

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7546780号

(P7546780)

(45)発行日 令和6年9月6日(2024.9.6)

(24)登録日 令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 19 (全138頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-544550(P2023-544550)

(86)(22)出願日 令和4年2月10日(2022.2.10)

(65)公表番号 特表2024-506518(P2024-506518

A)

(43)公表日 令和6年2月14日(2024.2.14)

(86)国際出願番号 PCT/CN2022/075822

(87)国際公開番号 WO2022/171166

(87)国際公開日 令和4年8月18日(2022.8.18)

審査請求日 令和5年7月24日(2023.7.24)

(31)優先権主張番号 202110188129.X

(32)優先日 令和3年2月10日(2021.2.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

早期審査対象出願

(73)特許権者 520307126

シャンハイ ブルーレイ バイオファーマ

カンパニー, リミティド

中華人民共和国, シャンハイ 2 0 1 2

1 0 プートン ニュー エリア, バイロ

ット フリー トレード ゾーン, ファー

ラーティー ロード ナンバー 8 6, ツァ

イルン ロード ナンバー 2 3 0, ビルデ

イング 2, ルーム 1 0 6

(74)代理人 110000338

弁理士法人 H A R A K E N Z O W O R

L D P A T E N T & T R A D E M A

R K

(72)発明者 馬世超

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東

最終頁に続く

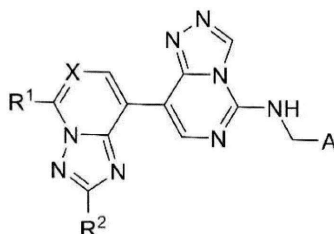
(54)【発明の名称】 アザヘテロアリアル化合物、その調製方法及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又はそれらの同位体標識化合物。

【化 1】

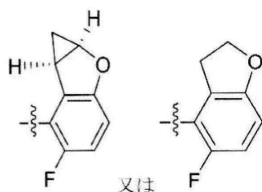


(I)

(ただし、

A は

【化 2】



であり、

X は N 又は $C R^7$ であり、

R^1 は H、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 による置換又は非置換のアミノ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{3-6} シクロアルキル、又は R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり；

10

R^2 は H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノであり；

R^3 は独立してヒドロキシル、 $-C N$ 、ハロゲン、 C_{3-6} ヘテロアリアル、ヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{1-4} アルコキシ、 R^6 による置換又は非置換のアミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり；

R^4 は独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり；

20

R^5 は独立して C_{1-4} アルキル、又は C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり；

R^6 は独立して R^{6-1} による置換又は非置換の C_{1-4} アルキルであり；

R^{6-1} は独立してヒドロキシル、又は C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノであり；

R^7 は独立して H、ヒドロキシル、 $-C N$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、又は C_{1-4} アルキルであり；

R^3 の数は 1、2、3 又は 4 であり；

R^4 の数は 1 又は 2 であり；

R^5 の数は 1、2、3 又は 4 であり；

30

R^6 の数は 1 又は 2 であり；

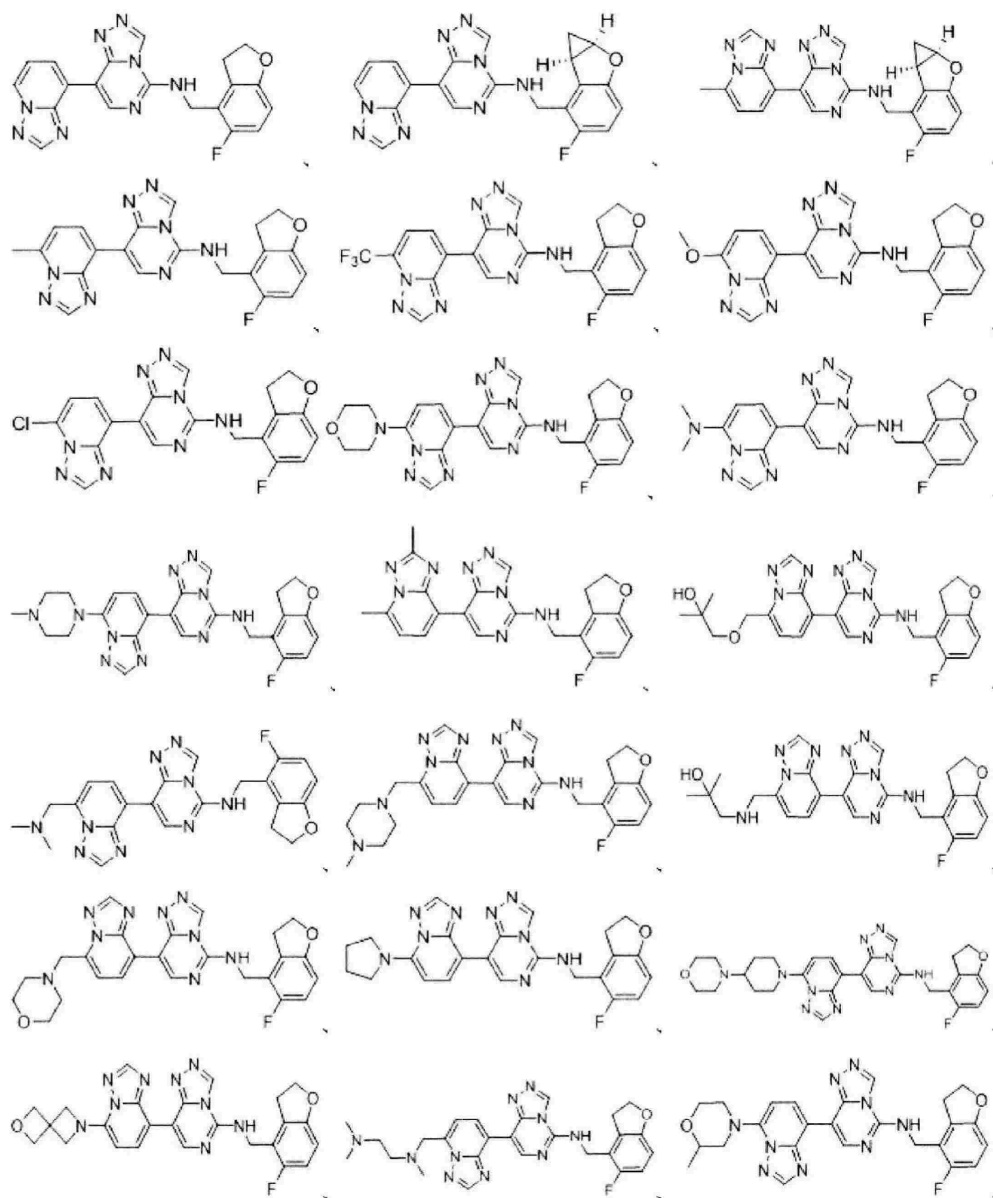
前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、及び C_{3-6} ヘテロアリアルにおけるヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、ヘテロ原子の数は 1、2、3 又は 4 個であり；

前記式 (I) で表される化合物は

40

50

【化 3】



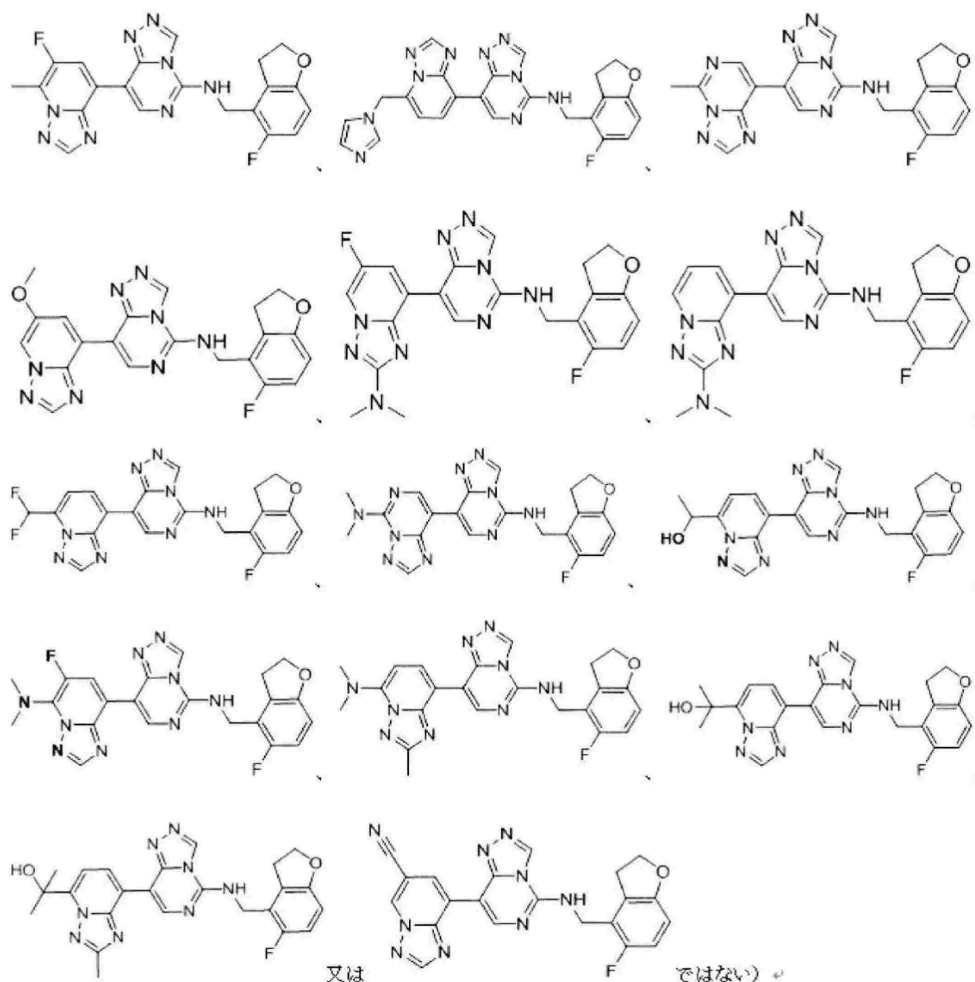
10

20

30

40

50



【請求項 2】

前記溶媒和物は水和物であり；

及び／又は、 R^1 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、 R^1 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又は *tert*-ブトキシであり；

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル又はイソペンチルであり；

及び／又は、 R^3 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、 R^3 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は *tert*-ブチルであり；

及び／又は、 R^3 が C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記 C_{1-4} ハロアルキルは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチルであり；

及び／又は、 R^3 が C_{3-6} ヘテロアリールである場合、前記 C_{3-6} ヘテロアリールはイミダゾールであり、

及び／又は、 R^3 がヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又は *tert*-ブトキシであり；

及び／又は、 R^3 がヒドロキシルにより置換された C_{1-4} アルコキシである場合、ヒドロキシルの数は 1、2 又は 3 個であり；

10

20

30

40

50

及び／又は、 R^6 が独立して R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルである場合、 R^{6-1} の数は1、2又は3個であり；

及び／又は、 R^6 が独立して R^{6-1} による置換又は非置換の C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^{6-1} が独立して C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノである場合、 C_{1-4} アルキルの数は1又は2個であり；

及び／又は、 R^{6-1} が独立して C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

10

及び／又は、 R^4 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記ハロアルキルにおけるハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記 C_{1-4} ハロアルキルにおけるアルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^1 がヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキルである場合、ヒドロキシルの数は1、2又は3個であり；

及び／又は、 R^1 がヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} アルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

20

及び／又は、 R^1 が R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルはテトラヒドロピロリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又は2-オキサ-6-アザ-スピロ[3,3]ヘプチルであり；

及び／又は、 R^5 が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^5 が独立して C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルはテトラヒドロピロリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又は2-オキサ-6-アザ-スピロ[3,3]ヘプチルであり；

30

及び／又は、 R^2 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^2 が C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり；

及び／又は、 R^2 が C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり；

及び／又は、 R^2 が C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノである場合、 C_{1-4} アルキルの数は1又は2個であり；

40

及び／又は、 R^7 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

及び／又は、 R^7 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシであり；

及び／又は、 R^7 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

【請求項3】

50

前記溶媒和物は水和物であり；

及び／又は、 R^1 がハロゲンである場合、前記ハロゲンは塩素であり；

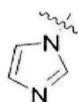
及び／又は、 R^1 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシであり；

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル又は 3 - ペンチルであり；

及び／又は、 R^3 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり；

及び／又は、 R^3 が C_{3-6} ヘテロアリールである場合、前記 C_{3-6} ヘテロアリールは【化 4】

10



であり；

及び／又は、 R^3 がヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはイソブトキシであり；

及び／又は、 R^6 が独立して R^{6-1} による置換又は非置換の C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^{6-1} が独立して C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

20

及び／又は、 R^4 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記ハロアルキルにおけるハロゲンはフッ素であり；

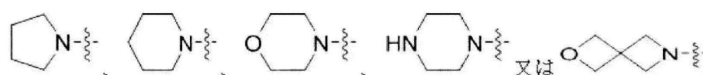
及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記 C_{1-4} ハロアルキルにおけるアルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^1 がヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} アルキルはシクロプロピル又はシクロブチルであり；

及び／又は、 R^1 が R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルは

30

【化 5】



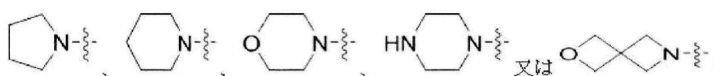
であり；

及び／又は、 R^5 が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^5 が独立して C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルは

40

【化 6】



であり、

及び／又は、 R^2 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^2 が C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであり；

及び／又は、 R^7 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり；

50

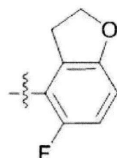
及び／又は、 R^7 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシであり；

及び／又は、 R^7 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルであることを特徴とする、請求項2に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

【請求項4】

Aは

【化7】



10

であり；

及び／又は、 R^1 はH、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 により置換されたアミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキル、又は R^5 により置換された C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、

及び／又は、 R^2 はH、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノであり、

20

及び／又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキルである場合、 R^3 はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{3-6} ヘテロアリール、ヒドロキシルにより置換された C_{1-4} アルコキシ、 R^6 により置換されたアミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル又は C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、

及び／又は、 R^1 が R^4 により置換されたアミノである場合、 R^4 は C_{1-4} アルキルであり；

及び／又は、 R^1 が R^5 により置換された C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、 R^5 はメチル又は

【化8】

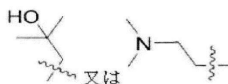


30

であり；

及び／又は、 R^3 が R^6 により置換されたアミノである場合、 R^6 はメチル、

【化9】



であり；

及び／又は、 R^6 が R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルである場合、 R^{6-1} はヒドロキシル又は C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノであり；

40

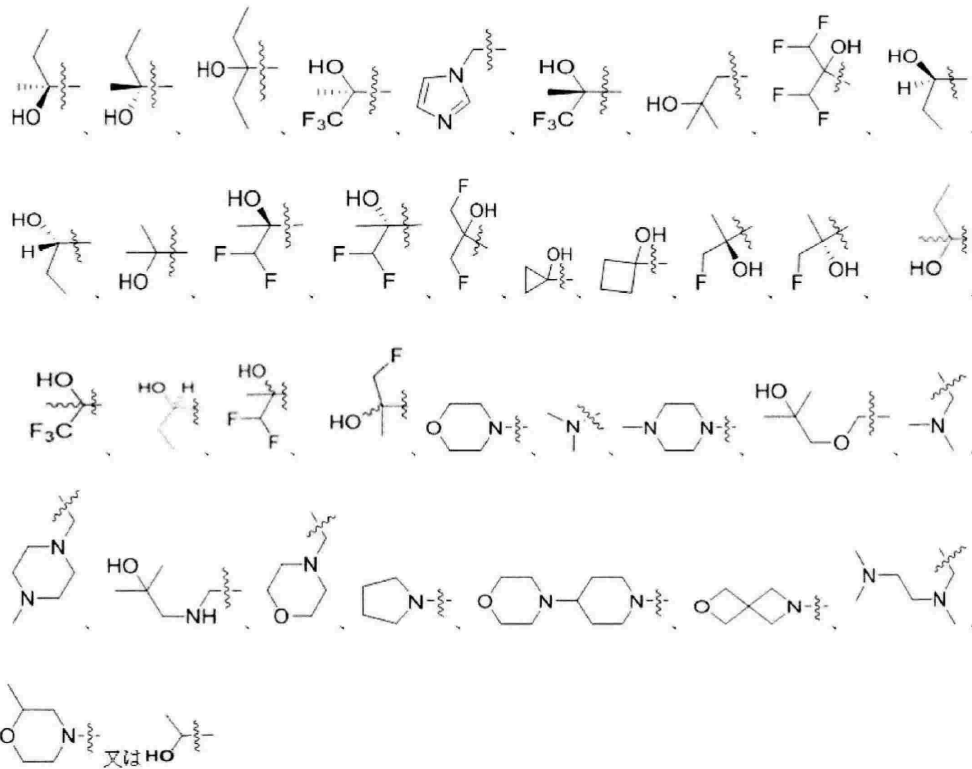
及び／又は、 R^7 はH、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

【請求項5】

R^1 はH、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、

50

【化 1 0】



10

20

であり、

及び / 又は、 R^2 は H、メチル又は

【化 1 1】

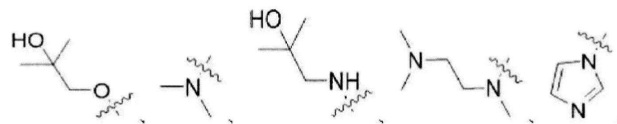


であり、

及び / 又は、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキルである場合、 R^3 はヒドロキシル、フッ素、

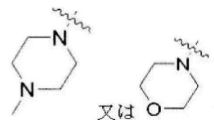
30

【化 1 2】



メチル、エチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、

【化 1 3】



40

であり、

及び / 又は、 R^1 が R^4 により置換されたアミノである場合、 R^4 はメチルであり；

及び / 又は、 R^6 が R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルである場合、 R^{6-1} はヒドロキシル又は

【化 1 4】



50

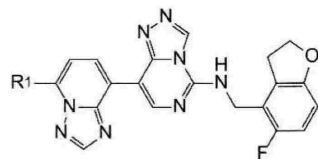
であり；

及び／又は、 R^7 は H、フッ素、メトキシ又はメチルである、請求項 4 に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

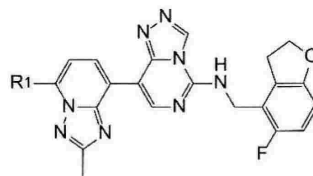
【請求項 6】

前記化合物が下記の化合物から選択され、

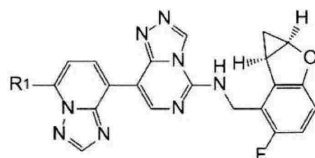
【化 1 5】



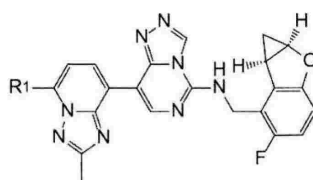
(I-1)



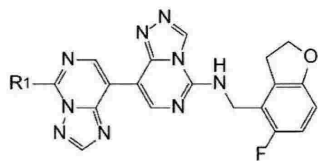
(I-2)



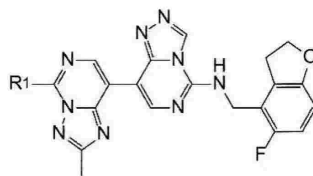
(I-3)



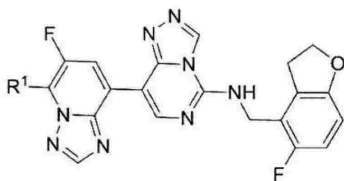
(I-4)



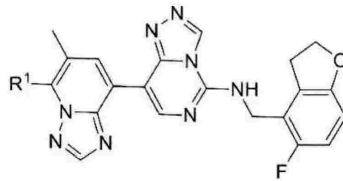
(I-5)



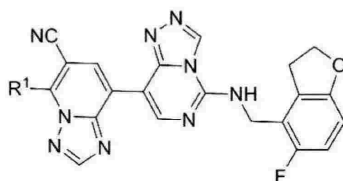
(I-6)



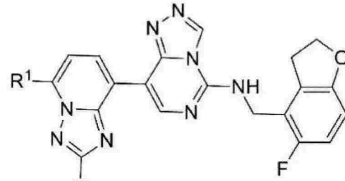
(I-7)



(I-8)



(I-9)



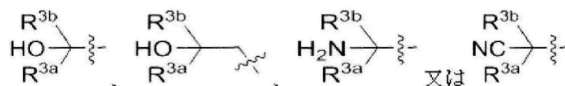
(I-10)

前記化合物において、 R^1 の定義は請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の通りであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

【請求項 7】

R^1 は下記の任意の構造式であり、

【化 1 6】



10

20

30

40

50

であり、

R^{3a} 、 R^{3b} は独立してH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり； R^{3a} 及び R^{3b} は同時にメチルではなく； R^{3a} がメチルである場合、 R^{3b} はHではなく； R^{3a} がHである場合、 R^{3b} はメチルではなく；

又は、 R^{3a} 、 R^{3b} は連結された原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} ヘテロシクロアルキルを形成し；

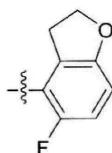
前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルにおけるヘテロ原子はN、O及びSから選択され、ヘテロ原子の数は1、2、3又は4個であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

10

【請求項8】

Aは

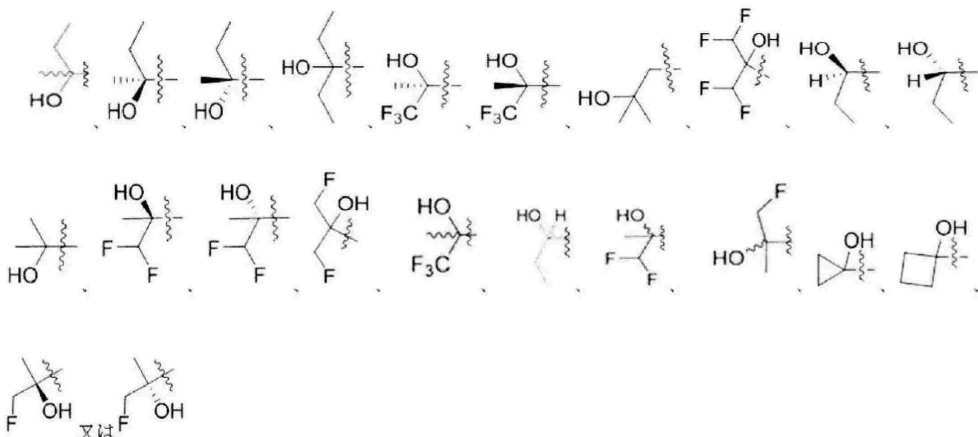
【化17】



であり；

R^1 は

【化18】



20

30

であり；

R^2 はH又はメチルであり；

R^3 はヒドロキシル、フッ素、メチル、エチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり；

R^7 はH、メチル又はフッ素であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

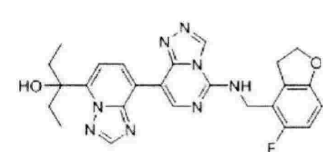
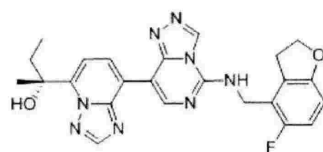
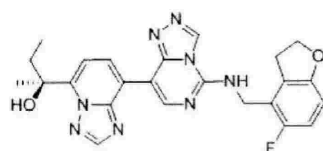
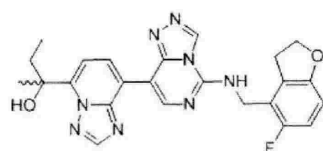
【請求項9】

40

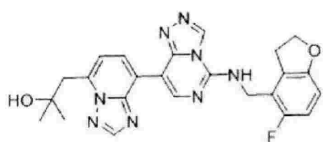
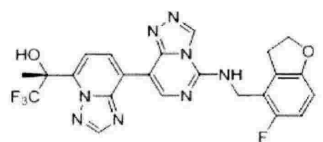
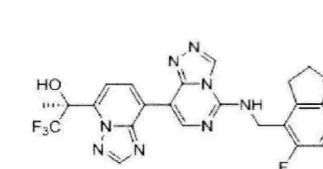
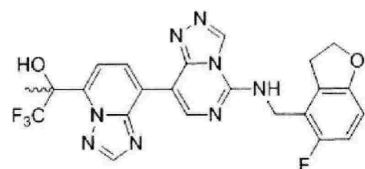
前記化合物は下記のいずれか一つの化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

50

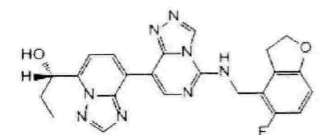
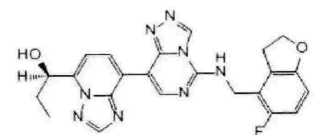
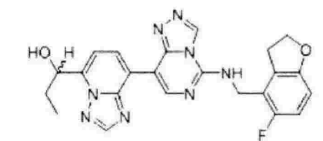
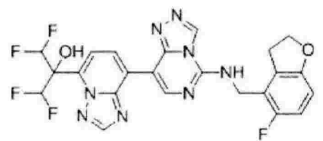
【化 19】



10



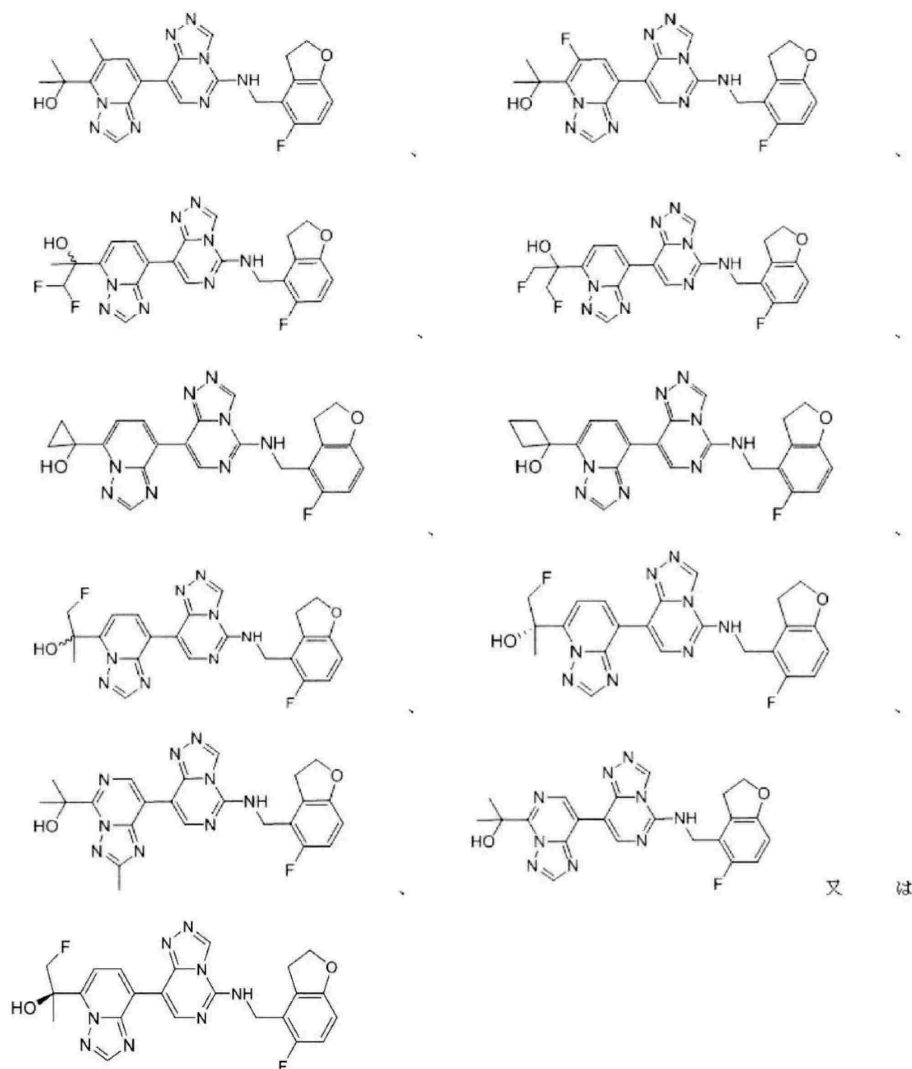
20



30

40

50



10

20

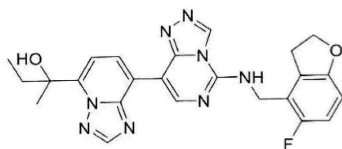
30

【請求項 10】

前記化合物は下記のいずれか一つの化合物：

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：3.0 mm、充填粒子径：10 μm、移動相 A：0.1%のNH₃H₂Oを含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：5%移動相 B → 40%移動相 B に勾配溶出、流速：4 mL/min の条件下で保持時間が 3.134 分である

【化 20】

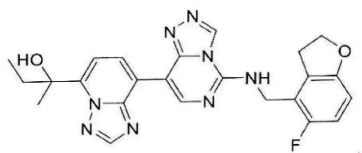


40

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：3.0 mm、充填粒子径：10 μm、移動相 A：0.1%のNH₃H₂Oを含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：5%移動相 B → 40%移動相 B に勾配溶出、流速：4 mL/min の条件下で保持時間が 3.547 分である

50

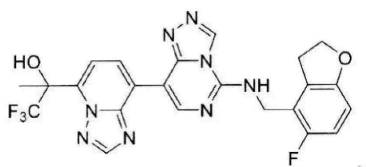
【化 2 1】



カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：45%に勾配溶出、流速：2.8 mL/minの条件下で保持時間が4.974分である

10

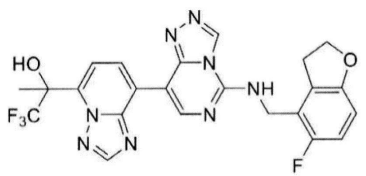
【化 2 2】



カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：45%に勾配溶出、流速：2.8 mL/minの条件下で保持時間が5.440分である

20

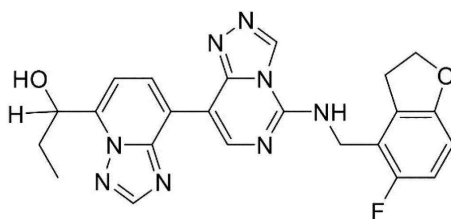
【化 2 3】



カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：5%移動相 B $\rightarrow$ 40%移動相 Bに勾配溶出、流速：4 mL/minの条件下で保持時間が2.782分である

30

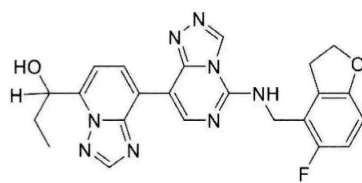
【化 2 4】



カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：5%移動相 B $\rightarrow$ 40%移動相 Bに勾配溶出、流速：4 mL/minの条件下で保持時間が2.907分である

40

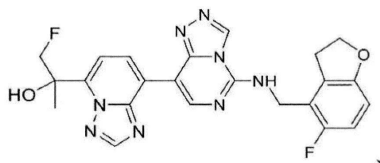
【化 2 5】



50

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相A：0.1%のNH₃H₂Oを含むIPA、移動相B：イソプロパノール、勾配：45%移動相Bに勾配溶出、流速：4 mL/minの条件下で保持時間が0.971分である

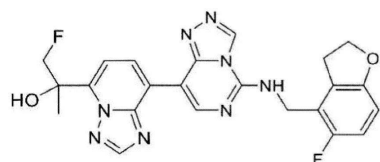
【化26】



10

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相A：0.1%のNH₃H₂Oを含むIPA、移動相B：イソプロパノール、勾配：45%移動相Bに勾配溶出、流速：4 mL/minの条件下で保持時間が1.134分である

【化27】



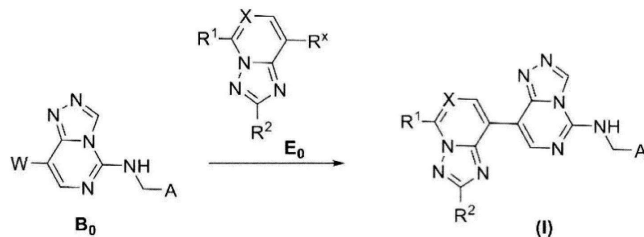
20

であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物。

【請求項11】

ハロゲン化中間体B₀と中間体E₀とをカップリング反応させて、式(I)で示される化合物を得るステップを含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の調製方法。

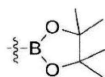
【化28】



30

(ここで、Wはハロゲンを表し、R^xは-B(OH)₂又は

【化29】



であり；A、R¹、R²、Xの定義は請求項1に記載された通りである)

【請求項12】

40

医薬の調製における請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物の使用であって、

前記医薬は癌を治療する医薬である、使用。

【請求項13】

前記化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物は単独で使用されていてもよく、他の医薬と併用されていてもよく、

前記他の医薬は、抗癌剤、腫瘍免疫剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤又は細胞保護剤である、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

前記癌がリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性横紋筋様腫、肝癌、前

50

立腺癌、乳癌、神経芽腫、神経膠腫、膠芽腫、及び星細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫から選択される、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記リンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫又は非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、及び薬学的許容される補助剤を含む、医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは、請求項 1 6 に記載の医薬組成物を含む医薬製剤。

【請求項 1 8】

前記医薬製剤は、錠剤、カプセル、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ、乳液又は溶液である、請求項 1 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 9】

前記医薬製剤の投与方法は、経口投与、舌下投与、皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、胸骨内注射、鼻腔内投与、局所表面投与、又は直腸投与である、請求項 1 7 に記載の医薬製剤。

20

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本出願は出願日が 2 0 2 1 年 2 月 1 0 日である中国特許出願 2 0 2 1 1 0 1 8 8 1 2 9 X の優先権を主張する。本出願は前記中国特許出願の全文を引用する。

【0 0 0 2】

〔技術分野〕

本発明はアザヘテロアリール化合物、その調製方法及び使用に関する。

【0 0 0 3】

30

〔背景技術〕

P c G (P o l y c o m b G r o u p) タンパク質は、一種の重要なクロマチン修飾酵素である。それはクロマチンを修飾することで遺伝子の転写を調節し、それによって幹細胞の成長、分化及び長期的な細胞記憶に重要な役割を果たす。哺乳類の細胞において、P c G タンパク質は主に 2 種類の転写抑制複合体に分けられ、それぞれ P R C 1 (P o l y c o m b R e p r e s s i v e C o m p l e x 1) と P R C 2 (P o l y c o m b R e p r e s s i v e C o m p l e x 2) である。その中で、P R C 2 は、クロマチン中のヒストン H 3 の 2 7 番目のリシン残基 (H 3 K 2 7) をメチル化修飾により、関連遺伝子の発現を阻害する。P R C 2 タンパク質複合体は、主に E Z H 2 (E n h a n c e r o f Z e s t e H o m o l o g 2) (又は非常に類似した相同タンパク質 E Z H 1) 、E E D (胚性外胚葉発生、E m b r y o n i c e c t o d e r m D e v e l o p m e n t) 、及び S U Z 1 2 (S u p p r e s s o r o f Z e s t e 1 2) などのコアタンパク質から構成される。その中で、E Z H 2 は酵素活性を有し、基質 S A M (S - a d e n o s y l - L - m e t h i o n i n e) のメチル基を S E T (S u (v a r) 、E (Z) 、及び T r i t h o r a x) タンパク質ドメインを介して H 3 K 2 7 に転移し、それによって H 3 K 2 7 の 1 ~ 3 メチル化修飾を達成する。E Z H 2 の酵素活性は、W D 4 0 繰り返し構造タンパク質ファミリーに属する E E D タンパク質など、P R C 2 の他の成分にも依存する。トリメチル化 H 3 K 2 7 M e 3 への E E D の結合作用は、一方面では E Z H 2 の酵素触媒機能を大幅に促進でき、もう一方面では、修飾が必要なクロマチン上に P R C 2 複合体を配置することもできる。E Z H 2 の過剰発現又は機能獲得型突然変異など

40

50

の P R C 2 の異常な機能は、肺癌、乳癌、直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、肉腫、リンパ腫などの多くの臨床腫瘍性疾患と関連している。P R C 2 は、E Z H 2 が関与するリンパ球の活性化の調節など、さまざまな細胞性免疫機能にも関連しており、解糖系と連携して腫瘍細胞に対する T 細胞の応答を促進することもできる。従って、P R C 2 の小分子阻害剤の開発には、重要で幅広い医薬品開発の価値がある。

【 0 0 0 4 】

P R C 2 阻害剤に関する研究開発は、主に E Z H 2 阻害剤の開発と E E D 阻害剤の開発の二つの戦略がある。現在臨床試験中の E Z H 2 阻害剤には、E P Z - 6 4 3 8 (E p i z y m e、臨床第 I I 相)、G S K 2 8 1 6 1 2 6 (G S K、臨床第 I 相)、及び C P I - 1 2 0 5 (C o n s t e l l a t i o n、臨床第 I 相) などがある。複数の E Z H 2 阻害剤が臨床研究段階に入っているが、これらの阻害剤はいずれも、共通の 2 - ピリドン系ファーマコフォアを含んでいる。また、既存の E Z H 2 阻害剤による臨床治療では、二次突然変異が現れ始めている。E E D 阻害剤は、E Z H 2 の酵素機能に対してアロステリックな阻害効果があり、E Z H 2 と同じ又は類似の生物学的機能を達成することができる。また、一方面では、E E D 阻害剤は E Z H 2 の薬剤耐性の問題を十分に克服することができ、もう一方面では、E E D 阻害剤を E Z H 2 阻害剤と併用することで、より優れた相乗効果を得ることができ、従って、新規な E E D 阻害剤を開発することは非常に重要である。

10

【 0 0 0 5 】

〔 発明の概要 〕

本発明が解決しようとする技術的課題は、先行技術における E E D 阻害剤の構造が単一な問題である。そのために、本発明はアザヘテロアリール化合物、その調製方法及び使用を提供する。本発明のアザヘテロアリール化合物は腫瘍細胞に対して優れた阻害活性を示し、医薬品開発の幅広い見通しを持っている。

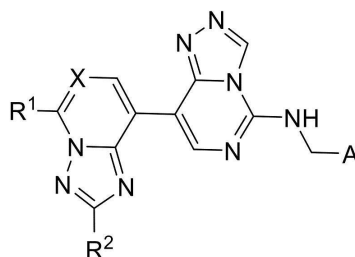
20

【 0 0 0 6 】

本発明は式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物を提供する。

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



30

(I)

【 0 0 0 8 】

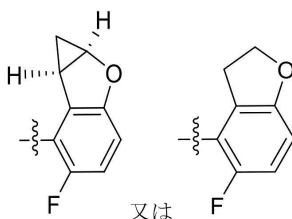
ただし、

A は

40

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



【 0 0 1 0 】

50

であり、

XはN又はC_{R⁷}であり、

R¹はH、ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ、R³による置換又は非置換のC₁₋₆アルキル、R⁴による置換又は非置換のアミノ、R³による置換又は非置換のC₁₋₄ハロアルキル、ヒドロキシルによる置換又は非置換のC₃₋₆シクロアルキル、又はR⁵による置換又は非置換のC₃₋₆ヘテロシクロアルキルであり、

R²はH、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₁₋₄アルキルによる置換又は非置換のアミノであり、

R³は独立してヒドロキシル、カルボニル、-CN、ハロゲン、C₃₋₆ヘテロアリール、ヒドロキシルによる置換又は非置換のC₁₋₄アルコキシ、R⁶による置換又は非置換のアミノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₁₋₄アルキルによる置換又は非置換のC₃₋₆ヘテロシクロアルキルであり、

10

R⁴は独立してカルボニル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₃₋₆ヘテロシクロアルキルであり；

R⁵は独立してC₁₋₄アルキル又はC₃₋₆ヘテロシクロアルキルであり；R⁶は独立してR⁶⁻¹による置換又は非置換のC₁₋₄アルキルであり、

R⁶⁻¹は独立してヒドロキシル又はC₁₋₄アルキルによる置換又は非置換のアミノであり、

R⁷は独立してH、ヒドロキシル、-CN、ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ、又はC₁₋₄アルキルであり、

20

R³の数は1、2、3又は4であり、

R⁴の数は1又は2であり、

R⁵の数は1、2、3又は4であり、

R⁶の数は1又は2であり、

前記C₃₋₆ヘテロシクロアルキル及びC₃₋₆ヘテロアリールにおけるヘテロ原子はN、O及びSから選択され、ヘテロ原子の数は1、2、3又は4個であり、

前記式(I)で表される化合物は、

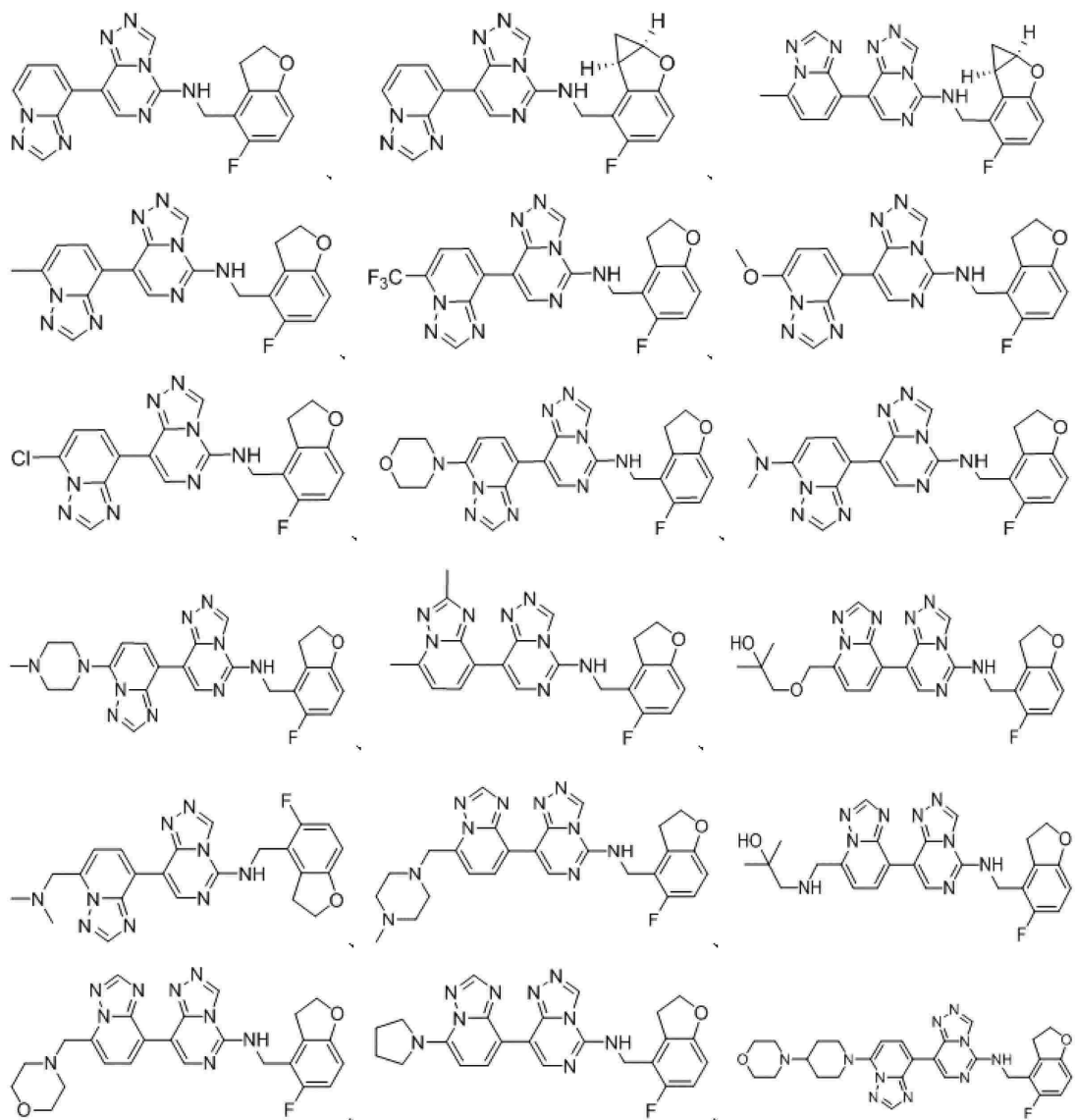
【0011】

30

40

50

【化 3】



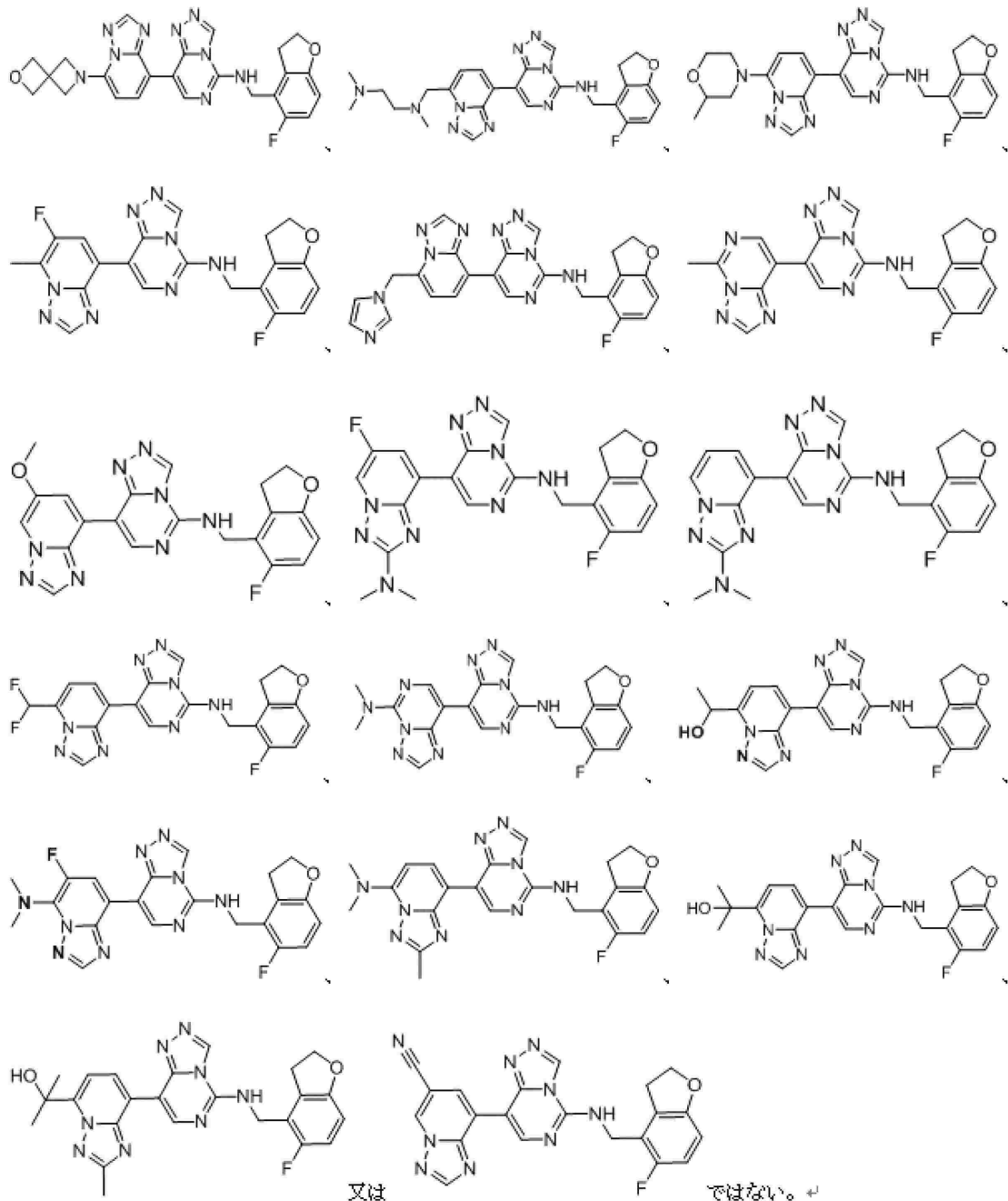
10

20

30

40

50



【 0 0 1 2 】

本発明の幾つかの実施の態様において、前記式（Ⅰ）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物における幾つかの基の定義は下記の定義の通りであり、言及されていない基は、本出願の任意の実施の態様に記載されている通りである（「本発明の幾つかの実施の態様において」と呼ばれる）。

【 0 0 1 3 】

R^1 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、好ましくは、塩素である。

【 0 0 1 4 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又は *tert*-ブトキシであり、好ましくは、メトキシである。

【 0 0 1 5 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_1

10

20

30

40

50

- 6 アルキルである場合、前記 C₁ - 6 アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル又はイソペンチルであり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル又は3-ペンチルである。

【0016】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R³がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、好ましくは、フッ素である。

【0017】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R³がC₃ - 6 ヘテロアリアルである場合、前記 C₃ - 6 ヘテロアリアルはイミダゾールであり、好ましくは、

10

【0018】

【化4】



【0019】

である。

【0020】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R³がヒドロキシルによる置換又は非置換のC₁ - 4 アルコキシである場合、前記 C₁ - 4 アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシであり、好ましくは、イソブトキシであり、ヒドロキシルの数は、好ましくは、1、2又は3個である。

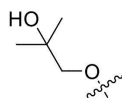
20

【0021】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R³がヒドロキシルにより置換されたC₁ - 4 アルコキシである場合、前記ヒドロキシルにより置換されたC₁ - 4 アルコキシは

【0022】

【化5】



30

【0023】

である。

【0024】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、前記 C₁ - 4 アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルである。

【0025】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R³がC₁ - 4 ハロアルキルである場合、前記 C₁ - 4 ハロアルキルはトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチルである。

【0026】

40

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R⁶が独立してR⁶⁻¹により置換されたC₁ - 4 アルキルである場合、前記 R⁶⁻¹の数は1、2又は3個である。

【0027】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R⁶が独立してR⁶⁻¹による置換又は非置換のC₁ - 4 アルキルである場合、前記 C₁ - 4 アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はtert-ブチルであり、好ましくは、エチル又はイソブチルである。

【0028】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、R⁶⁻¹が独立してC₁ - 4 アルキルにより置換されたアミノである場合、前記 C₁ - 4 アルキルの数は1又は2個であり、前記 C

50

$1-4$ アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は *tert*-ブチルであり、より好ましくは、メチルである。

【0029】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^{6-1} が独立して C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノは

【0030】

【化6】



10

【0031】

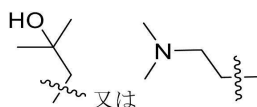
である。

【0032】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^6 が独立して R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルである場合、前記 R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルは

【0033】

【化7】



20

【0034】

である。

【0035】

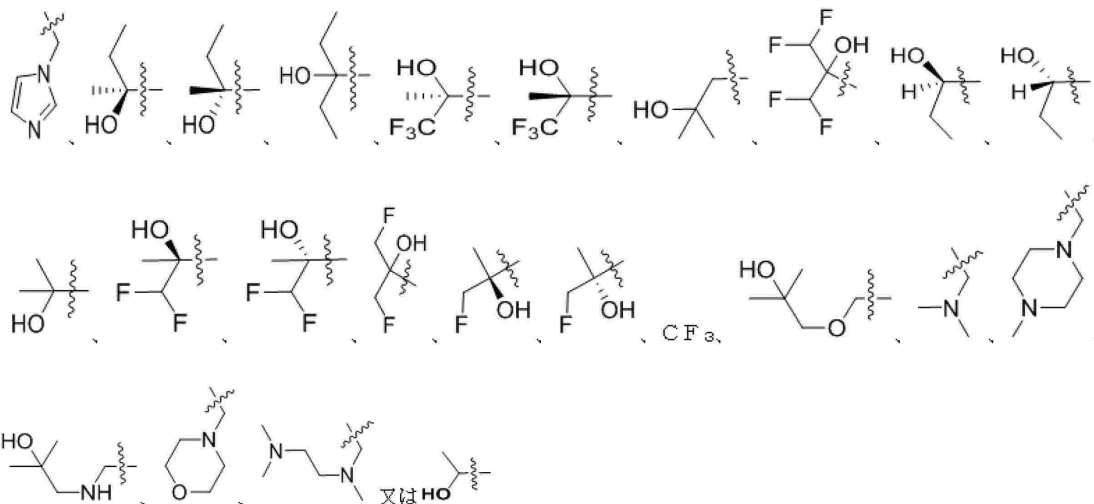
本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチルである。

【0036】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^3 により置換された C_{1-4} アルキルである場合、前記 R^3 により置換された C_{1-4} アルキルは、

【0037】

【化8】



40

【0038】

である。

【0039】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^4 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は

50

t e r t - ブチルであり、好ましくは、メチルである。

【 0 0 4 0 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^4 により置換されたアミノである場合、前記 R^4 により置換されたアミノは

【 0 0 4 1 】

【 化 9 】



【 0 0 4 2 】

である。

【 0 0 4 3 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-4} ハロアルキルである場合、前記ハロのハロゲンは、好ましくは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、より好ましくは、フッ素であり、前記 C_{1-4} ハロアルキルにおけるアルキルは、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は t e r t - ブチルであり、更に好ましくは、メチルであり、前記 C_{1-4} ハロアルキルは、好ましくは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである。

【 0 0 4 4 】

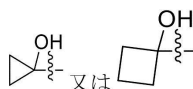
本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 がヒドロキシルによる置換又は非置換の C_{3-6} シクロアルキルである場合、ヒドロキシルの数は、好ましくは、1、2又は3個であり、前記 C_{3-6} アルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくは、シクロプロピル又はシクロブチルである。

【 0 0 4 5 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 がヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記ヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキルは

【 0 0 4 6 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 7 】

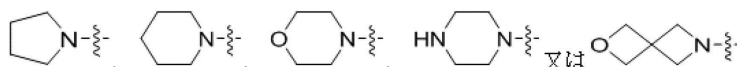
である。

【 0 0 4 8 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルはテトラヒドロピリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又は 2 - オキサ - 6 - アザヘテロ - スピロ [3 , 3] ヘブチルであり、好ましくは、

【 0 0 4 9 】

【 化 1 1 】



【 0 0 5 0 】

である。

【 0 0 5 1 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^5 が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ

10

20

30

40

50

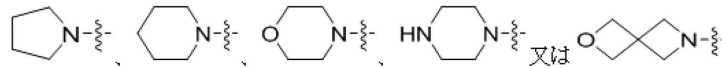
チル又は *tert*-ブチルであり、好ましくは、メチルである。

【0052】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^5 が独立して C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルはテトラヒドロピロリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又は2-オキサ-6-アザヘテロスピロ[3,3]ヘプチルあり、好ましくは、

【0053】

【化12】



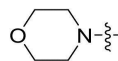
10

【0054】

であり、より好ましくは、

【0055】

【化13】



【0056】

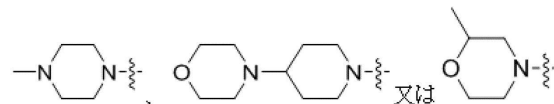
である。

【0057】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^5 により置換された C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 R^5 により置換された C_{3-6} ヘテロシクロアルキルは、

【0058】

【化14】



30

【0059】

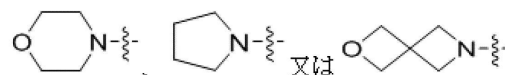
である。

【0060】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルは、

【0061】

【化15】



40

【0062】

である。

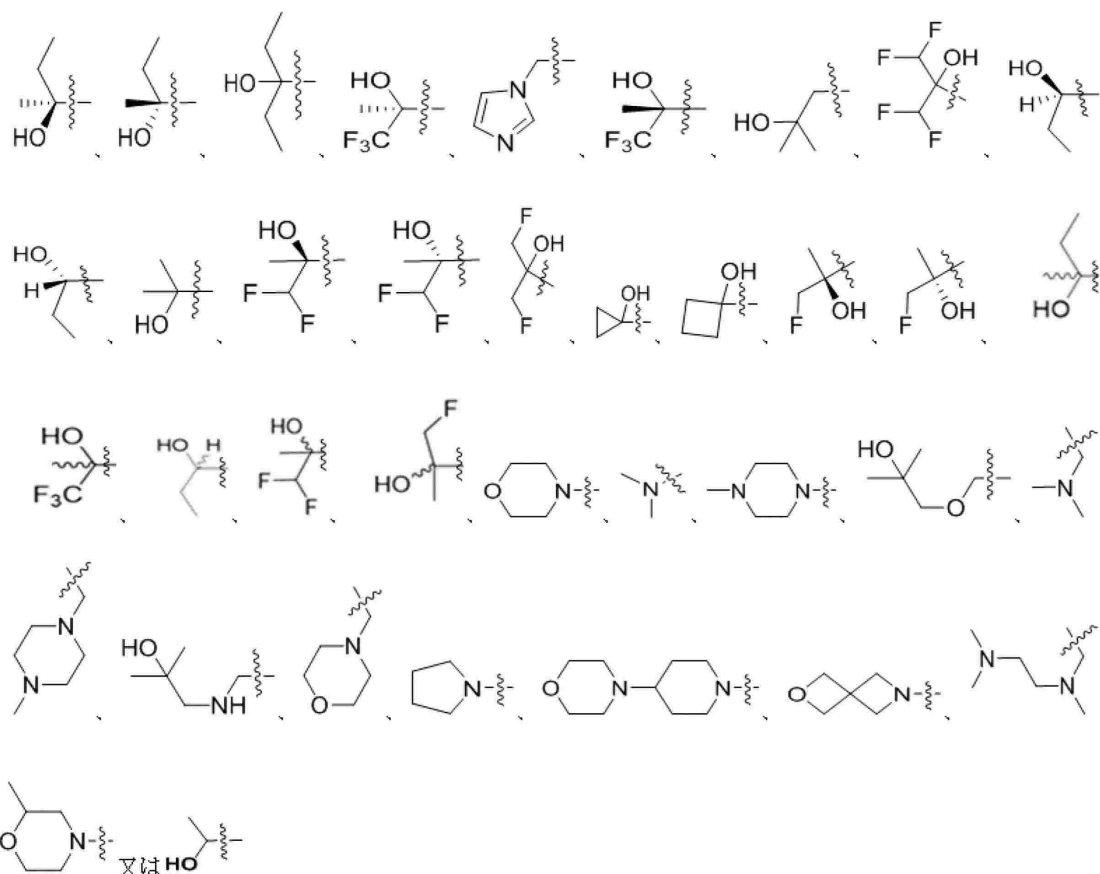
【0063】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 はH、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、

【0064】

50

【化 1 6】



10

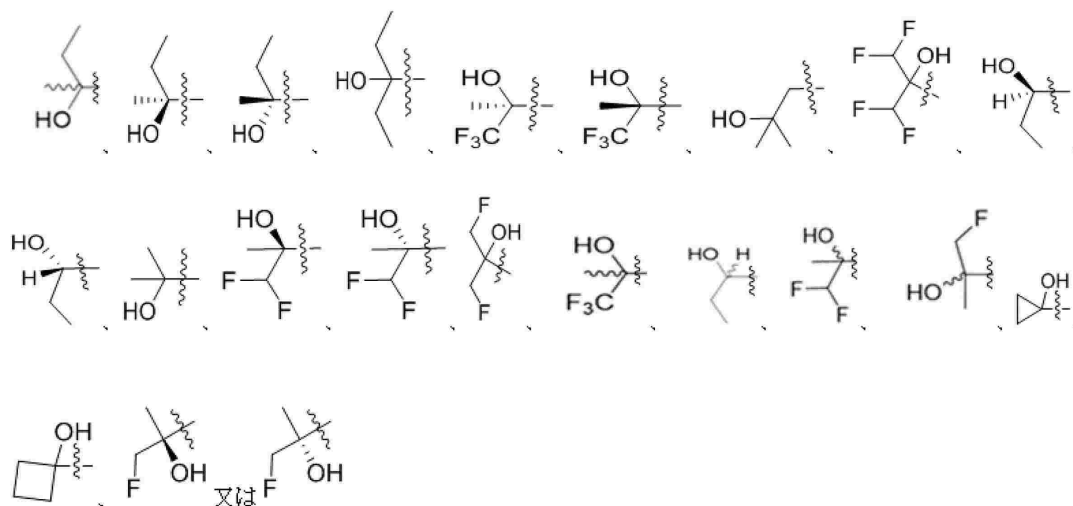
20

【 0 0 6 5】

であり；より好ましくは、 R^1 は

【 0 0 6 6】

【化 1 7】



30

40

【 0 0 6 7】

である。

【 0 0 6 8】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^2 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は *tert*-ブチルであり、好ましくは、メチルである。

【 0 0 6 9】

50

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^2 が C_{3-6} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0070】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^2 が C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換のアミノである場合、前記 C_{1-4} アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は $tert$ -ブチルであり、より好ましくは、メチルであり、 C_{1-4} アルキルの数は、好ましくは、1又は2個であり、 C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノは、好ましくは、

【0071】

【化18】



【0072】

である。

【0073】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^7 がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、好ましくは、フッ素である。

【0074】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^7 が C_{1-4} アルコキシである場合、前記 C_{1-4} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又は $tert$ -ブトキシであり、より好ましくは、メトキシである。

【0075】

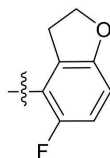
本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^7 が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又は $tert$ -ブチルであり、好ましくは、メチルである。

【0076】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、Aは

【0077】

【化19】



【0078】

である。

【0079】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 は、好ましくは、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 により置換されたアミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキル、又は R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、より好ましくは、H、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 により置換されたアミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキル、又は R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、更に好ましくは、H、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、

【0080】

10

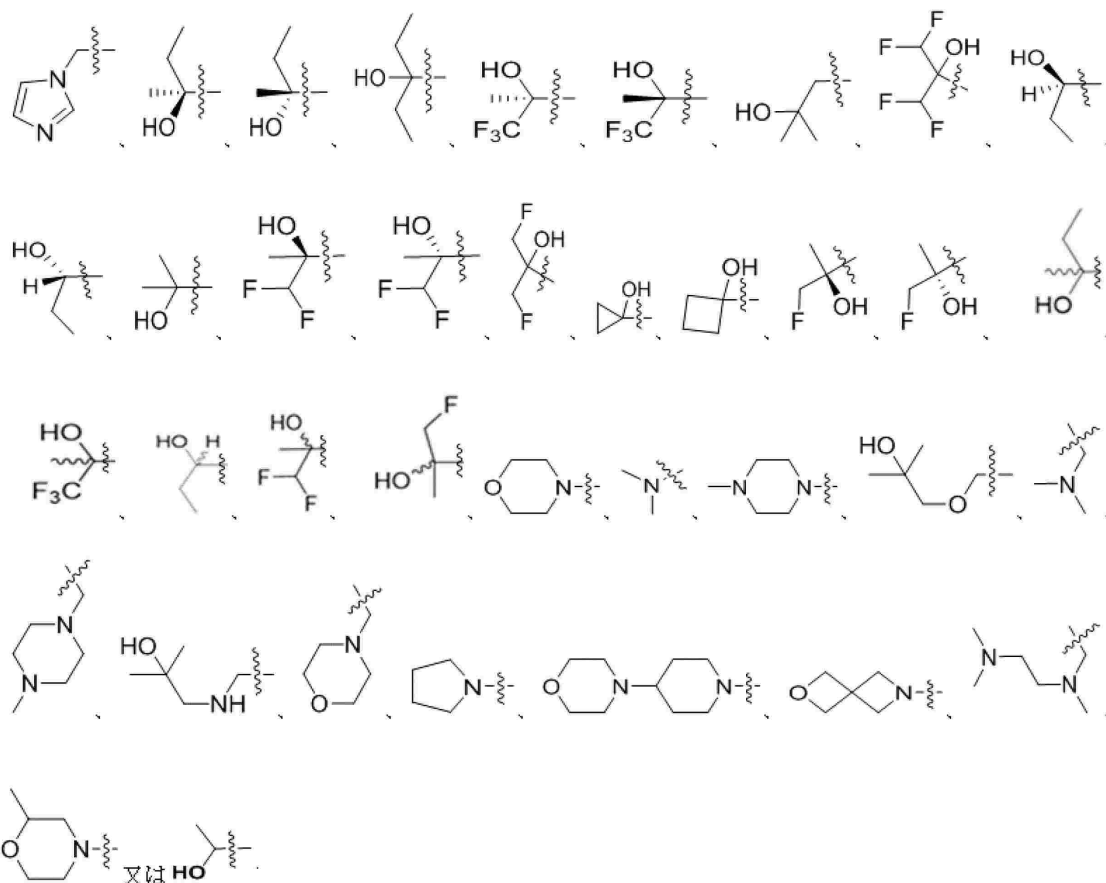
20

30

40

50

【化 2 0】



10

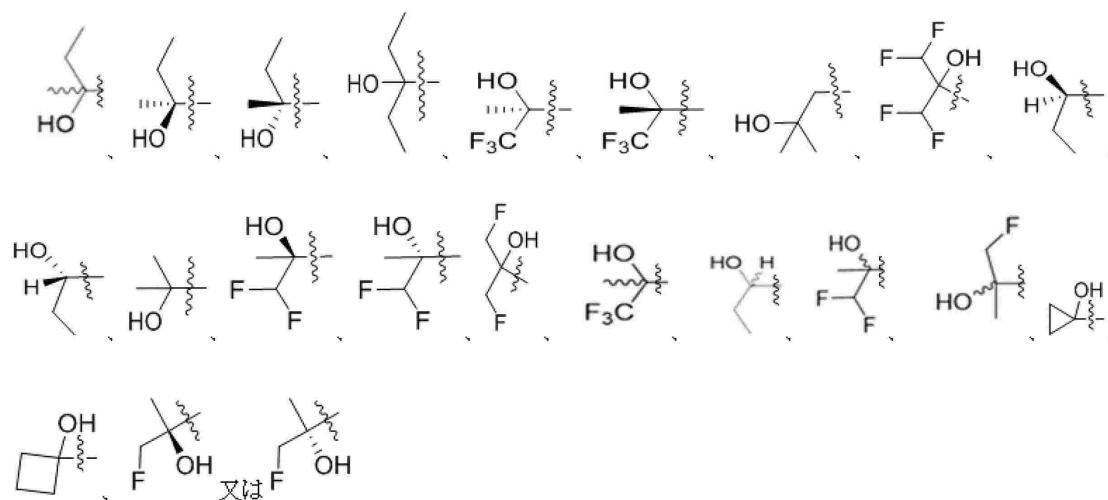
20

【0081】

であり；好ましくは、 R^1 は R^3 により置換された C_{1-6} アルキル又はヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくは、

【0082】

【化 2 1】



30

40

【0083】

である。

【0084】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^2 は、好ましくは、 H 、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノであり、より好ましくは、 H 、メチル又は

50

【 0 0 8 5 】

【 化 2 2 】



【 0 0 8 6 】

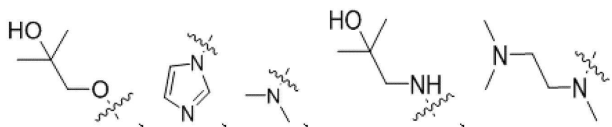
であり；好ましくは、 R^2 はH又は C_{1-4} アルキルであり、好ましくは、H又はメチルである。

【 0 0 8 7 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキルである場合、 R^3 は、好ましくは、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_{3-6} ヘテロアリール、ヒドロキシルにより置換された C_{1-4} アルコキシ、 R^6 により置換されたアミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル又は C_{1-4} アルキルによる置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、より好ましくは、ヒドロキシル、フッ素、

【 0 0 8 8 】

【 化 2 3 】

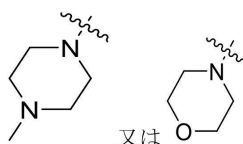


【 0 0 8 9 】

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、

【 0 0 9 0 】

【 化 2 4 】



【 0 0 9 1 】

であり；好ましくは、 R^3 はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、好ましくは、ヒドロキシル、フッ素、メチル、エチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルである。

【 0 0 9 2 】

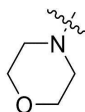
本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^4 により置換されたアミノである場合、 R^4 は、好ましくは、 C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、メチルである。

【 0 0 9 3 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^1 が R^5 により置換された C_{3-6} ヘテロシクロアルキルである場合、 R^5 は、好ましくは、メチル又は

【 0 0 9 4 】

【 化 2 5 】



【 0 0 9 5 】

である。

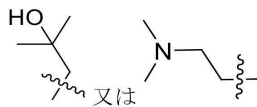
【 0 0 9 6 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^3 が R^6 により置換されたアミノで

ある場合、 R^6 は、好ましくは、メチル、

【 0 0 9 7 】

【 化 2 6 】



【 0 0 9 8 】

である。

【 0 0 9 9 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^6 が R^{6-1} により置換された C_{1-4} アルキルである場合、 R^{6-1} は、好ましくは、ヒドロキシル又は C_{1-4} アルキルにより置換されたアミノであり、より好ましくは、ヒドロキシル又は

【 0 1 0 0 】

【 化 2 7 】



【 0 1 0 1 】

である。

【 0 1 0 2 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^7 は、好ましくは、H、-CN、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルであり、更に好ましくは、H、フッ素、メトキシ又はメチルであり；好ましくは、 R^7 はH、ハロゲン又は C_{1-4} アルキルであり、好ましくは、H、メチル又はフッ素である。

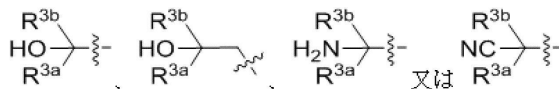
【 0 1 0 3 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、

R^1 は下記のいずれか一つの構造であり：

【 0 1 0 4 】

【 化 2 8 】

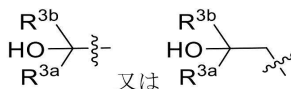


【 0 1 0 5 】

であり；好ましくは、

【 0 1 0 6 】

【 化 2 9 】



【 0 1 0 7 】

であり；

R^{3a} 、 R^{3b} は独立してH、 C_{1-4} アルキル（好ましくは、メチル又は C_{2-4} アルキル）、 C_{1-4} ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチル）、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、H、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり； R^{3a} 及び R^{3b} は同時にメチルではなく； R^{3a} がメチルである場合、 R^{3b} はHではなく； R^{3a} がHである場合、 R^{3b} はメチルではなく；

又は、 R^{3a} 、 R^{3b} は連結された原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シク

10

20

30

40

50

ロブピル又はシクロブチル)、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルを形成し、好ましくは、 C_{3-6} シクロアルキルであり；

前記 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルにおけるヘテロ原子はN、O及びSから選択され、ヘテロ原子数は1、2、3又は4個である。

【0108】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^2 はHである。

【0109】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、 R^7 はH、ハロゲン（例えば、フッ素）又は C_{1-6} アルキル（例えば、メチル）である。

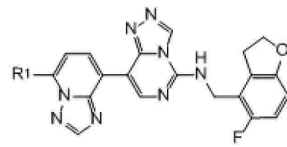
【0110】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、

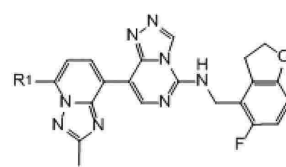
前記式(I)で表される化合物は下記の化合物から選択され、

【0111】

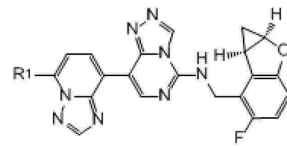
【化30】



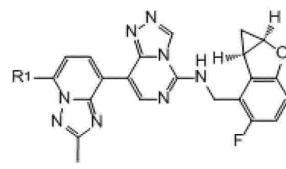
(I-1)



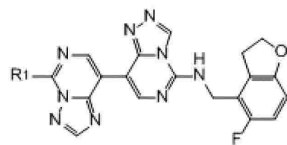
(I-2)



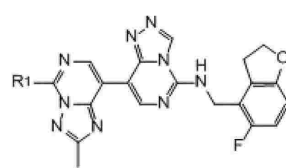
(I-3)



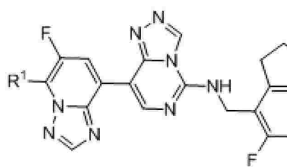
(I-4)



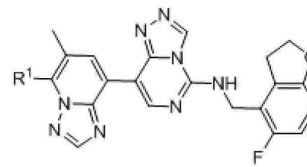
(I-5)



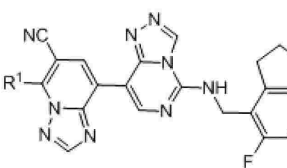
(I-6)



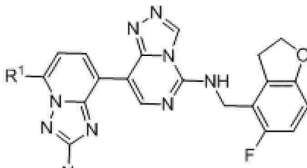
(I-7)



(I-8)



(I-9)



(I-10)

【0112】

好ましくは、

【0113】

10

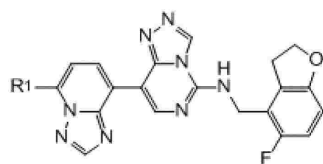
20

30

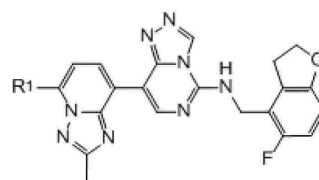
40

50

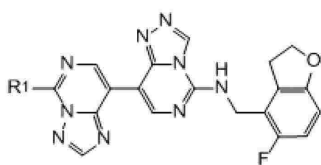
【化 3 1】



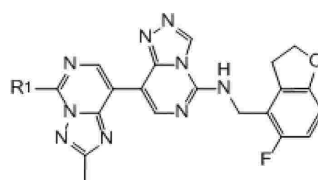
(I-1)



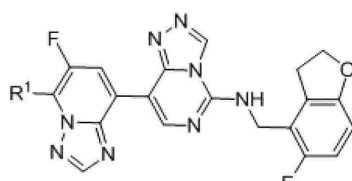
(I-2)



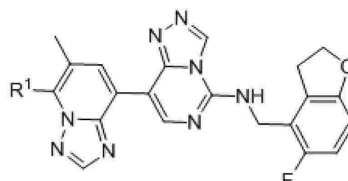
(I-5)



(I-6)



(I-7)



(I-8)

【 0 1 1 4 】

である。

【 0 1 1 5 】

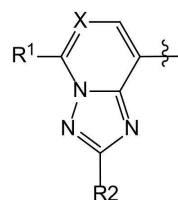
前記化合物において、 R^1 の定義は前述の通りである。

【 0 1 1 6 】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、基

【 0 1 1 7 】

【化 3 2】



【 0 1 1 8 】

は、好ましくは、

【 0 1 1 9 】

10

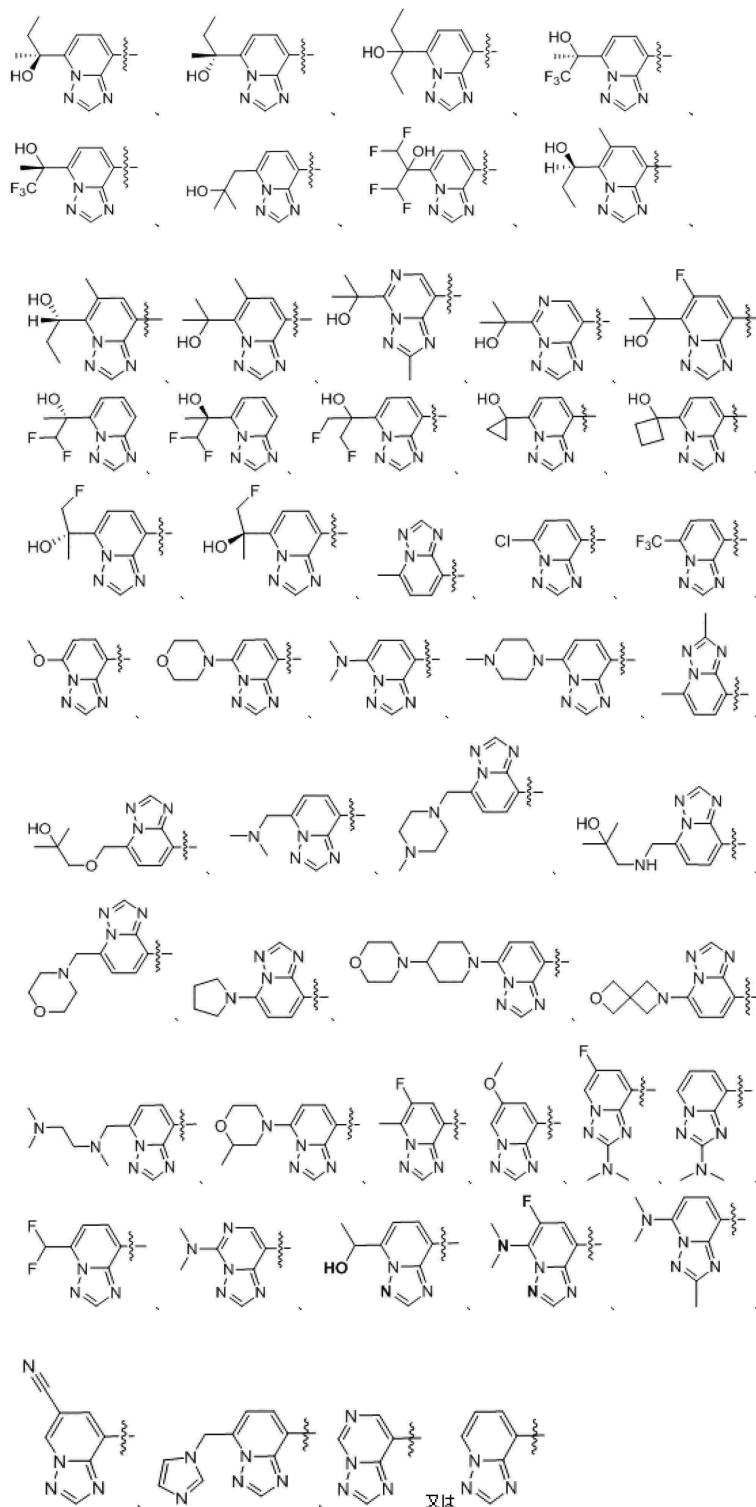
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

30

40

【0120】

である。

【0121】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、前記式（I）で表される化合物は下記のいずれか一つのスキームである。

【0122】

スキーム 1：

R^1 は H、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 により置換されたアミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された

50

C₃ - 6 シクロアルキル、又は R⁵ による置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R² は H、C₁ - 4 アルキル、又は C₁ - 4 アルキルにより置換されたアミノであり；

R³ はヒドロキシル、ハロゲン、C₃ - 6 ヘテロアリール、ヒドロキシルにより置換された C₁ - 4 アルコキシ、R⁶ により置換されたアミノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル又は C₁ - 4 アルキルによる置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R⁴ は C₁ - 4 アルキルであり；

R⁷ は H、-CN、ハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ又は C₁ - 4 アルキルである；

スキーム 2：

R¹ は H、C₁ - 4 アルコキシ、R³ による置換又は非置換の C₁ - 6 アルキル、R⁴ により置換されたアミノ、C₁ - 4 ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C₃ - 6 シクロアルキル、又は R⁵ による置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R² は H、C₁ - 4 アルキル、又は C₁ - 4 アルキルにより置換されたアミノであり；

R³ はヒドロキシル、ハロゲン、C₃ - 6 ヘテロアリール、ヒドロキシルにより置換された C₁ - 4 アルコキシ、R⁶ により置換されたアミノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル又は C₁ - 4 アルキルによる置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R⁴ は C₁ - 4 アルキルであり；

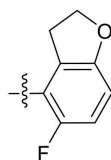
R⁷ は H、ハロゲン、C₁ - 4 アルコキシ又は C₁ - 4 アルキルである；

スキーム 3：

A は

【0123】

【化34】



【0124】

であり；

R¹ は H、C₁ - 4 アルコキシ、R³ による置換又は非置換の C₁ - 6 アルキル、R⁴ により置換されたアミノ、C₁ - 4 ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C₃ - 6 シクロアルキル、又は R⁵ による置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R² は H、メチル又は

【0125】

【化35】



【0126】

であり；

R³ はヒドロキシル、ハロゲン、C₃ - 6 ヘテロアリール、ヒドロキシルにより置換された C₁ - 4 アルコキシ、R⁶ により置換されたアミノ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル又は C₁ - 4 アルキルによる置換又は非置換の C₃ - 6 ヘテロシクロアルキルであり；

R⁴ は C₁ - 4 アルキルであり；

R⁷ は H、フッ素、メトキシ又はメチルである；

スキーム 4：

A は

10

20

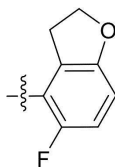
30

40

50

【 0 1 2 7 】

【 化 3 6 】



【 0 1 2 8 】

であり；

R^1 は H、 C_{1-4} アルコキシ、 R^3 による置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、 R^4 により置換されたアミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキル、又は R^5 による置換又は非置換の C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は H、メチル又は

【 0 1 2 9 】

【 化 3 7 】



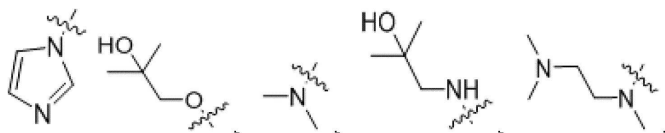
【 0 1 3 0 】

であり；

R^3 はヒドロキシル、フッ素、

【 0 1 3 1 】

【 化 3 8 】

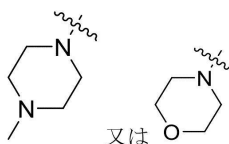


【 0 1 3 2 】

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、

【 0 1 3 3 】

【 化 3 9 】



【 0 1 3 4 】

であり；

R^4 はメチルであり；

R^5 はメチル又は

【 0 1 3 5 】

【 化 4 0 】



【 0 1 3 6 】

であり；

R^7 は H、フッ素、メトキシ又はメチルである；

スキーム 5：

A は

10

20

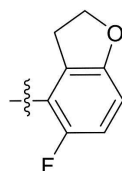
30

40

50

【 0 1 3 7 】

【 化 4 1 】



【 0 1 3 8 】

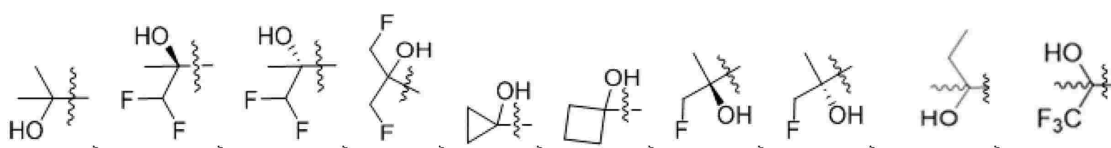
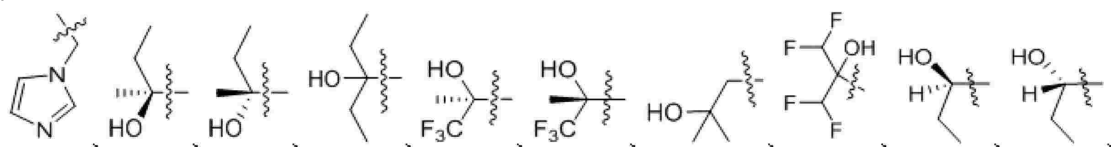
であり；

R¹ はH、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、

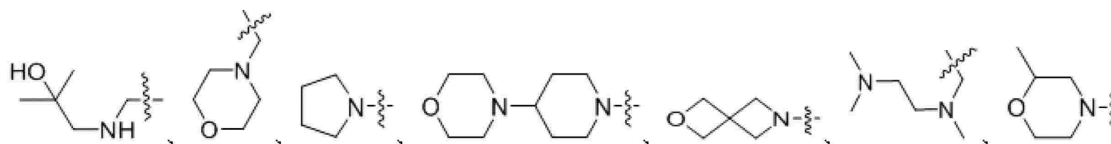
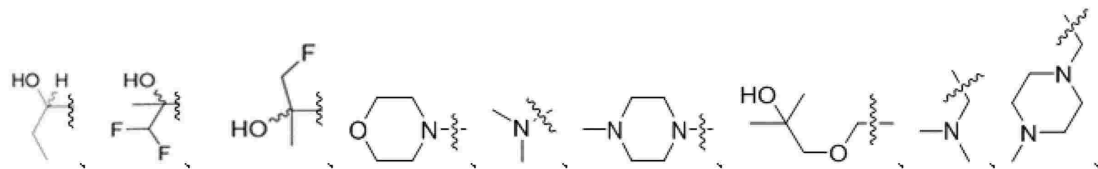
10

【 0 1 3 9 】

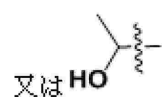
【 化 4 2 】



20



30



又は

【 0 1 4 0 】

であり；

R² はH、メチル又は

【 0 1 4 1 】

【 化 4 3 】

40



【 0 1 4 2 】

であり；

R⁷ はH、フッ素、メトキシ又はメチルである；

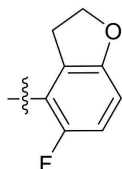
スキーム 6：

Aは

【 0 1 4 3 】

50

【化 4 4】



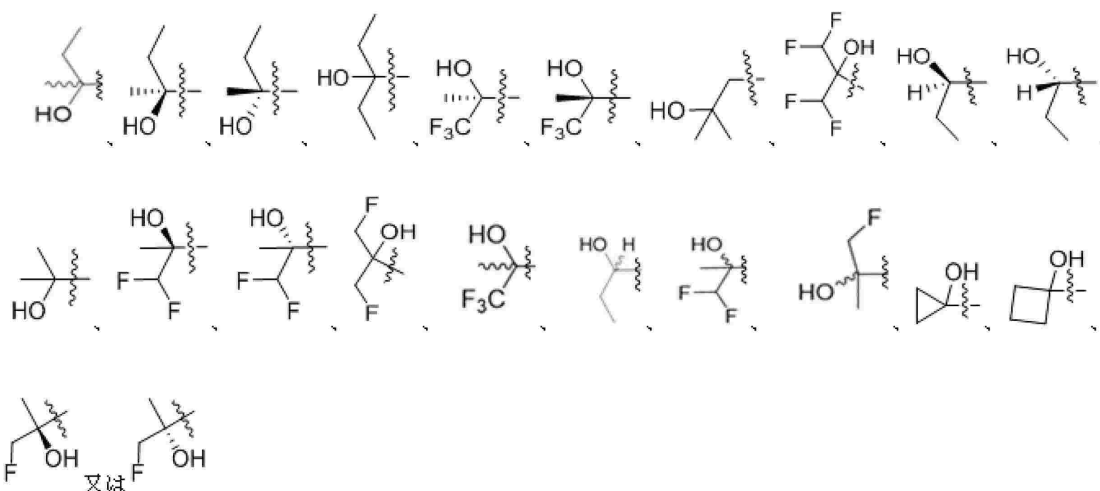
【 0 1 4 4】

であり；

R^1 は R^3 により置換された C_{1-6} アルキル又はヒドロキシルにより置換された C_{3-6} シクロアルキルであり、好ましくは、

【 0 1 4 5】

【化 4 5】



【 0 1 4 6】

であり；

R^2 は H 又は C_{1-4} アルキルであり、好ましくは、H 又はメチルであり；

R^3 はヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、好ましくは、ヒドロキシル、フッ素、メチル、エチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルであり；

R^7 は H、ハロゲン又は C_{1-4} アルキルであり、好ましくは、H、メチル又はフッ素である。

【 0 1 4 7】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、前記式 (I) で表される化合物は下記のいずれか一つの構造である。

【 0 1 4 8】

10

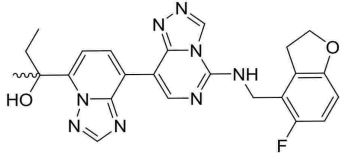
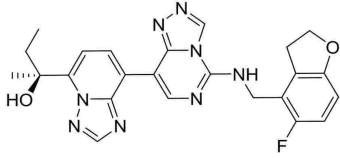
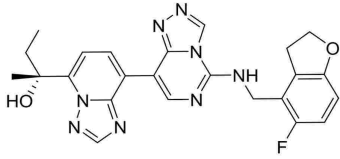
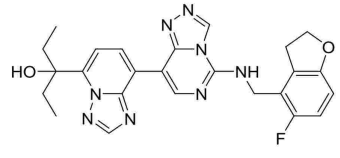
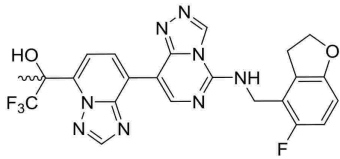
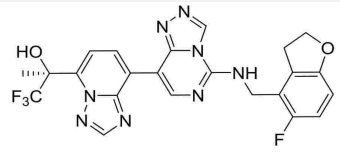
20

30

40

50

【表 1】

化合物 番号	化合物構造	化合物名称
E 2 7 - 7		2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジ ヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミ ジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1 , 5-a] ピリジン-5-イル) ブタン-2-オー ル
1		(S) - 2- (8- (5- ((5-フルオロ-2 , 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリア ゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ブタン- 2-オール
2		(R) - 2- (8- (5- ((5-フルオロ-2 , 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリア ゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ブタン- 2-オール
3		3- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジ ヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミ ジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1 , 5-a] ピリジン-5-イル) ペンタン-3-オー ール
E 2 9 - 4		1, 1, 1-トリフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール
4		(S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イ

10

20

30

40

50

		ル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール
5		(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール
6		1- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール
7		1, 1, 3, 3-テトラフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール
E 3 2 - 4		1- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-1-オール
8		(R) - 1- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-1-オール
9		(S) - 1- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン

10

20

30

40

50

16		1-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-イル]シクロプロパン-1-オール
17		1-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]シクロブタン-1-オール
E40-3		1-フルオロ-2-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール
18		(2S)-1-フルオロ-2-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール
19		(2R)-1-フルオロ-2-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール

10

20

30

40

【0149】

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、前記式(I)で表される化合物は下記のいずれか一つの化合物である。

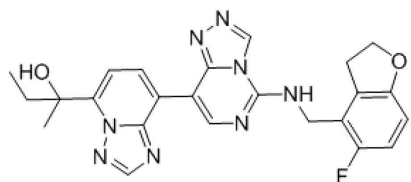
【0150】

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250mm、カラム内径：3.0mm、充填粒子径：10μm、移動相A：0.1%のNH₃H₂Oを含むIPA、移動相B：エタノール、勾配：5%移動相B→40%移動相Bに勾配溶出、流速：4mL/minの条件下での保持時間が3.134分である

【0151】

50

【化 4 6】



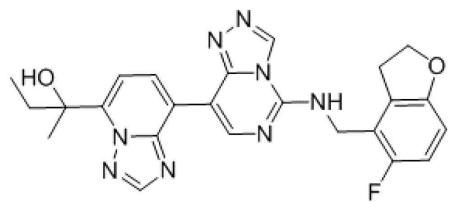
【 0 1 5 2】

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：5%移動相 B $\rightarrow$ 40%移動相 B に勾配溶出、流速：4 mL/min の条件下での保持時間が 3.547 分である

10

【 0 1 5 3】

【化 4 7】



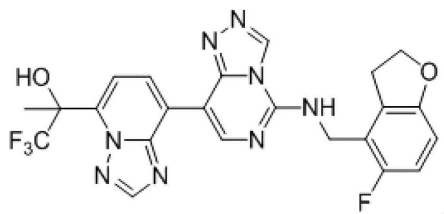
20

【 0 1 5 4】

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：45%に勾配溶出、流速：2.8 mL/min の条件下での保持時間が 4.974 分である

【 0 1 5 5】

【化 4 8】



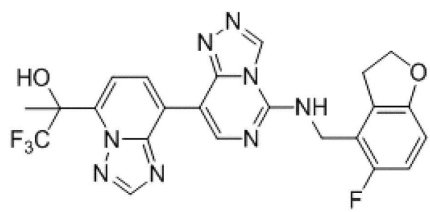
30

【 0 1 5 6】

カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、移動相 B：エタノール、勾配：45%に勾配溶出、流速：2.8 mL/min の条件下での保持時間が 5.440 分である

【 0 1 5 7】

【化 4 9】



40

【 0 1 5 8】

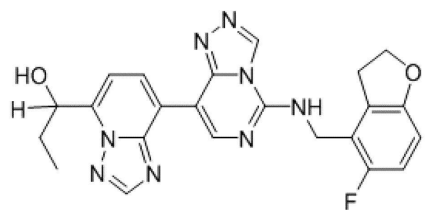
カラム：DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長：250 mm、カラム内径：30 mm、充填粒子径：10 μ m、移動相 A：0.1%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含むIPA、

50

移動相 B : エタノール、勾配 : 5 % 移動相 B → 40 % 移動相 B に勾配溶出、流速 : 4 mL / min の条件下での保持時間が 2.782 分である

【0159】

【化50】



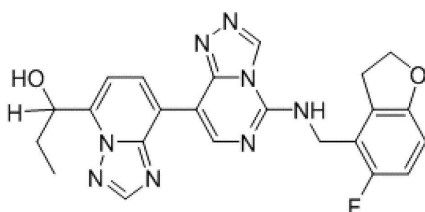
10

【0160】

カラム : DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長 : 250 mm、カラム内径 : 3.0 mm、充填粒子径 : 10 μm、移動相 A : 0.1 % の NH₃H₂O を含む IPA、移動相 B : エタノール、勾配 : 5 % 移動相 B → 40 % 移動相 B に勾配溶出、流速 : 4 mL / min の条件下での保持時間が 2.907 分である

【0161】

【化51】



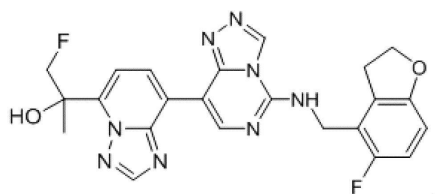
20

【0162】

カラム : DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長 : 250 mm、カラム内径 : 3.0 mm、充填粒子径 : 10 μm、移動相 A : 0.1 % の NH₃H₂O を含む IPA、移動相 B : イソプロパノール、勾配 : 45 % の移動相 B に勾配溶出、流速 : 4 mL / min の条件下での保持時間が 0.971 分である

【0163】

【化52】



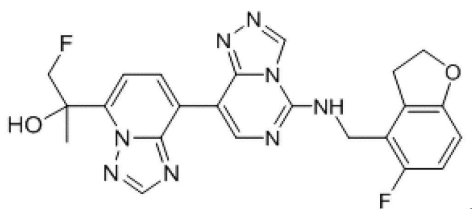
30

【0164】

カラム : DAICEL CHIRALPAK IG、カラム長 : 250 mm、カラム内径 : 3.0 mm、充填粒子径 : 10 μm、移動相 A : 0.1 % の NH₃H₂O を含む IPA、移動相 B : イソプロパノール、勾配 : 45 % の移動相 B に勾配溶出、流速 : 4 mL / min の条件下での保持時間が 1.134 分である

【0165】

【化53】



50

【 0 1 6 6 】

本発明は更に、前記式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体又は溶媒和物の同位体標識化合物を提供する。前記同位体標識化合物における同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I から選択される。式 (I) で表される化合物において、同位体で標識できる原子は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素などを含むが、これらに限定されず、それらはそれぞれ同位体 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I により置換されてもよい。

【 0 1 6 7 】

10

本発明の幾つかの好ましい実施の形態において、前記溶媒和物は水和物である。

【 0 1 6 8 】

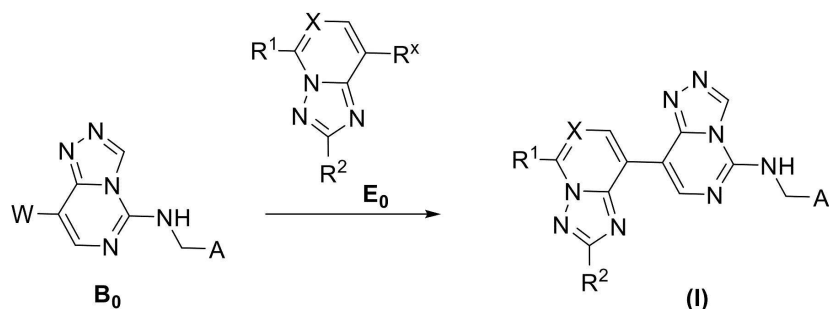
本発明は更に、下記のステップを含む式 (I) で表される化合物の調製方法を提供する。

【 0 1 6 9 】

ハロゲン化中間体 B_0 と中間体 E_0 とをカップリング反応させて、式 (I) で示される化合物を得るステップ、

【 0 1 7 0 】

【 化 5 4 】



20

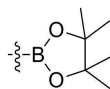
【 0 1 7 1 】

ただし、Wはハロゲンを表し； R^{x} は $-\text{B}(\text{OH})_2$ 又は

【 0 1 7 2 】

30

【 化 5 5 】



【 0 1 7 3 】

であり；A、 R^1 、 R^2 、Xはいずれも前述の通りである。

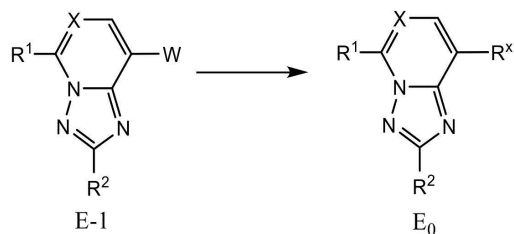
【 0 1 7 4 】

前記式 (I) で表される化合物の調製方法は、更に下記の間mediate E_0 を調製するステップを含んでもよく、

【 0 1 7 5 】

40

【 化 5 6 】



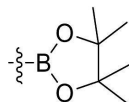
【 0 1 7 6 】

ただし、Wはハロゲンを表し、好ましくは、Brであり； R^{x} は $-\text{B}(\text{OH})_2$ 又は

50

【 0 1 7 7 】

【 化 5 7 】



【 0 1 7 8 】

であり； R^1 、 X 、 R^2 の定義はいずれも前述の通りである。

【 0 1 7 9 】

本発明は更に、下記のステップを含む、中間体化合物 C 1 - 7、C 1 - a 又は C 1 - b

10

【 0 1 8 0 】

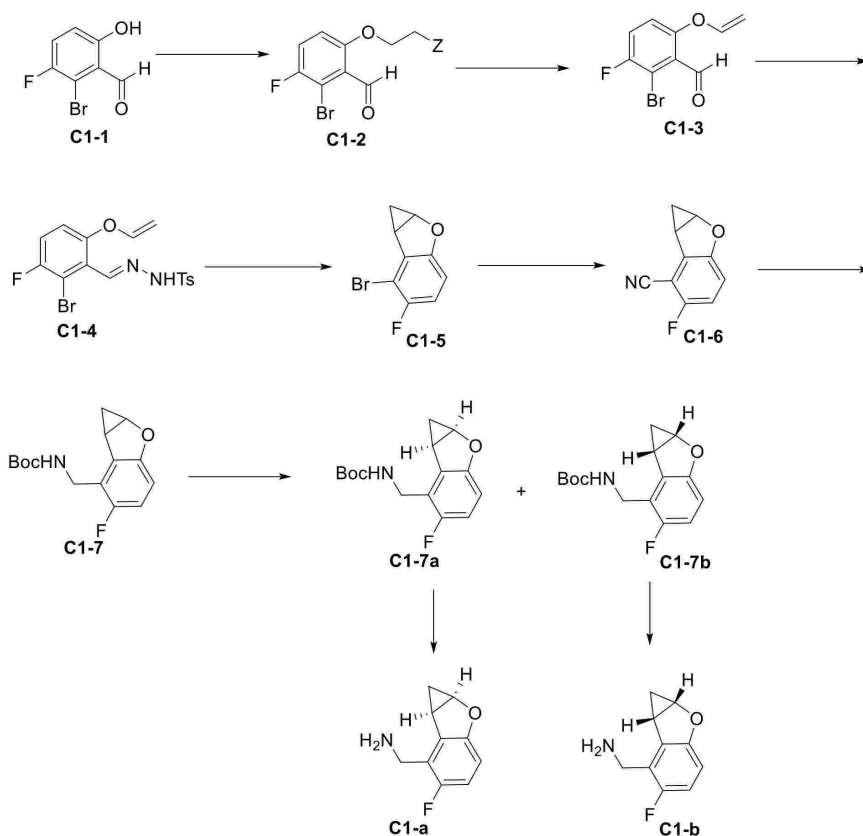
化合物 C 1 - 1 と、1, 2 - ジハロゲン化エタン（例えば、1, 2 - ジブromoエタン）とを反応させて化合物 C 1 - 2 を得、C 1 - 2 を脱離反応させ、化合物 C 1 - 3 を得、C 1 - 3 と、p - トルエンスルホニルヒドラジドとを縮合させてスルホニルヒドラゾン C 1 - 4 を得、C 1 - 4 をフラン三員環の閉環反応を実行させて、化合物 C 1 - 5 を得、C 1 - 5 の臭素原子を触媒条件下でシアノにより置換して化合物 C 1 - 6 を得、シアノをアミノに還元して *in situ* で Boc 酸無水物によって保護して、C 1 - 7 を得るステップ、

及び/又は、更に、C 1 - 7 をキラル SFC 分離して C 1 - 7 a 及び C 1 - 7 b を得、C 1 - 7 a 及び C 1 - 7 b それぞれ保護基を脱離して C 1 - a と C 1 - b を得るステップ。

20

【 0 1 8 1 】

【 化 5 8 】



30

40

【 0 1 8 2 】

ただし、Z はハロゲン（例えば、Cl、Br 又は I）であり、好ましくは、Br である。

【 0 1 8 3 】

本発明は更に、下記のステップを含む、中間体化合物 B の調製方法を提供する。

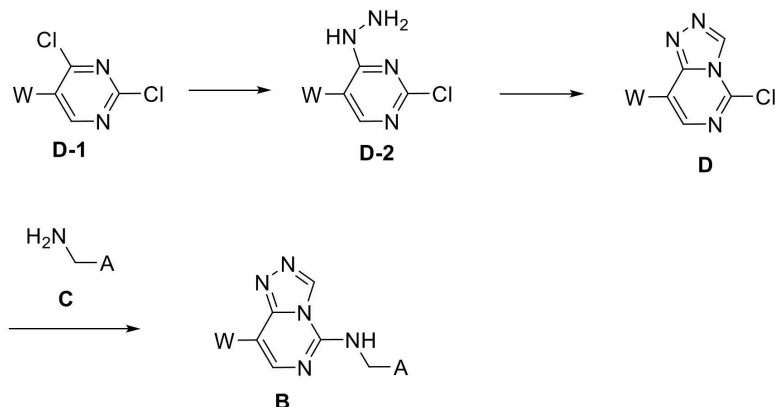
50

【 0 1 8 4 】

化合物 D - 1 とヒドラジン水和物を反応させて化合物 D - 2 を得、化合物 D - 2 とオルトギ酸トリメチルを触媒（例えば、トリフルオロ酢酸）の作用下で閉環させて中間体 D を得、D と中間体 C を反応させて中間体 B を得、反応式は下記の通りである。

【 0 1 8 5 】

【 化 5 9 】



10

【 0 1 8 6 】

ただし、W、A の定義は前述の通りである。

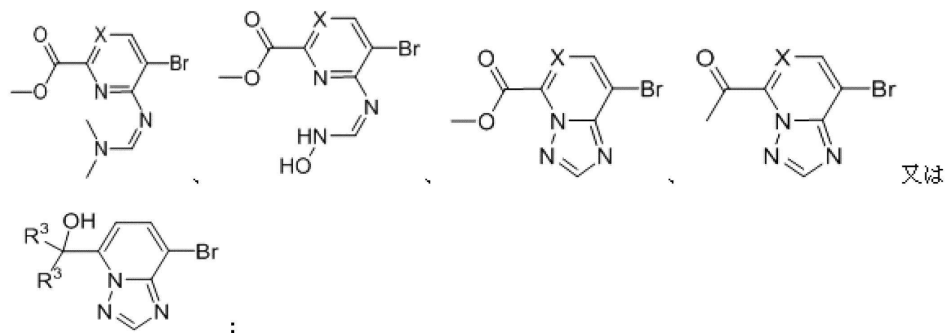
【 0 1 8 7 】

本発明は更に、下記の中間体化合物を提供する。

20

【 0 1 8 8 】

【 化 6 0 】



30

【 0 1 8 9 】

ただし、X、R³ の定義は前述の通りである。

【 0 1 9 0 】

本発明に係る溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、水、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、ジオキサン、DMF、アセトニトリル、DMSO、NMP、THF 又はその組み合わせから選択されてもよく；例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、ジオキサン、DMF、アセトニトリル、DMSO、NMP、THF 又はその組み合わせから選択される。

40

【 0 1 9 1 】

本発明に係る塩基は、有機塩基と無機塩基を含むことができる。

【 0 1 9 2 】

本発明に係る有機塩基は、TEA、DIPEA 又はその組み合わせから選択される。

【 0 1 9 3 】

本発明に係る無機塩基は、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド、リチウム tert - ブトキシド、LiHMDS、LDA、ブチルリチウム、

50

水酸化カリウム、酢酸カリウム、水素化アルミニウムリチウム又はその組み合わせから選択されてもよく；例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、LiHMDS、LDA、ブチルリチウム又はその組み合わせから選択される。

【0194】

本発明の式（I）で表される化合物の同位体標識化合物は、未標識化合物と同様の合成方法によって調製することができ、違いは、同位体標識出発物質及び／又は試薬で未標識出発物質及び／又は試薬を置き換えることである。

【0195】

本発明は更に、前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物及び薬学的に許容される添加材を含む、医薬組成物を提供する。前記薬学的に許容される添加材は希釈剤、吸収剤、湿潤剤、結合剤、崩壊剤、及び潤滑剤の少なくとも1つであってもよい。前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物は治療有効量であってもよい。

10

【0196】

本発明は更に、医薬の調製における、前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。前記医薬は、好ましくは、癌を治療する医薬である。前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物は治療有効量であってもよい。

20

【0197】

本発明は更に、EEDタンパク質及び／又はPRC2タンパク質複合体の作用機序に関連するか、或いはそれによって媒介される癌を治療する医薬の調製における、前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは医薬組成物の使用を提供する。前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物は治療有効量であってもよい。

【0198】

好ましくは、前記癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、非ホジキンソンリンパ腫などのリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性横紋筋様腫、肝癌、前立腺癌、乳癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫等を含むが、これらに限定されない。

30

【0199】

好ましくは、前記化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物は、その他の薬剤と組み合わせて使用され；より好ましくは、前記その他の薬剤は、抗癌剤、腫瘍免疫剤、抗アレルギー剤、制吐剤、鎮痛剤又は細胞保護剤から選択される。

40

【0200】

本発明は更に、前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは前記医薬組成物を含む医薬製剤を提供する。前記医薬製剤は、好ましくは、錠剤、カプセル（例えば、徐放性カプセル又は時限放出カプセル）、丸剤、粉末、顆粒（例えば、小顆粒）、エリキシル、チンキ剤、懸濁液（例えば、ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液）及び噴霧乾燥分散液などの懸濁液、シロップ、エマルジョン、溶液などの形態である。前記医薬製剤の好ましい投与形態は、経口投与、舌下投与、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射を含む注射、鼻腔内投与（例えば、鼻膜吸入）、局所表面（例えば、クリーム及び軟膏）投与、直腸投与（例えば、坐剤）などの形態である。本発明に開示される化合物は、単独投与、又は適切な薬学

50

的担体と併用することができる。

【0201】

本発明は更に、薬物製剤を、薬物の服用量を容易にし、制御するために適切な薬物用量に製剤化したものを提供する。本発明で開示される化合物の投薬レジメンは、薬力学及び投与形態、投与対象、性別、年齢、健康状態及び投与対象の体重、疾患の特徴、他の同時投薬条件、並びに薬物投与の頻度、肝腎機能、望ましい効果などの具体的な要因によって異なる。本発明で開示される化合物は、1日1回単位用量で摂取することができ、又は総用量を複数回の用量（例えば、1日2～4回）に分離することもできる。

【0202】

本発明は更に、治療有効量の前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは前記医薬組成物を投与することを含む、癌の治療方法を提供する。前記癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、非ホジキンソンリンパ腫などのリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性横紋筋様腫、肝癌、前立腺癌、乳癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫を含む脳腫瘍、子宮頸癌、結腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍及び軟部肉腫等を含むが、これらに限定されない。

10

【0203】

本発明は更に、前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は前記同位体標識化合物とその他の医薬との併用を提供し、前記その他の医薬は、抗癌剤、腫瘍免疫薬、抗アレルギー薬、制吐薬、鎮痛薬、細胞保護薬などから選択され、併用するとより効果的である。

20

【0204】

本発明において、前記癌は好ましくは、EEDタンパク質及び/又はPRC2タンパク質複合体に関連する癌である。

【0205】

本発明は更に、治療有効量の前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは前記医薬組成物を対象に投与することを含む、EEDタンパク質及び/又はPRC2タンパク質複合体の活性を阻害する方法を提供する。

30

【0206】

本発明は更に、治療有効量の前記式（I）で表される化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又はそれらの同位体標識化合物、或いは前記医薬組成物を対象に投与することを含む、EEDとH3K27（例えば、H3K27me3）との結合を遮断する方法を提供する。

【0207】

本発明の範囲内で、本発明の上述の技術的特徴及び以下に具体的に説明される技術的特徴（例えば、実施例）を互いに組み合わせて、新しい又は好ましい技術的解決策を構成できることを理解されたい。スペースの都合上、ここでは繰り返さない。

【0208】

〔用語の説明〕

別途に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

40

【0209】

本明細書で使用される「約」という用語は、具体的に列挙された数値で 사용되는場合、その数値が列挙された数値から1%を超えて変化しないことを意味する。例えば、本明細書で使用される「約100」という表現は、99と101及びその間のすべての数値を含む（例えば、99.1、99.2、99.3、99.4など）。

【0210】

本明細書で使用される場合、用語「含有する」又は「含む（備える）」は、開放的、半

50

開放的、及び閉鎖的であってもよい。換言すれば、当該用語は、「基本的に...からなる」又は「...からなる」も含む。

【0211】

〔基の定義〕

標準的な化学用語の定義は、参考文献(Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む)に記載されている。特に明記しない限り、質量分析、NMR、IR、及びUV/VIS分光法、並びに薬理学的方法などの当技術分野の従来の方が使用される。特定の定義が提供されない限り、分析化学、有機合成化学、並びに薬物及び薬物化学の説明で使用される用語は、当技術分野で知られているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬物の調製、製剤及び送達、並びに患者の治療に使用できる。例えば、反応及び精製は、キットに関する製造業者の説明書を使用することができ、或いは当該技術分野で既知の方法で、又は本発明の説明に従って実施することができる。一般に、上記の技術及び方法は、本明細書で引用及び議論された多くの概略的及び具体的な文献の説明に基づき、当技術分野で周知の従来の方から従って実施することができる。本明細書において、当業者は、安定な構造部分及び化合物を提供するために基及びその置換基を選択することができる。

10

【0212】

左から右に書かれた一般的な化学式で置換基を記述する場合、当該置換基は、構造式が右から左に書かれたときに得られる化学的に等価な置換基も含む。例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と同等である。

20

【0213】

本願で使用されている章節の見出しは、文章を整理するためのものであり、主題への制限として解釈されるべきではない。本願で引用される全ての文献又は文献の部分は、特許、特許出願、文章、書籍、操作マニュアル、及び論文を含むが、これらに限定されなく、いずれも全体として参照により本開示に組み込まれる。

【0214】

本願で定義されているいくつかの化学基の前には、当該基に存在する炭素原子の総数を示す簡略化された記号が付いている。例えば、 C_{1-6} アルキルは、合計で1～6個の炭素原子(例えば、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子)を有する、下記のように定義されるアルキルである。簡略化された記号における炭素原子の合計数は、前記基に存在し得る置換基の炭素を含まない。

30

【0215】

上記に加えて、本出願の明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、別段の指定がない限り、下記用語は以下に示す意味を有する。

【0216】

本出願において、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0217】

【化61】

40



【0218】

が単一結合を表す場合、

【0219】

【化62】



【0220】

と

50

【 0 2 2 1 】

【 化 6 3 】



【 0 2 2 2 】

とを混合することを表す。

【 0 2 2 3 】

「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【 0 2 2 4 】

「カルボニル」は、 $-C(=O)-$ 基を指す。

10

【 0 2 2 5 】

【 化 6 4 】



【 0 2 2 6 】

における R がカルボニルである場合、

【 0 2 2 7 】

【 化 6 5 】



20

【 0 2 2 8 】

は

【 0 2 2 9 】

【 化 6 6 】



【 0 2 3 0 】

である。

30

【 0 2 3 1 】

「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

【 0 2 3 2 】

「アミノ」は、 $-NH_2$ を指す。

【 0 2 3 3 】

「置換されたアミノ」は、下記のように定義されているアルキル、アルキルカルボニル、アラルキル、ヘテロアラルキルのうちの 1 個又は 2 個の基に置換されたアミノを指し、例えば、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアシルアミノ、アラルキルアミノ、ヘテロアラルキルアミノである。

40

【 0 2 3 4 】

「カルボキシ」は、 $-COOH$ を指す。

【 0 2 3 5 】

本願において、基又は他の基の一部（例えば、ハロゲンに置換されたアルキルなどの基に使用されるもの）として、用語「アルキル」は、炭素原子及び水素原子のみからなり、例えば 1 ~ 12 個（好ましくは 1 ~ 8 個、より好ましくは 1 ~ 6 個、より好ましくは 1 ~ 4 個）の炭素原子を有し、且つ単結合を介して分子の残りの部分に接続されている完全に飽和の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、ヘプチル、2-メチ

50

ルヘキシル、3 - メチルヘキシル、オクチル、ノニル、及びデシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0236】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「ハロアルキル」は、アルキル（本発明で定義されたとおり）における1つ又は複数の水素原子がハロゲン（本発明で定義されたとおり）により置換されていることを意味し、ハロゲンの数は1つ又は複数であり得；ハロゲンの数が複数である場合、ハロゲンは同一であってもよく、異なってもよい。例えば、フルオロアルキルとは、アルキルが1つ又は複数のフッ素により置換されていることを意味する。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル及びモノフルオロメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

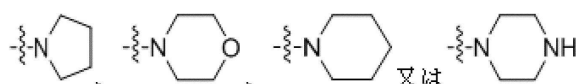
10

【0237】

本願において、好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」における炭素原子の数は3、4、5又は6個であり、ヘテロ原子はN、O及びSから選択され、ヘテロ原子の数は1、2、3又は4個であり、さらに好ましくは、炭素原子の数は4又は5個であり、ヘテロ原子はN及びOから選択され、ヘテロ原子の数は1又は2個であり；例えば、

【0238】

【化67】



20

【0239】

である。

【0240】

本願において、好ましくは、「ヘテロスピロアルキル」における炭素原子の数は4、5又は6個であり、ヘテロ原子はN、O及びSから選択され、ヘテロ原子の数は1、2、3又は4個であり、さらに好ましくは、ヘテロ原子はN及びOから選択され、ヘテロ原子の数は1又は2個であり；例えば

【0241】

【化68】



30

【0242】

である。

【0243】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「環状炭化水素基」は、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式又は多環式炭化水素基を指し、縮合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含み、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子、より好ましくは3～8個の炭素原子を有し、飽和又は不飽和であり、任意の適切な炭素原子を経由して単結合を介して分子の残りに接続することができる。本明細書において別段の記載がない限り、環状炭化水素基の炭素原子は、任意に酸化されていてもよい。環状炭化水素基の実例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1H - インデニル、2,3 - ジヒドロインデニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフチル、5,6,7,8 - テトラヒドロ - ナフチル、8,9 - ジヒドロ - 7H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル、6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテニル、5,6,7,8,9,10 - ヘキサヒドロ - ベンゾシクロオクテニル、フルオレニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7,7 - ジメチル - ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクテニル、ビシクロ[3.2.1]オクテニル、アダマンチル、オクタヒド

40

50

ロ - 4 , 7 - メチレン - 1 H - インデニル及びオクタヒドロ - 2 , 5 - メチレン - ペンタレニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 4 】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「シクロアルキル」は、飽和環状炭化水素基を意味する。

【 0 2 4 5 】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの二重結合（例えば、炭素—炭素二重結合）を有する環状炭化水素基を意味する。シクロアルケニルは、二重結合の原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。

【 0 2 4 6 】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「複素環基」は、2 ~ 14 個の炭素原子と、窒素、リン、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子からなる安定な 3 ~ 20 員の非芳香族環状基を指す。本明細書で別段の指定がない限り、複素環基は、単環式、二環式、三環式又はそれ以上の環系であってよく、縮合環系、架橋環系又はスピロ環系を含むことができ；その複素環基における窒素、炭素又は硫黄原子は任意に酸化されることができ；窒素原子は任意に四級化することができ；かつ複素環基は部分的又は完全に飽和させることができる。複素環基は炭素原子又はヘテロ原子を経由して単結合を介して分子の残りに接続することができる。縮合環を含む複素環基において、1 つ又は複数の環は、分子の残りに結合点が非芳香族環原子であるという条件で、以下に定義されるアリール基又はヘテロアリール基であり得る。本発明の目的から言うと、複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、安定な 4 ~ 11 員の非芳香族単環式、二環式、架橋環又はスピロ環基であることが好ましく、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、安定な 4 ~ 8 員の非芳香族単環式、二環式、架橋環又はスピロ環基であることがより好ましい。複素環基の実例には、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル、2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル、アゼチジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサジニル、ジオキソリル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、キナジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、インドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、フタルイミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 7 】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「アリール」は、6 ~ 18 個の炭素原子を有する（好ましくは 6 ~ 10 個の炭素原子を有する）共役炭化水素環系基を指す。本発明の目的から言うと、アリールは、単環式、二環式、三環式又はそれ以上の環系であってよく、アリール基が芳香環の原子を経由して単結合を介して分子の残りの部分に接続されている条件で、上記で定義されたシクロアルキル又は複素環基と縮合してもよい。アリールの実例には、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリル、2 - ベンゾオキサゾリノン、2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン - 7 - イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 8 】

本願において、用語「アリールアルキル」は、上記で定義されたアリールにより置換された、上記で定義されたアルキル基を指す。

【 0 2 4 9 】

本願において、基又は他の基の一部として、用語「ヘテロアリール」は、環内に 1 ~ 15 個の炭素原子（好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子）と、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 16 員の共役環系基を指す。本明細書で別段の指定がない限り、ヘテロアリールは、単環式、二環式、三環式又はそれ以上の環系であっ

10

20

30

40

50

てよく、ヘテロアリアルが芳香環の原子を経由して単結合を介して分子の残りの部分に接続されている条件で、上記で定義されたシクロアルキル又は複素環基と縮合してもよい。ヘテロアリアルにおける窒素、炭素又は硫黄原子は任意に酸化されることができ；窒素原子は任意に四級化することができる。本発明の目的から言うと、ヘテロアリアルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む安定な 5 ~ 12 員の芳香族基であることが好ましく、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ基を含む安定な 5 ~ 10 員の芳香族基、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ基を含む 5 ~ 6 員の芳香族基（例えば、ヘテロアリアルは C₁ - C₅ ヘテロアリアルであって、ヘテロ原子が N、O 及び S から選択され、ヘテロ原子の数が 1、2、3 又は 4 個である）であることがより好ましい。ヘテロアリアルの実例には、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、インドリル、フラニル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、イソインダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ジアゾナフチル、ナフチリジル、キノキサリニル、プテリジル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナジニル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、オキサトリアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、フェニルチオ、インドリジニル、o - フェナントロリニル、イソキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チエニル、ナフトピリジル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 5 0 】

本願において、「任意に」とは、後に記述する事情又は状態が発生する場合と発生しない場合があり、かつ当該記述には当該事情又は状態の発生と非発生の両方が含まれる。例えば、「任意に置換されたアリアル」は、アリアルが置換されているか、又は置換されていないことを意味し、かつ当該記述には、置換のアリアル及び非置換のアリアルの両方が含まれる。本発明の特許請求の範囲及び明細書の一部に記載される「任意に」の置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シアノ、ニトロ、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換された環状炭化水素基、任意に置換された複素環炭化水素基から選択される。

【 0 2 5 1 】

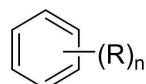
本発明において、用語「置換」又は「置換基」は、1 つ又は複数の水素原子が指定された基に置換されていることを意味する。置換基の数が指定されていない場合、置換基は 1 つ又は複数であってもよく；置換位置が指定されていない場合、置換は任意の位置で可能であるが、安定又は化学的に実行可能な化学物質の形成のみが許可される。

【 0 2 5 2 】

化合物の組成や構造において、任意の変数（例えば、R）が複数回出現する場合、それぞれの場合における定義は独立である。従って、例えば、ある基が 0 ~ 2 個の R により置換されている場合、当該基は任意に 2 個までの R により置換することができ、それぞれの場合において、R は独立した選択肢を有する。例えば、

【 0 2 5 3 】

【 化 6 9 】



【 0 2 5 4 】

において、 n が 2 である場合、ベンゼン環が 2 個の R により置換されていることを示し、各 R は独立した選択肢を有し、即ち、2 個の R は同一であっても異なってもよい。また、置換基及び / 又はその変体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生成する場合にのみ許容される。

【0255】

本願で使用される用語「部分」、「構造部分」、「化学部分」、「基」、「化学基」は、分子内の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分は一般に、分子に埋め込まれた、又は付着した化学物質 (chemical entity) と見なされる。

【0256】

本発明の化合物がオレフィン性二重結合を含む場合、特に明記しない限り、本発明の化合物は、 E - 及び Z - 幾何異性体を含むことが意図される。

10

【0257】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンの移動によって形成される異性体を指す。本発明の化合物のすべての互変異性形態も、本発明の範囲内に含まれる。

【0258】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1 つ又は複数のキラル炭素原子を含み得、従って、エナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性形態を生成することができる。各キラル炭素原子は、立体化学に基づいて (R) - 又は (S) - として定義される。本発明は、すべての可能な異性体、ならびにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことが意図されている。本発明の化合物の調製のために、ラセミ体、ジアステレオマー又はエナンチオマーを出発物質又は中間体として選択することができる。光学活性異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を使用して調製するか、結晶化やキラルクロマトグラフィーなどの従来の技術を使用して分離することができる。本発明の化合物の立体異性体は、(R) - 又は (S) - 異性体を有していてもよい。

20

【0259】

個々の異性体を調製 / 分離するための従来の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又はキラル高速液体クロマトグラフィーなどによるラセミ化合物 (或いは塩又は誘導体ラセミ化合物) の分離が含まれる。例えば、Gerald Gubitz and Martin G. Schmid (Eds.), Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128 を参照できる。

30

【0260】

本願において、用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩を含む。

40

【0261】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、他の副作用なしに遊離塩基の生物学的有効性を保持することができる、無機酸又は有機酸と形成される塩を指す。無機酸塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。有機酸塩には、ギ酸塩、酢酸塩、2, 2 - ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ウンデシレン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、セバシン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルミチ

50

ン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、ケイ皮酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、グルタミン酸塩、ピログルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、4 - アミノサリチル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。これらの塩は、当技術分野で知られている方法によって調製することができる。

【0262】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、他の副作用なしに遊離酸の生物学的利用能を保持することができる、無機塩基又は有機塩基と形成される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩には、第一級アミン、第二級アミン、及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂が含まれるが、これらに限定されない。例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。好ましい有機塩基には、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインが含まれる。これらの塩は、当技術分野で知られている方法によって調製することができる。

【0263】

本願において、「医薬組成物」は、本発明の化合物と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物（例えば、ヒト）に送達するために当技術分野で一般に許容される媒体との製剤を指す。当該媒体は、薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物の目的は、生物体への投与を促進し、有効成分の吸収を促進し、それにより生物活性を発揮することである。

【0264】

本願で使用される用語「薬学的に許容される」は、本発明の化合物の生物活性又は特性に影響を及ぼさず、比較的非毒性である物質（例えば、担体又は希釈剤）を指す。すなわち、当該物質は、個体に投与すると、有害な生物反応を引き起こすことなく、又は望ましくない方式で組成物に含まれる任意の成分と反応又は相互作用しない。

【0265】

本願において、「薬学的に許容される補助剤」には、関連政府規制機関によってヒト又は家畜の使用に許容されることが承認されているアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味料、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、矯正薬、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶剤又は乳化剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0266】

本願で使用される用語「予防の」、「予防」及び「防止」は、疾患や病症の発生又は悪化の可能性を低減することを含む。

【0267】

本願で使用される用語「治療」及び他の類似的同義語は、以下の意味を含む。

【0268】

(i) 哺乳動物に出現する疾患又は病症を予防する。特に、そのような哺乳動物が当該疾患又は病症にかかりやすいが、当該疾患又は病症があると診断されていない場合；

(i i) 疾患又は病症を阻害すること、すなわちその発生を抑制すること；

(i i i) 疾患又は病症を緩和すること、即ち、当該疾患又は病症の状態を消去させること；或いは、

10

20

30

40

50

(i v) 疾患又は病症によって引き起こされる症状を軽減すること。

【 0 2 6 9 】

本願で使用される用語「有効量」、「治療有効量」又は「薬学的有効量」は、投与後に治療される疾患又は病症の1つ又は複数の症状をある程度で緩和するのに十分な少なくとも1つの薬剤又は化合物の量を指す。その結果は、徴候、症状又は病因の減少及び/又は緩和、あるいは生物学的システムにおける他の望ましい変化であり得る。例えば、治療のための「有効量」は、臨床的に有意な病症緩和効果を提供するために必要とされる、本願に開示される化合物を含む組成物の量である。用量漸増試験などの技術を使用して、任意の個々の症例に適する有効量を決定できる。

【 0 2 7 0 】

本願で使用される「服用」、「施用」、「投与」などの用語は、生物学的作用のために所望の部位に化合物又は組成物を送達することができる方法を指す。これらの方法には、経口経路、経十二指腸経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、動脈内注射又は注入を含む）、局所投与、及び経直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。当業者は、本願に記載される化合物及び方法に使用される投与技術に熟知しており、例えば Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa に記載されているものがある。好ましい実施形態では、本願で論じられる化合物及び組成物は、経口投与される。

【 0 2 7 1 】

本願で使用される「薬剤の組み合わせ」、「薬剤の併用」、「併用薬」、「他の治療の施用」、「他の治療薬の施用」などの用語は、複数種の活性成分を混合又は組み合わせることによって得られる薬剤治療を指し、有効成分の固定及び非固定の組み合わせが含まれる。用語「固定の組み合わせ」は、本願に記載される少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの相乗薬剤を、単一の実体又は単一の剤形の形態で患者に対して同時に投与することを指す。用語「非固定の組み合わせ」は、本願に記載される少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの相乗製剤を、単一の実体の形態で患者に対して同時に投与し、併用し、又は可変間隔で順次に投与することを指す。これらは、3種類又はそれ以上の種類の有効成分の投与などのカクテル療法にも適用される。

【 0 2 7 2 】

当業者はさらに、以下に記載される方法において、中間化合物の官能基が適切な保護基によって保護される必要があるかもしれないことを理解するはずである。そのような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト及びカルボン酸が含まれる。適切なヒドロキシ保護基には、トリアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。適切なアミノ、アミジノ及びグアニジノの保護基には、tert-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニルなどが含まれる。適切なチオール保護基には、-C(O)-R"（ここで、R" はアルキル、アリール又はアラキルである）、p-メトキシベンジル、トリチルなどが含まれる。適切なカルボキシ保護基には、アルキル、アリール又はアラキルエステルが含まれる。

【 0 2 7 3 】

保護基は、当業者に既知されている、及び本願に記載されている標準的な技術に従って導入及び除去することができる。保護基の使用は、Greene, T. W. と P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1999), 4th Ed., Wiley に詳しく記載されている。保護基はポリマー樹脂であってもよい。

【 0 2 7 4 】

当該技術分野の常識に反しない範囲で、上記各好ましい条件は、任意に組み合わせても

10

20

30

40

50

よく、本発明の各好ましい例を得ることができる。

【0275】

本発明で用いられる試薬及び原材料は、いずれも市販されている。

【0276】

本発明の積極的な進歩効果は、次のとおりである。

【0277】

本発明の化合物は、US20160176882A1、WO2017219948A1における化合物N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミンと比較して、抗細胞増殖活性が約10倍増加した。本発明に開示される化合物は、EEDタンパク質との結合において、結合の「ポケット」の外側の二重環構造により、化合物の代謝安定性を向上させることができる。

10

【0278】

〔発明を実施するための形態〕

以下、実施例により本発明をさらに説明するが、本発明を実施例の範囲に限定されるものではない。以下の実施例で特定の条件を指定していない実験方法については、従来の方法及び条件に従うか、製品の説明書に従って選択する。

【0279】

下記の実施例で使用される出発物質は、Aldrich、TCI、Alfa Aesar、Bidepharm、安耐吉などの化学品販売業者から購入するか、既知の方法で合成することができる。

20

【0280】

以下の実施例では、氷浴は - 5 ~ 0 を指し、室温は 10 ~ 30 を指し、還流温度は一般に常圧下での溶媒の還流温度を指す。一晩反応とは、反応時間が 8 ~ 15 時間であることを指す。以下の実施例では、具体的な操作温度を限定しない場合、すべてが室温で実行される。

【0281】

以下の実施例では、中間体と最終生成物の分離・精製は、順相又は逆相クロマトグラフィーカラム分離或いは他の適切な方法によって実行される。順相フラッシュクロマトグラフィーカラムは、酢酸エチルとn - ヘキサン又はメタノールとジクロロメタンなどを移動相として使用する。逆相分取高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) は、C18カラムを使用し、UV 214 nm及び254 nmで検出し、その移動相はA (水と0.1%ギ酸) 、B (アセトニトリル) 或いは移動層A (水と0.1%炭酸水素アンモニウム) 、B (アセトニトリル) である。

30

【0282】

各実施例において、

LCMS機器：Pump Agilent 1260 UV 検出器：Agilent 1260 DAD

Mass Spectrometer API 3000

カラム：Waters sunfire C18、4.6 × 50 mm、5 μm

移動相：A - H₂O (0.1%のHCOOH) ; B - アセトニトリル

NMR機器：Bruker Ascend 400M (¹H NMR : 400 MHz ; ¹³C NMR : 100 MHz) 。

40

【0283】

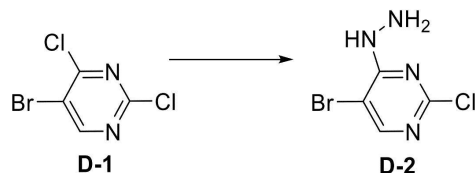
実施例1：8 - ブロモ - 5 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン (D)

ステップ1：5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ヒドラジノピリミジン (D - 2) :

【0284】

50

【化 7 0】



【 0 2 8 5】

50 mL の単口フラスコに D - 1 (2 g、8.78 mmol) 及びエタノール (20 mL) を加え、氷浴中でヒドラジン水和物 (1.72 g、53.65 mmol) をゆっくりと滴下し、懸濁液を 60 で 3 時間撹拌した。反応終了後、室温に降温し、淡黄色の固体を析出させ、濾過して固体を収集し、ケーキをエタノール (5 mL) で洗浄し、乾燥させて淡黄色固体生成物 D - 2 (1.8 g、収率：92%) を得た。

10

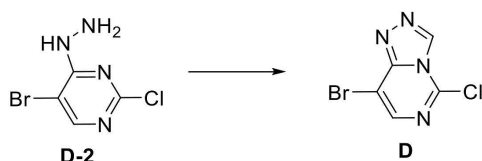
【 0 2 8 6】

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H) ppm.

ステップ 2：8 - ブロモ - 5 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン (D)：

【 0 2 8 7】

【化 7 1】



20

【 0 2 8 8】

50 mL の単口フラスコに D - 2 (1.2 g、5.37 mmol)、オルトギ酸トリメチル (12 mL)、トリフルオロ酢酸 (1 滴) を加え、100 に昇温させて 10 時間反応させた。反応終了後、室温に降温し、オルトギ酸トリメチルを回転乾燥により除去し、濃縮物をシリカゲルカラム (PE：EA = 20：1) で精製して、黄色固体生成物 D (960 mg、収率：77%) を得た。

30

【 0 2 8 9】

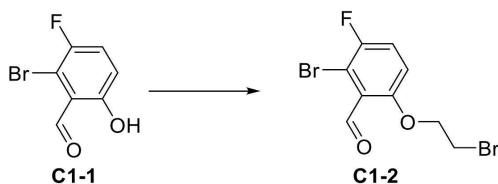
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.05 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 232.9 [M + H]⁺.

実施例 2：((1 a R, 6 b R) - 5 - フルオロ - 1 a, 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 6 - イル) メチルアミン (C 1 - a)

ステップ 1：中間体 2 - ブロモ - 6 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 - フルオロベンズアルデヒド (C 1 - 2)：

【 0 2 9 0】

【化 7 2】



40

【 0 2 9 1】

250 mL の単口フラスコに C 1 - 1 (19 g、86.7 mmol) を加え、無水 DMF (90 mL) を加えて撹拌して溶解させ、炭酸カリウム (24 g、173.5 mmol)、1, 2 - ジブロモエタン (24 g、130.1 mmol) を順次に添加し、64 に昇温させ、18 時間撹拌した。反応終了後、室温に降温し、酢酸エチル (400 mL) を

50

加えて希釈し、15分間攪拌し、ろ過して不溶性塩を除去し、ケーキを酢酸エチル(100 mL)で1回洗浄し、濾液を飽和塩化ナトリウム(100 mL)で2回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、さらに減圧濃縮し、粗生成物を短シリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=50:1)で速やかに精製して、黄色固体の中間体C1-2(25 g、収率:88%)を得た。

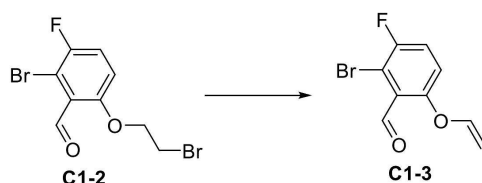
【0292】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.52 - 10.27 (m, 1H), 7.40 - 7.09 (m, 1H), 7.02 - 6.78 (m, 1H), 4.53 - 4.05 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.

ステップ2: 中間体2-ブロモ-3-フルオロ-6-(ビニルオキシ)ベンズアルデヒド(C1-3):

【0293】

【化73】



【0294】

1 Lの単口フラスコにC1-2(10 g、30.7 mmol)を加え、無水テトラヒドロフラン(400 mL)を加え、攪拌して溶解させ、-20℃に降温し、ナトリウムtert-ブトキシド(4.4 g、46.0 mmol)をゆっくりとバッチで加えた。添加完了後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応終了後、-10℃に降温し、水(60 mL)をゆっくりと滴下してクエンチングさせ、酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=80:1~30:1)で精製して、淡黄色固体C1-3(5 g、収率:66%)を得た。

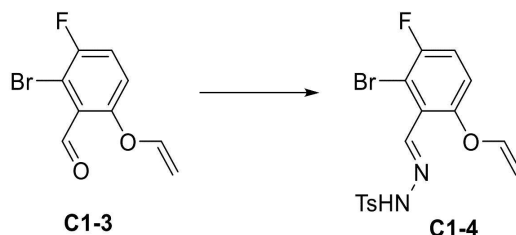
【0295】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 6.68 - 6.46 (m, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 1H) ppm.

ステップ3: 中間体(E)-N'-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-(ビニルオキシ)ベンジリデン)-4-メチルフェニルスルホニルヒドラジド(C1-4):

【0296】

【化74】



【0297】

250 mLの単口フラスコにC1-3(5 g、20.4 mmol)を加え、無水メタノール(100 mL)を加え、攪拌して溶解させ、室温下でp-トルエンスルホニルヒドラジド(4.2 g、22.4 mmol)をゆっくりと加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、多量の白色固体を析出させ、0℃に降温し、濾過して固体生成物を収集し、母液

を濃縮し、固体粗生成物を石油エーテルと酢酸エチル（２０：１）の混合溶媒でスラリー化させ、固体生成物を収集し、減圧下で乾燥させて、白色固体Ｃ１－４（７．５ｇ、収率：８９％）を得た。

【０２９８】

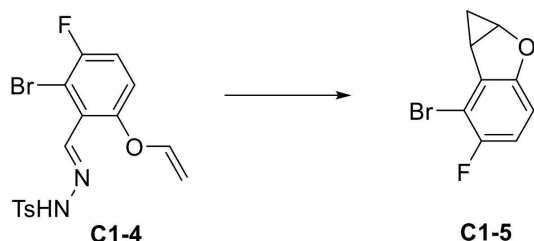
^1H NMR（４００ MHz，DMSO- d_6 ） δ １１．８１（s，１H），７．９７（s，１H），７．７６（d， J ＝７．６ Hz，２H），７．４２（t， J ＝９．０ Hz，２H），７．１６（dd， J ＝９．１，４．３ Hz，１H），６．６７（dd， J ＝１３．６，６．２ Hz，１H），４．４９（dd， J ＝２１．４，９．８ Hz，３H），２．３５（s，３H）ppm；LCMS： m/z ４１４．１ [$M+H$] $^+$ ．

10

ステップ４：中間体６－ブロモ－５－フルオロ－１a，６b－ジヒドロ－１H－シクロプロパ[*b*]ベンゾフラン（Ｃ１－５）：

【０２９９】

【化７５】



20

【０３００】

２５０ mLの単口フラスコにＣ１－４（３ｇ、７．３ mmol）を加え、トルエン（１００ mL）を加えて攪拌して溶解させ、室温でリチウムtert-ブトキシド（６３９ mg，７．９ mmol）、オクタン酸リジウム（II）二量体（５６ mg，７２．６ μ mol）をゆっくりと加え、窒素ガス保護下で、１００ に昇温して３時間攪拌した。反応終了後、室温に降温し、濾過し、ケーキを酢酸エチル（５０ mL）で洗浄し、濾液を減圧濃縮して、淡黄色油状物Ｃ１－５（１．６７ g、収率：１００％）を得、さらに精製せず、次のステップに直接に使用した。

【０３０１】

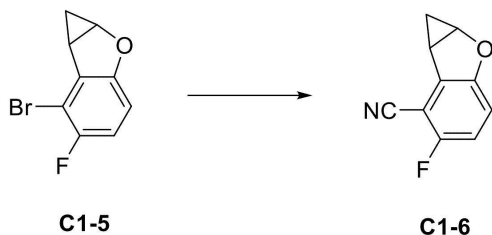
30

^1H NMR（４００ MHz，CDCl $_3$ ） δ ７．０３－６．８１（m，２H），４．９７（t， J ＝５．２ Hz，１H），２．８４（dt， J ＝９．０，４．４ Hz，１H），１．２６（dt， J ＝８．０，６．１ Hz，１H），０．５５－０．３７（m，１H）ppm．

ステップ５：中間体５－フルオロ－１a，６b－ジヒドロ－１H－シクロプロパ[*b*]ベンゾフラン－６－カルボニトリル（Ｃ１－６）：

【０３０２】

【化７６】



40

【０３０３】

１００ mLの単口フラスコにＣ１－５（１．９ g，８．３０ mmol）、シアン化亜鉛（１．４６ g，１２．４ mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．４４ g，１．２４ mmol）、DMF（１２ mL）を加え、窒素ガス保護下で、１１０ に昇温させて１８時間攪拌した。反応終了後、室温に降温し、酢酸エチル（２０ mL

50

L)を加えて希釈し、濾過し、濾液を飽和食塩水(10 mL)で2回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=100:1~20:1)で精製して、白色固体C1-6(1.35 g、収率:92%)を得た。

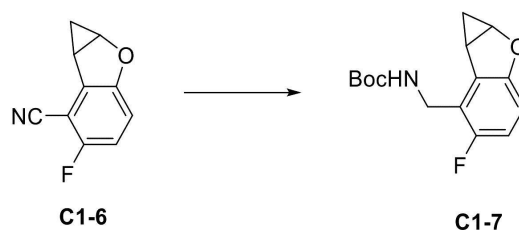
【0304】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.84 (m, 2H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 1H) ppm.

ステップ6: 中間体 tert-ブチル((5-フルオロ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-6-イル)メチル)カルバメート(C1-7):

【0305】

【化77】



【0306】

100 mLの単口フラスコにC1-6(1.2 g、6.8 mmol)を加え、メタノール(30 mL)を加えて溶解させ、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル(2.2 g、10.3 mmol)を加え、-5 に降温し、塩化ニッケル六水和物(1.95 g、8.22 mmol)をゆっくりと加え、水素化ホウ素ナトリウム固体(778 mg、20.5 mmol)をバッチで加え、室温に昇温して2時間撹拌した。反応終了後、珪藻土で濾過し、ケーキをメタノール(10 mL)で洗浄し、濾液を0 に降温し、水(5 mL)でクエンチングさせ、減圧濃縮し、粗生成物に酢酸エチル(80 mL)を加え、有機相を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=100:1~40:1)で分離・精製して、白色固体C1-7(1.2 g、収率:63%)を得た。

【0307】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 2.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (dd, J = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 0.32 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 224.1 $[\text{M}-55]^+$.

ステップ7: 中間体 tert-ブチル((5-フルオロ-1aR, 6bR-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-6-イル)メチル)カルバメート(C1-7a)及び((5-フルオロ-1aS, 6bS-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-6-イル)メチル)カルバメート(C1-7b):

【0308】

10

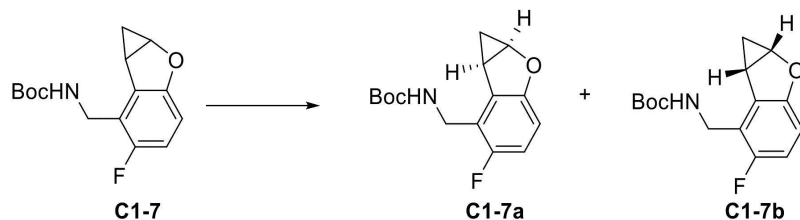
20

30

40

50

【化 7 8】



【0309】

C1-7 (1.2 g、4.3 mmol) を以下のようにキラル SFC でさらに精製して
 : カラム: AD-H 20 × 250 m、10 μm (Daicel)、流速: 80 g/min、移動相: 13% (0.2% アンモニア含有メタノール/メタノール) CO₂ 中、検出: 214 nm、C1-7a (0.52 g、収率: 43.3%)、R_t: 0.99 min、
 及び C1-7b (0.57 g、収率: 47.5%)、R_t: 0.71 min を得た。

【0310】

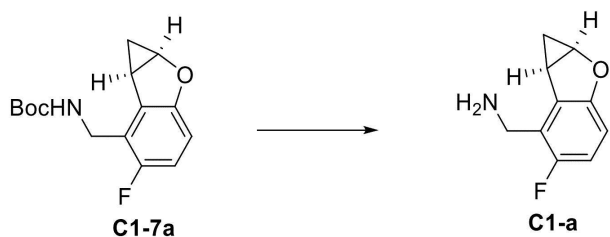
C1-7a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.73 (m, 2H), 4.45 (dddd, J = 41.3, 14.0, 5.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.45 (d, J = 7.7 Hz, 9H), 1.05 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 0.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm; LCM S: m/z 224.1 [M - 55]⁺.

C1-7b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.73 (m, 2H), 4.45 (dddd, J = 41.3, 14.0, 5.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.45 (d, J = 7.7 Hz, 9H), 1.05 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 0.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H) ppm; LCM S: m/z 224.1 [M - 55]⁺.

ステップ 8: 中間体 ((1aR, 6bR) - 5 - フルオロ - 1a, 6b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパペノ [b] ベンゾフラン - 6 - イル) メチルアミン (C1-a):

【0311】

【化 7 9】



【0312】

100 mL の単口フラスコに化合物 C1-7a (1.2 g、4.30 mmol) を加え、ジクロロメタン (20 mL) を加えて溶解させ、室温でトリフルオロ酢酸 (4 mL、52 mmol) を加え、2 時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮してジクロロメタン及びトリフルオロ酢酸を除去して、無色固体 C1-a のトリフルオロ酢酸塩 (1.26 g、収率: 100%) を得た。生成物を次のステップに直接に使用した。

【0313】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.95 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 13.7 Hz

10

20

30

40

50

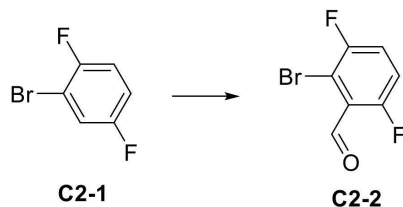
z , 2 H), 2.92 - 2.77 (m, 1 H), 1.26 - 1.11 (m, 1 H), 0.38 - 0.21 (m, 1 H) ppm; LCMS: m/z 180.1 [M + H]⁺.

実施例 3：中間体 4 - (アミノメチル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - オール (C2)：

ステップ 1：中間体 2 - ブロモ - 3, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド (C2 - 2)：

【0314】

【化80】



10

【0315】

500 mL の乾燥三口フラスコに C2 - 1 (22 g、114 mmol) 及び乾燥 THF (200 mL) を加え、-70 に冷却させた。リチウムジイソプロピルアミド (2 M、68.4 mL) を反応溶液にゆっくりと滴下した。反応溶液を同温度で 45 分間攪拌した後、DMF (17.8 mL、228 mmol) を加えた。反応溶液を同温度で 2 時間攪拌した後、0 に昇温させた。飽和塩化アンモニウム (200 mL) を反応溶液に加えた。反応溶液を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1) で精製して、淡黄色固体 C2 - 2 (20 g、収率：79.4%) を得た。

20

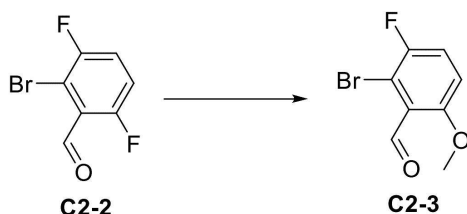
【0316】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1 H), 7.34 (ddd, J = 9.2, 7.4, 4.5 Hz, 1 H), 7.16 (td, J = 9.3, 4.0 Hz, 1 H) ppm.

ステップ 2：中間体 2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒド (C2 - 3)：

【0317】

【化81】



30

【0318】

2 L の三口フラスコに C2 - 2 (20 g、90.5 mmol) を加え、無水 THF (1000 mL) 及び MeOH (200 mL) で攪拌して溶解させた。ナトリウムメトキシド (5.87 g、108.6 mmol) を加え、反応溶液を 60 で 18 時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒の大部分を除去し、500 mL の水を加えた。懸濁液を 30 分間攪拌した後、濾過し、固体を収集した。固体を石油エーテルと酢酸エチル (5 : 1) の混合液でスラリー化させ、ろ過して固体を得、減圧下で乾燥させて黄色固体 C2 - 3 (18 g、収率：85%) を得た。

40

【0319】

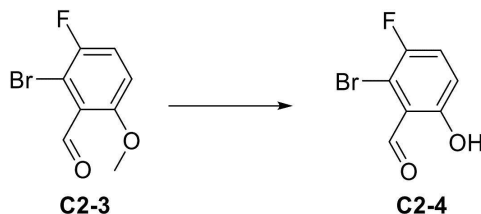
LC - MS: m/z 233.1 [M + H]⁺.

ステップ 3：中間体 2 - ブロモ - 3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒド (C2 - 4)：

50

【 0 3 2 0 】

【 化 8 2 】



【 0 3 2 1 】

1 Lの単口フラスコにC 2 - 3 (1 6 . 8 g、7 2 . 1 m m o l) 及びジクロロメタン (3 0 0 m L) を加えた。 - 7 8 で三臭化ホウ素 (2 1 . 7 g、8 6 . 5 m m o l) をゆっくりと滴下し、反応溶液を室温に昇温させて1 8 時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタン (3 0 0 m L) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (3 0 0 m L) をゆっくりと加えた。有機相を食塩水で2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 0 : 1) で精製して、淡黄色固体C 2 - 4 (1 0 g、収率 : 6 3 . 3 %) を得た。

10

【 0 3 2 2 】

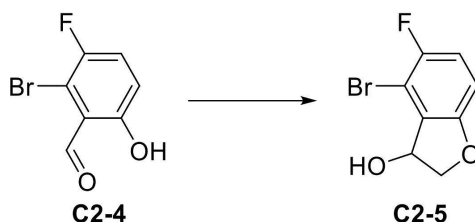
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 1 1 . 7 7 (s , 1 H) , 1 0 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (d t , J = 1 2 . 7 , 6 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d d , J = 9 . 3 , 4 . 1 H z , 1 H) p p m .

20

ステップ4 : 中間体4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - オール (C 2 - 5) :

【 0 3 2 3 】

【 化 8 3 】



30

【 0 3 2 4 】

乾燥三口フラスコにトリメチルヨードスルホキシド (9 . 7 3 g、4 4 . 2 m m o l) 及びDMSO (5 0 m L) を加えた。氷水浴でナトリウムtert - ブトキシド (4 . 2 5 g、4 4 . 2 m m o l) を加えた。反応溶液を室温で2 時間撹拌し、C 2 - 4 (8 . 8 g、4 0 . 2 m m o l) を加えた。反応溶液を室温で1 8 時間撹拌した後、酢酸エチル (2 5 0 m L) 及び水 (2 5 0 m L) を加え、酢酸エチル (2 5 0 m L $\times$ 2) で抽出した。有機相を水及び食塩水で1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製して、白色固体C 2 - 5 (6 . 2 g、収率 : 6 6 . 2 %) を得た。

40

【 0 3 2 5 】

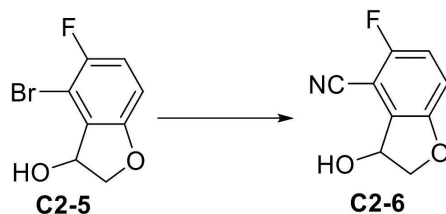
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 7 . 0 3 (t , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d d , J = 8 . 8 , 3 . 5 H z , 1 H) , 5 . 5 1 - 5 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 5 8 (d d d , J = 1 3 . 4 , 1 0 . 8 , 4 . 6 H z , 2 H) , 2 . 3 3 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) p p m .

ステップ5 : 中間体5 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - カルボニトリル (C 2 - 6) :

【 0 3 2 6 】

50

【化 8 4】



【0327】

乾燥単口フラスコにC2-5 (2.7 g、11.6 mmol)、シアン化亜鉛 (2.04 g、17.4 mmol)、DMF (50 mL) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.34 g、1.16 mmol) を順次に添加した。反応溶液を窒素ガス保護下で120℃に加熱し、18時間撹拌した。反応溶液を室温に冷却させ、酢酸エチル (200 mL × 3) 及び水 (200 mL) で抽出した。有機相をそれぞれ水及び食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、白色固体C2-6 (1.6 g、収率：77%) を得た。

10

【0328】

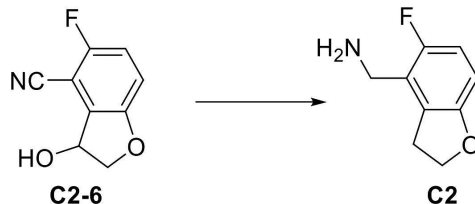
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 - 6.99 (m, 2H), 5.63 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H) ppm.

20

ステップ6：中間体 (5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メタナミン (C2) :

【0329】

【化 8 5】



30

【0330】

100 mLの単口フラスコにC2-6 (1.55 g、8.65 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.09 g、8.65 mmol)、メタノール (20 mL) 及び10%パラジウム炭素 (2 g、50%の水を含む) を順次に加えた。反応混合物を5分間水素ガスでバブリングし、水素ガスバルーンで3回置換し、水素ガスバルーン下で60℃で48時間撹拌した。混合物を珪藻土でろ過し、メタノール (50 mL × 2) で洗浄し、濾液を減圧濃縮し、ジオキサン (10 mL) 及び10 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、ジオキサン (10 mL × 2) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。化合物C2 (1.4 g、純度：90%、収率：87%) を得、次のステップに直接に使用した。

40

【0331】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.27 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H) ppm; LC-MS: m/z 168.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

実施例4：8-ブromo-N-(((1aR, 6bR)-5-フルオロ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-6-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン (B1)

【0332】

50

50

【0338】

(E)-5-ブロモ-6-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ-ピリジン-2-カルボン酸メチル(5.0g、21.6mmol)、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(5.16g、43.3mmol)をトルエン(100mL)に溶解させ、反応溶液を110に昇温させて4時間反応させ、TLCにより原材料が残っていないことを検出し、反応溶液を濃縮して粗生成物E27-1(6.00g)を得た。

【0339】

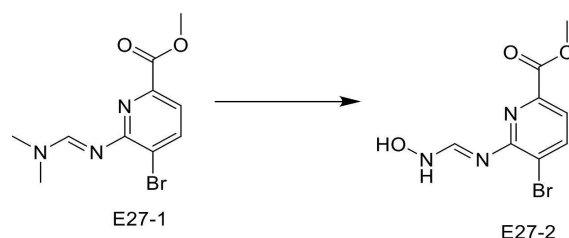
LCMS: m/z 285.7 $[M+H]^+$.

ステップ2: (E)-5-ブロモ-6-((ヒドロキシアミノ)メチレン)アミノ-ピリジン-2-カルボン酸メチルE27-2

10

【0340】

【化89】



【0341】

20

反応フラスコにE27-1(6.0g、20.97mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(2.91g、41.94mmol)、酢酸ナトリウム(3.44g、41.9mmol)、エタノール(60mL)を順次に加えた。反応溶液を窒素ガス雰囲気下で50に昇温させて4時間反応させ、LCMSにより反応が完了したことを検出し、室温に降温し、ろ過してE27-2(5.9g、収率: 85.0%)を得た。

【0342】

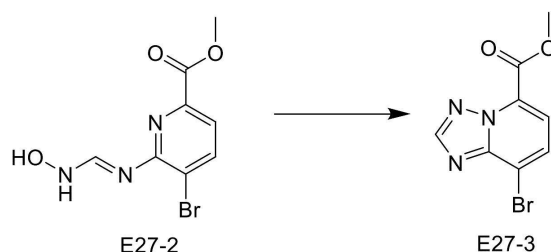
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.41-8.29 (m, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 273.7 $[M+H]^+$.

30

ステップ3: 8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチルE27-3

【0343】

【化90】



40

【0344】

室温で、E27-2(10g、36.49mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に無水トリフルオロ酢酸(23.0g、109mmol)を滴下した。その後に75にゆっくりと昇温させ、攪拌しながら3時間反応させた。反応終了後、0で混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加えてクエンチングさせ、酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム(石油エーテル:酢酸エチル=5:1~4:1)で精製して、白色固体E27-3(5.00g、収率: 53.5%)を得た。

【0345】

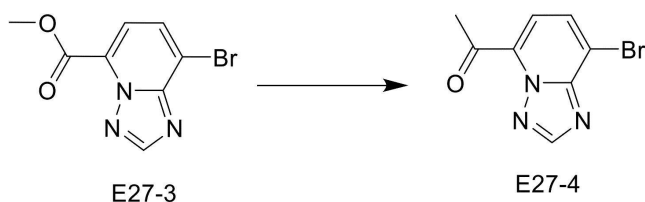
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 256.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ステップ4: 1-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エタノン E27-4

【0346】

【化91】



10

【0347】

8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル E27-3 (5.0 g, 19.3 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、-30 に冷却させ、臭化エチルマグネシウム (3 M, 32.5 mL) を滴下し、窒素ガス雰囲気中で3時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリングし、0 に昇温させ、クエンチングさせ、抽出し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、1-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エタノン E27-4 (0.3 g, 収率: 6.40%) を得た。

20

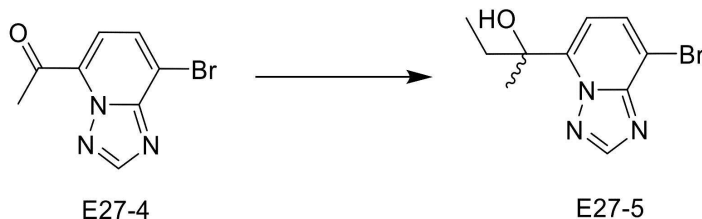
【0348】

LCMS m/z 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ステップ5: 2-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-ブタノール E27-5

【0349】

【化92】



30

【0350】

1-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)エタノン E27-4 (150 mg, 0.6 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、-30 に冷却させて臭化エチルマグネシウム (1 M, 3.75 mL) を滴下し、窒素ガスの雰囲気下で6時間反応させ、LCMSにより反応の完了をモニタリングし、0 に昇温させ、クエンチングさせ、抽出し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、2-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-ブタノール (100 mg, 59.3% 収率) を得た。

40

【0351】

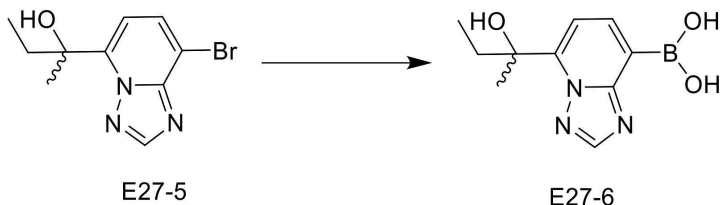
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.59 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS m/z 270.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ステップ6: (5-(2-ヒドロキシブタン-2-イル))-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ボロン酸

50

【 0 3 5 2 】

【 化 9 3 】



【 0 3 5 3 】

2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] - トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - ブタノール E 2 7 - 5 (1 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (1 2 3 m g 、 0 . 4 4 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 0 9 m g 、 1 . 1 1 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (6 0 . 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 . 5 m L) を、反応系を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時間反応させ、TLC により残りの原材料がないことをモニタリングし、E 2 7 - 6 を含む反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

10

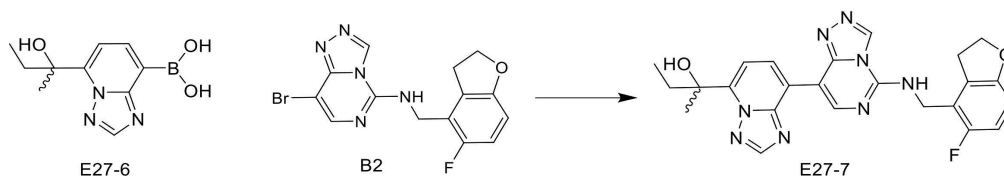
【 0 3 5 4 】

ステップ 7 : 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ブタン - 2 - オール E 2 7 - 7

20

【 0 3 5 5 】

【 化 9 4 】



【 0 3 5 6 】

上記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (5 3 . 7 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (1 1 7 m g 、 1 . 1 1 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (3 0 . 1 m g 、 0 . 0 4 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 及び水 (1 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製し、更に、HPLC で精製し、2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ブタン - 2 - オール E 2 7 - 7 (4 3 . 0 m g 、 収率 : 2 3 . 3 %) を得た。

30

【 0 3 5 7 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 9 . 5 4 (s , 1 H) , 9 . 3 9 (s , 1 H) , 9 . 1 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 9 1 (b r s , 1 H) , 8 . 6 2 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 1 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 6 7 (s , 1 H) , 4 . 7 8 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 3 . 3 3 - 3 . 3 0 (m

40

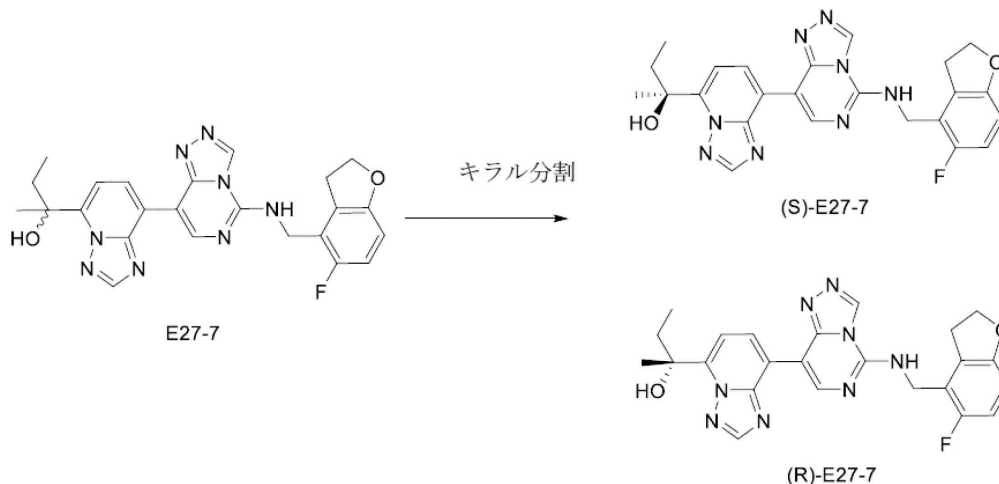
50

, 2 H), 2.55 - 2.51 (m, 1 H), 1.99 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LCMS m/z 475.1 [M+H]⁺.

ステップ8: 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ブタン - 2 - オール E 27 - 7 の分離

【0358】

【化95】



10

20

【0359】

2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ブタン - 2 - オール E 27 - 7 をキラル SFC 分離 (分離方法: column (カラム): DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); mobile phase (移動相): A [0.1% の NH₃ H₂O 含有 IPA]; B (エタノール): 5% ~ 40% の勾配、4 mL/min) して、(S) - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ブタン - 2 - オール ((S) - E 27 - 7) 又は (R) - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ブタン - 2 - オール ((R) - E 27 - 7) を得、その中で、一つは保持時間が 3.134 分 (化合物 a) であり、もう一つのエナンチオマーは保持時間が 3.547 分 (化合物 b) であった。

30

【0360】

化合物 a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.54 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.91 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 - 6.93 (m, 1 H), 6.71 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.33 - 3.30 (m, 2 H), 2.55 - 2.51 (m, 1 H), 1.99 (dd, J = 7.4, 13.8 Hz, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) ppm.

40

化合物 b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.54 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),

50

8.91 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

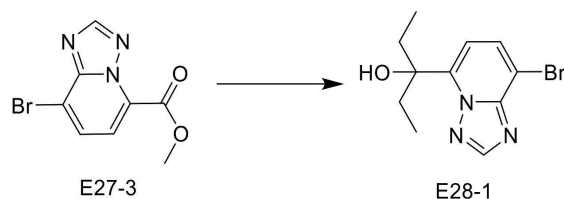
実施例 6: 3 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ペンタン - 3 -

10

オール
ステップ: 3 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ペンタン - 3 - オール E28 - 1

【0361】

【化96】



20

【0362】

8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E27 - 3 (240 mg、0.940 mmol) をテトラヒドロフラン (5.00 mL) に溶解させ、-30 に冷却させてエチルマグネシウムブロミド (1 M、2.83 mL) を滴下し、窒素ガスの雰囲気下で 3 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、0 に昇温させ、クエンチングさせ、抽出し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して 3 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ペンタン - 3 - オール E28 - 1 (80.0 mg、収率: 29.8%) を得た。

30

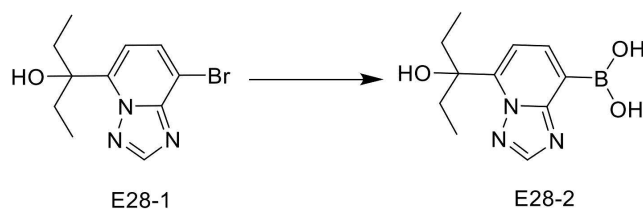
【0363】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 0.54 (t, J = 7.4 Hz, 6H) ppm; LCMS: m/z 286.0 [M+H] $^+$.

ステップ 2: (5 - (3 - ヒドロキシペンタン - 3 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル)ボロン酸 E28 - 2

【0364】

【化97】



40

【0365】

3 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)ペンタン - 3 - オール E28 - 1 (80.0 mg、0.280 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (79.0 mg、0.310 mmol)、炭酸カリウム (8.03 mg、

50

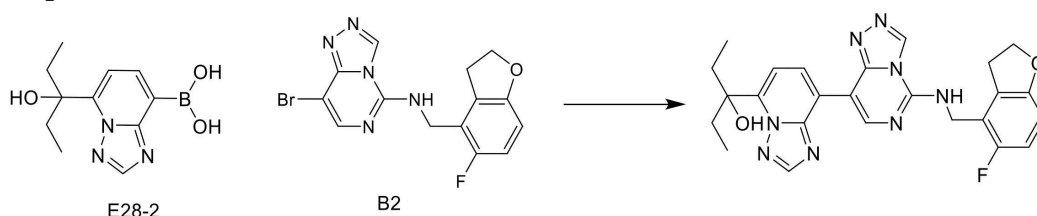
0.840 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(46.0 mg、0.056 mmol)、1,4-ジオキサン(1.00 mL)を、反応系を120 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で5時間反応させ、TLCにより残りの原材料がないことをモニタリングし、E28-2を含む反応溶液は処理せず、次のステップに直接使用した。

【0366】

ステップ3: 3-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ペンタン-3-オール

【0367】

【化98】



【0368】

上記ステップの反応溶液に8-ブromo-N-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミノB2(41.0 mg、0.110 mmol)、炭酸ナトリウム(89.0 mg、0.800 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(46.0 mg、0.056 mmol)、1,4-ジオキサン(1.00 mL)及び水(0.500 mL)を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で100 に昇温させて2時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、3-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ペンタン-3-オール(50.0 mg、収率: 35.6%)を得た。

【0369】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.95-8.86 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.78 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 0.59 (t, J = 7.4 Hz, 6H). LCMS m/z 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例7: 1,1,1-トリフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール

ステップ1: 8-ブromo-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-(トリメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン E29-1

【0370】

10

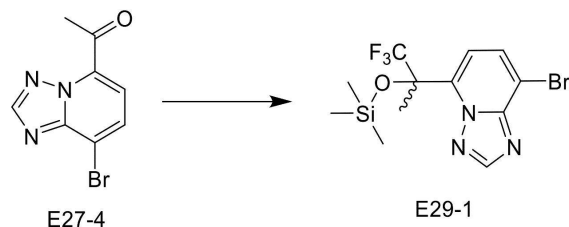
20

30

40

50

【化 9 9】



【0371】

1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) エタノン E 27 - 4 (500 mg、2.08 mmol)、フッ化セシウム (55.0 mg、0.362 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、窒素ガスの雰囲気下で、0 の条件下で、トリフルオロメチルトリメチルシラン (326 mg、2.29 mmol) を加えた。窒素ガスの雰囲気下で 20 で 1 時間反応させた。その後、再びトリフルオロメチルトリメチルシラン (296 mg、2.08 mmol) を加え、続いて 20 下で 1 時間反応させた。TLC と LCMS により残りの原材料がないことをモニタリングし、E 29 - 1 を含む反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

10

【0372】

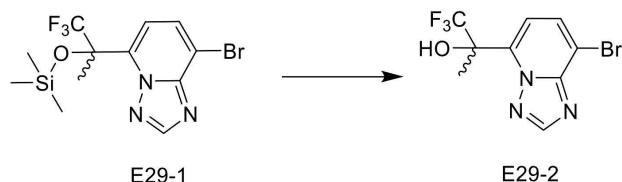
LCMS: m/z 383.9 $[M+H]^+$.

ステップ 2: 2 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール E 29 - 2

20

【0373】

【化 100】



【0374】

前記ステップの反応溶液にエタノール (5 mL) を加え、20 で 2 時間反応させ、TLC により反応の終了をモニタリングし、反応溶液を濃縮した後、ジクロロメタンを加えて希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体生成物の 2 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール E 29 - 2 (340 mg、収率: 52.7%) を得た。

30

【0375】

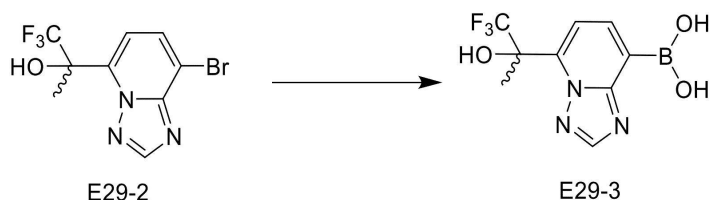
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H) ppm.

40

ステップ 3: (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 29 - 3

【0376】

【化 101】



50

【0377】

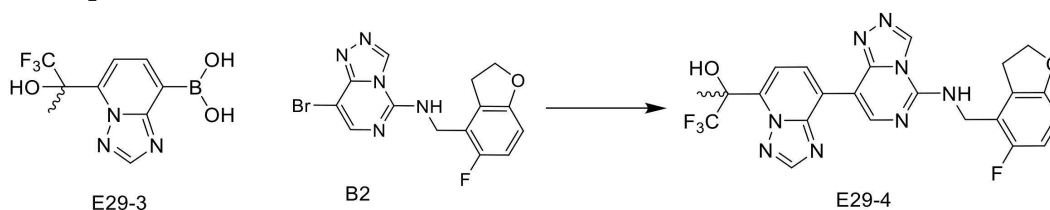
グローブボックスの中でバイアルに順次に2-(8-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールE29-2(150mg、0.482mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(135mg、0.530mmol)、炭酸カリウム(95.0mg、0.964mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(39.4mg、0.048mmol)及びジオキサン(5mL)を加えた。窒素ガスの雰囲気下で、120℃で5時間反応させ、LCMSにより残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

【0378】

ステップ4: 1,1,1-トリフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オールE29-4

【0379】

【化102】



【0380】

前記ステップの反応溶液に8-ブromo-N-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン(150mg、0.412mmol)、炭酸カリウム(134mg、0.967mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(39.5mg、0.048mmol)及び水(1mL)を加えた。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で100℃に昇温させて2時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、濃縮し、濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製して、灰白色固体生成物の1,1,1-トリフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オールE29-4(90.0mg、収率:38.9%)を得た。

【0381】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 4.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 515.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ステップ5: 1,1,1-トリフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オールE29-4の分離

1,1,1-トリフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]

10

20

30

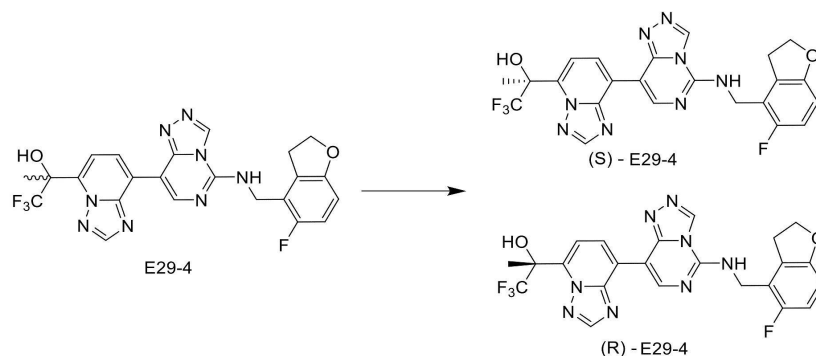
40

50

ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 29 - 4 をキラル分離して (分離方法 : column (カラム) : DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm、10um) ; mobile phase (移動相) : A [0 . 1 % の NH₃H₂O 含有 IPA] ; B (エタノール) : 45 % の勾配、2 . 8 mL / min) 、 (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール ((S) - E 29 - 4) 又は (R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール ((R) - E 29 - 4) を得、その中の一つは保持時間が 4 . 974 分 (化合物 c) であり、もう一つのエナンチオマーは保持時間が 5 . 440 分 (化合物 d) であった。

【 0382 】

【 化 103 】



【 0383 】

化合物 c : ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 55 (s , 1H) , 9 . 44 (s , 1H) , 9 . 17 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 9 . 00 (t , J = 4 . 8 Hz , 1H) , 8 . 70 (s , 1H) , 7 . 76 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 53 (s , 1H) , 7 . 01 - 6 . 92 (m , 1H) , 6 . 75 - 6 . 68 (m , 1H) , 4 . 78 (d , J = 4 . 8 Hz , 2H) , 4 . 55 (t , J = 8 . 8 Hz , 2H) , 3 . 36 - 3 . 34 (m , 2H) , 2 . 16 (s , 3H) ppm ; LCMS : m / z 515 . 3 . 0 [M + H]⁺ .

同時に実施例 8 を得た。化合物 d :

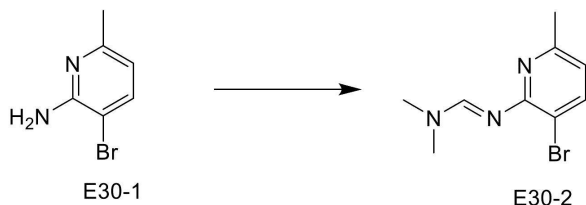
¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 55 (s , 1H) , 9 . 44 (s , 1H) , 9 . 17 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 9 . 00 (t , J = 4 . 8 Hz , 1H) , 8 . 70 (s , 1H) , 7 . 76 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 53 (s , 1H) , 7 . 01 - 6 . 92 (m , 1H) , 6 . 75 - 6 . 68 (m , 1H) , 4 . 78 (d , J = 4 . 8 Hz , 2H) , 4 . 55 (t , J = 8 . 8 Hz , 2H) , 3 . 36 - 3 . 34 (m , 2H) , 2 . 16 (s , 3H) ppm ; LCMS : m / z 515 . 3 . 0 [M + H]⁺ .

実施例 9 : 1 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

ステップ 1 : (E) - N' - (3 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルホルムアミジン E 30 - 2

【 0 3 8 4 】

【 化 1 0 4 】



【 0 3 8 5 】

3 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - アミン E 3 0 - 1 (4 . 5 0 g 、 2 4 . 1 m m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 4 . 3 g 、 1 2 0 m m o l) をトルエン (1 0 . 0 m L) に溶解させた後、100 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で2時間反応させ、反応終了後、室温に冷却させ、反応溶液を減圧濃縮して、(E) - N ' - (3 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルホルムアミジン E 3 0 - 2 (5 . 8 0 g 、 粗生成物) を得た。

10

【 0 3 8 6 】

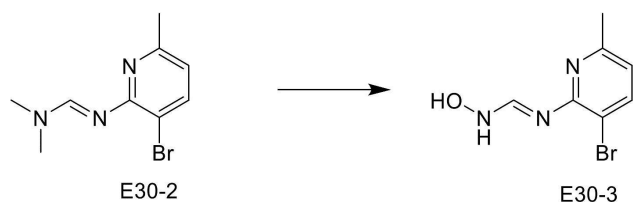
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 6 0 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 3 . 1 4 (s , 3 H) , 3 . 1 0 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) p p m ; LCMS : m/z 2 4 2 . 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

ステップ2 : (E) - N ' - (3 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - ヒドロキシホルムアミジン E 3 0 - 3

【 0 3 8 7 】

【 化 1 0 5 】



30

【 0 3 8 8 】

(E) - N ' - (3 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルホルムアミジン E 3 0 - 2 (5 . 8 0 g 、 2 4 . 0 m m o l) 、 酢酸ナトリウム (4 . 3 2 g 、 5 2 . 7 m m o l) 、 ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 3 3 g 、 4 3 . 9 m m o l) をエタノール (6 0 . 0 m L) に溶解させ、50 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で2時間反応させ、TLCにより反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、水で希釈し、濾過し、ケーキを乾燥させて、(E) - N ' - (3 - ブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - ヒドロキシホルムアミジン E 3 0 - 3 (5 . 5 0 g 、 収率 : 9 8 . 8 %) を得た。

【 0 3 8 9 】

40

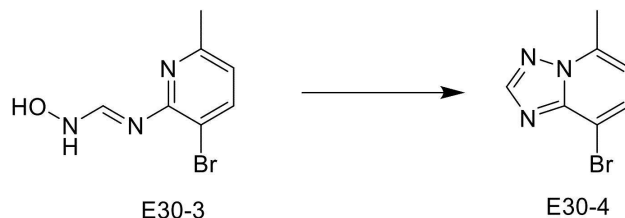
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 8 . 2 5 - 8 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) p p m ; LCMS : m/z 2 3 0 . 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

ステップ3 : 8 - ブロモ - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 0 - 4

【 0 3 9 0 】

50

【化106】



【0391】

(E)-N'-(3-ブロモ-6-メチル-ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシホルムアミジンE30-3(5.50g、23.9mmol)をポリリン酸(5.00mL)に溶解させ、温度を90℃に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で2時間反応させ、TLCにより残りの原材料がないことをモニタリングし、室温に冷却させ、炭酸水素ナトリウムでクエンチングさせ、抽出し、濾過し、洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、8-ブロモ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンE30-4(1.70g、収率:33.4%)を得た。

10

【0392】

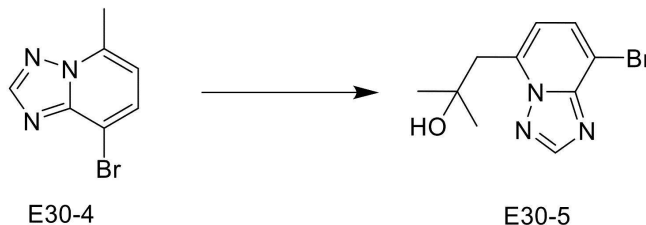
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 3H) ppm; LCMS: m/z 212.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

ステップ4: 1-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールE30-5

【0393】

【化107】



30

【0394】

8-ブロモ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンE30-4(1.50g、7.07mmol)をテトラヒドロフラン(40.0mL)に溶解させ、-78℃に冷却させ、リチウムジイソプロピルアミド(2.00M、7.07mL)を滴下し、-78℃の窒素ガスの雰囲気下で2時間反応させ、アセトン(2.47g、42.4mmol、3.12mL)を加え、-78℃の窒素ガスの雰囲気下で3時間反応させた。TLC及びLCMSにより反応の終了をモニタリングし、クエンチングさせ、抽出し、濾過し、洗浄し、乾燥させ、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製し、更にHPLCで精製して1-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールE30-5(450mg、収率:21.9%)を得た。

40

【0395】

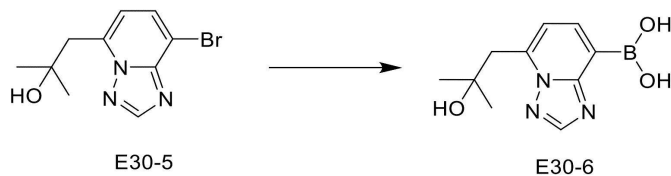
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.13 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 270.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ステップ5: (5-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ボロン酸E30-6

50

【 0 3 9 6 】

【 化 1 0 8 】



【 0 3 9 7 】

1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール E 3 0 - 5 (1 5 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (1 5 5 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 6 3 m g 、 1 . 6 7 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (9 0 . 7 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 0 m L) を、反応系を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時間反応させ、T L C により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液は処理せず、次のステップに直接に使用した。

10

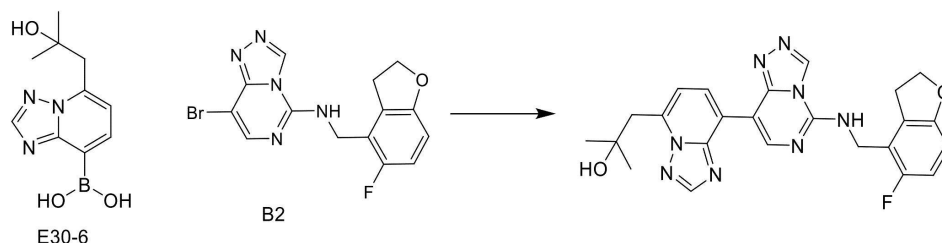
【 0 3 9 8 】

ステップ 6 : 1 - (8 - (5 - (((- フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール

20

【 0 3 9 9 】

【 化 1 0 9 】



30

【 0 4 0 0 】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (8 0 . 6 m g 、 0 . 2 2 0 m m o l) 、炭酸ナトリウム (1 7 6 m g 、 1 . 6 6 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (4 5 . 2 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 0 m L) 及び水 (0 . 5 0 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製し、更に H P L C で精製して、1 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (5 . 0 0 m g 、 収率 : 1 . 8 6 %) を得た。

40

【 0 4 0 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9 . 4 3 (s , 1 H) , 9 . 1 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 9 4 - 8 . 8 7 (m , 1 H) , 8 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (b r d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (b r t , J = 9 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (b r d d , J = 3 . 4 , 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 7 8

50

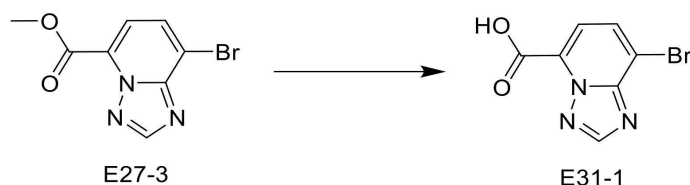
(b r d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.55 (b r t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.41 (b r s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.17 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 475.3 [M+H]⁺.

実施例 10: 1, 1, 3, 3 - テトラフルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

ステップ 1: 8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 E 3 1 - 1

【 0 4 0 2 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 0 3 】

8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E 2 7 - 3 (2.50 g, 9.76 mmol)、水酸化ナトリウム (1.17 g, 29.3 mmol) を水 (10.0 mL)、メタノール (20.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (20.0 mL) に溶解させた。混合物を窒素ガスの雰囲気下で 80 ° で 12 時間反応させた。TLC により反応の終了をモニタリングした。反応溶液を真空中で濃縮し、飽和塩化ナトリウム溶液を加えて希釈し、4 M の塩酸を加えて pH 値を 5 に調節し、濾過し、固体を収集し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して、粗生成物 8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 E 3 1 - 1 (2.50 g、粗生成物) を得、直接に次の反応に使用した。

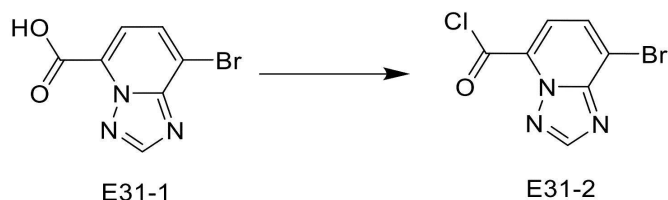
【 0 4 0 4 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H) ppm.

ステップ 2: 8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボニルクロリド E 3 1 - 2

【 0 4 0 5 】

【 化 1 1 1 】



【 0 4 0 6 】

8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 E 3 1 - 1 (700 mg, 2.89 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (35 mg、0.479 mmol) 及び塩化チオニル (10.0 mL) の混合物を、窒素ガスの雰囲気下で 80 ° で 6 時間反応させた。LCMS により反応の終了をモニタリングした。反応溶液を濃縮して、粗生成物 8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボニルクロリド E 3 1 - 2 (770 mg、粗生成物) を得た。

【 0 4 0 7 】

10

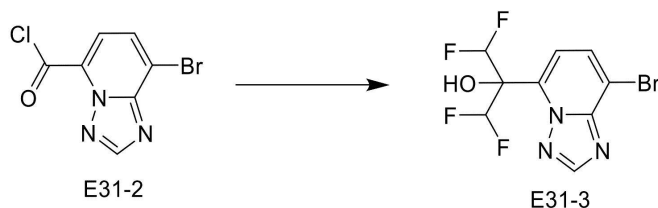
20

30

40

50

ステップ3：2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパン - 2 - オール E 3 1 - 3
【 0 4 0 8 】
【 化 1 1 2 】



10

【 0 4 0 9 】

8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボニルクロリド E 3 1 - 2 (7 7 0 m g 、 2 . 9 6 m m o l) 、 (ブロモジフルオロメチル) トリメチルシラン (1 . 8 0 g 、 8 . 8 7 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (1 . 9 4 g 、 7 . 3 9 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジノン (1 . 5 2 g 、 1 1 . 8 m m o l) のアセトニトリル (1 0 . 0 m L) 溶液を、20℃で12時間反応させた後、水 (5 . 0 0 m L) 及びピリジン (0 . 9 3 5 g 、 1 1 . 8 m m o l) を加えてクエンチングさせ、反応溶液を80℃で1.5時間反応させた。LCMSにより全部反応したことをモニタリングした。反応溶液を減圧濃縮し、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離して、白色固体生成物 2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパン - 2 - オール E 3 1 - 3 (3 0 0 m g 、 収率 : 3 0 . 6 %) を得た。

20

【 0 4 1 0 】

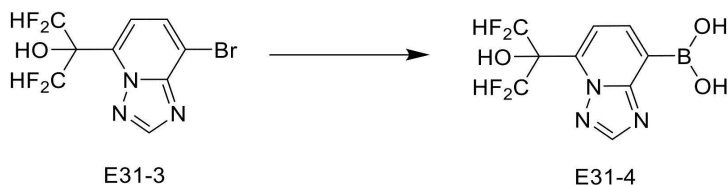
^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ . 4 4 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 7 - 6 . 3 6 (m , 3 H) p p m ; LCMS : m/z 3 2 7 . 9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

ステップ4：(5 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 3 1 - 4

30

【 0 4 1 1 】

【 化 1 1 3 】



【 0 4 1 2 】

40

グローブボックスの中でバイアルに 2 - (8 - ブロモ - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 1 - 3 (2 5 0 m g 、 0 . 7 6 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (2 3 2 m g 、 0 . 9 1 4 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (6 2 . 2 m g 、 0 . 0 7 6 2 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 5 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l) 及びジオキサン (5 . 0 0 m L) を順次に加えた。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で120℃で5時間反応させた。TLCにより反応の終了をモニタリングした。反応溶液を次のステップに直接使用した。

【 0 4 1 3 】

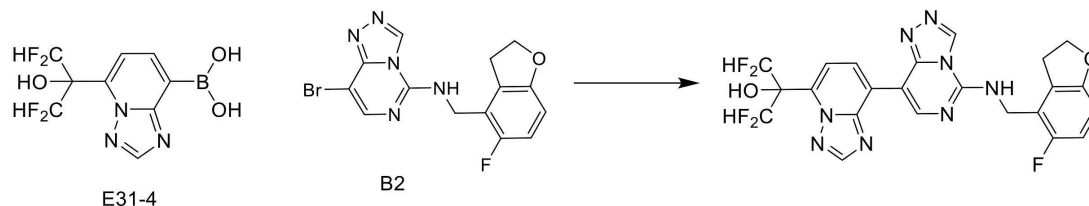
ステップ5：1 , 1 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ

50

- 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

【 0 4 1 4 】

【 化 1 1 4 】



10

【 0 4 1 5 】

ステップ 4 の反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾール [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン B 2 (222 mg、0.609 mmol)、炭酸カリウム (211 mg、1.52 mmol)、水 (1.00 mL)、ジオキサン (5.00 mL) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (62.2 mg、0.0761 mmol) を加えた。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で 100 ° で 2 時間反応させた。LCMS により反応の終了をモニタリングした。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を更にジクロロメタン : メチル tert - ブチルエーテル (10 : 1) でスラリー化させ、その後、更にアセトニトリルでスラリー化させ、最後に、pre - HPLC で精製し、得られた生成物の塩溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで pH を 8 に調節し、濃縮し、固体を水でスラリー化させ、濾過し、洗浄し、凍結乾燥させて、純粋な生成物 1, 1, 3, 3 - テトラフルオロ - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (95.0 mg、収率 : 23.4%) を得た。

20

【 0 4 1 6 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (br t, J = 53.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H) ppm; LCMS m/z 533.3 [$M+H$]⁺.

30

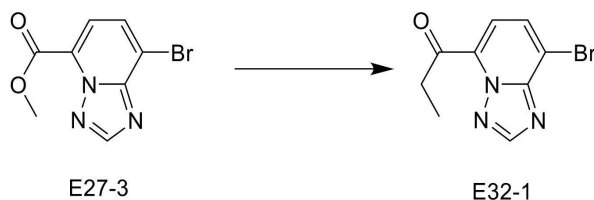
実施例 11 : 1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール

40

ステップ 1 : 1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オン E 32 - 1

【 0 4 1 7 】

【 化 1 1 5 】



50

【0418】

8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E 2 7 - 3 (1 . 5 0 g 、 5 . 8 6 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 0 . 0 m l) に溶解させ、 - 3 0 に冷却させ、エチルマグネシウムブロマイドを滴下し、反応温度を維持させながら 4 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、クエンチングさせ、抽出し、洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] ベンゾトリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オン E 3 2 - 1 (1 . 0 0 g 、 収率 : 6 7 . 2 %) を得た。

【0419】

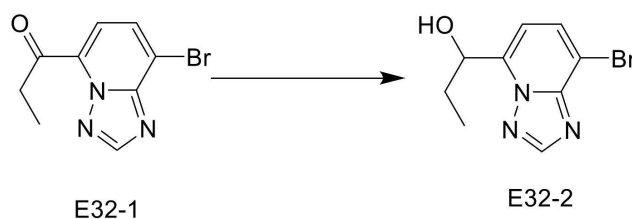
^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 1 4 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) p p m ; LCMS : m/z 2 5 6 . 0 [$M+3$] $^+$.

10

ステップ 2 : 1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] ベンゾトリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 2

【0420】

【化116】



20

【0421】

1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] ベンゾトリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オン E 3 2 - 1 (1 . 0 0 g 、 3 . 9 4 m m o l) をメタノール (2 0 . 0 m l) に溶解させ、 - 5 に冷却させ、水素化ホウ素ナトリウム (4 4 7 m g 、 1 1 . 8 m m o l) を加え、0 に昇温させ、2 時間反応させ、TLC により反応の終了をモニタリングし、クエンチングさせ、濃縮し、抽出し、洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 2 (8 0 0 m g 、 収率 : 7 9 . 0 %) を得た。

30

【0422】

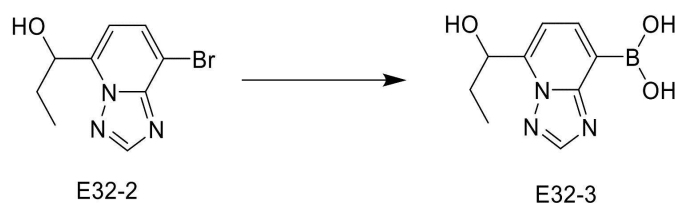
^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 8 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 8 8 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 5 . 1 9 - 5 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 7 4 - 1 . 6 2 (m , 1 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) p p m ; LCMS : m/z 2 5 8 . 0 [$M+3$] $^+$.

ステップ 3 : (5 - (1 - ヒドロキシプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸

40

【0423】

【化117】



【0424】

50

1 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 2 (8 0 0 m g 、 3 . 1 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (8 7 2 m g 、 3 . 4 4 m m o l) 、 酢酸カリウム (9 1 9 m g 、 9 . 3 7 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (5 1 0 m g 、 0 . 6 2 4 m m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン (8 . 0 0 m L) に溶解させ、温度を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時間反応させ、TLCにより残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

【 0 4 2 5 】

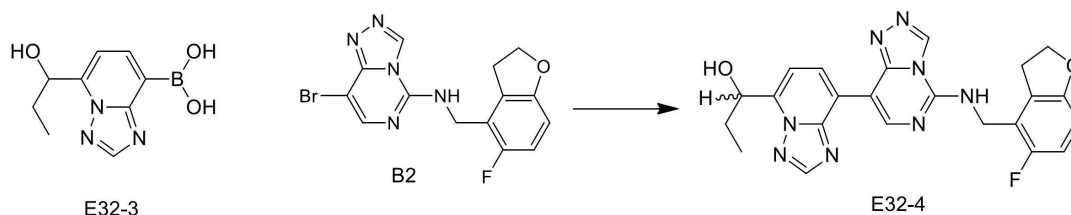
L C M S : m/z 222.0 [M+3]⁺.

10

ステップ 4 : 1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 4

【 0 4 2 6 】

【 化 1 1 8 】



20

【 0 4 2 7 】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン B 2 (5 1 2 m g 、 1 . 4 0 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (9 9 3 m g 、 9 . 3 6 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (5 0 9 m g 、 0 . 6 2 4 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) 及び水 (1 . 0 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 4 (生成物 : 3 0 0 m g 、 収率 : 2 1 . 0 %) を得た。

30

【 0 4 2 8 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9 . 4 3 (s , 1 H) , 9 . 1 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 9 5 - 8 . 8 9 (m , 1 H) , 8 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 6 9 (m , 1 H) , 5 . 8 5 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 0 - 5 . 2 4 (m , 1 H) , 4 . 8 1 - 4 . 7 4 (m , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 0 8 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 8 (m , 1 H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) p p m ; L C M S : m/z 461.0 [M+H]⁺.

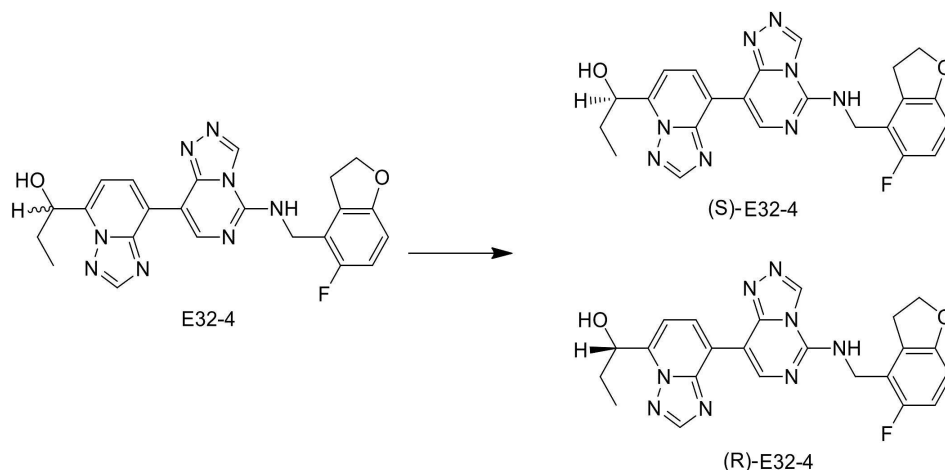
40

ステップ 5 : 1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 4 の分離

【 0 4 2 9 】

50

【化 1 1 9】



10

【0 4 3 0】

1 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール E 3 2 - 4 をキラル分離して (分離方法 : column (カラム) : DAICEL CHIRALPAK IG (250mm × 30mm、10um) ; mobile phase (移動相) : A [0 . 1 % の NH₃ H₂O 含有 IPA] ; B (エタノール) : 5 % ~ 40 % の勾配、4mL / min)、(S) - 1 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール ((S) - E 3 2 - 4) 又は (R) - 1 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール ((R) - E 3 2 - 4) を得、その中の 1 つは保持時間が 2 . 7 8 2 分 (化合物 e) であり、もう 1 つのエナンチオマーは保持時間が 2 . 9 0 7 分 (化合物 f) であった。

20

30

【0 4 3 1】

化合物 e : ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 5 5 (s , 1H) , 9 . 4 3 (s , 1H) , 9 . 1 8 (d , J = 7 . 8 Hz , 1H) , 8 . 9 5 - 8 . 8 9 (m , 1H) , 8 . 6 3 (s , 1H) , 7 . 4 1 (d , J = 7 . 9 Hz , 1H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 3 (m , 1H) , 6 . 7 5 - 6 . 6 9 (m , 1H) , 5 . 8 4 (d , J = 5 . 0 Hz , 1H) , 5 . 3 0 - 5 . 2 4 (m , 1H) , 4 . 7 8 (br d , J = 4 . 5 Hz , 2H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 2H) , 2 . 0 8 - 1 . 9 6 (m , 1H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 8 (m , 1H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 3 Hz , 3H) ppm .

40

化合物 f : ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 5 5 (s , 1H) , 9 . 4 3 (s , 1H) , 9 . 1 8 (d , J = 7 . 8 Hz , 1H) , 8 . 9 5 - 8 . 8 9 (m , 1H) , 8 . 6 4 (s , 1H) , 7 . 4 1 (d , J = 7 . 8 Hz , 1H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1H) , 6 . 7 4 - 6 . 6 9 (m , 1H) , 5 . 8 5 (d , J = 5 . 0 Hz , 1H) , 5 . 3 0 - 5 . 2 4 (m , 1H) , 4 . 8 1 - 4 . 7 4 (m , 2H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 Hz , 2H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 2H) , 2 . 0 8 - 1 . 9 6 (m , 1H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 8 (m , 1H) , 0 . 9 6 (t , J = 7 . 3 Hz , 3H) ppm .

実施例 1 2 : 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン -

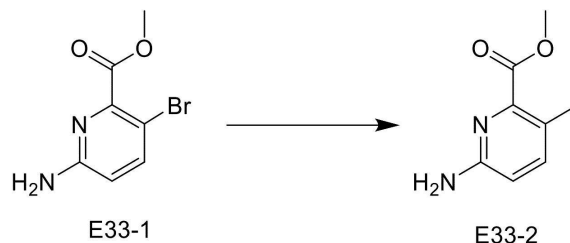
50

4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

ステップ 1 : 6 - アミノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 2

【 0 4 3 2 】

【 化 1 2 0 】



10

【 0 4 3 3 】

6 - アミノ - 3 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 1 (5 g、21.6 mmol)、メチルボロン酸 (3.24 g、54.1 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸塩 (904 mg、1.08 mmol)、炭酸カリウム (4.49 g、32.4 mmol)、1, 4 - ジオキサン (50 mL) を混合し、窒素ガスで 3 回置換した。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で 100 に昇温させて 12 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、室温まで冷却させ、減圧濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して 6 - アミノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 2 (3.50 g、21.06 mol、収率 : 97.3%) を得た。

20

【 0 4 3 4 】

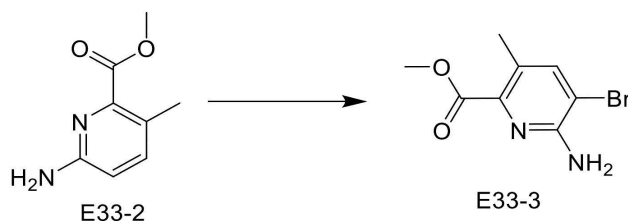
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

ステップ 2 : 6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 3

30

【 0 4 3 5 】

【 化 1 2 1 】



【 0 4 3 6 】

6 - アミノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 2 (3.5 g、21.1 mmol)、三臭化テトラブチルアンモニウム (15.2 g、31.6 mmol) をジオキサン (42.0 mL) に溶解させ、25 下で 12 時間反応させ、TLC により残りの原材料がないことをモニタリングした。反応溶液を亜硫酸ナトリウムでクエンチングさせ、抽出し、乾燥させ、減圧濃縮した。濃縮ものをフラッシュシリカゲルカラムで精製して、6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 3 (2.10 g、8.57 mmol、収率 : 40.7%) を得た。

40

【 0 4 3 7 】

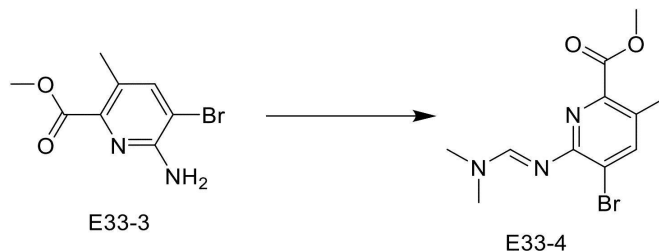
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

50

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 6 - (((ジメチルアミノ) メチリデン) アミノ) - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 4

【 0 4 3 8 】

【 化 1 2 2 】



10

【 0 4 3 9 】

6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 3 (2 . 1 0 g、8 . 5 7 m m o l)、N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2 . 0 4 g、1 7 . 1 m m o l) をトルエン (2 0 . 0 m L) に溶解させ、反応溶液を 1 1 0 に昇温させて 4 時間反応させ、T L C により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を濃縮して、粗生成物 5 - ブロモ - 6 - (((ジメチルアミノ) メチリデン) アミノ) - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 4 (2 . 3 0 g、7 . 6 6 m m o l、収率 : 8 9 . 4 %) を得た。

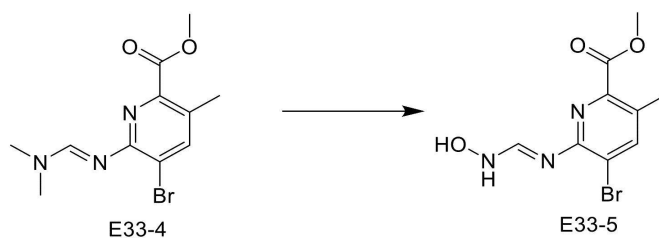
【 0 4 4 0 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (s , 1 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H) , 3 . 1 6 (s , 3 H) , 3 . 1 4 (s , 3 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) p p m .

ステップ 4 : (5 - ブロモ - 6 - (((ヒドロキシアミノ) メチリデン) アミノ) - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 5

【 0 4 4 1 】

【 化 1 2 3 】



30

【 0 4 4 2 】

反応バイアルに (5 - ブロモ - 6 - (((ジメチルアミノ) メチリデン) アミノ) - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 4 (2 . 3 0 g、7 . 6 6 m m o l)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 0 6 g、1 5 . 3 m m o l)、酢酸ナトリウム (1 . 2 6 g、1 5 . 3 m m o l)、エタノール (2 3 . 0 m L) を順次に加えた。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で 5 0 に昇温させて 4 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、濾過して、(5 - ブロモ - 6 - (((ヒドロキシアミノ) メチリデン) アミノ) - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 3 - 5 (1 . 1 2 g、収率 : 5 0 . 7 %) を得た。

【 0 4 4 3 】

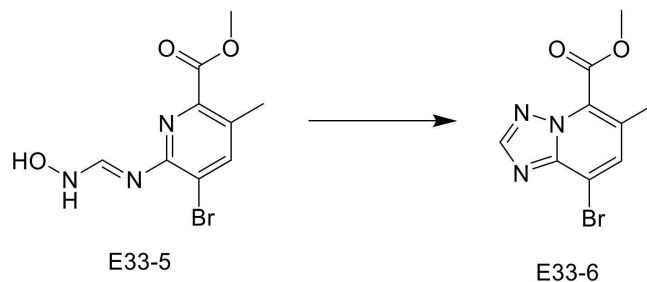
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 2 3 - 8 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (s , 1 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) p p m .

ステップ 5 : 8 - ブロモ - 6 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E 3 3 - 6

【 0 4 4 4 】

50

【化 1 2 4】



【 0 4 4 5】

10

室温で(5-ブロモ-6-((ヒドロキシアミノ)メチリデン)アミノ)-3-メチルピリジン-2-カルボン酸メチルE33-5(1.12g、3.89mmol)にポリリン酸(3.89mmol、10.0mL)を加えた。その後、ゆっくりと95℃に昇温させ、攪拌して2時間反応させた。反応終了後、0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体生成物8-ブロモ-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチルE33-6(1.01g、3.74mmol、収率：96.2%)を得た。

【 0 4 4 6】

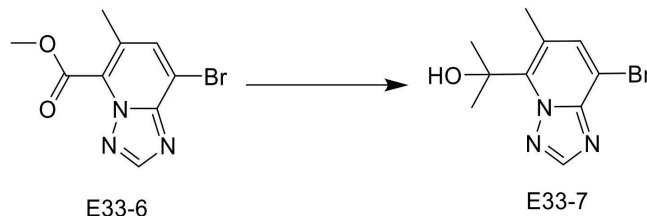
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) ppm.

20

ステップ6：2-(8-ブロモ-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オールE33-7

【 0 4 4 7】

【化 1 2 5】



30

【 0 4 4 8】

-30℃で、8-ブロモ-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチルE33-6(1.01g、3.74mmol)のテトラヒドロフラ(10.0mL)溶液に臭化メチルマグネシウム(3M、12.4mL)を滴下し、当該温度で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水(30mL)を加えてクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮した後フラッシュシリカゲルカラムで精製して2-(8-ブロモ-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オールE33-7(410mg、1.52mmol、収率：40.6%)を得た。

40

【 0 4 4 9】

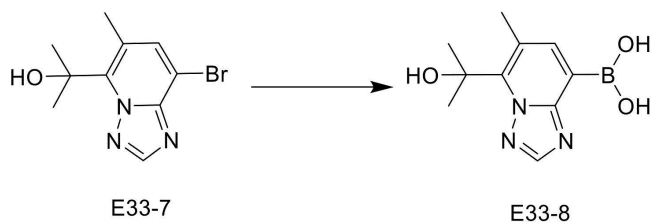
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.76 (s, 6H) ppm.

ステップ7：(5-(2-ヒドロキシプロピル-2-イル)-6-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ボロン酸E33-8

【 0 4 5 0】

50

【化 1 2 6】



【0 4 5 1】

グローブボックスの中で反応バイアルに化合物 2 - (8 - ブロモ - 6 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 3 - 7 (3 1 0 m g 、 1 . 1 5 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (3 2 0 m g 、 1 . 2 6 m m o l) 、 酢酸カリウム (2 2 5 m g 、 2 . 3 0 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 8 7 m g 、 0 . 2 2 9 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) を順次に加えた。反応系を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 7 時間反応させ、LCMS により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接使用した。

10

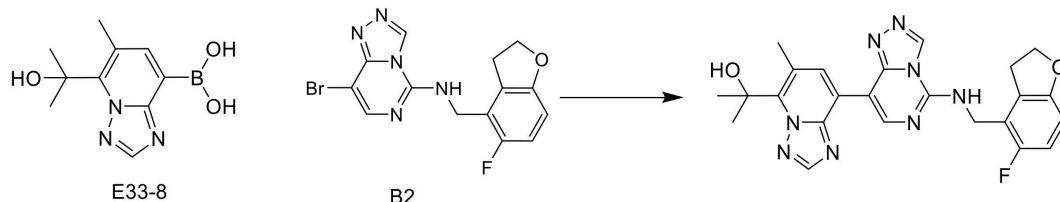
【0 4 5 2】

ステップ 8 : 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - ピリミジン - 8 - イル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

20

【0 4 5 3】

【化 1 2 7】



30

【0 4 5 4】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (4 3 3 m g 、 1 . 1 9 m m o l) 、 炭酸カリウム (4 7 0 m g 、 3 . 4 0 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (1 2 4 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 及び水 (1 m L) を加えた。反応溶液を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、減圧濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して粗生成物を得、更に HPLC で分離した後、凍結乾燥させて、2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 6 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (2 4 0 m g 、 0 . 5 0 5 m m o l 、 収率 : 2 9 . 7 %) を得た。

40

【0 4 5 5】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 5 3 (s , 1 H) , 9 . 3 6 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (s , 2 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 6 . 9 6 (t , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 7 9 (s , 1 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 3 5 (m , 2 H)

50

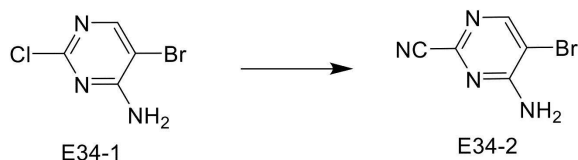
, 2.77 (s, 3H), 1.86 (s, 6H) ppm.

実施例 13: 2-(8-(5-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)プロパン-2-オール

ステップ 1: 4-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル E34-2

【0456】

【化128】



10

【0457】

25 下で、5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-アミン E34-1 (50 g、239 mmol)、トリエチレンジアミン (26.9 g、239 mmol) のジメチルスルホキシド (450 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (14.1 g、287 mmol) の水 (20 mL) 溶液を加え、反応溶液を 60 に昇温させ、60 で 18 時間攪拌して反応させた。LCMS により反応の終了をモニタリングし、反応溶液を室温に冷却させ、混合物に水と酢酸エチルを加え、有機相を乾燥させ、濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲル

20

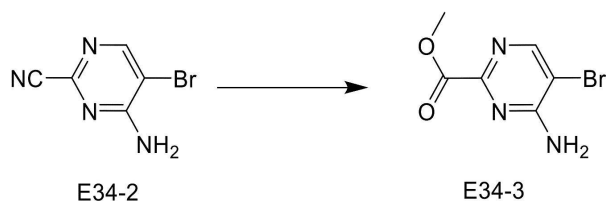
【0458】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H) ppm; LCMS: m/z 201.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

ステップ 2: 4-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル E34-3

【0459】

【化129】



30

【0460】

4-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル E34-2 (29.0 g、145 mmol) をメタノール (290 mL) に溶解させた後、0 で濃硫酸 (533 g、5.33 mol) を滴下し、反応溶液を 70 に昇温させて 12 時間反応させ、TLC により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液の pH を 7 に調節し、抽出し、有機相を食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後、フラッシュシリカゲルカラムで精製して、4-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル E34-3 (17.0 g、収率: 49.2%) を得た。

40

【0461】

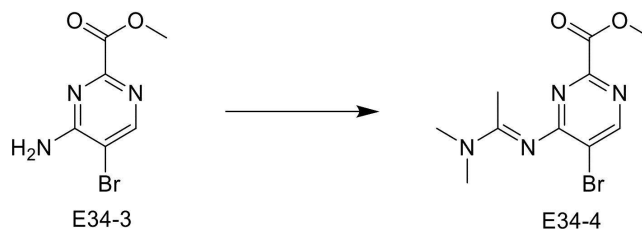
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 234.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

ステップ 3: (E)-5-ブロモ-4-((1-(ジメチルアミノ)エチリデン)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸メチル

【0462】

50

【化 1 3 0】



【 0 4 6 3】

4 - アミノ - 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 4 - 3 (7 . 0 0 g、
3 0 . 2 m m o L)、N , N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (1 2 . 1 g、
9 0 . 5 m m o L) をトルエン (7 0 . 0 m L) に溶解させ、1 0 0 に昇温させ、窒素
ガスの雰囲気下で 1 . 5 時間反応させ、L C M S で反応の終了をモニタリングし、室温に
冷却させ、反応溶液を濃縮し、乾燥させて、(E) - 5 - ブロモ - 4 - ((1 - (ジメチ
ルアミノ) エチリデン) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸メチル (8 . 0 0 g、粗生
成物) を得た。

10

【 0 4 6 4】

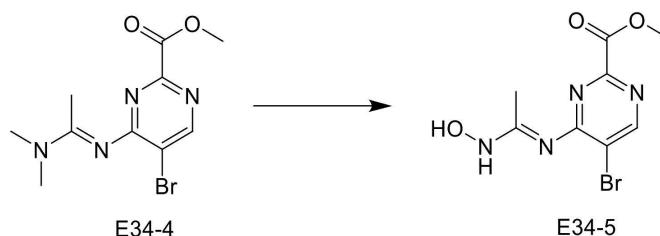
^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 8 . 6 7 (s , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 8 1 (m , 3 H) , 3 . 1 6 - 3 . 1 1 (m , 6 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) p p m ; L C M S : m / z 3 0 2 . 9 [M + 3 H] $^+$.

20

ステップ 4 : (E) - 5 - ブロモ - 4 - ((1 - (ヒドロキシアミノ) エチリデン) ア
ミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 4 - 5

【 0 4 6 5】

【化 1 3 1】



30

【 0 4 6 6】

(E) - 5 - ブロモ - 4 - ((1 - (ジメチルアミノ) エチリデン) アミノ) ピリミジ
ン - 2 - カルボン酸メチル E 3 4 - 4 (8 . 0 0 g、2 6 . 6 m m o L)、ヒドロキシル
アミン塩酸塩 (3 . 6 9 g、5 3 . 1 m m o L) をメタノール (8 0 . 0 m L) に溶解さ
せ、2 0 下で 3 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、反応溶液
を減圧し、濃縮し、スラリー化させ、乾燥させて、(E) 5 - ブロモ - 4 - ((1 - (ヒ
ドロキシアミノ) エチリデン) アミノ) ピリミジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 4 - 5 (7 . 1 0 g、粗生成物) を得た。

【 0 4 6 7】

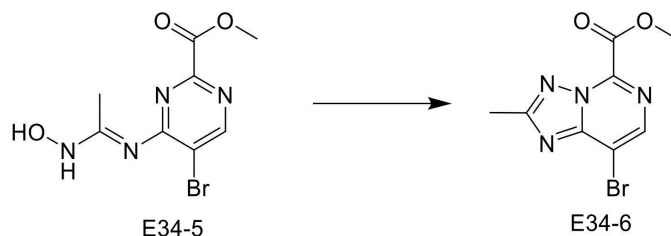
^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 0 . 9 3 (s , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) p p m ; L C M S : m / z 2 8 9 . 0 [M + H] $^+$.

40

ステップ 5 : 8 - ブロモ - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリ
ミジン - 5 - カルボン酸メチル E 3 4 - 6

【 0 4 6 8】

【化 1 3 2】



【 0 4 6 9】

(E)-5-ブロモ-4-((1-(ヒドロキシアミン)エチリデン)アミノ)ピリミジン-2-カルボン酸メチル E34-5 (7.10 g、24.5 mmol) をポリリン酸 (70.0 mL) に溶解させ、85℃ で 2.5 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、炭酸水素ナトリウムで pH を 7 に調節し、反応溶液を抽出し、濃縮して、8-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-カルボン酸メチル E34-6 (2.60 g、収率：39.0%) を得た。

10

【 0 4 7 0】

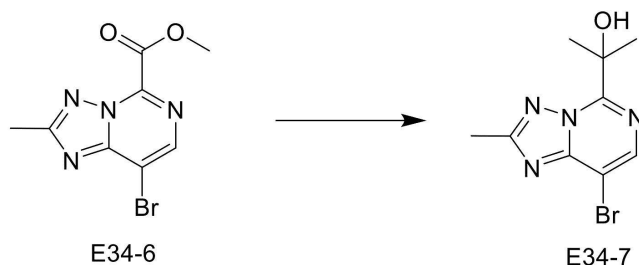
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.57 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 272.9 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

ステップ 6: 2-(8-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)プロパン-2-オール E34-7

20

【 0 4 7 1】

【化 1 3 3】



30

【 0 4 7 2】

8-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-カルボン酸メチル E34-6 (1.60 g、5.90 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、-30℃ に冷却させ、臭化メチルマグネシウム (3 M、9.84 mL) を滴下し、温度を維持させながら 0.5 時間反応させ、TLC により反応の終了をモニタリングし、反応溶液をクエンチングさせ、抽出し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで分離して、2-(8-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)プロパン-2-オール E34-7 (180 mg、収率：20.2%) を得た。

40

【 0 4 7 3】

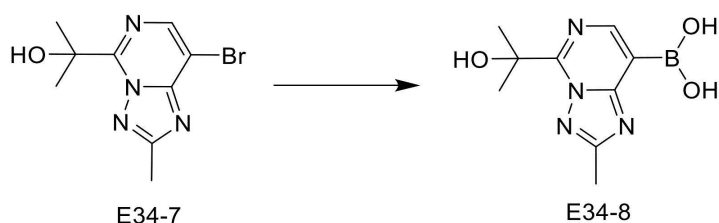
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.70 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 273.0 $[\text{M}+3\text{H}]^+$.

ステップ 7: (5-(2-ヒドロキシプロピル-2-イル)-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-8-イル)ボロン酸

【 0 4 7 4】

50

【化 1 3 4】



【0 4 7 5】

2 - (8 - ブロモ - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 4 - 7 (3 0 0 m g 、 1 . 1 1 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (3 0 9 m g 、 1 . 2 2 m m o l) 、 炭酸カリウム (3 2 5 m g 、 3 . 3 2 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 8 0 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) に溶解させ、温度を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時間反応させ、T L C により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

10

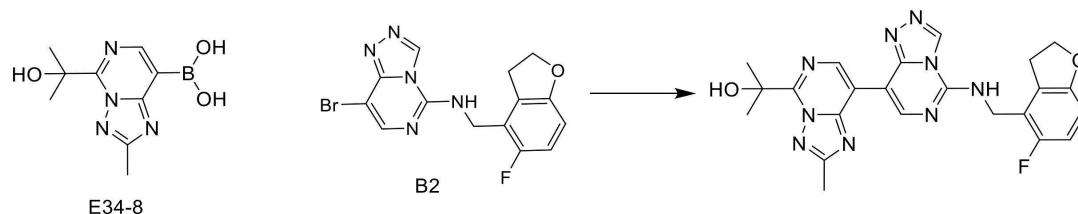
【0 4 7 6】

ステップ 8 : 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

20

【0 4 7 7】

【化 1 3 5】



30

【0 4 7 8】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン E 3 4 - 8 (2 6 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (3 5 0 m g 、 3 . 3 0 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 7 9 m g 、 0 . 2 2 0 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) 及び水 (1 . 0 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (8 4 . 0 m g 、 収率 : 1 5 . 8 8 %) を得た。

40

【0 4 7 9】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 9 . 6 6 (s , 1 H) , 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9 . 3 5 (s , 1 H) , 9 . 0 7 - 8 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 5 - 6 . 6 9 (m , 1 H) , 5 . 6 3 (s , 1 H) , 4 . 8 2 - 4 . 7 6 (m , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 2 . 6 4 (s , 3 H) , 1 . 7 6 (s , 6 H) p p m ; L C M S : m / z 4 7 6 . 4

50

[M + H] ⁺ .

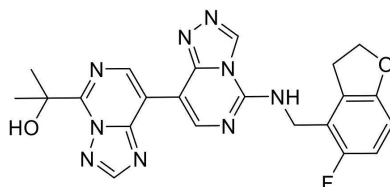
実施例 12 の方法に従って、ステップ 3 の N , N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタールを N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに置き換え、他の条件を変更せず、下記の化合物を得た。

【 0 4 8 0 】

実施例 14 : 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

【 0 4 8 1 】

【 化 1 3 6 】



【 0 4 8 2 】

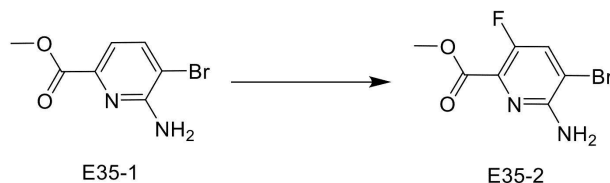
¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 72 (s , 1 H) , 9 . 56 (s , 1 H) , 9 . 38 (s , 1 H) , 9 . 05 (b r s , 1 H) , 8 . 84 (s , 1 H) , 6 . 97 (t , J = 9 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 72 (d d , J = 3 . 8 , 8 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 66 (s , 1 H) , 4 . 79 (s , 2 H) , 4 . 55 (t , J = 8 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 36 - 3 . 34 (m , 2 H) , 1 . 78 (s , 6 H) ppm ; LCMS : m / z 462 . 0 [M + H] ⁺ .

実施例 15 : 2 - (6 - フルオロ - 8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール

ステップ 1 : 6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 35 - 2

【 0 4 8 3 】

【 化 1 3 7 】



【 0 4 8 4 】

6 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 35 - 1 (5 . 00 g 、 21 . 6 mmol) 及び 1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタンビス (テトラフルオロホウ酸) 塩 (9 . 97 g 、 28 . 1 mmol) をアセトニトリル (25 . 0 mL) に溶解させ、窒素ガスの雰囲気下で、90 で 12 時間攪拌し、LCMS により残りの原材料がないことをモニタリングし、室温に冷却させ、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 35 - 2 (620 mg 、 収率 : 9 . 20 %) を得た。

【 0 4 8 5 】

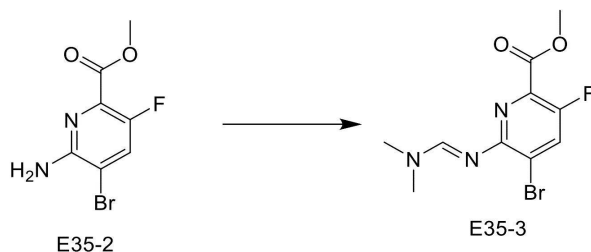
¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 05 (d , J = 9 .

4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), LCMS m/z 251.1 [M+H]⁺.

ステップ2：5 - ブロモ - 6 - ((ジメチルアミノ)メチリデン)アミノ) - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-3

【0486】

【化138】



10

【0487】

6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-2 (1.50 g、6.02 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.87 g、24.1 mmol) をトルエン (10.0 mL) に溶解させ、窒素ガスの雰囲気下で 100 ° で 3 時間攪拌し、LCMS により反応の終了をモニタリングし、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、5 - ブロモ - 6 - ((ジメチルアミノ)メチリデン)アミノ) - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-3 (1.40 g、収率：68.7%) を得た。

20

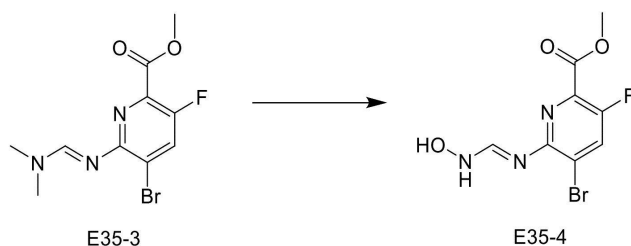
【0488】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。LCMS m/z 306.1 [M+H]⁺.

ステップ3：5 - ブロモ - 3 - フルオロ 6 - ((ヒドロキシアミノ)メチリデン)アミノ)ピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-4

【0489】

【化139】



30

【0490】

5 - ブロモ - 6 - ((ジメチルアミノ)メチリデン)アミノ) - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-3 (1.40 g、4.06 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (639 mg、9.21 mmol) をエタノール (6.00 mL) に溶解させ、窒素ガスの雰囲気下で 50 ° で 5 時間攪拌し、LCMS により反応の終了をモニタリングし、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、5 - ブロモ - 3 - フルオロ 6 - ((ヒドロキシアミノ)メチリデン)アミノ)ピリジン - 2 - カルボン酸メチル E35-4 (1.30 g、収率：87.0%) を得た。

40

【0491】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。LCMS m/z 292.1 [M+H]⁺.

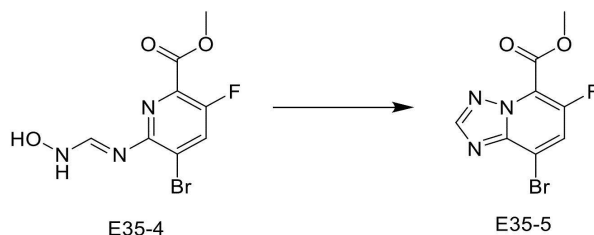
ステップ4：8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピ

50

リジン - 5 - カルボン酸メチル E 3 5 - 5

【 0 4 9 2 】

【 化 1 4 0 】



10

【 0 4 9 3 】

5 - ブロモ - 3 - フルオロ 6 - (((ヒドロキシアミノ) メチリデン) アミノ) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル E 3 5 - 4 (1 . 3 0 g 、 4 . 4 5 m m o l) をポリリン酸 (6 . 0 0 m L) に溶解させ、窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 で 1 2 時間攪拌し、LCMS により反応の終了をモニタリングし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E 3 5 - 5 (6 0 0 m g 、収率 : 4 4 . 2 %) を得た。

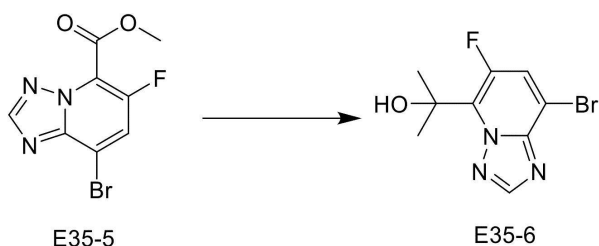
【 0 4 9 4 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 8 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 4 . 0 3 (s , 3 H) p p m ; LCMS m / z 2 7 6 . 1 [M + H] $^+$.

ステップ 5 : 2 - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 5 - 6

【 0 4 9 5 】

【 化 1 4 1 】



30

【 0 4 9 6 】

8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル E 3 5 - 5 (5 5 0 m g 、 2 . 0 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (8 . 0 0 m L) に溶解させ、- 5 0 に冷却させて、臭化メチルマグネシウム (3 M 、 4 . 5 m L) を滴下し、窒素ガスの雰囲気下で 1 . 5 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、2 - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 5 - 6 (3 7 0 m g 、収率 : 6 3 . 2 %) を得た。

【 0 4 9 7 】

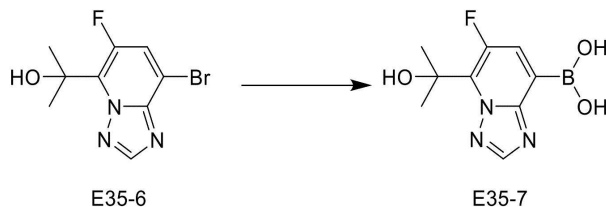
^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 8 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 5 . 9 6 (s , 1 H) , 1 . 7 7 (s , 3 H) , 1 . 7 5 (s , 3 H) p p m ; LCMS m / z 2 7 4 . 0 [M + H] $^+$.

ステップ 6 : (6 - フルオロ - 5 - (2 - ヒドロキシプロピル - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 3 5 - 7

50

【 0 4 9 8 】

【 化 1 4 2 】



【 0 4 9 9 】

2 - (8 - ブロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 3 5 - 6 (3 2 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (3 5 5 m g 、 1 . 4 0 m m o l) 、 酢酸カリウム (2 2 9 m g 、 2 . 3 4 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (9 5 . 3 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (8 . 0 0 m L) を、反応系を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 6 . 5 時間反応させ、T L C により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

10

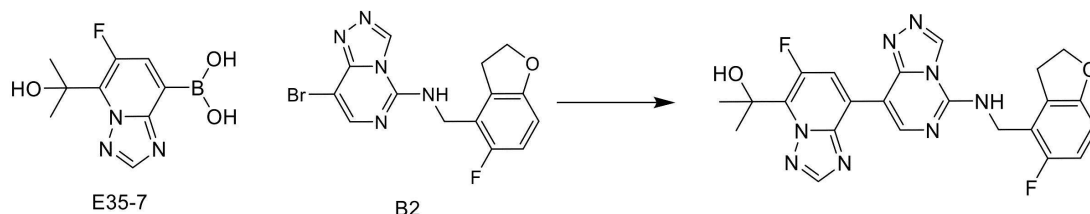
【 0 5 0 0 】

ステップ 7 : 2 - (6 - フルオロ - 8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミン) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c]

20

【 0 5 0 1 】

【 化 1 4 3 】



30

【 0 5 0 2 】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン B 2 (2 9 8 m g 、 0 . 8 1 9 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (3 7 2 m g 、 3 . 5 1 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (9 5 . 5 m g 、 0 . 1 1 7 m m o l) を加え、更に 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 0 m L) 及び水 (1 . 5 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、L C M S により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させて、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製し、再結晶化させて、2 - (6 - フルオロ - 8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (1 8 3 m g 、 収率 : 3 2 . 1 %) を得た。

40

【 0 5 0 3 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 6 1 (s , 1 H) , 9 . 5 7 (s , 1 H) , 9 . 2 4 (d , J = 1 4 . 3 H z , 1 H) , 9 . 1 4 - 9 . 0 6 (m , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (t , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 1 0 (s , 1 H) , 4 . 8 0 (b r d , J = 4 . 3 H z , 2

50

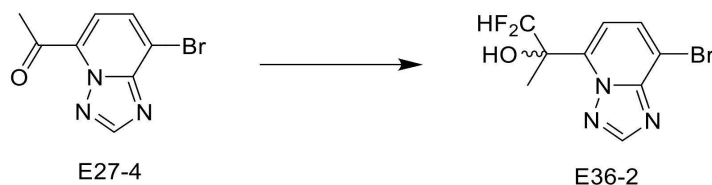
H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H) ppm; LCMS m/z 479.4 [M+H]⁺.

実施例 16: 1, 1 - ジフルオロ - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)プロパン - 2 - オール

ステップ 1: 2 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール E36 - 2

【0504】

【化144】



【0505】

1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オン E27 - 4 (670 mg、2.79 mmol)、ジフルオロプロモメチルトリメチルシラン (1.42 g、6.98 mmol) 及びトリフェニルホスフィン をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、溶液に 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジノン (1.07 g、8.37 mmol) を加え、反応溶液を 20 で 12 時間反応させた。TLC により原材料が全部反応したことをモニタリングした。反応溶液に水酸化カリウム溶液 (400 mg の水酸化カリウムを 3 mL の水に溶解) を加え、20 で 2 時間攪拌した。更に 5 mL の 6 M 塩酸を加え、続いて 2 時間攪拌した。LCMS により生成物を検出した。反応溶液を炭酸水素ナトリウムで pH を 8 に調節し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮した後、prep-HPLC で精製して、生成物 2 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール E36 - 2 (570 mg、1.91 mmol、収率: 68.7%) を得た。

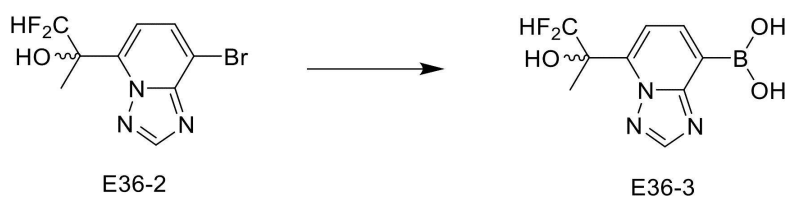
【0506】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 1.78 (s, 3H) ppm; LCMS m/z 291.9 / 293.9 [M+H]⁺

ステップ 2: (5 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル - 2 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル)ボロン酸 E36 - 3

【0507】

【化145】



【0508】

2 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール E36 - 2 (500 mg、1.68 mmol)

、ビス(ピナコラート)ジボロン(511mg、2.01mmol)、炭酸カリウム(329mg、3.36mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(137mg、0.167mmol)、1,4-ジオキサン(10.0mL)を、反応系の温度を120 に昇温させて窒素ガスの雰囲気下で6時間反応させ、TLCにより残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

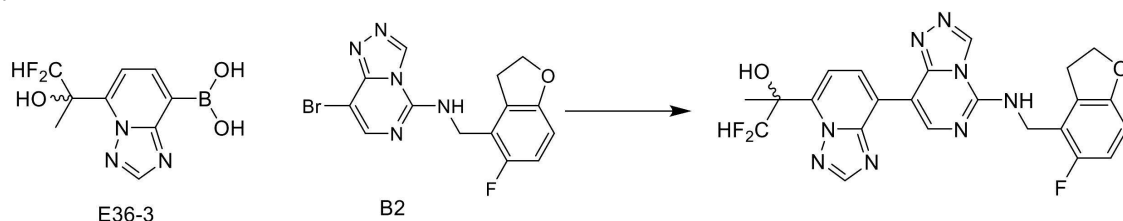
【0509】

ステップ3: 1,1-ジフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール

10

【0510】

【化146】



20

【0511】

前記反応溶液に8-ブromo-N-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミンB2(488mg、1.68mmol)、炭酸ナトリウム(533mg、5.03mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(137mg、0.167mmol)を加え、更に1,4-ジオキサン(1.00mL)及び水(2.00mL)を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で100 に昇温させて2時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させて、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラム、及び分取クロマトグラフィーで精製して、1,1-ジフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール(475mg、収率:57.0%)を得た。

30

【0512】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.01-8.95 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17-6.83 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.79 (br d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.36-3.35 (m, 2H), 1.82 (s, 3H) ppm; LCMS m/z 497.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

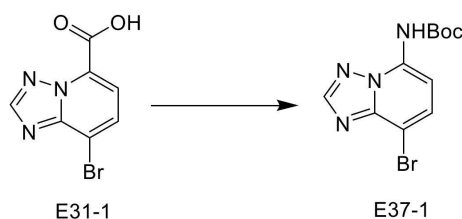
実施例17: 1,3-ジフルオロ-2-[8-(5-{[5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ}-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール

ステップ1: (8-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルE37-1

【0513】

50

【化 1 4 7】



【0 5 1 4】

8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 E 3 1 - 1 (4 . 5 0 g 、 1 8 . 5 m m o l) 、 4 A モレキュラーシーブ (5 . 0 0 g) 、 t e r t - ブタノール (1 3 . 7 g 、 1 8 5 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (7 . 2 1 g 、 5 5 . 7 m m o l) をトルエン (2 5 . 0 m L) に加え、窒素ガスで 3 回置換し、25 で 3 0 分間攪拌し、ジフェニルホスホリルアジド (7 . 6 8 g 、 2 7 . 8 m m o l) を反応溶液に加え、85 で 8 時間攪拌し、T L C により反応の終了をモニタリングし、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュカシリカゲルラムクにより精製して、(8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル E 3 7 - 1 (3 . 2 0 g 、 収率 : 5 4 . 4 %) を得た。

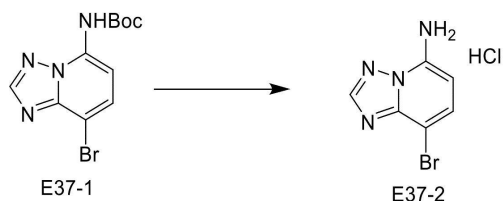
【0 5 1 5】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (b r s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 1 . 5 7 (s , 9 H) p p m . L C M S m / z 3 1 5 . 0 [M + H] ⁺

ステップ 2 : 8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - アミン塩酸塩 E 3 7 - 2

【0 5 1 6】

【化 1 4 8】



【0 5 1 7】

(8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル E 3 7 - 1 (3 . 2 0 g 、 9 . 8 3 m m o l) をエタノール (1 0 . 0 m L) に溶解させ、塩酸 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 M 、 5 . 0 0 m L) を滴下し、50 で 1 0 時間攪拌し、T L C により反応の終了をモニタリングし、減圧濃縮して、粗生成物 8 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - アミン塩酸塩 E 3 7 - 2 (2 . 5 0 g 、 粗生成物) を得た。

【0 5 1 8】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) p p m ; L C M S m / z 2 1 3 . 1 [M + H] ⁺ .

ステップ 3 : 8 - プロモ - 5 - ヨード - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 7 - 3

【0 5 1 9】

10

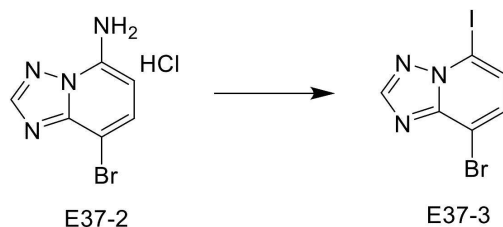
20

30

40

50

【化149】



【0520】

8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - アミン塩酸塩 E 37 - 2 (450 mg、1.80 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (931 mg、5.41 mmol) をアセトニトリル (10.0 mL) に溶解させ、0 で 30 分間攪拌し、ゆっくりとヨウ化カリウム (748 mg、4.51 mmol) 及び亜硝酸ナトリウム (248 mg、3.61 mmol) の水 (2.00 mL) 溶液を加え、反応系を 20 に昇温させ、2.5 時間攪拌した。TLC により反応の終了をモニタリングし、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュカシリカゲラムで精製して、8 - ブロモ - 5 - ヨード - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 37 - 3 (240 mg、収率：39.8 %) を得た。

10

【0521】

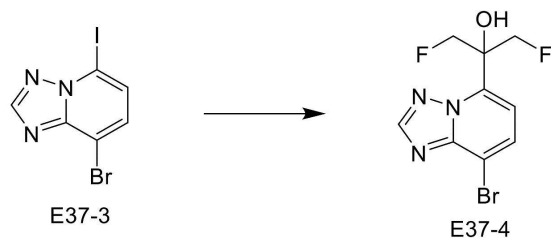
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm. LCMS m/z 325.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

ステップ4：2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オール E 37 - 4

【0522】

【化150】



30

【0523】

8 - ブロモ - 5 - ヨード - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 37 - 3 (230 mg、0.710 mmol) をテトラヒドロフラン (5.00 mL) に溶解させ、-65 に冷却させ、ゆっくりと n - ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.5 M、284 μL) を滴下し、反応溶液を 3 分間攪拌した後、反応溶液に 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オン (66.7 mg、0.710 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2.00 mL) を滴下し、続いて -65 で 1 時間攪拌した。LCMS により反応の終了をモニタリングし、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オール E 37 - 4 (170 mg、収率：60.6 %) を得た。

40

【0524】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 5.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H) ppm; LCMS

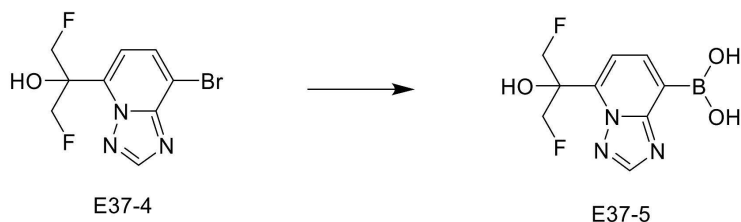
50

m/z 294.0 $[M+H]^+$.

ステップ5：(5-(1,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ボロン酸E37-5

【0525】

【化151】



10

【0526】

2-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-1,3-ジフルオロプロパン-2-オールE37-4(170mg、0.582mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(177mg、0.698mmol)、酢酸カリウム(114mg、1.16mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(47.5mg、0.0582mmol)、1,4-ジオキサン(6.00mL)を、反応系を120に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で6.5時間反応させ、LCMSにより残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

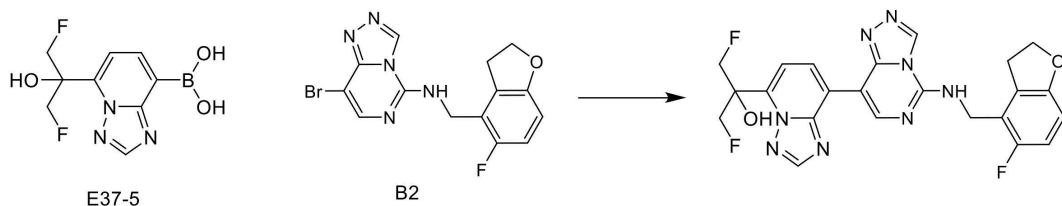
20

【0527】

ステップ6：1,3-ジフルオロ-2-(8-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール

【0528】

【化152】



30

【0529】

前記ステップの反応溶液に8-ブロモ-N-(5-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミンB2(121mg、0.332mmol)、炭酸ナトリウム(184mg、1.74mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(47.3mg、0.0579mmol)を加え、更に1,4-ジオキサン(1.00mL)及び水(1.50mL)を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で100に昇温させて2時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュカシリカゲルカラムで精製し、分取クロマトグラフィーにかけて1,3-ジフルオロ-2-[8-(5-{[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メチル]アミノ]-[1,2,4]トリアゾール[4,3-c]ピリミジン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール(50.0mg、収率：17.2%)を得た。

40

【0530】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (br s, 1H)

50

, 9.43 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.64 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.87 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 3.4, 8.4 Hz, 1H), 5.34 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.22 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.41 (m, 2H) ppm; LCMS m/z 497.4 [M+H]⁺.

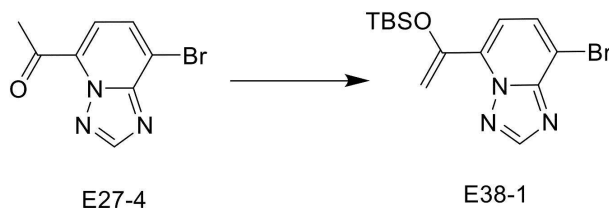
実施例 18: 1 - [8 - (5 - {[(5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル)メチル]アミノ} - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾール[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル]シクロプロパン - 1 - オール

10

ステップ 1: 8 - ブロモ - 5 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン E38 - 1

【0531】

【化153】



20

【0532】

- 78 で、1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)エタノン E27 - 4 (1.30 g、5.42 mmol) のテトラヒドロフラ溶液 (20 mL) にナトリウムビス(ジメチルシリル)アミド (1 M、8.12 mL) を滴下し、反応溶液を 25 で 1 時間攪拌した。0 で反応溶液に tert - ブチルジメチルシリルクロリド (1.63 g、10.8 mmol、1.33 mL) を滴下した。反応溶液を 25 で 12 時間攪拌した。LCMS により反応の終了をモニタリングし、塩化アンモニウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲルカラムにより精製して、白色固体 8 - ブロモ - 5 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン E38 - 1 (1.20 g、3.39 mmol、収率: 62.5%) を得た。

30

【0533】

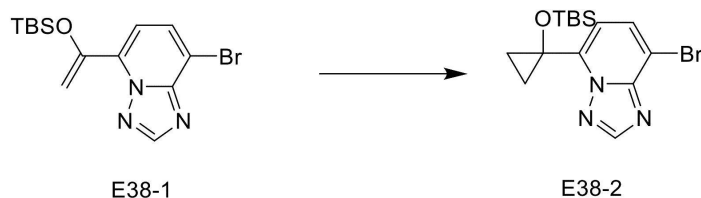
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

ステップ 2: 8 - ブロモ - 5 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロプロピル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン E38 - 2

40

【0534】

【化154】



【0535】

50

0 で、8 - ブロモ - 5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 8 - 1 (1 . 2 0 g 、 3 . 3 9 m m o l) のジクロロメタン溶液 (1 5 0 m L) にトリメチルアルミニウム (2 M 、 1 0 . 1 m L) を滴下し、その後、ジヨードメタン (7 . 2 6 g 、 2 7 . 0 m m o l 、 2 . 1 9 m L) のジクロロメタン溶液 (1 0 m L) を滴下した。反応溶液を 4 0 で 4 8 時間攪拌した。反応終了後塩酸 (1 M) でクエンチングさせ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、黄色オイル状物 8 - ブロモ - 5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 8 - 2 (4 1 2 m g 、 収率 : 2 7 . 6 %) を得た。

10

【 0 5 3 6 】

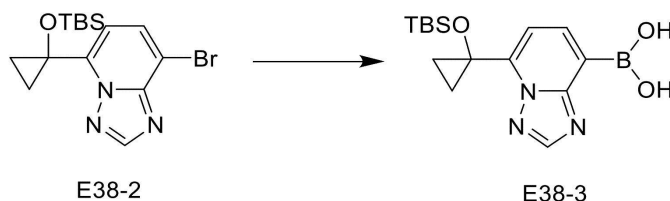
^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 1 . 2 8 - 1 . 1 6 (m , 4 H) , 0 . 6 7 (s , 9 H) , - 0 . 1 7 (s , 6 H) p p m ; L C M S m / z 3 6 8 . 1 [M + H] ⁺ .

ステップ 3 : (5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 3 8 - 3

【 0 5 3 7 】

【 化 1 5 5 】

20



【 0 5 3 8 】

8 - ブロモ - 5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 8 - 2 (4 1 2 m g 、 1 . 1 2 m m o l) 、ビス (ピナコラート) ジボロン (3 1 2 m g 、 1 . 2 3 m m o l) 、酢酸カリウム (3 2 9 m g 、 3 . 3 6 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 8 2 m g 、 2 2 3 μ m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (6 . 0 0 m L) に溶解させ、温度を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時間反応させ、TLC により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。L C M S : m / z 3 3 4 . 2 [M + H] ⁺

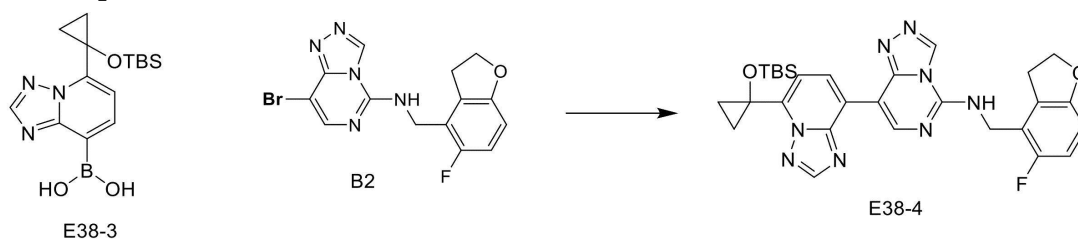
30

ステップ 4 : 8 - (5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン E 3 8 - 4

40

【 0 5 3 9 】

【 化 1 5 6 】



【 0 5 4 0 】

50

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (2 4 4 m g 、 0 . 6 7 1 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (3 5 5 m g 、 3 . 3 6 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (1 8 2 m g 、 0 . 2 2 3 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 0 m L) 及び水 (1 . 0 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 に昇温させて 2 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムにより精製して、褐色固体の 8 - (5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン E 3 8 - 4 (4 3 0 m g 、 0 . 7 0 7 m m o l 、 収率 : 6 3 . 2 %) を得た。

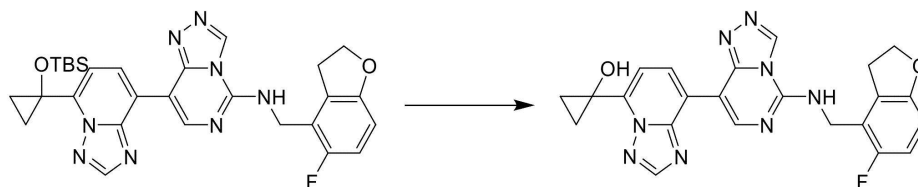
【 0 5 4 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 5 4 (d , J = 1 . 4 H z , 2 H) , 9 . 1 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 9 7 (t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 9 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 3 2 - 1 . 1 9 (m , 4 H) , 0 . 6 8 (s , 9 H) , - 0 . 1 7 (s , 6 H) p p m ; LCMS : m/z . 5 7 3 . 4 [M + H] $^{+}$

ステップ 5 : 1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) シクロプロパノール

【 0 5 4 2 】

【 化 1 5 7 】



E38-4

【 0 5 4 3 】

8 - (5 - (1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ベンゾジヒドロフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン E 3 8 - 4 (4 3 0 m g 、 0 . 7 0 7 m m o l 、 純度 : 9 4 . 2 %) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M i n T H F 、 2 . 8 3 m L) の混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。LCMS により反応の終了をモニタリングし、反応溶液を室温に冷却させ、混合物に水及び酢酸エチルを加え、有機相を乾燥させ、濃縮し、濃縮物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、1 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] シクロプロパン - 1 - オール (1 5 9 m g 、 0 . 3 4 4 m m o l 、 収率 : 4 8 . 6 %) を得た。

【 0 5 4 4 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9

. 47 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, J = 3.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.79 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 1.17 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 459.4 [M+1H]⁺.

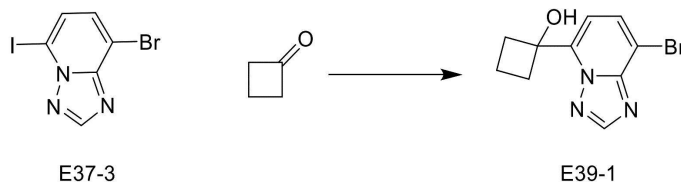
実施例 19: 1 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] シクロブタン - 1 - オール

10

ステップ 1: 1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) シクロブタノール E 39 - 1

【 0 5 4 5 】

【 化 1 5 8 】



20

【 0 5 4 6 】

8 - ブロモ - 5 - ヨード - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン E 37 - 3 (800 mg, 2.47 mmol) をテトラヒドロフラン (15.0 mL) に溶解させ、 - 70 に冷却させ、n - ブチルリチウム (2.5 M, 988 μ L) を滴下し、窒素ガスの雰囲気下で 5 分間反応させ、その後、当該温度で n - ブタノン (173 mg, 2.47 mmol) のテトラヒドロフラ (2.0 mL) 溶液を滴下し、 - 70 で 1 時間反応させた。TLC 及び LCMS により反応の終了をモニタリングした。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムにより精製して、1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) シクロブタノール E 39 - 1 (500 mg 収率: 61.0%) を得た。

30

【 0 5 4 7 】

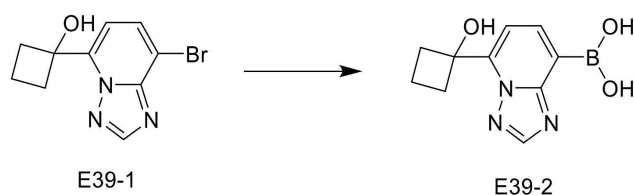
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 270.0 [M+H]⁺.

ステップ 2: (5 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 39 - 2

40

【 0 5 4 8 】

【 化 1 5 9 】



【 0 5 4 9 】

1 - (8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) シ

50

クロブタノール E 3 9 - 1 (5 0 0 m g 、 1 . 8 6 m m o l) 、 ビス (ピナコラート) ジ
ボロン (5 6 8 m g 、 2 . 2 4 m m o l) 、 酢酸カリウム (5 4 9 m g 、 5 . 5 9 m m o
l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロ
リド・ジクロロメタン錯体 (3 0 4 m g 、 0 . 3 7 2 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 5 . 0 m L) に溶解させ、反応溶液を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 5 時
間反応させ、TLCにより残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せ
ず、次のステップに直接に使用した。

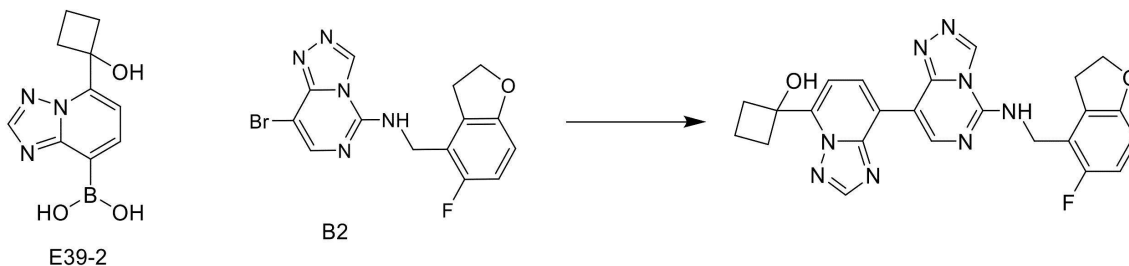
【 0 5 5 0 】

ステップ 3 : 1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン -
4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8
- イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) シクロブタノ
ール

10

【 0 5 5 1 】

【 化 1 6 0 】



【 0 5 5 2 】

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベ
ンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン
- 5 - アミン B 2 (2 0 3 m g 、 0 . 5 5 8 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (5 9 2 m g 、
5 . 5 9 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム
(I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (3 0 4 m g 、 0 . 3 7 2 m m o l) 、 1 , 4
- ジオキサン (1 0 . 0 m L) 及び水 (2 . 0 m L) を加えた。反応溶液を窒素ガスの雰
囲気下で 1 0 0 に昇温させて 1 時間反応させ、LCMSにより反応の終了をモニタリン
グし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗
生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、1 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
- a] ピリジン - 5 - イル] シクロブタン - 1 - オール (9 0 . 0 m g 、 0 . 1 8 9 m m
o l 、 収率 : 1 0 . 2 %) を得た。

30

【 0 5 5 3 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) δ 9 . 5 4 (s , 1 H) , 9
. 4 7 (s , 1 H) , 9 . 1 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 9 4
(b r s , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 7 . 8
H z , 1 H) , 6 . 9 7 (t , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d
d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 9 2 (s , 1 H) , 4 . 7 8
(s , 2 H) , 4 . 5 6 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 3 . 3 7 - 3 .
3 5 (m , 2 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (d d d ,
J = 6 . 9 , 9 . 1 , 1 2 . 1 H z , 2 H) , 2 . 1 8 - 2 . 0 2 (m ,
1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 1 (m , 1 H) p p m .

40

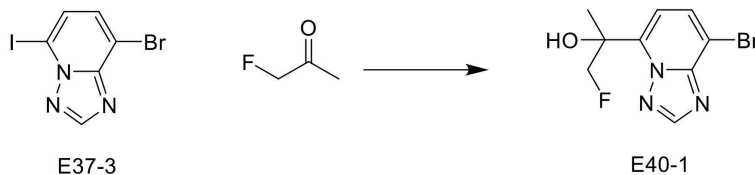
実施例 2 0 : 1 - フルオロ - 2 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3
- c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5
- イル] プロパン - 2 - オール

50

ステップ 1 : 2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 - フルオロプロパン - 2 - オール E 4 0 - 1

【 0 5 5 4 】

【 化 1 6 1 】



【 0 5 5 5 】

8 - ブロモ - 5 - ヨード - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン E 3 7 - 3 (1 . 5 0 g 、 4 . 6 3 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) に溶解させ、 - 6 5 に冷却させ、ゆっくりと n - ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2 . 5 M 、 1 . 8 5 m L) を滴下し、反応溶液を 1 分間攪拌した後、反応溶液にゆっくりと 1 - フルオロプロパン - 2 - オン (3 5 2 m g 、 4 . 6 3 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液 (1 . 0 0 m L) を滴下し、続いて - 6 5 で 0 . 5 時間攪拌した。LCMS により反応の終了をモニタリングし、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製して、2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 - フルオロプロパン - 2 - オール E 4 0 - 1 (9 2 0 m g 、 収率 : 6 6 . 3 %) を得た。

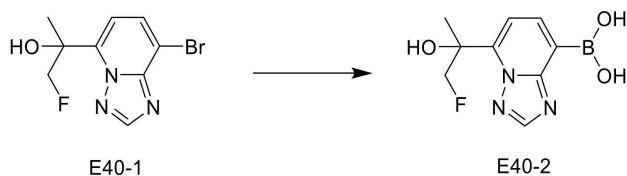
【 0 5 5 6 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 3 9 (s , 1 H) , 5 . 3 2 - 5 . 1 3 (m , 1 H) , 4 . 8 2 - 4 . 6 2 (m , 1 H) , 1 . 6 6 (d , J = 2 . 4 H z , 3 H) p p m ; LCMS m / z 2 7 5 . 9 [M + H] ⁺ .

ステップ 2 : (5 - (1 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ボロン酸 E 4 0 - 2

【 0 5 5 7 】

【 化 1 6 2 】



【 0 5 5 8 】

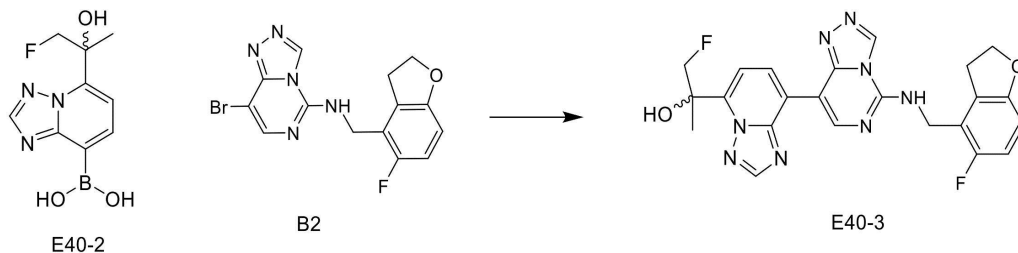
2 - (8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 1 - フルオロプロパン - 2 - オール E 4 0 - 1 (9 2 0 m g 、 3 . 3 6 m m o l) 、ビス (ピナコラート) ジボロン (1 . 0 2 g 、 4 . 0 3 m m o l) 、酢酸カリウム (1 . 1 5 g 、 1 1 . 7 5 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (5 4 8 m g 、 0 . 6 3 1 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (8 . 0 0 m L) を、反応系を 1 2 0 に昇温させ、窒素ガスの雰囲気下で 6 . 5 時間反応させ、LCMS により残りの原材料がないことをモニタリングし、反応溶液を処理せず、次のステップに直接に使用した。

【 0 5 5 9 】

ステップ 3 : 1 - フルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミン) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール E 4 0 - 3

【 0 5 6 0 】

【 化 1 6 3 】



【 0 5 6 1 】

10

前記ステップの反応溶液に 8 - ブロモ - N - ((- 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン (8 5 5 m g 、 2 . 3 5 m m o l) 、 炭酸ナトリウム (1 . 0 7 g 、 1 0 . 0 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン錯体 (4 1 1 m g 、 0 . 5 0 3 m m o l) を加え、更に、1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 0 m L) 及び水 (2 . 0 0 m L) を加えた。反応系を窒素ガスの雰囲気下で 1 0 0 ° に昇温させて 2 時間反応させ、LCMS により反応の終了をモニタリングし、室温に冷却させ、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製し、分取クロマトグラフィーにかけて、1 - フルオロ - 2 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ }) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール E 4 0 - 3 (8 1 6 m g 、 収率 : 5 0 . 7 %) を得た。

20

【 0 5 6 2 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d_6) δ 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9 . 4 0 (s , 1 H) , 9 . 1 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 8 . 9 4 (t , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 8 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 3 3 (s , 1 H) , 5 . 4 1 - 5 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 9 2 - 4 . 6 8 (m , 3 H) , 4 . 5 6 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 7 3 (d , J = 2 . 1 H z , 3 H) p p m ; LCMS m/z 4 7 9 . 4 [$M + H$] $^+$.

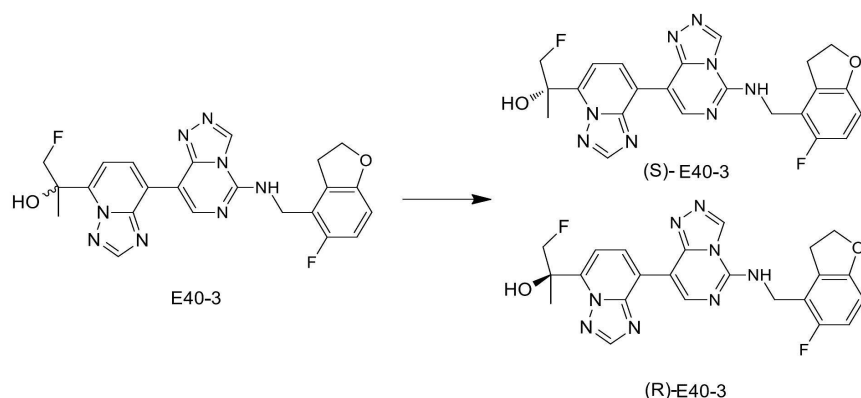
30

ステップ 4 : 1 - フルオロ - 2 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ }) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール E 4 0 - 3 の分離

【 0 5 6 3 】

【 化 1 6 4 】

40



50

【0564】

1 - フルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (627 mg、1.29 mmol) をキラル SFC 分離して (分離方法 : column (カラム) : DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm、10 μm) ; mobile phase (移動相) : A [0.1 % の NH₃ H₂O 含有 IPA] ; B (イソプロパノール) : 45 % の勾配、4 mL / min)、(S) - 1 - フルオロ - 2 - (8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3] - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール ((S) - E40 - 3) 又は (R) - 1 - フルオロ - 2 - [8 - (5 - { [(5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール ((R) - E40 - 3) を得、その中で、一つは保持時間が 0.971 分 (化合物 g) (210 mg、収率 : 34.1 %、98.6 ee %) であり ; もう一つのエナンチオマーは保持時間が 1.134 分 (化合物 h) (206 mg、収率 : 33.1 %、98.4 ee %) であった。

10

【0565】

化合物 g : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 3H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.38 (m, 2H), 1.72 (d, J = 2.1 Hz, 3H) ppm; LCMS m/z 479.4 [M + H]⁺.

20

キラル分離により、同時に実施例 21 の化合物 h を得た :

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.94 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.46 - 5.14 (m, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 3H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 1.73 (d, J = 2.3 Hz, 3H) ppm; LCMS m/z 479.4 [M + H]⁺.

30

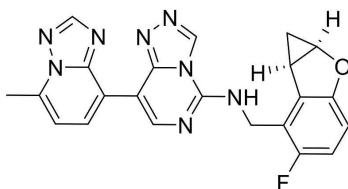
実施例 21 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した :

N - (((1aR, 6bR) - 5 - フルオロ - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロペン [b] ベンゾフラン - 6 - イル) メチル) - 8 - (5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ) [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

40

【0566】

【化165】



50

【 0 5 6 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 3H), 2.97 (dt, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.02 (dt, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 0.14 (ddd, J = 6.1, 4.0, 1.9 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 429.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

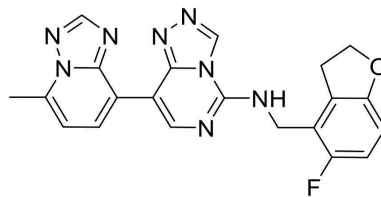
10

実施例 22 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【 0 5 6 8 】

【 化 1 6 6 】



20

【 0 5 6 9 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.90 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 417.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

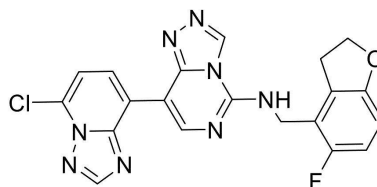
30

実施例 23 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【 0 5 7 0 】

【 化 1 6 7 】



40

【 0 5 7 1 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.40 - 9.30 (m, 1H), 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.88 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 17.3, 7.3 Hz, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 4.82 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 20.5, 11.7 Hz, 1H),

50

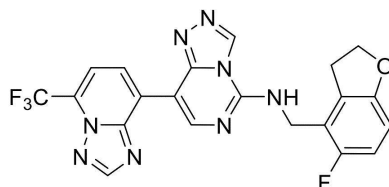
3.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$.

実施例 24 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0572】

【化168】



10

【0573】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.18 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.8 Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 471.1 $[M+H]^+$.

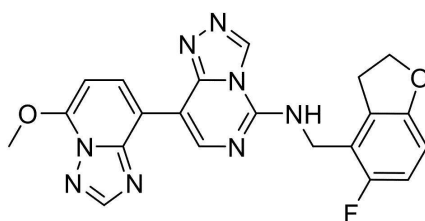
20

実施例 25 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (5 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0574】

【化169】



30

【0575】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 433.1 $[M+H]^+$.

40

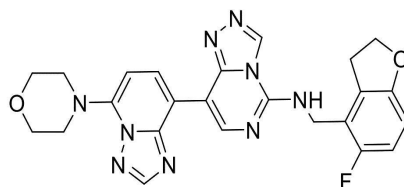
実施例 26 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (5 - モルホリノ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0576】

50

【化 170】



【0577】

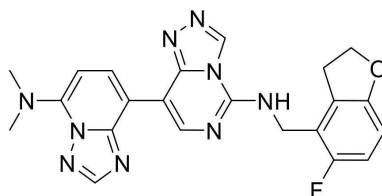
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 3.35 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 488.1 [M + H] $^+$.

実施例 27 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

8 - (5 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0578】

【化 171】



【0579】

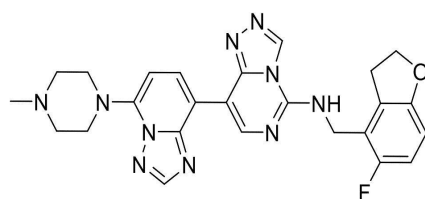
^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 446.1 [M + H] $^+$.

実施例 28 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0580】

【化 172】



【0581】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9

. 3 1 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.28 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 501.2 [M+H]⁺.

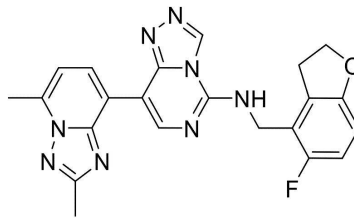
実施例 29 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (2, 5 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

10

【0582】

【化173】



20

【0583】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.53 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.88 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 431.1 [M+H]⁺.

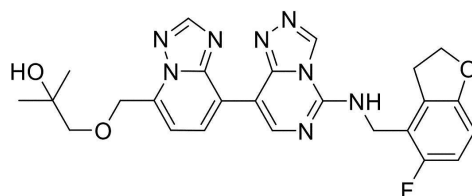
実施例 30 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

30

1 - ((8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メトキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【0584】

【化174】



40

【0585】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.64 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)

50

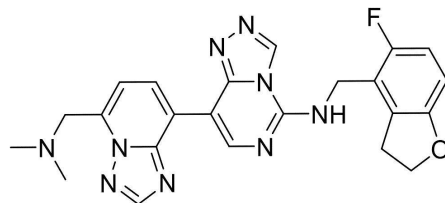
), 3.22 (s, 2H), 1.28 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 460.2 [M+H]⁺.

実施例 31 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

8 - (5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン - 5 - アミン

【0586】

【化175】



10

【0587】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 460.2 [M+H]⁺.

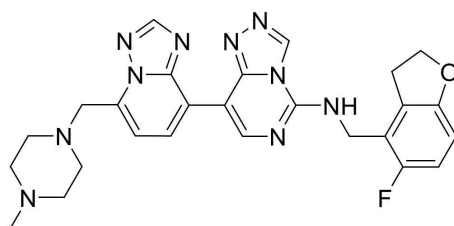
20

実施例 32 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン - 5 - アミン

【0588】

【化176】



30

【0589】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.19 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 515.2 [M+H]⁺.

40

実施例 33 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

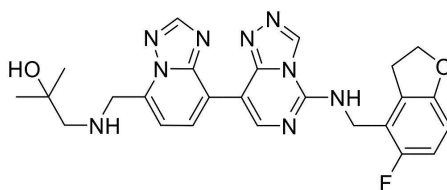
1 - (((8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 5 - イル)メチル)アミノ) - 2

50

- メチルプロパン - 2 - オール

【 0 5 9 0 】

【 化 1 7 7 】



【 0 5 9 1 】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 504.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

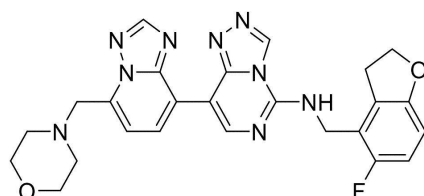
実施例 34 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (5 - (モルホリノメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

20

【 0 5 9 2 】

【 化 1 7 8 】



30

【 0 5 9 3 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.60 (s, 4H) ppm; LCMS: m/z 502.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

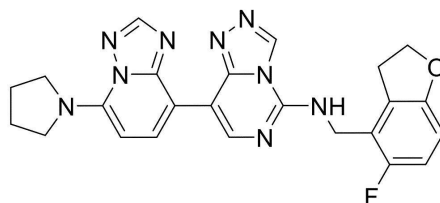
実施例 35 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

40

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (5 - (ピロリジン - 1 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【 0 5 9 4 】

【化 179】



【0595】

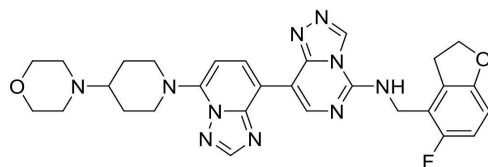
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.00 (s, 4H) ppm; LCMS: m/z 472.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

実施例 36 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (5 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【0596】

【化 180】



【0597】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.50 (m, 4H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.91 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 20.5, 11.4 Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 571.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

実施例 37 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【0598】

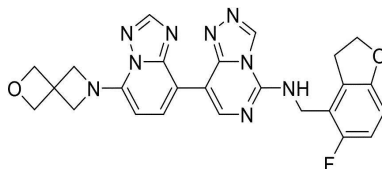
10

20

30

40

【化 1 8 1】



【0 5 9 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 4.62 - 4.44 (m, 6H), 3.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 500.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

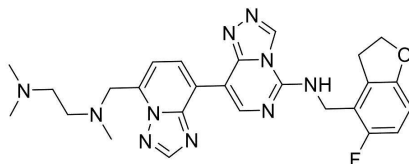
実施例 38 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N1 - ((8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)メチル) - N1, N2, N2 - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミン

【0 6 0 0】

20

【化 1 8 2】



【0 6 0 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 517.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

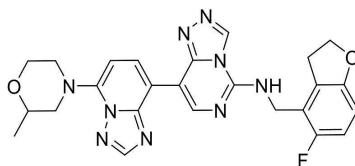
実施例 39 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した:

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (5 - (2 - メチルモルホリノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

40

【0 6 0 2】

【化 1 8 3】



【0 6 0 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.81

50

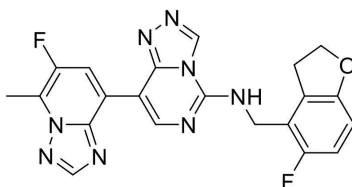
(s, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 19.0, 9.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (dd, J = 11.6, 8.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 502.2 [M+H]⁺.

実施例 40 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0604】

【化184】



【0605】

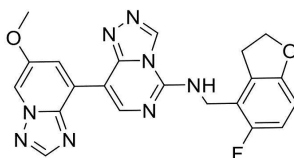
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.32 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.98 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 2.76 (d, J = 2.5 Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 435.1 [M+H]⁺.

実施例 41 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - 8 - (6 - メトキシ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0606】

【化185】



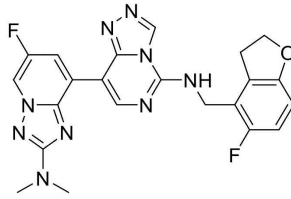
【0607】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 433.1 [M+H]⁺.

実施例 42 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (2 - (ジメチルアミノ) - 6 - フルオロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 -

a]ピリジン-8-イル)-N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン
【0608】
【化186】



10

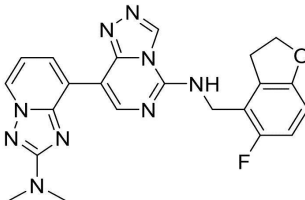
【0609】
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 2.3, 11.3 Hz, 1H), 8.98-8.90 (m, 2H), 6.98 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.9, 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.10 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 464.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例43 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8-(2-(ジメチルアミノ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン

20

【0610】
【化187】



30

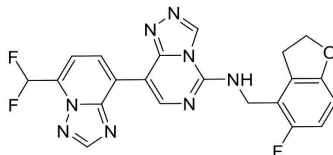
【0611】
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.07 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例44 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

40

8-(5-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)-N-((5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-アミン

【0612】
【化188】



50

【0613】

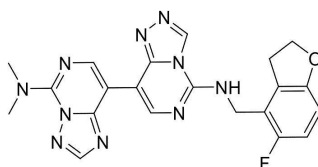
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.33 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.65 (t, $J=52.8$ Hz, 1H), 6.98 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.73 (br dd, $J=3.4, 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (br d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 453.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例45 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 5 - アミン

【0614】

【化189】



【0615】

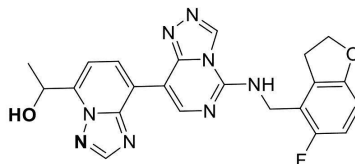
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.93 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=4.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.53 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例46 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - c]ピリミジン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オール

【0616】

【化190】



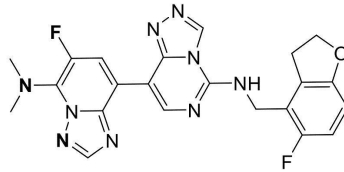
【0617】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.19 - 9.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 5.90 - 5.89 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.43 - 5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 1.56 - 1.54 (d, $J=8.0$ Hz, 3H) ppm; LCMS: 447.3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例47 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - (ジメチルアミノ) - 6 - フルオロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 -

a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4) - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン
【 0 6 1 8 】
【 化 1 9 1 】



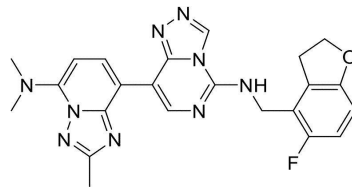
【 0 6 1 9 】
 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 9 . 5 4 (s , 1 H) , 9 . 4 9 (s , 1 H) , 9 . 2 5 (d , J = 1 4 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 9 5 - 8 . 9 0 (m , 1 H) , 8 . 6 2 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (t , J = 9 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 7 2 (dd , J = 4 . 1 , 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 7 7 (br d , J = 4 . 0 Hz , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 7 Hz , 2 H) , 3 . 2 7 (br d , J = 5 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 1 5 (d , J = 2 . 8 Hz , 6 H) ppm ; LCMS m/z 4 6 4 . 1 [M + H] $^+$.

10

実施例 4 8 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン
【 0 6 2 0 】
【 化 1 9 2 】

20



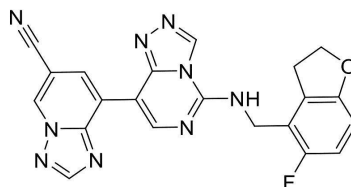
【 0 6 2 1 】
 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 9 . 5 0 (s , 1 H) , 9 . 2 8 (s , 1 H) , 9 . 0 0 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 7 4 (d , J = 1 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 9 6 (t , J = 9 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 7 1 (dd , J = 3 . 9 , 8 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 6 1 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) , 4 . 5 4 (t , J = 8 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 1 3 (s , 6 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) ppm ; LCMS : m/z 4 6 0 . 3 [M + H] $^+$.

30

実施例 4 9 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - (5 - (((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル
【 0 6 2 2 】
【 化 1 9 3 】

40



【 0 6 2 3 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.14 (br d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.97 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=3.9, 8.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 428.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

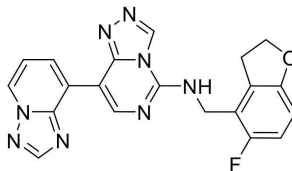
実施例 49 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-アミン

10

【0624】

【化194】



【0625】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (dd, $J=6.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.73 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

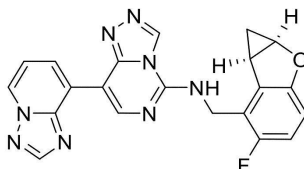
実施例 50 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

8 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)-N-((1aR, 6bR) - 5-フルオロ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-6-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-アミン

30

【0626】

【化195】



【0627】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.19 (dd, $J=7.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (dd, $J=6.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.73 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

実施例 51 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

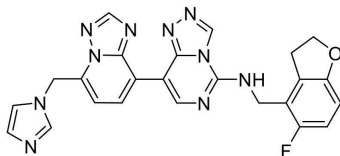
8 - (5 - ((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ

50

[1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

【 0 6 2 8 】

【 化 1 9 6 】



10

【 0 6 2 9 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 5 4 - 9 . 5 1 (m , 1 H) , 9 . 4 4 (s , 1 H) , 9 . 1 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 9 6 (s , 1 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H) , 5 . 8 1 (s , 2 H) , 4 . 7 8 (s , 2 H) , 4 . 5 5 (s , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 1 5 (m , 2 H) p p m ; L C M S : m / z 4 8 3 . 1 [M + H] $^+$.

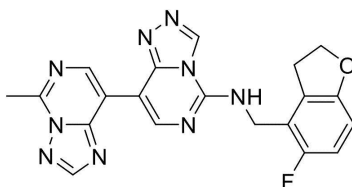
実施例 5 2 上記の方法を使用して、原材料を置き換えて次の化合物を合成した：

N - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン

20

【 0 6 3 0 】

【 化 1 9 7 】



30

【 0 6 3 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 6 8 (s , 1 H) , 9 . 5 5 (s , 1 H) , 9 . 3 8 (s , 1 H) , 9 . 0 2 (b r t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 8 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 3 . 9 , 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 8 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 4 . 5 5 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 9 6 (s , 3 H) p p m ; L C M S : m / z 4 1 8 . 0 [M + H] $^+$.

〔 薬理学及び応用 〕

E E D は P R C 2 タンパク質複合体の主要な構成成分の 1 つとして、酵素を触媒する活性がないが、P R C 2 の全体的な機能に重要な役割を果たしている。P R C 2 に対する E E D の役割は、2 つの側面で具体的に示される：1) E E D は、トリメチル化 H 3 K 2 7 M e 3 に直接結合することにより、P C R 2 複合体を、修飾が必要なクロマチンに局在することができ；2) E E D は、E Z H 2 の酵素触媒機能に大きなアロステリック促進効果をもたらす。従って、アロステリックタンパク質 E E D としての標的化合物の開発は、E Z H 2 の酵素活性を阻害するための新しい戦略を提供する。さらに、そのような阻害剤は、E Z H 2 酵素触媒部位阻害剤よりも優れた又は補完的な利点を持っていて、例えば、患者が E Z H 2 酵素阻害剤に耐性を示す場合、E E D 阻害剤も E Z H 2 酵素活性を阻害する効果を果たす。本発明に開示される化合物は、E E D 標的阻害剤として使用することができ、E E D 及び / 又は P R C 2 の作用機序に関連する疾患に対して治療効果がある。

40

50

【0632】

本発明に開示される化合物の生物学的機能は、生化学的及び細胞レベルの試験で実証されている。例えば、生化学的試験において、本発明に開示される化合物は、EEDタンパク質に結合するH3K27Me3ポリペプチドとの強力な競合的結合効果を有することができる（IC₅₀は<1nMに達することができる）。細胞レベルでは、本発明に開示される化合物は、ヒストンH3K27のメチル化レベルを阻害できるだけでなく、この効果を通じて癌細胞の増殖を阻害することもできる（IC₅₀は<5nMに達することができる）。本発明に開示される化合物がEEDタンパク質と結合する場合、結合「ポケット」の外側にある二環式構造は、化合物がより良好な代謝安定性を有するようにすることができる。

10

【0633】

実施例53：AlphaScreen（α-スクリーニング）法によるEEDのH3K27me3への結合を阻害する化合物の評価

最初に、異なる濃度勾配の化合物溶液を調製した。化合物粉末をDMSOに溶解させて母液を調製した。1.5μlの化合物の母溶液を198.5μlの反応緩衝液（25mMのHEPES（pH8.0）、50mMのNaCl、0.015%のTween 20、0.5%のBSA）に取り、よく混合し、0.75%のDMSOを含む上記の緩衝液で3倍勾配で希釈し、同じ化合物に対して9つの異なる試験濃度を設定した。濃度勾配の異なる5μlの化合物をProxiPlate-384Plus、White検出プレート（PerkinElmer、6008280）に取り、各濃度勾配について2つの並列複製を設定した。

20

【0634】

次に、結合ブロッキング反応を実行した。上記の緩衝液で、His6タグ付きの全長EEDタンパク質（441個のアミノ酸）を60nMに希釈し、ビオチン標識ポリペプチドフラグメントH3K27me3（アミノ酸19～33）（Biotinylated-H3K27me3）を75nMに希釈した。5μlの濃度が75nMであるポリペプチドフラグメントと5μlの60nMタンパク質を化合物を含む検出ウェルに移し、検出プレートをフィルムで密封し、室温で30分間培養した。

【0635】

最後に、AlphaScreen法によって検出した。使用直前に、ニッケルキレートアクセプタービーズとストレプトアビジンドナービーズ（PerkinElmer、製品番号6760619M）を上記の反応緩衝液に1：1の比率で混合し、次に上記の予混合検出溶液5μlを各検出ウェルに加え、ドナービーズとアクセプタービーズの最終濃度は両方とも5μg/mLであった。検出プレートをスズ箔で覆い、暗所で室温で1時間置いた。Spectra max i3のAlphaScreen検出器を使用してシグナルを読み取った。AlphaScreenシグナルを、陽性対照群（最大シグナル対照群）と陰性対照群（最小シグナル対照群）で得られた読み取り値に対して正規化し、異なる濃度の化合物の阻害率を得、次に、GraphPad Prism 5を使用して非線形回帰分析を実行し、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) \times \text{Hill Slope}))}$ の用量反応方程式によって阻害曲線を作成して、各化合物のIC₅₀値を得た。

30

40

【0636】

AlphaScreen検出システムに干渉する化合物による偽陽性を除外するために、化合物を同じ方法で希釈し、検出系内のEEDとポリペプチドH3K27me3の代わりに、ビオチン化ポリペプチドBiotinylated-(His)₆を使用して、同じ時間培養した後、シグナル値を、Spectra max i3で読み取った。同じ方法でデータを処理した。

【0637】

以下の表3は、本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を示している。

【0638】

50

【表 2】

表 3

化合物の名称	IC ₅₀ (μM) AlphaScreen
2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)ブタン-2-オール	0.0075
化合物 a	0.0054
化合物 b	0.0089
3-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)ペンタン-3-オール	0.0035
1, 1, 1-トリフルオロ-2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール	0.0048
化合物 c	0.0025
化合物 d	0.0055
1-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-2-メチルプロパン-2-オール	0.0113
1, 1, 3, 3-テトラフルオロ-2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール	0.0030
1-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オール	0.0065
化合物 e	0.0064
化合物 f	0.0066
2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジ	0.0075

10

20

30

40

50

ン-8-イル) -6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0062
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) -2-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0084
2- (6-フルオロ-8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0057
1, 1-ジフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0051
1, 3-ジフルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾール [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0069
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロプロパン-1-オール	0. 0047
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロブタン-1-オール	0. 0055
1-フルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0043
化合物 g	0. 0040
化合物 h	0. 0048
N- ((1 a R, 6 b R) -5-フルオロ-1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-	0. 0035

10

20

30

40

50

シクロプロパ [b] ベンゾフラン-6-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8 -イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0089
8- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0047

10

【0639】

実施例54：ELISA (H3K27トリメチル化) 分析

本開示の代表的な化合物をDMSOで3倍に勾配希釈し、化合物ごとに10の濃度勾配を試験し、最大試験濃度を10 μMをとした。化合物を200倍に希釈して96ウェルプレートで培養したG401細胞に入れた (DMSO最終濃度：0.5%)。投与した細胞について、細胞培養72時間後にヒストンH3K27トリメチル化レベルをELISA法で検出した。

20

【0640】

ヒストン抽出：96ウェルプレート中の化合物処理細胞を1×PBS (10×PBS緩衝液 (80 gのNaCl (Sigma、製品番号：S3014)、2 gのKCl (Sigma、製品番号：60128)、14.4 gのNa₂HPO₄ (Sigma、製品番号：S5136)、2.4 gのKH₂PO₄ (Sigma、製品番号：P9791) を1 Lの水に入れ、pHを7.4に調節) で3回洗浄し、各ウェルに100 μLの0.4 NのHClを加え、4 で2時間穏やかに振とうしながら細胞を溶解させた。細胞溶解物を80 μLの中和緩衝液 (0.5 Mのリン酸水素二ナトリウム、pH：12.5、2.5 mMのDTT；1%のcocktail (Sigma、製品番号：P8340) で中和した (細胞溶解物と中和緩衝液を十分に混合した))。

30

【0641】

ELISA検出方法：細胞溶解物を2枚の384ウェル試験プレート (PerkinElmer、OptiPlate-384HB、製品番号：6007290) に並行して移し、一方のプレートを、H3K27トリメチル化レベルの測定に使用し、もう一方のプレートを、H3レベルの測定に使用し、PBSの最終容量を50 μL / ウェルに調節し、4で一晩コーティングした。翌日、ウェル内の溶液を廃棄し、TBST緩衝液 (1×TBST (10×TBST：24.2 gのTris (Sigma、製品番号：T6066)、80 gのNaCl (Sigma、製品番号：S3014) を1 Lの水に入れて、pHをHClで7.6に調節した)、0.1%のTween-20) を5回洗浄し、吸収紙で水を乾燥させた。70 μLのブロッキング緩衝液 (TBST、5%のBSA) をコートされた反応ウェルに加え、室温で1時間培養した。ブロッキング緩衝液を捨て、一次抗体を加えた (30 μL / ウェル)。必要な一次抗体は、すべてブロッキング緩衝液で次の希釈率で希釈した：抗H3K27me3抗体 (Cell Signaling Technology、製品番号：9733)、1：2000に希釈、抗H3抗体 (Cell Signaling Technology、製品番号：4499)、1：10000に希釈した。一次抗体を加えた後、室温で1時間培養した。TBSTで5回洗浄した後、水を乾燥させ、各反応ウェルに二次抗体 (30 μL / ウェル) を加え、室温で1時間培養した。二次抗体 (抗ウサギ抗体 (Jackson ImmunoResearch、製品番号：111-035-003)) は、ブロッキング緩衝液で2000倍希釈した後に使用した。1時間後、TB

40

50

S Tで洗浄し、水を乾燥させた。30 μ LのECL基質(Pierce、製品番号: 34080)を各ウェルに加え、2000 rpmで30秒間遠心分離した。各試料のシグナルは、Molecular Devices、SpectraMaxを使用して検出された。データ処理: H3K27メチル化の読み取り値を最初にH3シグナルで正規化し、0.5%のDMSO処理試料を対照群として使用し、化合物の阻害率を算出した。GraphPad Prism 5プログラムを使用してデータを用量反応曲線に適合させ、試験化合物のIC₅₀値を取得した。

【0642】

以下の表4は、本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を示している。

【0643】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 4

化合物名称	IC ₅₀ (μM) ELISA、G401
2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ブタン-2-オール	0.0021
化合物 a	0.0012
化合物 b	0.0017
3-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ペンタン-3-オール	0.0024
1, 1, 1-トリフルオロ-2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0.0019
化合物 c	0.0017
化合物 d	0.0047
1-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) -2-メチルプロパン-2-オール	0.0032
1, 1, 3, 3-テトラフルオロ-2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0.0012
1-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-1-オール	0.0026
化合物 e	0.0004
化合物 f	0.0013
2-(8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c]	0.0024

10

20

30

40

50

ピリミジン-8-イル) - 6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0028
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - 2-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0006
2- (6-フルオロ-8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0059
1, 1-ジフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0015
1, 3-ジフルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾール [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0011
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロプロパン-1-オール	0. 0009
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロブタン-1-オール	0. 0003
1-フルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0011
化合物 g	0. 0006
化合物 h	0. 0012
N- ((1 a R, 6 b R) - 5-フルオロ-1 a, 6 b-ジヒドロ-1	0. 0024

10

20

30

40

50

H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-6-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0017
8- (5-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0330
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0069
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0032
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-モルホリノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0011
8- (5- (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a]) ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0010
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a]) ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0041
8- (2, 5-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a]) ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0013
1- ((8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c]	0. 0064

10

20

30

40

50

]	ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メトキシ) - 2-メチルプロパン-2-オール	
8-	(5-((ジメチルアミノ)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0006
N-	((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) -8-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0011
1-	((8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)メチル)アミノ) - 2-メチルプロパン-2-オール	0.0022
N-	((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) -8-(5-(モルホリノメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0011
N-	((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) -8-(5-(ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0027
N-	((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) -8-(5-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0011
8-	(5-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0017
N1-	((8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル)アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)メチル) -N1, N2, N2-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン	0.0112
N-	((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)メチル) -8-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0008

10

20

30

40

50

ル) - 8 - (5 - (2 - メチルモルホリノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	
N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0036
N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - 8 - (6 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0012
8 - (2 - (ジメチルアミノ) - 6 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0018
8 - (2 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0084
8 - (5 - (ジフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0055
8 - (5 - (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0018
8 - (5 - (ジメチルアミノ) - 6 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0028
8 - (5 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - N - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - アミン	0. 0006
8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミ	0. 0143

10

20

30

40

50

ジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-カルボニトリル	
8- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0009
8- (5- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0006
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - 8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0.0045

10

【0644】

20

実施例55：細胞増殖分析

標準的な細胞培養条件を使用して、ヒトB細胞非ホジキンリンパ腫細胞KARPAS-422Sを培養フラスコで増殖した。培地は、15%ウシ胎児血清(FBS、Invitrogen、製品番号：10099-141)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン溶液(P/S)RPMI-1640(Invitrogen、製品番号：11875)を含み、培養フラスコを37℃、相対湿度95%、5%CO₂の無菌インキュベーター内で培養した。細胞増殖に対するPRC2阻害剤の効果を検出するために、指数増殖期の細胞を採取し、1×10⁴細胞/ウェルの密度で96ウェルプレート(Corning、製品番号：3904)に接種し、100μL/ウェルの培地を加えた。その後、本明細書に開示される異なる濃度の化合物を、細胞を接種したウェルに加え(化合物ごとに9つの濃度勾配、最高検出濃度10μM、3倍の勾配希釈)、各処理濃度について2つの並列複製を設定し、DMSO最終濃度を0.5%とした。その後、Vi-CELL(Beckman Coulter)により、3~4日ごとに生細胞数を測定した。毎回、カウントした細胞を同じ密度(1×10⁴細胞/ウェル)で新しい96ウェルプレートに接種し、100μLになるまで新鮮な培地を補充し、同時に異なる濃度の化合物を加えた。培養13日目に、100μLのCellTiter-Glo(CellTiter-GloCellTiter-GloCellTiter-GloCTG)(Promega、製品番号：G7573)を各ウェルに加え、室温で10~20分間暗所に置き、Molecular Devices、SpectraMaxi3Xを使用して発光シグナルを読み取った。GraphPad Prism5を使用してデータを用量反応曲線に適合させ、試験化合物のIC₅₀値を取得した。

30

40

【0645】

以下の表5は、本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を示している。

【0646】

50

【表 4】

表 5

化合物の名称	I C ₅₀ (μM) K a r p a s - 4 2 2、1 3 日
2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プタン - 2 - オール	0 . 0 0 5 2
化合物 a	0 . 0 0 4 1
化合物 b	0 . 0 0 7 9
3 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ペンタン - 3 - オール	0 . 0 0 7 7
1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール	0 . 0 0 8 8
化合物 c	0 . 0 0 9 5
化合物 d	0 . 0 0 8 7
1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール	0 . 0 1 0 2
1 , 1 , 3 , 3 - テトラフルオロ - 2 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール	0 . 0 0 4 9
1 - (8 - (5 - ((5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オール	0 . 0 0 3 2
化合物 e	0 . 0 0 2 0
化合物 f	0 . 0 0 5 4

10

20

30

40

50

2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) -6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0087
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0066
2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) -2-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0065
2- (6-フルオロ-8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0146
1, 1-ジフルオロ-2- (8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール	0. 0048
1, 3-ジフルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾール [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0041
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロプロパン-1-オール	0. 0033
1- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] シクロブタン-1-オール	0. 0016
1-フルオロ-2- [8- (5- { [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) メチル] アミノ} - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール	0. 0022

10

20

30

40

50

化合物 g	0. 0 0 1 5
化合物 h	0. 0 0 2 5
N- ((1 a R, 6 b R) -5-フルオロ-1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-6-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 4 4
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 1 8
8- (5-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 1 8 0
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5- (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 3 6 0
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 1 1
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-モルホリノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 0 7
8- (5- (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 1 4
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0 0 0 7
8- (2, 5-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ	0. 0 0 1 3

10

20

30

40

50

フラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c]] ピリミジン-5-アミン	
1- ((8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メトキシ) - 2-メチルプロパン-2-オール	0. 0012
8-(5-((ジメチルアミノ) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0005
N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0007
1- ((8-(5-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) アミノ) - 2-メチルプロパン-2-オール	0. 0021
N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8-(5-(モルホリノメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0011
N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8-(5-(ピロリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0032
N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8-(5-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0008
8-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N-((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0018

10

20

30

40

50

N1- ((8- (5- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) アミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) メチル) -N1, N2, N2-トリメチル エタン-1, 2-ジアミン	0. 0035
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5- (2-メチルモルホリノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0005
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (6-フルオロ-5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0047
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (6-メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0017
8- (2- (ジメチルアミノ) -6-フルオロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0244
8- (2- (ジメチルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0054
8- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0014
8- (5- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) -N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0009
N- ((5-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル) メチル) -8- (5-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリジン-8-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-アミン	0. 0025

10

20

30

40

【0647】

本発明に開示される化合物は、EEDタンパク質及び/又はPRC2タンパク質複合体の作用機序に関連する癌を治療するために使用することができ、びまん性大B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫などのリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、胃癌、悪性横紋筋様腫、肝癌、前立腺癌、乳癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、星状細胞腫などの脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、黒色腫、子宮内膜がん、食道癌、頭頸部癌、肺癌、鼻咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、腎癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、子宮腫瘍、及び軟部組織肉腫などを含むが、これらに限定されない。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 B 61/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 D 519/00 C S P
C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 B 61/00 3 0 0

新区自由貿易試験区法拉第路 8 6 号、蔡倫路 2 3 0 号 2 幢 1 0 6 室

(72)発明者

張忠国

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区自由貿易試験区法拉第路 8 6 号、蔡倫路 2 3 0 号 2 幢
1 0 6 室

(72)発明者

張松

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区自由貿易試験区法拉第路 8 6 号、蔡倫路 2 3 0 号 2 幢
1 0 6 室

(72)発明者

袁文佳

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 上海市浦東新区自由貿易試験区法拉第路 8 6 号、蔡倫路 2 3 0 号 2 幢
1 0 6 室

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

特許第 7 3 5 7 1 4 6 (J P , B 2)

特表 2 0 1 8 - 5 0 0 3 4 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 6 2 4 3 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 5 8 0 2 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 2 0 / 1 5 6 4 7 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 2 0 / 2 4 7 4 7 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 5 2 4 1 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 2 0 2 7 6 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 1 0 5 6 3 7 2 2 (C N , A)

中国特許出願公開第 1 1 0 7 3 4 4 3 6 (C N , A)

RSC Med. Chem. , 2022年 , 13 , 39-53 , DOI: 10.1039/D1MD00274K

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C 0 7 B 6 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)