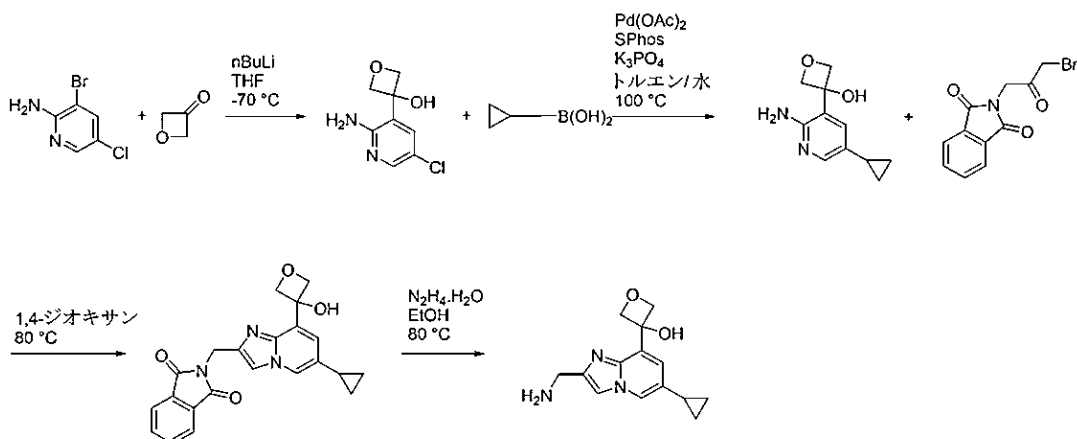


iPrOH (5.0 mL) 中の 2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボニトリル塩酸塩 (0.075 g、0.26 mmol)、4-フルオロピリジン-2-アミン (0.020 mL、0.26 mmol) 及び DIPEA (0.18 mL、1.1 mmol) を N₂ で脱気し、密閉した。混合物をマイクロ波中で 120℃ にて 30 分間加熱し、次いでさらに 1 時間加熱した。混合物をマイクロ波中で 140℃ にて 1 時間加熱し、次いで 150℃ で 6 時間加熱した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~20% の NH₃/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 (0.042 g、53%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 305.2。

【0317】

3-(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)オキセタン-3-オール

【化124】



10

3-(2-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキセタン-3-オール)の合成。
 $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中で2.4 M、9.2 mL、22 mmol) を、無水 THF (40 mL) 中の3-ブromo-5-クロロピリジン-2-アミン (1.1 g、5.5 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、 -70°C で滴下した。混合物を -70°C で1時間攪拌し、次いで THF (10 mL) 中のオキセタン-3-オン (1.8 mL、22 mmol) の溶液を10分間かけてゆっくり加えた。得られた混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。 NH_4Cl (飽和水溶液、15 mL) を加え、混合物を EtOAc ($3 \times 25\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の0~10% MeOH の濃度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、表題化合物を淡褐色の固体として得た (460 mg、42%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 201.1, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.04 – 5.00 (m, 4H), 4.90 – 4.87 (m, 2H), 2.76 (br s, 1H)。

20

30

【0318】

3-(2-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)オキセタン-3-オール)の合成。トルエン (30 mL) 及び水 (3.0 mL) 中の3-(2-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキセタン-3-オール (550 mg、2.8 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (350 mg、4.1 mmol)、SPhos (110 mg、0.28 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (62 mg、0.28 mmol) 及び K_3PO_4 (2.1 g、9.6 mmol) の混合物を窒素で脱気し、次いで窒素雰囲気下、 100°C で18時間攪拌した。混合物を冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過し、これを EtOAc (75 mL) で洗浄した。合わせた濾液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の0~10% MeOH の濃度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、表題化合物を淡黄色の固体として得た (400 mg、70%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 207.1, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=0.8, 7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.89 (dd, $J=0.8, 7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.75 (br s, 2H), 2.95 (br s, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H)。

40

【0319】

50

2-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-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。
1,4-ジオキサン(4.0 mL)中の3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)オキシタン-3-オール(210 mg、1.0 mmol)と2-(3-ブromo-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(280 mg、1.0 mmol)の混合物を80℃で18時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及びK₂CO₃(10%水溶液)で希釈した。混合物を分離し、水層をさらにEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブライン(飽和水溶液)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1~6% MeOHの濃度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、表題化合物を淡黄色の固体として得た(210 mg、54%)。ESI-MS [M+H]⁺: 390.2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.76 – 7.75 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.99 (m, 4H), 4.77 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 2H)。

10

【0320】

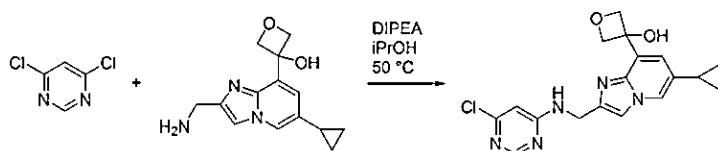
3-(2-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシタン-3-オール(3.0 mL)中の2-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(120 mg、0.31 mmol)及びヒドラジン水和物(87 µL、1.8 mmol)の混合物を、1時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をMeOHに再溶解し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、水中の30% MeCN(0.1% ((NH₄)₂CO₃)の濃度勾配で溶出する逆相シリカゲ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(0.029 g、36%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.37 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.03 – 0.96 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。交換可能なプロトンは観察されなかった。

20

30

【0321】

3-(2-((6-クロロピリミジン-4-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)オキシタン-3-オール(化125)



40

iPrOH(10 mL)中の3-(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)オキシタン-3-オール(0.25 g、1.3 mmol)及び4,6-ジクロロピリミジン(0.18 g、1.2 mmol)及びDIPEA(0.63 mL、3.6 mmol)の混合物を50℃で3時間撹拌した。混合物を冷却し、シリカ上に充填し、DCM中の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(0.064 g、35%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 – 8.30 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.52 (

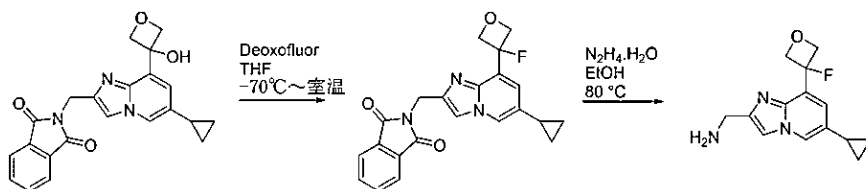
50

s, 1H), 5.31 – 5.27 (m, 2H), 4.74 – 4.68 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.00 – 0.94 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。

【0322】

(6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成

【化126】



2-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-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。Deoxofluor (登録商標) (THF中で50%、0.6mL、1.6mmol)を、DCM (20mL)中の2-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-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 (420mg、1.1mmol)の溶液に-70℃で加えた。混合物を0℃まで温め、3時間攪拌した。さらにDeoxofluor (登録商標) (THF中で50%、0.3mL、0.82mmol)を加え、混合物を0℃でさらに2時間攪拌した。混合物を室温に加温し、18時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、NaHCO₃ (飽和水溶液、15mL)を加えた。混合物を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の20~60% EtOAcの濃度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 (190mg、44%)を無色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 392.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.53 – 5.41 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.06 – 4.95 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.66 – 0.60 (m, 2H)。

【0323】

(6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成。EtOH (5mL)中の2-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-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-ジオンの混合物 (180mg、0.46mmol)及びヒドラジン-水和物 (67μL、1.4mmol)を還流しながら1時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物をDCM/MeOH (9:1、8mL)の混合物に溶解し、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (110mg、95%)を粘稠な淡褐色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 262.0, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.56 – 5.46 (m, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.70 – 0.64 (m, 2H)。交換可能なプロトンは観察されず、シクロプロピルCHのシグナルは、水のシグナルによって不明瞭である。

【0324】

6-クロロ-N-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン

10

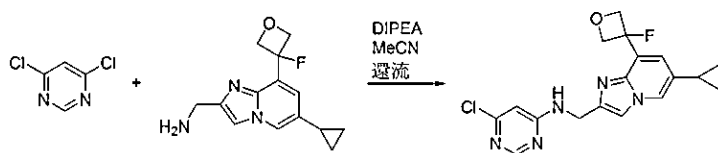
20

30

40

50

【化 1 2 7】

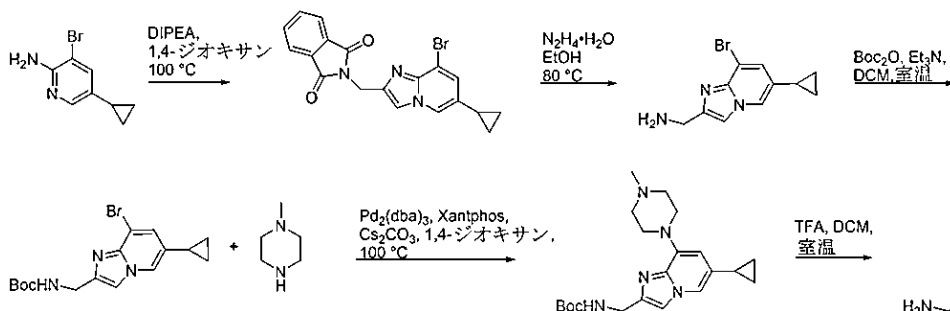


MeCN (2.0 mL) 中の (6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン (0.73 g、0.28 mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (0.042 g、0.28 mmol) 及び DIPEA (0.15 mL、0.84 mmol) の混合物を、還流しながら6時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1~6% MeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.071 g、67%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.50 – 6.47 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.49 (dd, J = 8.0, 26.1 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 8.0, 23.1 Hz, 2H), 4.68 – 4.68 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.02 – 0.96 (m, 2H), 0.71 – 0.65 (m, 2H)。

【0 3 2 5】

(6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成

【化 1 2 8】



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。1,4-ジオキサン (350 mL) 中の 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)、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) 及び DIPEA (9.2 mL、53 mmol) の溶液を、100°Cで16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮することにより体積を半分に減らした。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。残留物を、シクロヘキサン中の0~100% EtOAcの濃度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、表題化合物を得た (7.2 g、52%)。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)。

【0326】

(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。EtOH (25 mL) 中の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 (1.0 g、2.5 mmol) 及びヒドラジン-水和物 (0.79 mL、13 mmol) の混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、Celite (登録商標) に通して濾過した。残留物を3:1 DCM/MeOHの混合物に溶解し、SCXカートリッジに充填し、これを同じ溶媒混合物で洗浄し、MeOH中の3:1 DCM/7N NH₃の混合物で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物 (700 mg、定量的) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 266.2, 268.2。

10

【0327】

((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)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DCM (20 mL) 中の(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 (700 mg、2.6 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.73 mL、3.2 mmol) 及びEt₃N (0.55 mL、4.0 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCM (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、100 mL) で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の0~100% EtOAcの濃度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、表題化合物を得た (760 mg、79%)。ESI-MS (M+H)⁺: 366.3, 368.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.46 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.53 - 1.52 (m, 9H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H)。

20

【0328】

((6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の1-メチルピペラジン (0.35 mL、3.1 mmol)、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 (760 mg、2.1 mmol)、Xantphos (240 mg、0.42 mmol) 及びCs₂CO₃ (1400 mg、4.2 mmol) の混合物を、N₂で5分間脱気した。Pd(OAc)₂ (190 mg、0.21 mmol) を加え、反応混合物を100℃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、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中のMeOH中の0~20% 7N NH₃の濃度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、表題化合物を得た (560 mg、70%)。ESI-MS (M+H)⁺: 386.5, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.20 - 6.19 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.61 (m, 2H)。

30

40

【0329】

(6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンの合成。DCM (15 mL) 中の((6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (560 mg、1.5 mmol) 及びTFA (2.2 mL、29 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、SCXカートリッジに充填し、これをDCM中の25% MeOHで洗

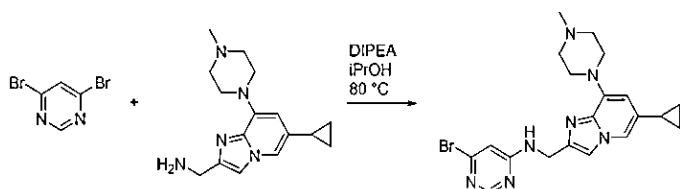
50

浄し、DCM中のMeOH中の25% 7N NH₃で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物(400mg、96%)を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 286.4, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.29 – 7.28 (m, 1H), 6.19 (d, J=1.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.53 (s, 4H), 2.72 – 2.66 (m, 4H), 2.39 – 2.38 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0330】

6-ブromo-N-((6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-アミンの合成【化129】

10



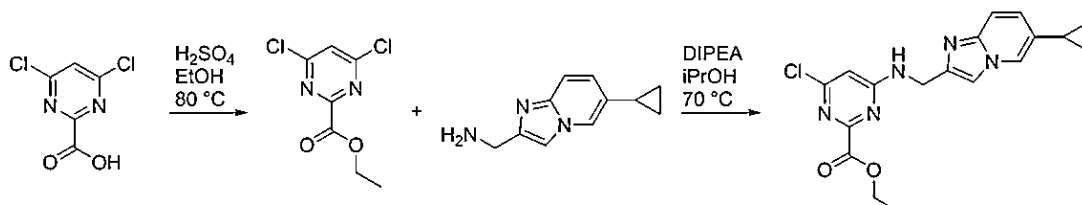
iPrOH (5.0 mL) 中の4,6-ジブromopyリミジン(0.18 g、0.74 mmol)、(6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(0.20 g、0.70 mmol)及びDIPEA(0.24 mL、1.4 mmol)の混合物を、80 °Cで4時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0~20% NH₃/MeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(0.095 g、31%)を取得し、これを次のステップで直接使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 442.3。

20

【0331】

4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成【化130】

30



40

4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成。EtOH (8.0 mL) 中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸(0.30 g、1.6 mmol)及びH₂SO₄(0.008 mL、0.16 mmol)の混合物を、80 °Cで18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をDCMに再溶解し、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.27 g、78%)を無色の油状物として取得し、これを次のステップで直接使用した。

【0332】

4-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成。iPrOH (10 mL) 中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸エチル(0.17 g、0.77 mmol)

50

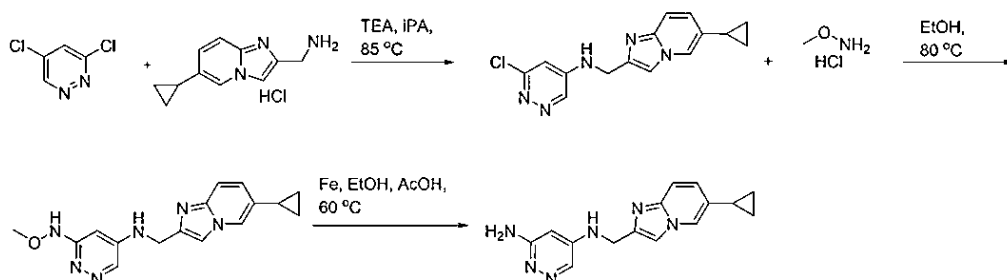
ol)、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン(0.12g、0.64mmol)及びDIPEA(0.28mL、1.6mmol)の混合物を、70℃で1時間攪拌した。混合物をDCM(100mL)で希釈し、水(30mL)で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc中の0~100%DCMで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.20g、85%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 372, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.45 – 1.40 (m, 3H), 1.02 – 0.97 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。1個の交換可能なプロトンは観察されなかった。

10

【0333】

N⁵-(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)ピリダジン-3,5-ジアミンの合成

【化131】



20

6-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)ピリダジン-4-アミンの合成。3,5-ジクロロピリダジン(240mg、1.61mmol)を、iPA(3mL)中の(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(300mg、1.34mmol)及びTEA(0.56mL、4.02mmol)の懸濁液に加え、得られた混合物を85℃に18時間加熱した。混合物を水で希釈し、濾過し、固体を乾燥させて、表題化合物(265mg、66%)を茶色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 300.0/302.0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 – 8.61 (m, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 4.46 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

30

40

【0334】

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)-6-(メトキシアミノ)ピリダジン-4-アミンの合成。O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.09g、13.0mmol)を、EtOH(14mL)中の6-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)ピリダジン-4-アミン(260mg、0.867mmol)の溶液に加え、80℃で18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、DCMに溶解し、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄した。有機相を真空中で濃縮して、表題化合物(263mg、53%)を褐色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 311.2。

【0335】

50

N⁵ - ((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)
 ピリダジン - 3 , 5 - ジアミンの合成。鉄粉 (2 1 5 m g 、 3 . 8 5 m m o l) を、E t
 O H (1 2 m L) 中の 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) - 6 - (メトキシアミノ) ピリダジン - 4 - アミン (2 4 0 m g 、 0 .
 7 7 1 m m o l) 及び A c O H (2 0 % 水溶液、1 . 8 m L) の混合物に加え、混合物を
 6 0 ° C で 1 8 時間加熱した。追加量の鉄粉 (2 1 5 m g 、 3 . 8 5 m m o l) を加え、加
 熱をさらに 4 時間続けた。混合物を C e l l i t e (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮し
 した。D C M 中の 0 ~ 1 0 % 7 N N H ₃ / M e O H の濃度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る精製により、表題化合物を得た (9 1 m g 、 4 5 %) 。 E
 S I - M S (M + H) ⁺ : 2 8 1 . 2 , ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ
 8 . 3 4 - 8 . 3 1 (m , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) ,
 7 . 6 7 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 8 (m , 1 H) , 7 . 0
 7 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (q , J = 3 . 6 H z , 1 H) ,
 5 . 7 8 (s , 2 H) , 5 . 7 3 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 5 -
 4 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 9 3 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 0 . 9 6 - 0 . 8
 9 (m , 2 H) , 0 . 7 1 - 0 . 6 4 (m , 2 H) 。

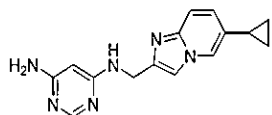
10

【 0 3 3 6 】

N⁴ - ((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 - 4 , 6 - ジアミンの合成

20

【 化 1 3 2 】



N⁵ - ((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)
 ピリダジン - 3 , 5 - ジアミンに使用した手順と同様の手順を使用して、カップリングパ
 ートナーとして 4 , 6 - ジクロロピリミジン及び (6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2
 - a] ピリジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩を使用して、表題化合物 (3 2 m g 、 6
 3 %) を調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ 8 . 3 5 - 8 . 3
 2 (m , 1 H) , 7 . 9 4 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 0 (m
 , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 7 (m , 1 H
) , 7 . 0 0 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 6 . 1 6 - 6 . 1 0 (m , 2 H
) , 5 . 4 9 - 5 . 4 5 (m , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 4 (m , 2 H) , 1
 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 0 . 9 8 - 0 . 9 1 (m , 2 H) , 0 . 7 0
 - 0 . 6 9 (m , 2 H) 。

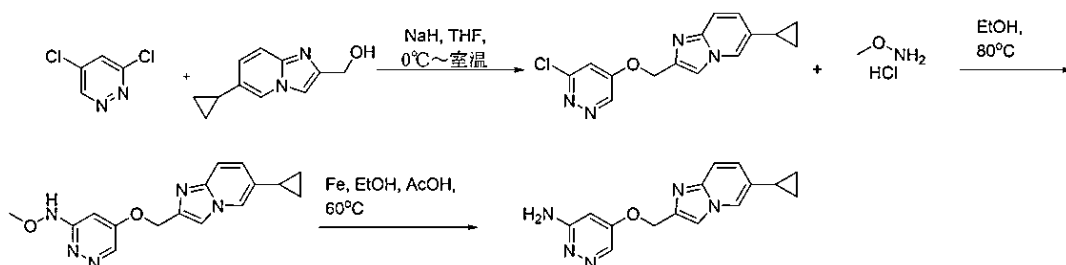
30

【 0 3 3 7 】

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)
 ピリダジン - 3 - アミンの合成

40

【 化 1 3 3 】



2 - (((6 - クロロピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 6 - シクロプロピル

50

イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。水素化ナトリウム（鉱油中で60%、145 mg、3.61 mmol）を、DMF（8 mL）中で（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（400 mg、2.13 mmol）の冷却溶液に0℃で加え、2時間撹拌した。DMF（1 mL）中の3, 5-ジクロロピリダジン（380 mg、2.55 mmol）の溶液を加え、混合物を室温まで温め、18時間撹拌した。混合物を水（40 mL）で希釈し、DCM（200 mL）で抽出し、有機相を相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。DCM中0~100% EtOAcの濃度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る精製により、表題化合物を得た（290 mg、45%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.91（d, J=2.5 Hz, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.57（s, 1H）, 7.49（d, J=9.3 Hz, 1H）, 7.18（d, J=2.5 Hz, 1H）, 7.00（dd, J=1.5, 9.3 Hz, 1H）, 5.34（s, 2H）, 1.94 - 1.86（m, 1H）, 1.02 - 0.95（m, 2H）, 0.72 - 0.65（m, 2H）。

10

【0338】

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）ピリダジン-3-イル）-O-メチルヒドロキシルアミンの合成。O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（833 mg、9.98 mmol）を、EtOH中の2-（（6-クロロピリダジン-4-イル）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（200 mg、0.665 mmol）の溶液に加え、85℃で18時間加熱した。混合物をDCM（100 mL）で希釈し、NaHCO₃（飽和水溶液50 mL）で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。DCM中の0~10% MeOHの濃度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る精製により、表題化合物を得た（110 mg、53%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.31（s, 1H）, 7.89 - 7.87（m, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.47（d, J=9.3 Hz, 1H）, 7.15（s, 1H）, 6.99 - 6.94（m, 1H）, 5.94 - 5.90（m, 1H）, 5.08（s, 2H）, 3.80 - 3.79（m, 3H）, 1.94 - 1.85（m, 1H）, 1.01 - 0.94（m, 2H）, 0.71 - 0.65（m, 2H）。

20

【0339】

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）ピリダジン-3-アミンの合成。鉄粉（215 mg、3.85 mmol）を、EtOH（12 mL）中の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）ピリダジン-3-イル）-O-メチルヒドロキシルアミン（240 mg、0.771 mmol）及びAcOH（20%水溶液、1.8 mL）の混合物に加え、混合物を60℃で18時間加熱した。追加量の鉄粉（215 mg、3.85 mmol）を加え、加熱をさらに4時間続けた。混合物をCelite（登録商標）で濾過し、真空中で濃縮した。DCM中の0~10% 7N NH₃/MeOHの濃度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る精製により、表題化合物を得た（91 mg、45%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.24（s, 1H）, 8.22（d, J=2.6 Hz, 1H）, 7.88 - 7.87（m, 1H）, 7.47 - 7.44（m, 1H）, 7.17 - 7.13（m, 1H）, 6.55 - 6.54（m, 1H）, 5.29 - 5.28（m, 2H）, 2.02 - 1.94（m, 1H）, 1.04 - 0.98（m, 2H）, 0.78 - 0.73（m, 2H）。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

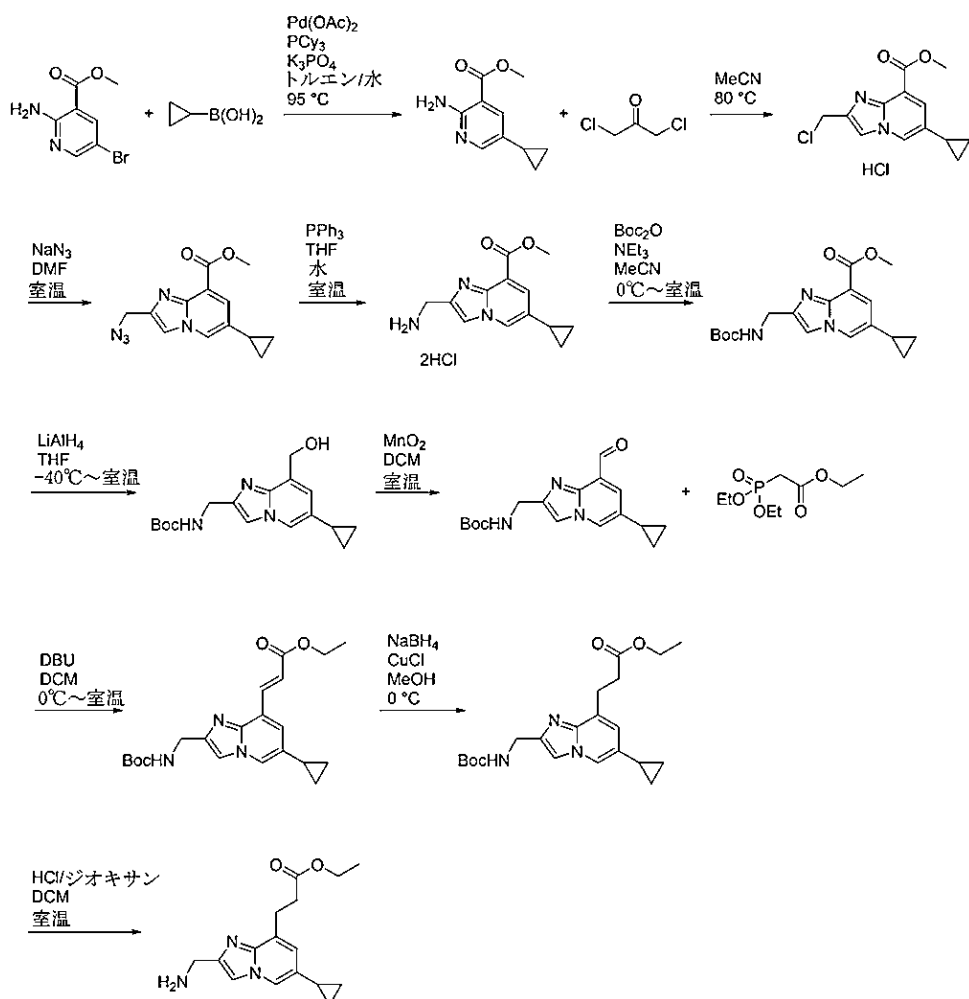
40

【0340】

3-（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）プロパン酸エチルの合成

50

【化 1 3 4】



10

20

30

2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸メチルの合成。トルエン (220 mL) 及び水 (22 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモニコチン酸メチル (10 g、43 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (9.3 g、110 mmol)、 PCy_3 (1.2 g、4.3 mmol)、及び K_3PO_4 (32 g、150 mmol) の混合物を窒素で脱気し、次いで Pd(OAc)_2 (490 mg、2.2 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、 95°C で 18 時間攪拌した。反応物を冷却し、次いで、水 (100 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈した。混合物を分離し、ブライン (飽和水溶液、100 mL) を水層に添加し、これをさらに EtOAc ($2 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を Celite (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、 DCM 中の 0~10% MeOH の濃度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、表題化合物を淡緑色の固体として得た (3.4 g、41%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 193.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.87–1.80 (m, 1H), 0.88–0.83 (m, 2H), 0.59–0.55 (m, 2H)。

40

【0341】

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-カルボン酸メチル塩酸塩の合成。 MeCN (44 mL) 中の 2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸メチル (2.5 g、13 mmol) 及び 1,3-ジクロロアセトン (2.5 g、20 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で 18 時間還流しながら攪拌した。混合物

50

を冷却し、沈殿物を濾過により回収し、Et₂Oで洗浄して、表題化合物（3.4 g、88%）をクリーム色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.97（d，J=1.4 Hz，1H），8.37（s，1H），8.24（s，1H），5.08（s，2H），4.02（s，3H），2.24 – 2.15（m，1H），1.12 – 1.06（m，2H），0.88 – 0.82（m，2H）。

【0342】

2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸メチルの合成。アジ化ナトリウム（1.1 g、17 mmol）を、DMF（25 mL）中の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-カルボン酸メチル塩酸塩（3.4 g、11 mmol）及びNEt₃（2.6 g、26 mmol）の混合物に加えた。混合物を、窒素雰囲気下、室温で72時間攪拌した。混合物をEtOAc（330 mL）に注ぎ、水（330 mL）、ブライン（飽和水溶液、330 mL）、水（330 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（2.7 g、77%）を褐色の油状物として得た。ESI-MS（M+H）⁺：272.2，¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.62（dd，J=0.6，1.8 Hz，1H），7.96（m，1H），7.64（d，J=1.9 Hz，1H），4.55（s，2H），3.89（s，3H），2.06 – 1.99（m，1H），0.99 – 0.93（m，2H），0.75 – 0.70（m，2H）。

10

20

【0343】

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-カルボン酸メチル二塩酸塩の合成。THF（45 mL）及び水（5.0 mL）中の2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸メチル（2.7 g、10 mmol）及びトリフェニルホスフィン（5.3、20 mmol）の混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いでDCMに溶解し、HCl（1，4-ジオキサン中で4.0 M）で処理した。沈殿物を濾過により回収し、Et₂Oで洗浄して、表題化合物（2.4 g、76%）をクリーム色の固体として得た。ESI-MS（M+H）⁺：246.2，¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.98（s，1H），8.62（br s，3H），8.25（s，1H），8.12（s，1H），4.36（s，2H），4.00（s，3H），2.18 – 2.14（m，1H），1.10 – 1.04（m，2H），0.86 – 0.82（m，2H）。

30

【0344】

2-（（tert-ブトキシカルボニル）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-カルボン酸メチルの合成。二炭酸ジ-tert-ブチル（1.7 g、7.6 mmol）を、MeCN（25 mL）中の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-カルボン酸メチル二塩酸塩（2.4 g、7.6 mmol）、NEt₃（5.3 mL、38 mmol）の混合物に0℃で加えた。混合物を室温に温め、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。混合物を、NaHCO₃（飽和水溶液、50 mL）及び水（50 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MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色のガム状物として得た（2.2 g、82%）。ESI-MS（M+H）⁺：346.2，¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.59（s，1H），7.70（s，1H），7.36 – 7.34（m，1H），4.23（d，J=5.6 Hz，2H），3.88（s，3H），2.04 – 1.95（m，1H），1.40（s，9H），0.98 – 0.91（m，2H），0.73 – 0.67（m，2H）、交換可能なNHは観察されなかった。

40

【0345】

（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン

50

－２－イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。LiAlH₄ (THF中で1.0M、6.3mL、6.3mmol)を、THF (41mL)中の2-((tert-ブトキシカルボニル)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－カルボン酸メチル(2.2g、6.3mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、－40℃で滴下した。混合物を－40℃で30分間攪拌し、次いで0℃に温め、30分間攪拌し、次いで室温まで温め、30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、さらにLiAlH₄ (THF中で1.0M、3.2mL、3.2mmol)を加えた。混合物を室温に温め、45分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水(1.5mL)及びNaOH(20%水溶液、0.35mL)を加えた。混合物を室温に温め、15分間攪拌した。Et₂O(10mL)を加え、混合物をTHFを用いてCelite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物をTHF(21mL)に再溶解し、窒素雰囲気下で－40℃に冷却した。LiAlH₄ (THF中で1.0M、2.8mL、2.8mmol)を滴下し、混合物を－40℃で1.5時間攪拌した。さらにLiAlH₄ (THF中で1.0M、2.8mL、2.8mmol)を加え、混合物を－40℃でさらに30分間攪拌した。混合物を室温に温め、2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水(0.21mL)、NaOH(20%水溶液、0.16mL)及び水(0.66mL)をゆっくり加えた。混合物を室温に温め、15分間攪拌した。MgSO₄を添加し、混合物をTHFを用いて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(1.5g、75%)を黄色のガム状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 318.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 5.30 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.19 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

10

20

【0346】

((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DCM(15mL)中の((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg、1.3mmol)の溶液に、MnO₂(1.1g、13mmol)を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、室温で2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DCM、次いでTHF(×3)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、表題化合物(210mg、32%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 316.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.27 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.77 – 0.71 (m, 2H)。

30

【0347】

(E)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)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)アクリル酸エチルの合成。DBU(85μL、0.57mmol)を、DCM(10mL)中の((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(180mg、0.57mmol)及びホスホノ酢酸トリエチル(140mg、0.628mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃でゆっくりと加えた。混合物を室温で72時間攪拌した。混合物を、水(20mL)及びブライン(飽和水溶液、30mL)で希釈し、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を相分離器に通し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中のMeOH中の1~5%NH₃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(270mg、定量的)を黄

40

50

色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。
ESI-MS (M+H)⁺: 386.3。

【0348】

3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)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)プロパン酸エチルの合成。NaBH₄ (240mg、6.2mmol)を、MeOH(10mL)中の(E)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)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)アクリル酸エチル(240mg、0.62mmol)及びCuCl(62mg、0.62mmol)の混合物に、窒素雰囲気下、0℃で3回に分けて添加した。混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、5.0mL)、水(50mL)及びNaHCO₃(飽和水溶液、45mL)で希釈し、EtOAc(3×75mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(280mg、定量的)を黄色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 388.3。

10

【0349】

3-(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)プロパン酸エチルの合成。HCl(1,4-ジオキサン中で4.0M、0.9mL、3.6mmol)を、DCM(2mL)中の3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)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)プロパン酸エチル(280mg、0.72mmol)の溶液に加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、次いで真空中で濃縮して、表題化合物(250mg、定量的)を黄色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 288.3。

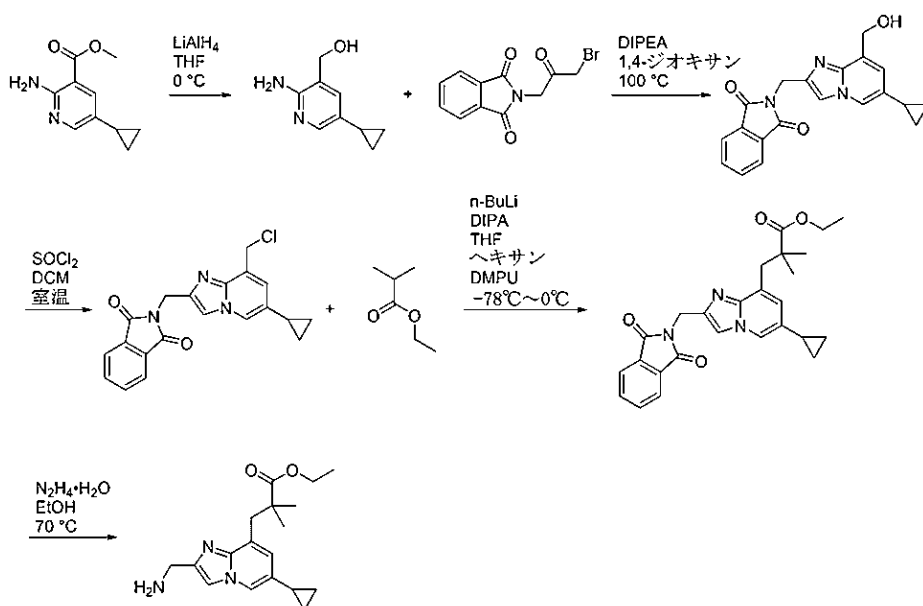
20

【0350】

3-(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)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成

【化135】

30



40

(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタノールの合成。0℃に冷却したTHF(130mL)中の2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸メチル(7.6g、40mmol)にLiAlH₄(THF中で2M、20mL、40mmol)を加え、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。この後、水(1.5mL)を加え、続いてN

50

aOH (20%水溶液、1.2 mL)、水 (4.5 mL)、Et₂O (200 mL) 及び EtOAc (150 mL) を加えた。次いで、混合物を室温まで温めた。15 分後、MgSO₄ を添加し、混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の MeOH 中の 0~15% 7N NH₃ の濃度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 (3.7 g、56%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 165.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.12 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 0.86 - 0.81 (m, 2H), 0.56 - 0.51 (m, 2H)。

10

【0351】

2-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)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。1,4-ジオキサン (20 mL) 中の 2-(3-ブromo-2-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (1.6 g、5.8 mmol)、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタノール (0.95 g、5.8 mmol) 及び DIPEA (1.0 mL、5.8 mmol) の混合物を、100℃で16時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~10% MeOH の濃度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、表題化合物を得た (2.0 g、99%)。ESI-MS (M+H)⁺: 348.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 5.29 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H)。

20

【0352】

2-((8-(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-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成。SOCl₂ (0.15 mL、2.0 mmol) を、DCM (5.0 mL) 中の 2-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)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 (0.20 g、0.58 mmol) の溶液に加え、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た。残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液、25 mL) で洗浄し、DCM (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (190 mg、92%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 - 8.26 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)。

30

40

【0353】

3-(6-シクロプロピル-2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成。n-BuLi (ヘキサン中で2.5 M、1.7 mL、4.3 mmol) を、THF (18 mL) 中のジイソプロピルアミン (0.69 mL、4.9 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、-78℃で加えた。溶液を-78℃で30分間攪拌し、次いでイソ酪酸エチル (0.57 mL、4.3 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を-78℃で4時間攪拌した。次いで、THF (6.0 mL) 及び DMPU (6.0 mL) 中の 2-((8-(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-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン (1.2 g、3.3 mmol) の溶液を45分

50

かけてゆっくりと加え、反応混合物を -78°C で90分間攪拌した。次いで、反応混合物を 0°C まで温め、 NH_4Cl （飽和水溶液、 10 mL ）を加え、次いで反応物を室温まで温めた。混合物を水（ 100 mL ）で希釈し、 EtOAc （ $3 \times 100\text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の $0 \sim 80\%$ EtOAc の濃度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、表題化合物を黄色の油状物として得た（ 0.18 g 、 12% ）。 ESI-MS （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^{+}$: 446.3 , $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , DMSO ） δ $8.19 - 8.16$ （ m , 1 H ）, $7.99 - 7.89$ （ m , 4 H ）, 7.72 （ s , 1 H ）, 6.67 （ s , 1 H ）, 4.91 （ s , 2 H ）, $4.07 - 4.00$ （ m , 2 H ）, 3.10 （ s , 2 H ）, $1.98 - 1.87$ （ m , 1 H ）, $1.16 - 1.11$ （ m , 9 H ）, $1.00 - 0.91$ （ m , 2 H ）, $0.67 - 0.60$ （ m , 2 H ）。

10

【0354】

3-（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）-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成。 EtOH （ 4.0 mL ）中の3-（6-シクロプロピル-2-（（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）-2,2-ジメチルプロパン酸エチル（ 180 mg 、 0.39 mmol ）及びヒドラジン-水和物（ $49\text{ }\mu\text{L}$ 、 0.79 mmol ）の混合物を、 70°C で24時間攪拌した。混合物を冷却し、 SCX カートリッジに充填し、 DCM 中の 50% MeOH で洗浄し、 DCM 中の MeOH 中の 50% 7 N NH_3 で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物（ 110 mg 、 89% ）を黄色の油状物として得た。 ESI-MS （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^{+}$: 316.3 , $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , DMSO ） δ 8.24 （ s , 1 H ）, 7.66 （ s , 1 H ）, 6.64 （ s , 1 H ）, 4.08 （ q , $J=7.1\text{ Hz}$, 2 H ）, 3.83 （ s , 2 H ）, 3.22 （ s , 2 H ）, 3.17 （ s , 2 H ）, $1.97 - 1.88$ （ m , 1 H ）, $1.22 - 1.17$ （ m , 9 H ）, $1.00 - 0.92$ （ m , 2 H ）, $0.68 - 0.63$ （ m , 2 H ）。

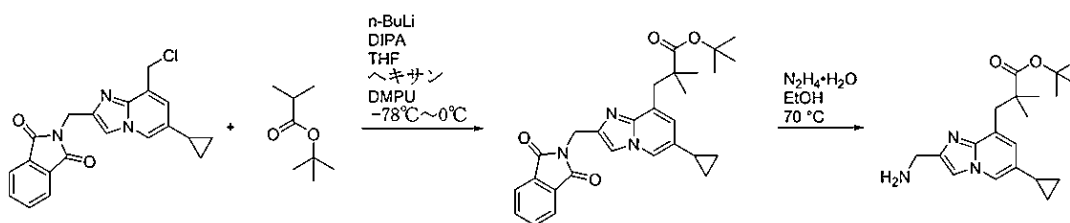
20

【0355】

3-（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）-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルの合成

30

【化136】



3-（6-シクロプロピル-2-（（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルの合成。無水 THF （ 10 mL ）中のジイソプロピルアミン（ 0.41 mL 、 4.1 mmol ）の溶液を N_2 雰囲気下に置き、 -78°C に冷却し、次いで $n\text{-BuLi}$ （ヘキサン中で 2.5 M 、 1.3 mL 、 3.2 mmol ）をゆっくり加え、反応混合物を -78°C で30分間攪拌した。次いで、2-メチルプロパン酸tert-ブチル（ 0.59 mL 、 3.6 mmol ）を加え、得られた混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、無水 THF （ 5.0 mL ）及び DMPU （ 5.0 mL ）中の2-（（8-（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-2-イル）メチル）イソインドリン-1,3-ジオン（ 1.0 g 、 2.7 mmol ）の溶液を滴下し、反応混合物を -78°C で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで温め、 NH_4Cl （飽和水

40

50

溶液、10 mL)を加えた。混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の20~80% EtOAcの濃度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、表題化合物を取得し、これをEtOHから結晶化させることによってさらに精製して、表題化合物(0.085 g、7%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 474.4。

【0356】

3-(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)-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルの合成。エタノール(2 mL)中の3-(6-シクロプロピル-2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル(0.08 g、0.17 mmol)及びヒドラジン水和物(0.021 mL、0.34 mmol)の混合物を、70℃で24時間攪拌した。さらにヒドラジン水和物(0.042 mL、0.68 mmol)を加え、混合物を70℃でさらに3時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、次いでSCXカートリッジに充填した。カートリッジをDCM中の50% MeOHで洗浄し、DCM中のMeOH中の50% 7N NH₃で溶出した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物(110 mg、89%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 344.3。

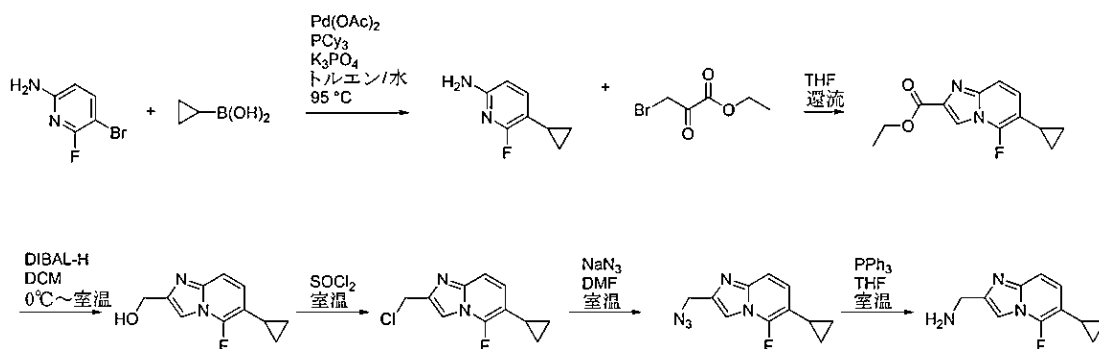
【0357】

(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)メタノールの合成。EtOH(14 mL)中の2-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)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(0.50 g、1.4 mmol)及びヒドラジン水和物(0.18 mL、2.9 mmol)の混合物を、70℃で18時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、SCXカートリッジに充填し、MeOHで洗浄した。生成物をMeOH中の7N NH₃で溶出して、表題化合物(0.25 g、80%)をオレンジ色のガム状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 218.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.95 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 0.93 (ddd, J=4.3, 6.3, 8.3 Hz, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。NH₂は観察されなかった。

【0358】

(6-シクロプロピル-5-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

【化137】



5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミンの合成。トルエン(60 mL)及び水(3 mL)中の5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミン(2.2 g、1

2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.5 g、29 mmol)、PCy₃ (350 mg、2.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (260 mg、1.2 mmol) 及び K₃PO₄ (8.6 g、40 mmol) を10分間脱気し、95℃で18時間攪拌した。反応物を冷却し、真空中で元の体積の半分まで濃縮した。混合物を水 (50 mL) 及び EtOAc (150 mL) で希釈し、室温で15分間攪拌した。次いで混合物を Celite (登録商標) に通して濾過し、分離した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、イソヘキサン中の10~30% EtOAc の濃度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、表題化合物を淡黄色の油状物として得た (1.5 g、86%)。ESI-MS (M+H)⁺: 153.0, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.27 – 6.23 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 2H), 0.62 – 0.55 (m, 2H)。

10

【0359】

6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。THF (45 mL) 中の5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミン (1.5 g、9.9 mmol) 及び3-ブromo-2-オキソプロパン酸エチル (1.3 mL、10 mmol) の混合物を、還流しながら24時間攪拌した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM (200 mL) と K₂CO₃ (飽和水溶液 100 mL) との間で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の1~5% MeOH の濃度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た。残留物を、イソヘキサン中の25~100% EtOAc の濃度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さらに精製して、表題化合物 (0.55 g、22%) を淡褐色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 249.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.47 – 1.42 (m, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 0.81 – 0.74 (m, 2H)。

20

【0360】

(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成。DIBAL-H (THF 中で1.0 M、4.4 mL、4.4 mmol) を THF (15 mL) 中の6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (550 mg、2.2 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で滴下した。追加の DIBAL-H (THF 中で1.0 M、0.5 mL、0.5 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をロッシェル塩溶液 (10% 水溶液、3 mL) で滴下処理し、室温で30分間攪拌し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の1~10% MeOH の濃度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、表題化合物を緑色のガム状物として得た (330 mg、71%)。ESI-MS (M+H)⁺: 207.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.56 (m, 1H), 7.31 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 4.85 – 4.84 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

40

【0361】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。SOCl₂ (0.32 mL、4.4 mmol) 中の(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (150 mg、0.73 mmol) の溶液を、室温で6時間攪拌した。次いで、反応混合物をトルエンと共沸させた (×2)。残留物を K₂CO₃ (希釈水溶液、2 mL) で洗浄し、DCM (1

50

0 mL) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (170 mg、定量的) を暗褐色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

【0362】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。DMF (1.0 mL) 中の 2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (160 mg、0.73 mmol) 及び NaN_3 (62 mg、0.95 mmol) の混合物を、室温で 18 時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL) で抽出した。有機物を水 (2×10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (130 mg、76%) を粘稠な褐色の油状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 232.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 6.89 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 2H)。

10

【0363】

(6-シクロプロピル-5-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。THF (5.0 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (130 mg、0.55 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (290 mg、1.1 mmol) の混合物を、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで残留物を DCM (10 mL) に溶解し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 5% MeOH ~ DCM 中の MeOH 中の 2% 7N NH_3 の濃度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 (87 mg、77%) を緑褐色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 206.1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.49 (m, 1H), 7.28 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 4.03 – 4.03 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

20

30

【0364】

N⁴-(8-((tert-ブチルジフェニルシリル)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-2-イル) メチル) ピリジン-2, 4-ジアミンの合成

【化138】



40

(2-((2-アミノピリジン-4-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) メタノールの合成。iPrOH (2.0 mL) 中の 4-フルオロピリジン-2-アミン (0.10 g、0.92 mmol)、(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) メタノール (0.20 g、0.92 mmol) 及び DIPEA (0.24 mL、1.4 mmol) を、マイクロ波中、130 °C で 2 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、DCM 中の MeOH 中の 10 ~ 50% NH_3 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 (0.14 g、51%) をオレンジ色のガム状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 310.2, ¹H NMR (400 MHz,

50

DMSO) δ 8.22 – 8.20 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 6.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J=2.1, 5.9$ Hz, 1H), 5.61 – 5.60 (m, 1H), 5.35 – 5.29 (m, 3H), 4.80 – 4.77 (m, 2H), 4.31 – 4.28 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

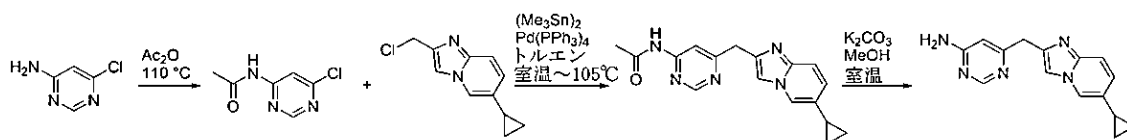
【0365】

N⁴ – ((8 – ((tert-ブチルジフェニルシリル)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 – 2 – イル)メチル)ピリジン – 2, 4 – ジアミンの合成。TBDPSCl (0.14 mL、0.54 mmol) を、DMF (3.0 mL) 中の (2 – ((2 – アミノピリジン – 4 – 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)メタノール (0.15 g、0.47 mmol) 及びイミダゾール (0.064 g、0.94 mmol) の混合物に加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。さらにTBDPSCl (0.14 mL、0.54 mmol) 及びイミダゾール (0.064 g、0.94 mmol) を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。水 (15 mL) 及びブライン (飽和水溶液、25 mL) を加え、混合物をEtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中のMeOH中の1 ~ 20% NH₃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 (0.15 g、57%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=1.7, 7.8$ Hz, 4H), 7.62 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 7H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.51 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J=2.0, 5.8$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.24 – 4.21 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.66 – 0.61 (m, 2H)。

【0366】

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)ピリミジン – 4 – アミンの合成

【化139】



N – (6 – クロロピリミジン – 4 – イル)アセトアミドの合成。6 – クロロピリミジン – 4 – アミン (5.0 g、39 mmol) をAc₂O (35 mL) 中で110℃にて6時間攪拌した。この混合物を冷却し、EtOAc (150 mL) で希釈した。混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) 及びブライン (飽和水溶液、100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の30 ~ 80% 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 (4.3 g、80%) を白色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)。

【0367】

N – (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)ピリミジン – 4 – イル)アセトアミドの合成。トルエン (12 mL) 中のN – (6 –

クロロピリミジン-4-イル) アセトアミド (0.40 g、2.3 mmol) 及びヘキサメチルジスズ (0.48 mL、2.3 mmol) の混合物を、N₂で脱気し、Pd (PPH₃)₄ (0.27 g、0.23 mmol) を加えた。混合物をN₂雰囲気下、100℃で18時間撹拌した。混合物を冷却し、トルエン (11 mL) 中の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 (0.48 g、2.3 mmol) の撹拌混合物に加えた。混合物をN₂で脱気し、N₂雰囲気下、105℃で18時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、DCM中のMeOH中の1~10% NH₃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 (0.043 g、6%) を黄色のガム状物として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 308.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 7.97 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.10-2.10 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

10

【0368】

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) ピリミジン-4-アミンの合成。MeOH (15 mL) 中のN-(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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (0.28 g、0.91 mmol) 及びK₂CO₃ (0.255 g、1.8 mmol) の混合物を、室温で18時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。水 (50 mL) を添加し、混合物をDCM中のMeOH (1:9、4×50 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 (0.17 g、69%) をオレンジ色のガム状物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 266.2。

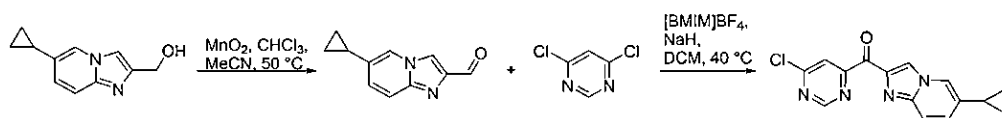
20

【0369】

(6-クロロピリミジン-4-イル) (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成

【化140】

30



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。クロロホルム (25 mL) 及びMeCN (25 mL) 中の(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) 及び酸化マンガ (IV) (9.2 g、110 mmol) の懸濁液を、50℃で1時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、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%) を取得し、これをさらに精製することなく使用した。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)。

40

【0370】

(6-クロロピリミジン-4-イル) (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成。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 (3.1 g、16.7 mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (1.9 g、13 mmol)、及び1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオ

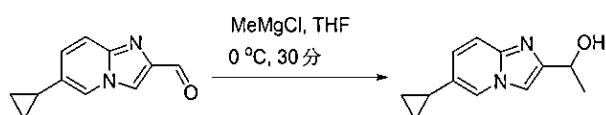
50

ロボレート（１．０ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を、 N_2 下でDCM（２００ｍＬ）に溶解した。水素化ナトリウム（鉱油中で６０％、０．６７ｇ、１７ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、得られた反応混合物を４０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、氷冷水（１００ｍＬ）及び飽和ブライン溶液（１００ｍＬ）に注いだ。溶液をDCM（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン→１００％EtOAcの濃度勾配で溶出）により精製した。粗表題化合物を、DCM中の１０％MeOH／ NH_3 のイソクラティック濃度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さらに精製して、表題化合物（９００ｍｇ、２３％）を取得し、これをさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ）： δ ppm ９．２０（１H，d， J = １．０ Hz），８．８７（１H，d， J = ０．９ Hz），８．２４（１H，d， J = １．０ Hz），７．９５（１H，ddd， J = ０．９，０．９，１．６ Hz），７．６１（１H，ddd， J = ０．９，１．０，９．５ Hz），７．０４（１H，dd， J = １．６，９．５ Hz），１．９６－１．８８（１H，m），１．０６－１．００（２H，m），０．７６－０．７１（２H，m）。【０３７１】

10

１－（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－２－イル）エタノールの合成
【化１４１】

20

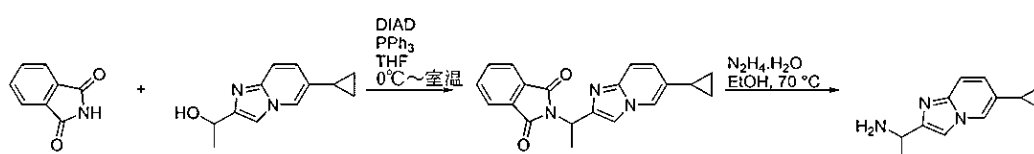


無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－２－カルバルデヒド（６）（１．２ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、MeMgBr（３M、３．２ｍＬ、９．６８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で３時間攪拌し、次いで、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをDCM中の１０％MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た（８３６ｍｇ、収率：６４％）。ESI-MS（ $M+H$ ） $^+$ ：２０３．０． ^1H NMR（４００ Hz，DMSO） δ ８．３１（t， J = １．２ Hz，１H），７．６２（s，１H），７．３５（d， J = ９．２ Hz，１H），６．９３（dd， J = １０．０，２．０ Hz，１H），５．１４（d， J = ４．８ Hz，１H），４．８４－４．７５（m，１H），１．９６－１．８６（m，１H），１．４０（d， J = ６．４ Hz，３H），０．９６－０．８８（m，２H），０．７０－０．６４（m，２H）。【０３７２】

30

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
【化１４２】

40



２－（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）イソインドリン－１，３－ジオンの合成。THF（２０ｍＬ）中の１－（６－シクロプロ

50

ロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) エタン-1-オール (140 mg、0.71 mmol)、フタルイミド (120 mg、0.78 mmol) 及び PPh_3 (280 mg、1.1 mmol) の混合物を 0°C に冷却し、DIAD (0.21 mL、1.1 mmol) を加えた。その後、反応混合物を 0°C で30分間、次いで室温で20時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) 及びブライン (飽和水溶液 50 mL) で洗浄した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1~10% MeOHの濃度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、表題化合物を黄色のガム状物として得た (290 mg、定量的)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 332.1。

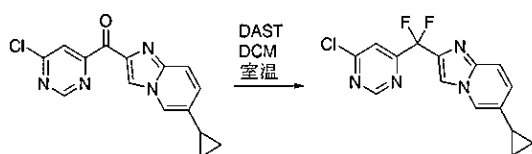
【0373】

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。MeOH (5.0 mL) 中の2-(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) イソインドリン-1, 3-ジオン (240 mg、0.71 mmol) 及びヒドラジン-水和物 (44 μL 、1.4 mmol) の混合物を、還流しながら6時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の1~10% MeOH、次いでDCM中のMeOH中の1~10% 7N NH_3 の濃度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、表題化合物を褐色のガム状物として得た (25 g、17%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 202.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 4.27 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H)。2つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0374】

2-((6-クロロピリミジン-4-イル) ジフルオロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成

【化143】



DCM (2.0 mL) 中の (6-クロロピリミジン-4-イル) (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノン (0.18 g、0.60 mmol) の溶液を、 N_2 で脱気した。DAST (0.20 mL、1.5 mmol) を、 N_2 雰囲気下、室温で攪拌溶液に滴下した。混合物を室温で4時間攪拌した。さらにDAST (0.20 mL、1.5 mmol) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を氷水 (20 mL) に滴下し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の5~95% 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、表題化合物を得た (0.10 g、52%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

【0375】

(6-クロロピリミジン-4-イル) (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成

10

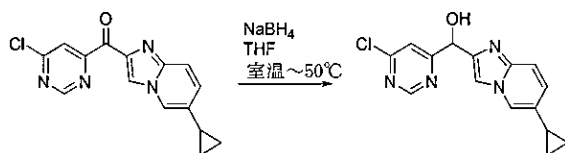
20

30

40

50

【化 1 4 4】

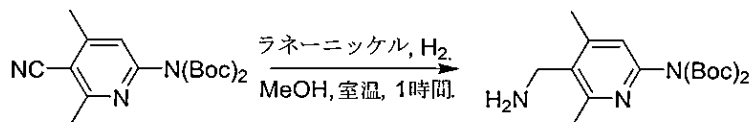
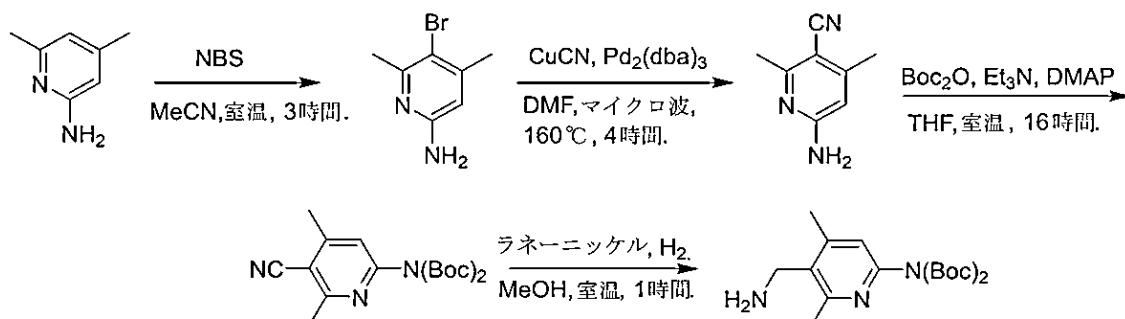


NaBH₄ (32 mL) を、THF (10 mL) 中の (6-クロロピリミジン-4-イル) (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メタノン (0.10 g、0.34 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、10 分間かけて少しずつ加えた。混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。混合物を冷却し、水 (5.0 mL) を加えた。混合物を DCM (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を相分離器に通し、真空中で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中の 0~30% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (0.033 g、32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 301.0。

【0376】

(5-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成

【化 1 4 5】



5-ブロモ-4,6-ジメチルピリジン-2-アミンの合成。CH₃CN (100 mL) 中の 4,6-ジメチルピリジン-2-アミン (5.0 g、41 mmol) の溶液に、CH₃CN (50 mL) 中の NBS (7.3 g、41 mmol) の溶液を室温で加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。水 (200 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、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 5/1) により精製して、5-ブロモ-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン (7.0 g、収率: 85%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 201.2。

【0377】

6-アミノ-2,4-ジメチルニコチノニトリルの合成。DMF (20 mL) 中の 5-ブロモ-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン (2.0 g、10 mmol)、CuCN (1.8 g、20 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (458 mg、0.5 mmol) の混合物を、密閉チューブ内で攪拌した。N₂ で 1 分間脱気した後、反応物に 160℃ で 4 時間、マイクロ波照射した。反応混合物を室温に冷却した後、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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、それをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 5/1) により精製して、6-アミノ-2,4-ジメチルニコチノニトリル (1.1 g、収率: 75%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 148.2。

【0378】

(tert-ブトキシカルボニル) (5-シアノ-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成。THF (30 mL) 中の6-アミノ-2, 4-ジメチルニコチノニトリル (1.1 g、7.5 mmol)、Boc₂O (4.9 g、22.5 mmol)、DMAP (92 mg、0.75 mmol) 及び Et₃N (3.0 g、30 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 10/1) で精製して、(tert-ブトキシカルボニル) (5-シアノ-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.2 g、収率: 85%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 348.2。

10

【0379】

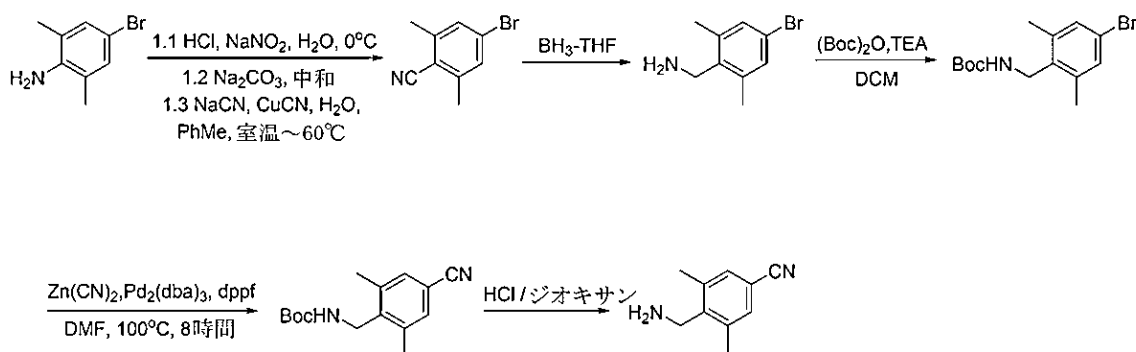
(5-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成。MeOH (20 mL) 中の (tert-ブトキシカルボニル) (5-シアノ-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.2 g mg、6.3 mmol) の溶液にラネーニッケルを加えた。反応混合物をH₂下、室温で1時間攪拌した後、混合物をCelite (登録商標) に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH (10/1、100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、(5-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.7 g、収率: 77%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 352.2。

20

【0380】

4-(アミノメチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリルの合成。

【化146】



30

4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾニトリルの合成。HCl (2 M水溶液、50 mL) 中の4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニルアミン (4.92 g、24.6 mmol) の懸濁溶液に、水 (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム溶液 (1.7 g、25 mmol) を0°Cで加え、反応混合物を0°Cで45分間攪拌した。反応物を固体Na₂CO₃で0°Cにて中和した後、得られた溶液を、トルエン/水 (50 mL/10 mL) 中のシアン化ナトリウム (3.8 g、78 mmol) 及びシアン化銅 (2.7 g、30 mmol) の溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌し、次いで60°Cまでゆっくりと温め、さらに2.5時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、水相をEtOAc (100 mL × 3) 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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/PE: 1/1) で精製して4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾニトリル (4.1 g、収率: 79%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 210.2。

40

50

【0381】

(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)メタンアミンの合成。THF (30 mL) 中の4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンゾニトリル (1.0 g、4.76 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M、10 mL、10 mmol) を0℃でゆっくり加え、混合物を室温で16時間攪拌した。MeOH (20 mL) を加え、混合物を1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)メタンアミン (500 mg、49%) をオレンジ色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 214.2。

【0382】

(4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DCM (20 mL) 中の(4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル)メタンアミン (500 mg、2.35 mmol) の溶液に、 Boc_2O (770 mg、3.52 mmol) 及び Et_3N (715 mg、7.05 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、水 (40 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で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、(4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル (700 mg、収率95%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 314.2。

【0383】

(4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DMF (20 mL) 中の(4-ブロモ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル (700 mg、2.2 mmol) の溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (516 mg、4.4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 mg、0.22 mmol) 及び dppf (244 mg、0.44 mmol) を加えた。混合物を、 N_2 下、100℃で8時間攪拌した。次いで、室温まで冷却し、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で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 3/1) により精製して、(4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル (350 mg、収率: 61%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 261.2。

【0384】

4-(アミノメチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリルの合成。1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の(4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチル (350 mg、1.35 mmol) の溶液に、HCl (2 mL、ジオキサン中で4 M) を加え、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、残留物を NaHCO_3 (飽和水溶液、20 mL) で中和し、DCM/MeOH (10/1、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、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをDCM/MeOH (10/1) を用いた分取TLCで精製して、生成物4-(アミノメチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリルを白色の固体として得た (150 mg、収率: 69%)。ESI-MS [M + H]⁺: 161.2。

【0385】

2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸の合成。

10

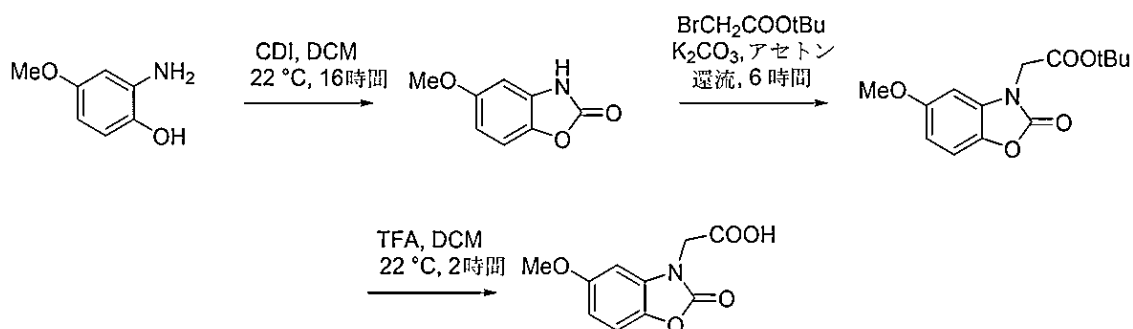
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンの合成。N, N-カルボニルジイミダゾール (1.61 g、9.88 mmol) を、無水ジクロロメタン (45 mL) 中の4-メトキシ-2-アミノフェノール (1.25 g、8.98 mmol) の懸濁液に室温に加えた。得られた溶液を一晩攪拌し、水 (20 mL) 及び塩酸 (2 M、20 mL) でクエンチした。層を分離し、有機層を塩酸 (2 M、20 mL) で再度洗浄した。合わせた水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濾液にシリカゲルを加え、溶媒を蒸発させた。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1 の濃度勾配を使用するカラムクロマトグラフィー (50 g のシリカゲル) により精製して、5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (1.18 g、80%) を淡いオレンジ色の固体として得た。LCMS [システム2、4.5分 緩衝化] $\text{RT} = 2.13$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ 166$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3SOCD_3 , ppm) δ 11.55 (s, 1H), 7.18 (d, J 9 Hz, 1H), 6.65 (d, J 2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J 2, 9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

20

【0386】

2-(5-メトキシ-2-オキサベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸tert-ブチルの合成。プロモ酢酸tert-ブチル (1.27 mL、8.57 mmol) を、アセトン (18 mL) 中の5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン (1.18 g、7.15 mmol) 及び炭酸カリウム (1.19 g、17.2 mmol) の懸濁液に加えた。この混合物を2.5時間、加熱還流した。さらに、プロモ酢酸tert-ブチル (1.27 mL、8.57 mmol) を加え、混合物をさらに2時間加熱した。さらに炭酸カリウム (1.19 g、17.2 mmol) を加え、混合物をさらに1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) と水 (100 mL) との間で分配し、水層を酢酸エチル (20 mL) で1回抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発させて、オレンジ色の油状物を得た。粗生成物を、ヘプタン：酢酸エチル = 8 : 2 ~ 7 : 3 の濃度勾配で溶出するシリカゲル (50 g) 上で精製して、2-(5-メトキシ-2-オキサベンゾ[d]オキサゾール)-3(2H)-イル)酢酸tert-ブチル (1.87 g、94%) を、淡桃色の固体として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化] $\text{RT} = 2.80$ 分; $[\text{M} - \text{Bu}^t + \text{H}]^+ 224$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.11 (d, J 9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J 9, 2 Hz, 1H), 6.44 (d, J 2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

30

40

【0387】

2-(5-メトキシ-2-オキサベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸の合成。トリフルオロ酢酸 (10 mL) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の2-(5-メトキシ-2-オキサベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸tert-ブチル (1.87 g、11.3 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を22 °Cで2時

50

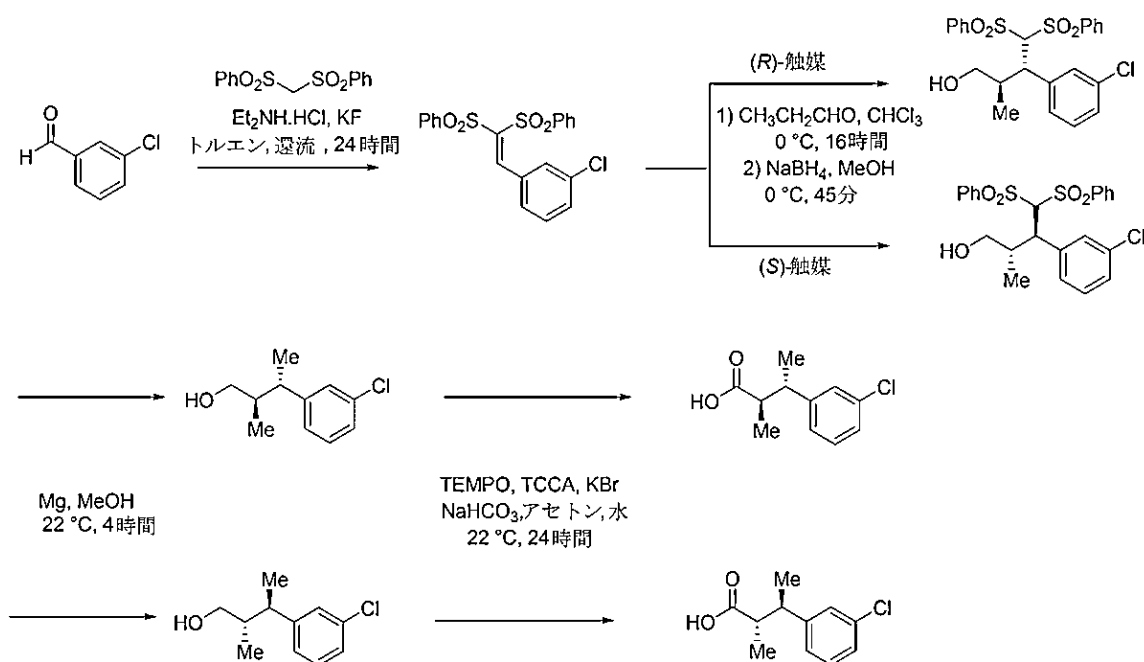
間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を、10カラム容量にわたるA:B=8:2~1:9(Aは水中の0.1% v/vギ酸であり、Bはアセトニトリル中の0.1% v/vギ酸である)の濃度勾配を使用する逆相クロマトグラフィー(Biotage SNAP ULTRA C₁₈、60gカートリッジ、50mL/分)により精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、濃縮して、2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸(1.10g、73%)を無色の固体として得た。UP-LC [方法A1] RT=2.42分; [M+H]⁺=224.1 H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃, ppm) δ 13.32 (s, 1H), 7.26 (d, J 9 Hz, 1H), 7.04 (d, J 2 Hz, 1H), 6.67 (dd, J 9, 2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

10

【0388】

(2R, 3S)-3-(3-クロロフェニル)-2-メチルブタン酸及び(2S, 3R)-3-(3-クロロフェニル)-2-メチルブタン酸の合成。

【化148】



20

30

(2-(3-クロロフェニル)-1,1-ビス(フェニルスルホニル)エタンの合成。無水トルエン中の3-クロロベンズアルデヒド(3.86mL、30.7mmol)、ビス(フェニルスルホニル)メタン(10.0g、33.7mmol)、塩化ジエチルアンモニウム(6.39g、58.3mmol)及びフッ化カリウム(270mg、4.60mmol)の混合物を、Dean Stark水分離器に接続したフラスコ内で窒素下にて加熱還流した。26時間後、混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を、水(50mL)とジクロロメタン(160mL)に分配した。水層をジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。その固体に、ジエチルエーテルとジクロロメタンの混合物(4:1、40mL)を加えた。得られた懸濁液を濾過し、固体をtert-ブチルエーテルメチル(30mL)で洗浄して、(2-(3-クロロフェニル)-1,1-ビス(フェニルスルホニル)エタン(5.86g、41%)を無色の固体として得た。黄色の母液を減圧下で濃縮し、ヘプタン:酢酸エチル=85:15~70:30の濃度勾配で溶出するシリカゲル(250g)フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物の第2のバッチを黄色の固体として得た(880mg、6%)。LC-MS [システム2、4

40

50

．5分 緩衝化] $R_T = 3.49$ 分; $[M + H]^+ 419$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.58 (s, 1H), 8.09–8.04 (m, 2H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 4H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.40–7.29 (m, 6H)。

【0389】

(2R, 3S)–3–(3–クロロフェニル)–2–メチル–4, 4–ビス(フェニルスルホニル)ブタン–1–オール¹の合成。無水クロロホルム(2.5 mL)中の(2–(3–クロロフェニル)–1, 1–ビス(フェニルスルホニル)エテン(1.09 g、2.29 mmol)及び(R)– α , α –ビス[3, 5–ビス(トリフルオロメチル)フェニル]–2–ピロリジンメタノールトリメチルシリルエーテル(137 mg、0.23 mmol)の懸濁液を0℃に冷却した。プロピオンアルデヒド(1.7 mL、22.9 mmol)を加え、反応混合物を0℃で一晩攪拌した。16時間後、粗混合物を他の2つのバッチ(2.29 mmolの出発物質から)と合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール(400 mL)で希釈し、得られた混合物を氷水浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(2.60 g、68.7 mmol)を15分かけて少しずつ加え(温度は10℃に上昇)、混合物を5～10℃で45分間攪拌した。塩酸(0.5 M、320 mL)を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル(500 mL)及びブライン(150 mL)を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(200 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粘着性の黄色の固体(4.8 g)を得た。粗生成物をジメチルスルホキシドに溶解し、2カラム容量の水：アセトニトリル=70：30、次いで12カラム容量にわたって70：30～25：75の水：アセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィー(Biotage Ultra C_{18} 120 gカートリッジ)により精製した(3回に分けて)。異性体の混合物を含むこれら3つの精製に由来する画分を合わせ、減圧下で濃縮し、2カラム容積の水：アセトニトリル=65：35、次いで12カラム容積にわたって65：35～30：70の水：アセトニトリルで溶出する逆相クロマトグラフィー(Biotage Ultra C_{18} 400 gカートリッジ)により再精製した。LCによる純度>99%のすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して、(2R, 3S)–3–(3–クロロフェニル)–2–メチル–4, 4–ビス(フェニルスルホニル)ブタン–1–オール(2.20 g、67%)を無色の固体として得た。LC–MS [システム2、4.5分 緩衝化]： $R_T = 3.35$ 分, $[M - H]^- = 477$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm)： δ 7.75–7.73 (m, 2H), 7.69–7.67 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.46–7.37 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J 4.8 Hz, 2H), 5.81 (d, J 1.8 Hz, 1H), 4.17–4.12 (m, 1H), 3.80 (dd, J 10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.65–3.56 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.20 (dd, J 7.0, 4.5 Hz, 1H), 0.74 (d, J 6.7 Hz, 3H)。

【0390】

(2R, 3S)–3–(3–クロロフェニル)–2–メチルブタン–1–オール²の合成。窒素を満たした乾燥フラスコ中で、削り屑状マグネシウム(2.78 g、24.31 mmol)及び触媒量のヨウ素(7 mg、0.03 mmol)を10分間攪拌した。昇華したヨウ素が観察されるまで、フラスコを穏やかに加熱した。次いで、フラスコを20℃の水浴に置き、メタノール(220 mL)中の(2R, 3S)–3–(3–クロロフェニル)–2–メチル–4, 4–ビス(フェニルスルホニル)ブタン–1–オール(2.23 g、4.65 mmol)の溶液を加えた。3時間後、反応混合物をDicaliteの短いパッドに通して濾過し、これをメタノール(50 mL)及びメチルtert–ブチルエーテル(100 mL)ですすいだ。飽和塩化アンモニウム水溶液(200 mL)及び塩酸(2 M、50 mL)を濾液に加え、メチルtert–ブチルエーテル(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液(150 mL)及びブライン(

200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン-1-オール (856 mg、92%) を黄色の油状物として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化]: RT = 3.05分、イオン化なし。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.23-7.16 (m, 3H), 7.06 (dt, J 7.3, 1.5 Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.28 (d, J 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, J 6.7 Hz, 3H)。

【0391】

(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸の合成。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (13 mL) を、アセトン (40 mL) 中の (2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン-1-オール (840 mg、4.23 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を0℃に冷却した。臭化カリウム (101 mg、0.85 mmol) 及びTEMPO (13.2 mg、0.08 mmol) を加えた。トリクロロイソシアヌル酸 (TCCA、1.97 g、8.46 mmol) を20分間かけて6回に分けて加えた。黄色の混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで22℃で一晩攪拌した。24時間後、2-プロパノール (3 mL) を加えた。数分後、白色の固体が沈殿した。固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮してアセトン除去した。残留物を、炭酸ナトリウム水溶液 (10% w/v、15 mL) 及び酢酸エチル (5 mL) で処理し、再度濾過して不溶性の白色固体を除去し、これを酢酸エチル (5 mL) 及び水 (5 mL) ですすいだ。濾液層を分離した。水層を酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、塩酸 (2 M、15 mL) で処理してpH 1とし、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸 (722 mg、80%) が無色の油状物として得られ、これを放置すると結晶化した。UP-LC [方法A1]: RT = 3.13分, $[\text{M} - \text{H}]^- = 211$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3 , ppm) δ 12.28 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.19 (d, J 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J 7.3 Hz, 3H)。

【0392】

(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸の合成。(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸と同様の方法によって、(2 - (3-クロロフェニル) - 1, 1-ビス(フェニルスルホニル)エテンと (S) - α , α -ビス [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] - 2-ピロリジンメタノールトリメチルシリルエーテルから、(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸 (590 mg、83%) を合成した。UP-LC [方法A1]: RT = 3.16分, $[\text{M} - \text{H}]^- = 211$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3 , ppm) δ 12.28 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.19 (d, J 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J 7.3 Hz, 3H)。

【0393】

2 - (3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル) 酢酸の合成。

10

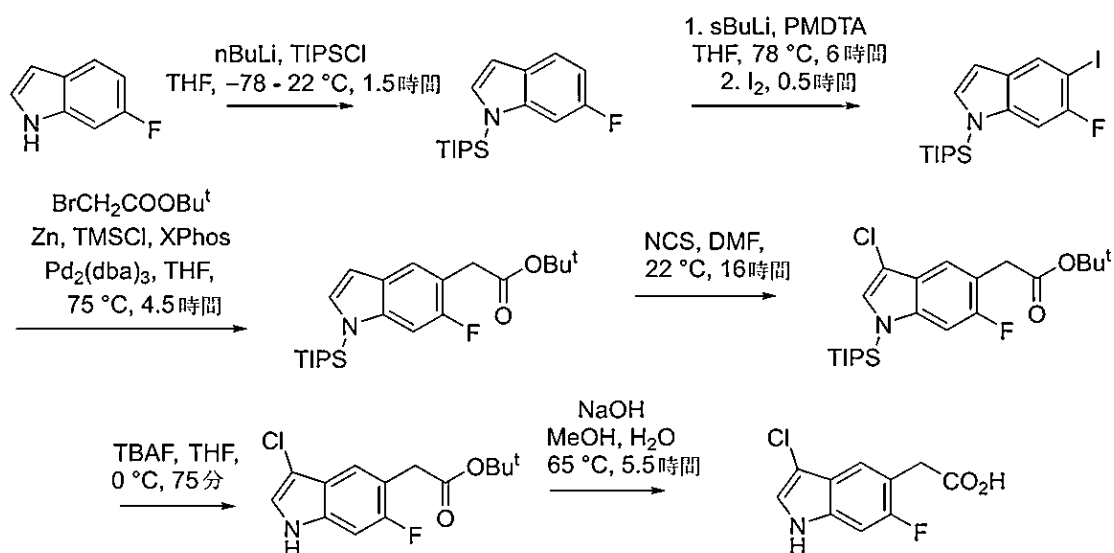
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドールの合成。6-フルオロインドール (4.54 g、33.6 mmol) を無水テトラヒドロフラン (75 mL) に溶解し、窒素下で -78°C に冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン中で2.5 M、23.0 mL、57.5 mmol) を15分間かけて滴下し、混合物を5分間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (15 mL) 中のトリイソプロピルシリルクロリド (8.20 mL、38.2 mmol) の溶液を5分間かけて添加した。混合物を -78°C で10分間攪拌し、次いで室温でさらに1.5時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、ジクロロメタン (1×100 mL、2×50 mL) で抽出した。抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して褐色の油状物を得た。油状物を、2カラム容量に対して水中の70%アセトニトリル、5カラム容量にわたって水中の70~95%アセトニトリル、最後に5カラム容量に対して水中の95%アセトニトリルの濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage Ultra C₁₈カートリッジ、120 g、25 μ) により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール (4.173 g、43%) を淡黄色の油状物として得た。LC-MS (システム2、8分 緩衝方式) ; RT = 4.53分, [M-H]⁻ 291. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.52 (dd, J 9.1, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J 3.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J 11.2, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (td, J 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J 3.0 Hz, 1H), 1.68 (7重項, J 7.3 Hz, 3H), 1.14 (d, J 7.3 Hz, 18H). ¹⁹F NMR (373 MHz, CDCl₃, ppm) δ -121.65 (dt, J 9.1, 5.8 Hz).

20

30

40

【0394】

6-フルオロ-5-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドールの合成。無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中の6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール (4.173 g、14.3 mmol) 及びN,N,N',N'',N''-ペンタメチルジエチレントリアミン (3.80 mL、18.2 mmol) を、窒素下で -78°C まで冷却した。sec-ブチルリチウムの溶液 (シクロヘキサン中で1.27 M、18.0 mL、22.9 mmol) を加え、混合物を -78°C で6時間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (12 mL) 中のヨウ素 (5.74 g、22.6 mmol) の溶液を加え、混合物を -78°C で30分間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (1×100 mL、2×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をチオ硫酸

50

ナトリウム水溶液（１０％、８０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して褐色の油状物を得た。油状物を、２カラム容量に対して水中の７０％アセトニトリル、１０カラム容量にわたって水中の７０～９５％アセトニトリル、最後に５カラム容量に対して水中の９５％アセトニトリルの濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー（*Biotage Ultra C₁₈*カートリッジ、１２０ｇ、２５ μ ）により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、６－フルオロ－５－ヨード－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール（４．６８ｇ、７８％）を淡褐色の油状物として得た。LC-MS（システム２、８分 緩衝化）；RT = ４．８８分， $[\text{M} - \text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3]^-$ ２６０． ^1H NMR（４００ MHz， CDCl_3 ，ppm） δ ７．９４（d，J ６．１ Hz，１H），７．２４（d，J １０．３ Hz，１H），７．２１（d，J ２．８ Hz，１H），６．５３（d，J ２．８ Hz，１H），１．６６（sept，J ７．３ Hz，３H），１．１３（d，J ７．３ Hz，１８H）． ^{19}F NMR（３７３ MHz， CDCl_3 ，ppm） δ -１０２．９０（dd，J １０．３，６．１ Hz）。

【０３９５】

２－（６－フルオロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール－５－イル）酢酸tert-ブチルの合成。亜鉛末（２．９７ｇ、４５．４mmol）を窒素下で無水テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に懸濁し、クロロトリメチルシラン（０．４５ｍＬ、３．６mmol）を加えた。混合物を６５℃で１５分間加熱し、次いで２０分間かけて５０℃に冷却した。プロモ酢酸tert-ブチル（４．１ｍＬ、２７．８mmol）を５分間かけて滴下し、混合物を５０℃で４０分間攪拌して（２－（tert-ブトキシ）－２－オキソエチル）臭化亜鉛（II）を生成した。次いで混合物を放冷し、固体を２０分間かけて沈降させた。別に、無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の６－フルオロ－５－ヨード－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール（４．４３ｇ、１０．６mmol）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'，４'，６'-トリイソプロピルビフェニル（１．１４７ｇ、２．４mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１．１３４ｇ、１．２０mmol）の混合物を、窒素下、室温で１０分間攪拌した。（２－（tert-ブトキシ）－２－オキソエチル）亜鉛（II）プロミドを含有する溶液の上清をシリンジで取り出し、インドールとパラジウム触媒の混合物に加えた。次いで、混合物を４．５時間加熱還流し、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）に注いだ。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃いオレンジ色の油状物（１０．２２ｇ）を得た。ジクロロメタン（８０ｍＬ）を使用して油状物をシリカゲル（３０ｇ）に吸着させ、２カラム容積に対してヘプタン中の０％酢酸エチル、１５カラム容積にわたってヘプタン中の０～５０％酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（*Silicycle SiliaSep*カートリッジ、２２０ｇ）により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮し、残留物を、２カラム容積に対して水中の７０％アセトニトリル、１０カラム容積に対して水中の７０～９５％アセトニトリル、最後に２カラム容積に対して水中の９５％アセトニトリルの濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー（*Biotage Ultra C₁₈*カートリッジ、１２０ｇ、２５ μ ）により再精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、２－（６－フルオロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール－５－イル）酢酸tert-ブチル（３．４１８ｇ、７９％）を淡黄色の油状物として得た。LCMS（システム２、８分 緩衝方式）；RT = ４．７１分， $[\text{M} + \text{H}]^+$ ４０６． ^1H NMR（４００ MHz， CDCl_3 ，ppm） δ ７．４２（d，J ８．０ Hz，１H），７．１８（d，J ３．２ Hz，１H），７．１８（d，J １１．６ Hz，１H），６．５４（d，J ３．２ Hz，１H），３．６４（s，２H），１．７２－１．６１（m，３H），１．４６（s，９H），１．１３（d，J ７．２ Hz，１８H）． ^{19}F NMR（３７３ MHz， CDCl_3 ，ppm） δ -１２４．８（m）。

【0396】

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチルの合成。無水N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中のN-クロロスクシンイミド(1.250 g、9.36 mmol)及び2-(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチル(3.418 g、8.43 mmol)と一緒に混合し、窒素下、室温で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、重硫酸ナトリウム水溶液(5%、150 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物を得た(3.44 g)。ジクロロメタン(50 mL)を使用して油状物をシリカゲル(9 g)に吸着させ、2カラム容積に対してヘプタン中の0%酢酸エチル、10カラム容積にわたってヘプタン中の0~20%酢酸エチル、最後に2カラム容積にわたってヘプタン中の20%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silicycle Siliasepカートリッジ、220 g)により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-(3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチル(2.561 g、69%)を黄色の油状物として得た。LC-MS (システム2、8分 緩衝方式); RT = 4.90分, [M + NH₄]⁺ 457/459. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.42 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J 11.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.69-1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.13 (d, J 7.2 Hz, 18H). ¹⁹F NMR (373 MHz, CDCl₃, ppm) δ -122.5 (m).

10

20

【0397】

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチルの合成。2-(3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチル(2.561 g、5.82 mmol)を窒素下で無水テトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、0℃に冷却した。これにフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液(THF中で1 M、12.0 mL、12.0 mmol)を5分間かけて添加し、混合物を75分間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、H₂O(2×150 mL)及びブライン(150 mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、淡いオレンジ色の油状物を得た(2.62 g)。ジクロロメタン(50 mL)を使用して油状物をシリカゲル(16 g)に吸着させ、2カラム容積に対してヘプタン中の0%酢酸エチル、10カラム容積にわたってヘプタン中の0~30%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silicycle Siliasepカートリッジ、120 g)により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチル(1.508 g、91%)を淡いピンク色の固体として得た。LC-MS (システム2、4.5分 緩衝化); RT = 3.52分, [M - H]⁻ 482/484. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.09 (br s, 1H), 7.44 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J 10.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J 1.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). ¹⁹F NMR (373 MHz, CDCl₃, ppm) δ -122.6 (m).

30

40

【0398】

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)酢酸の合成。メタノール(40 mL)及び水(4 mL)中の2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)酢酸tert-ブチル(1.508 g、5.31 mmol)及び水酸化ナトリウム(0.650 g、16.3 mmol)の混合物を窒素下、65℃で5.5時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、淡赤色の固体を得た。以前に調製した他

50

の2つの低純度のバッチ（それぞれ0.147 g及び0.048 g）も加えた。合わせた粗バッチを、1カラム容積に対して水中の20%アセトニトリル+0.1%ギ酸、及び15カラム容積にわたって水中の20~70%アセトニトリル+0.1%ギ酸の濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage Ultra C₁₈カートリッジ、60 g、25 µ）により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮し、残留物を、2カラム容積に対して水中の5%アセトニトリル+0.1%ギ酸、10カラム容積にわたって水中の5~30%アセトニトリル+0.1%ギ酸、最後に5カラム容積にわたって水中の30~70%アセトニトリル+0.1%ギ酸の濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー（Biotage Ultra C₁₈カートリッジ、60 g、25 µ）により再精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-（3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）酢酸（0.824 g、56%）を淡いピンク色の固体として得た。LC-MS（システム2、4.5分 緩衝化）；RT = 1.74分，[M - H - CO₂]⁻ 182/184. ¹H NMR（400 MHz，（CD₃）₂SO，ppm）δ 12.33（s，1H，経時的に重水素と交換），11.37（s，1H），7.49（d，J 2.4 Hz，1H），7.41（d，J 7.6 Hz，1H），7.20（d，J 10.8 Hz，1H），3.61（s，2H）。¹⁹F NMR（373 MHz，（CD₃）₂SO，ppm）δ -123.8（m）。

10

【0399】

2-（3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）酢酸の合成。

20

【化150】



2-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）酢酸tert-ブチルの合成。亜鉛末（1.244 g、19.00 mmol）を窒素下で無水テトラヒドロフラン（40 mL）に懸濁し、クロロトリメチルシラン（0.16 mL、1.3 mmol）を加えた。混合物を5分間加熱還流し、続いて1分間超音波処理し、次いで65 °Cでさらに5分間加熱した。プロモ酢酸tert-ブチル（1.87 mL、12.7 mmol）を10分間かけて滴下し、混合物を50 °Cで45分間攪拌して（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）臭化亜鉛（II）を生成した。次いで混合物を放冷し、過剰の亜鉛を30分間かけて沈降させた。別に、5-ブロモ-7-アザインドール（1.000 g、5.100 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（0.484 g、1.00 mmol）及び酢酸パラジウム（II）（0.057 g、0.30 mmol）の混合物を窒素下、室温で調製した。（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）臭化亜鉛（II）を含む溶液の上清を添加し、次いで混合物を3時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）に注ぎ、有機溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチル（100 mL）を加え、層を分離し、有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。ジクロロメタンを使用して固体をシリカゲルに吸着させ、ヘプタン中の20~40%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g）によって精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）酢酸tert-ブチル（0.868 g、74%）を無色の固体として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝方式] RT = 2.75分；[M + H]⁺ = 233. ¹H NMR（400 MHz，CDCl₃，ppm）δ 9.76（br s，1H），8.21（s，1H），8.00（d，J 2 Hz，1H）

30

40

50

, 7.37 (d, J 4 Hz, 1H), 6.54 (d, J 4 Hz), 3.65 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0400】

2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸tert-ブチルの合成。N-クロロスクシンイミド(0.549g、4.11mmol)及び2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸tert-ブチル(0.868g、3.74mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中で一緒に混合し、窒素下、室温で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、重硫酸ナトリウム水溶液(10%、50mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを使用して残留物をシリカゲルに吸着させ、ヘプタン中の20~40%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー(40g)によって精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸tert-ブチル(0.621g、62%)を無色の固体として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝方式] RT = 3.08分; [M + H]⁺ = 267/269. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.18 (br s, 1H), 8.26 (d, J 2 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

10

【0401】

2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸の合成。トリフルオロ酢酸(8.00mL、104mmol)を、ジクロロメタン(4mL)中の2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸tert-ブチル(0.852g、3.20mmol)の溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をトリエチルアミン:アセトニトリル(10mL、1:9)で処理した。混合物を減圧下で濃縮し、紫色の残留物をギ酸:アセトニトリル(10mL、1:9)で処理した。混合物を再度減圧下で濃縮し、油状物をジメチルスルホキシドに溶解し、10カラム容積にわたって水中の20~90%アセトニトリル+0.1%ギ酸の濃度勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー(Biotage Ultra C₁₈カラム、60g、25μ)により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸(0.540g、80%)を淡紫色の固体として得た。LC-MS (システム2、4.5分 緩衝方式); RT = 1.49分, [M + H]⁺ 211/213. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, ppm) δ 12.40 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.19 (d, J 2 Hz, 1H), 7.81 (d, J 2 Hz, 1H), 7.66 (d, J 3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)。

20

30

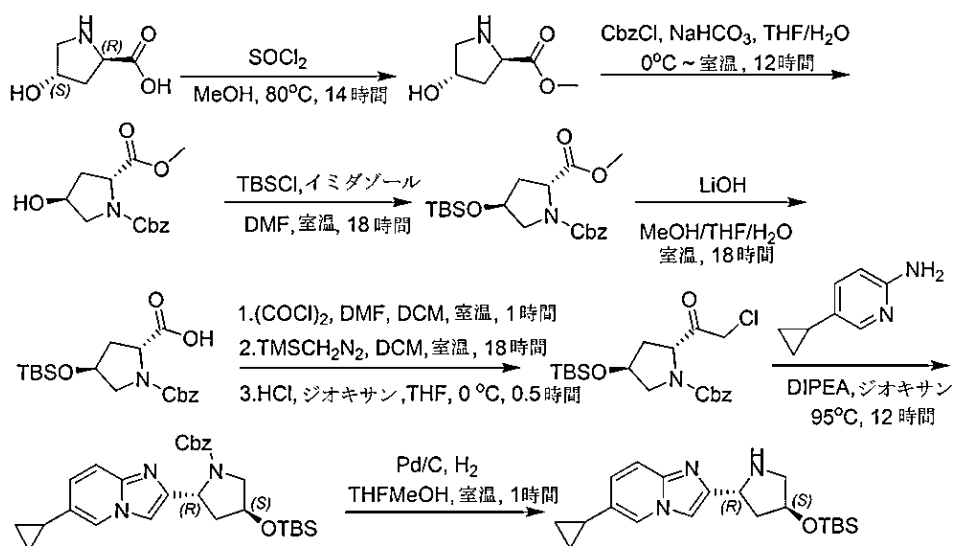
【0402】

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。

40

50

【化 1 5 1】



10

(2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルの合成。MeOH (50 mL) 中の (2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (5 g、38.2 mmol) の混合物に、SOCl₂ (5 mL) を 0°C で加えた。反応混合物を 80°C で 14 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を濃縮して、(2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチル (6.5 g、粗製) を白色の固体として取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 146.1。

20

【0403】

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合成。THF/H₂O (150 mL/150 mL) 中の (2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチル (6.5 g、粗製) 及び NaHCO₃ (9.6 g、114.5 mmol) の混合物に、CbzCl (9.7 g、57.3 mmol) を 0°C で加えた。次いで、混合物を室温に温め、12 時間撹拌した。反応物を濃縮し、水層を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% の EA/PE) により精製して、(2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル (5.8 g、2 ステップで収率 54%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 280.1。

30

【0404】

(2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチルの合成。DMF (50 mL) 中の (2R, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル (5.8 g、20.8 mmol) 及びイミダゾール (4.2 g、62.4 mmol) の混合物に TBSCl (4.7 g、31.2 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、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、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~15% の EtOAc/PE) で精製して、(2R, 3S, 4R)-3, 4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル (6 g、収率 73%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 394.2。

40

【0405】

(2R, 4S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-((tert-ブチル

50

ジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸の合成。(2R, 4S)-4-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル (4.0 g、10.2 mmol) 及び LiOH·H₂O (0.85 g、20.4 mmol) の MeOH/THF/H₂O (30 mL/30 mL/10 mL) 中の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残留物の pH を HCl (2 M 水溶液) で約 5 に調整し、iPrOH/CHCl₃ (1/3、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、濃縮して、(2R, 4S)-1-((ベンジルオキシ) カルボニル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸 (3.4 g、粗製) を無色の油状物として取得し、これを次のステップで直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 380.2.

10

【0406】

(2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2-(2-クロロアセチル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルの合成。DCM (10 mL) 中の (2R, 4S)-1-((ベンジルオキシ) カルボニル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン-2-カルボン酸 (400 mg、1.05 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (162 mg、1.27 mmol) 及び 1 滴の DMF を 0℃ で加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残留物を DCM (10 mL) に再溶解した。TMSCl (1.06 mL、ヘキサン中で 2 M、2.12 mmol) を 0℃ で加え、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残留物を THF (10 mL) に再溶解し、HCl (0.32 mL、ジオキサン中で 4 M、1.27 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した後、反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (PE/EtOAc=20%) により精製して、(2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2-(2-クロロアセチル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (170 mg、収率 39%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 412.2.

20

【0407】

(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-カルボン酸ベンジルの合成。1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の (2R, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2-(2-クロロアセチル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (250 mg、0.61 mmol)、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (165 mg、1.22 mmol) 及び DIPEA (235 mg、1.82 mmol) の混合物を、95℃ で 12 時間攪拌した。反応物を水 (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、濃縮した。残留物を分取 TLC (MeOH/DCM=10%) により精製して、(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-カルボン酸ベンジル (120 mg、収率 40%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 492.3.

30

40

【0408】

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。THF/MeOH (5 mL/5 mL) 中の (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-カルボン酸ベンジル (460 mg、0.95 mmol) 及び Pd/C (460 mg) の混合物を、H₂ 下、室温で 2 時間攪拌した。反応物を濾過し、MeOH (30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗製 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 (360 mg、粗製) を褐色の油状物として取得し、これを

50

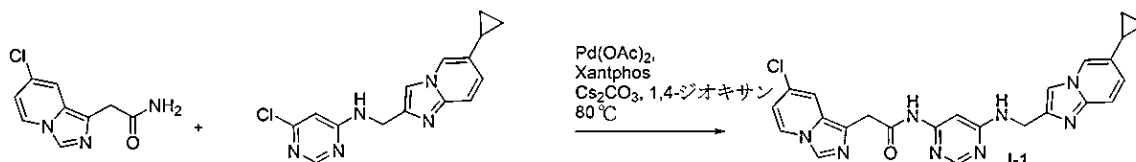
次のステップで直接使用した。ESI-MS $[M + H]^+$: 358.2。

【0409】

実施例 1

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-1) の合成

【化152】



1,4-ジオキサン (20 mL) 中の 6-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-4-アミン (550 mg, 1.83 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (385 mg, 1.83 mmol)、Pd(OAc)₂ (82 mg, 0.37 mmol)、Xantphos (425 mg, 0.73 mmol) 及び Cs₂CO₃ (897 mg, 2.75 mmol) を、N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80 °C で 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、次いで EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 (78 mg, 9%) を得た。ESI-MS (M+H⁺): 473.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.65 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.68 – 0.62 (m, 2H)。

【0410】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (実施例 1) に使用した手順と同様の手順を使用して、以下の表の化合物を、6-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-4-アミン及び適切なカップリングパートナーを使用して調製し、続いて分取 HPLC により精製した。

10

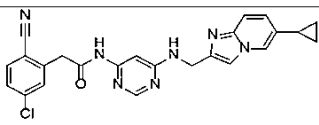
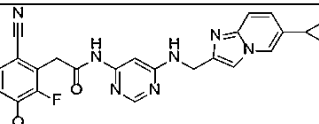
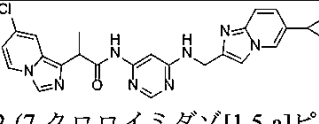
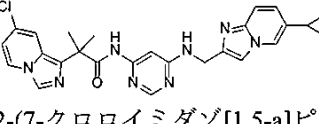
20

30

40

50

【表 2 - 1】

EG	化合物	カップリン グパートナー	分析データ
2	 2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-2)	2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)アセトアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 458.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (dd, J=2.1, 9.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H).
3	 2-(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-3)	2-(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, J=1.3, 8.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H).
4	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)プロパンアミド(I-4)	2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 487.2, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H).
5	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミド(I-5)	2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 501.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.0, 7.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.57 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H).

10

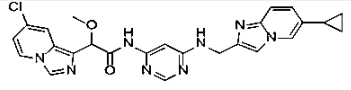
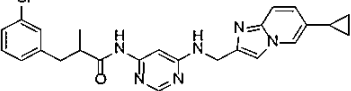
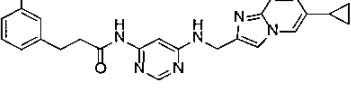
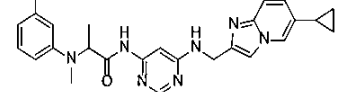
20

30

40

50

【表 2 - 2】

6	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド(I-6)	2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-メトキシアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.39 (dd, J=3.5, 3.5 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.59 - 4.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H).
7	 3-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミド(I-7)	3-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 461.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=1.8, 9.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H)
8	 3-(3-クロロフェニル)-N-(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))ピリミジン-4-イル)プロパンアミド(I-8)	3-(3-クロロフェニル)プロパンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 447.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 6.97 (dd, J=1.8, 9.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H)
9	 2-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-N-(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)ピリミジン-4-イル)プロパンアミド(I-9)	2-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)プロパンアミド	ESI-MS (M+H) ⁺ : 476.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 - 10.27 (m, 1H), 8.28 - 8.27 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=1.7, 9.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 4.72 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H).

【0411】

実施例 10

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-10)の合成

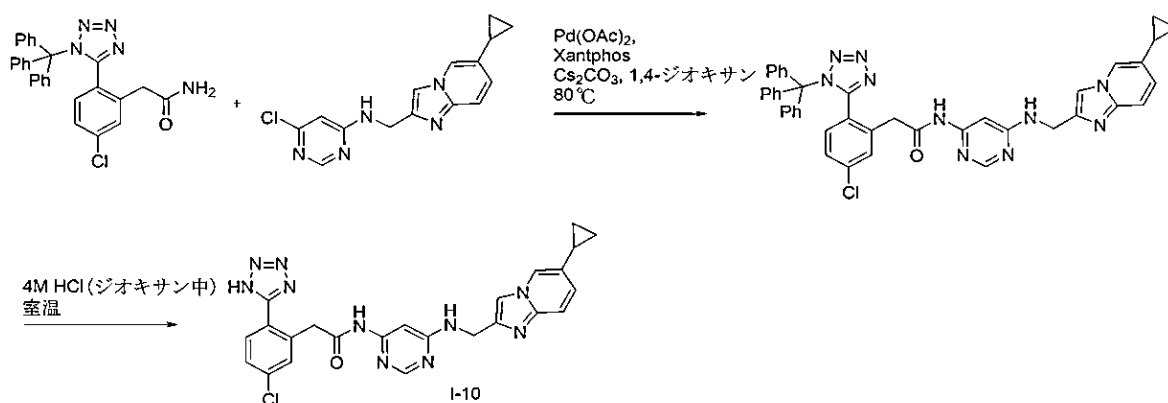
10

20

30

40

【化 1 5 3】



10

2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(実施例1)に使用した手順と同様の手順を使用して、6-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-4-アミン及び2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アセトアミドを使用して表題化合物(0.21g, 18%)を調製した。DCM~DCM/MeOH(9:1)の濃度勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後、表題化合物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

20

【0412】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(1mL)中の2-(5-クロロ-2-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(0.016g、0.022mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中のHCl(0.11mL、1M、0.11mmol)を室温に加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。さらにジオキサン中のHCl(0.11mL、1M、0.11mmol)を加え、反応物を室温で24時間攪拌した。次いで溶媒を真空中で除去した。残留物をDCM(4mL)に懸濁し、MP-カーボネート樹脂(10当量)を加え、混合物を1時間攪拌した。樹脂を濾過により除去し、濾液を真空中で濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルで粉碎して、表題化合物(4mg、37%)を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 501.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 2H), 0.56 - 0.52 (m, 2H)。

30

40

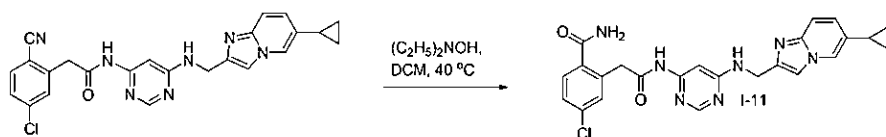
【0413】

実施例 11

4-クロロ-2-(2-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチ

50

ル) ベンズアミド (I-11) の合成
【化154】



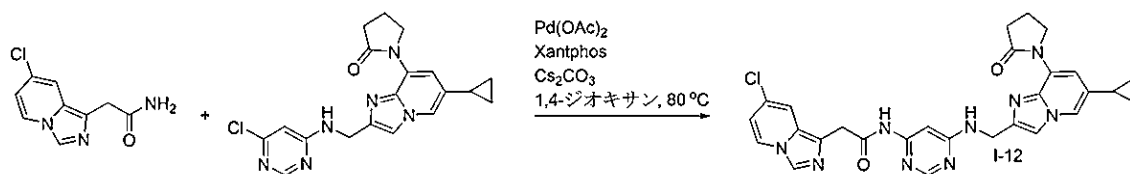
N, N-ジエチルヒドロキシルアミン (0.054 mL、0.524 mmol) を、DCM (1 mL) 中の 2-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-N-(6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (40 mg、0.0874 mmol、実施例2) の溶液に加え、混合物を 40 °C で 72 時間加熱した。追加量の N, N-ジエチルヒドロキシルアミン (0.054 mL、0.524 mmol) を 18 時間及び 42 時間で加えた。次いで、混合物を真空中で濃縮した。DCM 中の 0~10% MeOH の濃度勾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る残留物の精製、続いて逆相 C18 分取 HPLC による精製により、表題化合物を得た (4.3 mg、10%)。ESI-MS (M+H)⁺: 476.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 8.29 (t, J=0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.7, 9.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

【0414】

実施例 12

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((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)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-12) の合成

【化155】



1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中の 1-(2-((6-クロロピリミジン-4-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 (52 mg 0.135 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (28 mg、0.135 mmol)、Pd(OAc)₂ (6.1 mg、0.027 mmol)、Xantphos (31 mg、0.054 mmol) 及び Cs₂CO₃ (66 mg、0.203 mmol) の懸濁液を、N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80 °C で 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、次いで EtOAc で抽出した (3×20 mL)。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 (3 mg、4%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 556.3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.30

(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.57 – 6.53 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.67 – 4.64 (m, 2H), 4.32 – 4.27 (m, 2H), 3.93 – 3.91 (m, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 2H)。

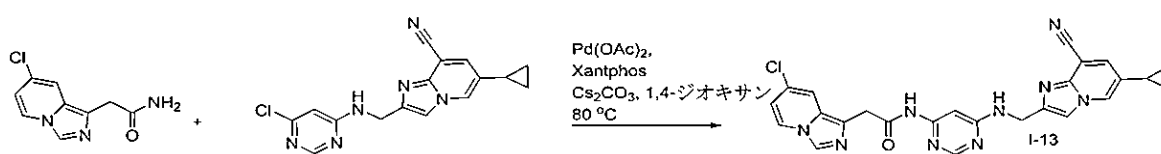
【0415】

実施例 13

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((8-シアノ-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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-13) の合成

10

【化156】



1,4-ジオキサン (4.0 mL) 中の 2-((6-クロロピリミジン-4-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-カルボニトリル (77 mg, 0.239 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (50 mg, 0.239 mmol)、Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.048 mmol)、Xantphos (55 mg, 0.095 mmol) 及び Cs₂CO₃ (117 mg, 0.385 mmol) の懸濁液を、N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80 °C で 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、次いで EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 2 ~ 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、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (22 mg, 18%)。ESI-MS (M+H)⁺: 498.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (dd, J=0.3, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 (dd, J=0.8, 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.67 (dd, J=2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.77 – 0.73 (m, 2H)。

20

30

【0416】

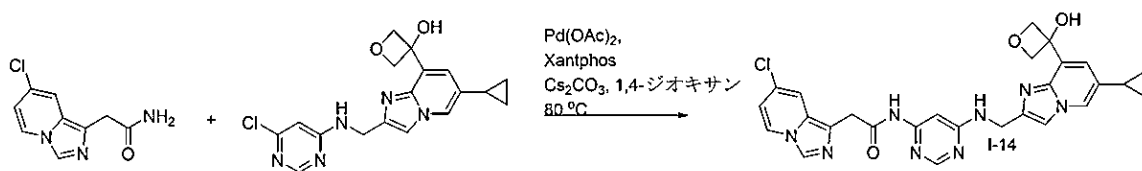
実施例 14

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((8-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-14) の合成

40

50

【化 1 5 7】



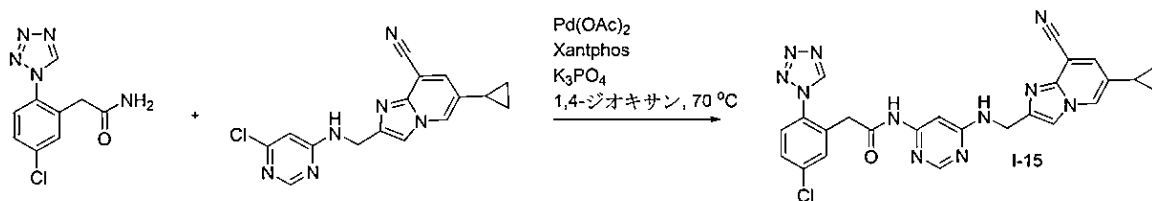
2-((6-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(実施例13)に使用した手順と同様の手順を使用して、3-((2-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール及びカップリングパートナーとしての2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミドを使用することによって表題化合物(22mg、26%)を調製し、分取HPLCにより精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 545.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 8.40 – 8.25 (m, 4H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.27 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.70 (d, J=6.3 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H)。

【0 4 1 7】

実施例 1 5

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N-((8-シアノ-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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド I-15)の合成

【化 1 5 8】



1,4-ジオキサン(5.0mL)中の2-((6-クロロピリミジン-4-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-カルボニトリル(96mg 0.30mmol)、2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アセトアミド(70mg、0.30mmol)、Pd(OAc)₂(13mg、0.059mmol)、Xantphos(68mg、0.12mmol)及びK₃PO₄(94mg、0.44mmol)の懸濁液を、N₂で10分間脱気し、次いで70℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水(20mL)で希釈し、次いでDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物(12.6mg、8%)を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 526.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 3H), 7.68 – 7.6

7 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.01 – 1.93 (m, 1 H), 0.98 – 0.93 (m, 2 H), 0.78 – 0.73 (m, 2 H)。

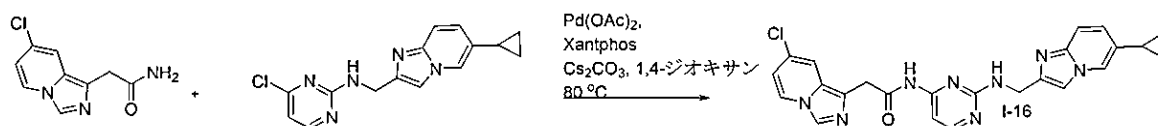
【0418】

実施例 16

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-16) の合成

【化159】

10



1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 4-クロロ-N-(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)ピリミジン-2-アミン (170 mg, 0.57 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (119 mg, 0.57 mmol)、Pd(OAc)₂ (51 mg, 0.23 mmol)、Xantphos (66 mg, 0.11 mmol)、及び Cs₂CO₃ (227 mg, 0.85 mmol) を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80 °C で 1.5 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (20 mL) で希釈し、次いで DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 (5.7 mg, 2%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 473.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1 H), 8.36 – 8.30 (m, 3 H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 – 7.32 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 1.7, 9.4 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 1.92 (ddd, J = 5.1, 8.4, 13.5 Hz, 1 H), 0.92 (ddd, J = 4.3, 6.3, 8.4 Hz, 2 H), 0.67 (ddd, J = 3.3, 4.7, 6.7 Hz, 2 H)。

20

30

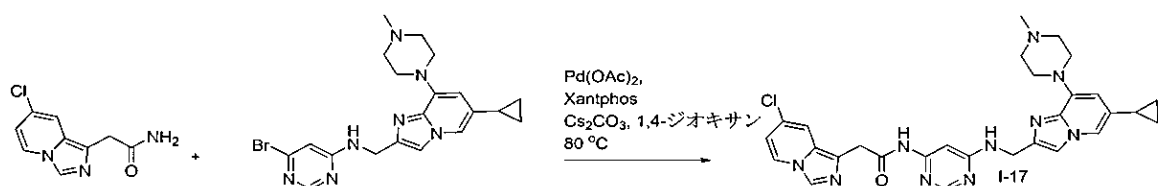
【0419】

実施例 17

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-17) の合成

【化160】

40



1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 6-ブロモ-N-(2-(6-シクロプロピル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン (95 mg, 0.13 mmol)、2-(7-クロロイミ

50

ダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) アセトアミド (30 mg、0.14 mmol)、Pd(OAc)₂ (2.9 mg、0.013 mmol)、Xantphos (15 mg、0.026 mmol) 及び Cs₂CO₃ (84 mg、0.26 mmol) の懸濁液を、N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80 °C で 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで DCM 中のメタノールの混合物 (1:9) で希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過した。混合物を水で洗浄し、次いで真空中で濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物 (4.0 mg、2%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 571.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.54 – 4.54 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 0.89 – 0.83 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

10

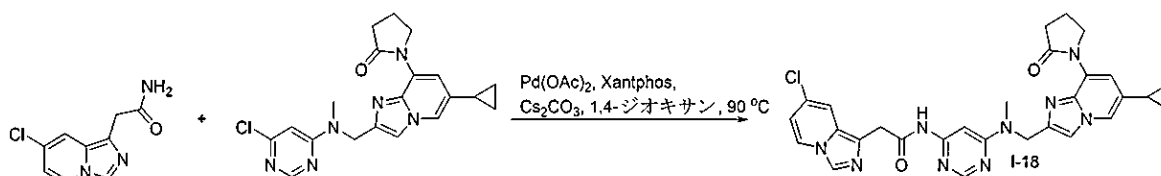
【0420】

実施例 18

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -N-(6-(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) (メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-18) の合成

20

【化161】



無水 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 1-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル) (メチル) 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 (63 mg、0.16 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) アセトアミド (44 mg、0.21 mmol)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.32 mmol)、Xantphos (49 mg、0.084 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (9.4 mg、0.042 mmol) の懸濁液を 10 分間脱気し、次いで反応混合物を 90 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水 (5 mL) に懸濁し、濾過し、水で洗浄し、集めた固体を真空中で乾燥させた。残留物を、DCM 中の 3 ~ 10 % MeOH の濃度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た。残留物を分取 HPLC でさらに精製して、表題化合物 (31 mg、34%) を淡褐色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 570.5, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 0.59 – 0.52 (m, 2H)。

30

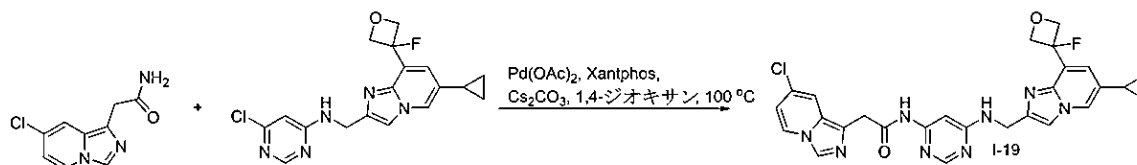
40

【0421】

実施例 19

50

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-19) の合成
【化162】



10

無水1,4-ジオキサン(3.0 mL)中の6-クロロ-N-(6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(70 mg、0.19 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(52 mg、0.25 mmol)、Cs₂CO₃(120 mg、0.38 mmol)、Xantphos(58 mg、0.10 mmol)及びPd(OAc)₂(11 mg、0.050 mmol)の懸濁液を10分間脱気し、次いで反応混合物を100 °Cで3時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3~10% MeOHの濃度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た。残留物を分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物(22 mg、21%)をクリーム色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 547.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 2H), 4.97 (dd, J=8.5, 22.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 2H)。

20

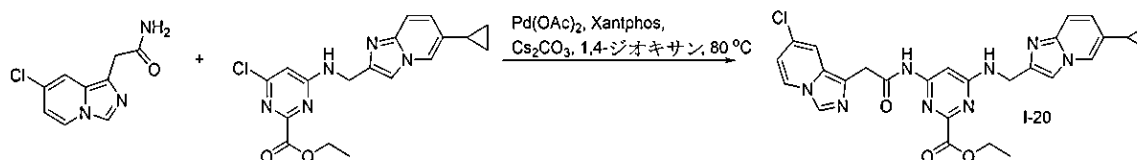
30

【0422】

実施例20

4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (I-20) の合成

【化163】



40

4-クロロ-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(130 mg、0.34 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(70 mg、0.34 mmol)、Cs₂CO₃(160 mg、0.50 mmol)、Xantphos(78 mg、0.13 mmol)及びPd(OAc)₂(15 mg、0.067 mmol)の混合物をN₂雰囲気下に置き、無水1,4-ジオキサン(8.0 mL)を加え、懸濁液を10分間脱気した。次いで、反応混合物を80 °Cで1.5時間撹拌した。

50

反応混合物を室温まで放冷し、DCM (50 mL) 中の 5% EtOH で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。有機相を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~10% EtOH の濃度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た。得られた残留物を Et₂O で粉砕し、真空オープン内で乾燥させて、表題化合物 (76 mg、42%) を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 545.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 3H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.97 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.31 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

10

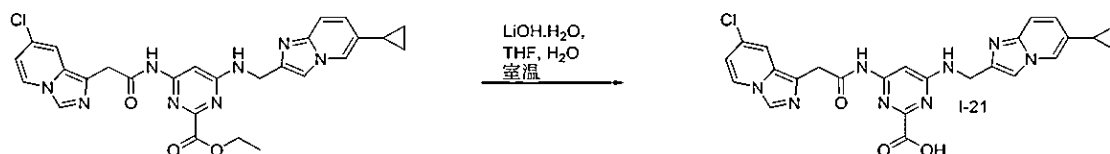
【0423】

実施例 21

4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸 (I-21) の合成

【化164】

20



水酸化リチウム (4.4 mg、0.105 mmol) を、THF (4 mL)、水 (0.8 mL) の混合物中の 4-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (52 mg、0.095 mmol、実施例 20) の溶液に加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を 1,4-ジオキサン (10 mL) に懸濁した。1,4-ジオキサン中の HCl (4 M、30 μL) を加え、5 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、固体を水 (15 mL) 及び DMSO (3 mL) で粉砕して、表題化合物を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 517.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.15 – 12.15 (m, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 3H), 7.93 – 7.74 (m, 3H), 7.38 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.62 (m, 1H), 4.62 – 4.62 (m, 2H), 4.11 – 4.11 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

30

【0424】

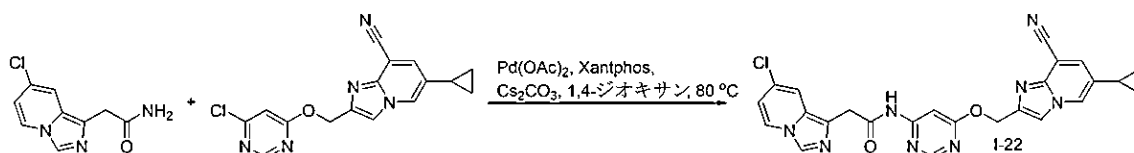
実施例 22

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((8-シアノ-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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-22) の合成

40

50

【化 1 6 5】



2-((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボニトリル(58mg、0.18mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(37mg、0.18mmol)、Cs₂CO₃(87mg、0.27mmol)、Xantphos(41mg、0.071mmol)及びPd(OAc)₂(8.0mg、0.036mmol)の混合物をN₂雰囲気下に置き、無水1,4-ジオキサン(3.5mL)を加え、懸濁液を10分間脱気した。次いで、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、DCM中の5%MeOH(10mL)で希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物をMeOH(×2)で粉砕した。残留物をDMSO(5mL)中で加熱し、濾過し、水(5mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(4mg、4%)を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 499.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J=17.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.03 – 1.00 (m, 2H), 0.82 – 0.79 (m, 2H)。

【0 4 2 5】

実施例 2 3

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(1-23)の合成

【化 1 6 6】



無水DMF(3.0mL)中の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)ピリジン-2-アミン(64mg、0.23mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸(53mg、0.25mmol)、HATU(95mg、0.25mmol)及びDIPEA(0.080mL、0.46mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。混合物を水(50mL)及びブライン(飽和水溶液50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)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。残留物を分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た(36mg、33%)。ESI-MS (M+H)⁺: 473.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.36 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.34 (ddd, J=0.8, 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=0.9, 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (ddd, J=0.9, 0.9, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=2.4, 5.8 Hz, 1H)

, 6.67 (dd, $J=2.1, 7.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.94 (tdd, $J=3.9, 9.3, 9.3$ Hz, 1H), 0.93 (ddd, $J=4.3, 6.3, 8.4$ Hz, 2H), 0.69 (ddd, $J=3.2, 4.6, 6.7$ Hz, 2H)。

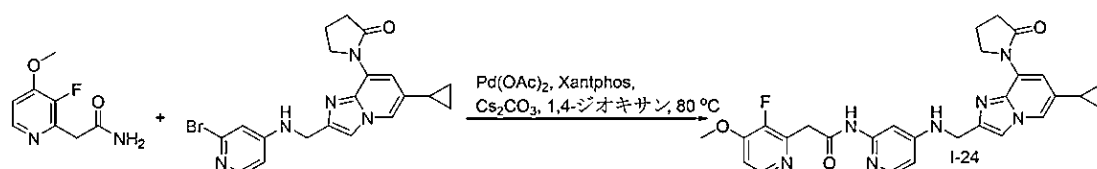
【0426】

実施例24

N-(4-((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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)アセトアミドギ酸塩 (I-24) の合成

10

【化167】



無水1,4-ジオキサン (2.0 mL) 中の1-(2-((2-ブロモピリジン-4-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 (77 mg、0.18 mmol)、2-(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)アセトアミド (33 mg、0.18 mmol)、Xantphos (42 mg、0.072 mmol) 及び Cs_2CO_3 (120 mg、0.36 mmol) の懸濁液を10分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.1 mg、0.036 mmol) を加え、反応混合物を80 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、 NaHCO_3 (飽和水溶液、15 mL) 及びブライン (飽和水溶液、15 mL) で希釈し、 EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の50% MeOHに溶解し、SCXカートリッジに充填し、DCM中の50% MeOHで洗浄し、DCM中のMeOH中の50% 7N NH_3 で溶出し、溶出液を真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLCにより精製して、表題化合物 (21 mg、22%) を黄色の固体として得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 530.4, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 3H), 7.77 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.17 (dd, $J=5.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.32 (dd, $J=2.0, 5.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.13 (app t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.66 – 0.60 (m, 2H)。

20

30

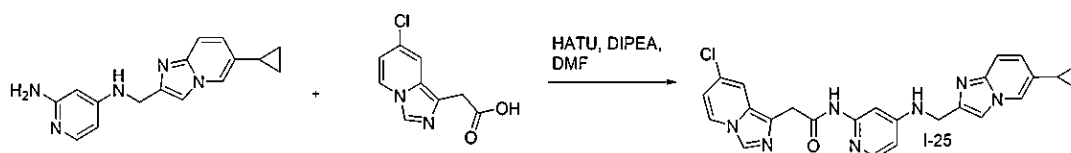
40

【0427】

実施例25

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドギ酸塩 (I-25) の合成

【化 1 6 8】

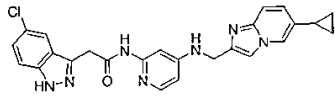
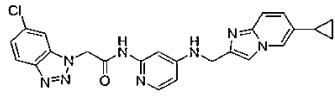
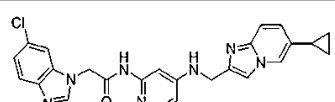


HATU (0.1 g、0.276 mmol) を、DMF (3.5 mL) 中の N⁴-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) ピリジン-2, 4-ジアミン (0.07 g、0.251 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) 酢酸 (0.058 g、0.276 mmol) 及び DIPEA (0.087 mL、0.501 mmol) の混合物に室温で加えた。混合物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物を得た (25 mg、24%)。ESI-MS (M+H)⁺: 472.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.22 (br s, 1 H), 8.36 – 8.32 (m, 4 H), 8.13 (s, 0.5 H), 7.83 – 7.79 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.42 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.06 – 7.01 (m, 1 H), 6.70 – 6.63 (m, 3 H), 4.50 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 1.97 – 1.89 (m, 1 H), 0.96 – 0.89 (m, 2 H), 0.70 – 0.64 (m, 2 H)。

【0 4 2 8】

以下の表の実施例を、2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (実施例 25) について上述した方法と同じ類似の方式で、N⁴-((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) ピリジン-2, 4-ジアミン及び適切なカップリングパートナーを使用して合成した。

【表 3 - 1】

EG	化合物	カップリングパートナー	分析データ
26	 2-(5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-26)	2-(5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)酢酸	ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.2, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (dd, J=1.7, 9.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J=2.1, 5.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), 0.69 - 0.65 (m, 2H)。
27	 2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-27)	2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)酢酸	キラル SFC により精製 ESI-MS (M+H) ⁺ : 473, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.33 (ddd, J=0.8, 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 7.88 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (dd, J=1.9, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.18 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=2.1, 5.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.7 Hz, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 2H)。
28	 2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-28)	2-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)酢酸	キラル SFC により精製 ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.8, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.82 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.24 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=2.1, 5.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。

10

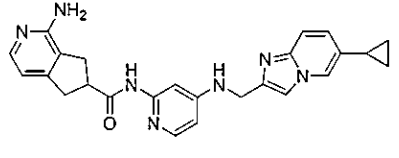
20

30

40

50

【表 3 - 2】

29	 1-アミノ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (I-29)	1-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6-カルボン酸塩酸塩	ESI-MS (M+H) ⁺ : 440.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=10.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, J=10.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.26 - 2.99 (m, 4H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H)。

10

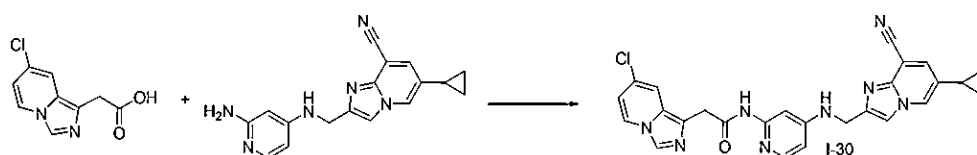
20

【0429】

実施例 30

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (I-30) の合成

【化 169】



30

表題化合物 (5.7 mg、13%) を、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (実施例 25) について使用した手順と同様の手順を使用して、2-(((2-アミノピリジン-4-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-カルボニトリル及び2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用することにより調製し、分取HPLCにより精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 497.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 2H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.79 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.3, 7.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=2.1, 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)。

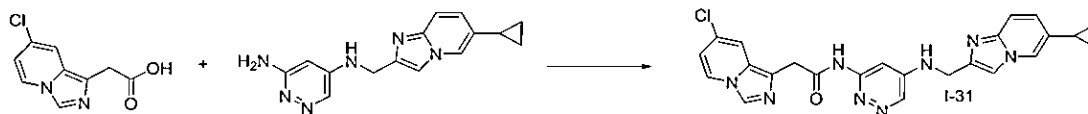
40

【0430】

実施例 31

50

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)ピリダジン-3-イル)アセトアミド(I-31)の合成
【化170】



10

表題化合物(15mg、13%)を、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリダジン-2-イル)アセトアミド(実施例25)について使用した手順と同様の手順を使用して、N⁵-((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)ピリダジン-3,5-ジアミン及び2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸をカップリングパートナーとして使用することにより調製した。ESI-MS (M+H)⁺: 473.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71-10.67 (m, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.36-8.28 (m, 3H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

20

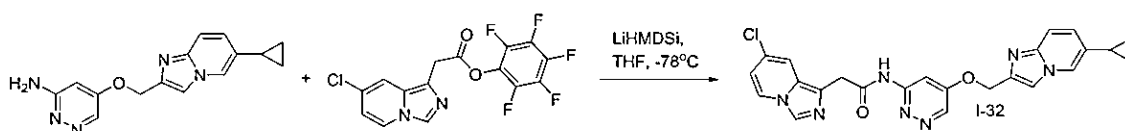
【0431】

実施例32

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)ピリダジン-3-イル)アセトアミド(I-32)の合成

30

【化171】



リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1M、THF、0.19mL)を、THF(2mL)中の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)ピリダジン-3-アミン(49mg、0.174mmol)の冷却攪拌溶液に-78℃で加えた。45分後、THF(2mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸パーフルオロフェニル(66mg、0.174mmol)の溶液を滴下し、混合物を-78℃で2時間、続いて室温で18時間攪拌した。混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、NaHCO₃(10mL)、水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た(13mg、16%)。ESI-MS (M+H)⁺: 474.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.23 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.37-8.32 (m, 3H), 8.02 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.43 (d, J=9.2 Hz, 1H),

40

50

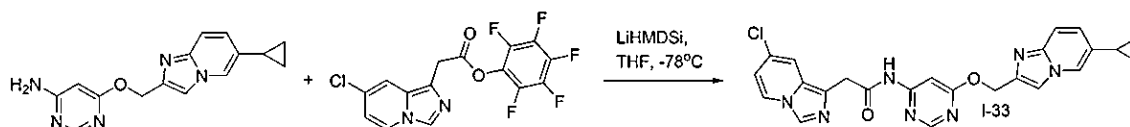
7.02 (dd, $J=1.8, 9.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.67 (m, 2H)。

【0432】

実施例 3 3

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-33) の合成

【化172】



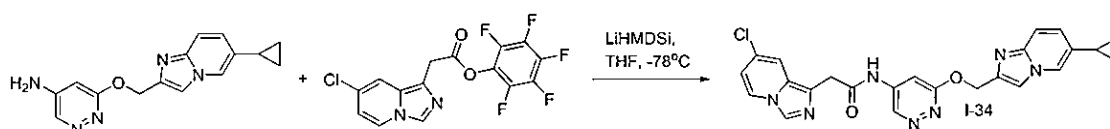
表題化合物 (6.9 mg、8%) を、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)アセトアミド (実施例 3 2) に使用した手順と同様の手順を使用して、6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン及びカップリングパートナーとして2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸パーフルオロフェニルを使用することにより調製し、分取HPLCで精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 474.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 8.34 – 8.31 (m, 2H), 7.85 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=1.8, 9.4$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=2.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.67 (m, 2H)。

【0433】

実施例 3 4

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリダジン-4-イル)アセトアミド (I-34) の合成

【化173】



表題化合物 (5.3 mg、9%) を、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)ピリダジン-3-イル)アセトアミド (実施例 3 2) に使用した手順と同様の手順を使用して、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)ピリダジン-4-アミン及びカップリングパートナーとして2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸パーフルオロフェニルを使用することにより調製し、分取HPLCで精製した。ESI-MS (M+H)⁺:

474.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 9.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.41 – 8.37 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=1.5, 9.1$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=1.1, 7.6$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H)。

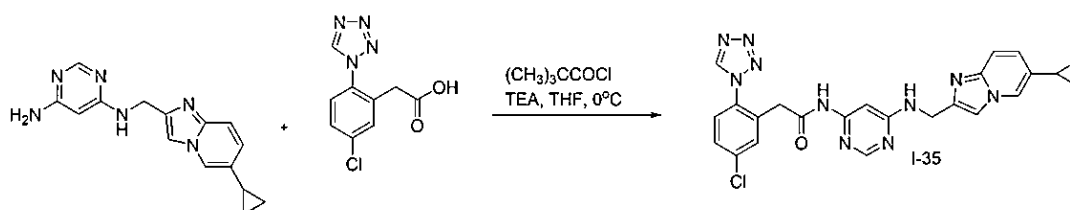
【0434】

実施例 35

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-35) の合成

10

【化174】



20

トリメチルアセチルクロリド (0.017 mL、0.13 mmol) を、THF (1.5 mL) 中の TEA (0.037 mL、0.27 mmol) 及び 2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)酢酸 (32 mg、0.134 mmol) の冷却混合物に 0°C で加え、混合物を 2 時間攪拌した。N⁴-(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-4,6-ジアミン (32 mg、0.11 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、Na₂CO₃ (10% 水溶液) で洗浄し、真空中で濃縮した。逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 501.2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.46 – 10.41 (m, 1H), 9.83 – 9.80 (m, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.87 – 7.62 (m, 5H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.58 – 4.58 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.73 – 0.65 (m, 2H)。

30

【0435】

実施例 36

2-(6-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-36) の合成

40

2-(6-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。ヒドロキシルアミン(9.2 mg、0.13 mmol)を、MeOH(1.5 mL)中のN-(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)ピリミジン-4-イル)-2-(6-(ジフェニルメチレン)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)アセトアミド(46 mg、0.073 mmol)及び酢酸ナトリウム(14 mg、0.176 mmol)の混合物に室温に加えた。混合物を30分間攪拌し、水(6 mL)で希釈し、DCM(6 mL)で抽出した。有機相を相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉碎して、表題化合物(29 mg、85%)を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 462.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.8

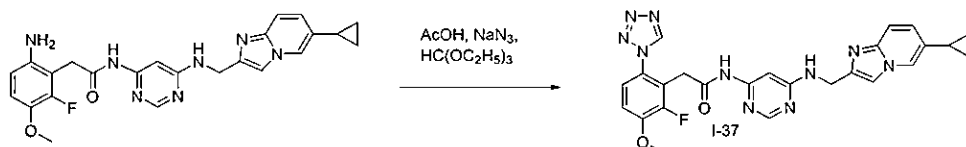
3 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 0.94 – 0.89 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

【0437】

実施例 37

N – (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) ピリミジン – 4 – イル) – 2 – (2 – フルオロ – 3 – メトキシ – 6 – (1 H – テトラゾール – 1 – イル) フェニル) アセトアミドギ酸塩 (I – 37) の合成
【化 176】

10



アジ化ナトリウム (4.6 mg、0.07 mmol) を、2 – (6 – アミノ – 2 – フルオロ – 3 – メトキシフェニル) – N – (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) ピリミジン – 4 – イル) アセトアミド (26 mg、0.56 mmol)、オルトギ酸トリエチル (0.03 mL、0.180 mmol) 及び AcOH (0.5 mL、0.901 mmol) の混合物に加え、18 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を DCM 中の 5% MeOH に溶解し、水で洗浄した。相分離カートリッジを用いて相を分離し、有機相を真空中で濃縮した。逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物を得た (6.2 mg、21%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 515.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.28 – 8.28 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 – 8.18 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.8, 9.3$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.68 – 0.63 (m, 2H)。

20

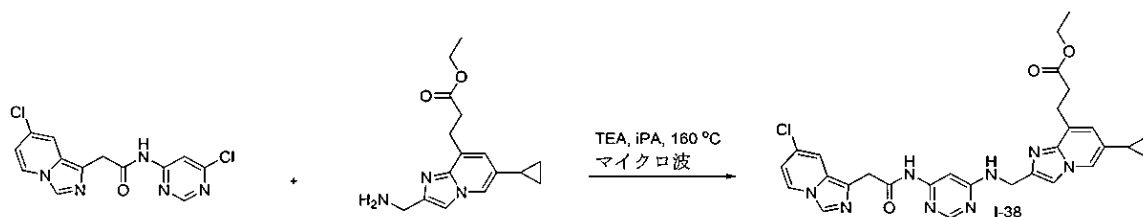
30

【0438】

実施例 38

3 – (2 – ((6 – (2 – (7 – クロロイミダゾ [1, 5 – a] ピリジン – 1 – イル) アセトアミド) ピリミジン – 4 – 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) プロパン酸塩エチル (I – 38) の合成
【化 177】

40



2 – (7 – クロロイミダゾ [1, 5 – a] ピリジン – 1 – イル) – N – (6 – クロロピリミジン – 4 – イル) アセトアミド (59 mg、0.18 mmol) を、3 – (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) プロパン酸エチル (53 mg、0.18 mmol)、TEA (0.13 mL、0.92 mmol)

50

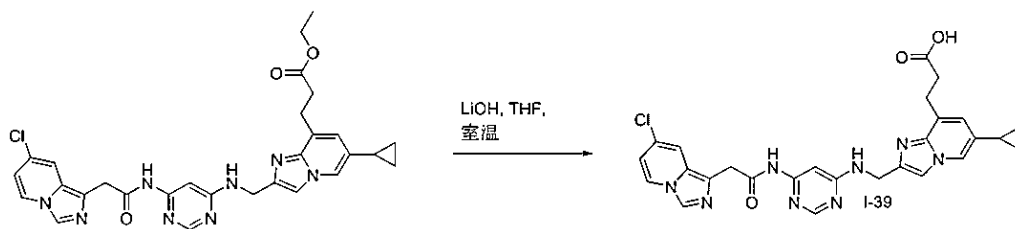
）及び $i\text{PrOH}$ (4 mL) を含有するマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密閉し、CEMマイクロ波で 160°C にて15分間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。DCM中のMeOH中の0~20% 7N NH_3 の濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製。分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物 (6 mg、60%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 573.4, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.34 – 8.33 (m, 1H), 8.31 (dd, $J=0.9$, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.77 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=2.1$, 7.4 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.06 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.91 – 0.85 (m, 2H), 0.65 – 0.60 (m, 2H)。

【0439】

実施例 39

3 – (2 – (((6 – (2 – (7 – クロロイミダゾ [1, 5 – a] ピリジン – 1 – イル) アセトアミド) ピリミジン – 4 – 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) プロパン酸 (I – 39) の合成

【化178】



水酸化リチウム (1 M 水溶液、0.087 mL、0.087 mmol) を、THF (1 mL) 中の 3 – (2 – (((6 – (2 – (7 – クロロイミダゾ [1, 5 – a] ピリジン – 1 – イル) アセトアミド) ピリミジン – 4 – 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) プロパン酸エチル (25 mg、0.043 mmol) の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により、表題化合物 (4 mg、17%) を得た。ESI-MS ($M+H$)⁺: 545.4, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.34 – 8.33 (m, 1H), 8.31 (dd, $J=0.9$, 7.4 Hz, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 1H), 8.12 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.78 – 6.77 (m, 1H), 6.65 (dd, $J=2.1$, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.02 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 2H), 0.65 – 0.60 (m, 2H)。CO₂Hプロトンは観察されなかった。

【0440】

実施例 40

3 – (2 – (((6 – (2 – (7 – クロロイミダゾ [1, 5 – a] ピリジン – 1 – イル) アセトアミド) ピリミジン – 4 – 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) – 2, 2 – ジメチルプロパン酸 (I – 40) の合成

10

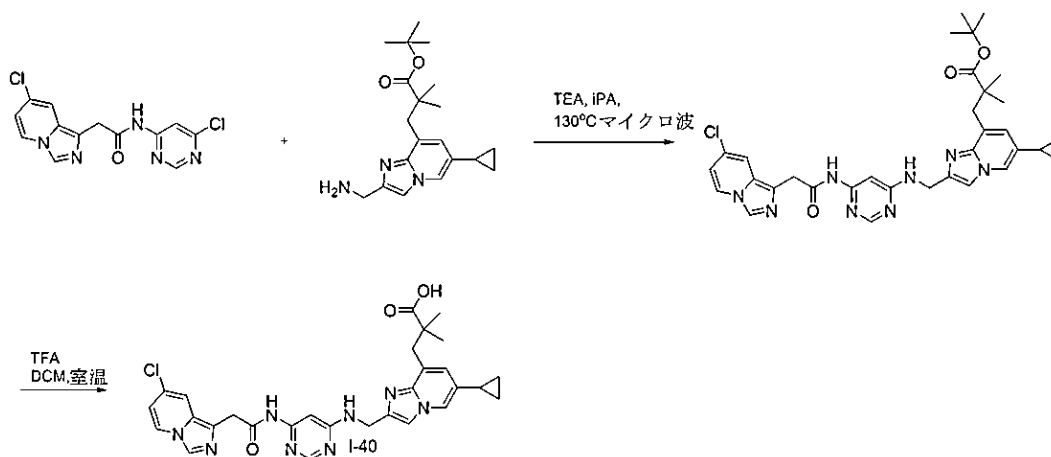
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

3-(2-(2-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチルの合成。2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)アセトアミド(38mg、0.12mmol)を、3-(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)-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル(45mg、0.13mmol)、TEA(0.049mL、0.35mmol)及びiPrOH(1.5mL)を含有するマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密閉し、CEMマイクロ波で130℃にて1時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。DCM中の0~15%MeOHの濃度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る精製により、表題化合物を得た(33mg、44%)。ESI-MS (M+H)⁺: 629.4。

20

【0441】

3-(2-(2-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)-2,2-ジメチルプロパン酸の合成。トリフルオロ酢酸(0.16mL、2.1mmol)を、DCM(1mL)中の3-(2-(2-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)-2,2-ジメチルプロパン酸tert-ブチル(33mg、0.052mmol)の溶液に加え、反応物を3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た(3mg、10%)。ESI-MS (M+H)⁺: 573.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (br s, 1H), 10.46 - 10.45 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 2H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 6H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H)。

30

40

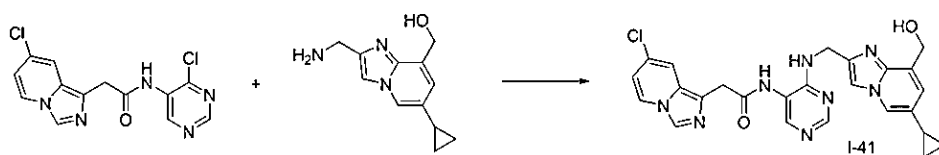
【0442】

実施例 41

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-(2-(2-(6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)アセトアミド(I-41)の合成

50

【化 180】

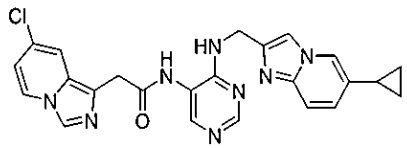
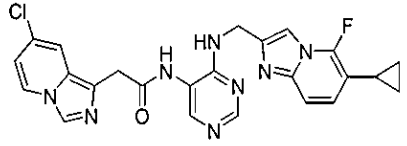


表題化合物（12 mg、38%）を、3-（2-（（（6-（2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）アセトアミド）ピリミジン-4-イル）アミノ）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）プロパン酸エチル（実施例38）の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）-N-（4-クロロピリミジン-5-イル）アセトアミド及びカップリングパートナーとして（2-（アミノメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）メタノールを使用することによって調製し、続いて分取HPLCにより精製した。ESI-MS（M+H）⁺：503.3, ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.56（s, 1H）, 8.32（s, 2H）, 8.28（d, J=7.6 Hz, 1H）, 8.17-8.13（m, 2H）, 7.79（s, 1H）, 7.68（t, J=5.6 Hz, 1H）, 7.63（s, 1H）, 6.97（s, 1H）, 6.65（dd, J=1.9, 7.5 Hz, 1H）, 5.31（s, 1H）, 4.78（s, 2H）, 4.72-4.67（m, 2H）, 3.91（s, 2H）, 1.96-1.87（m, 1H）, 0.94-0.87（m, 2H）, 0.68-0.61（m, 2H）。

【0443】

以下の表の化合物を、2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）-N-（4-（（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-5-イル）アセトアミド（実施例41）の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）-N-（4-クロロピリミジン-5-イル）アセトアミド及び適切なカップリングパートナーを使用して調製した。

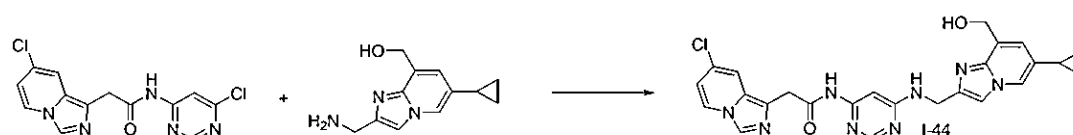
【表 4】

EG	化合物	カップリン グパートナー	分析データ
42	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)ピリミジン-5-イル)アセトアミド(I-42)	(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	ESI-MS (M+H) ⁺ : 473.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.3, 9.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。
43	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-(((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)アセトアミド(I-43)	(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 491.3, ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.2, 5.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=1.9, 7.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 2H)。1つのプロトンは、H ₂ O シグナルによって不明瞭である。

【0444】

実施例 44

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミドギ酸塩(I-44)の合成【化181】



表題化合物(3.8mg、24%)を、3-(2-(((6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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) プロパン酸エチル (実施例 38) の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド及びカップリングパートナーとして (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) メタノールを使用することによって調製し、分取 HPLC により精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 503.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.47 (s, 0.4H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.65 (dd, J=1.9, 7.5 Hz, 1H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 2H), 4.54 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。
【0445】

以下の表の化合物を、2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例 44) の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、2 - (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) - N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド及び適切なカップリングパートナーを使用して調製し、次いで分取 HPLC により精製した。

10

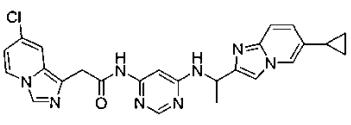
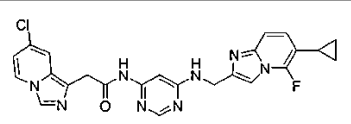
20

30

40

50

【表 5】

EG	化合物	カップリング パートナー	分析データ
45	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-45)	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	ESI-MS (M+H) ⁺ : 487.3, ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.54 (dd, J=1.9, 7.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J=6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.90 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 2H)。
46	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-46)	(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン	ESI-MS (M+H) ⁺ : 491.2, ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.86 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 2H)。
47	 3-(2-(((6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル (I-47)	3-(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)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルギ酸塩	ESI-MS (M+H) ⁺ : 601.5, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.65 (q, J=3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J=1.1 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.01 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 9H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.60 - 0.55 (m, 2H)。

【0446】

実施例 48

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(((6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-48)の合成

10

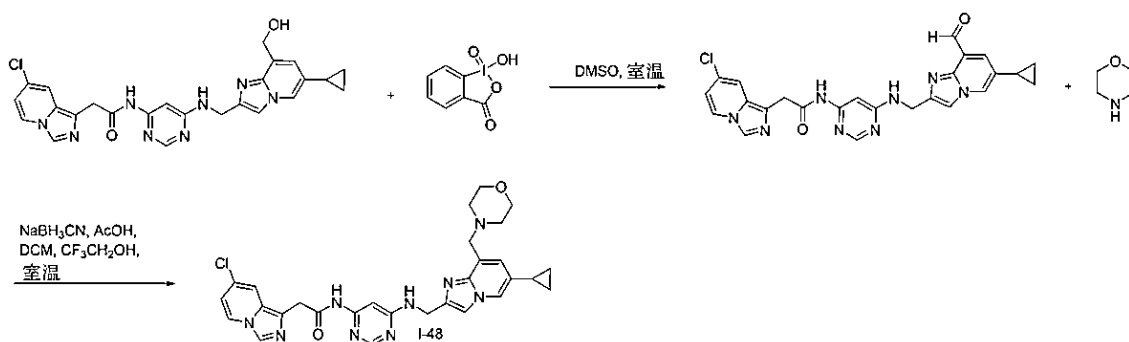
20

30

40

50

【化 1 8 2】



2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。2-ヨードオキシ安息香酸(52 mg、0.083 mmol)を、DMSO(1 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(35 mg、0.069 mmol)の溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和水溶液)、続いて NaHCO_3 (飽和水溶液15 mL)、水(10 mL)でクエンチし、DCM(3×25 mL)で抽出した。有機相を合わせ、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮して粗製の表題化合物を取得し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 501.3。

20

【0447】

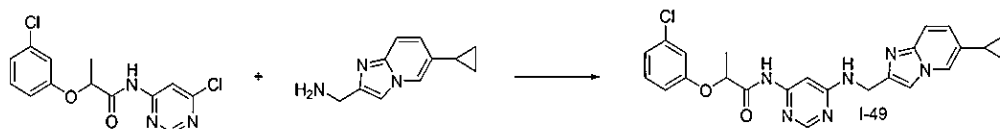
2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(8.8 mg、0.14 mmol)を、2,2,2-トリフルオロエタノール(2 mL)、DCM(0.5 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(35 mg、0.067 mmol)、モルホリン(0.031 mL、0.349 mmol)及び酢酸(0.008 mL、0.14 mmol)の混合物に加え、室温で96時間攪拌した。48時間後、追加量のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(8.8 mg、0.14 mmol)、モルホリン(0.031 mL、0.349 mmol)及び酢酸(0.008 mL、0.14 mmol)を加えた。混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液15 mL)、水(15 mL)で希釈し、EtOAc(2×25 mL)、DCM(25 mL)で抽出した。有機物を合わせ、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物(6.1 mg、15%)を褐色の固体として得た。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 572.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 2H), 8.20 – 8.16 (m, 2H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 4H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.65 – 0.60 (m, 2H)。

30

【0448】

実施例 49

2-(3-クロロフェノキシ)-N-(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)ピリミジン-4-イル)プロパンアミドギ酸塩(I-49)の合成
【化183】



10

表題化合物(49 mg、44%)を、3-(2-((6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)プロパン酸エチル(実施例38)に使用した手順と同様の手順を使用して、2-(3-クロロフェノキシ)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)プロパンアミド及びカップリングパートナーとして(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩を使用することによって調製し、分取HPLCにより精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 463.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.23 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.33H), 7.92 (br s, 1H), 7.60 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.95 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.07 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

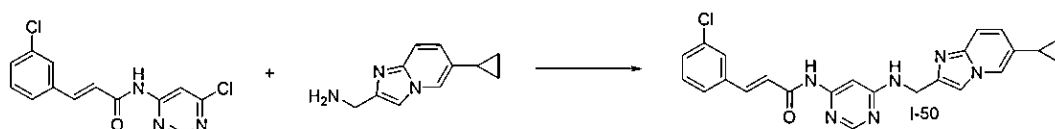
20

【0449】

実施例50

(E)-3-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アクリルアミド(I-50)の合成
【化184】

30



表題化合物(49 mg、44%)を、3-(2-((6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)プロパン酸エチル(実施例38)に使用した手順と同様の手順を使用して、(E)-3-(3-クロロフェニル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)アクリルアミド及びカップリングパートナーとして(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩を使用することによって調製し、分取HPLCにより精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 445.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96-7.96 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=3.6, 3.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.0

40

50

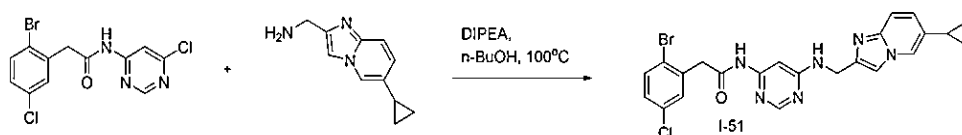
9 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 1.8, 9.4$ Hz, 1H), 4.61 – 4.60 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.70 – 0.65 (m, 2H)。

【0450】

実施例 51

2-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-51) の合成

【化185】



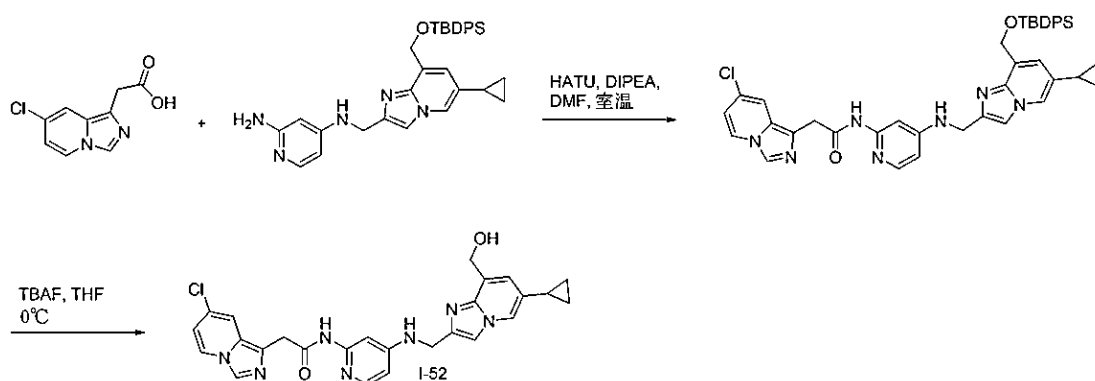
(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン (16 mg、0.083 mmol) を、*n*-ブタノール (1 mL) 中の 2-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)アセトアミド (25 mg、0.0692 mmol)、DIPEA (0.024 mL、0.138 mmol) の混合物に加え、100℃で18時間加熱した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (3 × 5 mL) で抽出し、有機相を合わせ、疎水性カートリッジに通し、真空中で濃縮した。DCM中の0～10% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を得た (20 mg、56%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 511.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.0, 9.1$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.69 – 0.65 (m, 2H)。

【0451】

実施例 52

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(4-((8-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-8-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (I-52) の合成

【化186】



N-(4-((8-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-8-

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)ピリジン-2-イル)-2-(7-クロロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成。 N^4 -(8-(tert-ブチルジフェニルシリル)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-2-イル)メチル)ピリジン-2, 4-ジアミン(150 mg、0.268 mmol)を、DMF(2.5 mL)中の2-(7-クロロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)酢酸(57 mg、0.268 mmol)、DIPEA(0.093 mL、0.537 mmol)及びHATU(110 mg、0.295 mmol)の混合物に加え、室温で3時間攪拌した。混合物を水(25 mL)及びブライン(25 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、真空中で濃縮した。DCM中の0~20%の7N NH₃/MeOHの濃度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(74 mg、36%)を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 740.5。

10

【0452】

2-(7-クロロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)-N-(4-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。TBAF(THF中で1 M、0.099 mL、0.099 mmol)を、THF(3 mL)中のN-(4-(8-(tert-ブチルジフェニルシリル)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-2-イル)メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(7-クロロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)アセトアミド(974 mg、0.099 mmol)の冷却溶液に0℃で加え、3時間攪拌した。混合物を水(25 mL)及びブライン(25 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た(17 mg、34%)。ESI-MS (M+H)⁺: 502.3, ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.16 (br s, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 1H), 8.31 (dd, J=0.9, 7.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 2H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.65 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.31 (m, 1H), 5.29 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H)。

20

30

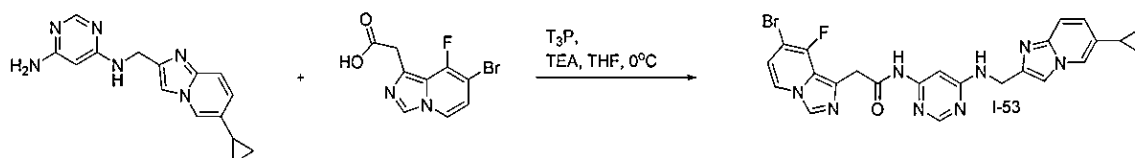
【0453】

実施例53

2-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-53)の合成

40

【化187】



無水プロピルホスホン酸溶液(50%、218 μL、0.36 mmol)を、THF(2 mL)中の N^4 -(6-シクロプロピルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル

50

メチル)ピリミジン-4,6-ジアミン(37mg、0.13mmol)、2-(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸(40mg、0.15mmol)、TEA(71μL、0.51mmol)の混合物に室温で滴下し、2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、NaHCO₃(飽和水溶液)で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た(7mg、10%)。ESI-MS (M+H)⁺: 535.4/537.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.81 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.68 – 0.61 (m, 2H)。

10

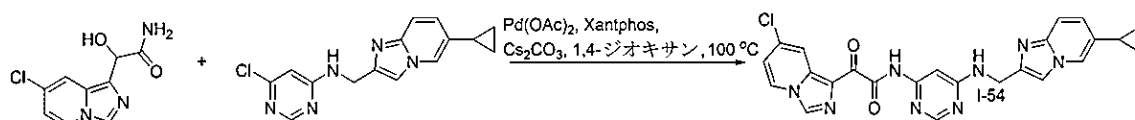
【0454】

実施例54

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-オキソアセトアミド(I-54)の合成

20

【化188】



無水1,4-ジオキサン(2.0mL)中の6-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-4-アミン(79mg、0.26mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド(79mg、0.35mmol)、Cs₂CO₃(170mg、0.53mmol)、Xantphos(81mg、0.14mmol)及びPd(OAc)₂(16mg、0.070mmol)の懸濁液を10分間脱気し、次いで反応混合物を100℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、真空中で濃縮した。残留物を水(10mL)に懸濁し、濾過し、水で洗浄した。回収した固体を真空中で乾燥させ、DCM中の5%MeOHに懸濁させ、5分間攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中のMeOH中の1~5%の7N NH₃の濃度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た。残留物を、分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物(3mg、2%)を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 487.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.59 – 8.54 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=1.7, 9.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.55 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 0.87 – 0.81 (m, 2H), 0.62 – 0.56 (m, 2H)。

30

40

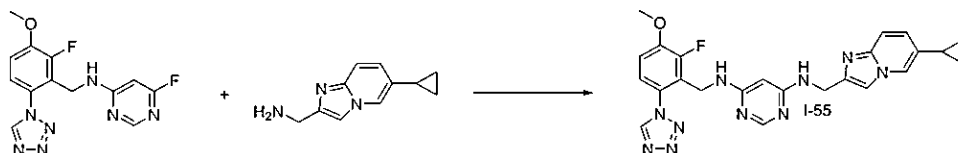
【0455】

実施例55

N⁴-(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)-N⁶-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジ

50

ル) ピリミジン-4, 6-ジアミン (I-55) の合成
【化189】



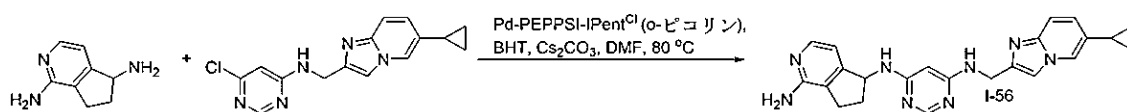
表題化合物 (49 mg、44%) を、2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-N-(6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (実施例51) に使用した手順と同様の手順を使用して、6-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン及びカップリングパートナーとして(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンを使用することにより調製し、分取HPLCで精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 487.4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 8.29 – 8.28 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.02 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.40 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.24 (d, J=4.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.69 – 0.64 (m, 2H)。

【0456】

実施例56

N⁵-(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)ピリミジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1,5-ジアミン (I-56) の合成

【化190】

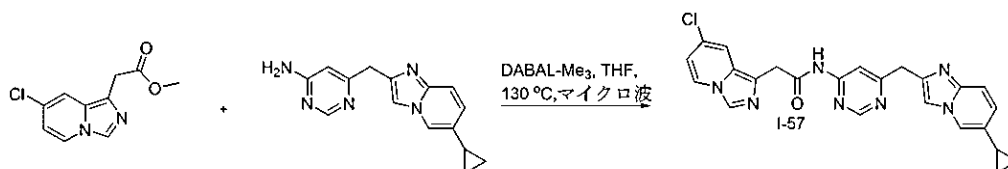


6-クロロ-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン (23 mg、0.075 mmol)、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-1,5-ジアミン (45 mg、0.30 mmol)、Pd-PEPPSI-I-Pent^{Cl} (o-ピコリン) (25 mg、0.030 mmol)、BHT (200 mg、0.91 mmol) 及び Cs₂CO₃ (300 mg、0.91 mmol) の混合物をN₂雰囲気下に置き、DMF (18.0 mL) を加え、反応混合物を80℃で45分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (75 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 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。残留物を、DCM中のMeOH中の0~20%のNH₃の濃度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た。残留物を分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物を得た (6.7 mg、21%)。ESI-MS (M+H)⁺: 413.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (dd, J=0.8, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=1.7, 9.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.34 (br s,

1 H), 4.46 (d, $J=5.3$ Hz, 2 H), 2.76 – 2.67 (m, 1 H), 2.46 – 2.37 (m, 1 H), 1.96 – 1.88 (m, 1 H), 1.80 – 1.70 (m, 1 H), 0.95 – 0.89 (m, 2 H), 0.70 – 0.65 (m, 2 H)。1つのプロトンは、溶媒シグナルにより不明瞭である。
【0457】

実施例 57

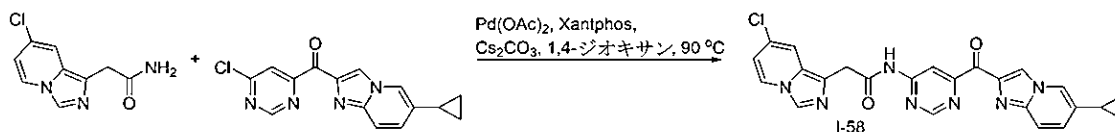
2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミドギ酸塩 (I-57) の合成
【化191】



2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)酢酸メチル (120 mg、0.45 mmol) を、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)ピリミジン-4-アミン (120 mg、0.45 mmol)、DABAL-Me₃ (120 mg、0.452 mmol) 及び THF (6 mL) を含有するマイクロ波バイアルに加えた。バイアルを密閉し、CEMマイクロ波で130 °Cにて30分間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、真空中で濃縮した。残留物を逆相C18分取HPLCにより精製して、表題化合物を得た (4 mg、15%)。ESI-MS (M+H)⁺: 458.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1 H), 8.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 0.5 H), 8.32 – 8.27 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 7.80 – 7.79 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.33 (app-d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=1.7, 9.3$ Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J=2.1, 7.5$ Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 1.94 – 1.86 (m, 1 H), 0.92 – 0.86 (m, 2 H), 0.68 – 0.63 (m, 2 H)。
【0458】

実施例 58

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-58) の合成
【化192】



(6-クロロピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノン (100 mg、0.34 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (70 mg、0.34 mmol)、Cs₂CO₃ (160 mg、0.50 mmol)、及び Xantphos (77 mg、0.13 mmol) の混合物をN₂雰囲気下に置き、無水1,4-ジオキサン (1.0 mL) を加え、懸濁液を10分間脱気した。Pd(OAc)₂ (15 mg、0.067 mmol) を加え、懸濁液を10分間脱気した。Pd(OAc)₂ (15 mg、0.067 mmol) を加え、懸濁液を10分間脱気した。Pd(OAc)₂ (15 mg、0.067 mmol) を加え、懸濁液を10分間脱気した。
【0459】

o l)を加え、次いで、反応混合物を90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水(10mL)で希釈し、DCM(4×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(飽和水溶液10mL)で洗浄し、疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中のMeOH中の1~20%の7N NH₃の濃度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た。38mgの精製化合物をさらに精製することなく使用し、20mgの精製化合物を分取HPLCでさらに精製して、表題化合物(4.3mg、3%)を黄色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 472.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.41 (s, 1H), 9.10 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.47 – 8.46 (m, 1H), 8.35 – 8.34 (m, 1H), 8.32 (q, J=2.8 Hz, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.13 (dd, J=1.8, 9.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.76 – 0.70 (m, 2H)。

10

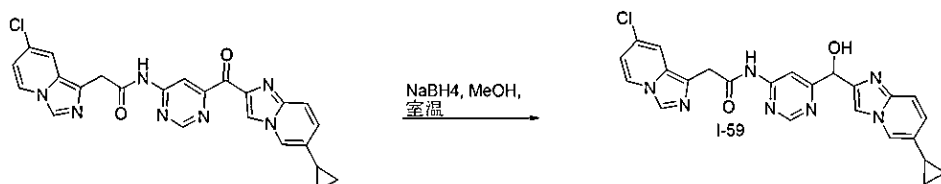
【0459】

実施例59

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-59)の合成

20

【化193】



水素化ホウ素ナトリウム(3.1mg、0.082mmol)を、MeOH(1mL)中の2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(39mg、0.082mmol)の冷却溶液に0℃で加え、混合物を1時間攪拌した。次いで混合物を水(15mL)、ブライン(飽和水溶液10mL)で希釈し、EtOAc(3×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により、表題化合物(8mg、20%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 474.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 11.04 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 4H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 6.94 (dd, J=1.8, 9.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 6.10 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.67 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 2H), 0.67 – 0.62 (m, 2H)。

30

40

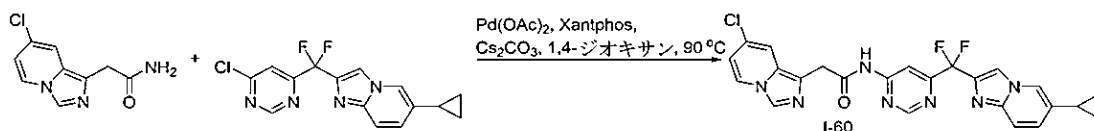
【0460】

実施例60

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミドギ酸塩(I-60)の合成

50

【化 1 9 4】



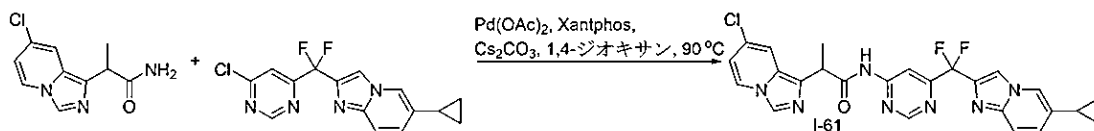
2-((6-クロロピリミジン-4-イル)ジフルオロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(31mg、0.097mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-α]ピリジン-1-イル)アセトアミド(20mg、0.097mmol)、Cs₂CO₃(47mg、0.15mmol)及びXantphos(22mg、0.039mmol)の混合物をN₂雰囲気下に置き、10分攪拌し、無水1,4-ジオキサン(1.0mL)を加え、懸濁液を10分間脱気した。Pd(OAc)₂(4.3mg、0.019mmol)を加え、次いで、反応混合物を90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、NaHCO₃(飽和水溶液、10mL)に注ぎ、DCM(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(飽和水溶液10mL)で洗浄し、疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、EtOAc中の5%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た。残留物を分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物(1.1mg、2%)を凍結乾燥した白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 494.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 8.96 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 8.32 (q, J=2.8 Hz, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.08 (dd, J=1.8, 9.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

【0 4 6 1】

実施例 6 1

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)プロパンアミド(I-61)の合成

【化 1 9 5】



無水1,4-ジオキサン(2.0mL)中の2-((6-クロロピリミジン-4-イル)ジフルオロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(70mg、0.22mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)プロパンアミド(54mg、0.24mmol)及びCs₂CO₃(110mg、0.33mmol)の懸濁液を10分間脱気した。Xantphos(51mg、0.087mmol)及びPd(OAc)₂(9.8mg、0.044mmol)を加え、反応混合物をN₂雰囲気下に置き、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc(10mL)で希釈し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物をDCM(10mL)及び水(10mL)中の10%MeOHに溶解し、Celite(登録商標)に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより

精製して、表題化合物を得た (36 mg、32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 508, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=1.8, 9.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.75 – 0.70 (m, 2H)。

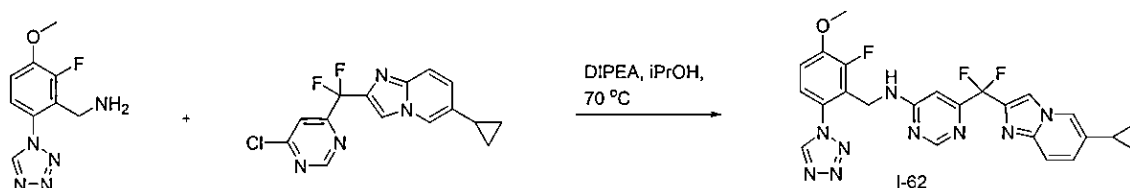
【0462】

10

実施例 62

6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-N-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン (I-62) の合成

【化196】



20

DIPEA (0.041 mL、0.23 mmol) を、iPrOH 中の (2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン (21 mg、0.093 mmol、WO2017207983 を参照のこと) 及び 2-((6-シクロピリミジン-4-イル)ジフルオロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (30 mg、0.093 mmol) の混合物に加え、70 °C で 18 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、逆相分取 HPLC により精製して表題化合物を得た。ESI-MS (M+H)⁺: 508.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.8, 9.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.43 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.00 – 0.95 (m, 2H), 0.74 – 0.70 (m, 2H)。

30

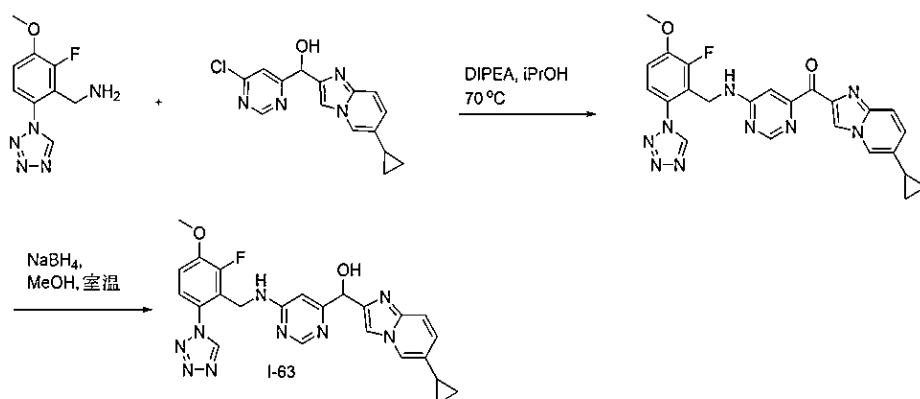
【0463】

実施例 63

(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)(6-((2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)メタノール (I-63) の合成

40

【化 1 9 7】



10

(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)(6-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)メタノールの合成。(6-クロロピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(50mg、0.166mmol)を、iPrOH(2mL)中の(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン(37mg、0.166mmol、WO2017207983を参照のこと)及びDIPEA 0.072mL、0.416mmolの混合物に加え、混合物を70℃で18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。DCM中の0~20%MeOHの濃度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る精製により、表題化合物(50mg、61%)を取得し、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0464】

(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)(6-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)メタノールの合成。水素化ホウ素ナトリウム(4.3mg、0.133mmol)を、MeOH(2mL)中の(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)(6-(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)メタノール(50mg、0.103mmol)の冷却溶液に0℃で加えた。混合物を室温に温め、1時間攪拌した。混合物を水(15mL)、ブライン(飽和水溶液10mL)で希釈し、DCM(3×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により、表題化合物(13mg、19%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, J=0.9, 8.9 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.95 (dd, J=1.7, 9.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.81 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.92 (ddd, J=4.2, 6.2, 8.3 Hz, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

30

40

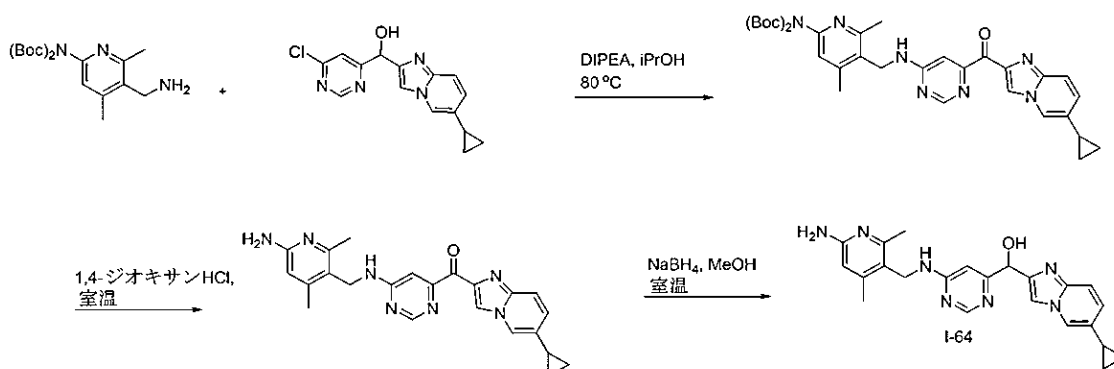
【0465】

実施例 64

(6-(6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールビスギ酸塩(I-64)の合成

50

【化 1 9 8】



10

tert-ブチル- (tert-ブトキシカルボニル) (5-((6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバメートの合成。tert-ブチル- (5-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル) (tert-ブトキシカルボニル)カルバメート (129 mg、0.22 mmol、WO 2016 201052を参照のこと)を、iPrOH (2 mL)中のDIPEA (0.087 mL、0.50 mmol)及び(6-クロロピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (60 mg、0.20 mmol)の混合物に加えた。この混合物を80 °Cに6時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して粗製の表題化合物を取得し、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0466】

(6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。1,4-ジオキサン (1 mL)中の粗製tert-ブチル- (tert-ブトキシカルボニル) (5-((6-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバメートを、1,4-ジオキサン中のHCl (4 M、1 mL、4.0 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗製の表題化合物を取得し、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【0467】

(6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールビスギ酸塩の合成。水素化ホウ素ナトリウム (7 mg、0.17 mmol)を、MeOH (5 mL)中の(6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (70 mg、0.17 mmol)の冷却溶液に0 °Cで加えた。反応物を室温まで温め、次いで1時間攪拌した。混合物を水 (15 mL)及びブライン (飽和水溶液10 mL)で希釈し、EtOAc (3×25 mL)で抽出した。有機相を合わせ、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物 (13 mg、19%)を白色の固体として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 416.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.81 - 5.77 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.36 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 0.95 (dddd, J = 4.1, 6

40

50

1, 8.4 Hz, 2H), 0.72 – 0.67 (m, 2H)。

【0468】

実施例 65

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-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)ピリダジン-4-カルボキサミド (I-65) の合成

【化199】



10

フッ化セシウム (94 mg、0.621 mmol) を、DMSO (2.2 mL) 中の 6-クロロ-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)ピリダジン-4-カルボキサミド (100 mg、0.310 mmol)、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (104 mg、0.466 mmol) 及び DIPEA (0.16 mL、0.931 mmol) の混合物に加え、混合物を 110 °C で 18 時間加熱した。混合物を水で希釈し、濾過し、固体を水で洗浄した。固体を、DCM 中の 0 ~ 10 % MeOH の濃度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、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (5.6 mg、4%)。ESI-MS (M+H)⁺: 473.3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (dd, J=5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 4H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.70 – 0.64 (m, 2H)。

20

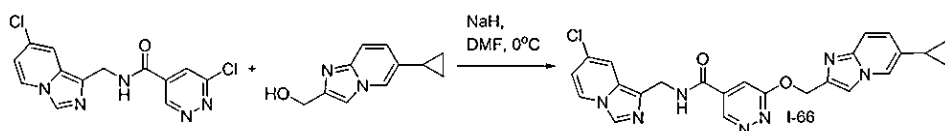
30

【0469】

実施例 66

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-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)ピリダジン-4-カルボキサミド (I-66) の合成

【化200】



40

水素化ナトリウム (鉱油中で 60 %、1.5 mg、0.038 mmol) を、DMF (0.4 mL) 中の (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 (7 mg、0.038 mmol) の冷却溶液に 0 °C で加えた。20 分間攪拌した後、6-クロロ-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)ピリダジン-4-カルボキサミド (11 mg、0.034 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。混合物を iPrOH の添加によりクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を DCM に溶解し、水で洗浄し、疎水性カートリッジに通し、真空中で濃縮した。DCM 中の 0 ~ 5 % MeOH の濃度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 (1.1 mg、6%) をオフホワイトの固体

50

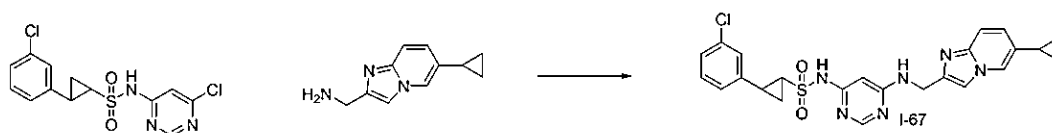
として得た。ESI-MS (M+H)⁺: 474.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (t, J=5.6 Hz, 1H), 9.24 – 9.22 (m, 1H), 8.37 – 8.33 (m, 3H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.71 – 6.67 (m, 1H), 5.65 – 5.62 (m, 2H), 4.70 – 4.67 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.67 (m, 2H)。

【0470】

実施例 67

2-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (I-67) の合成

【化201】



表題化合物 (49 mg、44%) を、3-(2-((6-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド)ピリミジン-4-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)プロパン酸エチル (実施例 38) の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、2-(3-クロロフェニル)-N-(6-クロロピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミド及びカップリングパートナーとして (6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタンアミンを使用することによって調製し、分取 HPLC により精製した。ESI-MS (M+H)⁺: 495.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 – 8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (dd, J=1.9, 9.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.58 – 4.53 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.38 – 1.34 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 2H)。2つのプロトンは観察されず、1つは残留溶媒によって不明瞭であり、NH スルホンアミドシグナルも観察されなかった。

【0471】

実施例 68

3-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)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)アミノ)シクロブタン-3-エン-1,2-ジオン (I-68) の合成

10

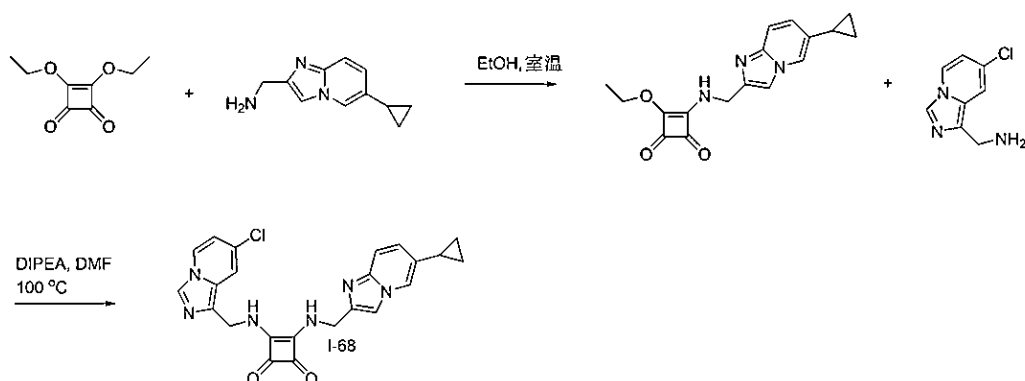
20

30

40

50

【化 2 0 2】



10

EtOH (2 mL) 中の 3, 4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン (0.062 g、0.36 mmol) 及び (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 (0.075 g、0.40 mmol) の懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、DCM 中の 0~5% MeOH の濃度勾配を使用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、3-((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-エトキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン (0.066 g、58%) を取得し、これをさらに精製することなく直接使用した。

20

【0 4 7 2】

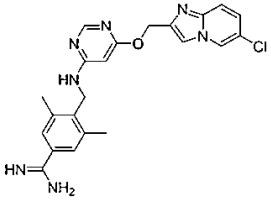
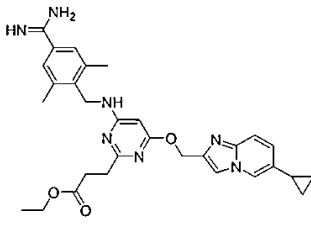
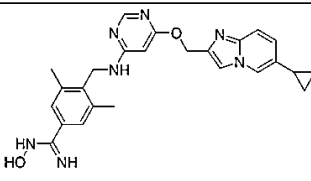
EtOH (2 mL) 中の 3-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ)-4-エトキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン (0.066 g、0.21 mmol) 及び (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (0.042 g、0.23 mmol、WO2019178129 を参照のこと) の懸濁液を室温で 72 時間攪拌した。次いで、この反応物を 50 °C に 4 時間加熱した。次いで、DMF (1 mL) を加え、反応物を室温で 2.5 時間攪拌した。次いで、EtOH を蒸発により除去し、DMF (2 mL) で置換した。DIPEA (53 µL、0.21 mmol) を加え、反応物を 100 °C で 24 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、真空中で溶媒を除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、表題化合物を得た (0.007 g、17%)。ESI-MS (M+H)⁺: 447.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 - 8.36 (m, 3H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.86 - 4.79 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)。1つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

40

50

【表 6 - 1】

EG	化合物	分析データ
69	 4-(((6-((6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-69)	ESI-MS [M+H]⁺: 436.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.33 - 7.03 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)。
70	 3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルギ酸塩(I-70)	ESI-MS [M+H]⁺: 542.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31-9.27 (m, 2H), 9.11-8.98 (m, 2H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H)。
71	 4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズイミドアミド(I-71)	ESI-MS [M+H]⁺: 458.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.15 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H)。

10

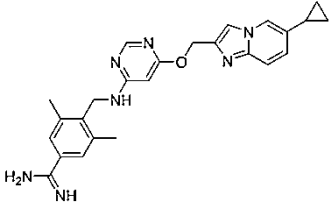
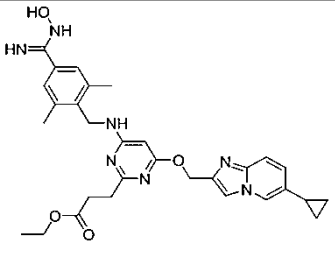
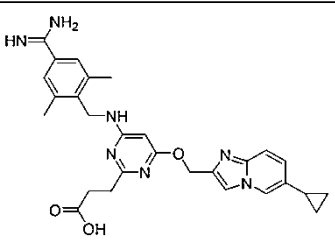
20

30

40

50

【表 6 - 2】

72	 4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-72)	ESI-MS [M+H]⁺: 442.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.07 - 1.62 (m, 1H), 1.05 - 0.83 (m, 2H), 0.79 - 0.42 (m, 2H)。
73	 3-(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)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(I-73)	ESI-MS [M+H]⁺: 558.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.63 (m, 2H)。
74	 3-(4-((4-カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸ギ酸塩(I-74)	ESI-MS [M+H]⁺: 514.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.31 - 11.20 (m, 2H), 9.08 - 8.73 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-6.98 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.93-1.91 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。

10

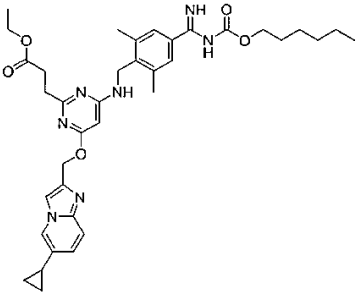
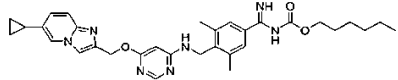
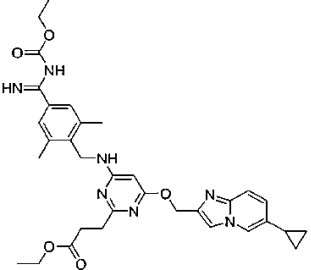
20

30

40

50

【表 6 - 3】

75	 3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(1-75)	ESI-MS [M+H]⁺: 670.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13-8.94 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 5H), 0.73 - 0.62 (m, 2H)
76	 ((4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸ヘキシル(1-76)	ESI-MS [M+H]⁺: 570.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 6H), 1.00 - 0.78 (m, 5H), 0.74 - 0.60 (m, 2H)。
77	 3-(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)-6-((4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(1-77)	ESI-MS [M+H]⁺: 614.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14-8.95 (m, 2H), 8.33(s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.15-1.11 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H)。

10

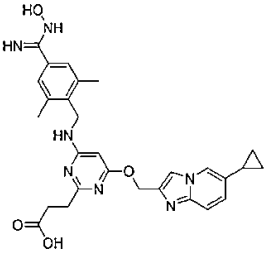
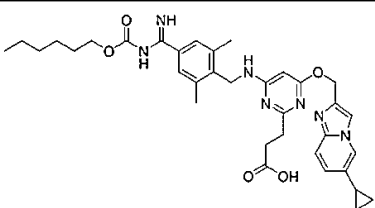
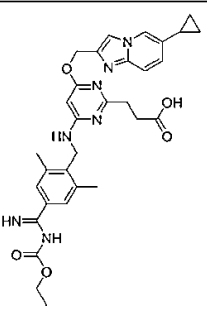
20

30

40

50

【表 6 - 4】

78	 3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸	ESI-MS [M+H]⁺: 530.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)。
79	 3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸	ESI-MS [M+H]⁺: 642.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16-9.12(m, 2H), 8.54 - 8.25 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 1H), 5.73 - 5.57 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 6H), 0.98 - 0.81 (m, 5H), 0.77 - 0.57 (m, 2H)。
80	 3-(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)-6-((4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸	ESI-MS [M+H]⁺: 586.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 - 8.92 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.70 - 0.58 (m, 2H)。

10

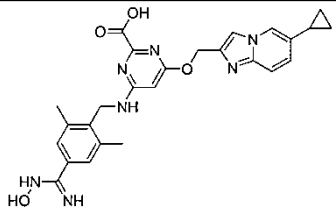
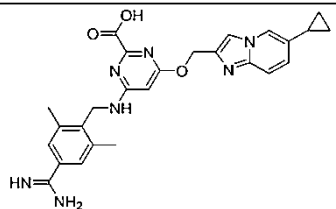
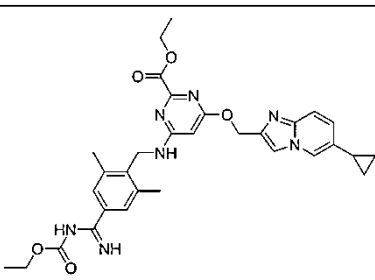
20

30

40

50

【表 6 - 6】

84	 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)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸(I-84)	ESI-MS [M+H]⁺: 502.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 2H), 0.76 - 0.57 (m, 2H)。
85	 4-((4-カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸ギ酸塩(I-85)	ESI-MS [M+H]⁺: 486.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 2H), 0.68 - 0.67 (m, 2H)。
86	 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)-6-((4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(I-86)	ESI-MS [M+H]⁺: 586.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20-8.80 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.08 - 1.74 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 2H), 0.77 - 0.66 (m, 2H)。

10

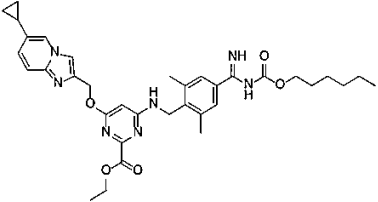
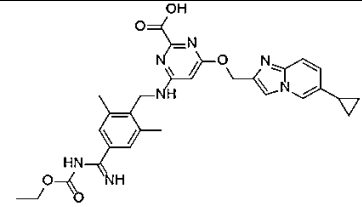
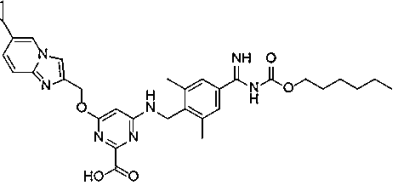
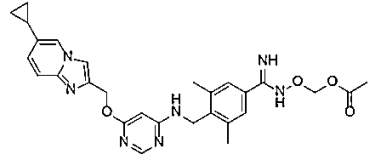
20

30

40

50

【表 6 - 7】

8 7	 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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(I-87)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 642.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25-8.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.43 - 4.23 (m, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 9H), 0.98-0.85 (m, 5H), 0.71-0.65 (m, 2H)。	10
8 8	 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)-6-((4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸(I-88)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 558.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25-8.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.91 (m, 2H), 0.69 - 0.67 (m, 2H)。	20
8 9	 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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸(I-89)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 614.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26-8.91 (m, 2H), 8.33-8.27 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.01 - 0.81 (m, 5H), 0.68 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。	30
9 0	 ((4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミド)オキシ)メチルアセテート(I-90)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 530.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.17 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.72-0.64 (m, 2H)。	40

10

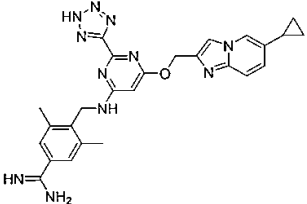
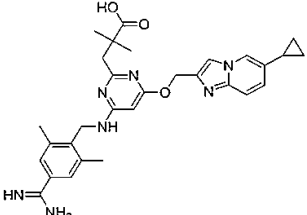
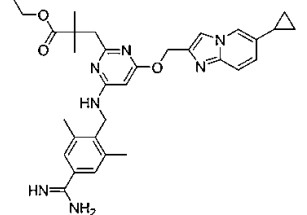
20

30

40

50

【表 6 - 8】

91	 4-(((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)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-91)	ESI-MS [M+H]⁺: 510.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H)。
92	 3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロパン酸ギ酸塩(I-92)	ESI-MS [M+H]⁺: 542.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 9.05 (s, 2 H), 8.72 (s, 2 H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 7.04-7.69 (m, 2 H), 5.61 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 2.89 (s, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.15 (s, 6 H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H)。
93	 3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルギ酸塩(I-93)	ESI-MS [M+H]⁺: 570.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 2 H), 9.05 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.05-4.00 (m, 3 H), 2.93 (s, 2 H), 2.40 (s, 6 H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.22 (s, 6 H), 1.10-1.08 (m, 3 H), 0.93-0.91 (m, 2 H), 0.68-0.67 (m, 2 H)。

10

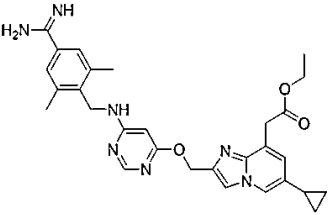
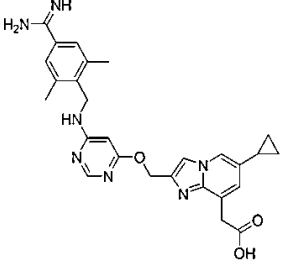
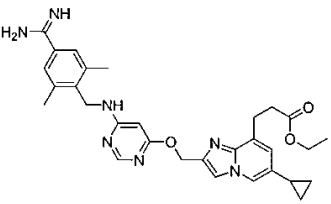
20

30

40

50

【表 6 - 9】

94	 2-(2-(((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)酢酸エチルギ酸塩(I-94)	ESI-MS [M+H]⁺: 528.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42-8.91 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.29 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 2H)。
95	 2-(2-(((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)酢酸ギ酸塩(I-95)	ESI-MS [M+H]⁺: 500.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.91-1.87 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 2H)。
96	 3-(2-(((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(I-96)	ESI-MS [M+H]⁺: 542.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)。

10

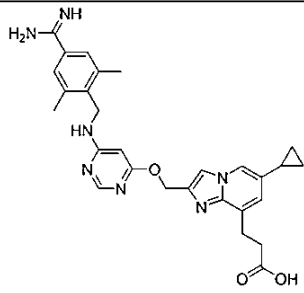
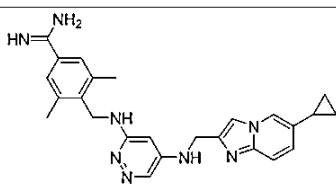
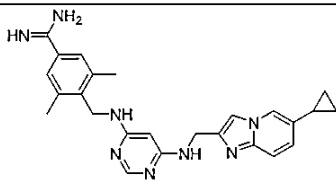
20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

97	 3-(2-(((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリジン-4-イル)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)プロパン酸ギ酸塩(I-97)	ESI-MS [M+H]⁺: 514.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 9.61 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H)。
98	 4-(((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-98)	ESI-MS [M+H]⁺: 441.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.33 - 8.30 (m, 2H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H)。
99	 4-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドギ酸塩(I-99)	ESI-MS [M+H]⁺: 441.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 5H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.40 - 4.43 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.74 - 0.59 (m, 2H)。

10

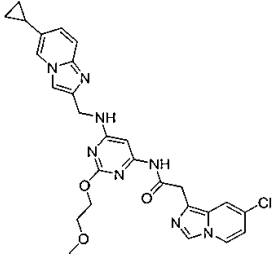
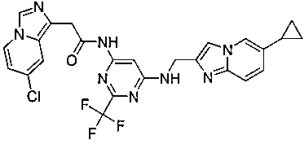
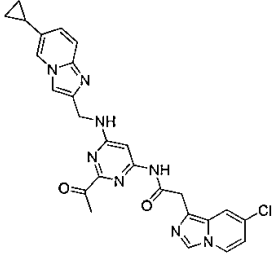
20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

100	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-100)	ESI-MS [M+H]⁺: 547.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)。
101	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-101)	ESI-MS [M+H]⁺: 541.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.42 - 8.18 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。
102	 N-(2-アセチル-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)ピリミジン-4-イル)-2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(I-102)	ESI-MS [M+H]⁺: 515.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

10

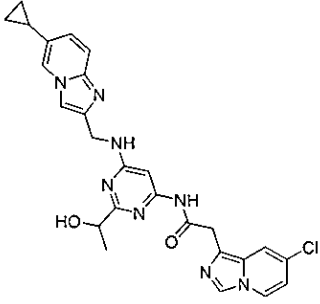
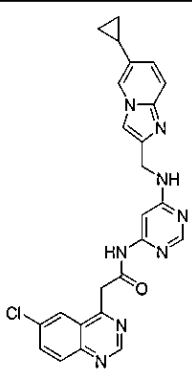
20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

103	 2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-103)	ESI-MS [M+H]⁺: 517.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 - 8.41 (m, 2H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。
104	 2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-104)	ESI-MS [M+H]⁺: 485.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

10

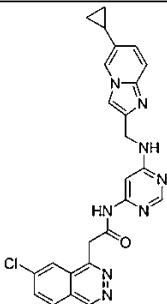
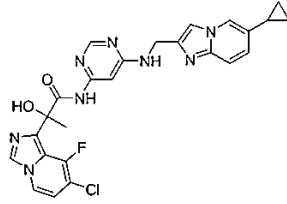
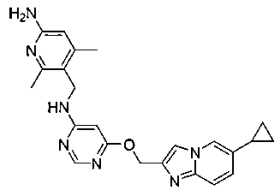
20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

105	 2-(7-クロフタラジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-105)	ESI-MS [M+H]⁺: 485.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 - 9.64 (m, 1H), 8.50 - 8.03 (m, 4H), 7.94 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.57 (s, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。
106	 2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド(I-106)	ESI-MS [M + H]⁺: 520.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。
107	 N-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-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)ピリミジン-4-アミン(I-107)	ESI-MS [M+H]⁺: 416.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)。

10

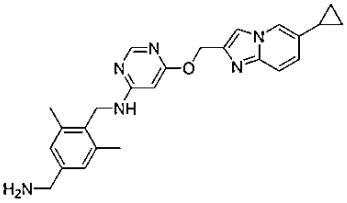
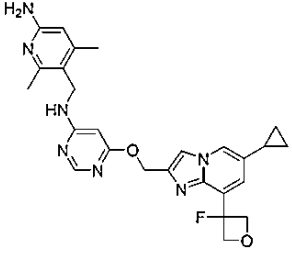
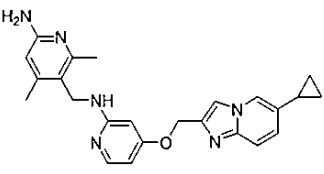
20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

108	 N-(4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル)-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)ピリミジン-4-アミン(I-108)	ESI-MS [M+H]⁺: 429.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.25 - 2.96 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H)。
109	 N-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン(I-109)	ESI-MS [M+H]⁺: 490.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.41 - 5.32 (m, 3H), 5.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 2H)。
110	 5-(((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)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン(I-110)	ESI-MS [M+H]⁺: 415.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.41 (d, J=9.3, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.23-6.20 (m, 2H), 6.18 - 6.08 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.24 (d, J=4.3, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H)。

10

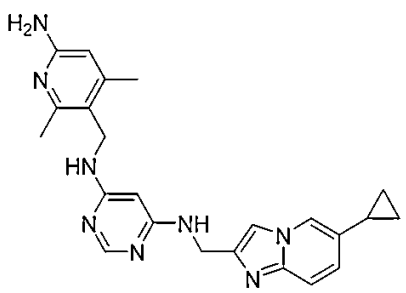
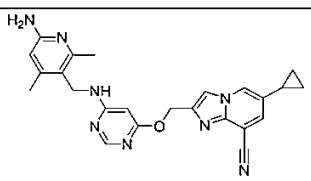
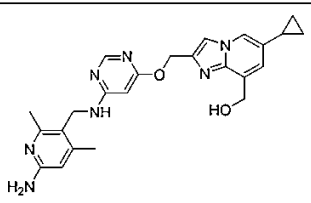
20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

111	 N⁴-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-N⁶-(((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-4,6-ジアミン(I-111))	ESI-MS [M+H]⁺: 415.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 0.91 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。
112	 2-(((6-(((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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-カルボニトリルギ酸塩(I-112))	ESI-MS [M+H]⁺: 441.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.08 - 0.89 (m, 2H), 0.78 - 0.74 (m, 2H)。
113	 (2-(((6-(((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)メタノールギ酸塩(I-113))	ESI-MS [M+H]⁺: 446.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95 - 1.93 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。

10

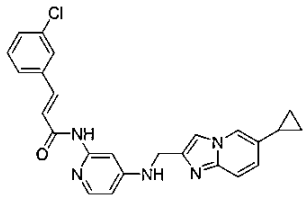
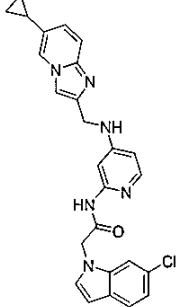
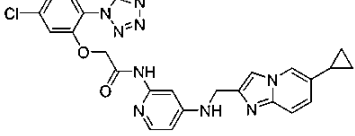
20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

114	 (E)-3-(3-クロロフェニル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アクリルアミド(I-114)	ESI-MS [M+H]⁺: 444.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H).
115	 2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-115)	ESI-MS [M+H]⁺: 471.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.386.33 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 2H).
116	 2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-116)	ESI-MS [M+H]⁺: 516.2.. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

10

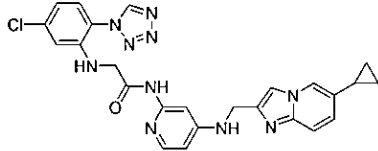
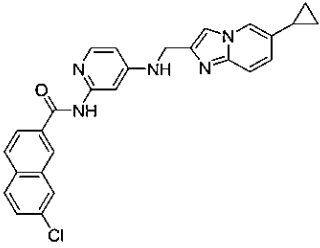
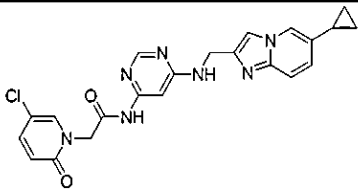
20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

117	 2-((5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (I-117)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 515.1.. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 6.33 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 2H)。
118	 7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-ナフトアミド (I-118)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 468.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.76 - 0.57 (m, 2H)。
119	 2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-119)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 450.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.45 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

10

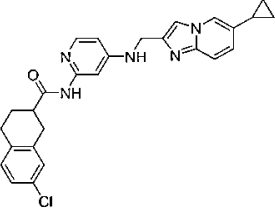
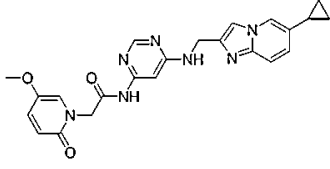
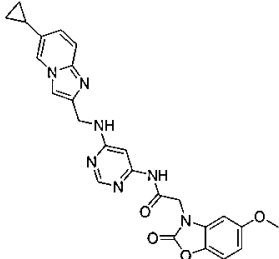
20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

120	 7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(I-120)	ESI-MS [M+H]⁺: 472.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.62 (m, 5H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 2H)。
121	 N-(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)ピリジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(I-121)	ESI-MS [M+H]⁺: 446.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。
122	 N-(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)ピリジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(I-122)	ESI-MS [M+H]⁺: 486.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J=9.4, 1H), 7.27 (d, J=8.8, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, J=2.5, 1H), 6.94 (dd, J=9.3, 1.7, 1H), 6.67 (dd, J=8.8, 2.6, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

10

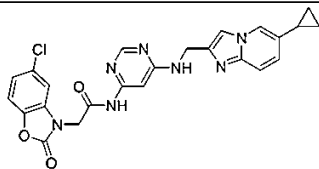
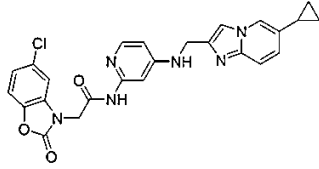
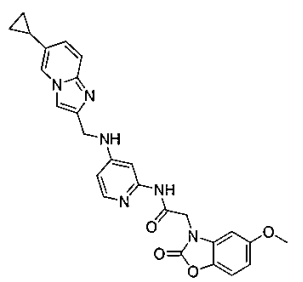
20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

123	 2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル) アセトアミド(I-123)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 490.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.26 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.65 (dt, J = 6.4, 4.4 Hz, 2H)。
124	 2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-124)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 489.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.68 - 0.60 (m, 2H)。
125	 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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(I-125)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 485.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

10

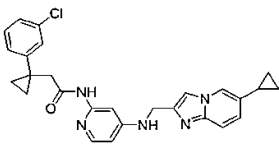
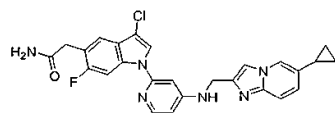
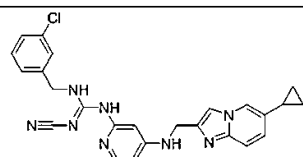
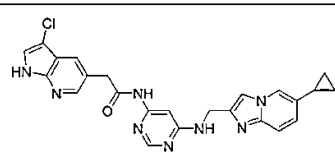
20

30

40

50

【表 6 - 20】

126	 2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-126)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 472.1. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.38 - 6.16 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.92 - 0.88 (m, 1H), 1.11 - 0.87 (m, 6H), 0.77 - 0.53 (m, 2H)。
127	 2-(3-クロロ-1-(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)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)アセトアミド(I-127)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 489.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 - 6.58 (m, 1H), 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。
128	 (E)-1-(3-クロロベンジル)-2-シアノ-3-(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)ピリジン-2-イル)グアニジン(I-128)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 471.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 - 8.30 (m, 3H), 8.09 - 7.63 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 - 6.59 (m, J = 42.7 Hz, 1H), 6.10 - 5.91 (m, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.02 - 0.85 (m, 2H), 0.67 (d, J = 4.5 Hz, 2H)。
129	 2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-129)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 473.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 0.95 - 0.79 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 2H)。

10

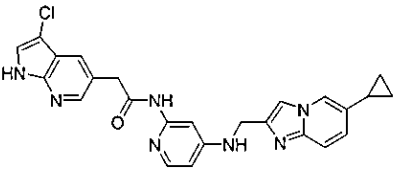
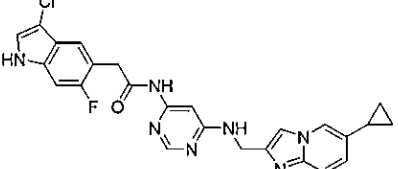
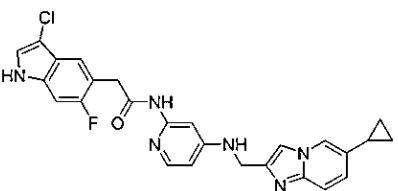
20

30

40

50

【表 6 - 2 1】

130	 2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-130)	ESI-MS $[M+H]^+$: 472.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 2H), 0.71 - 0.59 (m, 2H)。
131	 2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-131)	ESI-MS $[M+H]^+$: 490.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.64 (m, 2H)。
132	 2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-132)	ESI-MS $[M+H]^+$: 489.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.33 - 6.31 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H)。

10

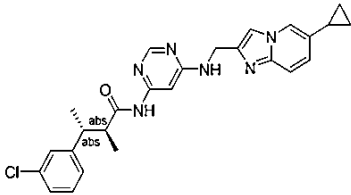
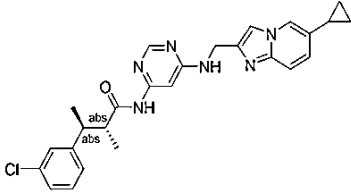
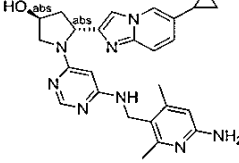
20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

133	 (2S,3R)-3-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-メチルブタンアミド(I-133)	ESI-MS [M+H]⁺: 475.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 4H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.65-0.64 (m, 2H)。
134	 (2R,3S)-3-(3-クロロフェニル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-メチルブタンアミド(I-134)	ESI-MS [M+H]⁺: 475.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。
135	 (3S,5R)-1-(6-(((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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(I-135)	ESI-MS [M+H]⁺: 471.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.20 (d, J = 29.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.62 (m, 2H)。

10

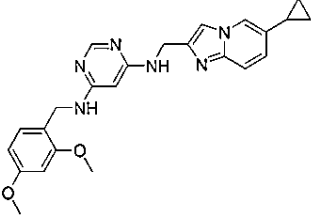
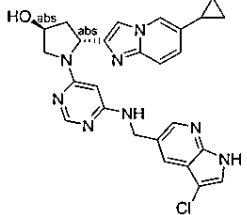
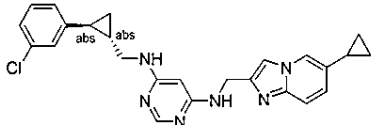
20

30

40

50

【表 6 - 2 3】

136	 N⁴-((6-(3,4-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N⁶-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4,6-ジアミン(I-136)	ESI-MS [M+H]⁺: 431.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。
137	 (3S,5R)-1-(6-(((3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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(I-137)	ESI-MS [M+H]⁺: 501.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。
138	 N⁴-(((1S,2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル)-N⁶-((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-4,6-ジアミン(I-138)	ESI-MS [M+H]⁺: 445.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 3H), 6.79 - 6.71 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 1H), 0.98 - 0.77 (m, 4H), 0.65 - 0.63 (m, 3H)。

10

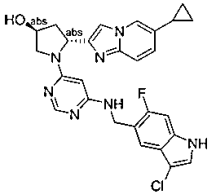
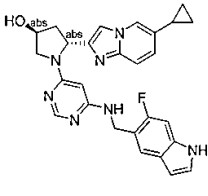
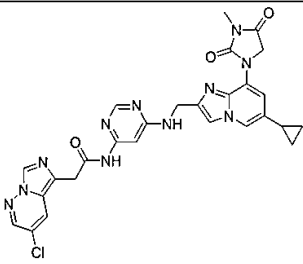
20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

139	 (3S,5R)-1-(6-(((3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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(I-139)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 518.2. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.46 (d, J = 34.9 Hz, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H)。
140	 (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-(6-(((6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール(I-140)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 484.2. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.71 - 0.66 (m, 2H)。
141	 2-(3-クロロイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル)-N-(6-(((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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-141)	ESI-MS [M+H] ⁺ : 586.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H)。

10

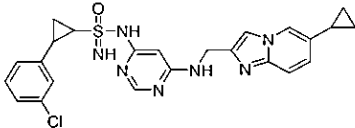
20

30

40

50

【表 6 - 2 5】

142	 2-(3-クロロフェニル)-N-(6-(((6-シクロプロ プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メ チル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプ ロパン-1-スルホンイミドアミド(1-142)	ESI-MS [M+H]⁺ 494.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J 9 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.17 (dt, J 7, 2 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.95 (dd, J 10, 2 Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.65- 1.54 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H)。

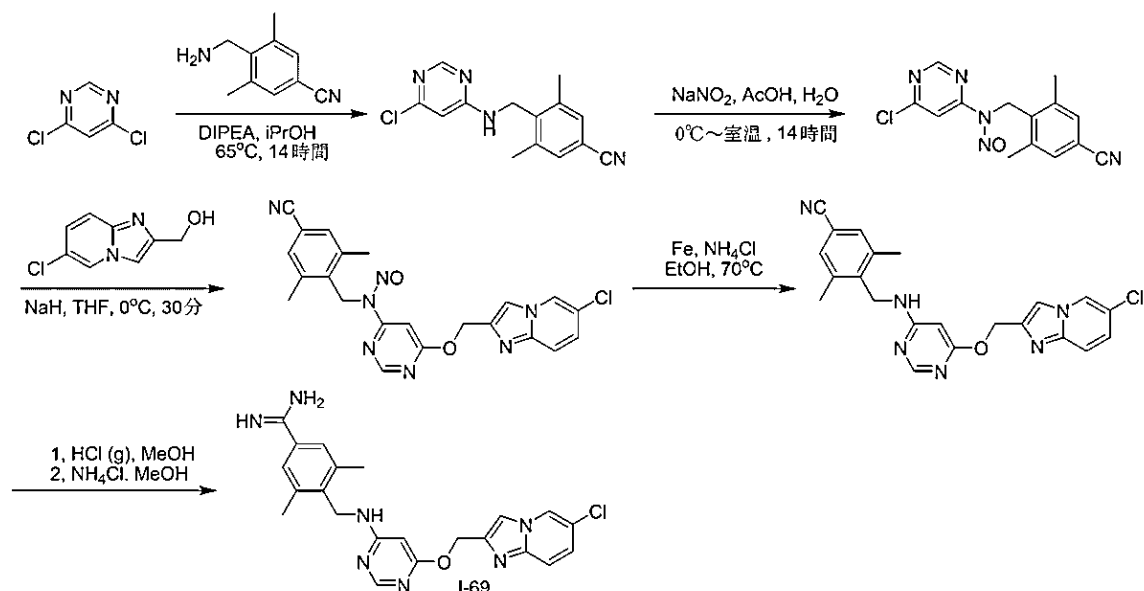
10

【 0 4 7 3 】

实施例 69

4-((6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド(Ⅰ-69)の合成
【化203】

20



30

4-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズニトリルの合成。i-PrOH (40 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (1 g、6.7 mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンズニトリル (1.4 g、8.7 mmol) 及び DIPEA (2.6 g、20 mmol) の混合物を 65℃で 14 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE 中の 0~40% EtOAc の濃度勾配で溶出して、4-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズニトリル (1.4 g、収率：77%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 273.2。

40

【 0 4 7 4 】

50

N-((6-クロロピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミドの合成。AcOH (20 mL) 中の4-((6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (1.4 g、5.1 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中のNaNO₂ (1 g、15 mmol) の溶液を0℃でゆっくりと加えた。得られた反応混合物を、室温で14時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をNaHCO₃ (飽和水溶液、60 mL) で中和し、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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~100% EtOAcの濃度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、N-((6-クロロピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミド (650 mg、収率：42%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 302.2。

10

【0475】

N-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミドの合成。THF (5 mL) 中の(6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メタノール (73 mg、0.4 mmol) の溶液に、NaH (24 mg、0.6 mmol、鉱油中の60%分散液) を0℃で加え、反応混合物を0℃で5分間攪拌した。次いで、THF (1 mL) 中のN-((6-クロロピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミド (100 mg、0.33 mmol) の溶液を加え、得られた反応物をこの温度でさらに30分間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、25 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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液：DCM/MeOH = 20/1) で精製してN-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミド (120 mg、収率：81%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 447.2。

20

【0476】

4-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリルの合成。EtOH/H₂O (6 mL/2 mL) 中のN-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-N-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)亜硝酸アミド (120 mg、0.27 mmol)、Fe (151 mg、2.7 mmol) 及びNH₄Cl (143 mg、2.7 mmol) の混合物を、70℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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て粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液：DCM/MeOH = 15/1) で精製して、4-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (45 mg、収率：40%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 419.1。

30

40

【0477】

4-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドの合成。MeOH (10 mL) 中の4-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (45 mg、0.11 mmol) の溶液に、乾燥HClガスを室温で2時間吹き込んだ。反応物を濃縮し、残留物をMeOH (5 mL) に再溶解し、NH₄Cl (59 mg、1.1 mmol) を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCで精製して、4-((6-((6-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (45 mg、収率：40%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 419.1。

50

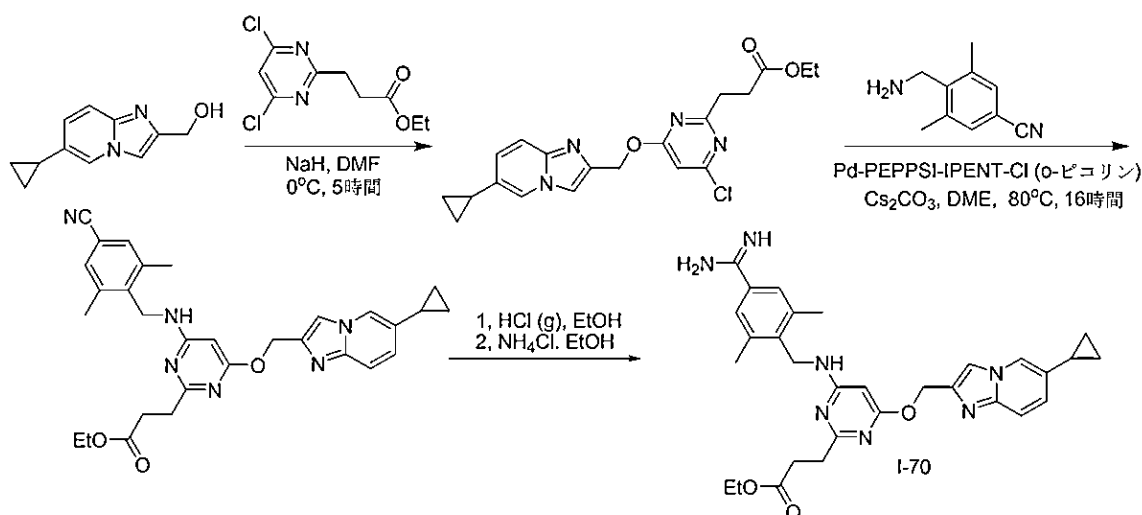
6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドのギ酸塩(19mg、収率:36%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 436.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.33 – 7.03 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)。

【0478】

実施例70

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(I-70)の合成

【化204】



3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルの合成。乾燥THF(40mL)中の(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(750mg、4.0mmol)の溶液に、NaH(192mg、4.8mmol、鉱油中の60%分散液)を0°Cでゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。次いで、反応物を0°Cに冷却し、3-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(1.2g、4.8mmol)の溶液を加え、室温でさらに2時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物をHCl(水溶液、1N、6mL)でクエンチし、次いでH₂O(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(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを、PE中の0~60%EtOAcの濃度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、3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(350mg、収率:22%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 401.2。

【0479】

3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルの合成。DME(10mL)中の3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2

ーイル) プロパン酸エチル (130 mg、0.33 mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (64 mg、0.40 mmol)、Pd-P E P P S I-IP E N T-C l (o-ピコリン) (17 mg、0.02 mmol)、Cs₂CO₃ (323 mg、0.99 mmol) の溶液を、N₂下、80℃で16時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O (40 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、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を取得し、これを、DCM中の0~10% MeOHの濃度勾配により、combiflashクロマトグラフィーで精製して3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (80 mg、46%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 525.2。

10

【0480】

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルの合成。EtOH (20 mL) 中の3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (80 mg、0.15 mmol) の溶液に、HCl (ガス) を室温で3時間吹き込んだ。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物を濃縮して残留物を取得し、これをEtOH (20 mL) に再溶解し、NH₄HCO₃ (119 mg、1.5 mmol) を反応物に加え、得られた混合物を室温で14時間撹拌した。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチルのギ酸塩 (50 mg、収率: 57%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 542.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31-9.27 (m, 2H), 9.11-8.98 (m, 2H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H)。

20

30

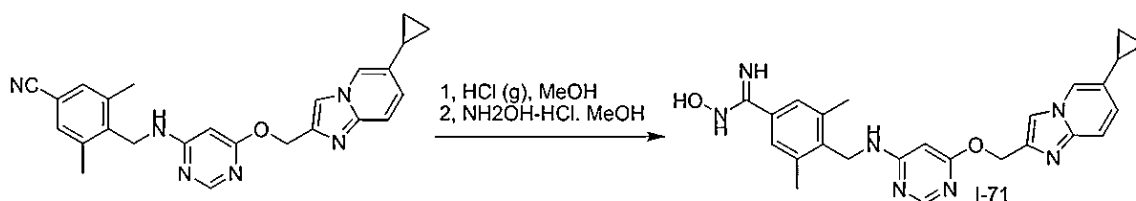
【0481】

実施例 71

4-(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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (I-71) の合成

【化205】

40



MeOH (20 mL) 中の4-(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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5

50

ージメチルベンゾニトリル (200 mg、0.47 mmol) (実施例 72 で報告された合成) の溶液に、乾燥 HCl ガスを室温で 2 時間吹き込んだ。反応物を真空中で濃縮して残留物を取得し、これを MeOH (10 mL) に再溶解し、次いでそこにヒドロキシルアミン塩酸塩 (325 mg、4.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミド (30 mg、収率: 14%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 458.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.15 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H)。

10

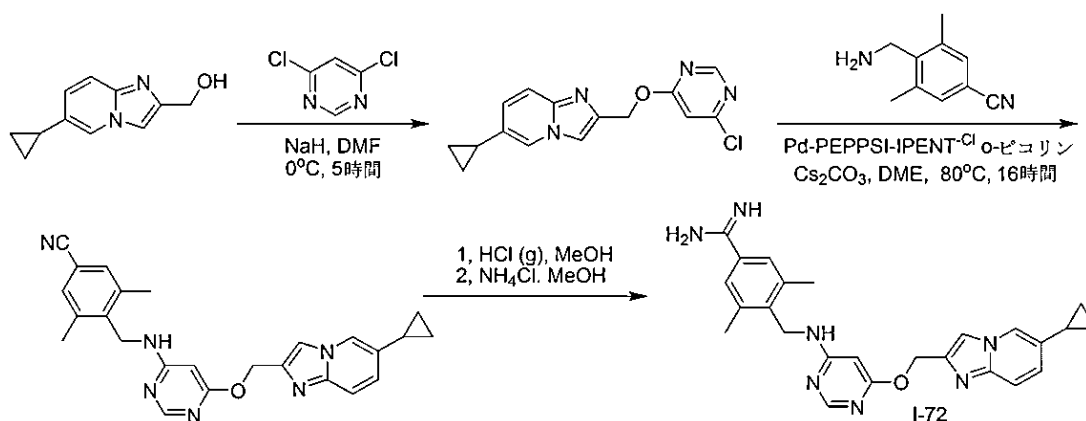
【0482】

実施例 72

4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミド (I-72) の合成

20

【化206】



30

2-((6-クロロピリミジン-4-イル) 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。THF (30 mL) 中の (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 (500 mg、2.66 mmol) の溶液に、NaH (128 mg、3.2 mmol、鉱油中の 60% 分散液) を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。次いで、そこに THF (5 mL) 中の 4, 6-ジクロロピリミジン (396 mg、2.66 mmol) の溶液を加えた。得られた反応物を 0°C で 5 時間攪拌した。完了後、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 (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを PE 中の 0 ~ 50% EtOAc の濃度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、2-((6-クロロピリミジン-4-イル) 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 (460 mg、58%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 301.2。

40

【0483】

4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリル

50

の合成。DME (30 mL) 中の 2-((6-クロロピリミジン-4-イル)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 (460 mg、1.53 mmol)、4-(アミノメチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリル塩酸塩 (450 mg、2.3 mmol)、Pd-PEPPSI-IPENT-Cl^o-ピコリン (128 mg、0.15 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.5 g、4.6 mmol) の混合物を、N₂ 下、80 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を 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て粗生成物を取得し、これを DCM 中の 0~5% MeOH の濃度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-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリル (490 mg、76%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 425.2。

10

【0484】

4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミドの合成。MeOH (40 mL) 中の 4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3, 5-ジメチルベンゾニトリル (490 mg、1.15 mmol) の溶液に、乾燥 HCl ガスを室温で 2 時間吹き込んだ。反応物を濃縮し、残留物を MeOH (20 mL) に再溶解し、NH₄Cl (900 mg、17 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミドのギ酸塩 (190 mg、収率: 34%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 442.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.07 - 1.62 (m, 1H), 1.05 - 0.83 (m, 2H), 0.79 - 0.42 (m, 2H)。

20

30

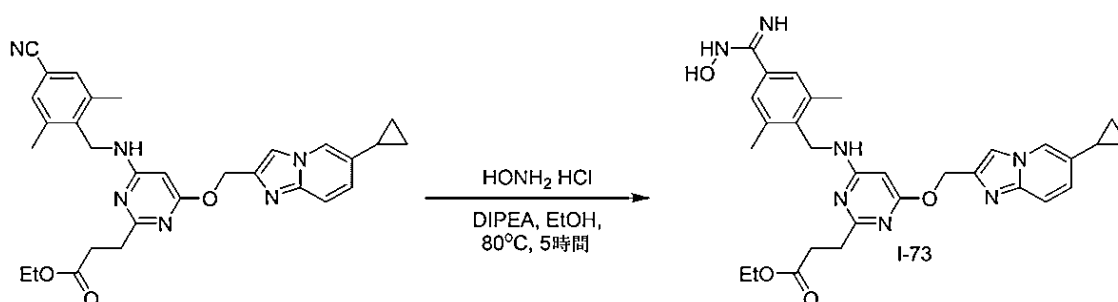
【0485】

実施例 73

3-(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)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2, 6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (I-73) の合成

【化207】

40



EtOH (10 mL) 中の 3-(4-((4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジル)アミノ)-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

50

キシ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(80mg、0.15mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(31mg、0.45mmol)及びDIPEA(97mg、0.75mmol)の混合物を、80℃で5時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水(40mL)を加え、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、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して残留物を取得し、これをDCM中の0~10%MeOHの濃度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、3-(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)-6-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(26mg、31%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 558.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H)。

10

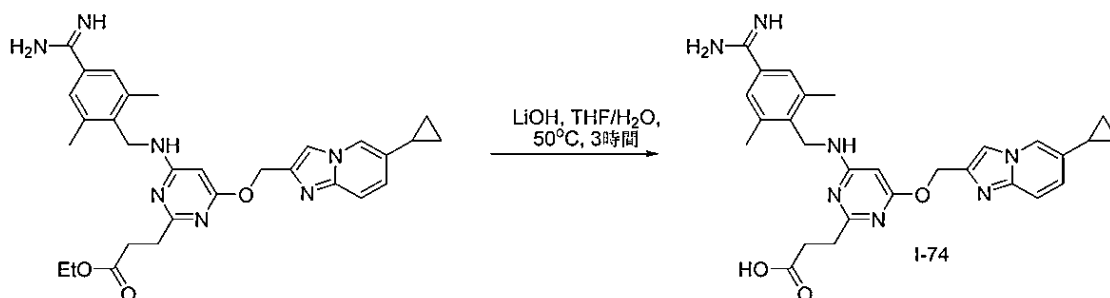
【0486】

実施例74

20

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸(I-74)の合成。

【化208】



30

THF/H₂O(2mL/2mL)中の3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(40mg、0.074mmol)及びLiOH-H₂O(12mg、0.30mmol)の溶液を、50℃で3時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCで精製して、3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸のギ酸塩(20mg、48%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 514.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.31-11.20 (m, 2H), 9.08-8.73 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-6.98 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.93-1.91 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。

40

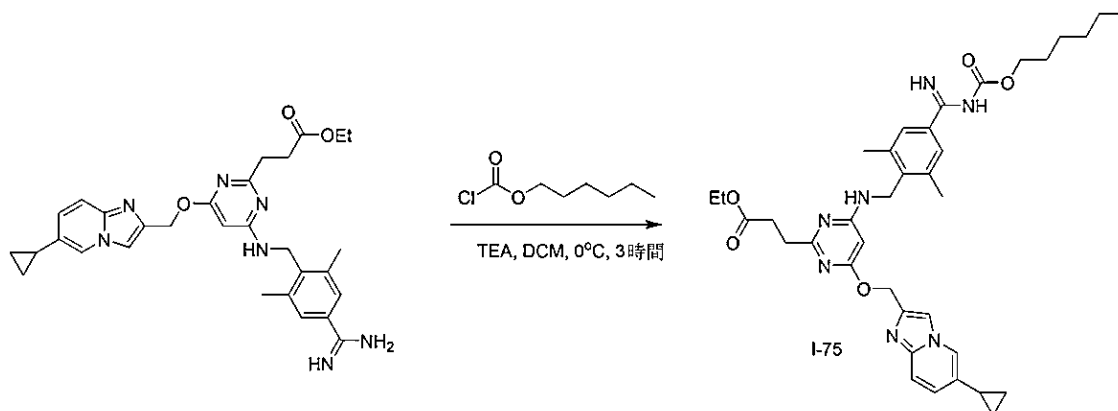
50

【0487】

実施例 75

3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル(I-75)の合成

【化209】



10

20

DCM (10 mL) 中の 3-(4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (40 mg、0.074 mmol)、TEA (22 mg、0.22 mmol) の混合物に、カルボノクロリジン酸ヘキシル (36 mg、0.22 mmol) を 0°C で加えた。混合物を 0°C で 3 時間攪拌し、次いで室温まで温め、H₂O (20 mL) を加え、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを DCM 中の 0~10% MeOH の濃度勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(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)-6-((4-(N-((ヘキシルオキシ)カルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (20 mg、40%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 670.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13-8.94 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.11-3.94 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97-0.82 (m, 5H), 0.73-0.62 (m, 2H)。

30

40

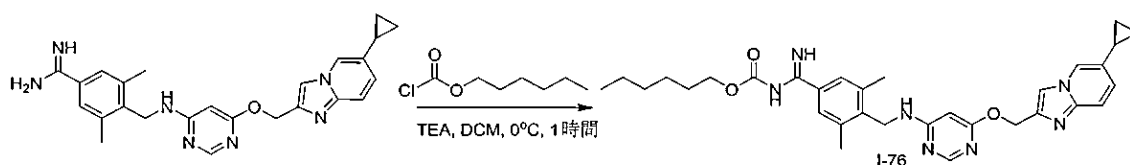
【0488】

実施例 76

((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸ヘキシル(I-76)の合成

50

【化 2 1 0】

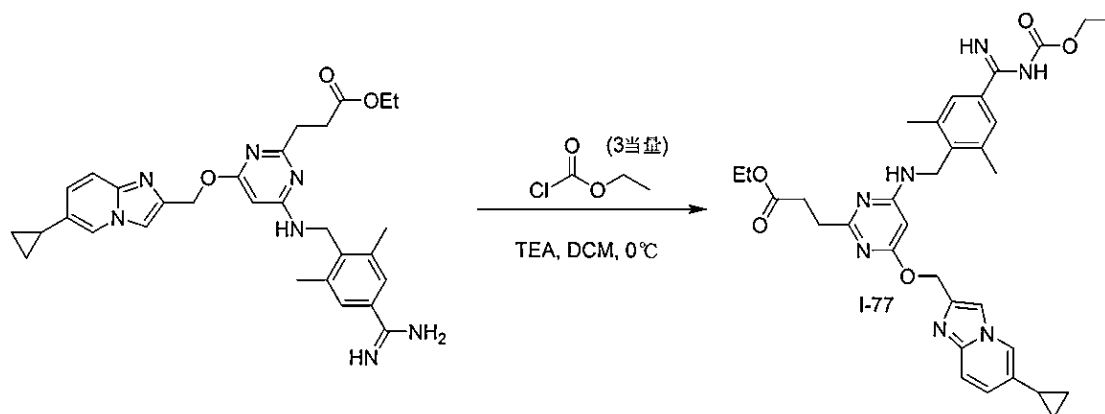


DCM (10 mL) 中の 4-((6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (125 mg、0.28 mmol) (実施例 72 で報告された合成) 及び TEA (141 mg、1.4 mmol) の混合物に、カルボノクロリジン酸ヘキシル (92 mg、0.56 mmol) を加え、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。H₂O (30 mL) を加え、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC により精製して、((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸ヘキシル (38 mg、収率: 24%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 570.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 6H), 1.00-0.78 (m, 5H), 0.74-0.60 (m, 2H)。

【0489】

実施例 77

3-((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)-6-((4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (I-77) の合成
【化 2 1 1】



DCM (10 mL) 中の 3-((4-((4-カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)プロパン酸エチル (40 mg、0.074 mmol) (実施例 70 で報告された合成)、TEA (22 mg、0.22 mmol) の混合

物に、カルボノクロリジン酸エチル（24 mg、0.22 mmol）を0℃で加えた。混合物を0℃で3時間攪拌した。得られた混合物をH₂O（20 mL）でクエンチし、DCM（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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをDCM/MeOH（10/1）を用いたカラムクロマトグラフィーで精製して、3-（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）-6-（（4-（N-（エトキシカルボニル）カルバムイミドイル）-2,6-ジメチルベンジル）アミノ）ピリミジン-2-イル）プロパン酸エチル（25 mg、収率：55%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 614.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14-8.95 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.15-1.11 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H)。

10

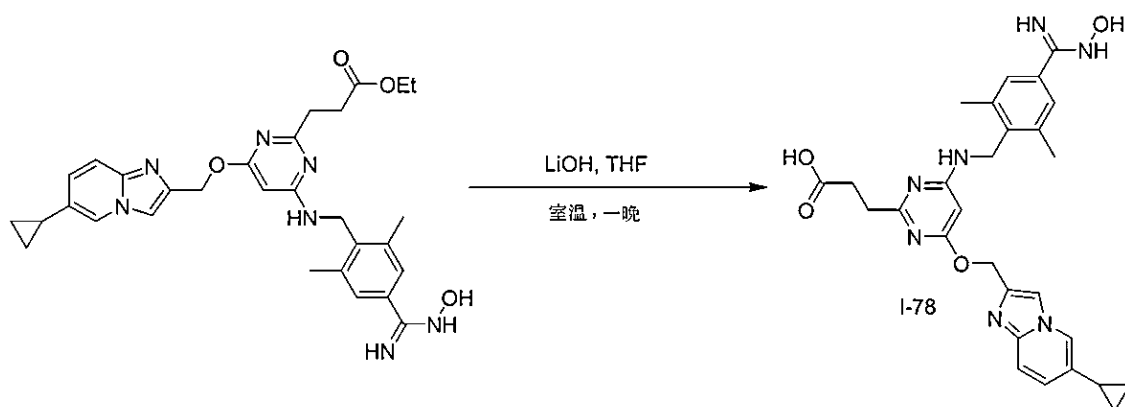
【0490】

実施例 78

3-（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）-6-（（4-（N-ヒドロキシカルバムイミドイル）-2,6-ジメチルベンジル）アミノ）ピリミジン-2-イル）プロパン酸（I-78）の合成

20

【化212】



30

THF/EtOH（2 mL/2 mL）中の3-（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）-6-（（4-（N-ヒドロキシカルバムイミドイル）-2,6-ジメチルベンジル）アミノ）ピリミジン-2-イル）プロパン酸エチル（15 mg、0.027 mmol）（実施例 73 で報告された合成）及びLiOH-H₂O（4.4 mg、0.11 mmol）の溶液を室温で8時間攪拌した。得られた混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCで精製して、3-（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）-6-（（4-（N-ヒドロキシカルバムイミドイル）-2,6-ジメチルベンジル）アミノ）ピリミジン-2-イル）プロパン酸のギ酸塩（4.5 mg、収率29%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 530.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.9

40

50

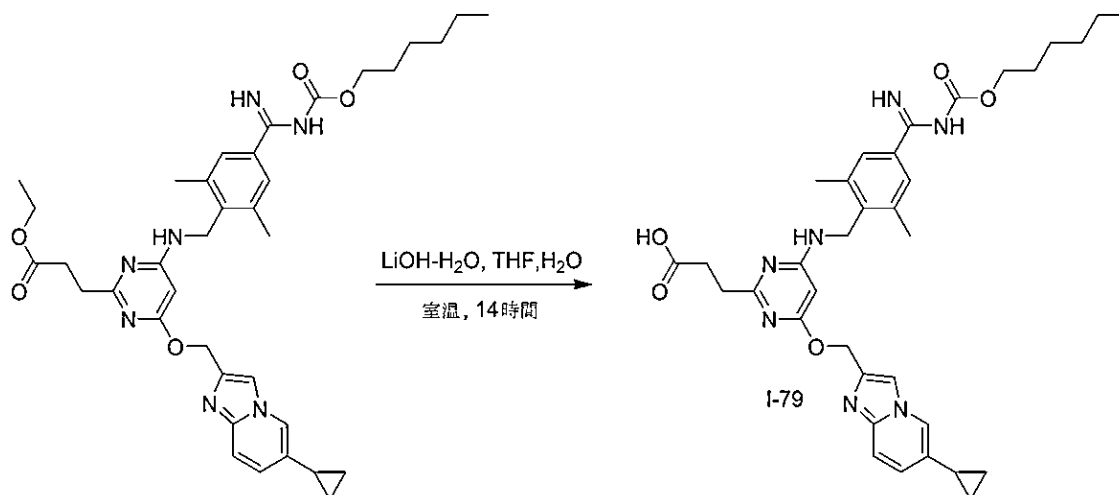
0 - 2.87 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)。

【0491】

実施例 79

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (I - 79) の合成

【化 213】



THF / H₂O (2 mL / 2 mL) 中の 3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸エチル (20 mg、0.03 mmol) (実施例 75 で報告された合成) 及び LiOH - H₂O (4.8 mg、0.12 mmol) の溶液を室温で 8 時間 30
 攪拌した。得られた混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、3 - (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) - 6 - ((4 - (N - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) カルバムイミドイル) - 2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (5 mg、収率 26%) を白色の固体として得た。ESI - MS [M + H]⁺: 642.4. ¹H
 NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 - 9.12 (m, 2H), 8.54 - 8.25 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 1H), 5.73 - 5.57 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 6H), 0.98 - 0.81 (m, 5H), 0.77 - 0.57 (m, 2H)。

【0492】

実施例 80

3 - (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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (I - 80) の合成

10

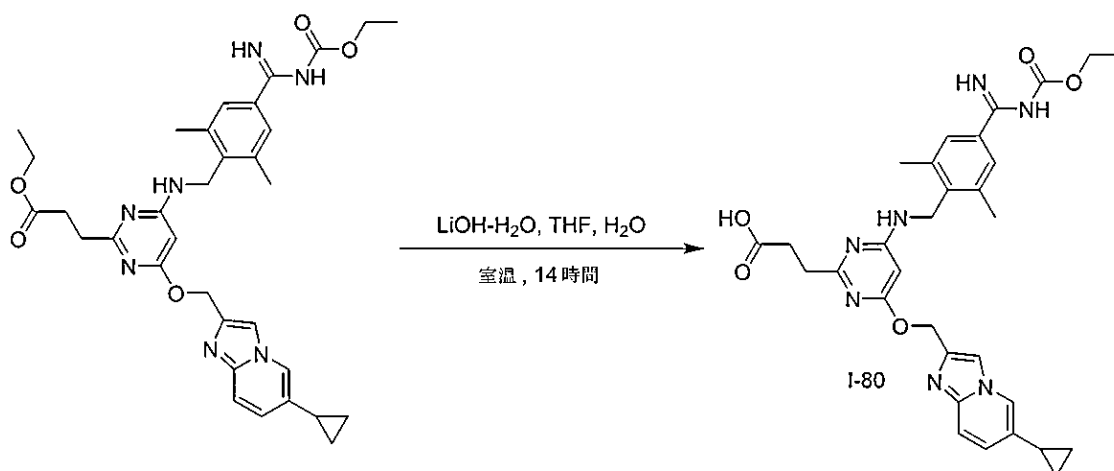
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

THF / H₂O (2 mL / 2 mL) 中の 3 - (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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸エチル (20 mg 、 0 . 03 mmol) (実施例 77 で報告された合成) 及び LiOH - H₂O (5 . 2 mg 、 0 . 13 mmol) の溶液を室温で 8 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、3 - (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) - 6 - ((4 - (N - (エトキシカルボニル) カルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン酸 (5 mg 、 収率 26 %) を白色の固体として得た。ESI - MS [M + H] ⁺ : 586 . 3 . ¹H NMR (400 MHz , DMSO) δ 9 . 15 - 8 . 92 (m , 2 H) , 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 81 (s , 1 H) , 7 . 66 (s , 2 H) , 7 . 40 (d , J = 9 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 13 - 7 . 09 (m , 1 H) , 6 . 99 (d , J = 9 . 3 Hz , 1 H) , 5 . 67 (s , 1 H) , 5 . 33 (s , 2 H) , 4 . 49 (s , 2 H) , 4 . 08 - 4 . 02 (m , 2 H) , 2 . 89 (t , J = 6 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 68 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 38 (s , 6 H) , 1 . 97 - 1 . 88 (m , 1 H) , 1 . 22 (t , J = 7 . 1 Hz , 3 H) , 0 . 94 - 0 . 90 (m , 2 H) , 0 . 70 - 0 . 58 (m , 2 H) 。

20

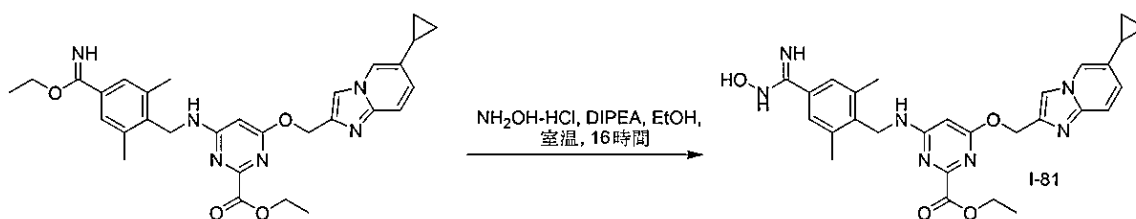
30

【 0 4 9 3 】

実施例 8 1

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) - 6 - ((4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸エチル (I - 81) の合成

【化 2 1 5】



40

50

EtOH (10 mL) 中の 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) - 6 - ((4 - (エトキシ (イミノ) メチル) - 2 , 6 - ジメチル

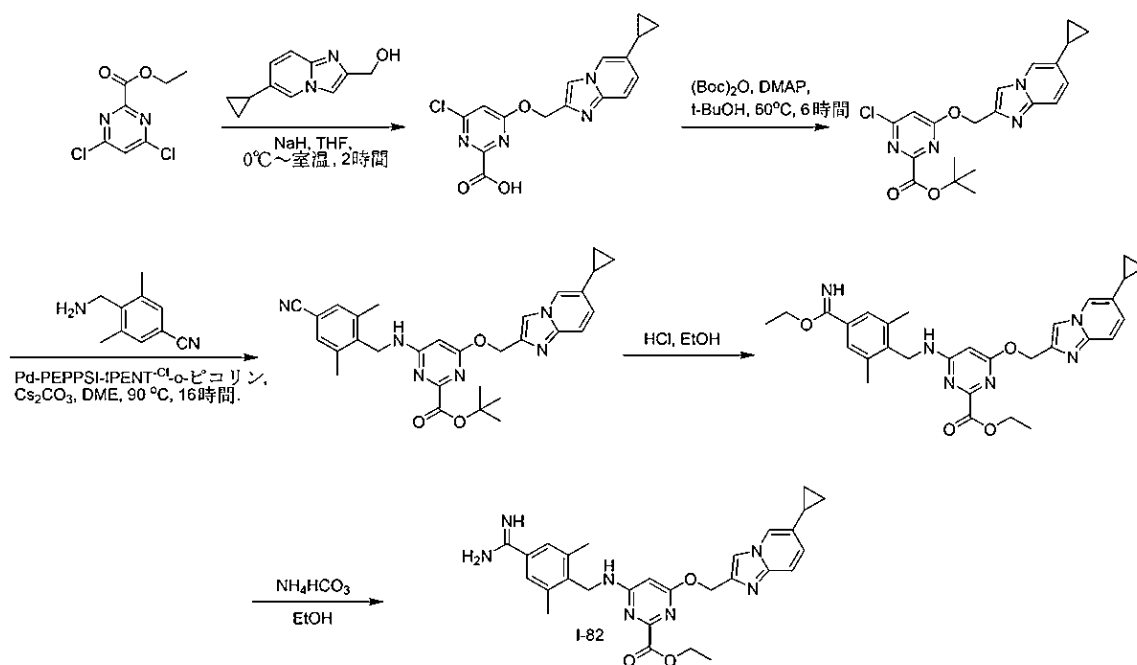
ルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(100mg、粗製)(実施例82で報告された合成)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (30mg、0.4mmol)及びDIPEA(0.1mL、0.6mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、生成物4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-(4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(30.6mg、収率:2ステップで24%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 530.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 – 0.80 (m, 2H), 0.80 – 0.54 (m, 2H)。

【0494】

実施例82

4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(I-82)の合成

【化216】



4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸の合成。乾燥THF(10mL)中の(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(470mg、2.5mmol)の溶液に、NaH(230mg、5.73mmol、鉱油中の60%分散液)を0℃で加え、得られた混合物を同じ温度で0.5時間攪拌した。THF(5mL)中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸エチル(600mg、2.70mmol)の溶液を加え、室温で2時間攪拌した。水(30mL)を加え、HCl(1M水溶液)により混合物のpHを5に調整した。次いで、混合物を CHCl_3 /i-PrOH(3/1、50mL×5)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、

真空中で濃縮して、4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸を黄色の固体として取得し(600mg、粗製)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 345.1。

【0495】

4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成。t-BuOH (20 mL) 中の4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸(600mg、粗製)、(Boc)2O (2.0g、9.0mmol) 及び DMAP (73.2mg、0.6mmol) の混合物を60℃で6時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~50% EtOAcの濃度勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフで精製し、4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチルを黄色の油状物として得た(500mg、2ステップで50%)。ESI-MS [M+H]⁺: 401.1。

10

【0496】

4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジルアミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成。DME (15 mL) 中の4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチル(500mg、1.25mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル塩酸塩(300mg、1.50mmol)、Pd-PEPPSI-IPENT-Cl-o-ピコリン(100mg、0.125mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.0g、3.125mmol) の混合物を、N₂下、95℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して残留物を取得し、これをDCM中の0~10% MeOHの濃度勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフで精製し、4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチルを黄色の油状物として得た(250mg、収率: 38%)。ESI-MS [M+H]⁺: 525.3。

20

30

【0497】

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)-6-(4-(エトキシ(イミノ)メチル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成。EtOH (15 mL) 中の4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジルアミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸 tert-ブチル(250mg、0.48mmol)の溶液に、乾燥HClガスを室温で2時間吹き込んだ。反応物を真空中で濃縮して、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)-6-(4-(エトキシ(イミノ)メチル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(200mg、粗製)を黄色の固体として取得し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 543.1。

40

【0498】

4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジルアミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成。EtOH (10 mL) 中の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)-6-(4-(エトキシ(イミノ)メチル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル(100mg、粗製) 及び NH₄HCO₃ (160mg、2.0mmol) の混合物を室温で16

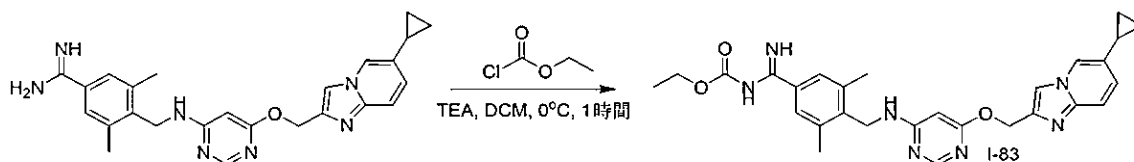
50

時間攪拌した。反応物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、生成物4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジルアミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチルのギ酸塩(33.9mg、収率:2ステップで25%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 514.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.68 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 2H)。

【0499】

実施例83

((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸エチル(I-83)の合成
【化217】



DCM(10mL)中の4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド(125mg、0.28mmol)(実施例72で報告された合成)及びTEA(141mg、1.4mmol)の混合物に、カルボノクロリジン酸ヘキシル(61mg、0.56mmol)を加え、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルフェニル)(イミノ)メチル)カルバミン酸エチル(25mg、収率:17%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 514.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.01 - 4.09 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H)。

【0500】

実施例84

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)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸(I-84)の合成

10

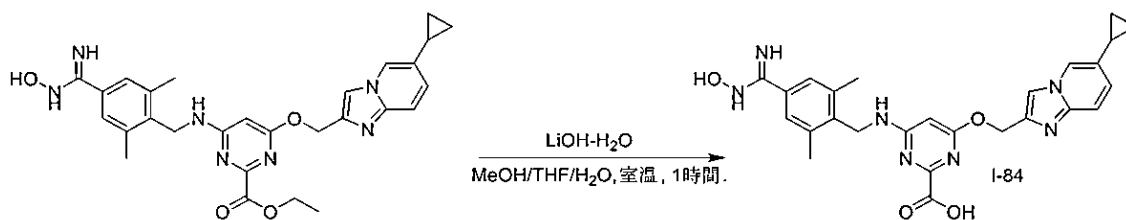
20

30

40

50

【化 2 1 8】



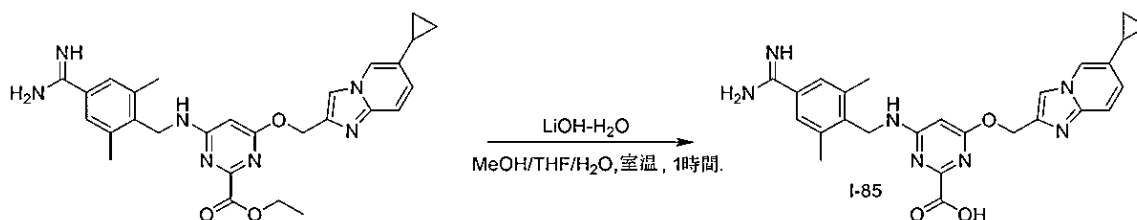
MeOH/THF/H₂O (1 mL/1 mL/1 mL) 中の 4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (15 mg、0.03 mmol) (実施例 81 で報告された合成) 及び LiOH-H₂O (2.5 mg、0.06 mmol) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC により精製して、4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-((4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸 (4 mg、収率：27%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 502.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.76-0.57 (m, 2H)。

【0501】

実施例 85

4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸 (I-85) の合成

【化 2 1 9】



MeOH/THF/H₂O (1 mL/1 mL/1 mL) 中の 4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (15 mg、0.03 mmol) (実施例 82 で報告された合成) 及び LiOH-H₂O (2.4 mg、0.06 mmol) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC により精製して、4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸のギ酸塩 (7.5 mg、収率：47%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 486.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s,

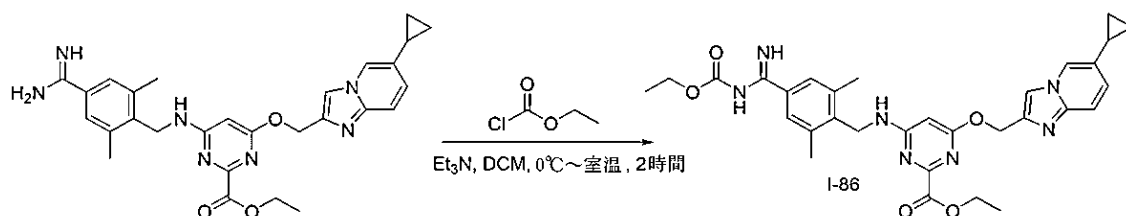
1 H), 7.49 (s, 2 H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 1.96 – 1.89 (m, 1 H), 1.02 – 0.82 (m, 2 H), 0.68 – 0.67 (m, 2 H)。

【0502】

実施例 86

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)-6-(4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (I-86) の合成
【化220】

10



DCM (5 mL) 中の 4-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (100 mg、0.19 mmol) (実施例 82 で報告された合成) 及び Et₃N (58 mg、0.57 mmol) の混合物に、カルボノクロリジン酸エチル (41 mg、0.38 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) 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)-6-(4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (35 mg、収率: 32%) を淡黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 586.1. 1 H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20–8.80 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.67–7.62 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.08–4.02 (m, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.08–1.74 (m, 1 H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.01–0.85 (m, 2 H), 0.77–0.66 (m, 2 H)。

20

30

【0503】

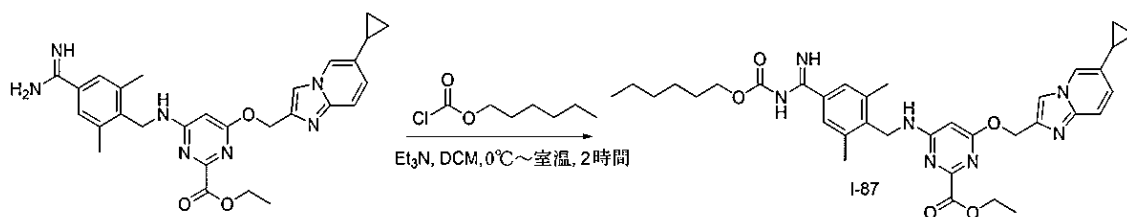
40

実施例 87

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)-6-(4-(N-(ヘキシロキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (I-87) の合成

50

【化 2 2 1】



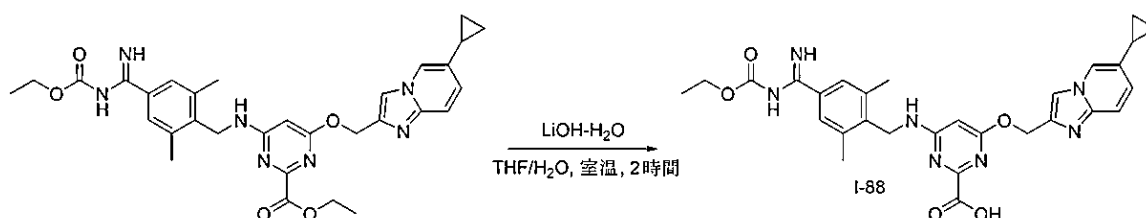
DCM (5 mL) 中の 4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-6-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (100 mg、0.19 mmol) (実施例 82 で報告された合成) 及び Et₃N (58 mg、0.57 mmol) の混合物に、カルボノクロリジン酸ヘキシル (62 mg、0.38 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) 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)-6-(4-(N-(ヘキシルオキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (36 mg、収率: 30%) を淡黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 642.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25–8.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.43–4.23 (m, 2H), 4.04–3.98 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.62–1.54 (m, 2H), 1.42–1.23 (m, 9H), 0.98–0.85 (m, 5H), 0.71–0.65 (m, 2H)。

【0504】

実施例 88

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)-6-(4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸 (I-88) の合成

【化 2 2 2】



THF/水 (2 mL/2 mL) 中の 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)-6-(4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (15 mg、0.026 mmol) (実施例 86 で報告された合成) 及び LiOH·H₂O (5.5 mg、0.13 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC 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)-6-(4-(N-(エトキシカルボニル)カルバムイミド

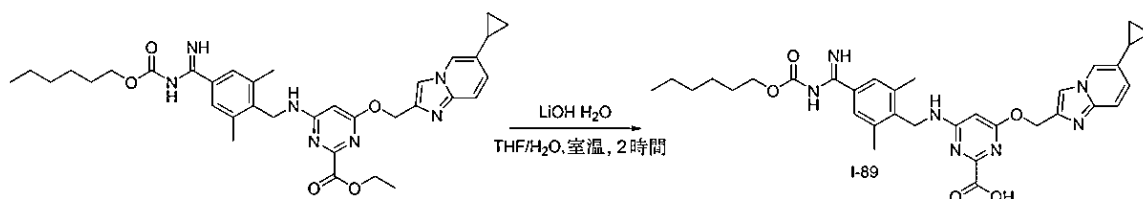
イル) - 2, 6-ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン-2-カルボン酸 (5.0 mg、収率: 36%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 558.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25-8.90 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H)。

【0505】

実施例 89

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)-6-(4-(N-(ヘキシルオキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸 (I-89) の合成

【化223】



THF/水 (2 mL / 2 mL) 中の 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)-6-(4-(N-(ヘキシルオキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (20 mg、0.031 mmol) (実施例 87 で報告された合成) 及び LiOH-H₂O (6.6 mg、0.16 mmol) の溶液を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC 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)-6-(4-(N-(ヘキシルオキシカルボニル)カルバムイミドイル)-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-2-カルボン酸 (6 mg、収率: 32%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 615.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26-8.91 (m, 2H), 8.33-8.27 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.01-0.81 (m, 5H), 0.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

【0506】

実施例 90

((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミド)オキシ)メチルアセテート (I-90) の合成

10

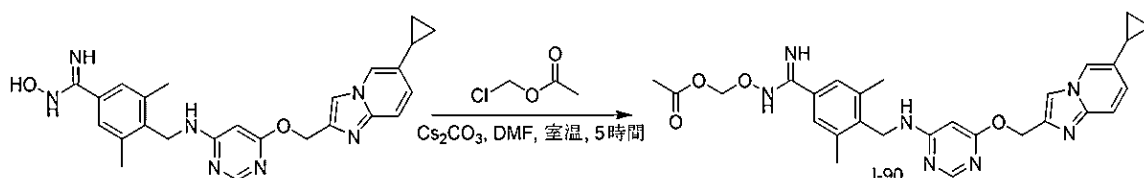
20

30

40

50

【化 2 2 4】



DMF (10 mL) 中の 4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (300 mg、0.66 mmol) 及び Cs₂CO₃ (430 mg、1.32 mmol) の混合物に、酢酸クロロメチル (86 mg、0.80 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、((4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド) オキシ)メチル酢酸 (18 mg、収率：5%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 530.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.17 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.72-0.64 (m, 2H)。

【0507】

実施例 91

4-((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)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (I-91) の合成

10

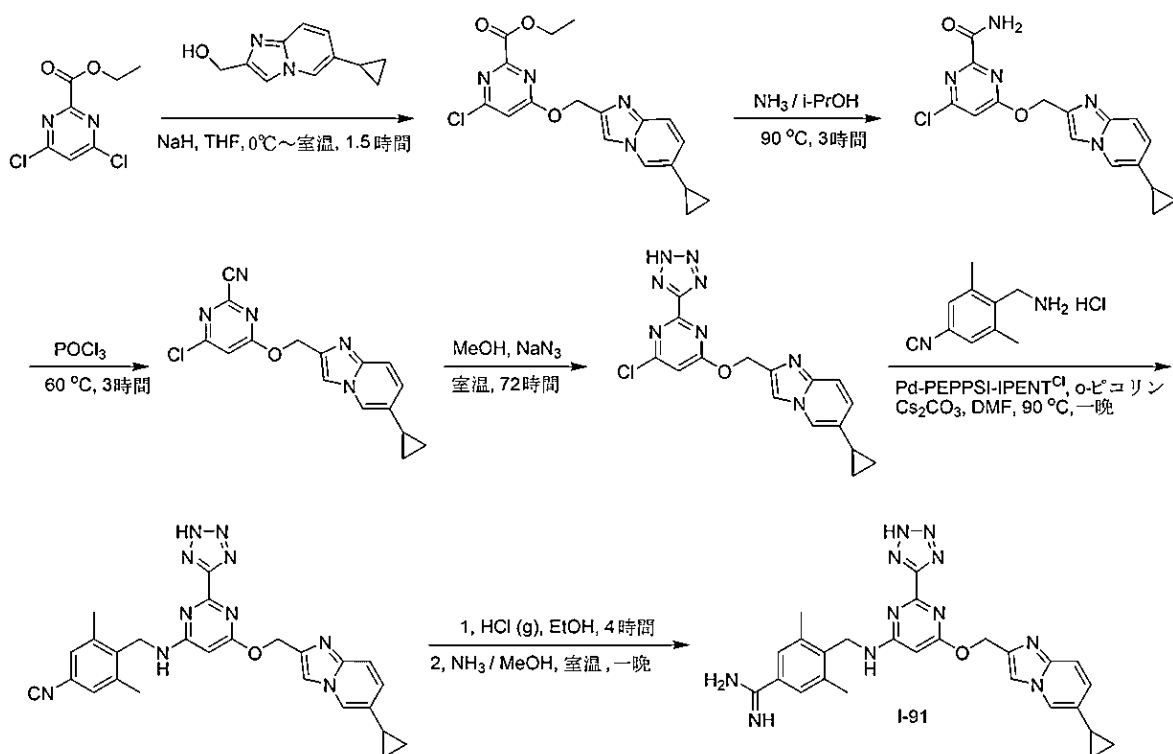
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

20

4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸エチルの合成。THF (20 mL) 中の(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 (1.09 g、5.8 mmol) の溶液に、NaH (300 mg、7.5 mmol、鉱油中60%) を0℃でゆっくりと加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、THF (5 mL) 中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸エチル (1.1 g、5.0 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で0.5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 (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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 0~5%) により精製して、4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (1.2 g、収率: 65%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 373.0。

30

【0508】

4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボキサミドの合成。NH₃/i-PrOH (8 mL) 中の4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (1.2 g、3.2 mmol) の溶液を密閉チューブ内で90℃にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して、4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボキサミド (1.1 g、収率: 定量的) を白色の固体として取得し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 343.9。

40

【0509】

4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボニトリルの合成。POCl₃ (10 mL) 中の4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボキサミド (1.1 g、3.2 mmol) の溶液を密閉チューブ内で90℃にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して、4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボニトリル (1.0 g、収率: 定量的) を白色の固体として取得し、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 327.9。

50

キシ) ピリミジン-2-カルボキサミド (1.1 g、3.2 mmol) の混合物を、60℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して残留物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 0~5%) により精製して、4-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) メトキシ) ピリミジン-2-カルボニトリル (1.0 g、収率: 96%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 326.0。

【0510】

2-((6-クロロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) 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。MeOH (20 mL) 中の4-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) メトキシ) ピリミジン-2-カルボニトリル (1.0 g、3.07 mmol) 及びアジ化ナトリウム (598 mg、9.2 mmol) の溶液を室温で3日間攪拌した。混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 5) 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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 0~20%) により精製して、2-((6-クロロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) 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 (370 mg、収率: 33%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 369.0。

【0511】

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)-N-(4-イソシアノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-アミンの合成。DMF (6 mL) 中の2-((6-クロロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) 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 (333 mg、0.90 mmol)、(4-イソシアノ-2, 6-ジメチルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (265 mg、1.35 mmol)、Pd-PEPPSI-IPENTCl、o-ピコリン (76 mg、0.09 mmol)、及びCSCO₃ (733 mg、2.25 mmol) の溶液を、N₂下、90℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (100 mL) でクエンチし、CH₃Cl/i-PrOH (3/1、50 mL × 5) 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、濃縮して残留物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 4:1) 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) メトキシ)-N-(4-イソシアノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-アミン (100 mg、収率: 23%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 493.0。

【0512】

4-((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)-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミドの合成。エタノール (8 mL) 中の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)-N-(4-イソシアノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-アミン (100 mg、0.20 mmol) の溶液に、HClガスを室温で4時間吹き込んだ。混合物を濃縮して残留物を取得し、それをMeOH (4 mL) に溶解した。上記溶液に、NH₃/MeOH (4 mL、7.0 M) を0℃で加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮して残留物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、4-((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)-2-(2H-テトラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-3, 5-ジメチルベンズイミドアミドのギ酸塩 (12.3 mg、収率: 11%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 510.2. ¹H

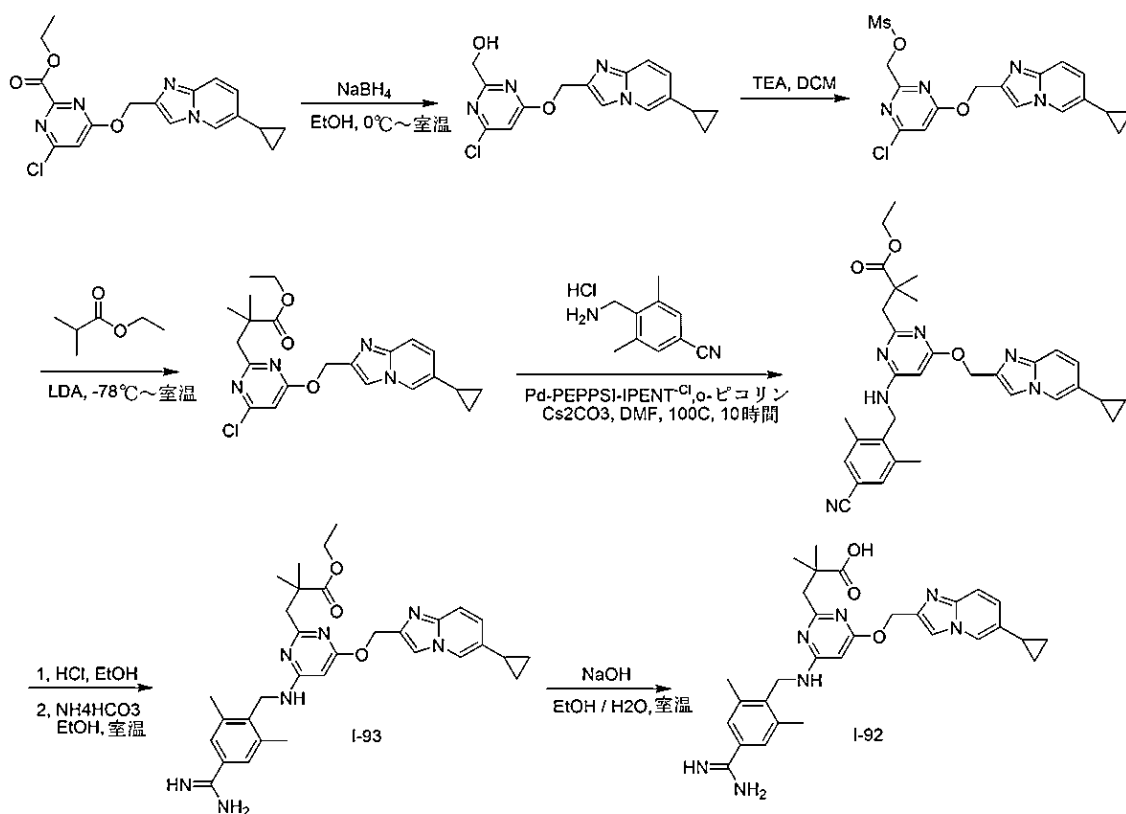
NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 0.71 – 0.67 (m, 2H), 0.48 – 0.44 (m, 2H)。

【0513】

実施例 9 2 及び実施例 9 3

3-(4-(4-カルバミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (I-92) 及び 3-(4-(4-カルバミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル (I-93) の合成。

【化 2 2 6】



(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メタノールの合成。EtOH (20 mL) 中の4-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)メトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸エチル (920 mg、2.5 mmol) の混合物 (実施例 9 1 で報告された合成) に、 NaBH_4 (285 mg、7.5 mmol) を 0°C で加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / PE = 0 ~ 60%) により精製して、(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メタノール (450 mg、収率: 55%) を得た。ESI-MS [M +

H] + : 331.2。

【0514】

(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メチルメタンスルホネートの合成。DCM(15 mL)中の(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メタノール(450 mg、1.36 mmol)、塩化メタンスルホニル(163 mg、1.43 mmol)及びTEA(481 mg、4.75 mmol)を室温で3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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メチルメタンスルホネートを得た(560 mg、収率：定量的)。ESI-MS [M - 63] + : 409.1。

10

【0515】

3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成。THF(10 mL)中のイソ酪酸エチル(316 mg、2.72 mmol)の溶液に、LDA(1.36 mL、2.72 mmol、ヘキサン中で2.0 M)を-78℃で滴下し、混合物を-78℃で2時間攪拌した。THF(5 mL)中の(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(560 mg、1.36 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。次いで、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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液：DCM/MeOH=15/1)により精製して、3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(62 mg、収率：11%)を得た。ESI-MS [M + H] + : 429.1。

20

【0516】

3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成。DMF(3 mL)中の3-(4-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)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(62 mg、0.145 mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル塩酸塩(57 mg、0.29 mmol)、Pd-PEPPSI-IPENT-Cl o-ピコリン(13 mg、0.0145 mmol)、及びCs₂CO₃(183 mg、0.56 mmol)の混合物を、N₂下、100℃で10時間攪拌した。室温に冷却した後、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(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液：DCM/MeOH=15/1)により精製して、3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(30 mg、収率：38%)を得た。ESI-MS [M + H] + : 553.1。

30

40

【0517】

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-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)ピリミジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチルの合成。EtOH(5 mL)中の3-(4-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-6-(6-シクロ

50

プロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸エチル (30 mg、0.054 mmol) の溶液に、乾燥 HCl ガスを室温で6時間吹き込んだ。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOH (5 mL) に再溶解した。NH₄HCO₃ (45 mg、0.54 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸エチル (31 mg、収率：定量的) を取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 570.1。

【0518】

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸の合成。EtOH/H₂O (2 mL/0.5 mL) 中の3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパノエート (31 mg、0.054 mmol) 及び NaOH (13 mg、0.108 mmol) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製して、3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸エチルのギ酸塩 (7 mg、収率：21%) 及び3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸のギ酸塩 (5 mg、14%) を得た。

【0519】

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸エチルのギ酸塩：ESI-MS [M + H]⁺: 570.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 2 H), 9.05 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.05-4.00 (m, 3 H), 2.93 (s, 2 H), 2.40 (s, 6 H), 1.94-1.93 (m, 1 H), 1.22 (s, 6 H), 1.10-1.08 (m, 3 H), 0.93-0.91 (m, 2 H), 0.68-0.67 (m, 2 H)。

【0520】

3-(4-(4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジル) アミノ)-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) ピリミジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸のギ酸塩：ESI-MS [M + H]⁺: 542.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 9.05 (s, 2 H), 8.72 (s, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 7.04-7.69 (m, 2 H), 5.61 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 2.89 (s, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.15 (s, 6 H), 0.95-0.90 (m, 2 H), 0.70-0.66 (m, 2 H)。

【0521】

実施例 94

10

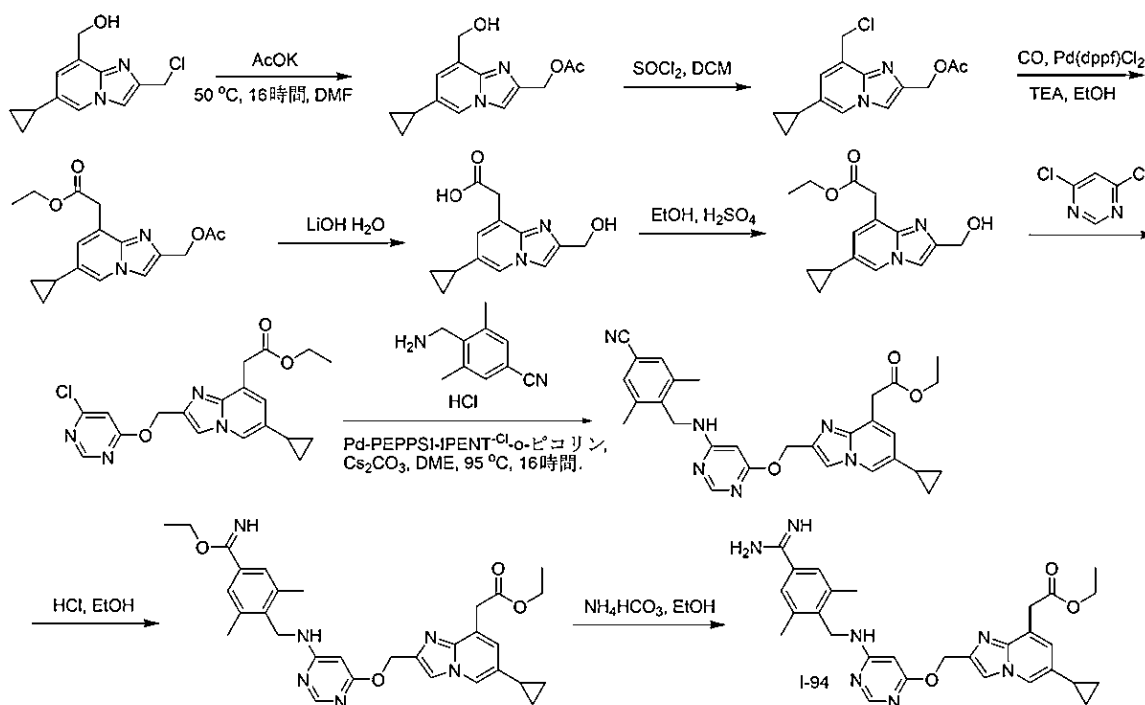
20

30

40

50

2-(2-(6-(4-カルバミイミドイル-2,6-ジメチルベンジルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)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)酢酸エチル(I-94)の合成
【化227】



10

20

(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチルアセテートの合成。DMF(30 mL)中の(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)メタノール(4.3 g、18.6 mmol)(WO2019/178129の調製を参照のこと)及びAcOK(2.7 g、28.0 mmol)の混合物を50 °Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水(300 mL)でクエンチし、EtOAc(150 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:DCM/MeOH=0~5%)により精製して、(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチルアセレート(3.0 g、収率:62%)を褐色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 261.1

30

【0522】

(8-(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-2-イル)メチルアセテートの合成。DCM(20 mL)中の(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸メチル(2.8 g、10.8 mmol)の溶液に、SOCl₂(1.0 mL)を0 °Cで加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、混合物を濃縮して、(8-(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-2-イル)酢酸メチル(3.0 g、収率:定量的)を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 279.1。

40

【0523】

2-(2-(アセトキシメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチルの合成。EtOH(30.0 mL)中の(8-(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-2-イル)メチルアセレート(3.0 g、10.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(395 mg、0.54 mmol)

50

ol) 及び TEA (5.0 mL) の混合物を、CO 下で 80 °C にて 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応を水 (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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 0 ~ 5 %) により精製して、2- (2- (アセトキシメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) 酢酸エチル (2.0 g、収率: 59 %) を淡黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 317.1。

【0524】

2- (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) 酢酸の合成。MeOH/水 (10 mL/10 mL) 中の 2- (2- (アセトキシメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) 酢酸エチル (2.0 g、6.3 mmol) 及び LiOH-H₂O (794 mg、18.9 mmol) の溶液を室温で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮して、2- (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) 酢酸 (2.0 g、粗製) を黄色の油状物として取得し、これをさらに精製することなく次のステップで使用了。ESI-MS [M + H]⁺: 247.1。

10

【0525】

2- (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) 酢酸エチルの合成。EtOH (30.0 mL) 中の 2- (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) 酢酸 (2.0 g、粗製) の溶液に、濃 H₂SO₄ (0.5 mL) を加え、混合物を還流させながら 5 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を 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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 0 ~ 8 %) により精製して、2- (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) 酢酸エチル (1.5 g、2 ステップで 87 %) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 275.1。

20

【0526】

2- (2- ((6-クロロピリミジン-4-イルオキシ) 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) アセテート 1- ((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) -5- (モルホリノメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。乾燥 THF (20 mL) 中の 2- (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) 酢酸エチル (550 mg、2.0 mmol) の溶液に、NaH (160 mg、4.0 mmol、鉱油中で 60 %) を 0 °C でゆっくりと加えた。室温で 0.5 時間撹拌した後、乾燥 THF (5 mL) 中の 4, 6-ジクロロピリミジン (447 mg、3.0 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。反応物を NH₄Cl (飽和水溶液 100 mL) でクエンチし、DCM/MeOH (10/1、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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、2- (2- ((6-クロロピリミジン-4-イルオキシ) 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) 酢酸エチル (150 mg、収率: 19 %) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 387.1。

30

40

【0527】

2- (2- ((6- (4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) 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) 酢酸エチルの合成。DMF (10 mL) 中の 2- (2- ((6-クロロピリミジン-4-イルオキシ) 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) 酢酸エチル (130 mg、0.34 mmol)、4- (アミノメチル) -3, 5-

50

ジメチルベンゾニトリル塩酸塩（86 mg、0.44 mmol）、Pd-PEPPSI-IPENT-Cl-o-ピコリン（29 mg、0.034 mmol）及びCs₂CO₃（330 mg、1.02 mmol）の混合物を、N₂下、95℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を水（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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM/MeOH=0~4%）により精製して、2-（2-（（6-（4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）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）酢酸エチル（110 mg、収率：64%）を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 511.1。

10

【0528】

2-（6-シクロプロピル-2-（（6-（4-（エトキシ（イミノ）メチル）-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）メチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）酢酸エチルの合成。EtOH（10 mL）中の2-（（6-（4-シアノ-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）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）酢酸エチル（102 mg、0.2 mmol）の混合物に、乾燥HClガスを室温で2時間吹き込んだ。混合物を濃縮して、2-（6-シクロプロピル-2-（（6-（4-（エトキシ（イミノ）メチル）-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）メチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）酢酸エチル（110 mg、収率：定量的）を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 557.1。

20

【0529】

2-（2-（（6-（4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）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）酢酸エチルの合成。EtOH（10 mL）中の2-（6-シクロプロピル-2-（（6-（4-（エトキシ（イミノ）メチル）-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）メチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）酢酸エチル（110 mg、0.2 mmol）及びNH₄HCO₃（142 mg、1.80 mmol）の混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、2-（2-（（6-（4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）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）酢酸エチルのギ酸塩（50 mg、収率：43%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 528.1。 ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.42-8.91（m, 2H）, 8.47（s, 1H）, 8.26（s, 2H）, 7.81（s, 1H）, 7.50（s, 2H）, 7.29（t, J = 4.7 Hz, 1H）, 6.94（s, 1H）, 5.85（s, 1H）, 5.33（s, 2H）, 4.51（s, 2H）, 4.09-4.06（m, 2H）, 3.90（s, 2H）, 2.41（s, 6H）, 1.95-1.89（m, 1H）, 1.18（t, J = 7.1 Hz, 3H）, 0.96-0.85（m, 2H）, 0.72-0.58（m, 2H）。

30

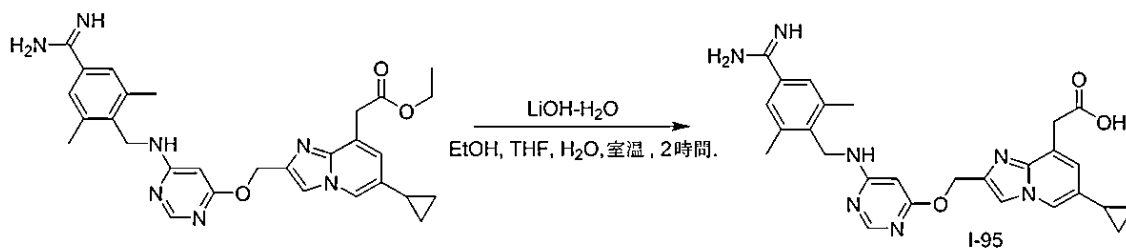
40

【0530】

実施例 95

2-（2-（（6-（4-カルバムイミドイル-2, 6-ジメチルベンジルアミノ）ピリミジン-4-イルオキシ）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）酢酸（I-95）の合成

【化 2 2 8】



10

EtOH / THF / 水 (1 mL / 1 mL / 1 mL) 中の 2 - (2 - ((6 - (4 - カルバムイミドイル - 2, 6 - ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) 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) 酢酸エチル (26 mg, 0.05 mmol) (実施例 94 で報告された合成) 及び LiOH - H₂O (6.3 mg, 0.15 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、2 - (2 - ((6 - (4 - カルバムイミドイル - 2, 6 - ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) 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) 酢酸のギ酸塩 (10 mg, 収率: 36%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 500.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 2H)。

20

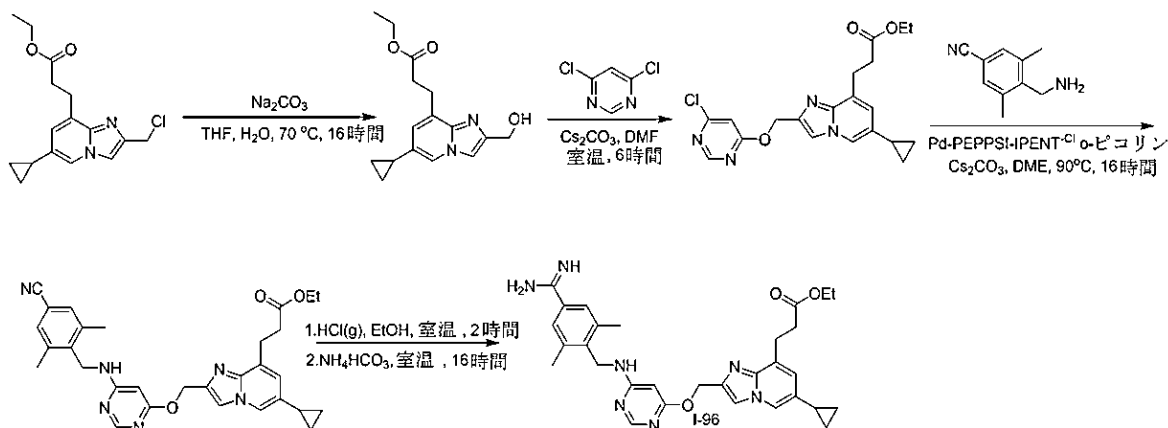
【0531】

実施例 96

3 - (2 - ((6 - ((4 - カルバムイミドイル - 2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) 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) プロパン酸エチル (I-96) の合成

30

【化 2 2 9】



40

3 - (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) プロパン酸エチルの合成。THF (20 mL) 及び H₂O (20 mL) 中の 3 - (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) プロパン酸エチル (307 mg, 1 mmol) (WO2019/178129 の調製を参照のこと) 及び Na₂CO₃ (210 mg, 2 mmol) の混合物を 70 °C で

50

16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(30 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×5)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、3-(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)プロパン酸エチルを白色の固体として取得し(290 mg、収率：定量的)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 289.2。

【0532】

3-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチルの合成。DMF(10 mL)中の3-(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)プロパン酸エチル(290 mg、1 mmol)及び4,6-ジクロロピリミジン(224 mg、1.5 mmol)の混合物に、Cs₂CO₃(981 mg、3 mmol)を加えた。混合物を室温で6時間撹拌した。反応物をH₂O(50 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/PE=0~50%)で精製して、3-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(200 mg、収率: 50%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 401.1。

【0533】

3-(2-(6-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチルの合成。DME(5 mL)中の3-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(200 mg、0.5 mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル塩酸塩(195 mg、1.0 mmol)の溶液に、Pd-PEPPSI-IPENT-Cl₂-ピコリン(42 mg、0.05 mmol)及びCs₂CO₃(489 mg、1.5 mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液: DCM/MeOH=20/1)により精製して、3-(2-(6-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(180 mg、収率: 69%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 525.2。

【0534】

3-(2-(6-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチルの合成。EtOH(3 mL)中の3-(2-(6-(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(180 mg、0.34 mmol)の混合物に、HCl(ガス)を室温で2時間吹き込んだ。混合物を濃縮し、残留物をEtOH(3 mL)に再溶解し、NH₄HCO₃(271 mg、3.4 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、3-(2-(6-(4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル(110 mg、収率: 60%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 542.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24

(s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45–7.40 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06–0.98 (m, 2H), 0.81–0.73 (m, 2H)。

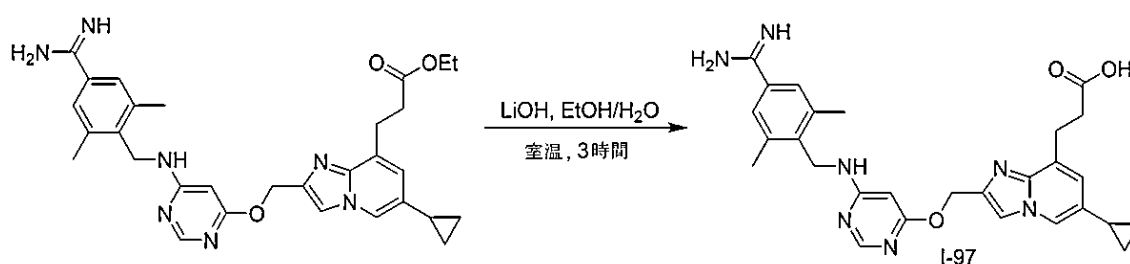
【0535】

実施例 97

3-(2-((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸 (I-97) の合成

10

【化230】



20

EtOH/H₂O (2 mL/0.2 mL) 中の 3-(2-((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸エチル (54 mg、0.1 mmol) の混合物に LiOH-H₂O (13 mg、0.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、3-(2-((6-((4-カルバムイミドイル-2,6-ジメチルベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)プロパン酸のギ酸塩 (28 mg、収率：50%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 514.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 9.61 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.30 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.92–1.85 (m, 1H), 0.93–0.86 (m, 2H), 0.69–0.63 (m, 2H)。

30

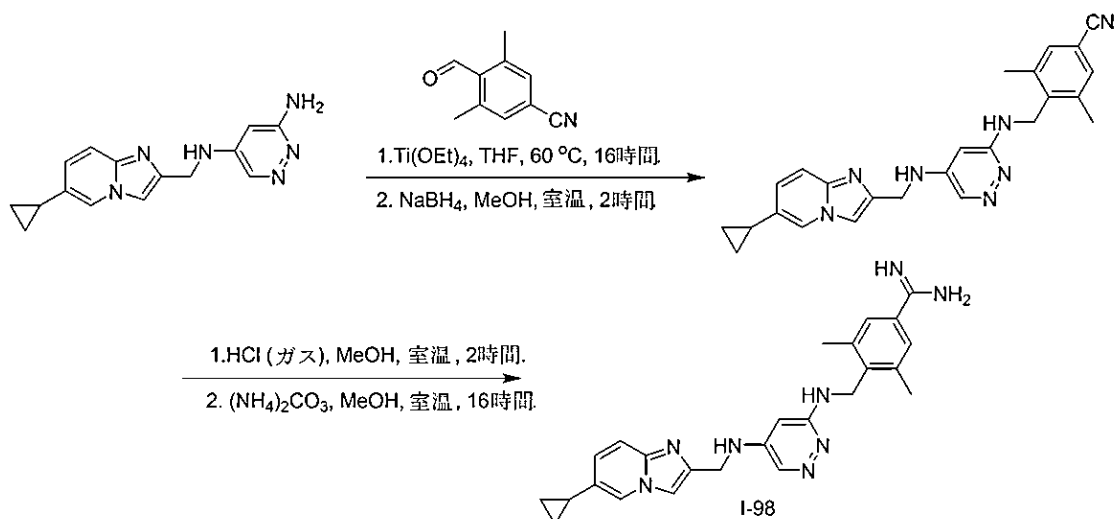
【0536】

実施例 98

4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (I-98) の合成

40

【化 2 3 1】



10

(4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリルの合成。THF (10 mL) 中の 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)ピリダジン-3,5-ジアミン (100 mg、0.36 mmol) 及び 4-ホルミル-3,5-ジメチルベンゾニトリル (57 mg、0.36 mmol) の溶液に、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (410 mg、1.8 mmol) を加えた。混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、MeOH (10 mL) 中の NaBH_4 (27 mg、0.72 mmol) の溶液を加え、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 $\times$ 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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを (溶出液: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$) により精製して、4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (45 mg、収率: 30%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.2。

20

30

【0537】

4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドの合成。MeOH (5 mL) 中の 4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル (45 mg、0.11 mmol) の溶液に、乾燥 HCl ガスを室温で 2 時間、攪拌しながら吹き込んだ。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを MeOH (5 mL) 中に再溶解した。 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (53 mg、0.55 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 HPLC により精製して、4-((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)ピリダジン-3-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミドのギ酸塩 (24 mg、収率: 45%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 441.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.33 – 8.30 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.78 (d

40

50

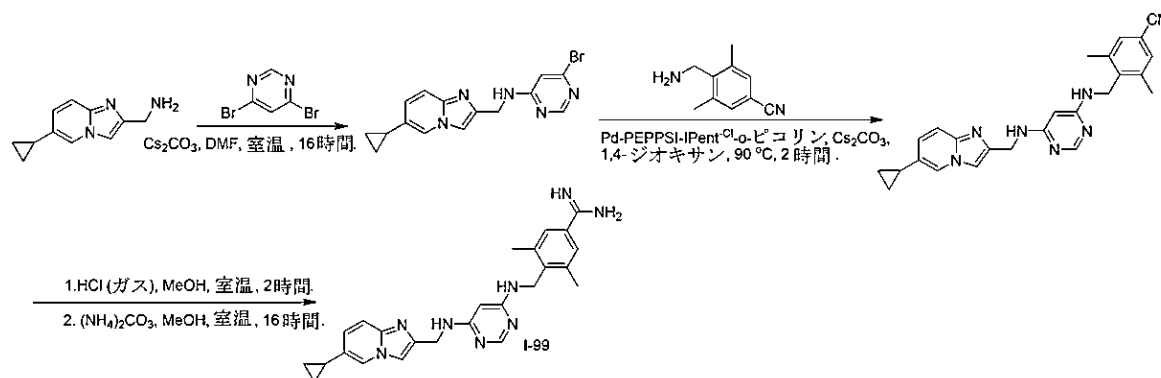
, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.29 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 6H), $1.91 - 1.87$ (m, 1H), $0.94 - 0.84$ (m, 2H), $0.71 - 0.61$ (m, 2H).

【0538】

実施例 99

4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズイミドアミド (I-99) の合成

【化232】



6-ブロモ-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-4-アミンの合成。DMF (10 mL) 中の(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 (200 mg、1.1 mmol)、4,6-ジブロモピリミジン (262 mg、1.1 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.1 g、3.3 mmol) の混合物を室温で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。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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、6-ブロモ-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-4-アミン (250 mg、収率: 66%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 344.2。

【0539】

4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズニトリルの合成。1,4-ジオキサン (5 mL) 中の6-ブロモ-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-4-アミン (200 mg、0.58 mmol)、4-(アミノメチル)-3,5-ジメチルベンズニトリル (93 mg、0.58 mmol) 及び Cs_2CO_3 (567 mg、1.74 mmol) の溶液に、Pd-PEPPSI-IPent-Cl-o-picolin (50 mg、0.06 mmol) を加えた。混合物を N_2 下、90 °Cで2時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却した。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、30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンズニトリル (60 mg、収率: 24%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.2。

【0540】

4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3, 5-ジメチルベンズイミドアミドの合成。MeOH (5 mL) 中の4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3, 5-ジメチルベンズニトリル (60 mg、0.14 mmol) の溶液に、乾燥HClガスを室温で2時間、攪拌しながら吹き込んだ。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これをMeOH (5 mL) 中に再溶解した。(NH₄)₂CO₃ (134 mg、1.4 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、4-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3, 5-ジメチルベンズイミドアミドのギ酸塩 (7.5 mg、収率：10%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 441.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 5H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.40 - 4.43 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.74 - 0.59 (m, 2H)。

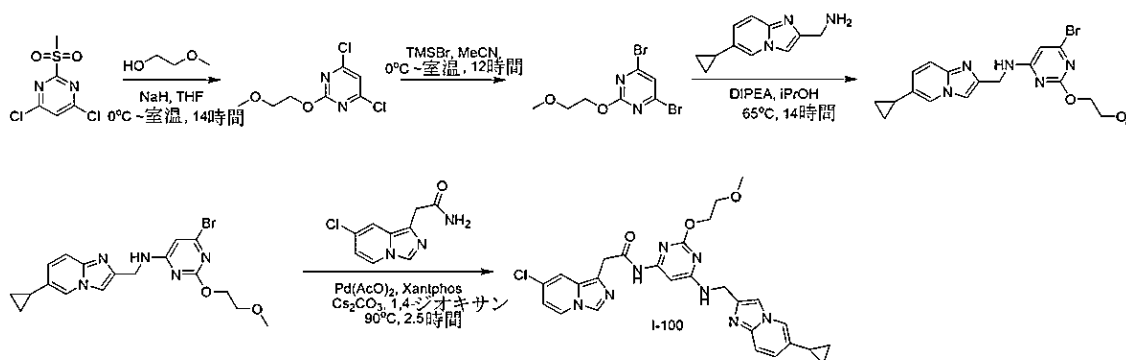
10

【0541】

実施例100

20

2-(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-100) の合成【化233】



30

4, 6-ジクロロ-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジンの合成。THF (50 mL) 中の2-メトキシエタン-1-オール (5 g、66 mmol) の溶液に、NaH (3.2 g、80 mmol、鉱油中の60%分散液) を0°Cでゆっくり加えた。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。次いで、それにTHF (20 mL) 中の4, 6-ジクロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン (10 g、44 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を、室温で14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 (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して粗製物を取得し、これをPE中の0~10% EtOAcの濃度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-ジクロロ-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン (2.5 g、収率：26%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 223.2。

40

【0542】

4, 6-ジブromo-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジンの合成。MeCN (10

50

mL) 中の 4, 6-ジクロロ-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン (400 mg、1.8 mmol) の溶液に TMSBr (1.4 g、9 mmol) を加えた。得られた反応物を N₂ 下、室温で 12 時間攪拌した。H₂O (30 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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: PE / EtOAc = (溶出液: PE / EtOAc = 10 / 1) で精製して、4, 6-ジブromo-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン (410 mg、収率: 73%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 311.3。

【0543】

6-ブromo-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-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミンの合成。i-PrOH (10 mL) 中の 4, 6-ジブromo-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン (200 mg、0.64 mmol)、(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 (180 mg、0.96 mmol) 及び DIPEA (330 mg、2.56 mmol) の溶液を 65 °C で 14 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM / MeOH = 15 / 1) で精製して、6-ブromo-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-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミン (170 mg、64%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 418.2。

【0544】

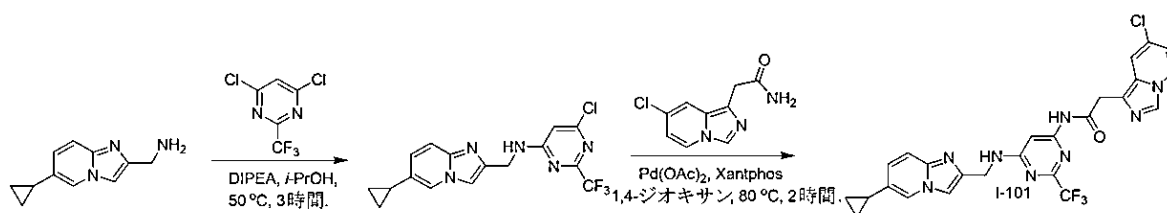
2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-N-(6-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 6-ブromo-N-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミン (170 mg、0.41 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)アセトアミド (130 mg、0.62 mmol)、Pd(OAc)₂ (9 mg、0.041 mmol)、Xantphos (47 mg、0.082 mmol) 及び Cs₂CO₃ (402 mg、1.23 mmol) の混合物を、N₂ 下、90 °C で 2.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応を H₂O (25 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、真空中で濃縮して粗製物を取得し、これを分取 HPLC で精製して、2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (14 mg、6%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 547.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.37 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)。

【0545】

実施例 101

2-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-101) の合成

【化 2 3 4】



6-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)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミンの合成。i-PrOH (10 mL) 中の(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(150 mg、0.8 mmol)、4,6-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(173 mg、0.8 mmol)及びDIPEA(310 mg、2.4 mmol)の混合物を50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、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Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=30/1)により精製して、6-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)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン(120 mg、収率:41%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 368.2。

【0546】

2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(5 mL)中の6-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)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン(60 mg、0.16 mmol)、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(33 mg、0.16 mmol)及びCs₂CO₃(156 mg、0.48 mmol)の混合物に、Xantphos(18 mg、0.032 mmol)及びPd(OAc)₂(4 mg、0.016 mmol)を加えた。混合物をN₂下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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、30 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-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)アミノ)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(4 mg、収率:5%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 541.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.42-8.18 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

【0547】

実施例102

N-(2-アセチル-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)ピリミジン-4-イル)-2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド(I-102)の合成

10

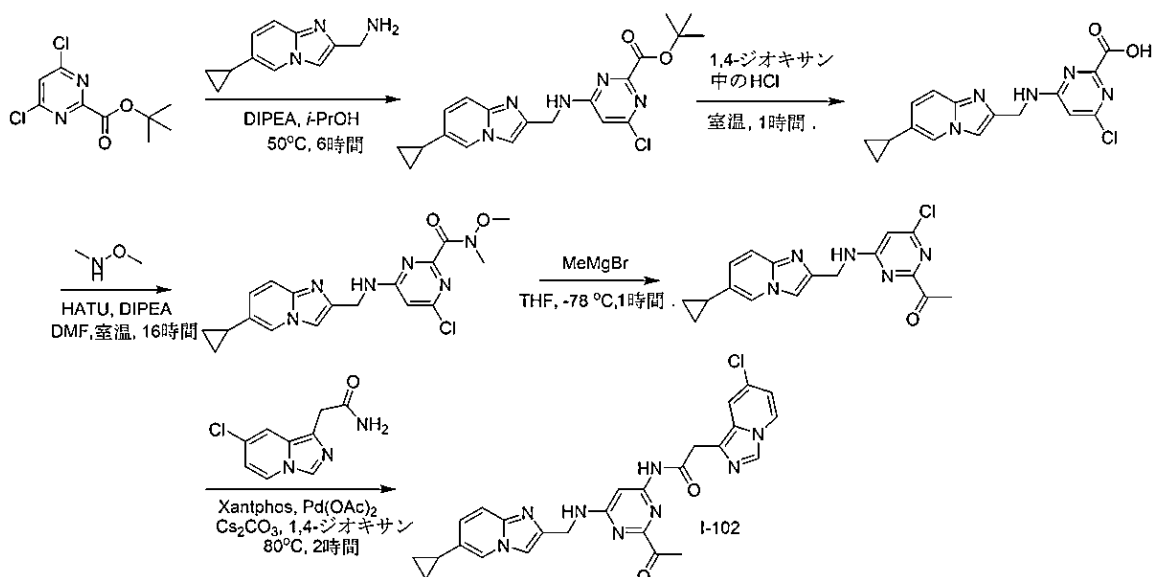
20

30

40

50

【化 2 3 5】



10

4-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)ピリミジン-2-カルボン酸tert-ブチルの合成。i-PrOH (30 mL) 中の4,6-ジクロロピリミジン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.0 g、4.0 mmol)、(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 (748 mg、4.0 mmol) 及びDIPEA (1.0 g、8.0 mmol) の混合物を50°Cで6時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 50/1) により精製して、4-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)ピリミジン-2-カルボン酸tert-ブチル (700 mg、収率: 44%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 400.2。

20

【0548】

4-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)ピリミジン-2-カルボン酸の合成。HCl (1,4-ジオキサン中の4 M 溶液、10 mL) 中の4-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)ピリミジン-2-カルボン酸tert-ブチル (700 mg、1.75 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-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)ピリミジン-2-カルボン酸 (600 mg、粗製) を黄色の油状物として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 344.2。

30

【0549】

4-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)-N-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-カルボキサミドの合成。DMF (10 mL) 中の4-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)ピリミジン-2-カルボン酸 (600 mg、粗製)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (133 mg、2.18 mmol)、HATU (1.1 g、2.9 mmol) 及びDIPEA (935 mg、7.25 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水 (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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフ

40

50

ィー（溶出液：DCM/MeOH=30/1）により精製して、4-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）-N-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-カルボキサミド（450mg、収率：2ステップで67%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 387.2。

【0550】

1-（4-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）ピリミジン-2-イル）エタン-1-オンの合成。THF（10mL）中の4-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）-N-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-カルボキサミド（390mg、1.0mmol）の溶液に、MeMgBr（THF中の3M溶液、0.5mL、1.5mmol）を、N₂下、-78℃で加えた。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した後、反応物をNH₄Cl（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（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー（溶出液：DCM/MeOH=30/1）により精製して、1-（4-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）ピリミジン-2-イル）エタン-1-オン（270mg、収率：79%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 342.2。

10

【0551】

N-（2-アセチル-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）ピリミジン-4-イル）-2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン（8mL）中の1-（4-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）ピリミジン-2-イル）エタン-1-オン（150mg、0.44mmol）、2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）アセトアミド（92mg、0.44mmol）、Pd(OAc)₂（20mg、0.09mmol）、Xantphos（52mg、0.09mmol）及びCs₂CO₃（430mg、1.32mmol）の混合物を、N₂下、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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、30mL）で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、N-（2-アセチル-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）ピリミジン-4-イル）-2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）アセトアミド（45mg、収率：20%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 515.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 10.84（s, 1H），8.51（s, 1H），8.34-8.29（m, 3H），7.90（s, 1H），7.82（s, 1H），7.61（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.40（s, 2H），6.70-6.55（m, 1H），4.74（s, 2H），3.98（s, 2H），2.54（s, 3H），2.03-1.98（m, 1H），1.01-0.97（m, 2H），0.74-0.70（m, 2H）。

20

30

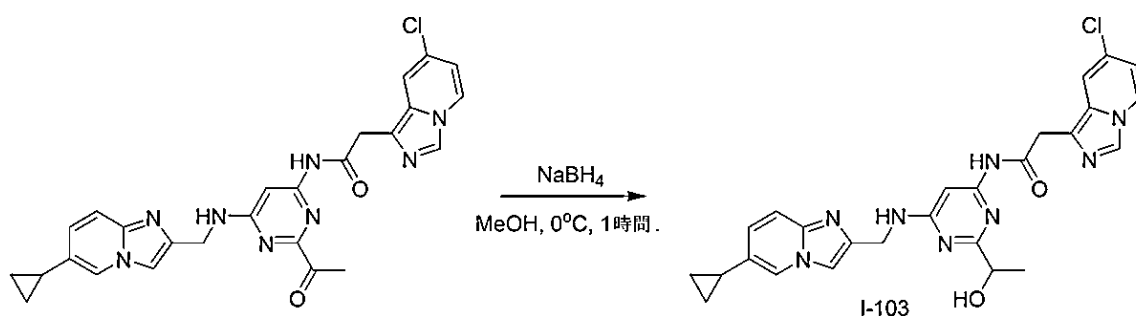
40

【0552】

実施例103

2-（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）-N-（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）-2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-4-イル）アセトアミド（I-103）の合成

【化 2 3 6】



10

MeOH (3 mL) 中の N-(2-アセチル-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)ピリミジン-4-イル)-2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)アセトアミド (25 mg、0.05 mmol) (実施例 102 で報告された合成) の溶液に、NaBH₄ (10 mg、0.25 mmol) を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した後、反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)-2-(1-ヒドロキシエチル)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (10 mg、収率: 39%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 517.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59–8.41 (m, 2H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60–4.55 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07–1.02 (m, 2H), 0.81–0.77 (m, 2H)。

20

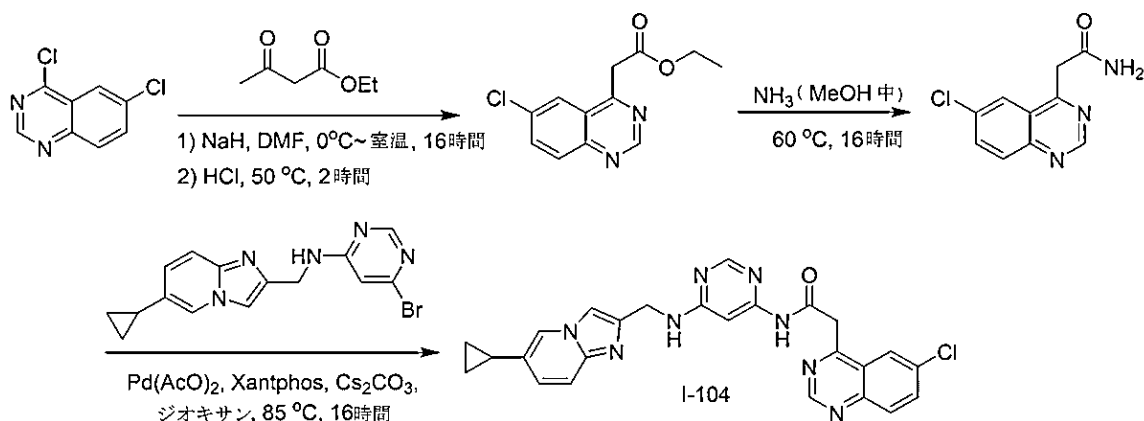
30

【0553】

実施例 104

2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-104) の合成

【化 2 3 7】



40

50

2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)酢酸エチルの合成。乾燥DMF(30 mL)中の3-オキソブタン酸エチル(2.1 g、16.1 mmol)及びNaH(0.52 g、13.0 mmol、鉱油中で60%)の混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、DMF(2 mL)中の4,6-ジクロロキナゾリン(2.0 g、10.0 mmol)の溶液を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。HCl(1.5 M水溶液25 mL)を加え、混合物を50℃で2時間攪拌した。反応物を水(300 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、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/PE=0~35%)により精製して、2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)酢酸エチル(1.0 g、収率: 40%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 251.0。

10

【0554】

2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)アセトアミドの合成。乾燥NH₃(100 mL、MeOH中で7 M)中の2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)酢酸エチル(1.0 g、4.0 mmol)の溶液を、密閉チューブ内で60℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(溶出液: MeOH/DCM=0~10%)により精製して、2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)アセトアミド(500 mg、収率: 57%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 222.1。

【0555】

2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(5 mL)中の2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)アセトアミド(50 mg、0.22 mmol)、6-プロモ-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-4-アミン(78 mg、0.22 mmol)(実施例99で報告された合成)、Pd(OAc)₂(10 mg、0.044 mmol)、Xantphos(25 mg、0.044 mmol)及びCs₂CO₃(216 mg、0.66 mmol)の混合物を、N₂下、85℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、2-(6-クロロキナゾリン-4-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(5.0 mg、収率: 5%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 485.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 0.91 - 0.89 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

20

30

40

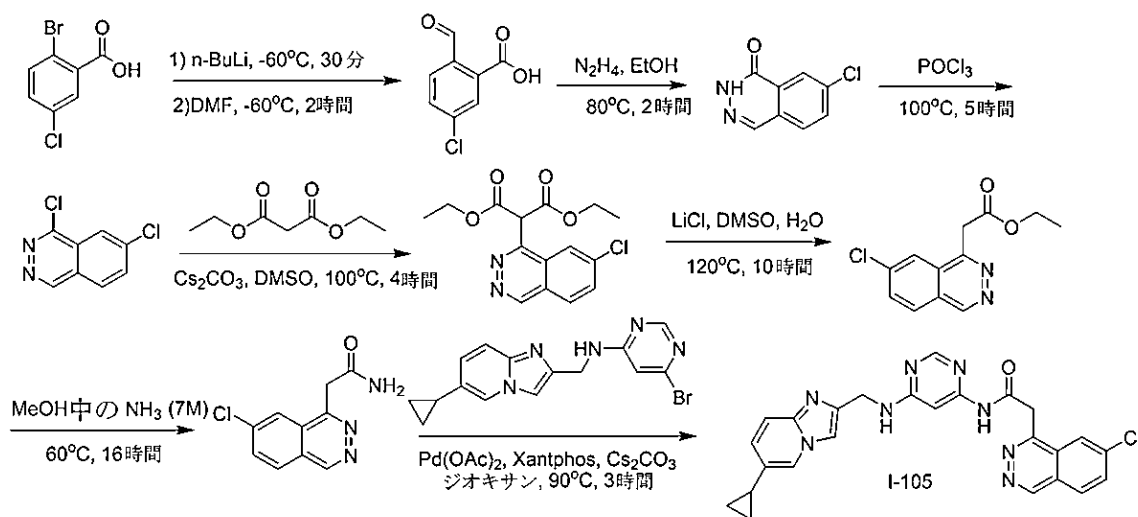
【0556】

実施例105

2-(7-クロロフタラジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-105)の合成

50

【化 2 3 8】



10

5-クロロ-2-ホルミル安息香酸の合成。THF (150 mL) 中の2-ブロモ-5-クロロ安息香酸 (8 g、34 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (75 mmol、31 mL、THF 中で 2.4 M) を -60°C で滴下し、混合物を -60°C で 30 分間攪拌した。DMF (4.97 g、68 mmol) を滴下し、混合物を -60°C でさらに 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を NH_4Cl (飽和水溶液、100 mL) でクエンチし、攪拌し、室温まで温め、EtOAc (100 mL $\times$ 1) で抽出した。有機層を廃棄した。水層を HCl (2 M、水溶液) で $\text{pH} = 4 \sim 5$ に酸性化し、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、5-クロロ-2-ホルミル安息香酸 (3.14 g、収率：50%) を淡褐色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 185.0。

20

【0557】

7-クロロフタラジン-1(2H)-オンの合成。EtOH (30 mL) 中の5-クロロ-2-ホルミル安息香酸 (3.14 g、17 mmol) 及びヒドラジン水和物 (4.26 g、85 mmol) の混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、濾過した。固体を真空中で乾燥させて、7-クロロフタラジン-1(2H)-オン (2.7 g、88%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 181.0。

30

【0558】

1,7-ジクロロフタラジンの合成。7-クロロフタラジン-1(2H)-オン (2.7 g、15 mmol) 及び POCl_3 (10 mL) の混合物を 100°C で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、EtOAc (150 mL) で希釈した。得られた溶液を NaHCO_3 (飽和水溶液、100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液：EtOAc / PE = 0 ~ 35%) により精製して、1,7-ジクロロフタラジン (1.43 g、48%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 199.0。

40

【0559】

2-(7-クロロフタラジン-1-イル)マロン酸ジエチルの合成。DMSO (30 mL) 中の1,7-ジクロロフタラジン (1.43 g、7.2 mmol)、マロン酸ジエチル (1.73 g、10.8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (4.71 g、14.4 mmol) の混合物を 100°C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機物を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、真空中で乾燥

50

させて、2-(7-クロロフタラジン-1-イル)マロン酸ジエチル(2.32g、収率：定量的)を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[M + H]^+$: 323.0。

【0560】

2-(7-クロロフタラジン-1-イル)酢酸エチルの合成。DMSO(20mL)及びH₂O(1mL)中の2-(7-クロロフタラジン-1-イル)マロネート(2.32g、7.2mmol)及びLiCl(610mg、14.4mmol)の混合物を120℃で10時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(200mL)に注ぎ、EtOAc(80mL×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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液：EtOAc/PE=0~50%)により精製して、2-(7-クロロフタラジン-1-イル)酢酸エチル(1.0g、収率：56%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 251.0。

10

【0561】

2-(7-クロロフタラジン-1-イル)アセトアミドの合成。2-(7-クロロフタラジン-1-イル)酢酸エチル(220mg、0.88mmol)及びNH₃/MeOH(10mL、7M)の混合物を密閉チューブ内で60℃にて16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー(溶出液：MeOH/DCM=0~5%)により精製して、2-(7-クロロフタラジン-1-イル)アセトアミド(180mg、収率：93%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 222.1。

20

【0562】

2-(7-クロロフタラジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(10mL)中の6-ブromo-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-4-アミン(217mg、0.63mmol)、2-(7-クロロフタラジン-1-イル)アセトアミド(140mg、0.63mmol)、Pd(OAc)₂(14mg、0.063mmol)、Xantphos(75mg、0.13mmol)及びCs₂CO₃(621mg、1.9mmol)の混合物を、N₂下、密閉チューブ内で90℃にて3時間攪拌した。室温まで冷却した後、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、50mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液：DCM/MeOH=0~5%)及び分取HPLCにより精製して、2-(7-クロロフタラジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(100mg、収率：33%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 485.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 - 9.64 (m, 1H), 8.50 - 8.03 (m, 4H), 7.94 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.57 (s, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H)。

30

40

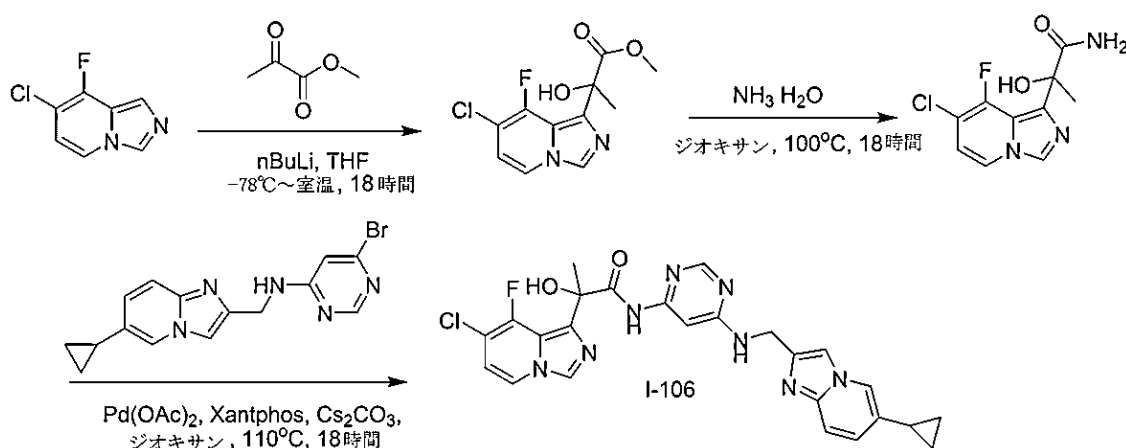
【0563】

実施例106

2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド(I-106)の合成

50

【化 2 3 9】



10

20

2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸メチルの合成。THF (20 mL) 中の2-オキソプロパン酸メチル (398 mg、3.9 mmol) の溶液に、 n -ブチルリチウム (1.7 mL、4.1 mmol、THF 中で 2.4 M) を -78°C で加え、混合物をこの温度で 30 分間攪拌した。THF (5 mL) 中の7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン (566 mg、3.3 mmol) を加え、得られた混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。次いで反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (飽和水溶液、50 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 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: $\text{EtOAc}/\text{PE} = 0 \sim 20\%$) により精製して、2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸メチル (170 mg、収率: 19%) を淡黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 273.0。

【0564】

30

2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミドの合成。密閉チューブ内のジオキサン (5 mL) 中の2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸メチル (170 mg、0.6 mmol) の溶液に、水酸化アンモニウム (3 mL) を加え、反応物を 100°C で 18 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮して粗生成物を取得し、それをカラムクロマトグラフィー (溶出液: $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 10\%$) により精製して、2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド (140 mg、収率: 91%) を淡黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 258.0。

【0565】

40

2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミドの合成。ジオキサン (10 mL) 中の2-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパンアミド (42 mg、0.16 mmol)、6-ブromo-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-4-アミン (72 mg、0.21 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg、0.03 mmol)、Xantphos (17 mg、0.03 mmol) 及び Cs_2CO_3 (156 mg、0.48 mmol) を、 N_2 下、 110°C で 18 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水 (50 mL) でクエンチし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し

50

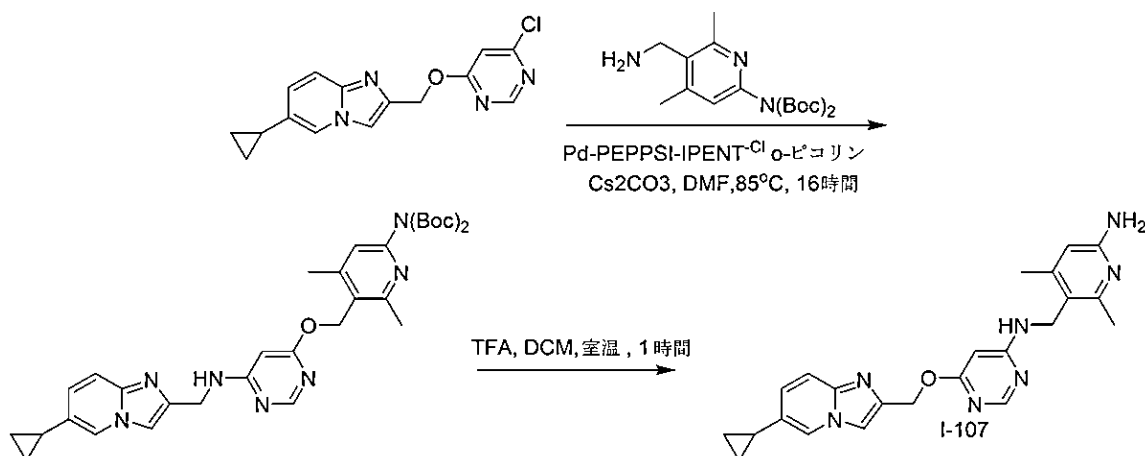
て粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー（溶出液：MeOH／DCM＝0～10％）により精製して、2－（7－クロロ－8－フルオロイミダゾ〔1，5－a〕ピリジン－1－イル）－N－（6－（（6－シクロプロピルイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－2－イル）メチル）アミノ）ピリミジン－4－イル）－2－ヒドロキシプロパンアミド（8.5mg、収率：10％）をオフホワイトの固体として得た。ESI－MS〔M＋H〕⁺：520.5. ¹H NMR（400 MHz，DMSO）δ 9.60（s，1H），8.30－8.26（m，2H），8.07（d，J＝7.6 Hz，1H），7.99（s，1H），7.60（d，J＝9.3 Hz，2H），7.39－7.34（m，2H），7.19（s，1H），6.95（dd，J＝9.3，1.8 Hz，1H），6.82（t，J＝7.1 Hz，1H），4.59（s，2H），1.97（s，3H），1.93－1.87（m，1H），0.94－0.89（m，2H），0.68－0.63（m，2H）。

【0566】

実施例107

N－（（6－アミノ－2，4－ジメチルピリジン－3－イル）メチル）－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）ピリミジン－4－アミン（I－107）の合成

【化240】



（5－（（（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）ピリミジン－4－イル）オキシ）メチル）－4，6－ジメチルピリジン－2－イル）カルバミン酸D－tert－ブチルの合成。DMF（5mL）中の2－（（（6－クロロピリミジン－4－イル）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（60mg、0.2mmol）（実施例72で報告された合成）及び（5－（アミノメチル）－4，6－ジメチルピリジン－2－イル）（tert－ブトキシカルボニル）カルバミン酸tert－ブチル（105mg、0.3mmol）の混合物に、Cs₂CO₃（196mg、0.6mmol）及びPd－PEPPSI－IPENT－Cl o－ピコリン（17mg、0.02mmol）を加え、得られた反応物をN₂下、85℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をceltite（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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM／MeOH＝10／1）により精製して、（tert－ブトキシカルボニル）（5－（（（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）ピリミジン－4－イル）オキシ）メチル）－4，6－ジメチルピリジン－2－イル）カルバミン酸tert－ブチル（110mg、収率：89％）を白色の固体として得た。ESI－MS〔M＋H〕⁺：616.3。

【0567】

N-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-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)ピリミジン-4-アミンの合成。乾燥DCM(5mL)中の(5-((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)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(110mg、0.18mmol)の溶液に、TEA(1mL)を0℃で加え、得られた反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をNaHCO₃(飽和水溶液、50mL)でクエンチし、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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、生成物を白色の固体として得た(40mg、収率:53%)。ESI-MS [M+H]⁺: 416.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H)。

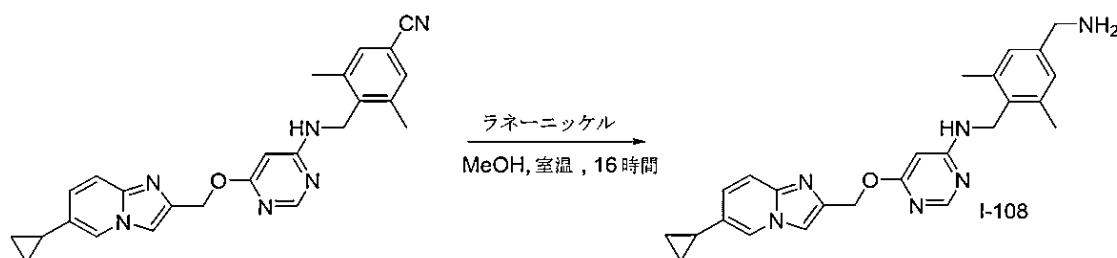
10

【0568】

20

実施例108

N-(4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル)-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)ピリミジン-4-アミン(I-108)の合成
【化241】



30

MeOH(10mL)中の4-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチルベンゾニトリル(50mg、0.12mmol)(実施例72で報告された合成)及びラネーニッケル(30mg)の混合物を、H₂下、室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(20mL)で洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル)-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)ピリミジン-4-アミン(11mg、収率:22%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 429.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.25-2.96 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.97-1.88 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H)。

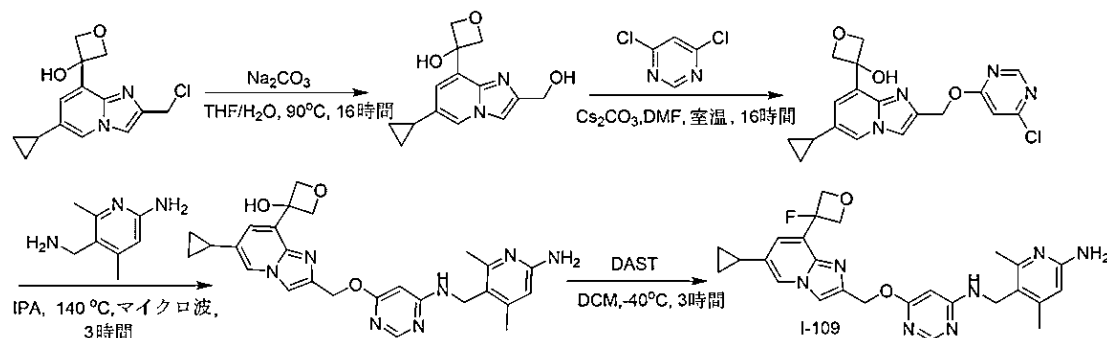
40

50

【0569】

実施例109

N-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-6-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン(I-109)の合成
【化242】



10

3-(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)オキシタン-3-オール¹の合成。THF/H₂O(10mL/10mL)中の3-(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)オキシタン-3-オール(200mg、0.72mmol)及びNa₂CO₃(229mg、2.16mmol)の混合物を90℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:MeOH/DCM=0~5%)により精製して、3-(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)オキシタン-3-オール(70mg、収率:37%)を黄色の固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:261.2。

20

【0570】

3-(2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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)オキシタン-3-オール²の合成。DMF(5mL)中の3-(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)オキシタン-3-オール(52mg、0.2mmol)、4,6-ジクロロピリミジン(37mg、0.25mmol)及びCs₂CO₃(164mg、0.5mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、3-(2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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)オキシタン-3-オール(40mg、収率:54%)を黄色の固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:373.2。

30

40

【0571】

3-(2-(((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)オキシタン-3-オール³の合成。i-PrOH(2mL)中の3-(2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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)オキシタン-3-オール(20mg、0.054mmol)、5-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン(12mg、0.081mmol)及びDIPEA(21mg、0.16mol)の混合物を、密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、反応物に140℃

50

で3時間、マイクロ波照射した。反応物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM/MeOH=10/1）により精製して、3-（2-（（6-（（6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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）オキセタン-3-オール（15mg、収率：57%）を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 488.2。

【0572】

N-（（6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）-6-（（6-シクロプロピル-8-（3-フルオロオキセタン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ピリミジン-4-アミンの合成。DCM（5mL）中の3-（2-（（6-（（6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）アミノ）ピリミジン-4-イル）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）オキセタン-3-オール（15mg、0.031mmol）に、窒素下、-40℃でDAST（25mg、0.16mmol）を加えた。混合物を-40℃で3時間撹拌した。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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM/MeOH=10/1）により精製して、N-（（6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル）メチル）-6-（（6-シクロプロピル-8-（3-フルオロオキセタン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ピリミジン-4-アミン（5mg、収率：33%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 490.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 8.42（s, 1H）, 8.24（s, 1H）, 7.88（s, 1H）, 7.15（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.15（s, 1H）, 5.85（s, 1H）, 5.78（s, 2H）, 5.41-5.32（m, 3H）, 5.30（d, J=8.8 Hz, 1H）, 5.00（d, J=8.7 Hz, 1H）, 4.94（d, J=8.8 Hz, 1H）, 4.29（s, 2H）, 2.29（s, 3H）, 2.15（s, 3H）, 1.98-1.92（m, 1H）, 0.97-0.88（m, 2H）, 0.77-0.70（m, 2H）。

【0573】

実施例110

5-（（4-（（6-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）メチル）-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン（I-110）の合成

10

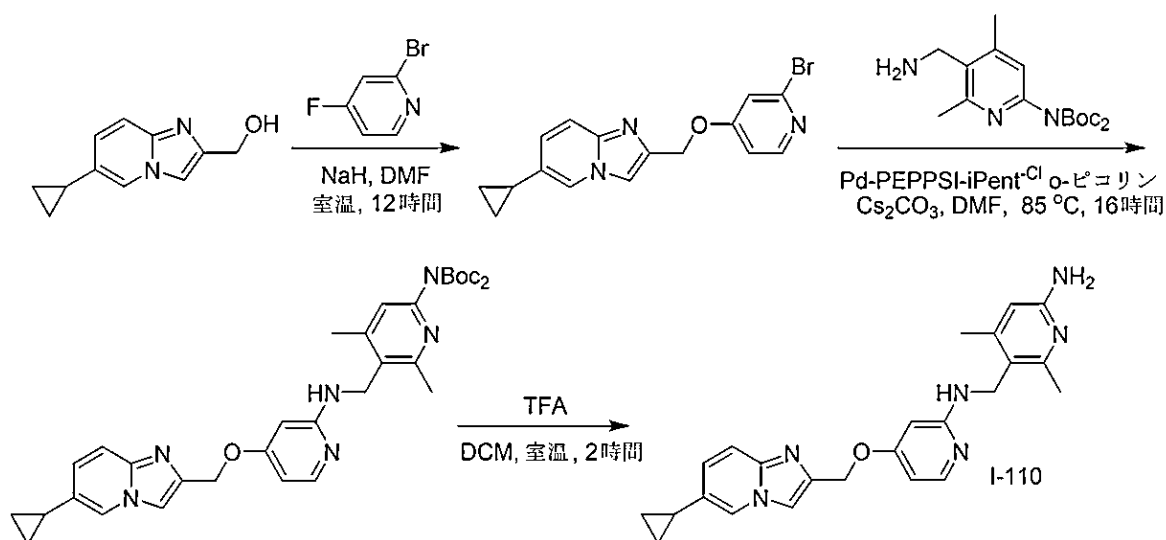
20

30

40

50

【化 2 4 3】



10

20

30

40

50

2-((2-ブロモピリジン-4-イル)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。DMF(4mL)中の(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(50mg、0.27mmol)の混合物に、NaH(22mg、0.54mmol、鉱油中で60%)及び2-ブロモ-4-フルオロピリジン(56mg、0.32mmol)を加え、得られた混合物を室温で12時間撹拌した。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(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-((2-ブロモピリジン-4-イル)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(50mg、収率:54%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 344.1。

【0574】

N-((6-(ビス(ピバロイルオキシ)アミノ)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン化合物の合成。DMF(4mL)中の2-((2-ブロモピリジン-4-イル)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(50mg、0.14mmol)及び(6-(ビス(ピバロイルオキシ)アミノ)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メタンアミン(66mg、0.19mmol)の混合物に、Pd-PEPSI-I-pent-Cl, D-ピジン(17mg、0.02mmol)及びCs₂CO₃(85mg、0.26mmol)を加えた。混合物をN₂下、85℃で16時間撹拌した。室温まで冷却した後、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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、N-((6-(ビス(ピバロイルオキシ)アミノ)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(40mg、収率:46%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 615.1。

【0575】

5-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-アミンの合成。DCM(4mL)中のN-((6-(ビス(ピバロイルオキシ)アミノ)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-4-((6-シクロプロピルイミダゾ

〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(40 mg、0.065 mmol)の溶液にTFA(1 mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をNaHCO₃(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、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗製物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、5-(((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)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-アミン(10 mg、収率:37%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 415.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.41 (d, J=9.3, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.23-6.20 (m, 2H), 6.18-6.08 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.24 (d, J=4.3, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.73-0.64 (m, 2H)。

10

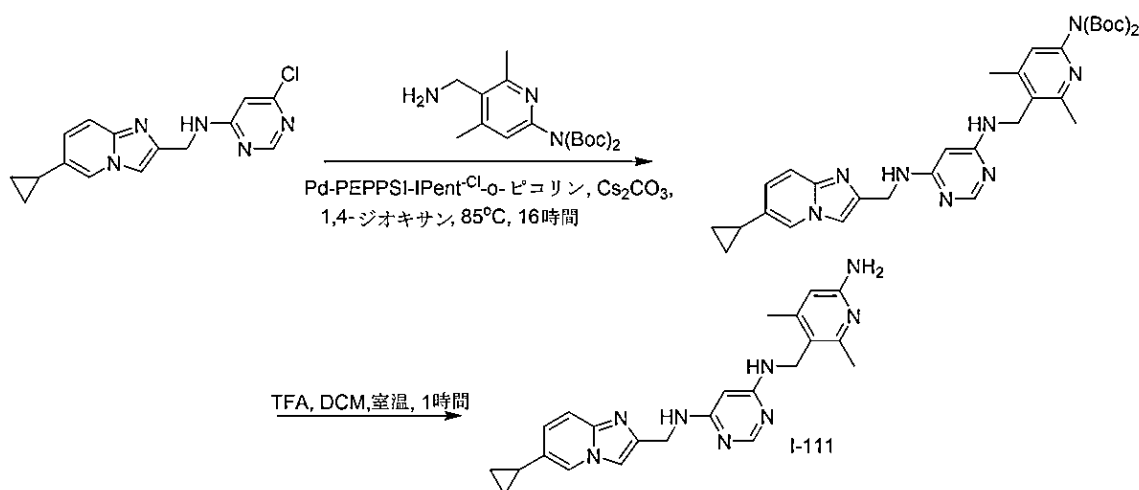
【0576】

実施例111

N⁴-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)-N⁶-((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-4, 6-ジアミン(I-111)の合成

20

【化244】



30

(tert-ブトキシカルボニル)(5-(((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。1, 4-ジオキサン(5 mL)中の6-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-4-アミン(120 mg、0.4 mmol)、(5-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)カルバミン酸tert-ブチル(211 mg、0.6 mmol)、Pd-PEPPSI-I-Pent-Cl-o-pyridine(34 mg、0.04 mmol)及びCs₂CO₃(391 mg、1.2 mmol)の混合物を、N₂下、85℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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、30 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、(tert-ブトキシカルボニル)(5-(((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)ピリミジ

40

50

ン-4-イル) アミノ) メチル) -4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (80 mg、収率: 33%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 615.2。

【0577】

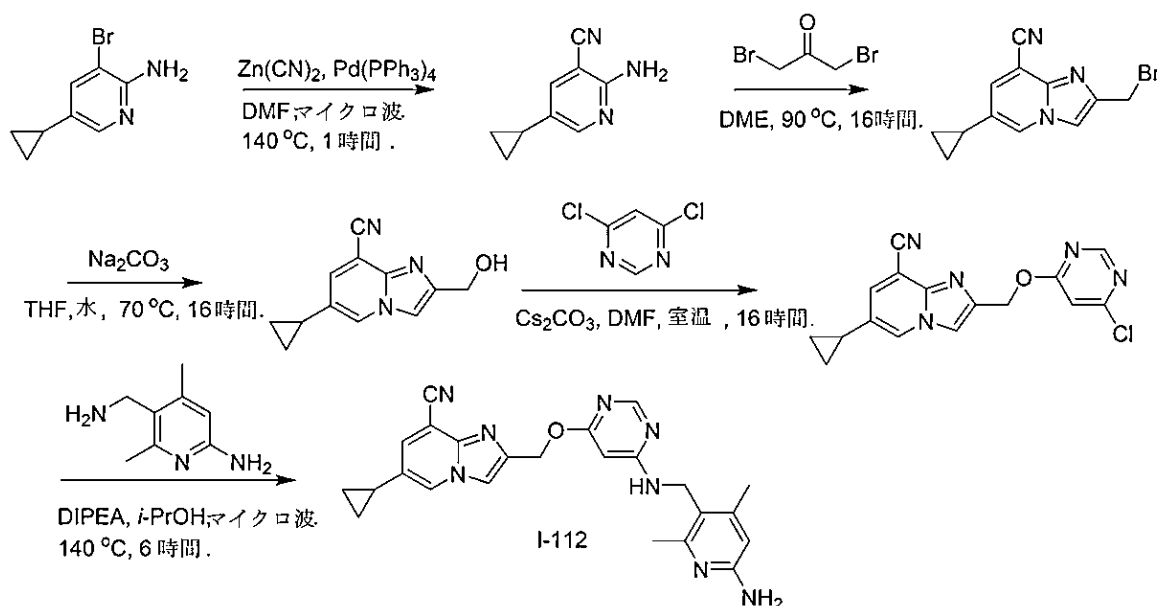
N⁴ - ((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) メチル) -N⁶ - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) ピリミジン-4, 6-ジアミンの合成。DCM (5 mL) 中の (tert-ブトキシカルボニル) (5 - ((6 - ((6 - (シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (80 mg、0.13 mmol) の溶液に、0 °C で TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、反応物を NaHCO₃ (飽和水溶液、30 mL) でクエンチし、DCM/MeOH (10/1、20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N⁴ - ((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) メチル) -N⁶ - ((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-4, 6-ジアミン (43 mg、収率: 80%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 415.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 0.91 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

【0578】

実施例 112

2 - ((6 - ((6 - (アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) 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-カルボニトリル (I-112) の合成

【化 245】



2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリルの合成。DMF (5 mL) 中の 3 -

ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (636 mg、3.0 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (522 mg、4.5 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (173 mg、0.15 mmol) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。 N_2 で1分間脱気した後、反応物に140℃で1時間、マイクロ波照射した。混合物を濃縮してDMFを除去し、DCM/MeOH (10/1、30 mL) で希釈した。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、30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリル (320 mg、収率: 67%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 160.1。

10

【0579】

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-8-カルボニトリルの合成。DME (20 mL) 中の2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリル (318 mg、2.0 mmol) 及び1, 3-ジブロモプロパン-2-オン (1.3 g、6.0 mmol) の混合物を、 N_2 下、90℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 50/1) により精製して、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-8-カルボニトリル (400 mg、収率: 73%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.2。

【0580】

20

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-カルボニトリルの合成。THF/水 (10 mL/10 mL) 中の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-8-カルボニトリル (400 mg、1.45 mmol) 及び Na_2CO_3 (461 mg、4.35 mmol) の混合物を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。 H_2O (50 mL) を加え、混合物をEtOAc/MeOH (10/1、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、真空中で濃縮して、粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、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-カルボニトリル (170 mg、収率: 55%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 214.2。

30

【0581】

2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボニトリルの合成。DMF (2.5 mL) 中の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-カルボニトリル (64 mg、0.3 mmol)、4, 6-ジクロロピリミジン (67 mg、0.45 mmol) 及び Cs_2CO_3 (196 mg、0.6 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。 H_2O (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 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボニトリル (30 mg、収率: 31%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 326.1。

40

【0582】

2-(((6-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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-カルボニトリルの合成。i-PrOH (2 mL) 中の2-(((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボニトリル (33 mg、0.1 mmol)、5-(アミノメ

50

チル) - 4, 6-ジメチルピリジン-2-アミン (23 mg、0.15 mmol) 及び DIPEA (65 mg、0.5 mmol) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、反応物に140℃で6時間、マイクロ波照射した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取HPLCにより精製して、2-((6-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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-カルボニトリルのギ酸塩 (10 mg、収率: 21%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 441.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.08-0.89 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

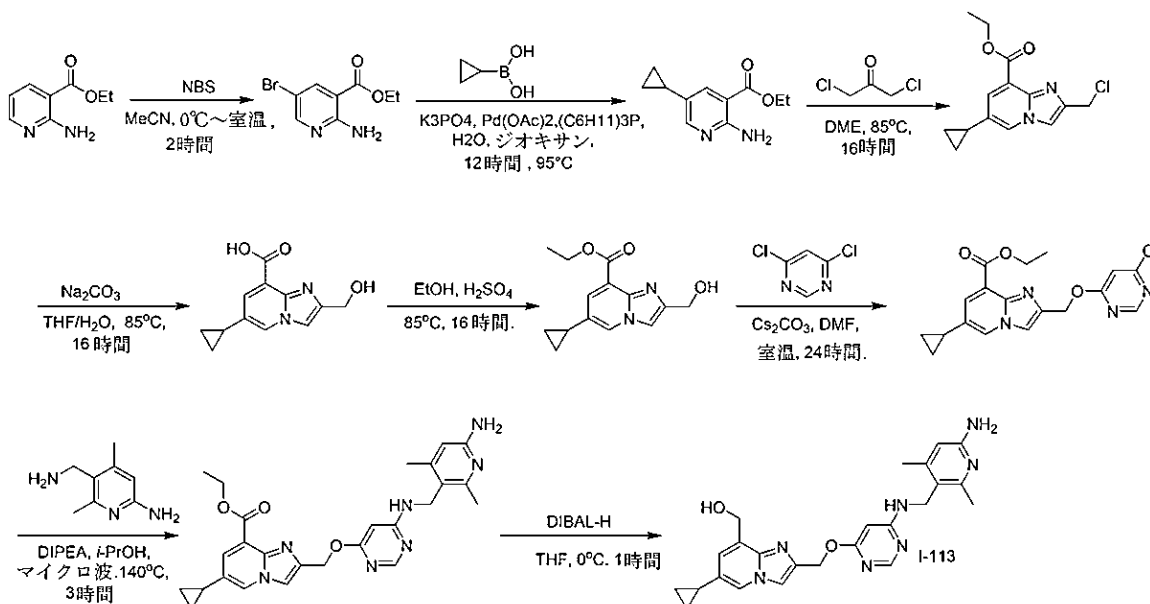
10

【0583】

実施例113

(2-((6-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)メタノール (I-113) の合成
【化246】

20



30

2-アミノ-5-プロモニコチン酸エチルの合成。MeCN (20 mL) 中の2-アミノニコチン酸エチル (2.0 g、12.0 mmol) の溶液に、MeCN (10 mL) 中のNBS (2.56 g、14.4 mmol) の溶液を0℃で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物をEtOAc (50 mL × 3) 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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: EA/PE = 1/2) により精製して、2-アミノ-5-プロモニコチン酸エチル (2.5 g、収率: 85%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 245.1。

40

【0584】

2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチルの合成。ジオキサン/H₂O (40 mL / 4 mL) 中の2-アミノ-5-プロモニコチン酸エチル (2.0 g、8.2 mmol) の溶液に、シクロプロピル硼酸 (1.41 g、16.4 mmol)、K₃PO₄ (3.48 g、16.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (184 mg、0.82 mmol)

50

）及びトリシクロヘキシルホスフィン（230 mg、0.82 mmol）を加えた。得られた混合物を N_2 下、95℃で12時間撹拌した。水（100 mL）を加え、混合物をEtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー（溶出液：EA/PE=1/2）により精製して、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル（1.3 g、収率：77%）を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：207.2。

【0585】

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-カルボン酸エチルの合成。DME（50 mL）中の2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル（1 g、4.85 mmol）及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン（1.8 g、14.55 mmol）の混合物を N_2 下、85℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液：PE/EtOAc=5/1）により精製して、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-8-カルボン酸エチル（1.0 g、収率：74%）を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：279.1。

10

【0586】

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-カルボン酸の合成。THF/ H_2O （20 mL/20 mL）中の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-カルボン酸エチル（1.0 g、3.6 mmol）及び Na_2CO_3 （763 mg、7.2 mmol）の混合物を85℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、HCl（1 M水溶液、20 mL）でクエンチし、次いで $CHCl_3/i-PrOH$ （3/1、30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、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-カルボン酸（750 mg、収率：90%）を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[M+H]^+$ ：233.2。

20

【0587】

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-カルボン酸エチルの合成。EtOH（30 mL）中の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-カルボン酸（750 mg、3.2 mmol）の溶液に、 H_2SO_4 （濃縮、3 mL）を0℃で加えた。混合物を85℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液：DCM/MeOH=20/1）により精製して、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-カルボン酸エチル（440 mg、収率：2ステップで47%）を黄色の油状物として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：261.2。

30

【0588】

2-（（（6-クロロピリミジン-4-イル）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-カルボン酸エチルの合成。DMF（10 mL）中の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-カルボン酸エチル（440 mg、1.7 mmol）、4,6-ジクロロピリミジン（503 mg、3.4 mmol）及び Cs_2CO_3 （1.66 g、5.1 mmol）の混合物を室温で24時間撹拌した。 H_2O （100 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 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液：DCM/MeOH=30/1）により精製して、2-（（（6-クロロピリミジン-4-イル）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-カルボン酸エチル（360 mg、収率：57%）を黄色の油状物として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：373.2。

40

50

【0589】

2-((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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-カルボン酸エチルの合成。i-PrOH (5 mL) 中の2-((6-クロロピリミジン-4-イル)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-カルボン酸エチル (180 mg、0.48 mmol)、5-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2-アミン (109 mg、0.72 mmol) 及びDIPEA (310 mg、2.4 mmol) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、反応物に140℃で3時間、マイクロ波照射した。混合物を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液:DCM/MeOH=10/1) により精製して、2-((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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-カルボン酸エチル (50 mg、収率:21%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 488.2。

10

【0590】

(2-((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)メタノールの合成。THF (5 mL) 中の2-((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ (50 mg、0.10 mmol) の溶液に、DIBAL-H (THF中の1M溶液、0.3 mL、0.30 mmol) を、N₂下、0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。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、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、(2-((6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)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)メタノールのギ酸塩 (3.4 mg、収率:7%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 446.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25-8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

20

30

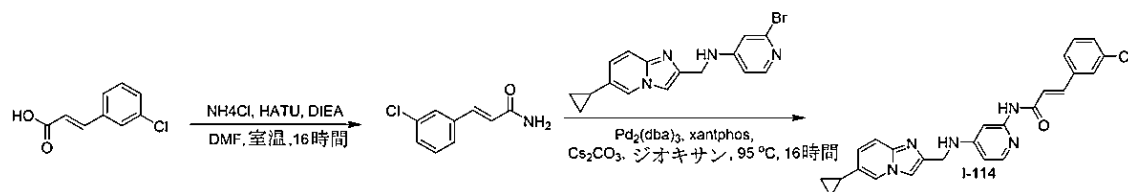
【0591】

実施例114

(E)-3-(3-クロロフェニル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (I-114) の合成

40

【化247】



(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリルアミドの合成。DMF (10 mL) 中の

50

(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 (1.0 g、5.5 mmol)、NH₄Cl (583 mg、11 mmol)、HATU (3.2 g、8.3 mmol) 及び DIPEA (2.1 g、16.5 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水 (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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/PE) により精製して、(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリルアミド (400 mg、収率：40%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 182.0。

【0592】

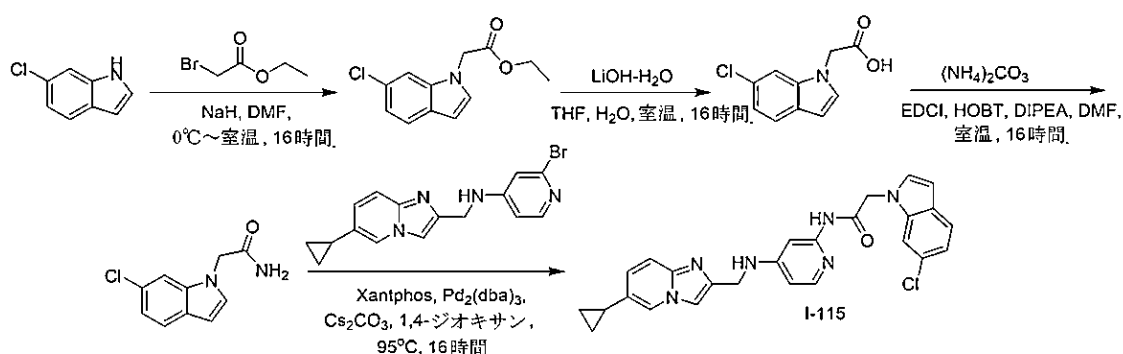
(E)-3-(3-クロロフェニル)-N-(4-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)アクリルアミドの合成。ジオキサン (5 mL) 中の2-ブロモ-N-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-4-アミン (50 mg、0.15 mmol) (実施例128で報告された合成)、(E)-3-(3-クロロフェニル)アクリルアミド (33 mg、0.18 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0.015 mmol)、XantPhos (17 mg、0.03 mmol) 及び Cs₂CO₃ (147 mg、0.45 mmol) の混合物を窒素下、95℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液：DCM/MeOH = 15/1) により精製して、(E)-3-(3-クロロフェニル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (20 mg、収率：30%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 444.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H)。

【0593】

実施例115

2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (I-115) の合成

【化248】



2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)酢酸エチルの合成。DMF (10 m

L) 中の 6-クロロ-1H-インドール (500 mg、3.3 mmol) の溶液に、NaH (200 mg、5.0 mmol、鉱油中で 60%) を 0℃ で加え、混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。DMF (5 mL) 中の 2-ブロモ酢酸エチル (830 mg、5.0 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。H₂O (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、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 5/1) により精製して、2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル (650 mg、収率: 83%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 238.2。

【0594】

2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸の合成。THF/H₂O (10 mL/10 mL) 中の 2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸エチル (650 mg、2.7 mmol) 及び LiOH-H₂O (227 mg、5.4 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物の pH を HCl (1 M 水溶液) により 6 に調整し、得られた混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸 (400 mg、収率: 70%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 210.2。

【0595】

2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) アセトアミドの合成。DMF (10 mL) 中の 2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) 酢酸 (150 mg、0.72 mmol)、(NH₄)₂CO₃ (691 mg、7.2 mmol)、EDCI (211 mg、1.1 mmol)、HOBT (149 mg、1.1 mmol) 及び DIPEA (464 mg、3.6 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。H₂O (100 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 (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) アセトアミド (90 mg、収率: 60%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 209.2。

【0596】

2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミドの合成。1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 2-ブロモ-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) ピリジン-4-アミン (92 mg、0.27 mmol) (実施例 114 で報告された合成)、2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル) アセトアミド (56 mg、0.27 mmol) 及び Cs₂CO₃ (264 mg、0.81 mmol) の混合物に、Pd₂(dba)₃ (27 mg、0.03 mmol) 及び Xantphos (29 mg、0.05 mmol) を加えた。混合物を N₂ 下、95℃ で 16 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却した。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、30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、2-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (30 mg、収率: 24%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 471.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.05 –

10

20

30

40

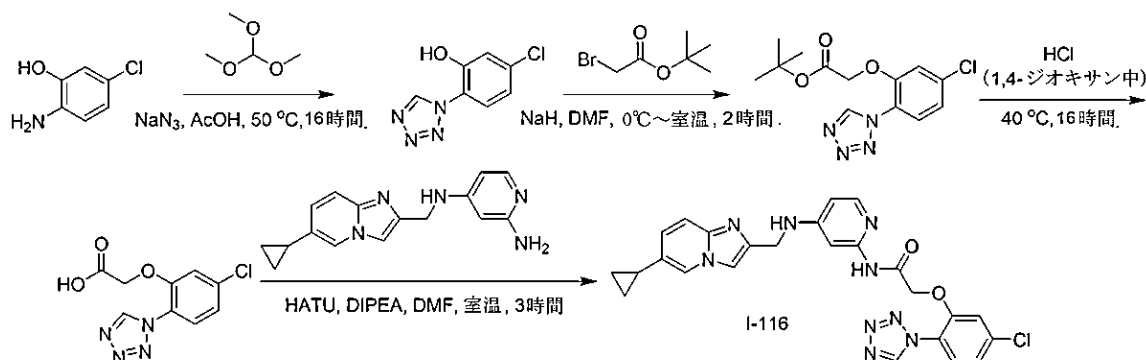
50

7.02 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), 0.71 – 0.59 (m, 2H)。
【0597】

実施例116

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-116)の合成
【化249】

10



20

5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノールの合成。AcOH (10 mL) 中の2-アミノ-5-クロロフェノール (500 mg、3.5 mmol) 及びトリメトキシメタン (1.1 g、10.5 mmol) の溶液に、室温でNaN₃ (683 mg、10.5 mmol) を加えた。反応混合物を50 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノール (200 mg、収率: 29%) を褐色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 197.1。
【0598】

30

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸tert-ブチルの合成。DMF (5 mL) 中の5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノール (200 mg、1.0 mmol) の溶液に、NaH (48 mg、1.2 mmol、鉱油中で60%) を0 °Cで加えた。反応混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、DMF (2 mL) 中の2-ブromo酢酸tert-ブチル (233 mg、1.2 mmol) の溶液を加えた。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 (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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸tert-ブチル (260 mg、収率: 84%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 311.2。
【0599】

40

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸の合成。HCl (1,4-ジオキサン中の4 M 溶液、5 mL) 中の2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸tert-ブチル (100 mg、0.32 mmol) の混合物を40 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸 (70 mg、収率: 86
【0600】

50

%)を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[M + H]^+$: 255.2。

【0600】

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。DMF (3 mL) 中の2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)酢酸 (70 mg、0.28 mmol)、N⁴-(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)ピリジン-2,4-ジアミン (78 mg、0.28 mmol)、HATU (160 mg、0.42 mmol) 及びDIPEA (108 mg、0.84 mmol)の混合物を室温で3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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物を分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェノキシ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (10.4 mg、収率: 7.2%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 516.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

10

20

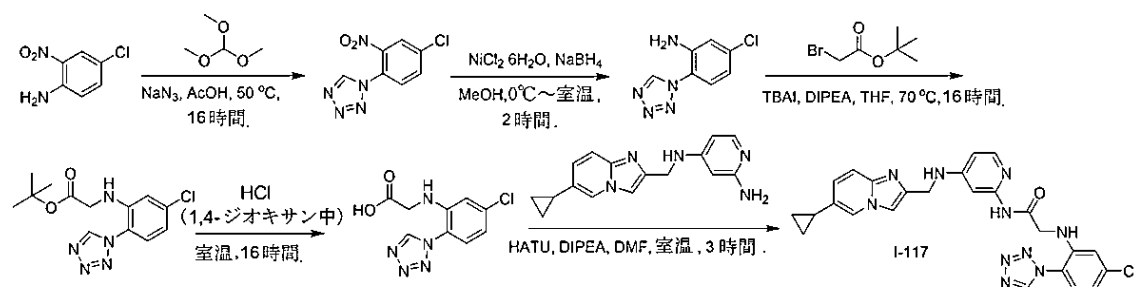
【0601】

実施例117

2-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成

30

【化250】



40

1-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールの合成。AcOH (10 mL) 中の4-クロロ-2-ニトロアニリン (500 mg、2.9 mmol) 及びトリメトキシメタン (922 mg、8.7 mmol) の溶液に、NaN₃ (566 mg、8.7 mmol) を室温に加えた。反応混合物を50°Cで16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、1-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (350 mg、収率: 54%) を黄色の固体として得た。ESI-

50

MS [M + H]⁺: 226.1.

【0602】

5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アニリンの合成。MeOH (10 mL) 中の1-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-1H-テトラゾール (350 mg、1.56 mmol) 及びNiCl₂·6H₂O (38 mg、0.16 mmol) の溶液に、NaBH₄ (178 mg、4.68 mmol) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アニリン (200 mg、収率: 66%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 196.2.

10

【0603】

(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシン酸tert-ブチルの合成。THF (5 mL) 中の5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アニリン (200 mg、1.0 mmol)、TBAI (74 mg、0.2 mmol) 及びDIPEA (387 mg、3.0 mmol) の溶液に、2-ブromo酢酸tert-ブチル (213 mg、1.1 mmol) を加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 30/1) により精製して、(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシン酸tert-ブチル (160 mg、収率: 52%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 310.2.

20

【0604】

(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシンの合成。HCl (1, 4-ジオキサン中の4 M 溶液、5 mL) 中の(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシン酸tert-ブチル (160 mg、0.5 mmol) の混合物を室温で16時間で攪拌した。反応混合物を濃縮して、(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシン (100 mg、収率: 79%) を黄色の固体として取得し、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 254.2.

30

【0605】

2-((5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。DMF (5 mL) 中の(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)グリシン (100 mg、0.4 mmol)、N⁴-((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)ピリジン-2, 4-ジアミン (112 mg、0.4 mmol)、HATU (228 mg、0.6 mmol) 及びDIPEA (155 mg、1.2 mmol) の混合物を室温で3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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、2-((5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド (8.7 mg、収率: 4.2%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 515.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.34 (

40

50

m, 3 H), 7.14 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.87 – 6.75 (m, 2 H), 6.33 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1 H), 6.09 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.96 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.92 – 1.87 (m, 1 H), 0.91 – 0.89 (m, 2 H), 0.72 – 0.62 (m, 2 H)。

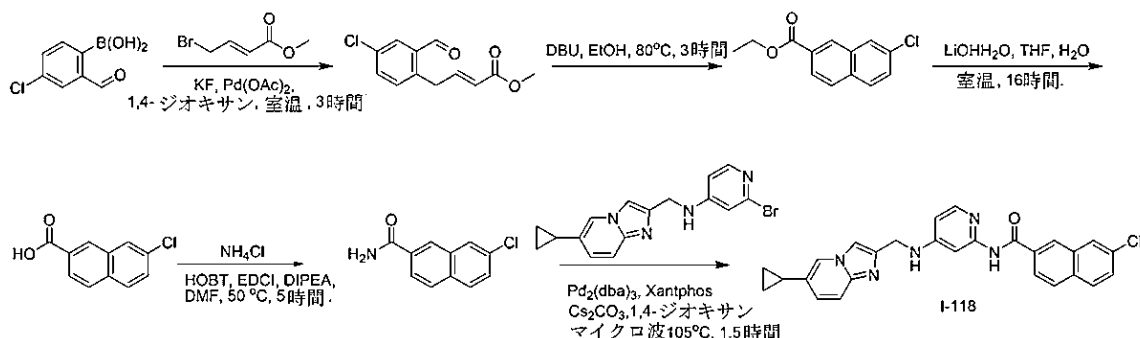
【0606】

実施例118

7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-ナフトアミド (I-118) の合成

10

【化251】



20

(E)-4-(4-クロロ-2-ホルミルフェニル)ブタ-2-エン酸メチルの合成。
1,4-ジオキサン (50 mL) 中の (4-クロロ-2-ホルミルフェニル) ボロン酸 (1.84 g、10.0 mmol) 及び KF (1.74 g、30.0 mmol) の混合物を、N₂ 下、室温で30分間攪拌した。次いで、1,4-ジオキサン (10 mL) 中の (E)-4-プロモブタ-2-エン酸メチル (1.78 g、10.0 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (225 mg、1.0 mmol) の混合物を加えた。得られた混合物を N₂ 下、室温で16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、真空下で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 3/1) で精製して、(E)-4-(4-クロロ-2-ホルミルフェニル)ブタ-2-エン酸メチル (430 mg、収率: 18%) を無色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 239.2。

30

【0607】

7-クロロ-2-ナフトエ酸エチルの合成。EtOH (20 mL) 中の (E)-4-(4-クロロ-2-ホルミルフェニル)ブタ-2-エン酸メチル (430 mg、1.8 mmol) 及び DBU (410 mg、2.7 mmol) の混合物を N₂ 下、80°C で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: PE/EtOAc = 5/1) により精製して、7-クロロ-2-ナフトエ酸エチル (250 mg、収率: 59%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 235.1。

40

【0608】

7-クロロ-2-ナフトエ酸の合成。THF (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 7-クロロ-2-ナフトエ酸エチル (250 mg、1.07 mmol) 及び LiOH·H₂O (134 mg、3.2 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を HCl (2 M 水溶液、2 mL) でクエンチし、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、7-クロロ-2-ナフトエ酸 (206 mg、収率: 94%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺

50

: 207.1。

【0609】

7-クロロ-2-ナフトアミドの合成。DMF (10 mL) 中の7-クロロ-2-ナフトエ酸 (206 mg、1.0 mmol)、NH₄Cl (265 mg、5.0 mmol)、HOBT (338 mg、2.5 mmol)、EDCI (480 mg、2.5 mmol) 及びDIPEA (645 mg、5.0 mmol) の混合物を、N₂下、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、7-クロロ-2-ナフトアミド (180 mg、収率: 88%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 206.2。

10

【0610】

7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-ナフトアミドの合成。1,4-ジオキサン (5 mL) 中の7-クロロ-2-ナフトアミド (41 mg、0.20 mmol)、2-ブromo-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)ピリジン-4-アミン (103 mg、0.30 mmol) (実施例128で報告された合成)、Pd₂(dba)₃ (18 mg、0.02 mmol)、Xantphos (23 mg、0.04 mmol) 及びCs₂CO₃ (196 mg、0.60 mmol) を密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、反応物に105℃で1.5時間、マイクロ波照射した。反応混合物を室温まで冷却した。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、30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-ナフトアミド (45 mg、収率: 48%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 468.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 2H), 0.76 - 0.57 (m, 2H)。

20

30

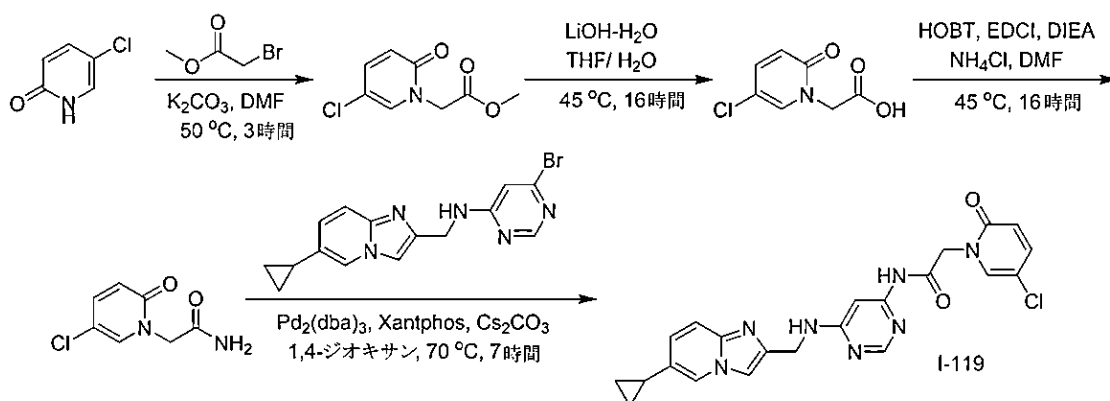
【0611】

実施例119

2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-119) の合成

40

【化 2 5 2】



10

20

30

40

50

2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチルの合成。DMF(20mL)中の5-クロロピリジン-2(1H)-オン(645mg、5.0mmol)、2-ブromo酢酸メチル(912mg、6.0mmol)及び K_2CO_3 (2.1g、15.0mmol)の混合物を50℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。水(50mL)を加え、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 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:PE/EtOAc=4/1)により精製して、2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(450mg、収率:45%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS: $[M+H]^+$, 202.1。

【0612】

2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸の合成。THF(5mL)及び H_2O (1mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(400mg、2.0mmol)及びLiOH- H_2O (252mg、6.0mmol)の混合物を45℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、HCl(1M水溶液、10mL)でクエンチし、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸(350mg、収率:94%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS: $[M+H]^+$, 188.1。

【0613】

2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミドの合成。DMF(10mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸(350mg、1.87mmol)、 NH_4Cl (198mg、3.74mmol)、HOBT(505mg、3.74mmol)、EDCI(718mg、3.74mmol)及びDIPEA(1.2g、9.35mmol)の混合物を45℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。水(50mL)を加え、反応物を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 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(150mg、収率:43%)を白色の固体として得た。ESI-MS: $[M+H]^+$, 187.2。

【0614】

2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(5mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(56mg、0.3mmol

)、6-ブロモ-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-4-アミン(103mg、0.3mmol)(実施例99で報告された合成)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol)、Xantphos(35mg、0.06mmol)及び Cs_2CO_3 (293mg、0.9mmol)の混合物を N_2 下、70℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、celite(登録商標)に通して濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(10/1、20mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、2-(5-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-((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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(20mg、収率:15%)を白色の固体として得た。ESI-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$, 450.1. ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 0.92 – 0.88 (m, 2H), 0.67 – 0.63 (m, 2H)。

10

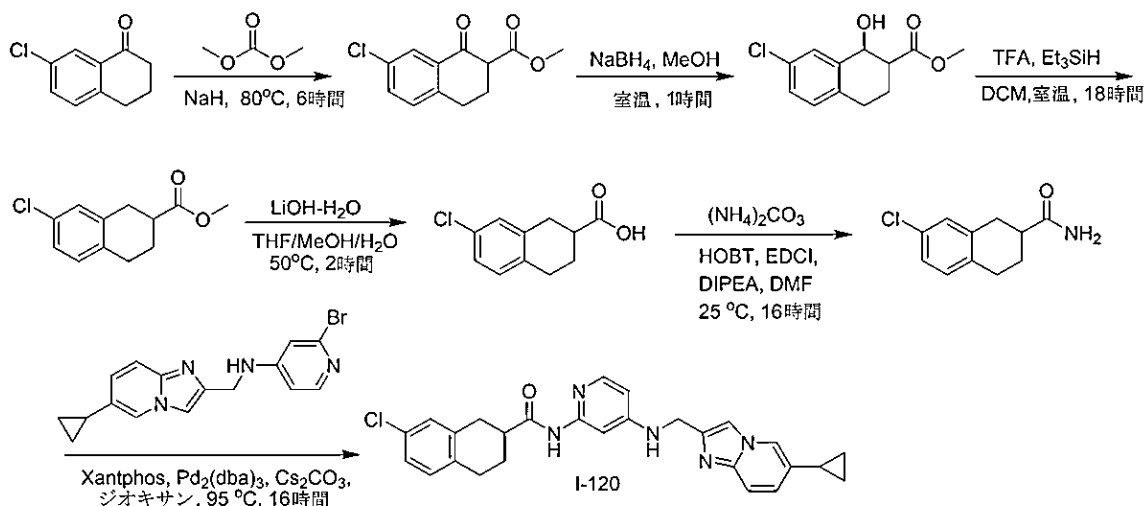
【0615】

実施例120

20

7-クロロ-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)アミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(I-120)の合成

【化253】



30

7-クロロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの合成。THF(30mL)中の7-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(2.0g、11mmol)及び炭酸ジメチル(2.0g、22mmol)の混合物に、NaH(880mg、22mmol、鉱油中で60%)を加え、混合物を80℃で6時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を NH_4Cl (飽和水溶液、100mL)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、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/PE)により精製して、7-クロロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(2.0g、収率:76%)を無色の油状物として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]$

40

50

+ : 239.0。

【0616】

7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの合成。MeOH (20 mL) 中の7-クロロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (2.0 g、8.4 mmol) の溶液に、NaBH₄ (638 mg、16.8 mmol) を加え、混合物を室温で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 (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、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / PE = 0 ~ 30%) により精製して、7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (600 mg、収率: 30%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 241.1。

10

【0617】

7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルの合成。DCM / TFA (10 mL / 5 mL) 中の7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (600 mg、2.5 mmol) の溶液に、Et₃SiH (0.5 mL) を加え、室温で18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、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / PE = 0 ~ 15%) により精製して、7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (500 mg、収率: 89%) を無色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 225.1。

20

【0618】

7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸の合成。THF / MeOH / H₂O (5 mL / 5 mL / 5 mL) 中の7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル (500 mg、2.2 mmol) 及びLiOH-H₂O (185 mg、4.4 mmol) の混合物を50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物のpHを1M HClで4~5に調整し、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、真空中で濃縮して、7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (200 mg、収率: 43%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 211.0。

30

【0619】

7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミドの合成。DMF (10 mL) 中の7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (200 mg、0.95 mmol)、(NH₄)₂CO₃ (272 mg、2.85 mmol)、HOBt (257 mg、1.90 mmol)、EDCI (361 mg、1.90 mmol) 及びDIPEA (490 mg、3.80 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水 (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 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50% EtOAc / PE) により精製して、7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (80 mg、収率: 40%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 210.1。

40

【0620】

7-クロロ-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) アミノ) ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) の合成。ジオキサン (5 mL) 中の2-ブromo-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) ピリジン-4-

50

アミン (50 mg、0.15 mmol) (実施例 128 で報告された合成)、7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (38 mg、0.18 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg、0.015 mmol)、XantPhos (17 mg、0.03 mmol) 及び Cs_2CO_3 (147 mg、0.45 mmol) の混合物を窒素下、95℃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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、7-クロロ-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) アミノ) ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (25 mg、収率: 35%) を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 472.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.91 – 2.62 (m, 5H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.77 – 1.61 (m, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H)。

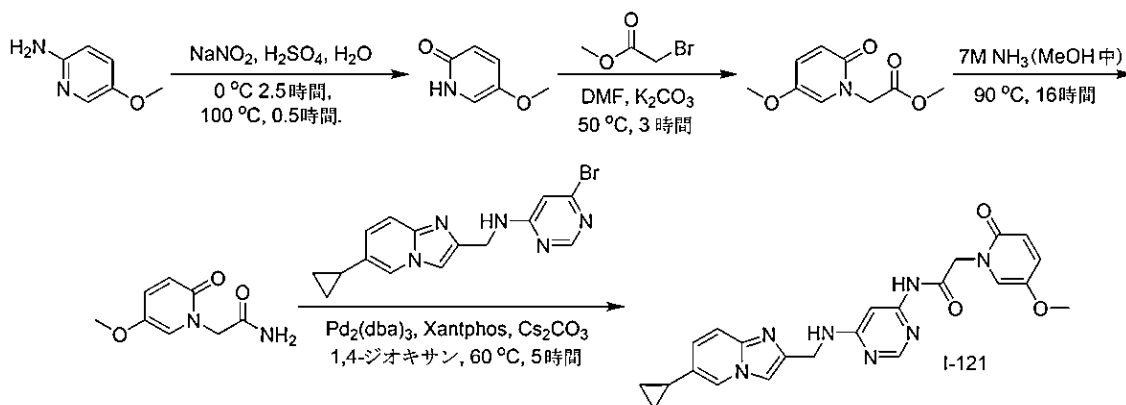
10

20

【0621】

実施例 121

N-(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) ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル) アセトアミド (I-121) の合成
【化254】



30

5-メトキシピリジン-2(1H)-オンの合成。濃 H_2SO_4 (10 mL) 中の 5-メトキシピリジン-2-アミン (3.0 g、24.2 mmol) の溶液に、水 (40 mL) 中の NaNO_2 (2.3 g、33.9 mmol) の溶液を 0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃で 2.5 時間攪拌し、次いで 100℃まで加熱し、100℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 Na_2CO_3 (飽和水溶液、100 mL) でクエンチした。反応物を 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、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc = 20/1) により精製して、5-メトキシピリジン-2(1H)-オン (1.5 g、収率: 50%) を黄色の固体として得た。ESI-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$, 126.2。

40

【0622】

50

2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチルの合成。DMF(10mL)中の5-メトキシピリジン-2(1H)-オン(700mg、5.6mmol)、2-ブロモ酢酸メチル(942mg、6.2mmol)及び K_2CO_3 (2.3g、16.8mmol)の混合物に50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。水(50mL)を加え、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 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:PE/EtOAc=5/1)により精製して、2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(200mg、収率:18%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS: $[M+H]^+$, 198.1。

10

【0623】

2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミドの合成。 NH_3 (MeOH中で7M、10mL)中の2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)酢酸メチル(197mg、1.0mmol)の混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー(溶出液:DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(160mg、収率:88%)を黄色の固体として得た。ESI-MS: $[M+H]^+$, 183.1。

【0624】

N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(5mL)中の2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド(50mg、0.27mmol)、6-ブロモ-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-4-アミン(93mg、0.27mmol)(実施例99で報告された合成)、 $Pd_2(dba)_3$ (25mg、0.027mmol)、Xantphos(31mg、0.054mmol)及び Cs_2CO_3 (264mg、0.81mmol)の混合物を N_2 下、60℃で5時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。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、30mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-アセトアミド(35mg、収率:29%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 446.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.39 - 6.36 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

20

30

40

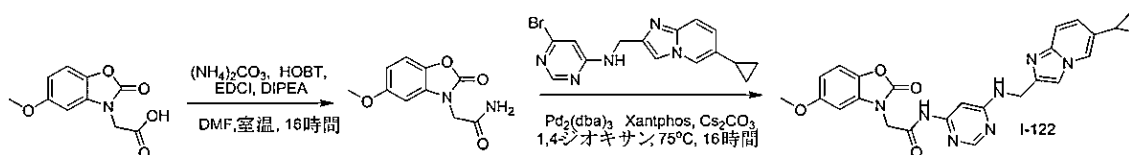
【0625】

実施例122

N-(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)ピリミジン-4-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(I-122)の合成

50

【化 2 5 5】



2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) アセトアミドの合成。DMF (10 mL) 中の 2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸 (600 mg、2.7 mmol) (NH₄)₂CO₃ (1.3 g、13.5 mmol)、HOBT (729 mg、5.4 mmol)、EDCI (1.0 g、5.4 mmol) 及び DIPEA (1.74 g、13.5 mmol) の混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (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、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) アセトアミド (400 mg、収率: 67%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 223.2。

【0626】

N- (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) ピリミジン-4-イル) -2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) アセトアミドの合成。1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) アセトアミド (222 mg、1.0 mmol)、6-ブromo-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-4-アミン (343 mg、1.0 mmol) (実施例 99 で報告された合成)、及び Cs₂CO₃ (978 mg、3.0 mmol) の混合物に、Pd₂(dba)₃ (92 mg、0.1 mmol) 及び Xantphos (116 mg、0.2 mmol) を加えた。混合物を、N₂ 下、75°C で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。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、30 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 15/1) により精製して、N- (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) ピリミジン-4-イル) -2- (5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) アセトアミド (22 mg、収率: 5%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 486.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.4, 1H), 7.27 (d, J = 8.8, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, J = 2.5, 1H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.7, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.6, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

【0627】

実施例 123

2- (5-クロロ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H) -イル) -N- (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) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (I-123) の合成

10

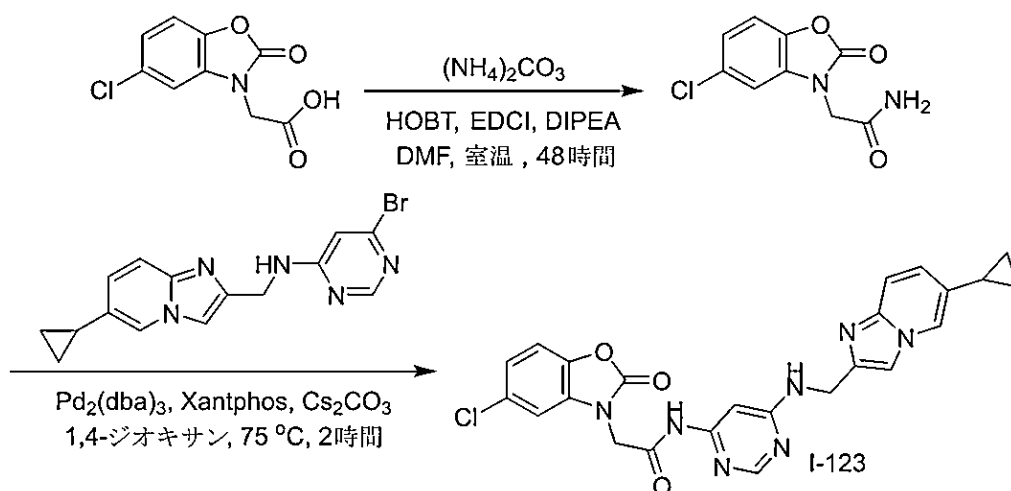
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

20

30

40

50

2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミドの合成。DMF(10mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)酢酸(150mg、0.66mmol)、HOBT(135mg、1.0mmol)、EDCI(192mg、1.0mmol)、DIPEA(258mg、2.0mmol)、及び $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (125mg、1.3mmol)を室温で48時間撹拌した。反応混合物を H_2O (20mL)でクエンチし、EtOAc(25mL×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、真空中で濃縮した。残留物を、PE中の50%EtOAcで溶出する分取TLCにより精製して、2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(50mg、収率：33%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ：227.0。

【0628】

2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン(4.0mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(50mg、0.22mmol)、6-ブromo-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-4-アミン(76mg、0.22mmol)(実施例99で報告された合成)、 Cs_2CO_3 (215mg、0.66mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg、0.02mmol)及びXantphos(23mg、0.04mmol)の混合物を、 N_2 雰囲気下、75°Cで2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過した。濾過ケーキをDCM/MeOH(V/V=10/1、20mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(8.3mg、収率：8%)を白色の固体として得た。

【0629】

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ：490.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.79(s, 1H), 8.26(d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.54(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.41(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24-7.11(m, 2H), 6.94(dd, J

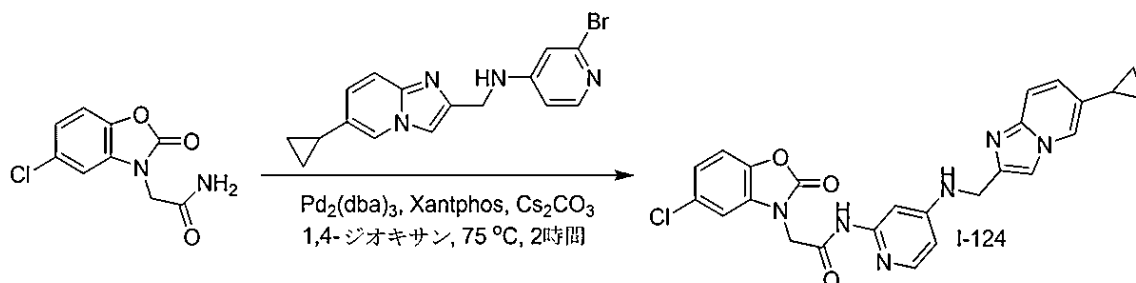
= 9.3, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.65 (dt, J = 6.4, 4.4 Hz, 2H)。

【0630】

実施例124

2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-124)の合成

【化257】



1,4-ジオキサン(4.0 mL)中の2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(60 mg、0.26 mmol)(実施例123で報告された合成)、2-ブロモ-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)ピリジン-4-アミン(89 mg、0.26 mmol)(実施例128で報告された合成)、Cs₂CO₃(254 mg、0.78 mmol)、Pd₂(dba)₃(18 mg、0.02 mmol)及びXantphos(23 mg、0.04 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、75 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過した。濾過ケーキをDCM/MeOH(V/V=10/1、20 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(5-クロロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(2.0 mg、収率：1.5%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.68 – 0.60 (m, 2H)。

【0631】

実施例125

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)アミノ)ピリジン-2-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-3(2H)-イル)アセトアミド(I-125)の合成

10

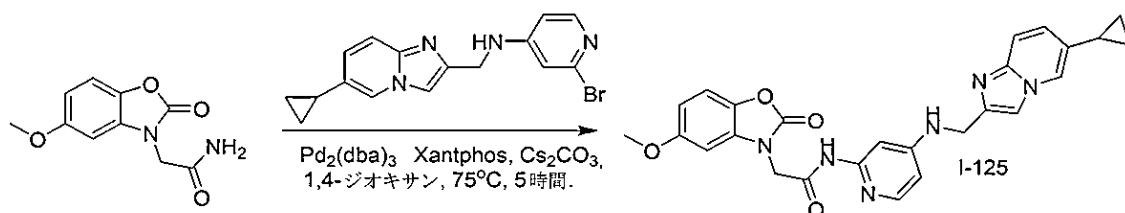
20

30

40

50

【化 2 5 8】



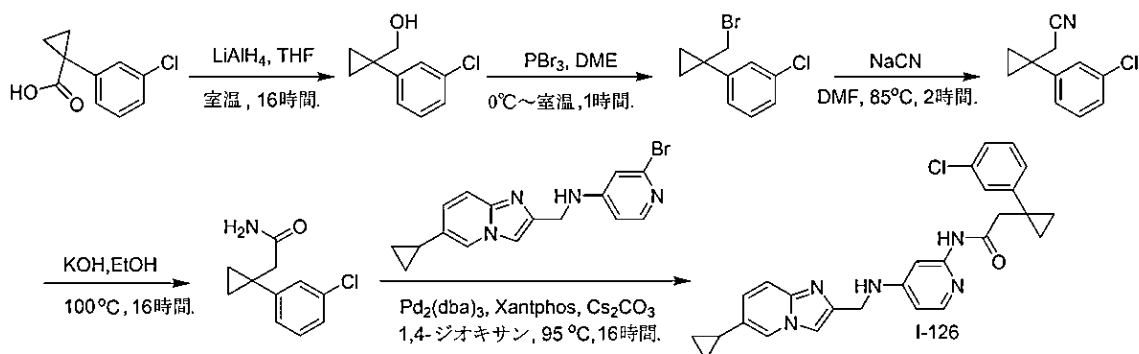
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H)-イル) アセトアミド (120 mg、0.54 mmol) (実施例 122 で報告された合成)、2-ブロモ-N-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) ピリジン-4-アミン (185 mg、0.54 mmol) (実施例 128 で報告された合成) 及び Cs₂CO₃ (528 mg、1.62 mmol) の混合物に、Pd₂(dba)₃ (46 mg、0.05 mmol) 及び Xantphos (58 mg、0.10 mmol) を加えた。混合物を、N₂ 下、75 °C で 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。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、20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液：DCM/MeOH = 15/1) により精製して、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) アミノ) ピリジン-2-イル)-2-(5-メトキシ-2-オキソベンゾ [d] オキサゾール-3 (2H)-イル) アセトアミド (4.5 mg、収率：2%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 485.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.63 (m, 2H)。

【0632】

実施例 126

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-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) アミノ) ピリジン-2-イル) アセトアミド (I-126) の合成

【化 2 5 9】



10

20

30

40

50

(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタノールの合成。THF (40 mL) 中の1-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.8 g、9.2 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (1.05 g、27.6 mmol) を0℃で加えた。反応混合物をN₂下、室温で16時間攪拌し、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 (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: DCM/MeOH=20/1) により精製して、(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタノール (1.4 g、収率: 84%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 183.2。

【0633】

1-(1-(プロモメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼンの合成。DME (20 mL) 中の(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタノール (600 mg、3.3 mmol) の溶液に、PBr₃ (1.78 g、6.6 mmol) を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで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 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc=20/1) により精製して、1-(1-(プロモメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼン (400 mg、収率: 50%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.1。

【0634】

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトニトリルの合成。DMF (5 mL) 中の1-(1-(プロモメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼン (123 mg、0.5 mmol) 及びNaCN (49 mg、1.0 mmol) の混合物を85℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EtOAc=5/1) により精製して、2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトニトリル (80 mg、収率: 84%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 192.1。

【0635】

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトアミドの合成。EtOH (5 mL) 中の2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトニトリル (80 mg、0.42 mmol) 及びKOH (118 mg、2.1 mmol) の混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをカラムクロマトグラフィー (溶出液: PE/EA=5/1) により精製して、2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトアミド (21 mg、収率: 24%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 210.1。

【0636】

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の2-ブromo-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)ピリジン-4-アミン (34 mg、0.1 mmol) (実施例128で報告された合成)、2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)アセトアミド (21 mg、0.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (9 mg、0.01 mmol)、Xantphos (12 mg、0.02 mmol) 及びCs₂CO₃ (98 mg、0.3 mmol) の混合物をN₂下、95℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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、30 mL) で洗浄した。濾

10

20

30

40

50

液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM/MeOH=15/1）により精製して、2-（1-（3-クロロフェニル）シクロプロピル）-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）アミノ）ピリジン-2-イル）アセトアミド（6mg、収率：13%）を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 472.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.38 - 6.16 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.92 - 0.88 (m, 1H), 1.11 - 0.87 (m, 6H), 0.77 - 0.53 (m, 2H)。

10

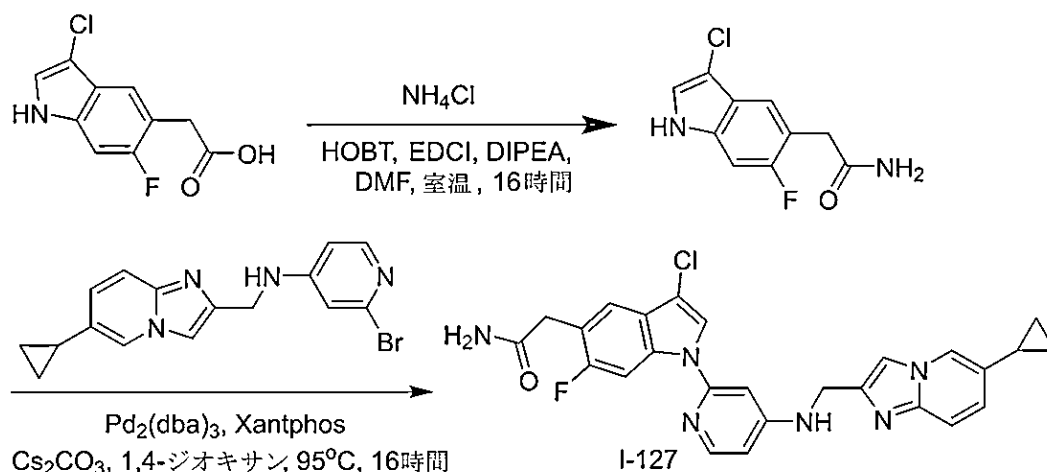
【0637】

実施例127

2-（3-クロロ-1-（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）ピリジン-2-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）アセトアミド（I-127）の合成

【化260】

20



30

2-（3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）アセトアミドの合成。DMF（10mL）中の2-（3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）酢酸（227mg、1.0mmol）、 NH_4Cl （318mg、6.0mmol）、HOBT（270mg、2.0mmol）、EDCI（384mg、2.0mmol）及びDIPEA（774mg、6.0mmol）の混合物を、 N_2 下、室温で16時間撹拌した。反応混合物を H_2O （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 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC（溶出液：DCM/MeOH=10/1）により精製して、2-（3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）アセトアミド（95mg、収率：42%）を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 227.1。

40

【0638】

2-（3-クロロ-1-（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）ピリジン-2-イル）-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン（5mL）中の2-（3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル）アセトアミド（45mg、0.2mmol）、2-ブロモ-N-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-

50

2-イル)メチル)ピリジン-4-アミン(68mg、0.2mmol)(実施例128で報告された合成)及びCs₂CO₃(196mg、0.6mmol)の混合物に、Pd₂(dba)₃(18mg、0.02mmol)及びXantphos(23mg、0.04mmol)を加えた。反応物を、N₂下、95℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。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、30mL)で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-(3-クロロ-1-(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)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)アセトアミド(13.1mg、収率:13.5%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

10

【0639】

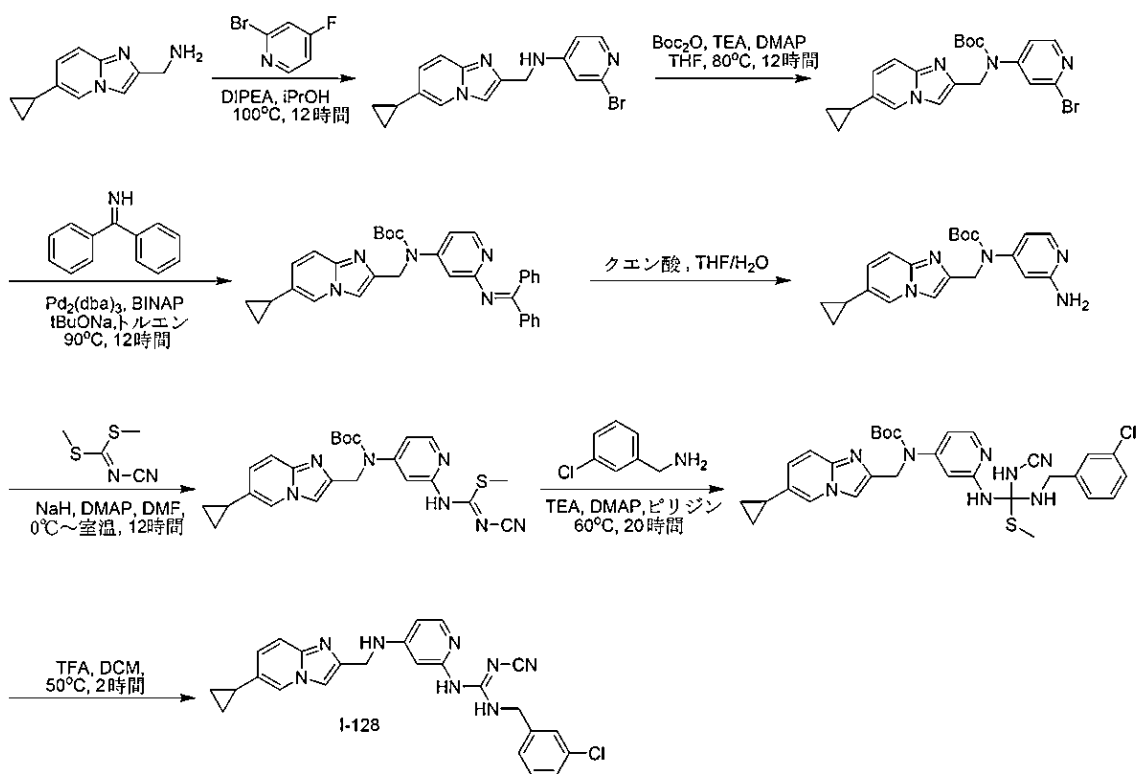
実施例128

20

(E)-1-(3-クロロベンジル)-2-シアノ-3-(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)ピリジン-2-イル)グアニジン(I-128)の合成

【化261】

30



40

2-プロモ-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)ピリジン-4-アミンの合成。i-PrOH(30mL)中の(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(935mg、5mm

50

ol)、2-ブロモ-4-フルオロピリジン(1.1g、6.25mmol)及びDIEA(1.29g、10mmol)の混合物を、100℃で12時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを、PE中の0~50%EtOAcの濃度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-ブロモ-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)ピリジン-4-アミン(1g、収率:58%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 343.2。

【0640】

(2-ブロモピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチルの合成。THF(50mL)中の2-ブロモ-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)ピリジン-4-アミン(1g、2.9mmol)、TEA(0.88g、8.7mmol)及びDMAP(35mg、0.29mmol)の溶液に、Boc₂O(0.87g、4mmol)を加えた。得られた反応物を80℃で12時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(60mL×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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~30%EtOAcの濃度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-ブロモピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(740mg、収率:58%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 443.2。

【0641】

((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-((ジフェニルメチレン)アミノ)ピリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。トルエン(20mL)中の(2-ブロモピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(740mg、1.7mmol)、ジフェニルメタンイミン(615mg、3.4mmol)、Pd₂(dba)₃(156mg、0.17mmol)、BINAP(211mg、0.34mmol)及びtBuONa(490mg、5.1mmol)の混合物を、N₂下、90℃で12時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(60mL×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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~50%EtOAcの濃度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、((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-((ジフェニルメチレン)アミノ)ピリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(680mg、収率:74%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 544.2。

【0642】

(2-アミノピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチルの合成。THF/H₂O(15mL/5mL)中の((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-((ジフェニルメチレン)アミノ)ピリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(680mg、1.25mmol)の溶液に、クエン酸(960mg、5mmol)を加えた。得られた反応物を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応物をNaHCO₃(飽和水溶液、50mL)で洗浄し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~50%EtOAcの濃度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-アミノピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(360mg、収率:76%)を黄色の固体として得た。

ESI-MS $[M + H]^+$: 380.3。

【0643】

(Z)-(2-((シアノイミノ)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DMF(10mL)中の(2-アミノピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(360mg、0.95mmol)及びジメチルシアノカルボンイミドジチオエート(204mg、1.4mmol)の溶液に、DMAP(23mg、0.19mmol)及びNaH(76mg、1.9mmol、鉱油中で60%分散液)を0℃で加えた。得られた反応混合物を、室温で12時間攪拌した。次いで、反応物をNH₄Cl(飽和水溶液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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これをPE中の0~30%EtOAcの濃度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、(Z)-(2-((シアノイミノ)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(285mg、収率:63%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 478.1。

10

【0644】

(2-((3-クロロベンジル)アミノ)(シアナミド)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチルの合成。乾燥ピリジン(5mL)中の(Z)-(2-((シアノイミノ)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(150mg、0.31mmol)、(3-クロロフェニル)メタンアミン(131mg、0.93mmol)、TEA(162mg、1.6mmol)及びDMAP(8mg、0.062mmol)の混合物を60℃で20時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を真空中で濃縮し、残留物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(40mL×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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:PE/EtOAc=2/1)により精製して、(2-((3-クロロベンジル)アミノ)(シアナミド)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(85mg、収率:44%)を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 619.2。

20

30

【0645】

(E)-1-(3-クロロベンジル)-2-シアノ-3-(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)ピリジン-2-イル)グアニジンの合成。DCM(5mL)中の(2-((3-クロロベンジル)アミノ)(シアナミド)(メチルチオ)メチル)アミノ)ピリジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(85mg、0.14mmol)にTFA(1mL)を加えた。反応溶液を50℃で2時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、残留物をNaHCO₃(飽和水溶液、40mL)で中和し、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、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH=15/1)により精製して、(E)-1-(3-クロロベンジル)-2-シアノ-3-(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)ピリジン-2-イル)グアニジン(19mg、収率:29%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 471.2。ESI-MS $[M + H]^+$: 471.1。¹H N

40

50

MR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.30 (m, 3H), 8.09 – 7.63 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.69 – 6.59 (m, $J = 42.7$ Hz, 1H), 6.10 – 5.91 (m, 1H), 4.50 – 4.34 (m, $J = 66.1$ Hz, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 2H), 0.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H)。

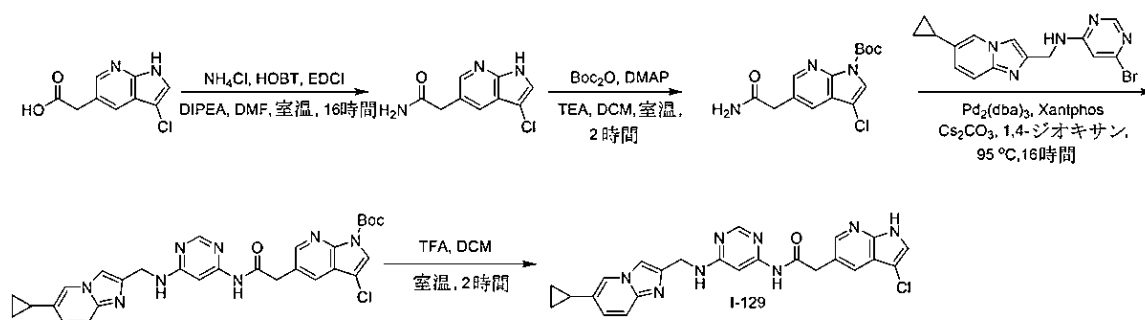
【0646】

実施例129

2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-129) の合成

10

【化262】



20

2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アセトアミドの合成。DMF (10 mL) 中の2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)酢酸 (210 mg、1.0 mmol)、NH₄Cl (212 mg、4.0 mmol)、HOBT (270 mg、2.0 mmol)、EDCI (384 mg、2.0 mmol) 及びDIPEA (645 mg、5.0 mmol) の混合物を、N₂下、室温で16時間攪拌した。反応物を水 (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 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、生成物2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アセトアミド (180 mg、収率: 86%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 210.1。

30

【0647】

5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。DCM (20 mL) 中の2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アセトアミド (180 mg、0.86 mmol)、DMAP (21 mg、0.17 mmol)、Boc₂O (281 mg、1.29 mmol) 及びTEA (261 mg、2.58 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、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、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取TLC (溶出液: DCM/MeOH = 20/1) により精製して、5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (190 mg、収率: 72%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 310.1。

40

【0648】

3-クロロ-5-(2-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。

50

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 5- (2-アミノ-2-オキソエチル) -3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、0.29 mmol)、6-ブロモ-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-4-アミン (99 mg、0.29 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (27 mg、0.03 mmol)、Xantphos (35 mg、0.06 mmol) 及び Cs₂CO₃ (284 mg、0.87 mmol) の混合物を、N₂ 下、95 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、この混合物を 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。濾液を濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、3-クロロ-5- (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) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエチル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg、収率: 18%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 573.2。

10

[0649]

2- (3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -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) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミドの合成。DCM (5 mL) 中の 3-クロロ-5- (2- ((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-オキソエチル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30 mg、0.05 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を 0 °C で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、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 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を取得し、これを分取 TLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、2- (3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -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) アミノ) ピリミジン-4-イル) アセトアミド (2 mg、収率: 8%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 473.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 0.95 - 0.79 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 2H)。

20

30

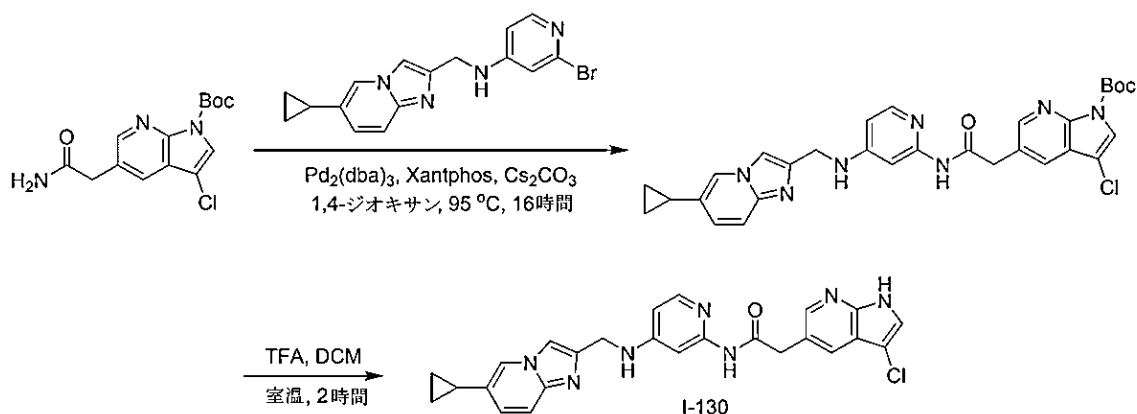
[0650]

実施例 130

2- (3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -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) アミノ) ピリミジン-2-イル) アセトアミド (I-130) の合成

40

【化 2 6 3】



10

20

30

40

50

3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。1,4-ジオキサン(15 mL)中の5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(103 mg、0.33 mmol)、2-ブromo-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)ピリジン-4-アミン(172 mg、0.50 mmol)、Pd₂(dba)₃(60 mg、0.066 mmol)、Xantphos(38 mg、0.066 mmol)及びCs₂CO₃(323 mg、0.99 mmol)の混合物を、N₂下、95 °Cで16時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、Celite(登録商標)に通して濾過した。濾過ケーキをDCM/MeOH(V/V=10/1、20 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(20 mg、収率：11%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 572.2。

【0651】

2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。DCM(5.0 mL)中の3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(20 mg、0.035 mmol)の溶液にTFA(0.5 mL)を0 °Cで加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応物をNaHCO₃(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、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(5.0 mg、収率：30%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 472.1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (t, J =

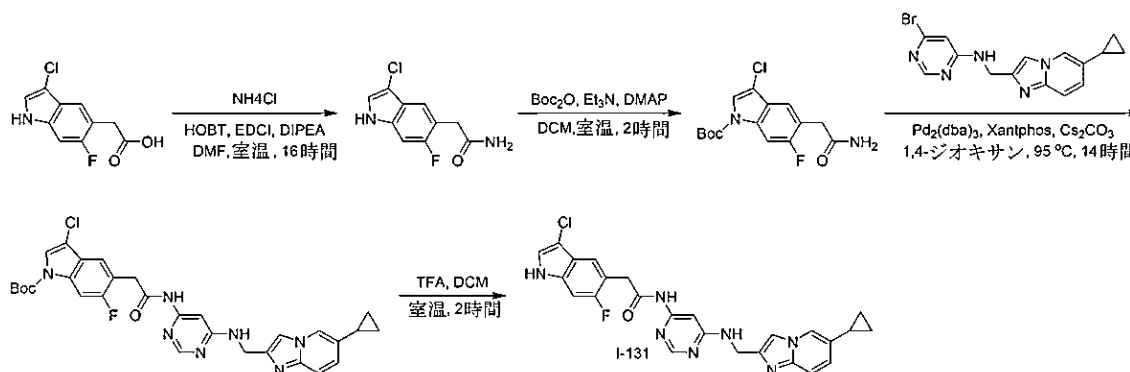
5.7 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 0.98 – 0.81 (m, 2H), 0.71 – 0.59 (m, 2H).

【0652】

実施例131

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-N-(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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(I-131)の合成

【化264】



2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)アセトアミドの合成。DMF(10mL)中の2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)酢酸(150mg、0.66mmol)、NH₄Cl(210mg、3.96mol)、DIPEA(511mg、4.0mmol)、HOBT(178mg、1.32mmol)及びEDCI(252mg、1.32mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。H₂O(30mL)を加え、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)アセトアミド(115mg、収率：77%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 227.1。

【0653】

5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。DCM(15mL)中の2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)アセトアミド(115mg、0.51mol)の溶液に、DMAP(12mg、0.098mmol)、Et₃N(155mg、1.53mmol)及びBoc₂O(122mg、0.56mol)を0℃で加えた。得られた混合物を、室温で2時間攪拌した。H₂O(30mL)を加え、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(140mg、収率：84%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 327.1。

【0654】

3-クロロ-5-(2-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。1,4-ジオキサン(6.0mL)中の5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(50mg、0.

10

20

30

40

50

15 mmol)、6-ブロモ-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-4-アミン(62 mg、0.18 mmol)、 Cs_2CO_3 (147 mg、0.45 mmol)、Xantphos(17 mg、0.029 mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg、0.015 mmol)を、 N_2 雰囲気下、95℃で14時間撹拌した。室温に冷却した後、 H_2O (20 mL)を加え、次いでEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 を乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、3-クロロ-5-(2-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(25 mg、収率：28%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 590.1。

10

【0655】

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-N-((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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。DCM(5.0 mL)中の3-クロロ-5-(2-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(25 mg、0.042 mmol)の溶液にTFA(0.5 mL)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を NaHCO_3 (飽和水溶液、10 mL)で中和し、次いでEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機物を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-N-((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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(12.2 mg、収率：59%)を白色の固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.64 (m, 2H)。

20

30

【0656】

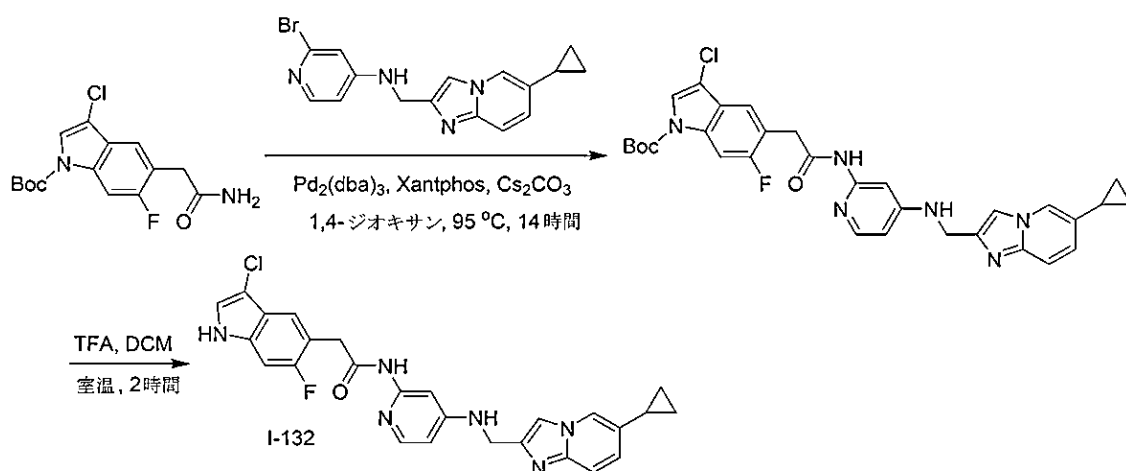
実施例132

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(I-132)の合成

40

50

【化 2 6 5】



10

3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルの合成。1,4-ジオキサン(6.0mL)中の5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(50mg、0.15mmol)、2-ブロモ-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)ピリジン-4-アミン(62mg、0.18mmol)、Cs₂CO₃(147mg、0.45mmol)、Xantphos(17mg、0.029mmol)及びPd₂(dba)₃(14mg、0.015mmol)を、N₂雰囲気下、95℃で14時間撹拌した。室温に冷却した後、H₂O(20mL)を加え、次いでEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(40mg、収率：45%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 589.2。

20

30

【0657】

2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。DCM(5.0mL)中の3-クロロ-5-(2-((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)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-6-フルオロ-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(40mg、0.068mmol)の溶液にTFA(0.5mL)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。得られた混合物をNaHCO₃(飽和水溶液、10mL)で中和し、次いでEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の10%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-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)アミノ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(20.7mg、収率：62%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.1。1H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.36(s, 1H), 10.17(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.77(d, J=5.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.46(d, J=7.

40

50

2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.33 – 6.31 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 0.92 – 0.83 (m, 2H), 0.69 – 0.63 (m, 2H)。

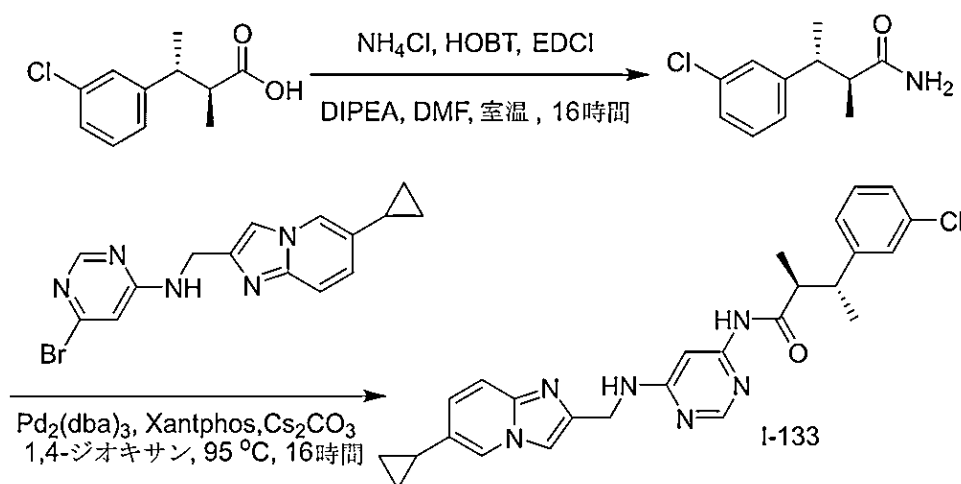
【0658】

実施例133

(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - (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)ピリミジン-4-イル) - 2-メチルブタンアミド (I-133) の合成

10

【化266】



20

(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミドの合成。DMF (5.0 mL) 中の (2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸 (83 mg、0.39 mmol)、NH₄Cl (127 mg、2.4 mmol)、HOBT (108 mg、0.80 mmol)、DIPEA (310 mg、2.4 mmol) 及び EDCI (153 mg、0.80 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、室温で16時間攪拌した。得られた混合物をH₂O (20 mL) 中に注ぎ込み、次いでEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミド (70 mg、収率：85%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 212.1。

30

【0659】

(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - (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)ピリミジン-4-イル) - 2-メチルブタンアミドの合成。1,4-ジオキサン (3.0 mL) 中の (2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミド (30 mg、0.14 mmol)、6-ブロモ-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-4-アミン (31 mg、0.09 mmol)、Xantphos (10 mg、0.018 mmol)、Cs₂CO₃ (88 mg、0.27 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (8 mg、0.009 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、95 °Cで16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O (15 mL) で希釈し、次いでEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5% MeOHで

40

50

溶出する分取TLCにより精製して、(2S, 3R) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - (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)ピリミジン-4-イル) - 2-メチルブタンアミド (20mg、収率：47%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 475.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 4H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 - 0.88 (m, 2H), 0.65 - 0.64 (m, 2H)。

10

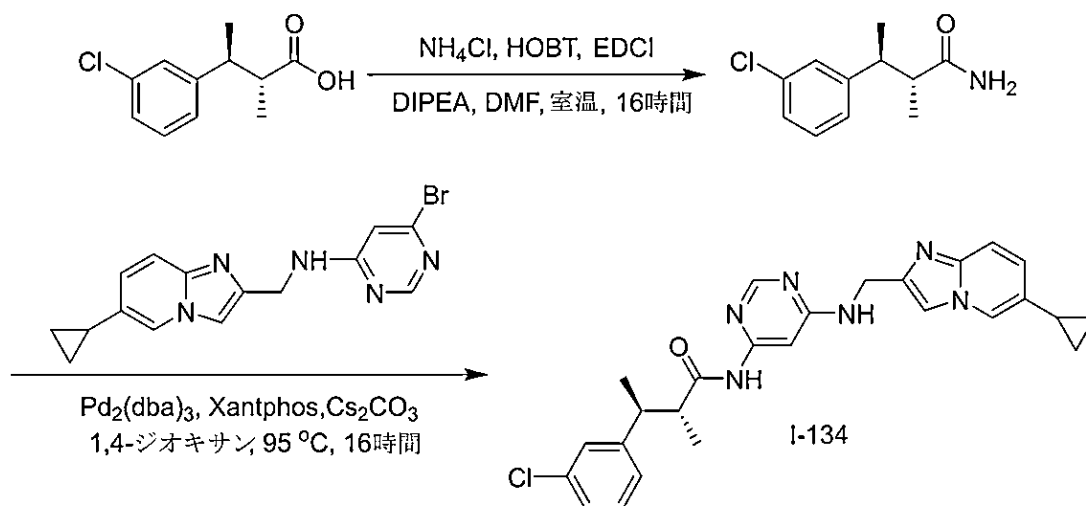
【0660】

実施例134

(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - (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)ピリミジン-4-イル) - 2-メチルブタンアミド (I-134) の合成

【化267】

20



30

(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミドの合成。DMF (5.0 mL) 中の (2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタン酸 (83 mg、0.39 mmol)、NH₄Cl (127 mg、2.4 mmol)、HOBT (108 mg、0.80 mmol)、DIPEA (310 mg、2.4 mmol) 及び EDCI (153 mg、0.80 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、室温で16時間攪拌した。得られた混合物をH₂O (20 mL) 中に注ぎ込み、次いでEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミド (70 mg、収率：85%) を黄色の油状物として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 212.1。

40

【0661】

(2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - (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)ピリミジン-4-イル) - 2-メチルブタンアミドの合成。1, 4-ジオキサン (6.0 mL) 中の (2R, 3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 2-メチルブタンアミド (70 mg、0.33 mmol)

50

l)、6-ブロモ-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-4-アミン(75mg、0.22mmol)、Xantphos(23mg、0.040mmol)、Cs₂CO₃(176mg、0.54mmol)及びPd₂(dba)₃(18mg、0.020mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、95℃で16時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をH₂O(20mL)で希釈し、次いでEtOAc(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、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の5%MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(2R,3S)-3-(3-クロロフェニル)-N-((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)ピリミジン-4-イル)-2-メチルブタンアミド(21.8mg、収率:21%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 475.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.25(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.60(d, J=18.1 Hz, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.21-7.16(m, 3H), 6.94(d, J=9.4 Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 3.05-2.99(m, 1H), 2.94-2.88(m, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.16(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.06(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.92-0.88(m, 2H), 0.67-0.63(m, 2H)。

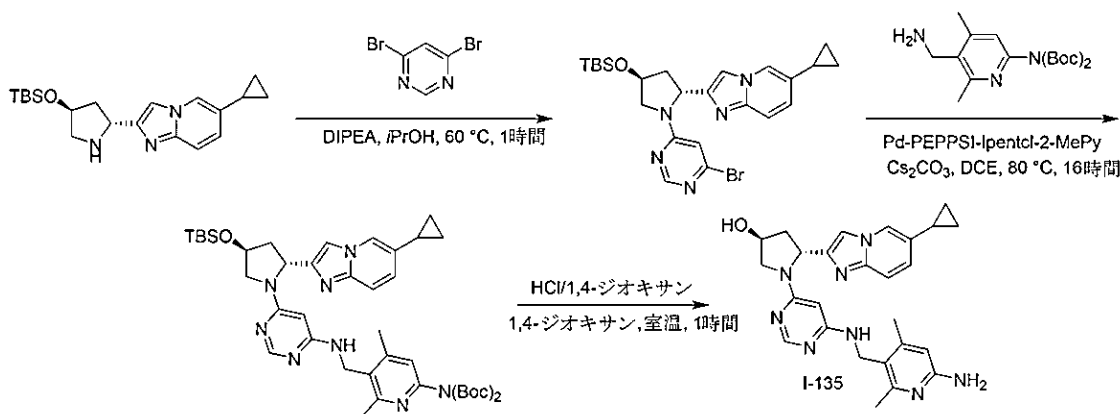
10

20

【0662】

実施例135

(3S,5R)-1-(6-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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(I-135)の合成
【化268】



30

2-((2R,4S)-1-(6-ブロモピリミジン-4-イル)-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。iPrOH(12mL)中の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(455mg、1.27mmol)、4,6-ジブロモピリミジン(333mg、1.40mmol)及びDIPEA(492mg、3.81mmol)の混合物を60℃で1時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、PE中の0~60%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、2-((2R,4S)-1-(6-ブロモピリミジン-4-イル)-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(400mg、収率:6

40

50

1 %) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 514.1。

【0663】

(tert-ブトキシカルボニル) (5-((6-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。DCE (5.0 mL) 中の2-((2R, 4S)-1-(6-ブromoピリミジン-4-イル)-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 (150 mg、0.29 mmol)、(5-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)(tert-ブトキシカルボニル)カルバミン酸tert-ブチル (255 mg、0.73 mmol)、Cs₂CO₃ (284 mg、0.87 mmol) 及びPd-PEPPSI-IPENT^{cl}-2-MePy (49 mg、0.058 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、80℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。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 (V/V=10/1、20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(tert-ブトキシカルボニル) (5-((6-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (100 mg、収率: 43%) を淡色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 785.4。

10

20

【0664】

(3S, 5R)-1-(6-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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。1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の(tert-ブトキシカルボニル) (5-((6-((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)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (150 mg、0.13 mmol) にHCl (1, 4-ジオキサン中で4 N、3 mL) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残留物をNH₃ (MeOH中で7 M) で中和し、濃縮し、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(3S, 5R)-1-(6-((6-アミノ-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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 (36 mg、収率: 59%) を淡色の固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$: 471.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.20 (d, J = 29.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.62 (m, 2H)。

30

40

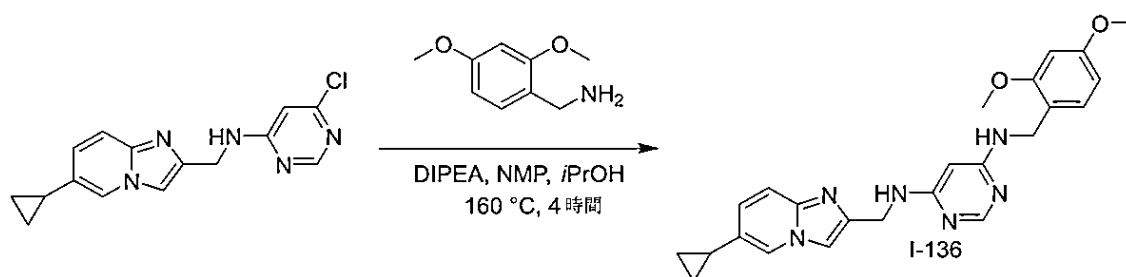
【0665】

実施例136

N⁴-(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)-N⁶-(2, 4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4, 6-ジアミン (I-136) の合成

50

【化 2 6 9】



10

N⁴ - ((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) - N⁶ - (2, 4 - ジメトキシベンジル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミンの合成。i - P r O H (5.0 mL) 及び NMP (5.0 mL) 中の 6 - 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 - 4 - アミン (1.4 g、4.7 mmol)、(2, 4 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (1.17 g、7.0 mmol) 及び DIPEA (1.8 g、14.0 mmol) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂ で 1 分間脱気した後、反応混合物に 160 °C で 8 時間、マイクロ波照射した。得られた混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、0 ~ 100 % MeOH / DCM 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、N⁴ - ((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) - N⁶ - (2, 4 - ジメトキシベンジル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン (25 mg、収率 : 12 %) を淡色の固体として得た。ESI - MS [M + H]⁺ : 431.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H)。

20

30

【0 6 6 6】

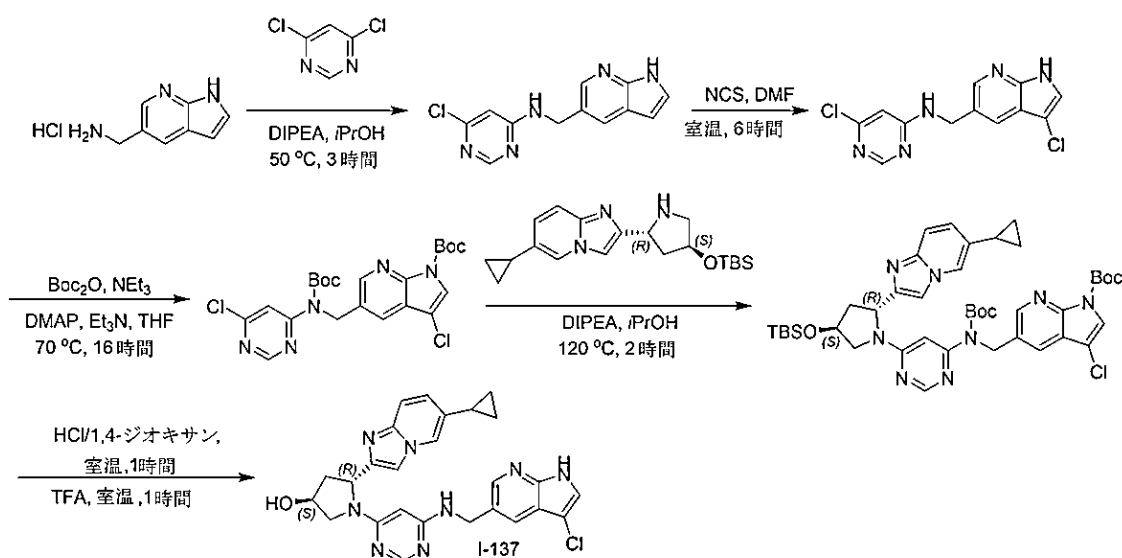
実施例 137

(3S, 5R) - 1 - (6 - ((3 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - 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 (I - 137) の合成

40

50

【化 270】



10

N-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-6-クロロピリミジン-4-アミンの合成。i-PrOH (6.0 mL) 中の (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタンアミン塩酸塩 (257 mg、1.4 mmol)、DIPEA (426 mg、3.3 mmol) 及び 4,6-ジクロロピリミジン (253 mg、1.7 mmol) の混合物を 50 °C で 3 時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~5 % 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、N-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-6-クロロピリミジン-4-アミン (160 mg、収率：44%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 260.1。

20

【0667】

6-クロロ-N-((3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミンの合成。DMF (6.0 mL) 中の N-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-6-クロロピリミジン-4-アミン (80 mg、0.31 mmol) の溶液に、NCS (83 mg、0.62 mmol) を室温で加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下、室温で 6 時間撹拌した。反応物を H₂O (20 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 5 % MeOH で溶出する分取 TLC により精製して、6-クロロ-N-((3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン (88 mg、収率：97%) を黄色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 294.1。

30

【0668】

5-(((tert-ブトキシカルボニル)(6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成。THF (10 mL) 中の 6-クロロ-N-((3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン (88 mg、0.30 mmol) の溶液に、DMAP (18 mg、0.15 mmol)、Boc₂O (392 mg、1.8 mmol) 及び Et₃N (243 mg、2.4 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C で 16 時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。H₂O (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、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 0~5 % 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、5-(((tert

40

50

rtert-ブトキシカルボニル) (6-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) - 3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (145 mg、収率: 97%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 494.1。

【0669】

5-((tert-ブトキシカルボニル) (6-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成。i-PrOH (2.0 mL) 中の 5-((tert-ブトキシカルボニル) (6-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (145 mg、0.29 mmol)、DIPEA (112 mg、0.87 mmol)、及び 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) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂ で 1 分間脱気した後、反応混合物に 120℃ で 2 時間、マイクロ波照射した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 5% MeOH で溶出する分取 TLC により精製して、5-((tert-ブトキシカルボニル) (6-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg、収率: 48%) を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 715.3。

【0670】

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) チアゾール-5-カルボン酸の合成。1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の 5-((tert-ブトキシカルボニル) (6-((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) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg、0.11 mol) の溶液に、HCl (1, 4-ジオキサン中で 4 N、2.0 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を濃縮して揮発性物質を除去し、残留物を DCM (5.0 mL) に再溶解した。TFA (1.0 mL) を上記混合物に添加した。得られた混合物を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液、10 mL) で中和し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 10% MeOH で溶出する分取 TLC により精製して、(3S, 5R)-1-(6-((3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メチル) アミノ) ピリミジン-4-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 (34.8 mg、収率: 63%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 501.1。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 3H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

【0671】

実施例 138

10

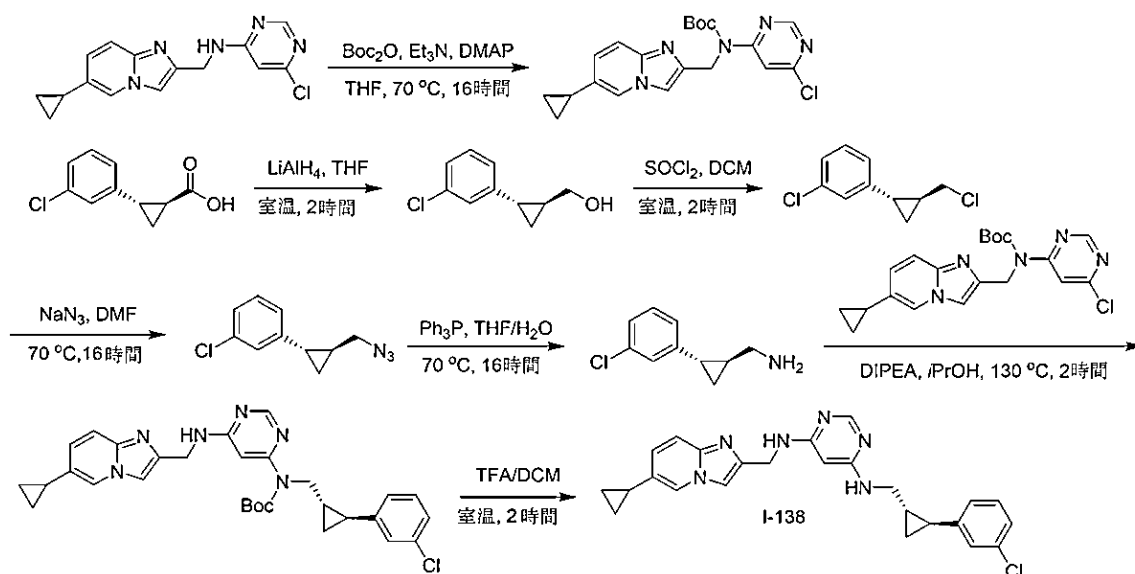
20

30

40

50

N⁴ - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) メチル) -
N⁶ - ((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 - 4 , 6 - ジアミン (I - 138) の合成
【化 2 7 1】



10

20

(6 - クロロピリミジン - 4 - 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) カルバミン酸 tert - ブチルの合成。THF (20 mL)
中の 6 - 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 - 4 - アミン (300 mg 、 1 . 0 mmol) の溶液に、Boc
2 O (436 mg 、 2 . 0 mmol) 、 DMAP (61 mg 、 0 . 50 mmol) 及び Et
3 N (305 mg 、 3 . 0 mmol) を加えた。反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した
。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM 中の 2 % MeOH
で溶出する分取 TLC により精製して、(6 - クロロピリミジン - 4 - 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) カルバミン酸 tert
- ブチル (320 mg 、 収率 : 80 %) を黄色の固体として得た。ESI - MS [M
+ H] + : 400 . 2。

30

【 0 6 7 2 】

((1 S , 2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル) メタノールの合成。
THF (15 mL) 中の (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 (300 mg 、 1 . 53 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (THF 中で
1 N 、 1 . 8 mL) を 0 °C でゆっくり加えた。混合物を N₂ 雰囲気下、室温で 2 時間攪
拌した。反応混合物を NaSO₄ · 10 H₂O でクエンチした。得られた混合物をさらに 0
・ 5 時間攪拌し、次いで濾過し、濾過ケーキを EtOAc (30 mL) で洗浄した。濾液
を真空中で濃縮して、((1 S , 2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロプロピル)
メタノールを無色の油状物として取得し (300 mg 、 粗製) 、これをさらに精製するこ
となく次のステップで直接使用した。ESI - MS [M + H] + : 183 . 1。

40

【 0 6 7 3 】

1 - クロロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - (クロロメチル) シクロプロピル) ベンゼン
の合成。DCM (10 mL) 中の ((1 S , 2 S) - 2 - (3 - クロロフェニル) シクロ
プロピル) メタノール (300 mg 、 粗製) の溶液に、SOCl₂ (1 . 0 mL) を 0 °C
で加えた。混合物を N₂ 雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃
縮して、1 - クロロ - 3 - ((1 S , 2 S) - 2 - (クロロメチル) シクロプロピル) ベ
ンゼンを無色の油状物として取得し (310 mg 、 粗製) 、これをさらに精製することな
く次のステップで直接使用した。ESI - MS [M + H] + : 201 . 1。

50

【0674】

1-((1S, 2S)-2-(アジドメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼンの合成。DMF (10 mL) 中の1-クロロ-3-((1S, 2S)-2-(クロロメチル)シクロプロピル)ベンゼン (310 mg、粗製) の溶液に、NaN₃ (145 mg、2.23 mmol) を加えた。混合物をN₂雰囲気下、70℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、次いでEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、1-((1S, 2S)-2-(アジドメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼン (320 mg、粗製) を白色の固体として取得し、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ESI-MS [M + H]⁺: 208.1。

10

【0675】

((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタンアミンの合成。THF/H₂O (20 mL / 3.0 mL) 中のPPh₃ (1.14 g、4.34 mmol) 及び1-((1S, 2S)-2-(アジドメチル)シクロプロピル)-3-クロロベンゼン (320 mg、粗製) の混合物を、N₂雰囲気下、70℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、次いでEtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0~5% 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、((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタンアミン (200 mg、4ステップで72%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 182.1。

20

【0676】

((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル (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)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。i-PrOH (15 mL) 中の((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メタンアミン (120 mg、0.66 mmol)、(6-クロロピリミジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル (289 mg、0.72 mmol) 及びDIPEA (426 mg、3.3 mmol) の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、混合物に130℃で2時間、マイクロ波照射した。得られた混合物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、次いで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。残留物を、DCM中の5% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル (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)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (60 mg、収率: 17%) を得た。ESI-MS [M + H]⁺: 545.1。

30

【0677】

N⁴-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル-N⁶-((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-4, 6-ジアミンの合成。DCM (10 mL) 中の((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル (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)ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (60 mg、0.11 mmol) の溶液にTFA (1.0 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して揮発性物質を除去した。残留物を、NH₃ (MeOH中で7N、1 mL) で希釈し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、N⁴-((1S, 2S)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)メチル-N⁶-((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

40

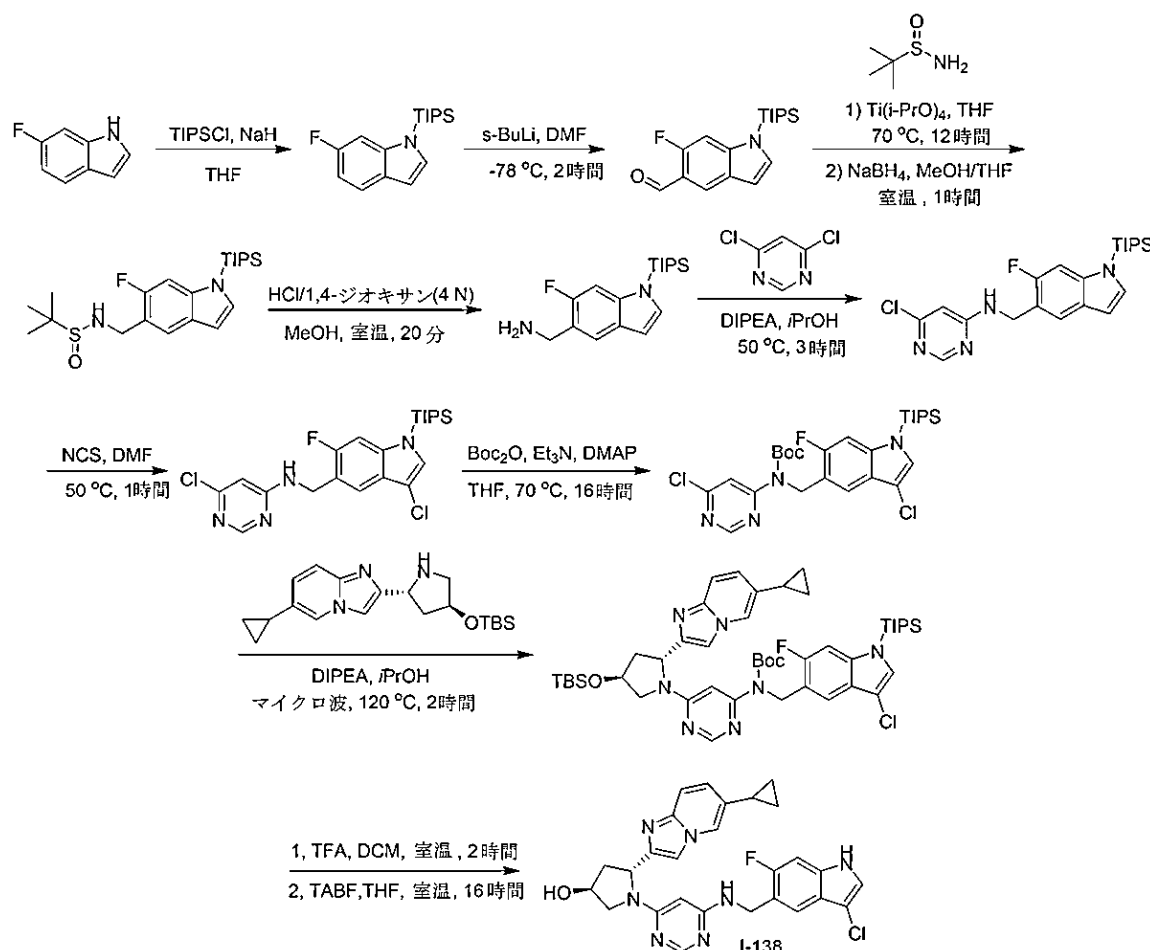
50

−4, 6−ジアミン (30 mg、収率：61%) を淡色の固体として得た。ESI−MS [M + H]⁺: 445.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 − 7.12 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 − 6.89 (m, 3H), 6.79 − 6.71 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.18 − 3.06 (m, 1H), 1.98 − 1.73 (m, 2H), 1.37 − 1.18 (m, 1H), 0.98 − 0.77 (m, 4H), 0.65 − 0.63 (m, 3H)。
[0678]

10

実施例 139

(3S, 5R)−1−(6−((3−クロロ−6−フルオロ−1H−インドール−5−イル)メチル)アミノ)ピリミジン−4−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 (I−139) の合成
[化272]



20

30

40

6−フルオロ−1−(トリイソプロピルシリル)−1H−インドールの合成。THF (50 mL) 中の6−フルオロ−1H−インドール (2.0 g、14.8 mmol) の攪拌溶液に、NaH (712 mg、17.8 mmol、鉱油中の60%分散液) を0 °Cで滴下した。混合物を室温まで温め、この温度で30分間攪拌した。得られた混合物を0 °Cに冷却し、TIPSCl (3.71 g、19.2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温まで温め、TLCでモニタリングしながら出発物質が消費されるまで攪拌した。反応混合物を0 °CでNH₄Cl (飽和水溶液、80 mL) でクエンチし、次いでEtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO

50

4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、PE中の0～2% 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、6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール(4.2 g、収率：97%)を無色の油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：292.2。

【0679】

6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-カルバルデヒドの合成。THF(40 mL)中の6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール(4.0 g、13.7 mmol)の溶液に、sec-ブチルリチウム(ヘキサン中で1.3 N、16.4 mmol、12.6 mL)を-78℃で滴下した。-78℃で2時間攪拌した後、DMF(3.0 g、41.0 mmol)をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温まで温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(飽和水溶液、60 mL)によりクエンチし、次いでEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、PE中の0～10% 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、6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-カルバルデヒド(3.5 g、収率：80%)を無色の油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：320.2。

10

【0680】

N-(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。THF(80 mL)中の6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-カルバルデヒド(3.7 g、11.6 mmol)の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.8 g、23.2 mmol)及びTi(*i*PrO)₄(8.2 g、13.1 mmol)を加えた。70℃で12時間攪拌した後、混合物にMeOH(15 mL)及びNaBH₄(1.3 g、34.8 mmol)を0℃で連続して加えた。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(飽和水溶液、100 mL)によりクエンチし、次いでEtOAc(3×80 mL)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、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0～3% 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、N-(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.5 g、収率：71%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：425.2。

20

30

【0681】

(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メタンアミンの合成。MeOH(30 mL)中のN-(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.5 g、8.24 mmol)の溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中で4 N、10 mL)を加えた。室温で0.5時間攪拌した後、NaHCO₃(飽和水溶液)を加えてpH値を8～9に調整した。得られた混合物をEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0～5% 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、(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メタンアミン(1.9 g、収率：72%)を黄色の油状物として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：321.2。

40

【0682】

6-クロロ-N-(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミンの合成。*i*-PrOH(50 mL)中の(6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メタンアミン(1.9 g、5.9 mmol)、DIPEA(2.28 g、17.7 mmol)及び4,6-ジクロロピリミジン(1.06 g、7.1 mmol)の混合物を50℃で

50

3 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の0～3% 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、6-クロロ-N-((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(1.5 g、収率：58%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：433.1。

【0683】

6-クロロ-N-((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミンの合成。DMF(10 mL)中の6-クロロ-N-((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(430 mg、0.99 mmol)の溶液に、NCS(161 mg、1.2 mol)を加えた。50℃で1時間攪拌した後、混合物を室温まで冷却した。反応混合物をH₂O(30 mL)によりクエンチし、EtOAc(30 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。残留物を、DCM中の0～3% 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、6-クロロ-N-((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(200 mg、収率：43%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：467.2。

【0684】

((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)(6-クロロピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。THF(10 mL)中の6-クロロ-N-((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(200 mg、0.43 mol)の溶液に、Boc₂O(281 mg、1.29 mmol)、DMAP(27 mg、0.22 mol)及びEt₃N(217 mg、2.14 mmol)を加えた。混合物を70℃で16時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の2% 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、((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)(6-クロロピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180 mg、収率：74%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：567.2。

【0685】

(6-((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)ピリミジン-4-イル)((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。i-PrOH(2.0 mL)中の((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)(6-クロロピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(90 mg、0.16 mmol)、DIPEA(62 mg、0.48 mmol)及び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(69 mg、0.19 mol)の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。N₂で1分間脱気した後、混合物に120℃で2時間、マイクロ波照射した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(6-((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)ピリミジン-4-イル)((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80 mg、収率：56%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：888.5。

【0686】

(3S, 5R) - 1 - (6 - ((3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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

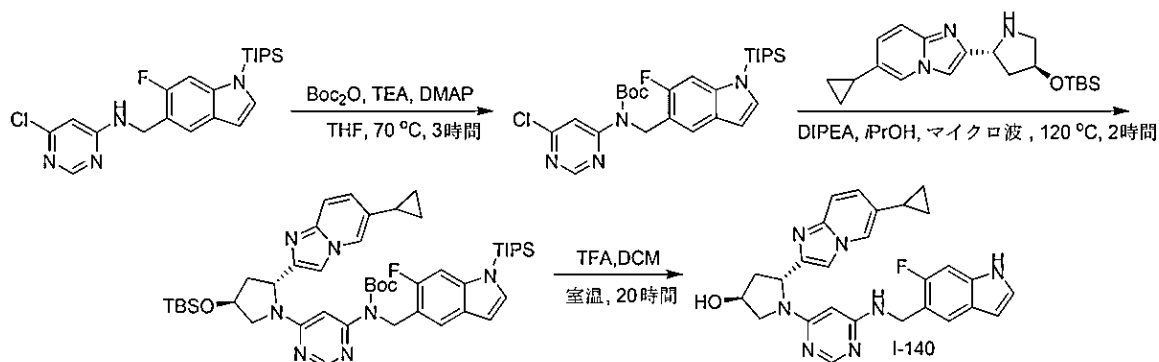
の合成。DCM (5.0 mL) 中の (6 - ((2R, 4S) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - (6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル) ((3-クロロ-6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (60 mg、0.068 mol) の溶液に TFA (0.5 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮して揮発性物質を除去した。残留物を NaHCO₃ (飽和水溶液、10 mL) で希釈し、次いで DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残留物を THF (5.0 mL) に再溶解し、次いで TBAF (0.5 mL) を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、次いで DCM (3 × 20 mL) 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。残留物を、DCM 中の 10% MeOH で溶出する分取 TLC により精製して、(3S, 5R) - 1 - (6 - ((3-クロロ-6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-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 (15 mg、収率：43%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 518.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.46 (d, J = 34.9 Hz, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H)。

【0687】

実施例 140

(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 - (6 - ((6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール (I-140) の合成

【化273】



(6-クロロピリミジン-4-イル) ((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチルの合成。THF (10 mL) 中の 6-クロロ-N - ((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン (230 mg、0.53 mmol) の溶液に、Boc₂O (347 mg、1.59 mmol)、DMAP (33 mg、0.27 mmol) 及び Et₃N (268 mg、2.64 mmol) を加えた。混

合物を70℃で3時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の2% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(6-クロロピリミジン-4-イル)((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200mg、収率:67%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 567.2。

【0688】

(6-((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)ピリミジン-4-イル)((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。i-PrOH (3mL)中の(6-クロロピリミジン-4-イル)((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(150mg、0.27mmol)、DIPEA(108mg、0.84mmol)及び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(122mg、0.34mol)の混合物を密閉チューブ内で攪拌した。反応混合物にマイクロ波を120℃で2時間照射した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の3% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、(6-((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)ピリミジン-4-イル)((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80mg、収率:35%)を黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 855.5。

【0689】

(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-(6-(((6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール

の合成。DCM(5.0mL)中の(6-((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)ピリミジン-4-イル)((6-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-インドール-5-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(60mg、0.07mol)の溶液にTFA(0.5mL)を加えた。室温で20時間攪拌した後、混合物を濃縮し、NaHCO₃(飽和水溶液、10mL)で希釈し、次いでDCM(3×20mL)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。残留物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLC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-(6-(((6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール(4.2mg、収率:12%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 484.2。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

【0690】

実施例141

2-(3-クロロイミダゾ[1,5-b]ピリダジン-5-イル)-N-(6-(((6-フルオロ-1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール

10

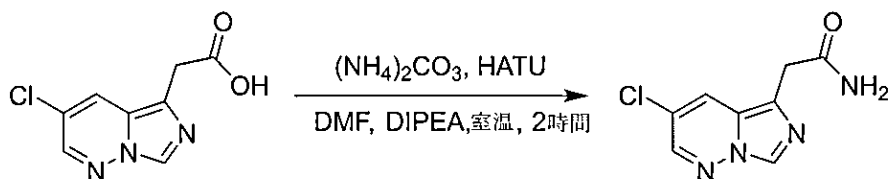
20

30

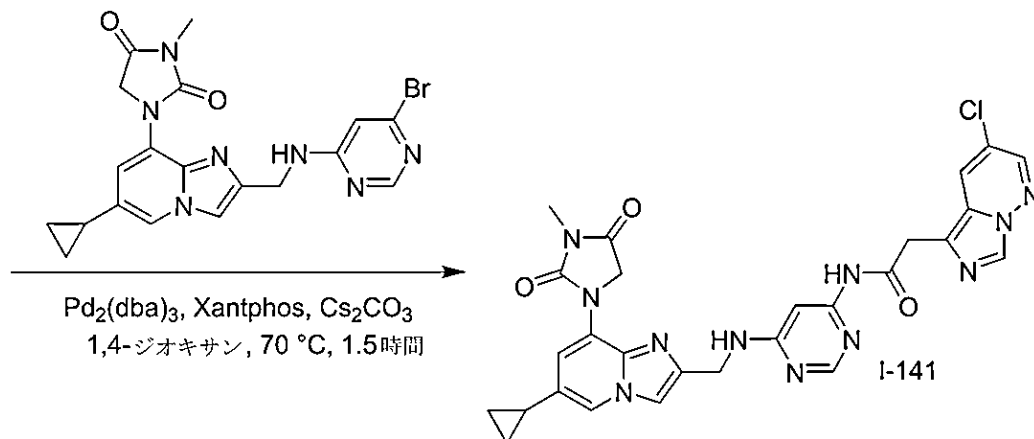
40

50

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)ピリミジン-4-イル)アセトアミド (I-141) の合成
【化274】



10



20

2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)アセトアミドの合成。DMF (5 mL) 中の2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)酢酸 (140 mg、0.66 mmol)、DIPEA (428 mg、3.30 mmol)、HATU (504 mg、1.33 mmol) 及び (NH₄)₂CO₃ (96 mg、1.0 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。H₂O (20 mL) を加え、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、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、DCM中の10% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)アセトアミド (80 mg、収率：58%) を白色の固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺：211.0。

30

【0691】

2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)-N-(6-((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)ピリミジン-4-イル)アセトアミドの合成。1,4-ジオキサン (8.0 mL) 中の2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)アセトアミド (80 mg、0.38 mmol)、1-(2-((6-ブロモピリミジン-4-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 (182 mg、0.40 mmol)、CS₂CO₃ (497 mg、1.52 mmol)、Pd₂(dba)₃ (36 mg、0.04 mmol) 及び Xantphos (44 mg、0.08 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下、70 °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) のパッドに通して濾過し、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た。残留物を、DCM中の5% MeOHで溶出する分取TLCにより精製して、2-(3-クロロイミダゾ [1,5-b]ピリダジン-5-イル)-N-(6-((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

40

50

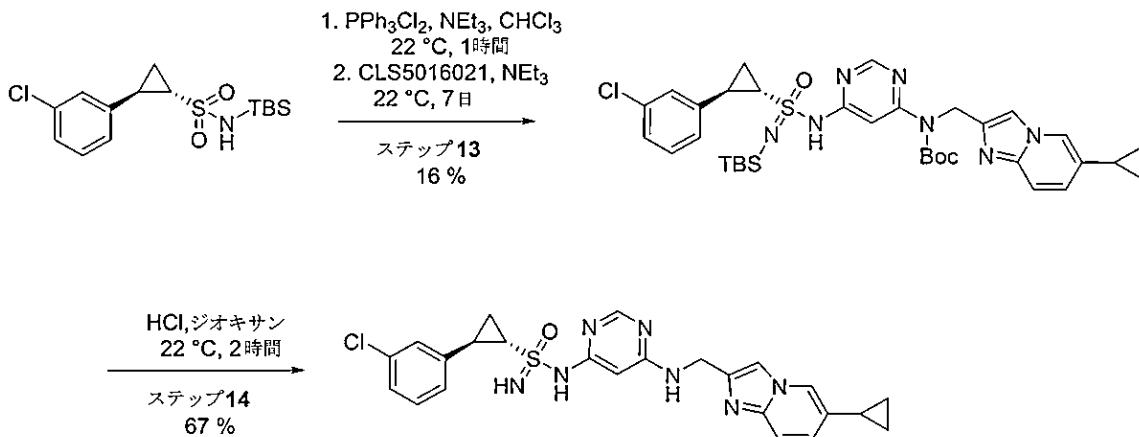
ゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アセトアミド(25.6mg、収率:11%)を白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 586.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 0.94 – 0.90 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H)。

【0692】

実施例142

【化275】

10



20

(RS, 1SR, 2RS)-N'-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-(3-クロロフェニル)-N-(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)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンイミドアミドの合成。ジクロロトリフェニルホスホランを新たに調製した: 乾燥クロロホルム(10mL)中のトリフェニルホスフィンオキシド(464mg、1.66mmol)の溶液に、塩化オキサリル(142μL、1.66mmol)を5分間かけて滴下した。得られた溶液を20分間攪拌した。(1SR, 2RS)-N-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(522mg、1.51mmol)を乾燥クロロホルム(5mL)とトリエチルアミン(314μL、2.26mmol)の混合物に溶解した。ジクロロトリフェニルホスホランの溶液(上記で調製、10mL、1.66mmol)を5分間かけて滴下し、得られた溶液を22℃で1時間攪拌した。(6-アミノピリミジン-4-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)カルバミン酸tert-ブチル(706mg、1.86mmol)を一度に加え、続いてトリエチルアミン(314μL、2.26mmol)を加えた。得られた溶液を室温で7日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、混合物を逆相クロマトグラフィー(Biotage SFaer, C₁₈、60g、50mL/分)によって、水:アセトニトリル=85:15(1カラム容積)の濃度勾配、次いで13カラム容積にわたって水:アセトニトリル=85:15~0:100の濃度勾配、続いて6カラム容積に対して100%アセトニトリルを用いて精製した。所望の物質が非常に幅広いピークとして溶出された(17~20カラム容積)。生成物の画分をプールして、(RS, 1SR, 2RS)-N'-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-(3-クロロフェニル)-N-(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)(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-スルホンイミドアミ

30

40

50

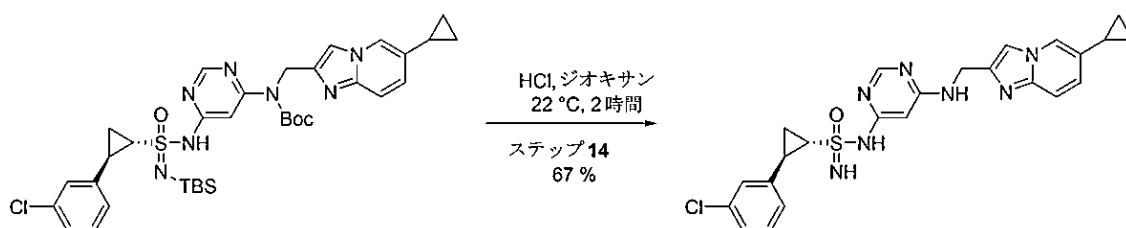
ド (174 mg) を淡紫色の泡状物として得た。LCMS [システム2, 緩衝化 8 分方式] RT = 4.47 分 [M + H]⁺ 708.7 / 710.6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, J 3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18–7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J 10 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.03–2.99 (m, 1H), 2.80–2.73 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 12H), 0.96–0.90 (m, 13H), 0.66–0.62 (m, 2H), 0.17–0.10 (m, 6H)。

10

[0693]

(SR, 1SR, 2RS)–2–(3–クロロフェニル)–N–(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)ピリミジン–4–イル)シクロプロパン–1–スルホンイミドアミドの合成。

[化276]



20

(RS, 1SR, 2RS)–N'–(tert–ブチルジメチルシリル)–2–(3–クロロフェニル)–N–(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)(tert–ブチルオキシカルボニル)アミノ)ピリミジン–4–イル)シクロプロパン–1–スルホンイミドアミド (171 mg, 0.24 mmol) を、塩化水素のジオキサン溶液 (4 M, 5 mL) に溶解した。得られた溶液を 22 °C で 2 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム (4 g) を含有する、予め調製したジクロロメタン (20 mL)、メタノール (5 mL)、及び水 (15 mL) の二相混合物を添加し、固体を超音波処理を用いて溶解した。層を分離し、水層をジクロロメタン：メタノール = 95 : 5 (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン：メタノール = 95 : 5 ~ 9 : 1 の濃度勾配を使用するシリカゲルでの精製により、わずかな混入を含む生成物 (約 100 mg) を、ジアステレオマーの 9 : 1 混合物として得た。

30

[0694]

この物質を、100 mM ギ酸アンモニウム水溶液 (A) 及びアセトニトリル (B) : 25 % B (0 ~ 0.5 カラム容積)、続いて 14.5 カラム容積にわたって 25 ~ 50 % B の濃度勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー (Biotage SNAP Ultra C₁₈, 12 g カートリッジ, 12 mL / 分) を使用して再精製した。2つのジアステレオマーの部分分離が達成され、抽出後処理 (飽和重炭酸ナトリウム水溶液 / ジクロロメタン) の後に、(SR, 1SR, 2RS)–2–(3–クロロフェニル)–N–(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)ピリミジン–4–イル)シクロプロパン–1–スルホンイミドアミドが得られた (dr = 98.7 : 1.3、無色の固体, 41 mg)。

40

[0695]

LCMS [システム2, 4.5 分 緩衝化] RT = 2.67 分、(主要異性体) [M + H]⁺ 494 / 496 ; RT = 2.72 分、(マイナー異性体) [M + H]⁺ 494 / 496。

[0696]

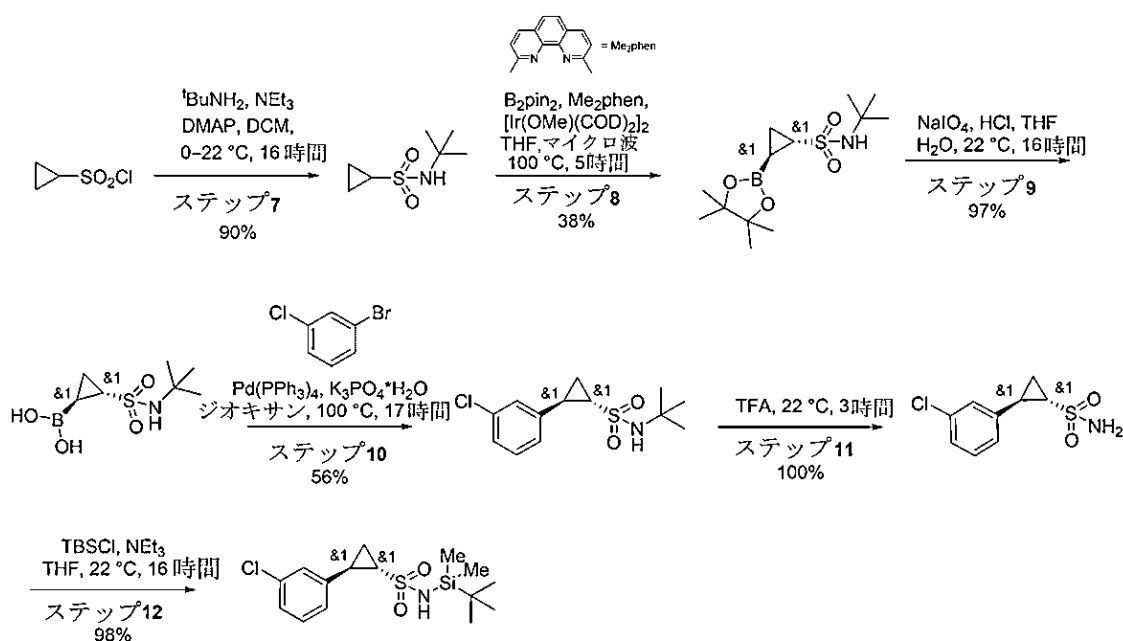
50

LC [システム3、スルホン—緩衝化] RT = 6.00分 (主要異性体) ; RT = 6.58分 (マイナー異性体)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃, ppm) 主要異性体のみ δ 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J 9 Hz, 1H), 7.32–7.24 (m, 4H), 7.17 (dt, J 7, 2 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.95 (dd, J 10, 2 Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.16–3.12 (m, 1H), 2.79–2.74 (m, 1H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.65–1.54 (m, 2H), 0.93–0.88 (m, 2H), 0.67–0.63 (m, 2H)。
【0697】

10

(1SR, 2RS) - N - (tert-ブチルジメチルシリル) - 2 - (3-クロロフェニル) シクロプロパン-1-スルホンアミドの合成。

【化277】



20

30

N - (tert-ブチル) シクロプロパンスルホンアミドの合成。tert-ブチルアミン (7.22 ml, 68.7 mmol) を、ジクロロメタン (140 mL) 中のシクロプロピルスルホニルクロリド (4.83 g, 34.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (420 mg, 3.44 mmol) 及びトリエチルアミン (9.53 ml, 68.7 mmol) の溶液に0 °Cで加えた。30分間攪拌した後、混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解した。溶液をクエン酸水溶液 (1 M、3 × 50 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いてブラインで洗浄した。溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、N - (tert-ブチル) シクロプロパンスルホンアミド (5.47 g, 90%) を淡黄色の固体として得た。LCMS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 2.17分 (UV検出ではなくMSによって)、[M + H]⁺ 178. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 4.10 (br s, 1H), 2.49–2.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21–1.16 (m, 2H), 1.02–0.96 (m, 2H)。
【0698】

40

(1S*, 2S*) - N - (tert-ブチル) - 2 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロプロパン-1-スルホンアミドの

50

合成。乾燥させた30 mLマイクロ波バイアルに、N-(tert-ブチル)シクロプロパンスルホンアミド(1.00 g、5.64 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.15 g、8.46 mmol)、2,9-ジメチル[1,10]フェナントロリン(Me₂phen、117 mg、0.56 mmol)及び(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)メトキシド二量体([Ir(COD)(OMe)]₂、187 mg、0.28 mmol)を入れた。混合物を排気し、窒素を再充填することを3回繰り返した後、無水テトラヒドロフラン(15 mL)を加えた。脱気プロセスを繰り返し、溶液をマイクロ波リアクター内に100℃で5時間静置した。シリカゲル(5 g)を加え、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をヘプタン：酢酸エチル=95：5で平衡化したシリカゲルカラムに充填した。ヘプタン：酢酸エチル=95：5～75：25の濃度勾配で溶出して、(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミドを得た(1.96 g)、出発物質とビス(ピナコラト)ジボロンとの混合物からなる黄金色のシロップとして、収率38%)。これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 2.98分 (UV検出ではなくMSにより)、[M + H]⁺ 304. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 4.10 (br s, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.77-0.71 (m, 1H)。

10

[0699]

20

((1S*, 2S*)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)シクロプロピル)ボロン酸の合成。メタ過ヨウ素酸ナトリウム(11.4 g、53.3 mmol)を、テトラヒドロフラン(40 mL)及び水(10 mL)の混合物中の(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(1.96 g、純度33%、約2.14 mmol)の溶液に室温で加えた。塩酸(2 M、2.66 mL、5.33 mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてpHを8にし、有機溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル(30 mL)及び水(30 mL)に溶解した。無機塩を濾去し、濾液層を分離した。水層を酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をメチルtert-ブチルエーテル(30 mL)に溶解した。この溶液を水酸化ナトリウム水溶液(2 M、3×10 mL)で抽出した。合わせた水層をメチルtert-ブチルエーテル(10 mL)で洗浄した。濃塩酸(32% w/v、約7 mL)をゆっくりと加えることにより、pHを1にした。生成物を酢酸エチル(3×15 mL)中に抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、((1S*, 2S*)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)シクロプロピル)ボロン酸(458 mg、97%)を淡褐色の油状物として取得し、これを放置すると結晶化した。LCMS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 1.67分 (UV検出ではなくMSにより)、[M - H₂O - H]⁻ 202. ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃, ppm) δ 7.81 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 1H)。

30

40

[0700]

((1S*, 2S*)-N-(tert-ブチル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド)の合成。二口フラスコに、リン酸カリウム水和物(2.23 g、9.70 mmol)、ジオキサン(160 mL)中の((1S*, 2S*)-2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)シクロプロピル)ボロン酸(794 mg、3.23 mmol)の溶液及び3-クロロプロモベンゼン(759 µL、6.46 mmol)を入れた。混合物を脱気し(真空/窒素再充填×3)、tettrakis-トリフェニルホスフィンパラジウム(0)(374 mg、0.323 mmol)を加えた。混合物

50

を再度脱気し、100℃まで一晩加熱した。混合物を室温まで放冷し、Dicaliteのパッドに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を3つの小さなバッチ（それぞれ50mg（0.2mmol）のボロン酸から、同様に処理した）と合わせ、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン：酢酸エチル＝90：10～85：15の濃度勾配を使用するシリカゲルカラムで精製して、生成物をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として得た（940mg）。10カラム容積にわたって水：アセトニトリル＝90：10～10：90の濃度勾配を使用する逆相クロマトグラフィー（Biota C₁₈ SNAP Ultra、30g）によりさらに精製した。生成物を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮して、(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド（691mg、56%）を淡黄色の油状物として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 3.27分、[M - H]⁻ 286/288. ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃, ppm) δ 7.34-7.19 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。

10

【0701】

(1SR, 2RS)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミドの合成。トリフルオロ酢酸（5mL）中の(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド（688mg、2.39mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、新鮮なトリフルオロ酢酸（10mL）に溶解した。1時間後、生成物への完全な変換が観察され、溶媒を蒸発させた。油状の残留物をアセトニトリルから数回蒸発させて、(1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド（700mg、126%、残部TFA；79%w/w生成物）を白色の固体として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 2.54分、[M - H]⁻ 230/232. ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃, ppm) δ 7.34-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, J 8 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.54 (hidden by DMSO, m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H)。

20

【0702】

(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミドの合成。(1S*, 2S*)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド（79%w/w、600mg、2.05mmol）を、テトラヒドロフラン（3mL）及びトリエチルアミン（567μL、4.09mmol）の混合物に室温で溶解した。テトラヒドロフラン（3mL）中のtert-ブチルジメチルシリルクロリド（617mg、4.09mmol）の溶液を加え、得られた白色の懸濁液を一晩攪拌した。混合物をシリカゲル上で濃縮し、ヘプタン：酢酸エチル＝9：1～7：3の濃度勾配を使用するシリカゲルカラムで精製して、(1S*, 2S*)-N-(tert-ブチルジメチルシリル)-2-(3-クロロフェニル)シクロプロパン-1-スルホンアミド（696mg、98%）を無色の固体として得た。LC-MS [システム2、4.5分 緩衝化] RT = 3.82分、[M + H]⁺ 346/348. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.66 (t, J 8 Hz, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.30 (s, 6H)。

30

40

【0703】

実施例143

例示的な化合物の血漿カリクレインに対する阻害活性。

化合物を、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

50

る2つのアッセイフォーマットで評価した。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：20 mMのトリス（pH 7.5）、1 mMのEDTA、150 mMの塩化ナトリウム、0.1%のPEG-400、0.1%のTriton X-100、500 pMの活性型カリクレイン酵素、300 μ M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、酵素及び阻害剤を、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、380 nmでの励起による460 nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーにより測定した。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：20 mMのトリス（pH 7.5）、1 mMのEDTA、150 mMの塩化ナトリウム、0.1%のPEG-400、0.1%のTriton X-100、5 pMの活性型カリクレイン酵素、300 μ MのPFR-AMC基質。基質による反応開始の前に、酵素及び阻害剤を、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、380 nmでの励起による460 nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーにより測定した。

10

【0704】

表1は、500 pM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1に列挙される化合物について、EC₅₀値を以下の範囲に従って報告する：A $\leq$ 5.0 nM；5.0 nM < B $\leq$ 50 nM；50 nM < C $\leq$ 500 nM；500 nM < D $\leq$ 9000 nM；9000 nM < E。

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 1

化合物	一次濃度依存ア ッセイ：平均E C 5 0	化合物	一次濃度依存ア ッセイ：平均E C 5 0
1	A	33	B
2	D	34	C
3	D	35	B
4	B	36	D
5	D	37	A
6	C	38	A
7	D	39	A
8	D	40	A
9	D	41	B
10	E	42	C
11	D	43	B
12	A	44	A
13	A	45	B
14	A	46	A
15	A	47	B
16	A	48	A
17	A	49	D
18	A	50	B
19	A	51	E
20	A	52	A
21	A	53	A
22	B	54	A
23	B	55	A
24	B	56	B
25	A	57	A

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

26	A	58	D
27	D	59	A
28	D	60	C
29	D	61	D
30	A	62	D
31	A	63	B
32	A	64	B
65	B	106	E
66	B	107	A
67	D	108	A
68	B	109	A
69	A	110	A
70	A	111	A
71	B	112	A
72	A	113	A
73	C	114	B
74	A	115	D
75	C	116	B
76	C	117	B
77	B	118	C
81	C	119	E
82	A	120	D
83	C	121	E
84	B	122	E
85	A	123	D
86	C	124	D
87	C	125	E
88	A	126	D
90	D	127	D
91	A	128	D
92	A	129	C
93	A	130	A
94	A	131	D
95	A	132	B
96	A	133	E
97	A	134	D
98	A	135	A
99	A	136	D
100	B	137	C
101	B	138	D

【表 7 - 3】

102	A	139	C
103	A	140	D
104	E	141	A
105	B	142	D

未希釈ヒト及びラットの血漿アッセイ（蛍光発生ペプチド）。

ex vivo 環境における血漿カリクレインの阻害を分析するために、化合物の効力を接触経路活性化血漿アッセイで測定した。蛍光発生ペプチド基質アッセイでは、DMSOに溶解した被験化合物を、96ウェルマイクロプレートに採取したヒトまたはラットのクエン酸ナトリウム血漿に添加した。あるいは、化合物を経口またはIVによって投与したラットからクエン酸血漿を採取した。PKa緩衝液（20mM Tris-HCl、pH7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1%PEG-8000、及び0.1%Triton X-100）で希釈した10nMのヒトFXIIa（Enzyme Research Laboratories）を血漿に添加し、続いて100μMの蛍光合成血漿カリクレイン基質PFR-AMC（これもPKa緩衝液で希釈）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において、それぞれ360nm／480nmの励起／発光波長により5分間にわたって直ちに蛍光をモニタリングした。得られた蛍光発光の線形増加（PFR-AMC基質のPKaタンパク質分解を反映）を当てはめ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阻害剤濃度に対してプロットした。得られたプロットを標準4パラメーターIC50／IC90式に当てはめて、最小／最大値、IC50／90、及び傾きを決定した。実験はすべて室温で行った。表2にアッセイの結果を示す。

10

【0706】

表2に列挙される化合物について、IC90値を以下の範囲に従って報告する： $A \leq 500\text{ nM}$ ； $500\text{ nM} < B \leq 5000\text{ nM}$ ； $5000\text{ nM} < C \leq 25000\text{ nM}$ 。

20

【表8】

表2

化合物	ヒト血漿アッセイ: IC90
1	B
12	B
14	A
17	A
26	C
30	B
31	B
52	A
55	B
107	C
109	A
110	C
112	B
113	C
135	A
141	B

30

40

【0707】

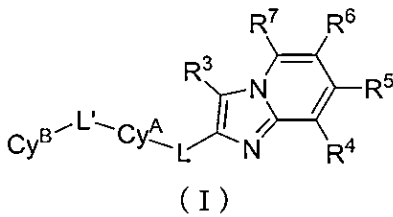
本発明の多くの実施形態を説明してきたが、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために、基本的な実施例を変更してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、実施例として示される特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるであろう。

【0708】

例示的な実施形態

50

1. 式 I の化合物：
【化 2 7 8】



またはその薬学的に許容される塩であって、
式中：

Cy^A が、4 員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、フェニレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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 8～12 員の二環式ヘテロアリーレンであり、Cy^A が、0～4 個の R^A 基で置換されており、

各 R^A が、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、3～7 員の飽和もしくは部分的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的不飽和の単環式ヘテロシクリル、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～4 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 が、独立して水素または任意に置換された C₁～6 脂肪族基であり、

Cy^B が、フェニル、8～10 員の二環式アリール、7～10 員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式カルボシクリル、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 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和もしくは部分的不飽和の二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 7～10 員のヘテロアリールから選択され、Cy^B が、0～5 個の R^B 基で置換されており、

各 R^B が、オキソ、ハロゲン、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-C(NR)NR₂、-C(NR)NROR、-C(NR)NRC(O)OR、-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、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的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' が、共有結合または任意に置換された C₁～4 炭化水素鎖であり、その場合、1～3 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、-NR^z-、-S-

各 R^z が、水素、-(CH₂)₀₋₃OR、-(CH₂)₀₋₃C(O)OR、または任

意に置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択され、

L が、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ で置換され、または、 L 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、任意に置換された5～6員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンであり、

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、式中、

各 L^C が、共有結合または任意に置換された C_{1-6} 炭化水素鎖から独立して選択され、その場合、1～3個のメチレン単位が、任意にかつ独立して $-O-$ または $-NR-$ で置換され、

10

各 R^C が、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^C 、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、

各 Cy^C が、3～7員の飽和もしくは部分的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的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的不飽和の縮合二環式ヘテロシクリル、架橋二環、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的不飽和二環式スピロヘテロシクリルから独立して選択される任意に置換された環である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

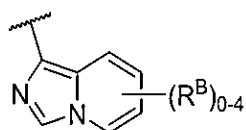
【0709】

2.

i) Cy^B が

【化279】

30



であるか、または

ii) Cy^A 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5員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている場合：

L が、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、または、 L 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、任意に置換された5員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、実施形態1に記載の化合物。

40

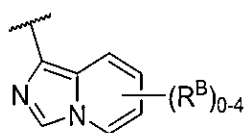
【0710】

3.

Cy^B が

50

【化 2 8 0】



である場合：

L が、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、または、L 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、任意に置換された5員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、実施形態1または2に記載の化合物。

10

【0711】

4.

Cy^A 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5員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている場合：

L が、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、または、L 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、任意に置換された5員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、先行実施形態のいずれかに記載の化合物。

20

【0712】

5. Cy^A が、4員の単環式カルボシクレン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレン、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レン、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分的不飽和の二環式ヘテロシクレン、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員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれかに記載の化合物。

30

【0713】

6. Cy^A が、4員の単環式カルボシクレンであり、 Cy^A が、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれかに記載の化合物。

【0714】

7. Cy^A がシクロブテンジオンジイルであり、 Cy^A が、0～2個の $-R^A$ 基で置換されている、先行実施形態のいずれかに記載の化合物。

【0715】

8. Cy^A 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5～6員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態1～5のいずれか1項に記載の化合物。

40

【0716】

9. Cy^A が、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、実施形態1～5または8のいずれか1項に記載の化合物。

【0717】

10. Cy^A が、0～3個の R^A 基で置換されたピリジンジイル、ピリミジンジイル、またはピリダジンジイルである、実施形態1～5または8～9のいずれか1項に記載の化合物。

50

【0718】

11. Cy^A 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 5 員の単環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～2 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0719】

12. Cy^A が、0～3 個の R^A 基で置換されたチアゾールジイルである、実施形態 1～5、8、または 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0720】

13. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0721】

14. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0722】

15. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 9 員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 または 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0723】

16. Cy^A が、2 個の窒素ヘテロ原子を有する 9 員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 または 14～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0724】

17. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 10 員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 または 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0725】

18. Cy^A が、2 個の窒素ヘテロ原子を有する 10 員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5、14、または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0726】

19. Cy^A が、0～4 個の R^A 基で置換されたジヒドロインダゾロンジイルまたはキナゾリノンジイルである、実施形態 1～5 または 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0727】

20. Cy^A が、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 8～12 員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0728】

21. Cy^A が、2 個の窒素ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～3 個の $-R^A$ 基で置換されている、実施形態 1～5 または 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0729】

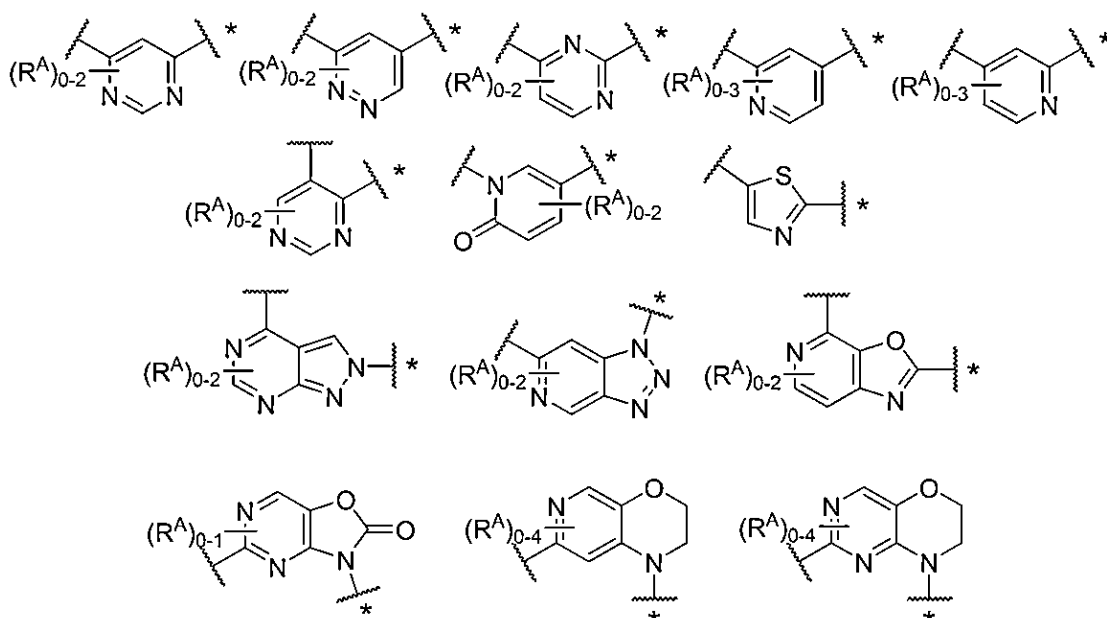
21. Cy^A が、0～4 個の R^A 基で置換されたベンゾイミダゾールジイルである、実施形態 1～5 または 20～21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0730】

22. Cy^A が：

50

【化 2 8 1】



10

20

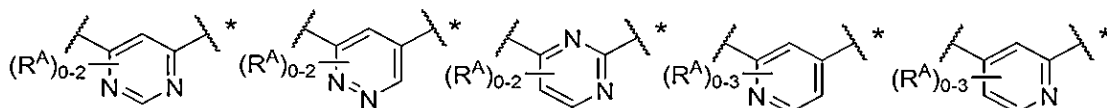
からなる群から選択され、

式中、 $*$ が、L への結合点を表す、実施形態 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 3 1】

2 3. Cy^A が：

【化 2 8 2】



30

からなる群から選択され、

式中、 $*$ が、L への結合点を表す、実施形態 1～5 または 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 3 2】

2 4. 各 R^A が、オキソ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OR$ 、あるいは C_1-6 脂肪族または酸素、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 5～6 員の単環式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、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 3 3】

2 5. 任意に置換された R^A 基上の置換基が、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ 、または $-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ であり、式中、各 R° が、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0 7 3 4】

2 6. Cy^B がフェニルであり、 Cy^B が、0～5 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 項に記載の化合物。

【0 7 3 5】

2 7. 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 5～6 員のヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【0736】

28. 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、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25または27のいずれか1項に記載の化合物。

【0737】

29. Cy^B が、0～2個の $-R^B$ 基で置換されたピリジニル基またはピリジノニル基である、実施形態1～25または27～28のいずれか1項に記載の化合物。

【0738】

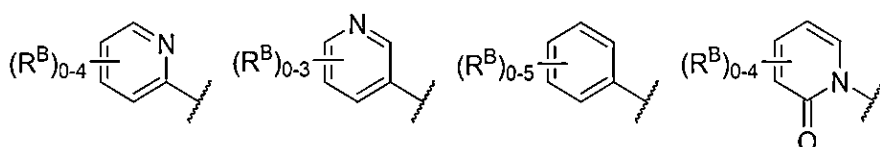
30. Cy^B が、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0739】

31. Cy^B が：

【化283】



20

からなる群から選択される、実施形態1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【0740】

32. Cy^B が、8～10員の二環式アリールであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【0741】

33. Cy^B が、10員の二環式アリールであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25または32のいずれか1項に記載の化合物。

【0742】

34. Cy^B が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンイル、ナフタレンイル、またはインドリルであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25または32～33のいずれか1項に記載の化合物。

30

【0743】

35. Cy^B が、7～10員の飽和または部分的不飽和の二環式カルボシクリルであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【0744】

36. Cy^B が、9員の飽和または部分的不飽和の二環式カルボシクリルであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25または35のいずれか1項に記載の化合物。

【0745】

37. Cy^B が6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリジンイルであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25または35～36のいずれか1項に記載の化合物。

40

【0746】

38. Cy^B が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、 Cy^B が、0～4個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【0747】

39. Cy^B が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する9員の飽和または部分的不飽和の二環式ヘテロシクリルであり、 Cy^B が、0～4個

50

の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0748】

40. Cy^B がベンゾオキサゾイル (benzooxazolonyl) であり、その場合、 Cy^B は、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されており、または Cy^B がベンゾオキサゾロニルであり、その場合、 Cy^B は、さらに 0～3 個の追加の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 38～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0749】

41. Cy^B が、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であり、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0750】

42. Cy^B が、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 員のヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 41 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0751】

43. Cy^B が、1～3 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、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 41～42 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0752】

44. Cy^B が、インドリル、イミダゾピリジンイル、イミダゾピリダジンイル、ベンゾトリアゾリル (benzotriazolelyl)、ベンゾイミダゾリル (benzimidazolelyl)、またはピロロピリジンイルであり、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 41～43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0753】

45. Cy^B が、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、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25 または 41 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0754】

46. Cy^B が、1～2 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、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25、41、または 45 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0755】

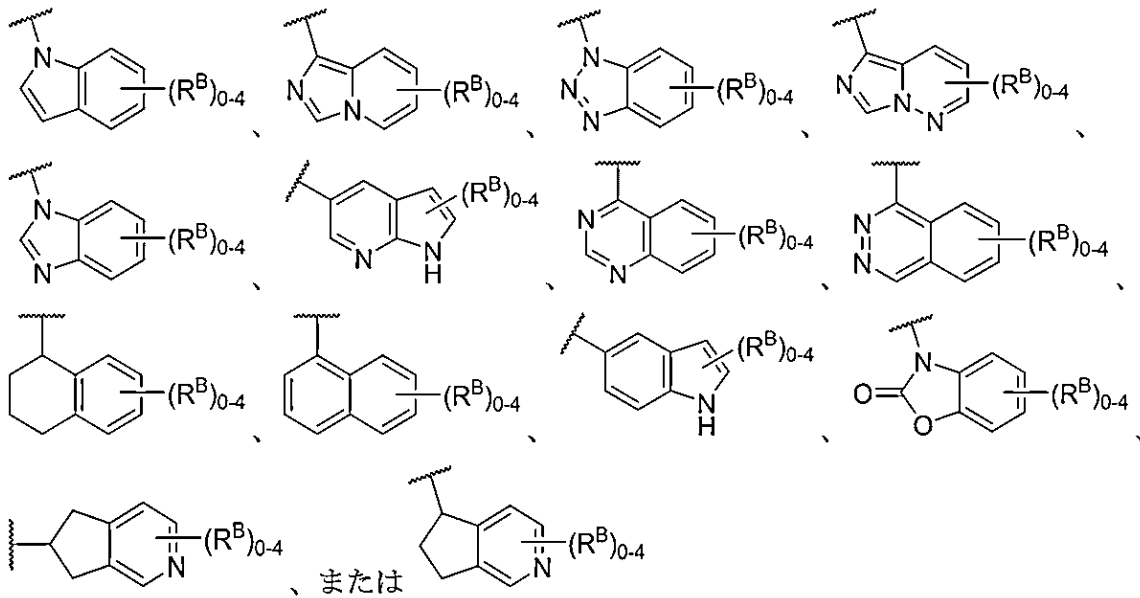
47. Cy^B が、キナゾリンイルまたはフタラジンイルであり、 Cy^B が、0～4 個の $-R^B$ 基で置換されている、実施形態 1～25、41、または 45～46 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0756】

48. Cy^B が：

40

【化 2 8 4】



10

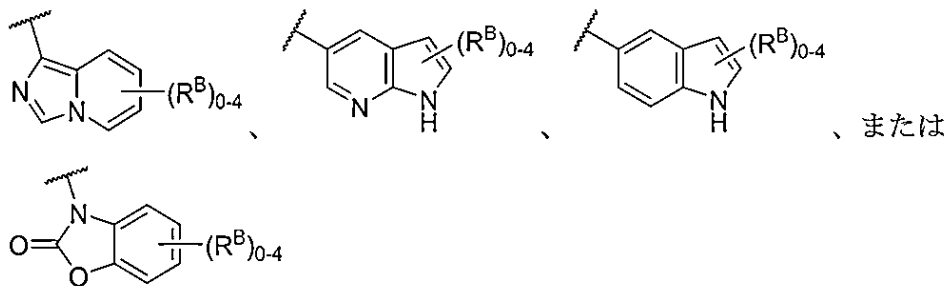
からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0 7 5 7】

4 9 . $C y^B$ が :

【化 2 8 5】



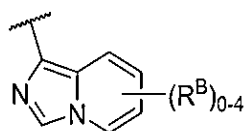
30

からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 2 5 または 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 5 8】

5 0 . $C y^B$ が

【化 2 8 6】



40

である、実施形態 1 ~ 2 5 または 4 8 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 5 9】

5 1 . 各 R^B が、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(NR)NR_2$ 、 $-C(NR)NROR$ 、 $-C(NR)NRC(O)OR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、あるいは C_{1-6} 脂肪族または酸素、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 員のヘテロアリアルから選択される任意に置換された基から独

50

立して選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0760】

52. 任意に置換された R^B 基上の置換基が、オキソ、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ 、及び $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ から独立して選択され、 R° は、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスで説明されているとおりである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0761】

53. L が、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意に、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で置換され、または、L 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、任意に置換された 5～6 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0762】

54. L が、 $-C(O)-$ もしくは任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ もしくは $-NR^Z-$ で置換され、または、L 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、任意に置換された 5 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0763】

55. L が、任意に置換された C_{1-2} 炭化水素鎖であり、1つのメチレン単位が、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で任意に置換される、実施形態 1～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0764】

56. L が、任意に置換された C_1 炭化水素鎖であり、1つのメチレン単位が、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ で任意に置換される、実施形態 1～53 または 55 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0765】

57. L が、ハロゲンまたは $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ で任意に置換された C_1 炭化水素鎖であり、 R° が、上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、実施形態 1～53 または 55 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0766】

58. L が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-C(OH)H-$ である、実施形態 1～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0767】

59. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、1つのメチレン単位が、 $-NR^Z-$ または $-O-$ で任意に置換される、実施形態 1～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0768】

60. L が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、 Cy^A に結合する前記メチレン単位が、 $-NR^Z-$ または $-O-$ で置換される、実施形態 1～53 または 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0769】

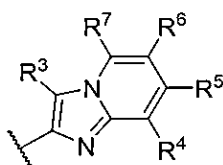
60. L が、 $*-NHCH(Me)-$ 、 $*-NHCH_2-$ 、 $*-OCH_2-$ 、及び $*-N(CH_3)CH_2-$ からなる群から選択され、式中、 $*$ が Cy^A への結合点を表す、実施形態 1～53 または 59～60 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0770】

61. L が、 Cy^A と

50

【化 2 8 7】



の間に 2 原子スペーサーを含む、実施形態 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 1】

6 2. L 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、任意に置換された 5 ～ 6 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、実施形態 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

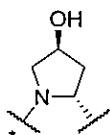
【0 7 7 2】

6 3. 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 員の飽和もしくは部分的不飽和ヘテロシクレンである、実施形態 1 ～ 5 3 または 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 3】

6 4. L が

【化 2 8 8】



であり、* が、C y A への結合点を表す、実施形態 1 ～ 5 3 または 6 2 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 4】

6 5. L 上の任意の置換基が、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0-4R^\circ$ 、及び $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ から選択され、式中、各 R° が、独立して上記で定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 5】

6 6. L' が、任意に置換された C_1-4 炭化水素鎖であり、その場合、1 ～ 3 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^z-$ 、 SO_2- 、 $-S(NH)(O)-$ 、またはシクロプロピレンで置換される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 6】

6 7. L' が、任意に置換された C_1 炭化水素鎖であり、前記 1 つのメチレン単位が、 $-NR^z-$ で任意に置換される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 7】

6 8. L' が、 $-CH_2-$ または $-NH_2-$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 8】

6 9. L' が、任意に置換された C_2 炭化水素鎖であり、その場合、1 ～ 2 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^z-$ で置換される、実施形態 1 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 7 9】

7 0. L' が、 $-CH_2CH_2-$ 、

10

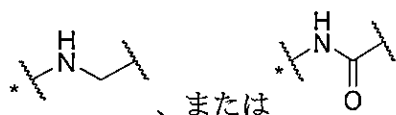
20

30

40

50

【化 2 8 9】



であり、*が、C y ^A への結合点を表す、実施形態 1 ～ 6 6 または 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 8 0】

10

7 1. L' が、任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1 ～ 2 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、または-NR^z-で置換される、実施形態 1 ～ 6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 8 1】

7 2. L' が、-(CH₂)₀₋₄R[○]または-(CH₂)₀₋₄OR[○]で任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1 ～ 2 個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、-O-、-C(O)-、または-NR^z-で置換される、実施形態 1 ～ 6 6 または 7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 8 2】

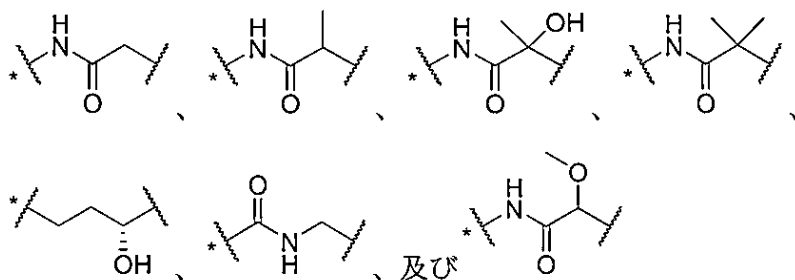
7 3. L' が、任意に置換された C₃ 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が-C(O)-で置換され、別のメチレン単位が-NR^z-で置換される、実施形態 1 ～ 6 6 または 7 1 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0 7 8 3】

7 4. L が：

【化 2 9 0】



30

からなる群から選択され、

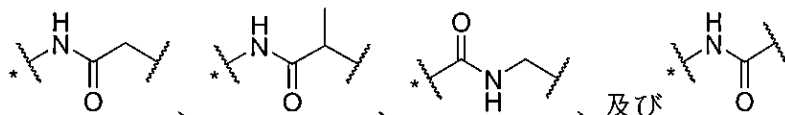
式中、*が、C y ^A への結合点を表す、実施形態 1 ～ 6 6 または 7 1 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0 7 8 4】

7 4. L が：

40

【化 2 9 1】



からなる群から選択され、

式中、*が、C y ^A への結合点を表す、実施形態 1 ～ 6 6 、 7 1 ～ 7 2 、 または 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【0785】

75. L' が、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1～3個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される、実施形態1～66のいずれか1項に記載の化合物。

【0786】

76. L' が、 $-(CH_2)_{0-4}R^O$ または $=NR^{\#}$ で任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1～3個のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される、実施形態1～66または75のいずれか1項に記載の化合物。

【0787】

77. L' が、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が $-NR^Z-$ で置換され、1～2個の追加のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で置換される、実施形態1～66または75のいずれか1項に記載の化合物。

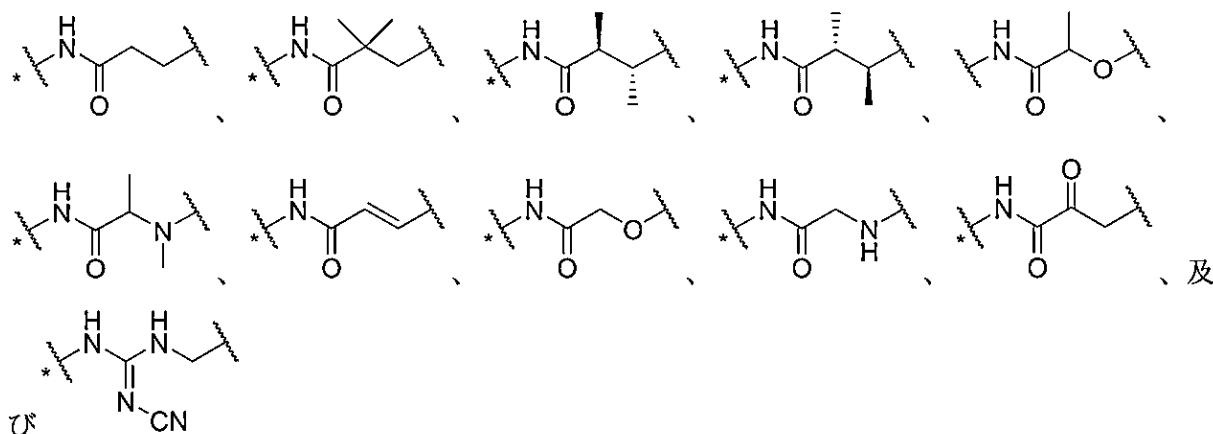
【0788】

78. L' が、任意に置換された C_4 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位が $-NR^Z-$ で置換され、1つのメチレン単位が $-C(O)-$ で置換され、1つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-NR^Z-$ で任意に置換される、実施形態1～66、75、または77のいずれか1項に記載の化合物。

【0789】

79. L' が：

【化292】



からなる群から選択され、

式中、*が、 Cy^A への結合点を表す、実施形態1～66または75のいずれか1項に記載の化合物。

【0790】

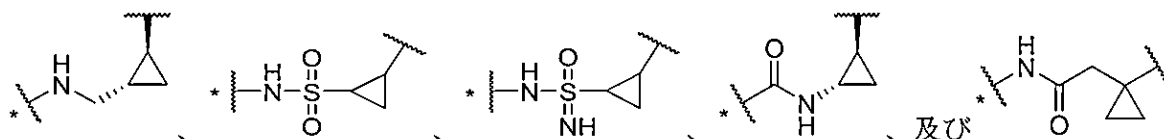
80. L' が、任意に置換された C_{1-4} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位がシクロプロピレンで置換され、1～2個の追加のメチレン単位が、任意にかつ独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、または $-S(NH)(O)-$ で置換される、実施形態1～66のいずれか1項に記載の化合物。

【0791】

81. L' が、任意に置換された C_{1-4} 炭化水素鎖であり、その場合、1つのメチレン単位がシクロプロピレンで置換され、1個または2個の追加のメチレン単位が、独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^Z-$ 、 SO_2- 、または $-S(NH)(O)-$ で置換される、実施形態1～66または80のいずれか1項に記載の化合物。

【0792】

82. L' が：
【化293】



からなる群から選択され、

式中、*が、C_y^Aへの結合点を表す、実施形態1～66または80～81のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0793】

83. L' が共有結合である、実施形態1～65のいずれか1項に記載の化合物。

【0794】

84. R³ が水素である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0795】

85. R⁴ が水素である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0796】

86. R⁴ がL^C - R^Cである、実施形態1～84のいずれか1項に記載の化合物。

【0797】

87. R⁴ がL^C - R^Cであり、L^C が共有結合であり、R^C がC_y^Cである、実施形態1～84または86のいずれか1項に記載の化合物。

20

【0798】

88. R⁴ がL^C - R^Cであり、L^C が共有結合であり、R^C がC_y^Cであり、C_y^C が3～7員の飽和または部分的不飽和の単環式ヘテロシクリルである、実施形態1～84または86～87のいずれか1項に記載の化合物。

【0799】

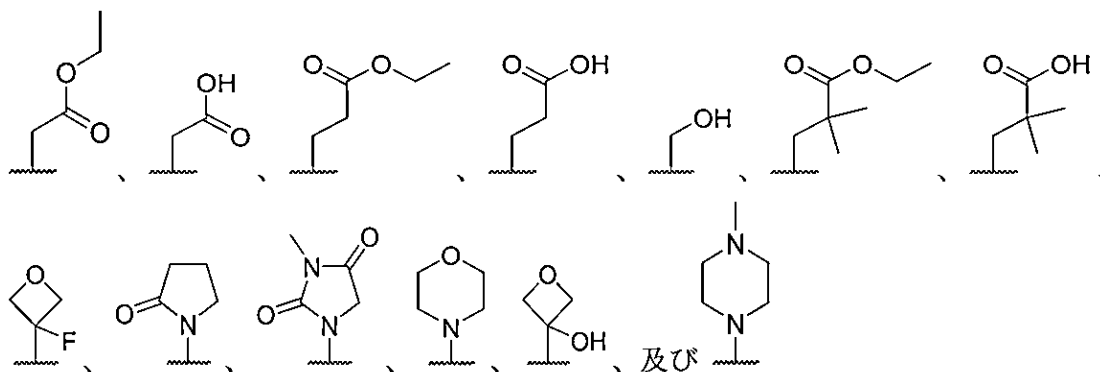
88. R⁴ がL^C - R^Cであり、L^C が、任意に置換されたC₁ - 6炭化水素鎖であり、R^C が、-ORまたは-OC(O)Rである、実施形態1～84または86のいずれか1項に記載の化合物。

30

【0800】

89. R⁴ が：-CN、

【化294】



40

からなる群から選択される、実施形態1～84のいずれか1項に記載の化合物。

【0801】

90. R⁵ が水素である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0802】

91. R⁵ がシクロプロピルである、実施形態1～89のいずれか1項に記載の化合

50

物。

【 0 8 0 3 】

9 0 . R^6 が水素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【 0 8 0 4 】

9 1 . R^6 がシクロプロピルである、実施形態 1 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

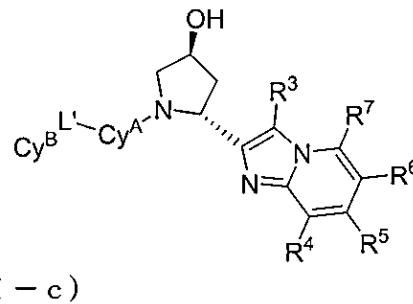
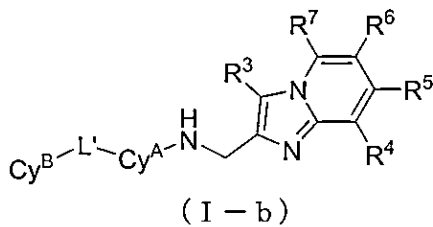
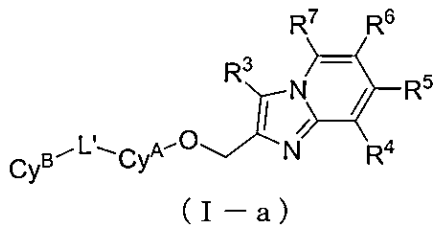
【 0 8 0 5 】

9 2 . R^7 が水素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【 0 8 0 6 】

9 3 . 前記化合物が、式 (I - a) 、式 (I - b) 、もしくは式 (I - c) の化合物： 10

【 化 2 9 5 】

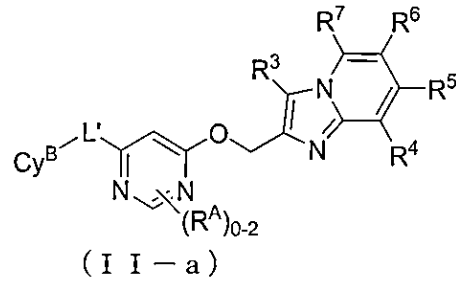
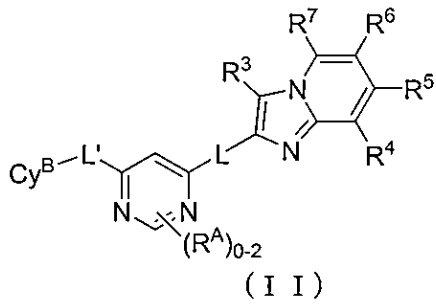


またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

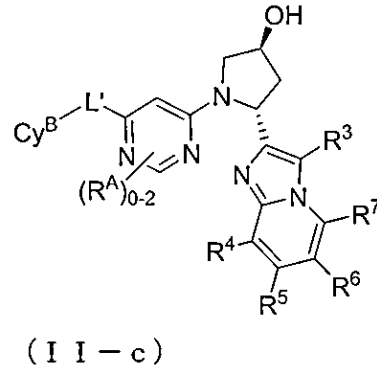
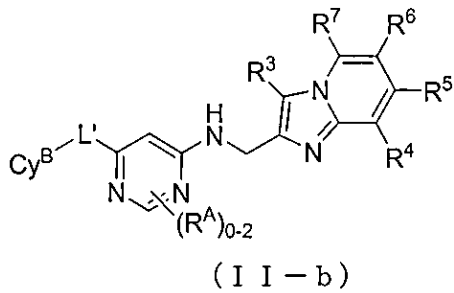
【 0 8 0 7 】

9 4 . 前記化合物が、式 (I I) 、式 (I I - a) 、式 (I I - b) 、もしくは式 (I I - c) の化合物： 30

【化 2 9 6】



10



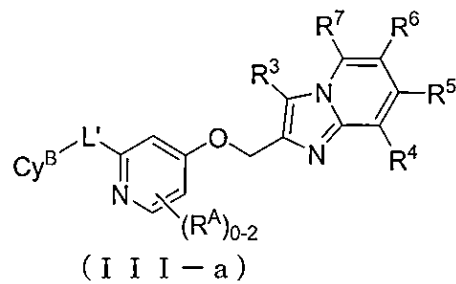
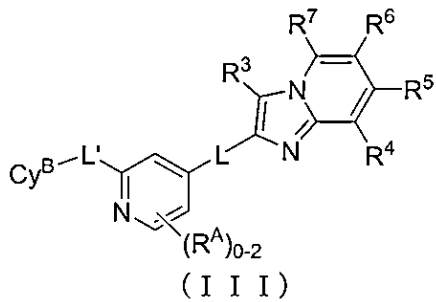
20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0808】

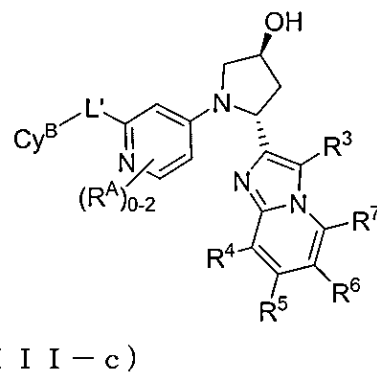
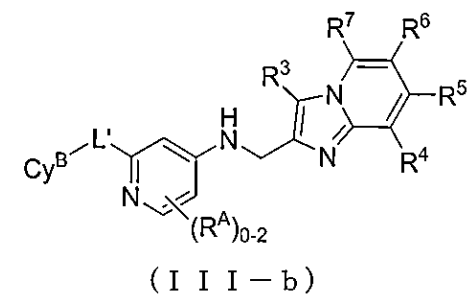
95. 前記化合物が、式 (I I I)、式 (I I I - a)、式 (I I I - b)、もしくは式 (I I I - c) の化合物：

【化 2 9 7 - 1】



30

【化 2 9 7 - 2】



40

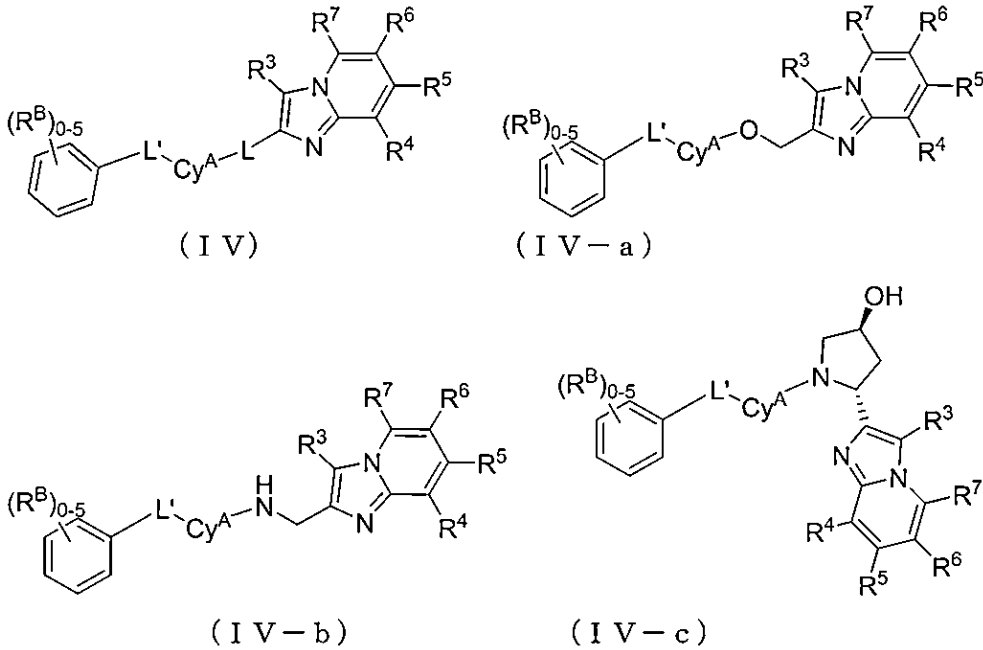
50

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0809】

96. 前記化合物が、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (IV-c)、もしくは式 (IV-d) の化合物：

【化298】



10

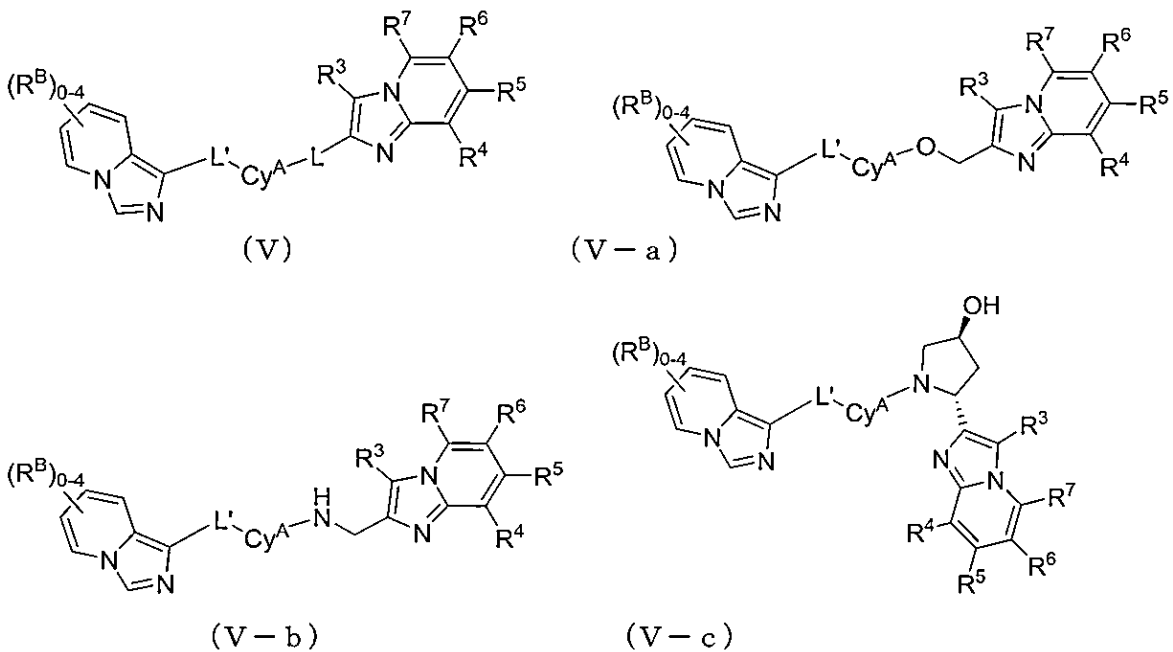
20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0810】

97. 前記化合物が、式 (V)、(V-a)、式 (V-b)、もしくは式 (V-c) の化合物：

【化299】



30

40

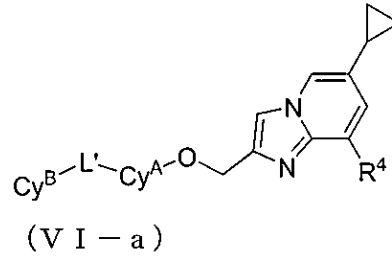
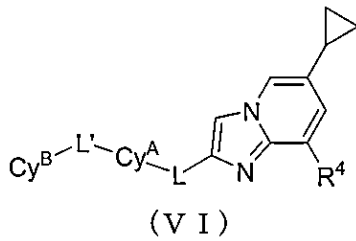
50

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0811】

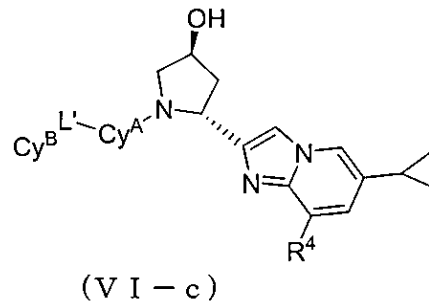
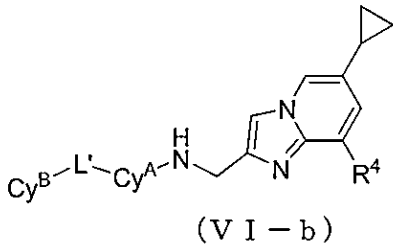
98. 前記化合物が、式 (VI)、(VI-a)、式 (VI-b)、もしくは式 (VI-c) の化合物：

【化300-1】



10

【化300-2】



20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0812】

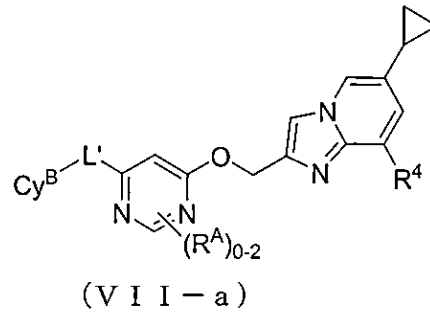
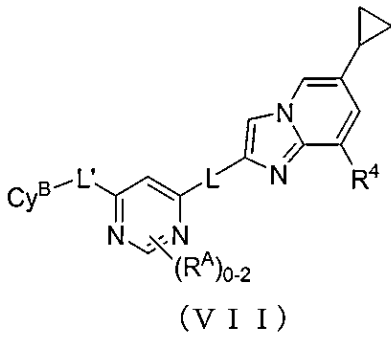
99. 前記化合物が、式 (VII)、(VII-a)、式 (VII-b)、もしくは式 (VII-c) の化合物：

30

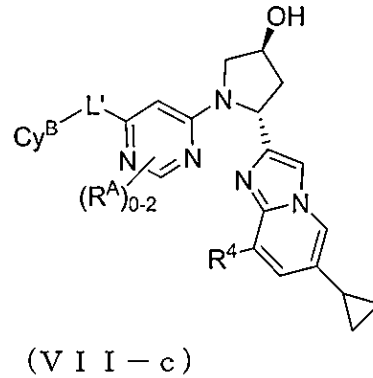
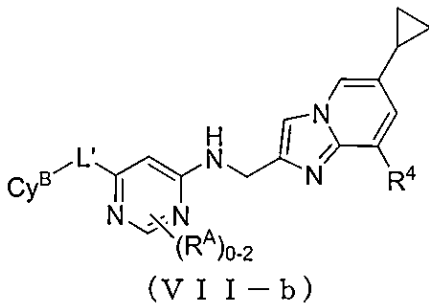
40

50

【化 3 0 1】



10



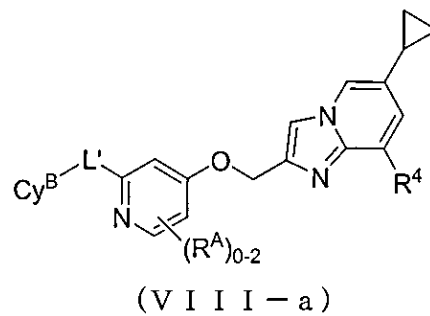
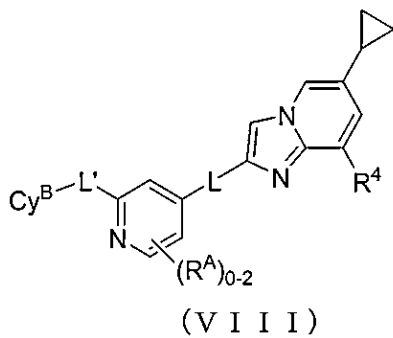
20

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物。

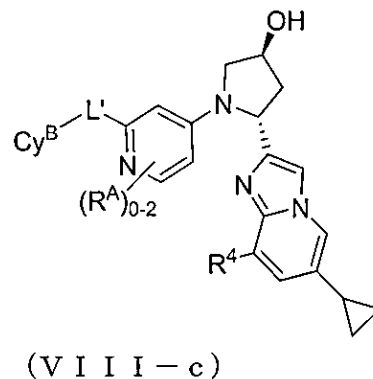
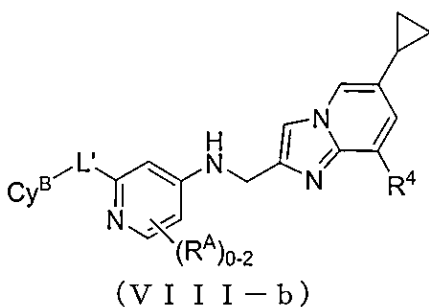
【0813】

100. 前記化合物が、式 (VIII)、(VIII-a)、式 (VIII-b)、もしくは式 (VIII-c) の化合物：

【化 3 0 2】



30



40

またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～92 のいずれか 1 項に記載の化合物

50

物。

【0814】

101. 前記化合物が、化合物Ⅰ-1～Ⅰ-56、Ⅰ-58、Ⅰ-62～Ⅰ-152、もしくはⅠ-154～Ⅰ-161、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項に記載の化合物。

【0815】

102. 化合物Ⅰ-57、Ⅰ-59～Ⅰ-61、もしくはⅠ-53、またはその薬学的に許容される塩から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0816】

103. 先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

10

【0817】

104. 薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【0818】

105. 前記組成物が、経口投与に好適である、実施形態103または104に記載の組成物。

【0819】

106. 先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物または組成物を使用する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害の治療方法。

20

【0820】

107. 前記疾患または障害が、遺伝性血管浮腫である、実施形態106に記載の方法。

【0821】

108. 前記疾患または障害が、糖尿病黄斑浮腫である、実施形態106に記載の方法。

【0822】

109. 治療を必要とする患者に、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、遺伝性血管浮腫の治療方法。

【0823】

110. 治療を必要とする患者に、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物または組成物を投与することを含む、糖尿病黄斑浮腫の治療方法。

30

【0824】

111. 前記化合物の投与が、遺伝性血管浮腫の1つ以上の症状、特徴、及び／または病因を部分的または完全に抑制し、その発症を遅延させ、重症度を軽減し、及び／またはその発生率を低下させる、実施形態107または109のいずれか1項に記載の方法。

【0825】

112. 前記化合物を経口投与する、実施形態111に記載の方法。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/020479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P9/00	A61P29/00	C07D471/04
		C07D519/00
ADD.		A61K31/437
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/178129 A1 (SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES [US]) 19 September 2019 (2019-09-19) cited in the application claims 1-20; examples 1-303 ----- -/--	1-23, 25-29
☒ 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 18 May 2022		Date of mailing of the international search report 27/05/2022
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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/020479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROATSCH MARTIN ET AL: "Substituted 2-(2-aminopyrimidin-4-yl)pyridine-4-carboxylates as potent inhibitors of JumonjiC domain-containing histone demethylases", FUTURE MEDICINAL CHEMISTRY, [Online] vol. 8, no. 13, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 1553-1571, XP055919262, GB ISSN: 1756-8919, DOI: 10.4155/fmc.15.188 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.4155/fmc.15.188>	1-3, 5, 7, 8, 11-14, 16, 17, 27
A	compound 9e	4, 6, 9, 10, 15, 18-26, 28, 29
X	----- WO 2012/051036 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; SCHERING CORP [US] ET AL.) 19 April 2012 (2012-04-19)	1, 2, 4-7, 11-16, 27
A	compounds 178, 179	3, 8-10, 17-26, 28, 29
X	----- WO 2015/099196 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 2 July 2015 (2015-07-02)	1, 2, 4, 7-9, 12-14, 16, 27
A	claims 1-20; compound 73	3, 5, 6, 10, 11, 15, 17-26, 28, 29
X	----- WO 01/27107 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; AHMAD SALEEM [US] ET AL.) 19 April 2001 (2001-04-19)	1, 2, 5, 7, 11-16, 27
A	claims 1-62; example 264	3, 4, 6, 8-10, 17-26, 28, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/020479

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
WO 2012051036 A1	19-04-2012	AR 083367 A1	21-02-2013
		EP 2627178 A1	21-08-2013
		TW 201305135 A	01-02-2013
		US 2013210805 A1	15-08-2013
		WO 2012051036 A1	19-04-2012
WO 2015099196 A1	02-07-2015	EP 3087067 A1	02-11-2016
		JP 6454349 B2	16-01-2019
		JP 2017502957 A	26-01-2017
		US 2016318864 A1	03-11-2016
		WO 2015099196 A1	02-07-2015
WO 0127107 A2	19-04-2001	AR 026023 A1	26-12-2002
		AT 314364 T	15-01-2006
		AU 7859600 A	23-04-2001
		BR 0014725 A	17-06-2003
		CA 2388813 A1	19-04-2001
		CN 1468232 A	14-01-2004
		CO 5251416 A1	28-02-2003
		DE 60025245 T2	24-08-2006
		DK 1224183 T3	06-03-2006
		EP 1224183 A2	24-07-2002
		ES 2254236 T3	16-06-2006
		HK 1045691 A1	06-12-2002
		HU 0300195 A2	28-07-2003
		JP 2003527331 A	16-09-2003
		KR 20020038818 A	23-05-2002
		MX PA02003626 A	22-09-2003
		NZ 517668 A	24-09-2004
		PE 20011001 A1	25-11-2001
		PL 366131 A1	24-01-2005
		RU 2002111867 A	10-05-2004
		TR 200201014 T2	21-01-2003
		US 6887870 B1	03-05-2005
		US 2005137216 A1	23-06-2005
		WO 0127107 A2	19-04-2001
		ZA 200202479 B	27-10-2004

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 31/444 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/501 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
A 6 1 K 31/5377(2006.01) A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/517 (2006.01) A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/502 (2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/502

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

(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
フィンク，サラ ジョセリン

(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
エラード，ジョン マーク

(72)発明者 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
レイ，アラスデア

(72)発明者 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 スペンサー，ジョナサン アンドリュー
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 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 HH02 HH08 JJ01 JJ02
KK06 LL01 LL03 LL08 PP03 PP04 PP07 PP09 PP10 PP12 PP14
PP16 PP18
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA83 ZC20