

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-505399

(P2020-505399A)

(43) 公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 B O 5 O
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14 C S P	4 C O 6 3
C12N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	4 C O 8 6
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-540062 (P2019-540062)	(71) 出願人	513032275 グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティ、ディベロップメント 、リミテッド GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、98 O
(86) (22) 出願日	平成30年1月19日 (2018.1.19)	(74) 代理人	100091982 弁理士 永井 浩之
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月24日 (2019.9.24)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(86) 国際出願番号	PCT/CN2018/073462		
(87) 国際公開番号	W02018/137573		
(87) 国際公開日	平成30年8月2日 (2018.8.2)		
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2017/072590		
(32) 優先日	平成29年1月25日 (2017.1.25)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

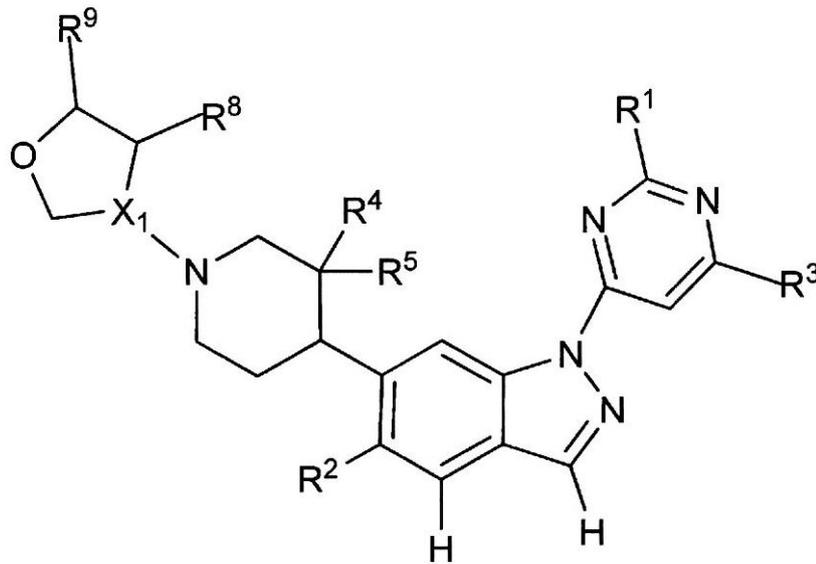
本発明は、L R R K 2キナーゼ活性を阻害する新規化合物、それらの製造のための方法、それらを含む組成物、ならびにL R R K 2キナーゼ活性に関連するもしくはL R R K 2キナーゼ活性を特徴とする疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症 (A L S) の治療または予防におけるそれらの使用が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



式(I)

[式中、

X₁ は C R⁶ であり、ここで、R⁶ は、H、または、ヒドロキシル、ハロおよび C₁ - 3 アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C₁ - 3 アルキルであり；

R¹ は、CN、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 アルコキシ、C₁ - 3 ハロアルキル、および C₃ シクロアルキルからなる群から選択され；

R² は、H、ハロ、CN、C₁ - 3 アルキルおよび C₁ - 3 ハロアルキルからなる群から選択され；

R³ は、

a) オキソ、

ハロ、

ヒドロキシル、

ハロ、ヒドロキシル、C₁ - 3 アルコキシおよびシクロプロピルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシルおよび C₁ - 3 アルコキシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環であって、N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含む場合、前記置換基群が、ハロ、ヒドロキシルおよび C₁ - 3 アルコキシルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を含む N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環、ただし、前記 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子と結合しており；

b) NHR⁷；および

c) OR⁷

からなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は、H、ヒドロキシルおよびハロからなる群から独立に選択され；

R⁷ は、

10

20

30

40

50

ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{4-6} シクロアルキルであって、アルキル基が、1、2 または 3 個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい C_{4-6} シクロアルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい窒素または酸素含有 4 ~ 6 員ヘテロシクリルであって、アルキル基が、1、2 または 3 個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい窒素または酸素含有 4 ~ 6 員ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され；かつ

R^8 および R^9 は、H、ハロ、メチル、エチル、メトキシルおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される]
の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 2】

R^1 が、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 3】

R^2 が、H、ハロおよび C_{1-3} アルキルからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 4】

R^4 および R^5 が、H およびフルオロからなる群から独立に選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

R^4 および R^5 が両方とも H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 6】

R^3 が、

ハロ、

ヒドロキシル、

ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 7】

R^6 が、H または非置換 C_{1-3} アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 8】

R^8 および R^9 が両方とも H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 9】

前記化合物またはその薬学上許容可能な塩が、

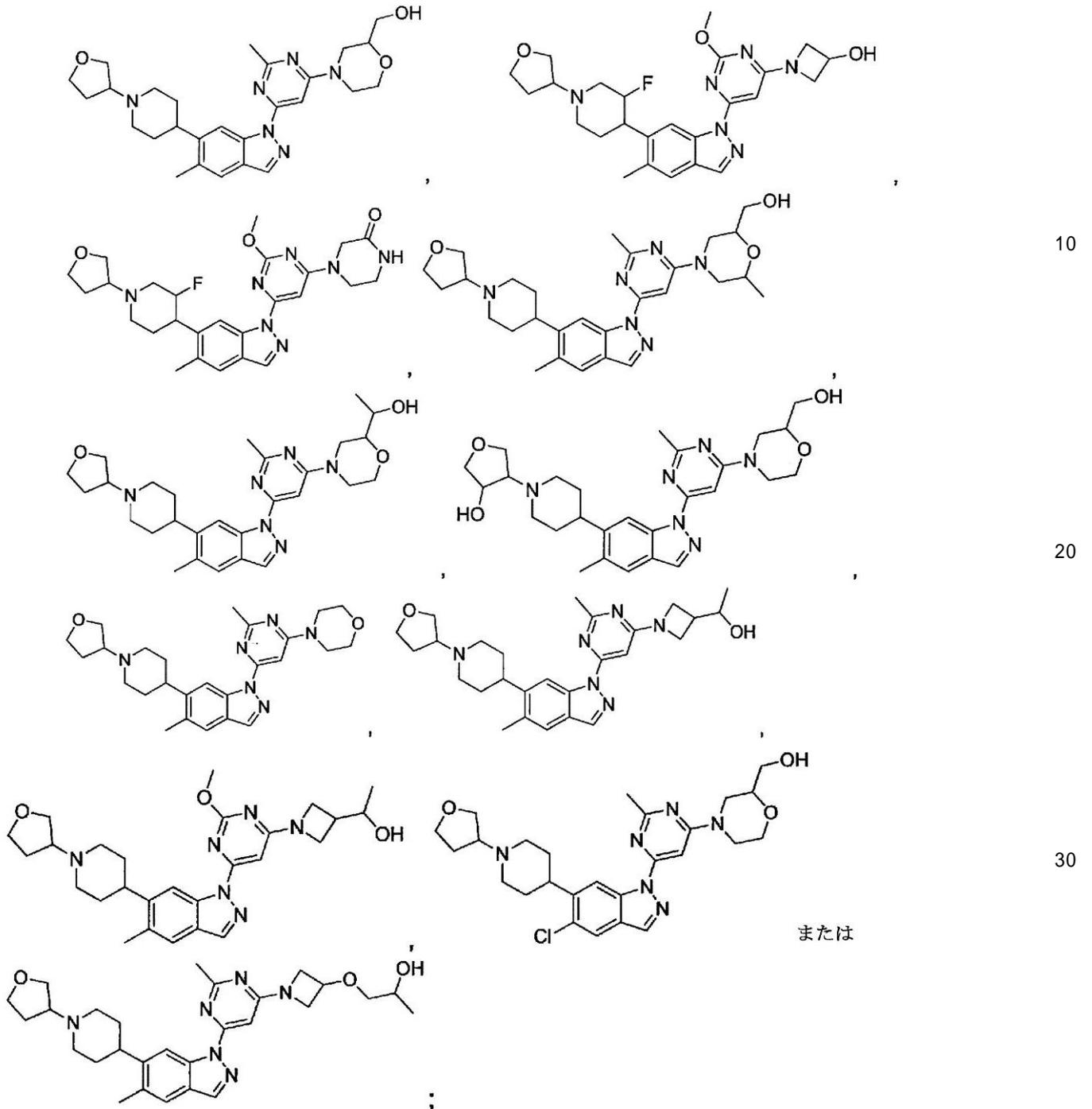
10

20

30

40

【化 2】

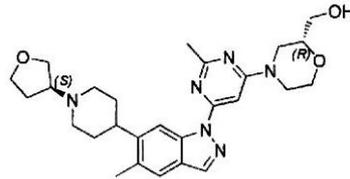


またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。 40

【請求項 10】

((R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化 3】

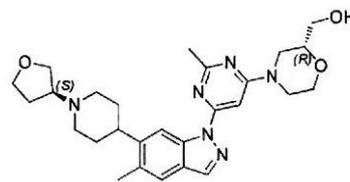


またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 1 1】

((R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 3】

療法において使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 1 4】

パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (A L S) の治療において使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

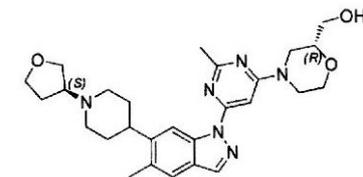
【請求項 1 5】

パーキンソン病の治療において使用するための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 1 6】

パーキンソン病の治療において使用するための、((R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化 5】



である請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 1 7】

神経変性疾患の治療方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与す

10

20

30

40

50

ることを含んでなる、方法。

【請求項 18】

前記神経変性疾患がパーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (ALS) である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項 17 または 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象がヒトである、請求項 17、18 または 19 のいずれか一項に記載の方法。

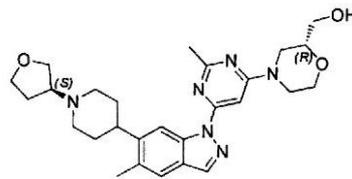
【請求項 21】

前記対象が、LRRK2 キナーゼに G2019S 突然変異を呈するヒトである、請求項 17、18、19 または 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記式 (I) の化合物が ((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール

【化 6】



またはその薬学上許容可能な塩である、請求項 17、18、19、20 または 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 24】

パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、LRRK2 キナーゼ活性を阻害する新規化合物、それらの製造のための方法、それらを含む組成物、ならびに LRRK2 キナーゼ活性に関連するもしくは LRRK2 キナーゼ活性を特徴とする疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病 (Parkinson's disease) (PD) は、脳の黒質 (substantia nigra) 領域におけるドーパミンニューロンの選択的変性および細胞死を特徴とする神経変性疾患である。パーキンソン病は一般に、孤発性であると考えられており、病因は未知であったが、ここ 15 年で、この疾患の遺伝的基礎および関連の発病機序の理解の重要な進展があった。この進展の 1 つの領域は、ロイシンリッチリピートキナーゼ 2 (leucine rich repeat kinase 2) (LRRK2) タンパク質の理解である。家系研究において、LRRK2 遺伝子のいくつかのミスセンス突然変異が常染色体優性パーキンソン病に強く関連付けられた (WO2006068492 および WO2006045392; Trinh and Farrer 2013, Nature Reviews in Neurology 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, J. Parkinson

10

20

30

40

50

's Disease 3: 85-103参照)。L R R K 2 の G 2 0 1 9 S 突然変異は、最も多いミスセンス突然変異であり、孤発性パーキンソン病によく似た臨床像に関連する。L R R K 2 G 2 0 1 9 S 突然変異もまた、孤発性パーキンソン病症例のおよそ1.5%に存在する (Gilks et al., 2005, Lancet, 365: 415-416参照)。L R R K 2 における既知の病原性コード化突然変異に加え、L R R K 2 のさらなるアミノ酸コード化変異体が同定されており、それもまたパーキンソン病を発症するリスクに関連付けられている (Ross et al., 2011 Lancet Neurology 10: 898-908参照)。さらに、ゲノムワイド関連研究 (genome-wide association studies) (G W A S) では、L R R K 2 がパーキンソン病感受性遺伝子座として同定され、これはL R R K 2 がL R R K 2 タンパク質においてアミノ酸置換を引き起こす突然変異の無い孤発性パーキンソン病症例にも関連している可能性があることを示している (Satake et al., 2009 Nature Genetics 41:1303-1307; Simon-Sanchez et al 2009 Nature Genetics 41: 1308-1312参照)。

10

【0003】

L R R K 2 は、R O C O タンパク質ファミリーのメンバーであり、このファミリーの総てのメンバーは5つの保存されたドメインを共有している。最も多い病原性突然変異G 2 0 1 9 S は、L R R K 2 の保存性の高いキナーゼドメインに起こる。この突然変異は、組換えL R R K 2 タンパク質の *in vitro* 酵素アッセイにおいて (Jaleel et al., 2007, Biochem J, 405: 307-317参照)、およびPD患者由来細胞から精製されたL R R K 2 タンパク質において (Dzamko et al., 2010 Biochem. J. 430: 405-413参照) L R R K 2 キナーゼ活性の増強をもたらす。違う残基にアミノ酸置換をもたらす、頻度の低いL R R K 2 病原性突然変異R 1 4 4 1 もまた、L R R K 2 のG T P アーゼドメインによるG T P 加水分解の速度を減じることによりL R R K 2 キナーゼ活性を上昇させることが示されている (Guo et al., 2007 Exp Cell Res. 313: 3658-3670; West et al., 2007 Hum. Mol. Gen. 16: 223-232参照)。さらに、L R R K 2 の生理学的基質であるR a b タンパク質のリン酸化は、L R R K 2 の、ある範囲のパーキンソン病病原性突然変異によって増大することが示されている (Steger et al., 2016 eLife 5 e12813参照)。よって、この証拠は、L R R K 2 のキナーゼ活性およびG T P アーゼ活性は病因に重要であること、およびL R R K 2 キナーゼドメインは全体的なL R R K 2 機能を調節し得ることを示す (Cookson, 2010 Nat. Rev. Neurosci. 11: 791-797参照)。

20

【0004】

増強されたL R R K 2 キナーゼ活性は細胞培養モデルにおいてニューロン毒性と関連していること (Smith et al., 2006 Nature Neuroscience 9: 1231-1233参照)、およびキナーゼ阻害化合物はL R R K 2 により媒介される細胞死から保護すること (Lee et al., 2010 Nat. Med. 16: 998-1000参照) を示す証拠がある。L R R K 2 はまた、小グリア細胞により媒介される - シヌクレインのクリアランスの負のレギュレーターとして働くことも報告されており (Maekawa et al., 2016 BMC Neuroscience 17:77参照)、パーキンソン病の治療における神経毒性型の - シヌクレインのクリアランスの促進におけるL R R K 2 阻害剤の潜在的有用性が示唆される。

30

【0005】

L R R K 2 G 2 0 1 9 S パーキンソン病患者に由来する誘導多能性幹細胞 (Induced pluripotent stem cells) (i P S C) は、神経突起成長の欠陥およびロテノン感受性の増強を示すことが判明しており、これはG 2 0 1 9 S 突然変異の遺伝子修正またはL R R K 2 キナーゼ活性の小分子阻害剤による細胞の処理のいずれかによって改善され得る (Reinhardt et al., 2013 Cell Stem Cell 12: 354-367参照)。ミトコンドリアD N A 損傷は、死後パーキンソン病検体の黒質における脆弱なドーパミンニューロン分子マーカーとして報告されている (Sanders et al 2014 Neurobiol. Dis. 70: 214-223参照)。i S P C におけるL R R K 2 G 2 0 1 9 S 突然変異に関連するこのようなミトコンドリア損傷のレベルの増大は、G 2 0 1 9 S 突然変異の遺伝子修正により遮断される (Sanders et al., 2014 Neurobiol. Dis. 62: 381-386参照)。

40

【0006】

50

L R R K 2 機能および機能不全と自己貪食リソソーム経路を結びつけるさらなる証拠もある (Manzoni and Lewis, 2013 *Faseb J.* 27:3234-3429参照)。L R R K 2 タンパク質は、細胞の - シヌクレイン分解能に悪影響を与えるシャペロン介在性自己貪食の欠陥をもたらす (Orenstein et al., 2013 *Nature Neurosci.* 16 394-406)。他の細胞モデルでは、選択的 L R R K 2 阻害剤はマクロ自己貪食を刺激することが示されている (Manzoni et al., 2013 *BBA Mol. Cell Res.* 1833: 2900-2910参照)。これらのデータは、L R R K 2 キナーゼ活性の小分子阻害剤が、G B A 突然変異に関連するパーキンソン病の形態 (Swan and Saunders-Pullman 2013 *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* 13: 368参照)、他の - シヌクレイン病、タウオパチー、アルツハイマー病 (Li et al., 2010 *Neurodegen. Dis.* 7: 265-271参照) および他の神経変性疾患 (Nixon 2013 *Nat. Med.* 19: 983-997参照) およびゴーシェ病 (Westbroek et al., 2011 *Trends. Mol. Med.* 17: 485-493参照) を含む異常な自己貪食/リソソーム分解経路から起こる細胞プロテオスタシスの欠陥を特徴とする疾患の治療に有用性を持ち得ることを示唆する。自己貪食の促進剤として、L R R K 2 キナーゼの小分子阻害剤はまた、糖尿病、肥満、運動ニューロン病、癲癇および数種の癌 (Rubinsztein et al., 2012 *Nat.Rev. Drug Discovery* 11: 709-730参照)、慢性閉塞性肺疾患および特発性肺線維症などの肺疾患 (Araya et al., 2013 *Intern. Med.* 52: 2295-2303参照)、ならびに全身性紅斑性狼瘡などの自己免疫疾患 (Martinez et al., 2016 *Nature* 533: 115-119参照) を含むその他の疾患の治療にも有用性を持ち得る。自己貪食および貪食プロセスの促進剤として、L R R K 2 キナーゼの小分子阻害剤はまた、結核 (Rubinsztein et al., 2012 *Nat.Rev. Drug Discovery* 11: 709-730; Araya et al., 2013 *Intern. Med.* 52: 2295-2303; Gutierrez, *Biochemical Society Conference; Leucine rich repeat kinase 2: ten years along the road to therapeutic intervention*, Henley Business School, UK 12 July 2016参照)、H I V、西ナイルウイルスおよびチクングニアウイルス (Shoji-Kawata et al., 2013 *Nature* 494: 201-206参照) などの疾患を含むある範囲の細胞内細菌感染、寄生虫感染およびウイルス感染の治療において宿主応答を増強する上での有用性も持ち得る。L R R K 2 阻害剤は、このような疾患の治療において、単独でまたは感染性病原体を直接標的とする薬物と組み合わせて有用性を持ち得る。さらに、正常対象の線維芽細胞に比べてニーマン・ピック C 型 (Niemann-Pick Type C) (N P C) 病患者の線維芽細胞で、L R R K 2 m R N A レベルの有意な上昇も見られ、このことは、異常な L R R K 2 機能がリソソーム障害に役割を果たしている可能性があることを示す (Reddy et al., 2006 *PLoS One* 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019-supporting information Dataset S1参照)。この所見は、L R R K 2 阻害剤が N P C の治療に有用性を持ち得ることを示唆する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

P D 関連 G 2 0 1 9 S 突然変異型の L R R K 2 はまた、チューブリン関連タウのリン酸化を増強することも報告されており (Kawakami et al., 2012 *PLoS ONE* 7: e30834, doi 10.1371参照)、L R R K 2 はタウおよび - シヌクレインの病原作用の上流で働くという疾病モデルが提案されている (Taymans & Cookson, 2010, *BioEssays* 32: 227-235参照)。これを支持して、トランスジェニックマウスモデルにおいて、L R R K 2 発現は不溶性タウの凝集の増大、およびタウのリン酸化の増大に関連付けられている (Bailey et al., 2013 *Acta Neuropath.* 126:809-827参照)。P D 病原性突然変異体タンパク質 L R R K 2 R 1 4 4 1 G の過剰発現は、トランスジェニックマウスモデルにおいてパーキンソン病の症状および高リン酸化をもたらすことが報告されている (Li, Y. et al. 2009, *Nature Neuroscience* 12: 826-828参照)。従って、これらのデータは、キナーゼ触媒活性の L R R K 2 阻害剤が、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺および 17 番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソニズム (F T D P - 17) などの、タウの高リン酸化を特徴とするタウオパチーの治療に有用であり得ることを示唆する (Goedert, M and Jakes, R (2005) *Biochemica et Biophysica Acta* 1739, 240-250参照)。加えて、L R R K 2 阻害剤は、薬物依存症に関連する離脱症状/再発などの、ドーパミンレベルの低下を特徴とする他の疾患の治療にも有用性を持ち得る (Roth

man et al., 2008, Prog. Brain Res, 172: 385参照)。

【0008】

他の研究では、トランスジェニックマウスモデルにおいて、G2019S突然変異型のLRKK2の過剰発現が脳室下領域(SVZ)の神経前駆細胞の増殖および移動に欠陥をもたらす(Winner et al., 2011 Neurobiol. Dis. 41: 706-716参照)、細胞培養モデルにおいて、神経突起の長さおよび分岐を減じること示されている(Dachsel et al., 2010 Parkinsonism & Related Disorders 16: 650-655参照)。さらに、SVZ神経前駆細胞の増殖および移動を促進する薬剤も脳卒中の齧歯類モデルにおいて虚血傷害後の神経学的転帰を改善することが報告されている(Zhang et al., 2010 J. Neurosci. Res. 88: 3275-3281参照)。これらの知見は、LRKK2の異常な活性を阻害する化合物が虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷などのニューロン損傷後のCNS機能の回復を刺激するように計画された治療に有用性を持ち得ることを示唆する。

10

【0009】

LRKK2の突然変異は、軽度認知障害(MCI)からアルツハイマー病への遷移に臨床学的に関連していることも確認されている(WO2007149798参照)。これらのデータは、LRKK2キナーゼ活性の阻害剤がアルツハイマー病、その他の認知症および関連の神経変性疾患などの疾患の治療に有用であり得ることを示唆する。

【0010】

また、正常なLRKK2タンパク質の異常な調節もいくつかの罹患組織およびモデルで見られる。miR-205によるLRKK2の翻訳制御の正常な機構は、一部の孤発性PD症例では混乱が見られ、PD脳サンプルのmiR-205レベルの有意な低下と、それらのサンプルのLRKK2タンパク質レベルの上昇が同時に見られる(Cho et al., 2013 Hum. Mol. Gen. 22: 608-620参照)。よって、LRKK2阻害剤は、正常なLRKK2タンパク質のレベルが上昇している孤発性PD患者の治療において使用可能である。

20

【0011】

マーモセットにおける実験的パーキンソン病モデルでは、LRKK2 mRNAの上昇は、L-ドーパ誘導性ジスキネジアのレベルと相関する様式で見られる(Hurley, M.J et al., 2007 Eur. J. Neurosci. 26: 171-177参照)。これは、LRKK2阻害剤がこのようなジスキネジアの改善に有用性を持ち得ることを示唆する。

【0012】

有意に高いレベルのLRKK2 mRNAがALS患者筋肉生検サンプルにおいて報告されている(Shtilbans et al., 2011 Amyotrophic Lateral Sclerosis 12: 250-256参照)。高レベルのLRKK2キナーゼ活性がALSの特有の特徴であり得ることが示唆される。よって、この所見は、LRKK2阻害剤はALSの治療に有用性を持ち得ることを示した。

30

【0013】

また、LRKK2キナーゼ活性が小膠細胞の炎症誘発応答に役割を果たす可能性があるという証拠もある(Moehle et al., 2012, J. Neuroscience 32: 1602-1611参照)。この所見は、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、HIV誘発性認知症、筋萎縮性側索硬化症、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷および脊髄損傷を含む、ある範囲の神経変性疾患に寄与する異常な神経炎症機構の治療のためのLRKK2阻害剤の潜在的有用性を示唆する。いくつかの証拠がまた、LRKK2が*in vitro*におけるニューロン前駆体分化の調節に役割を果たすことを示している(Milosevic, J. et al., 2009 Mol. Neurodegen. 4: 25参照)。この証拠は、LRKK2の阻害剤は、細胞に基づくCNS障害の治療における、必然としての治療適用のための*in vitro*におけるニューロン前駆細胞の生産において有用性を持ち得ることを示唆する。

40

【0014】

LRKK2 G2019S突然変異を有するパーキンソン病患者は、腎臓癌、乳癌、肺癌、前立腺癌ならびに急性骨髄性白血病(AML)を含む非皮膚癌の高い頻度を示すことが報告されている。LRKK2におけるG2019S突然変異はLRKK2キナーゼドメ

50

インの触媒活性を増強することを示す証拠があるので、L R R K 2 の小分子阻害剤は、癌、例えば、腎臓癌、乳癌、肺癌、前立腺癌（例えば、固形腫瘍）および血液癌の治療において有用性を持ち得る（AML; Saunders-Pullman et al., 2010, Movement Disorders, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 Neurology 78: 781-786参照）。L R R K 2 の増幅および過剰発現はまた乳頭状腎臓癌および甲状腺癌でも報告されており、ここではL R R K 2 とM E T 癌遺伝子の間の協同作用が腫瘍細胞の成長および生存を促進し得る（Looyenga et al., 2011 PNAS 108: 1439-1444参照）。

【0015】

いくつかの研究が、一般的なL R R K 2 変異体と強直性脊椎炎（Danoy P, et al., 2010. PLoS Genet.; 6(12):e1001195; およびらい病感染（Zhang FR, et al. 2009, N Engl J Med. 361:2609-18参照）に対する感受性との遺伝的関連を示唆している。これらの知見は、L R R K 2 の阻害剤が強直性脊椎炎およびらい病感染の治療において有用性を持ち得ることを示唆する。

10

【0016】

クローン病に関する3つのゲノムワイド関連スキンのメタ分析では、L R R K 2 遺伝子を含む遺伝子座を、疾患に関連するいくつかの遺伝子座が同定された（Barrett et al., 2008, Nature Genetics, 40: 955-962参照）。L R R K 2 がクローン病の病因に関連するシグナル伝達経路に含まれる可能性のあるI F N - 標的遺伝子であるという証拠も持ち上がっている（Gardet et al., 2010, J. Immunology, 185: 5577-5585参照）。これらの知見は、L R R K 2 の阻害剤がクローン病の治療において有用性を持ち得ることを示唆する。

20

【0017】

I F N - 標的遺伝子として、L R R K 2 は、多発性硬化症および関節リウマチなどの免疫系の他の疾患の基礎にあるT細胞機構にも役割を果たす可能性がある。L R R K 2 阻害剤のさらなる潜在的有用性は、Bリンパ球がL R R K 2 発現細胞の主要集団を構成しているという、報告されている所見に由来する（Maekawa et al. 2010, BBRC 392: 431-435参照）。これは、L R R K 2 阻害剤が、リンパ腫、白血病、多発性硬化症（Ray et al., 2011 J. Immunol. 230: 109参照）、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、シェーグレン症候群、デビック病および炎症性ミオパチー（Engel et al., 2011 Pharmacol. Rev. 63: 127-156; Homam et al., 2010 J. Clin. Neuromuscular Disease 12: 91-102参照）など、B細胞枯渇が有効である、または有効であり得る免疫系の疾患の治療に有効であり得ることを示唆する。

30

【0018】

W O 2 0 1 6 0 3 6 5 8 6 およびW O 2 0 1 7 0 1 2 5 7 6 は、L R R K 2 キナーゼの阻害剤として記載されている一連の化合物およびとりわけパーキンソン病を含む疾患の治療におけるそれらの使用を開示している。運動症状（例えば、歩行障害、すくみ足、およびバランスの悪い姿勢の制御）および非運動症状（例えば、PD関連認知症）の両面で疾病進行を休止させまたは緩徐化し、対症療法の漸増使用の必要性および関連する現行利用可能な治療の長期有害作用（例えば、ジスキネジアおよびオン/オフ揺動）を軽減し、より長期間自立を維持する新規な治療のアプローチが存在する。

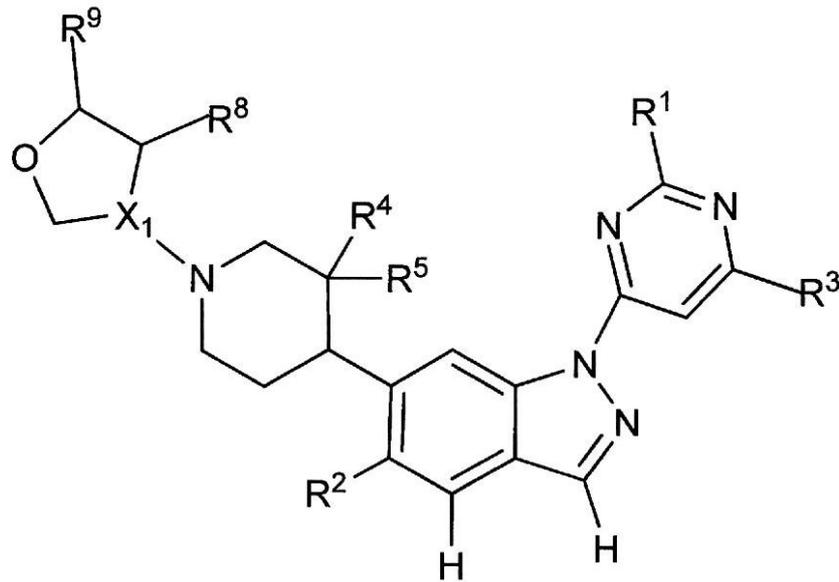
40

【発明の概要】

【0019】

本発明は、第1の側面において、式(I)：

【化1】



式(I)

[式中、

X_1 は CR^6 であり、ここで、 R^6 は、H、または、ヒドロキシル、ハロおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

R^1 は、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_3 シクロアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、

a) オキソ、

ハロ、

ヒドロキシル、

ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシおよびシクロプロピルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシル

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環であって、N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含む場合、前記置換基群が、ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を含む N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環、ただし、前記 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子と結合しており；

b) NHR^7 ；

c) OR^7

からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、H、ヒドロキシルおよびハロからなる群から独立に選択され；

R^7 は、

ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{4-6} シクロアルキルであって、アルキル基が、1、2 または 3 個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい

10

20

30

40

50

C₄₋₆シクロアルキル、ならびに、

ハロ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシルおよびC₁₋₃アルキルから独立に選択される1以上の置換基で置換されていてもよい窒素または酸素含有4~6員ヘテロシクリルであって、アルキル基が、1、2または3個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい窒素または酸素含有4~6員ヘテロシクリル

からなる群から独立に選択され；かつ

R⁸およびR⁹は、H、ハロ、メチル、エチル、メトキシルおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される]

化合物およびそれらの塩を提供する。

【0020】

10

本発明のさらなる側面において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0021】

本発明のさらなる側面は、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療または予防において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

発明の詳細な説明

20

以下、本発明の以上およびその他の側面を、本明細書に示される説明および方法論に関してさらに詳細に記載する。当然のことながら、本発明は、異なる側面で具現化でき、本明細書に示される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が十分かつ完全となるよう、また、当業者に本発明の範囲を完全に伝えるように提供される。

【0023】

本明細書における本発明の説明で使用される技術用語は、単に特定の実施形態を記載するためのものであり、本発明の限定を意図したものではない。本発明の実施形態および添付の特許請求の範囲の記載に使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈がそうではないことを明示しない限り、複数形も同様に含むことを意図する。また、本明細書で使用する場合、「および/または」は、関連の列挙項目の1以上のいずれかおよび総てのあり得る組合せを包含することを意味する。さらに理解される。「含んでなる(comprises and/or comprising)」という用語は、本明細書で使用する場合、述べられた特徴、整数、工程、操作、要素、および/または成分の存在を明示し、1以上の他の特徴、整数、工程、操作、要素、成分、および/またはそれらの群の存在または付加を排除しない。

30

【0024】

一般に、本明細書で使用する命名法および本明細書に記載の有機化学、医薬品化学、生物学における実験手順は、当技術分野で周知かつ一般的に使用されるものである。そうではないことが定義されない限り、本明細書で 사용되는総ての技術用語および科学用語は一般に、本開示が属する技術分野の熟練者により共通に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書で 사용되는用語に複数の定義がある場合には、そうではないことが述べられない限り、この節のものが優先する。

40

【0025】

A. 定義

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する一価の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、C₁₋₃アルキルは、1~3個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は直鎖または分岐型であり得る。いくつかの実施形態では、分岐型アルキル基は、1、2、または3個の分岐を有し得る。例示的アルキル基としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、およびプロピル(n-プロピルおよびイソプロピル)が挙げられる。

50

【0026】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、-O-アルキル基を意味する。例えば、 C_{1-6} アルコキシ基は、1~6個の炭素原子を含む。 C_{1-3} アルコキシ基は、1~3個の炭素原子を含む。例示的アルコキシ基としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが挙げられる。

【0027】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、示された数の炭素原子を有する飽和単環式炭化水素環を意味する。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルは、環内の員原子として3~6個の炭素原子を含む。 C_{3-6} シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

10

【0028】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、またはヨウ素(I)を意味する。「ハロ」は、ハロゲンラジカル：フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)、またはヨード(-I)を意味する。

【0029】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、F、Cl、Br、またはIから選択される1以上のハロゲン原子(これらはアルキル基の炭素原子のいずれかまたは総てにおいて、炭素原子と結合している水素原子に取って代わることにより置換され、同じであっても異なってもよい)を有する、上記で定義されるアルキル基を意味する。例えば、 C_{1-3} ハロアルキルは、1以上のハロゲン原子で置換された C_{1-3} アルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、「ハロアルキル」は、FまたはClから独立に選択される1以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。例示的ハロアルキル基としては、限定されるものではないが、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチル、およびジクロロメチルが挙げられる。

20

【0030】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクリル環(herterocyclyl ring)」は、飽和単環式環(この環は、環炭素原子と、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1または複数の環ヘテロ原子からなる)から水素原子を除去することにより誘導される一価のラジカルである。一つの実施形態では、この環は、環炭素原子と、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1~3個の環ヘテロ原子からなる。一つの実施形態では、環ヘテロ原子は、窒素または酸素から独立に選択される。環原子の数は明示することができる。例えば、「4~6員ヘテロシクリル」は、4~6個の環原子からなる上記で定義されるようなヘテロシクリルである。N結合4~6員ヘテロシクリルという用語は、それを介してそれが核に結合されている少なくとも1個の窒素環原子を含有する上記で定義されるような4~6員ヘテロシクリル環を意味する。その他の環ヘテロ原子(窒素、酸素または硫黄)が付加的に存在してもよい。ヘテロシクリルを含有する窒素という用語は、少なくとも1個の窒素環原子を含有する上記で定義されるようなヘテロシクリル環を意味する。その他の環ヘテロ原子(窒素、酸素または硫黄)が付加的に存在してもよい。ヘテロシクリルを含有する酸素という用語も同様に解釈されるべきである。ヘテロシクリル環(herterocyclyl ring)の例としては、限定されるものではないが、アゼチジニル、テトラヒドロフラン(例えば、テトラヒドロフラン-2-イルおよびテトラヒドロフラン-3-イルを含む)、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-1-イルおよびピロリジン-3-イルを含む)、ペペリジニル(例えば、ペペリジン-3-イルおよびペペリジン-4-yを含む)、モルホリニル(例えば、モルホリン-2-イルおよびモルホリン-4-イルを含む)が含まれる。

30

40

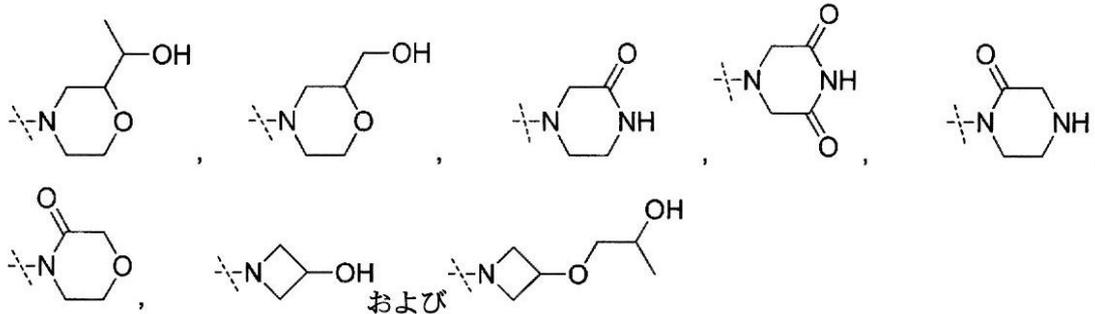
【0031】

本明細書で使用する場合、ある基に関して「置換された」とは、その基内の員原子(例えば、炭素原子)と結合している1以上の水素原子が、定義された置換基の群から選択される置換基で置き換えられることを示す。用語「置換された」とは、そのような置換が置

50

換原子および置換基の許容される価数に従い、その置換が安定な化合物（すなわち、再配列、環化、または排除などの変換を自発的に受けず、かつ、反応混合物からの単離に耐えるに十分ロバストなもの）をもたらすという暗黙の条件を含むと理解されるべきである。ある基が1以上の置換基を含み得ると記載される場合、その基内の1以上の（必要に応じて）員原子が置換されてよい。加えて、その基内の単一の員原子は、そのような置換がその原子の許容される価数に従う限り、2以上の置換基で置換されてもよい。置換ヘテロシクリル環の例としては、限定されるものではないが、

【化2】



10

が含まれる。

【0032】

本明細書で使用する場合、「置換されていてよい」とは、特定の基が非置換であっても、またはさらに定義されるように置換されていてよいことを示す。

20

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「疾患」は、機能の遂行を中断もしくは阻害する、かつ/または罹患者にまたは人と接触した場合に、不快感、機能不全、苦痛、またはさらに死などの症状を生じさせる、身体または臓器の一部の状態における何らかの変化を意味する。疾病はまた、不調(distemper)、慢性的病的状態(ailing)、軽い病的状態(ailment)、疾病(malady)、障害(disorder)、病気(sickness)、病気(illness)、病訴(complain)、相互素因(interdisposition)および/または詐病(affectation)も含み得る。

【0034】

本明細書で使用する場合、ある疾患に関して「治療」(“treat”, “treating” or “treatment”)とは、(1)その疾患またはその疾患の1以上の生物学的発現を改善すること、(2)(a)その疾患につながるもしくはその疾患の原因である生物学的カスケードの1以上の点、または(b)その疾患の生物学的発現の1以上に干渉すること、(3)その疾患に関連する症状もしくは影響の1以上を緩和すること、(4)その疾患もしくはその疾患の生物学的発現の1以上の進行を遅らせること、および/または(5)ある疾患もしくはその疾患の生物学的発現の重篤度の可能性を小さくすることを意味する。対症的治療は、(1)、(3)および(5)の事項に示されるような治療を意味する。疾患修飾的治療は、(2)および(4)の事項に定義されるような治療を意味する。

30

【0035】

本明細書で使用する場合、予防(“prevent”, “preventing” or “prevention”)とは、ある疾患もしくはその生物学的発現の発症の可能性を小さくする、または発症を遅らせるための薬物の予防的投与を意味する。

40

【0036】

本明細書で使用する場合、「対象」は、哺乳動物対象(例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、サルなど)、男性および女性の両対象を含み、また、新生児、幼児、若年、青年、成人および老人対象を含み、さらに限定されるものではないが、白人、黒人、アジア人、アメリカインディアンおよびヒスパニックを含む様々な人種および民族を含む、ヒト対象を意味する。

【0037】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な塩」とは、対象化合物の所望の生物活性

50

を保持し、かつ、望ましくない毒性学的影響が最小限である塩を意味する。これらの薬学上許容可能な塩は、化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で製造されてもよいし、またはその遊離酸もしくは遊離塩基の形態にある精製化合物を個別にそれぞれ好適な塩基もしくは酸と反応させることにより製造してもよい。

【0038】

本明細書で使用する場合、本発明の化合物またはその他の薬学的に活性な薬剤に関して「治療上有効な量」とは、健全な医学的判断の範囲内で、患者の疾患を治療または予防するのに十分であるが、重篤な副作用を回避するに十分低い量（妥当な利益/リスク比で）を意味する。化合物の治療上有効な量は、選択される特定の化合物（例えば、その化合物の効力、有効性、および半減期を考慮する）、選択される投与経路、治療される疾患、治療される疾患の重篤度、治療される患者の年齢、大きさ、体重、および健康状態、治療される患者の病歴、治療期間、併用療法の性質、所望の治療効果などの因子によって異なるが、やはり当業者によって常法により決定可能である。

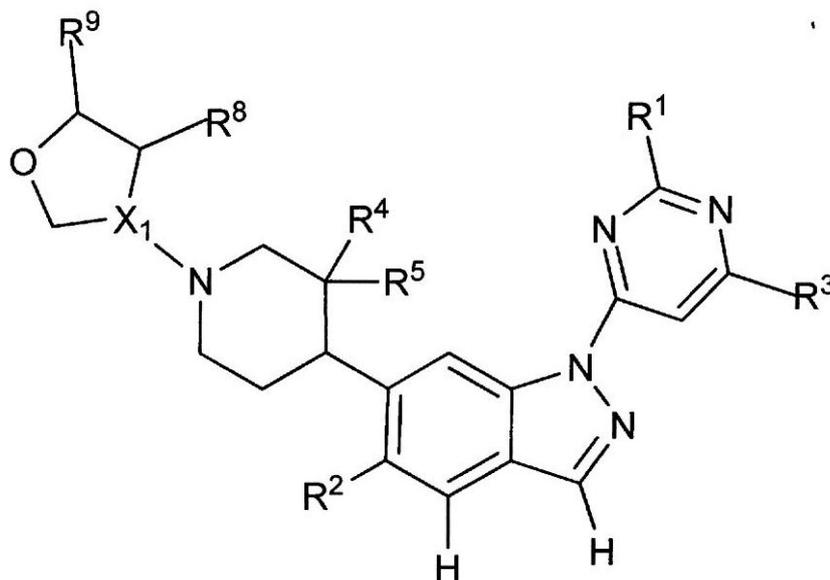
10

【0039】

B. 化合物

本発明は、第1の側面において、式(I)の化合物およびその塩

【化3】



20

30

式(I)

[式中、

X_1 は CR^6 であり、ここで、 R^6 は、H または C_{1-3} アルキルであり、このアルキル基は、ヒドロキシル、ハロおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

R^1 は、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_3 シクロアルキルからなる群から選択され；

40

R^2 は、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、

a)

オキソ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-6} アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシおよびシクロプロピルからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されてい

50

てもよい、ならびに

C_{1-6} アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている、
 からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環、ここで、前記 N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環が置換可能な窒素原子を含む場合には、この置換基群はまた 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を含み、これは、ハロ、ヒドロキシル、および C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、ただし、前記 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子と結合している；

b) NHR^7 ；および

c) OR^7

からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は、H、ヒドロキシルおよびハロからなる群から独立に選択され；

R^7 は、

C_{4-6} シクロアルキル、このシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、このアルキル基は、1、2 または 3 個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい、かつ、

ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい窒素または酸素含有 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、このアルキル基は、1、2 または 3 個のハロまたはヒドロキシル基で置換されていてもよい、

からなる群から独立に選択され；かつ

R^8 および R^9 は、H、ハロ、メチル、エチル、メトキシルおよびヒドロキシルからなる群から独立に選択される]
 を提供する。

【0040】

一つの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^1 は、メチルまたはメトキシからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0041】

一つの実施形態では、 R^2 は、H、ハロおよび C_{1-3} アルキルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、 C_{1-3} アルキルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、H、ハロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、H、フルオロ、クロロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、H、クロロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、クロロおよびメチルからなる群から選択される。一つの実施形態では、 R^2 は、メチルである。

【0042】

一つの実施形態では、 R^3 は、

ハロ、

ヒドロキシル、

C_{1-6} アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシおよびシクロプロピルからなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい、ならびに

C_{1-6} アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1 または 2 個の置換基 (substituents) で置換されていてもよい、

からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環であり、ここで、前記 N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環が置換可

10

20

30

40

50

能な窒素原子を含む場合には、この置換基群はまた4～6員ヘテロシクリル環を含み、これはハロ、ヒドロキシル、およびC₁₋₃アルコキシルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、ただし、前記4～6員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子と結合している。

【0043】

一つの実施形態では、R³は、

オキソ、

ハロ、

ヒドロキシル、

C₁₋₃アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、ならびに

C₁₋₃アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシルから独立に選択される1または2個の置換基(substitutents)で置換されていてもよい、

からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいN結合4～6員ヘテロシクリル環である。

【0044】

一つの実施形態では、R³は、

ハロ、

ヒドロキシル、

C₁₋₃アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、ならびに

C₁₋₃アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシルから独立に選択される1または2個の置換基(substitutents)で置換されていてもよい、

からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいモルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択されるN結合4～6員ヘテロシクリル環である。

【0045】

一つの実施形態では、R³は、

ヒドロキシル、

C₁₋₃アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、ならびに

C₁₋₃アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシルから独立に選択される1または2個の置換基(substitutents)で置換されていてもよい、

からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいモルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択されるN結合4～6員ヘテロシクリル環である。

【0046】

一つの実施形態では、R³は、

ヒドロキシル、

C₁₋₃アルキル、このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、ならびに

C₁₋₃アルコキシル、このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよびC₁₋₃アルコキシルから独立に選択される1または2個の置換基(substitutents)で置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい、
 からなる群から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい N 結合モルホリニル環である。

【0047】

一つの実施形態では、 R^3 は、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択される N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環である。

【0048】

一つの実施形態では、 R^3 は、(2-ヒドロキシメチル)-モルホリン-4-イルである。

【0049】

一つの実施形態では、 R^3 は、(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン-4-イルである。

【0050】

一つの実施形態では、 R^3 は、(2-ヒドロキシメチル)-6-メチル-モルホリン-4-イルである。

【0051】

一つの実施形態では、 R^3 は、3-メチル-モルホリン-4-イルである。

【0052】

一つの実施形態では、 R^3 は、3-ヒドロキシル 3-メチルアゼチジン-1-イルである。

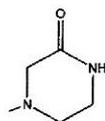
【0053】

一つの実施形態では、 R^3 は、3-ヒドロキシルピロリジン-1-イルである。

【0054】

一つの実施形態では、 R^3 は、

【化4】



である。

【0055】

一つの実施形態では、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、および C_{1-3} アルコキシルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基 (substituents) で置換されていてもよいさらなる 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環で置換された、置換可能な窒素原子を含有する N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環であり、ただし、このさらなる 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環は、前記置換可能な窒素原子と結合している。

【0056】

一つの実施形態では、 R^3 は、置換可能な窒素原子においてオキセタニル基で置換された、置換可能な窒素原子を含有する N 結合 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環である。

【0057】

一つの実施形態では、 R^4 および R^5 は、H およびハロからなる群から独立に選択される。一つの実施形態では、 R^4 および R^5 は、H およびフルオロからなる群から独立に選択される。一つの実施形態では、 R^4 および R^5 は、両方とも水素である。

【0058】

一つの実施形態では、 R^6 は、H または非置換 C_{1-3} アルキルである。一つの実施形態では、 R^6 は、H またはメチルである。一つの実施形態では、 R^6 は、H である。

【0059】

一つの実施形態では、 R^8 および R^9 は両方とも H である。

【0060】

一つの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩を提供し、ここで、R

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X_1 、 R^6 、 R^8 および R^9 は上記で定義される通りであり、かつ、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル（このアルキル基は、ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい）ならびに C_{1-3} アルコキシル（このアルコキシル基は、ハロ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから独立に選択される1または2個の置換基 (substituents) で置換されていてもよい）からなる群から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいN結合4~6員ヘテロシクリル環である。この実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X_1 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、前述の実施形態のいずれかと同様にさらに定義され得る。例えば、 R^1 は、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシルからなる群から選択されてよく、かつ/または R^2 は、H、ハロおよび C_{1-3} アルキルからなる群から選択されてよく、かつ/または R^6 および/もしくは R^8 および R^9 は、Hであり得る。

10

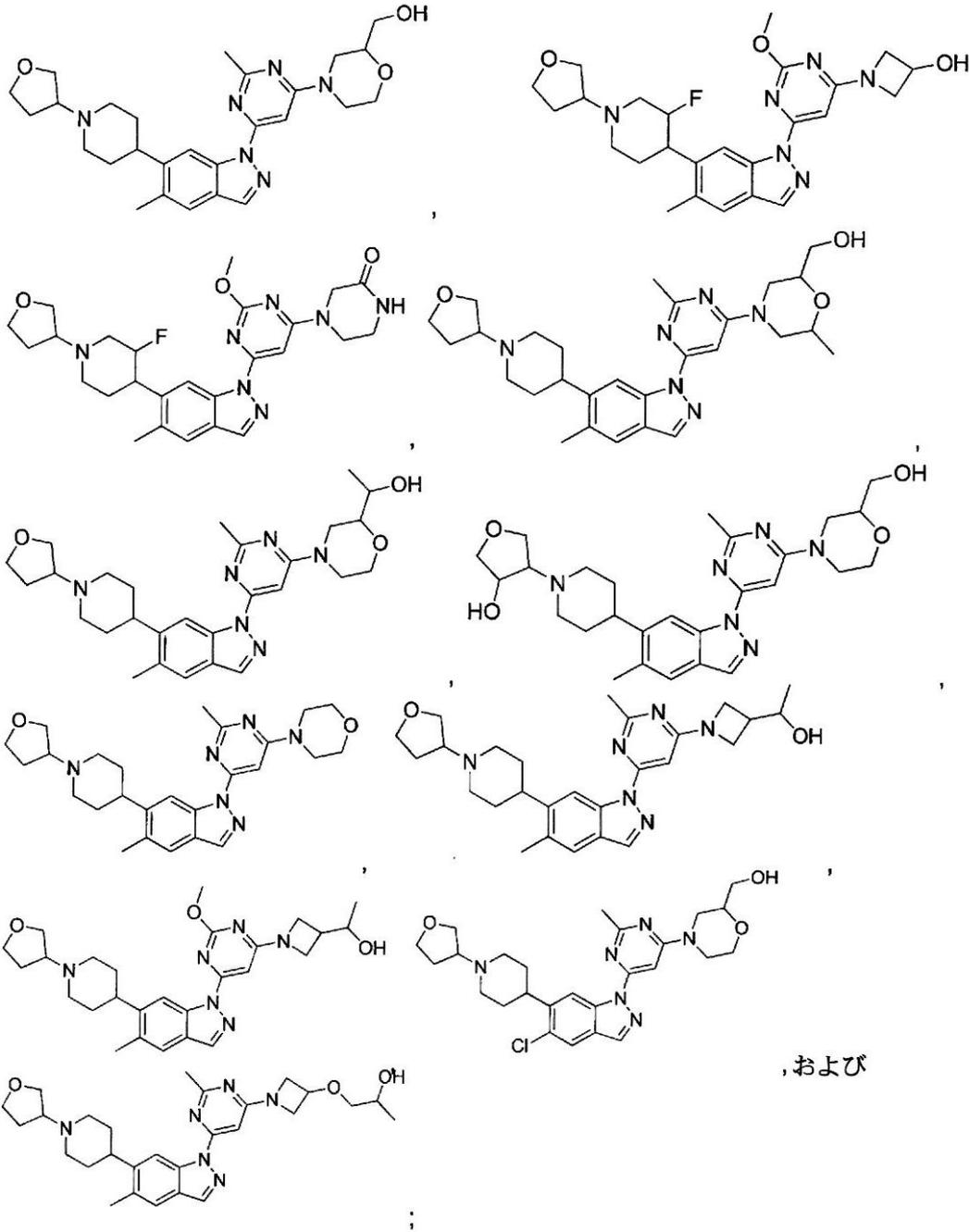
【0061】

一つの実施形態では、本発明は、実施例1~156のいずれかの化合物またはその薬学上許容可能な塩である、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0062】

一つの実施形態では、本発明は、

【化5】



10

20

30

から選択される化合物、またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0063】

一つの実施形態では、本発明は、((2R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノールを提供する。

40

【0064】

一つの実施形態では、本発明は、
(4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、
1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン

50

- 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール、
 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン
 - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン
 - 4 - イル) ピペラジン - 2 - オン、
 (6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラ
 ン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン -
 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、
 1 - (4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 -
 イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル
) モルホリン - 2 - イル) エタノール、および
 4 - (4 - (1 - (6 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチ
 ルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン -
 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール、
 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)
 ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モル
 ホリン、
 1 - (1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 -
 イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル
) アゼチジン - 3 - イル) エタノール、
 1 - (1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3
 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
 ル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール、
 (4 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン
 - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モ
 ルホリン - 2 - イル) メタノール、および
 1 - ((1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3
 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
 ル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール
 から選択される化合物、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

10

20

30

【0065】

一つの実施形態では、本発明は、(4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 -
 (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 -
 イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、またはその薬学上許
 容可能な塩を提供する。

【0066】

一つの実施形態では、本発明は、1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒド
 ロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 -
 イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール、またはその薬学
 上許容可能な塩を提供する。

【0067】

一つの実施形態では、本発明は、4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒド
 ロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 -
 イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - オン、またはその薬学上
 許容可能な塩を提供する。

40

【0068】

一つの実施形態では、本発明は、(6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル
 - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダ
 ザール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、または
 その薬学上許容可能な塩を提供する。

【0069】

50

一つの実施形態では、本発明は、(6-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0070】

一つの実施形態では、本発明は、4-(4-(1-(6-(S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0071】

一つの実施形態では、本発明は、4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0072】

一つの実施形態では、本発明は、1-(1-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)エタノール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0073】

一つの実施形態では、本発明は、1-(1-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)エタノール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0074】

一つの実施形態では、本発明は、(4-(6-(5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0075】

一つの実施形態では、本発明は、1-(1-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-オール、またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0076】

一つの実施形態では、本発明は、((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールを提供する。

【0077】

一つの実施形態では、本発明は、((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0078】

一つの実施形態では、本発明は、((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールを提供する。

【0079】

一つの実施形態では、本発明は、((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6

10

20

30

40

50

- (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0080】

一つの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、実施例1~156のいずれかの化合物またはその薬学上許容可能な塩である。一つの実施形態では、式(I)の化合物は、実施例1~156のいずれかの化合物である。一つの実施形態では、本発明は、実施例1~156のいずれかの化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0081】

本明細書に記載の化合物の遊離塩基形態に加え、化合物の塩形態も本発明の範囲内にある。本明細書に記載の化合物の塩またはその薬学上許容可能な塩は、化合物の最終的な単離および精製中に *in situ* で製造されてもよいし、またはその遊離塩基形態にある精製化合物を個別にそれぞれ好適な塩基もしくは酸と反応させることにより製造してもよい。好適な薬学的塩に関する総説としては、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; および Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497を参照。

【0082】

式(I)の特定の化合物は、塩基性基を含み、従って、好適な酸で処理することにより薬学上許容可能な酸付加塩を形成することができる。好適な酸としては、薬学上許容可能な無機酸および薬学上許容可能な有機酸が挙げられる。例示的な薬学上許容可能な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p - アミノサリチル酸塩(p-aminosalicylate)、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストール酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、p - アミノベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、およびナフタレン - 2 - スルホン酸塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な塩には、L - 酒石酸塩、エタンジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、硫酸塩、リン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、臭化水素酸塩、L - 乳酸塩、マロン酸塩、およびS - カンファー - 10 - スルホン酸塩が含まれる。特定の実施形態では、これらの塩のいくつかは溶媒和物を形成する。特定の実施形態では、これらの塩のいくつかは結晶性である。

【0083】

式(I)の特定の化合物またはそれらの塩は立体異性形で存在し得る(例えば、それらは1以上の不斉炭素原子を含み得る)。個々の立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオマー)およびこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。異なる異性形は従来の方法によってあるものを他から分離または分割することができ、あるいはいずれかの所与の異性体を従来合成方法によって、または立体特異的もしくは不斉合成によって得ることができる。

【0084】

式(I)の特定の化合物は、互変異性形で存在することができる。例えば、特定の化合

10

20

30

40

50

物はケト - エノール互変異性を示す。いくつかの場合では、一对の互変異性体形のうち一方だけが式 (I) の範囲内に入る。このような択一的互変異性体も本発明の一部となす。

【 0 0 8 5 】

本発明はまた、自然界に最も多く見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で 1 以上の原子が置換されているということ以外は式 (I) の化合物またはそれらの塩と同じ、同位体標識化合物および塩も含む。式 (I) の化合物またはそれらの塩に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C および ^{18}F が挙げられる。このような同位体で標識された式 (I) の化合物またはそれらの塩は、薬物および / または基質組織分布アッセイで有用である。例えば、 ^{13}C および ^{18}F 同位体は、PET (陽電子放出断層撮影法) で有用である。PET は脳撮像法で有用である。同位体で標識された式 (I) の化合物およびそれらの塩は、一般に、以下に開示されている手順を行い、非同位体標識試薬を容易に入手できる同位体標識試薬で置き換えることによって調製することができる。一つの実施形態では、式 (I) の化合物またはそれらの塩は同位体で標識されない。

10

【 0 0 8 6 】

式 (I) の特定の化合物またはそれらの塩は、固体または液体形態で存在し得る。固体状態では、式 (I) の化合物または塩は、結晶形態もしくは非晶質形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。結晶形態である式 (I) の化合物または塩の場合、当業者は、結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでもよく、またはそれらは結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物は化学量論的水和物ならびに変動量の水を含有する組成物を含む。

20

【 0 0 8 7 】

当業者は、その種々の溶媒和物を含む結晶形態で存在する特定の式 (I) の化合物、それらの薬学上許容可能な塩または溶媒和物は、多形 (すなわち、異なる結晶構造で存在する能力) を示し得ることをさらに認識するであろう。これらの異なる結晶形態は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を持つが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体状態のその他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性など、異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IR スペクトル、および X 線粉末回折パターンを示し、これらが同定に使用できる。当業者は、例えば、化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調節することによって異なる多形体が製造され得ることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒の変化が多形体を生じ得る。加えて、ある多形体は、特定の条件下で別の多形体へ自発的に変換する場合がある。

30

【 0 0 8 8 】

当業者はまた、本発明が式 (I) の化合物、またはそれらの薬学上許容可能な塩の種々の重水素化形態を含み得ることも認識するであろう。炭素原子と結合している利用可能な各水素原子は独立に重水素原子で置換され得る。当業者ならば、どのように式 (I) の化合物、またはそれらの薬学上許容可能な塩の重水素化形態を合成すればよいかを知っている。市販の重水素化出発材料を式 (I) の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩の重水素化形態の製造に用いてもよく、またはそれらは従来技術を使用し、重水素化試薬 (例えば、重水素化リチウムアルミニウム) を用いて合成してもよい。

40

【 0 0 8 9 】

C . 使用方法

式 (I) の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は L R R K 2 キナーゼ活性の阻害剤であり、従って、以下の神経疾患パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症 (レビー小体型認知症および血管性認知症、HIV 誘発性認知症を含む)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性

50

症、進行性核上麻痺、17番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソン病（FTDP-17）、薬物依存症に関連する離脱症状/再発、L-ドーパ誘発性ジスキネジア、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷および多発性硬化症の治療または予防において使用の可能性があると考えられる。LRK2の阻害によって潜在的に治療可能な他の疾患には、限定されるものではないが、リソソーム障害（例えば、ニーマン・ピックC型病、ゴーシェ病）、クローン病、癌（甲状腺癌、腎臓癌（乳頭状腎臓癌を含む）、乳癌、肺癌および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）およびリンパ腫を含む）、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、肥満、癲癇、慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患、特発性肺線維症、シェーグレン症候群、デビック病、炎症性ミオパチー、強直性脊椎炎、細菌感染（らい病を含む）、ウイルス感染（結核、HIV、西ナイルウイルスおよびチクングニアウイルスを含む）および寄生虫感染が含まれる。

10

20

30

40

50

【0090】

本発明の一つの側面は、療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、上記の障害（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患）の治療または予防において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療または予防において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。一つの実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0091】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療または予防において使用するための（(R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0092】

別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療において使用するための（(R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0093】

本発明のさらなる側面は、上記の障害（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患）の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。別の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療または予防のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。一つの実施形態では、本発明は、アルツハイマー病の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。別の実施形態では、本発明は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供

する。

【0094】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療または予防のための薬剤の製造における（（R）-4-（2-メチル-6-（5-メチル-6-（1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン-2-イル）メタノールまたはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0095】

別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防のための薬剤の製造における（（R）-4-（2-メチル-6-（5-メチル-6-（1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン-2-イル）メタノールまたはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

10

【0096】

さらに別の実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における（（R）-4-（2-メチル-6-（5-メチル-6-（1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-1H-インダゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル）モルホリン-2-イル）メタノールまたはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0097】

本発明のさらなる側面は、上記に挙げられた（すなわち、神経疾患および上記に挙げられた他の疾患から選択される）障害の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、アルツハイマー病の治療または予防の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、アルツハイマー病の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。本発明のさらなる側面は、結核の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。ある実施形態において、対象はヒトである。

20

30

【0098】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

40

【0099】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0100】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とする対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

50

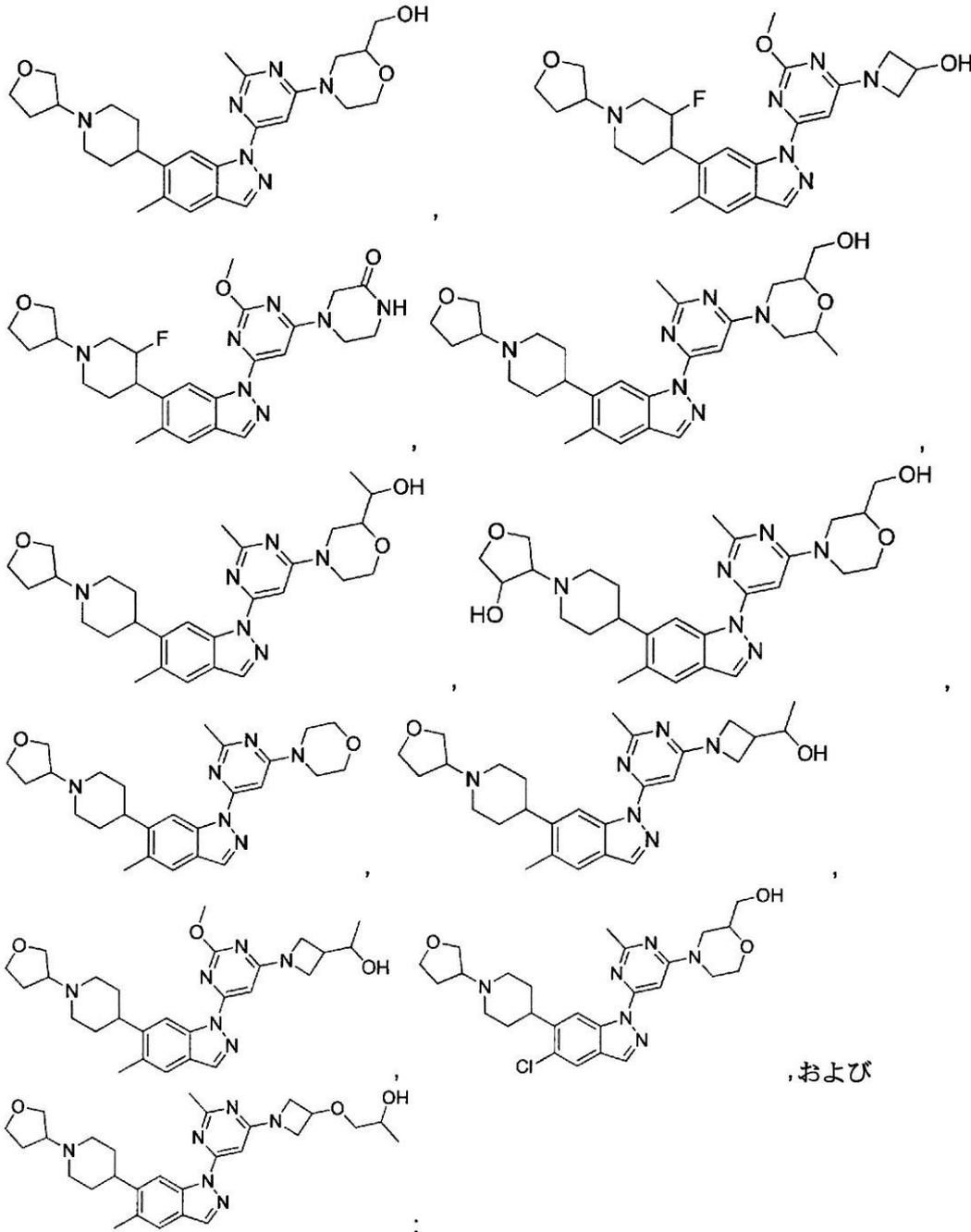
【0101】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0102】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の以下から選択される化合物

【化6】



10

20

30

40

またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0103】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の6-(1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールを投与することを含んでなる方法を提供する。

50

【0104】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の6-(1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0105】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールを投与することを含んでなる方法を提供する。

10

【0106】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールまたはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0107】

本発明に関して、パーキンソン病の治療は、孤発性パーキンソン病、および/または家族性パーキンソン病の治療に関する。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、家族性パーキンソン病の治療である。家族性パーキンソン病患者は、以下のLRRK2キナーゼ突然変異：G2019S突然変異、N1437H突然変異、R1441G突然変異、R1441C突然変異、R1441H突然変異、Y1699C突然変異、S1761R突然変異、またはI2020T突然変異のうち1以上を呈するものである。別の実施形態では、家族性パーキンソン病患者は、パーキンソン病に関連するLRRK2遺伝子座に他のコード突然変異(例えば、G2385R)または非コード塩基多型を呈する。より詳しい実施形態では、家族性パーキンソン病は、LRRK2キナーゼにG2019S突然変異またはR1441G突然変異を呈する患者を含む。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、家族性パーキンソン病の治療を指し、G2019S突然変異を有するLRRK2キナーゼを発現する患者を含む。別の実施形態では、家族性パーキンソン病患者は、以上に高レベルの正常なLRRK2キナーゼを発現する。

20

30

【0108】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、それを必要とするLRRK2キナーゼにG2019S突然変異を呈するヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0109】

一つの実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療の方法であって、ヒトにおいてLRRK2キナーゼのG2019S突然変異を検査すること、およびそれを必要とするLRRK2キナーゼにG2019S突然変異を呈するヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

40

【0110】

パーキンソン病の治療は、対症的であり得るか、または疾患修飾的であり得る。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、対症的治療を意味する。一つの実施形態では、パーキンソン病の治療は、疾患修飾的治療を意味する。

【0111】

本発明の化合物はまた、家族歴、嗅覚欠陥、便秘、認知障害、歩行または分子的、生化学的、免疫学的もしくはイメージング技術から得られる疾病進行の生物学的指標などの疾病進行に関連する1以上の微細な特徴の手段により重篤なパーキンソン症候群へ進行しやすいとして特定された患者の治療においても有用であり得る。これに関して、治療は対症

50

的または疾患修飾的であり得る。

【0112】

本発明に関して、アルツハイマー病の治療は、孤発性アルツハイマー病および/または家族性アルツハイマー病の治療を意味する。アルツハイマー病の治療は対症的であり得るか、または疾患修飾的であり得る。一つの実施形態では、アルツハイマー病の治療は対症的治疗を意味する。

【0113】

本発明に関して、認知症（レビー小体型認知症および血管性認知症、HIV誘発性認知症を含む）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、17番染色体に連鎖する遺伝性前頭側頭型認知症とパーキンソニズム（FTDP-17）、多発性硬化症、リソソーム障害（例えば、ニーマン・ピックC型病、ゴーシェ病）、クローン病、癌（甲状腺癌、腎臓癌（乳頭状腎臓癌を含む）、乳癌、肺癌および前立腺癌、白血病（急性骨髄性白血病（AML）を含む）およびリンパ腫を含む）、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫性溶血性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、エバンス症候群、血管炎、水疱性皮膚障害、1型糖尿病、肥満、癲癇、慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患、特発性肺線維症、シェーグレン症候群、デピック病、炎症性ミオパチー、強直性脊椎炎の治療は対症的または疾患修飾的であり得る。特定の実施形態では、これらの障害の治療は、対症的治疗を意味する。

10

【0114】

本発明はまた、細胞に基づくCNS障害の治療における、必然としての治療適用のための*in vitro*ニューロン前駆細胞の生産におけるLRK2阻害剤の使用も提供する。

20

【0115】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩がパーキンソン病の治療における使用に意図される場合、それはパーキンソン病の対症的治疗として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。このような他の治療薬の好適な例としては、L-ドーパ、およびドーパミン作動薬（例えば、プラミペキソール、ロピニロール）が挙げられる。

【0116】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩がアルツハイマー病の治療における使用に意図される場合、それはアルツハイマー病の疾患修飾的または対症的いずれかの治療として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。このような他の治療薬の好適な例は、例えば、コリン作動性伝達を修飾することが知られているもの、例えば、M1ムスカリン性受容体作動薬またはアロステリックモジュレーター、M2ムスカリン性拮抗薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、テトラヒドロアミノアクリジン、塩酸ドネベジル、リバスチグミンおよびガランタミン）、ニコチン性受容体作動薬またはアロステリックモジュレーター（例えば、7拮抗薬もしくはアロステリックモジュレーターまたは42作動薬もしくはアロステリックモジュレーター）、PPAR作動薬（例えば、PPAR作動薬）、5-HT₄受容体部分作動薬、5-HT₆受容体拮抗薬、例えば、SB-742457、または5HT_{1A}受容体拮抗薬およびNMDA受容体拮抗薬もしくはモジュレーター、または疾患修飾性薬剤、例えば、もしくは-セクレターゼ阻害剤、例えば、セマガセスタット、ミトコンドリア安定剤、微小管安定剤またはタウ病態のモジュレーター、例えば、タウ凝集阻害剤（例えば、メチレンブルーおよびREMBER（商標））、NSAIDs、例えば、タレンフルビル、トラミプロシル；または抗体、例えば、パピネオズマブもしくはソラネズマブ；プロテオグリカン、例えば、トラミプロセートなどの対症的薬剤であり得る。

30

40

【0117】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が細菌感染、寄生虫感染またはウイルス感染の治療における使用に意図される場合、それは感染性病原体を直接標的とする対症的治疗として有用であることが主張されている薬剤と併用可能である。

50

【0118】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が他の治療薬と併用される場合、その化合物は、任意の好都合な経路により逐次または同時に投与され得る。

【0119】

本発明はまた、さらなる側面において、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を1以上のさらなる治療薬とともに含んでなる組合せを提供する。

【0120】

上記に言及される組合せは、好都合には、医薬処方物の形態で使用するために提供され得、従って上記で定義されるような組合せを薬学上許容可能な担体または賦形剤とともに含んでなる医薬処方物は、本発明のさらなる側面を含んでなる。このような組合せの個々の成分は、別個のまたは合剤としての医薬処方物で逐次または同時に投与することができる。

10

【0121】

式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩が、同じ病態に対して有効な第2の治療薬と併用される場合、各化合物の用量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なり得る。適当な用量は当業者により容易に認識されるであろう。

【0122】

D. 組成物

式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、対象に投与する前に医薬組成物として処方され得る。一つの側面によれば、本発明は、式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。別の側面によれば、本発明は、式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤と混合することを含んでなる医薬組成物の製造方法を提供する。

20

【0123】

医薬組成物は、単位用量当たり在所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。このような単位は、治療される疾患、投与経路ならびに対象の年齢、体重および状態に応じて、例えば、0.1mg、0.5mg、または1mg~50mg、100mg、200mg、250mg、500mg、750mgまたは1gの本発明の化合物を含有してよく、または医薬組成物は、単位用量当たり在所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。他の実施形態では、単位投与組成物は、本明細書に記載の一日用量もしくは部分用量、またはその適当な分数の有効成分を含有するものである。さらに、このような医薬組成物は、当業者に周知のいずれの方法によって作製してもよい。

30

【0124】

式(I)の化合物の治療上有効な量は、例えば、意図されるレシピエントの年齢および体重、治療を必要とする正確な病態およびその重篤度、処方物の性質、および投与経路を含むいくつかの因子によって決まり、最終的には投薬を指示する担当者の裁量下にある。しかしながら、本明細書に記載される疾患の治療のための式(I)の化合物の治療上有効な量は、一般に、0.1~100mg/kgレシピエント体重/日の範囲、より通常には、1~10mg/kg体重/日の範囲である。よって、70kgの成体哺乳動物では、1日当たりの実際の量は通常70~700mgであると思われ、この量は1日当たり単回用量で与えてもよいし、または1日当たり2回、3回、4回、5回または6回用量など、1日当たり複数の分割用量で与えてもよい。あるいは、投与は間欠的に、例えば、1日おきに1回、週に1回または月に1回行うことができる。治療上有効な薬学上許容可能な量の塩または溶媒和物などは、式(I)の化合物それ自体の治療上有効な量の割合として決定され得る。類似の用量が上記に言及される他の疾患の処置にも適当であると想定される。

40

【0125】

本発明の医薬組成物は、1種類以上の式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含有し得る。いくつかの実施形態では、これらの医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有し得る。例えば、いくつかの実施形態では、これらの医薬組成物は、2種類以上の式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含有

50

有し得る。加えて、これらの医薬組成物は、1種類以上の付加的な医薬品有効成分（API）を場合によりさらに含んでなってもよい。

【0126】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」は、医薬組成物に形態または稠度を与える上で含まれる薬学上許容可能な材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合した際に、対象に投与した際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学上許容されない医薬組成物を生じる相互作用が回避されるよう、その医薬組成物の他の成分と適合し得る。

【0127】

本発明の化合物および薬学上許容可能な1または複数の賦形剤は、所望の投与経路により対象に投与するために適合された投与形へと処方され得る。例えば、投与形には、（1）経口投与（頬側または舌下を含む）に適合したものの、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤（elixirs）、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤；（2）非経口投与（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）に適合したものの、例えば、無菌溶液、懸濁液、および再構成用散剤；（3）経皮投与に適合したものの、例えば、経皮パッチ；（4）直腸投与に適合したものの、例えば、坐剤；（5）鼻腔吸入に適合したものの、例えば、ドライパウダー、エアロゾル、懸濁液、および溶液；ならびに（6）局所投与（頬側、舌下または経皮を含む）に適合したものの、例えば、クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルが含まれる。このような組成物は製薬分野で公知の任意の方法により、例え

10

20

【0128】

経口投与に適合した医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤などの個別単位；散剤または顆粒；水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液；可食フォームもしくはホイップ；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提供され得る。

【0129】

好適な薬学上許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なり得る。加えて、好適な薬学上許容可能な賦形剤は、組成物中で役立つ特定の機能に関して選択され得る。例えば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、均一な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、安定な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者に投与された際に本発明の1または複数の化合物をある器官または身体部分から別の器官または身体部分に運搬または輸送するのを助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるそれらの能力のために選択され得る。

30

【0130】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、下記の種の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、湿潤剤（hemectants）、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。当業者は、ある種の薬学上許容可能な賦形剤が2つ以上の機能を果たすことがあり、どのくらいの賦形剤が処方物中に存在するか、および他にどんな成分が処方物中に存在するかによって別の機能を果たすことがあることを認識するであろう。

40

【0131】

当業者は、本発明で使用するための適当な量で好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択できるだけの当技術分野の知識と技量を有する。加えて、薬学上許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学上許容可能な賦形剤の選択に有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの情報源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、

50

およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【0132】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野で慣用される方法のいくつかはRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0133】

一つの側面において、本発明は、治療上有効な量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなり得る。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が含まれる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなり得る。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなり得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。

10

20

【0134】

特定の実施形態では、本発明は、0.01~1000mgの1以上の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と0.01~5gの1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0135】

別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、神経変性疾患の治療のための医薬組成物を対象とする。別の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、パーキンソン病の治療のための医薬組成物を対象とする。

30

【0136】

E. 化合物の製造方法

本明細書に記載の式(I)の化合物またはそれらの塩の製造において使用される方法は所望の化合物によって決まる。特定の置換基の選択およびその特定の置換基の種々の可能性のある位置などの因子は総て、本発明の特定の化合物の製造においてたどるべき経路で役割を果たす。それらの因子は当業者によって容易に認識される。

【0137】

一般に、本発明の化合物は、当技術分野で公知の標準的技術およびそれに類似の既知の方法によって製造することができる。式(I)の化合物を製造する一般法を以下に示す。以下の一般実験スキームに記載される出発材料および試薬は総て市販されているか、または当技術分野で公知の方法によって製造することができる。

40

【0138】

当業者は、本明細書に記載の置換基が本明細書に記載の合成方法に適合しない場合、その置換基を、反応条件に対して安定である好適な保護基で保護できることを認識するであろう。保護基は反応手順の好適な時点で除去して所望の中間体または目的化合物を得ることができる。好適な保護基およびそのような好適な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱保護する方法は当業者に周知であり、その例はT. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999)に見出すこと

50

ができる。場合によっては、置換基は、用いる反応条件下で反応性であるように特に選択することができる。これらの状況下で、これらの反応条件は、選択された置換基を、中間体化合物として有用であるか、または目的化合物中の所望の置換基である別の置換基に変換する。

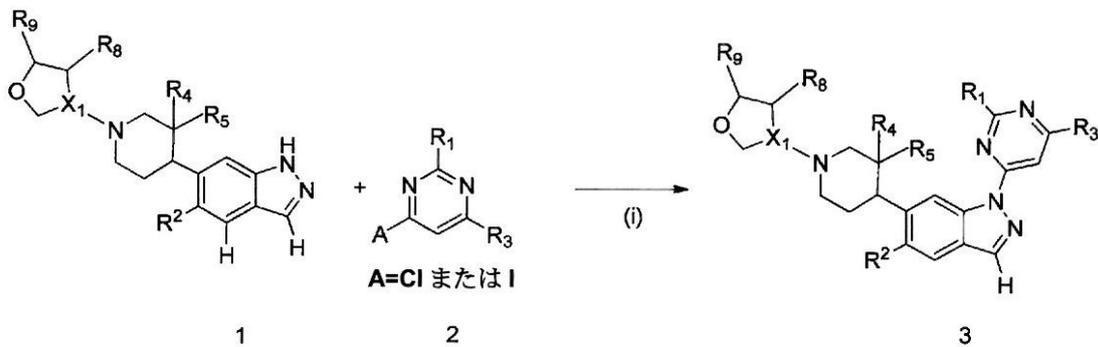
【0139】

一般スキーム 1 は、本発明の化合物を製造するための例示的合成法を示す。

【0140】

一般スキーム 1

【化 7】



10

【0141】

一般スキーム 1 は、式 (I) の化合物を表す化合物 3 を製造するための例示的合成を提供する。一般スキーム (General Scheme) 1 において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 および X_1 は式 I に定義される通りである。

20

【0142】

工程 (i) は、約 100 などの好適な温度下、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) などの適当な溶媒中、 Cs_2CO_3 などの適当な塩基を用いて、化合物 1 を化合物 2 と反応させることによる置換反応であり得、化合物 3 が得られる。

【0143】

あるいは、工程 (i) は、還流などの好適な温度で、トルエンなどの好適な溶媒中、 K_3PO_4 などの好適な塩基の存在下、CuI および N, N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンなどの適当な試薬を用いるカップリング反応であり得、化合物 3 が得られる。

30

【0144】

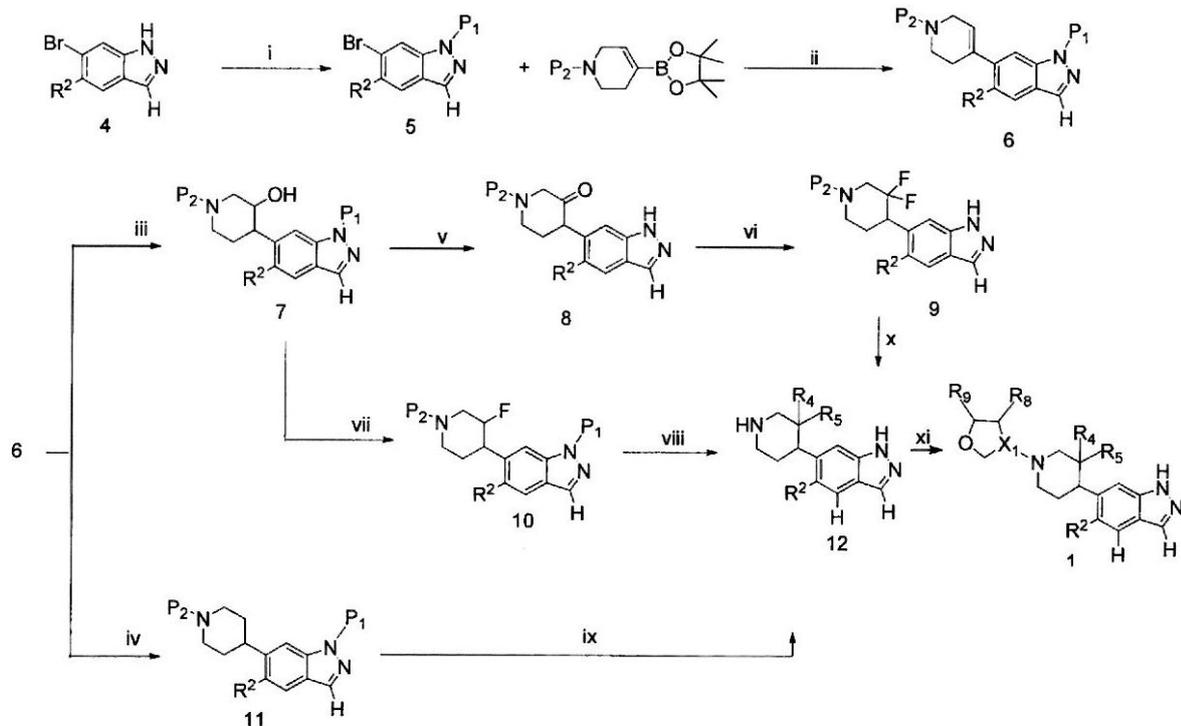
あるいは、工程 (i) は、100 などの好適な温度で、トルエンなどの好適な溶媒中、ナトリウム tert - ブトキシドなどの好適な塩基の存在下、 Pd_2dba_3 およびジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィンなどの適当な試薬を用いるカップリング反応であり得、化合物 3 が得られる。

【0145】

一般スキーム 2

40

【化 8】



10

20

【0146】

一般スキーム 2 は、中間体 1 を製造するための例示的合成を提供する。保護基 P_1 は、例えば、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル (T H P)、(トリメチルシリル) エトキシ) メチル (S E M) またはアセチル (A c) など、任意の好適な保護基であり得る。

【0147】

中間体 5 は、工程 (i) において、20 ~ 40 などの好適な温度下、DCM などの適当な溶媒中、T s O H などの好適な酸の存在下で、出発材料 4 を D H P などの好適な試薬と反応させることにより得ることができる。

【0148】

工程 (ii) は、60 ~ 100 などの好適な温度で、1, 4 - ジオキサンなどの適当な溶媒中、 $N a_2 C O_3$ などの好適な塩基の存在下で、 $P d (d p p f) C l_2$ などの適当なパラジウム触媒を用いる中間体 5 とボロン酸またはエステル間のクロスカップリング反応である。

30

【0149】

工程 (iii) は、- 60 ~ - 10 などの好適な温度下での、T H F などの好適な溶媒中、 $H_2 O_2$ などの好適な酸化試薬との反応を含み、中間体 7 が得られる。

【0150】

工程 (iv) は、25 ~ 80 などの適当な温度で、M e O H などの極性溶媒中、 $P d / C$ などの好適な触媒の存在下での、水素などの好適な還元試薬との反応である。

40

【0151】

工程 (v) は、0 ~ 25 などの好適な温度下での、DCM などの好適な溶媒中、D M P などの酸化剤との酸化反応であり得、中間体 8 が得られる。

【0152】

工程 (vi) および (vii) は、- 78 ~ 0 などの好適な温度下での、DCM などの好適な溶媒中、D A S T などの流動化剤との反応を含む。

【0153】

工程 (viii) (ix) および (x) は、脱保護反応である。一般に、中間体を 25 ~ 40 などの好適な温度下、1, 4 - ジオキサンなどの好適な溶媒中、H C l など好適な酸と反応させると中間体 1 が得られる。

50

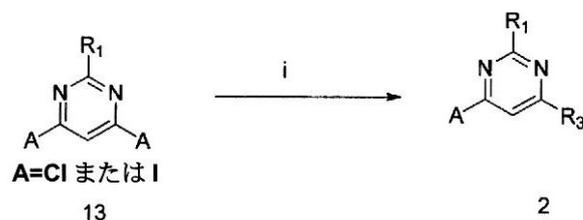
【0154】

工程 (xi) は、室温などの好適な温度、MeOHおよびCH₂Cl₂などの好適な溶媒中、NaBH₃CNなどの好適な還元剤下での、ジヒドロフラン-3(2H)-オンまたは置換ジヒドロフラン-3(2H)-オンとの反応を含む。

【0155】

一般スキーム3

【化9】



10

【0156】

一般スキーム3は、中間体2を製造するための例示的合成を提供する。

【0157】

R₃がN結合4~6員ヘテロシクリル環またはNHR⁷である場合、工程(i)は、25~100などの好適な温度下、EtOHなどの適当な溶媒中、TEAなどの適当な塩基を用いる異なるアミンとの反応であり得、中間体2が得られる。

20

【0158】

R₃がOR⁷である場合、工程(i)はカップリング反応である。アルコール(R⁷OH)を0などの好適な温度で、好適な溶媒中、水素化ナトリウムなどの好適な塩基により脱プロトン化すると過渡的中間体を得られる。次に、室温などの好適な温度で、THFなどの好適な溶媒中、中間体13を過渡的中間体と反応させる。

【実施例】

【0159】

一般実験手順

以下の記載および実施例は本発明を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えることを意図する。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変が行えることを認識するであろう。

30

【0160】

本出願に記載される化合物の化学名は、一般に、ChemDraw Ultra (Cambridge Software) から生成し、かつ/またはIUPAC命名法の原理に従う。

【0161】

マイクロ波照射による反応混合物の加熱は、Smith Creator (Personal Chemistry, Forboro/MA、現バイオタージ所有から購入)、Emrys Optimizer (Personal Chemistryから購入) またはExplorer (CEM Discover, Matthews/NCにより供給) マイクロ波で行った。

40

【0162】

本明細書では、実施例の反応の後処理および生成物の精製に従来の技術が使用され得る。

【0163】

以下の実施例において有機層または有機相の乾燥に関する言及は、従来の技術に従い、硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで溶液を乾燥させ、乾燥剤を濾去することを意味し得る。生成物は一般に減圧下での蒸発により溶媒を除去することにより得ることができる。

50

【0164】

実施例における化合物の精製は、クロマトグラフィーおよび/または好適な溶媒を用いた再結晶化などの従来の方法により行うことができる。クロマトグラフィー法は当業者に公知であり、例えば、カラムクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、およびMDAP（質量分析自動分取(mass directed auto-preparation)、質量分析LCMS精製とも呼ばれる）が含まれる。MDAPは、例えば、W. Goetzinger et al, Int. J. Mass Spectrom., 2004, 238, 153-162に記載されている。

【0165】

AnaltechシリカゲルGFおよびE. Merckシリカゲル60 F-254薄層プレートを用いた薄層クロマトグラフィーを使用した。フラッシュクロマトグラフィーおよび重力クロマトグラフィーは双方ともE. Merck Kieselゲル60(230~400メッシュ)シリカゲルで行った。分取HPLCは、Gilson分取システムを使用し、10-80勾配(アセトニトリル中0.1%FA/0.1%FA水溶液)または10-80勾配((アセトニトリル/水)で溶出するLuna 5u C18(2) 100A逆相カラムを用いて行った。この適用において精製のために使用されたCombiFlashシステムはIsco, Incから購入した。CombiFlash精製は、プレバックSiO₂カラム、254nmのUV波長を用いる検出器および混合溶媒を用いて行った。

10

【0166】

用語「CombiFlash」、「バイオタージ(登録商標)」、「バイオタージ75」および「バイオタージSP4(登録商標)」は、本明細書で使用する場合、プレバックシリカゲルカートリッジを用いる市販の自動精製システムを意味する。

20

【0167】

最終化合物はLCMS(以下に挙げる条件)またはNMRで同定した。¹H NMRまたは¹⁹F NMRスペクトルは、Bruker Avance 400MHz分光計を用いて記録した。CDCl₃はジューテリオクロホルムであり、DMSO-d₆はヘキサジューテリオジメチルスルホキシドであり、およびCD₃ODはテトラジューテリオメタノールである。化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン(TMS)またはNMR溶媒から低磁場側へのパーツ・パー・ミリオン(parts per million)(ppm)で報告する。NMRデータの略記は次の通りである: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、dd = 二重の二重線、dt = 二重の三重線、app = 明瞭、br = 幅広。Jはヘルツで測定されたNMR結合定数を示す。

30

【0168】

温度は総て摂氏度で示す。他の総ての略号はACS Style Guide(American Chemical Society、ワシントンDC、1986)に記載の通りである。

【0169】

絶対立体化学は、当業者に公知の方法、例えば、X線または振動円偏光二色性(Vibrational circular dichroism)(VCD)により決定することができる。

40

【0170】

鏡像異性体またはジアステレオ異性体が記載され、キラル中心の絶対立体化学が未知の場合、キラル中心における「*」の使用は、そのキラル中心の絶対立体化学が未知であること、すなわち、描かれている化合物が単一のR鏡像異性体か単一のS鏡像異性体のいずれかであり得ることを表す。鏡像異性体またはジオステレオ異性体のキラル中心の絶対立体化学が既知である場合には、そのキラル中心では「*」を用いずに、適当であれば太線の楔記号

【化10】

またはハッシュの楔記号

【化11】

()

が使用される。

【0171】

幾何異性体またはシス-トランス異性体が記載され、その異性体の絶対立体配座が未知の場合、その幾何異性体またはシス-トランス異性に関連する原子の1つにおける「*」の使用は、その原子におけるまたはその原子の周囲の絶対立体配座が未知であること、すなわち、描かれている化合物が単一のシス異性体か単一のトランス鏡像異性体のいずれかであり得ることを表す。

10

【0172】

以下に示される手順では、一般に、各出発材料の後に中間体が挙げられる。これは単に熟練の化学者に対する補助として示されるものである。出発材料は、必ずしも参照されたバッチから製造されたものでなくてもよい。

【0173】

LCMS条件:

1) 酸性法:

a. 機器: HPLC: Waters UPC2およびMS: Qda

移動相: 0.1% FA / 0.1% MeCNを含有する水

カラム: ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm 2.1 x 50 mmおよび1.7 μm 2.1 x 100 mm

検出: MSおよびフォトダイオードアレイ検出器(PDA)

b. 機器: HPLC: ShimadzuおよびMS: 2020

移動相: 0.1% FA / 0.1% MeCNを含有する水

カラム: Sunfire C₁₈ 5 μm 50 x 4.6 mmおよびSunfire C₁₈ 5 μm 150 x 4.6 mm

検出: MSおよびフォトダイオードアレイ検出器(PDA)

2) 塩基性条件:

機器: HPLC: Agilent 1260およびMS: 6120

移動相: H₂O中0.1% NH₄OH / ACN中0.1% NH₄OH

カラム: Xbridge C₁₈ 5 μm 50 x 4.6 mmおよびXbridge C₁₈ 5 μm 150 x 4.6 mm

検出: MSおよびフォトダイオードアレイ検出器(DAD)

20

30

【0174】

分取HPLC条件

機器: Waters機

カラム: Xbridge Prep C₁₈ カラム OBD (10 μm、19 x 250 mm)、Xbridge prep C₁₈ 10 μm OBD TM 19 x 150 mm、Sunfire Prep C₁₈ 10 x 250 mm 5 μm、XBRIDGE Prep C₁₈ 10 x 150 mm 5 μmなど

酸性法:

移動相: 0.1% TFA / アセトニトリルを含有する水

塩基性法:

移動相: 0.1% NH₄OH / アセトニトリルを含有する水

40

【0175】

キラル分取HPLC:

Thar SFC Prep 80 (Thar SFC ABPR1、Thar SFC SFC Prep 80 CO₂ ポンプ、Thar SFC補助溶媒ポンプ、Thar SFC冷却熱交換器および循環槽、Thar SFC質量流量計、Thar SFCスタティックミ

50

キサー、TharSFCインジェクションモジュール、Gilson UV検出器、TharSFC画分コレクションモジュール

【0176】

キラルHPLC分析：

機器：TharSFC Prep 80 (TharSFC ABPR1、TharSFC SFC Prep 80 CO₂ポンプ、TharSFC補助溶媒ポンプ、TharSFC冷却熱交換器および循環槽、TharSFC質量流量計、TharSFCスタティックミキサー、TharSFCインジェクションモジュール、Gilson UV検出器、TharSFC画分コレクションモジュール

カラムおよび移動相：以下の実施例に記載。

10

【0177】

略号および供給源

本明細書では以下、下記の略号および供給源を使用する：

Ac - アセチル

MeCN - アセトニトリル

Atm - 気圧

Aq. - 水溶液

BINAP - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル

Boc - tert - ブチルオキシカルボニル

Boc₂O - 二炭酸ジ - tert - ブチル

20

Bn - ベンジル

t - Bu - tert - ブチル

conc. - 濃

DAST - N, N - ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

DCE - 1, 2 - ジクロロエタン

DCM - ジクロロメタン

DEA - ジエタノールアミン

DMEDA - N, N' - ジメチルエチレンジアミン

デス・マーチン - 1, 1, 1 - トリス(アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 - (1H) - オン

30

DHP - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン

DIBAL - H - 水素化ジイソブチルアルミニウム

DEA - N, N - ジイソプロピルエチルアミン

DIPEA - N, N - ジイソプロピルエチルアミン

DMA - N, N - ジメチルアセトアミド

DMAP - 4 - ジメチルアミノピリジン

DMEDA - N, N' - ジメチルエチレンジアミン

DMF - N, N - ジメチルホルムアミド

DMP - デス・マーチンペルヨージナン

DMSO - ジメチルスルホキシド

40

DPPF - 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EA - 酢酸エチル

EDC - 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

EDCI - 3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

EtOH / EtOH - エタノール

Et₂O - ジエチルエーテル

EtOAc - 酢酸エチル

Et₃N - トリエチルアミン

FA - 脂肪酸

50

HEP	-	ヘプタン	
Hex	-	ヘキサン	
HOAc	-	酢酸	
HATU	-	2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウランヘキサフルオロホスフェート	
HOBT	-	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	-	イソプロピルアルコール	
ⁱ PrOH / ⁱ PrOH	-	イソプロピルアルコール	
m - CPBA	-	メタ - クロロペルオキシ安息香酸	
MOMCl	-	モノクロロジメチルエーテル	10
Me	-	メチル	
MeOH	-	メタノール	
MsCl	-	塩化メタンスルホニル	
NaHMDS	-	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
NIS	-	N - ヨードスクシンイミド	
NMP	-	1 - メチル - 2 - ピロリドン	
NMO	-	4 - メチルモルホリン 4 - オキシド	
PE	-	石油エーテル	
PMB	-	p - メトキシベンジル	
Pd ₂ (dba) ₃	-	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	20
Pd(dppf)Cl ₂	-	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	
Ph ₃ P	-	トリフェニルホスフィン	
PhNTf ₂	-	N, N - ビス - (トリフルオロメタンスルホニル)アニリン	
PPTS	-	p - トルエンスルホン酸ピリジニウム	
PTSA	-	p - トルエンスルホン酸	
rt / RT	-	室温	
Rt	-	保持時間	
sat.	-	飽和	
SEM - Cl	-	2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	30
SFC	-	超臨界流体クロマトグラフィー	
TBAI	-	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
TBDPSCl	-	tert - ブチル(クロロ)ジフェニルシラン	
TEA	-	トリエチルアミン	
TFA	-	トリフルオロ酢酸	
TFAA	-	無水トリフルオロ酢酸	
THF	-	テトラヒドロフラン	
TLC	-	薄層クロマトグラフィー	
TsCl	-	塩化 4 - トルエンスルホニル	
TsOH	-	p - トルエンスルホン酸	40

【0178】

説明 1

(S) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩(D1)

ジオキサン(4 mL)中、2 - (ヒドロキシメチル)モルホリン - 4 - カルボン酸(S) - tert - ブチル(500 mg、2.30 mmol)の溶液に、HCl / ジオキサン(4 M、5 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮し、標題化合物(粗、430 mg、収率 > 100%)を白色固体として得た。

【0179】

説明 2

4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (D 2)

H I (5 5 % , 5 0 m L) 中、N a I (1 1 . 9 g , 7 9 . 7 m m o l) の溶液に、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (1 0 . 0 g , 6 1 . 3 m m o l) を少量ずつ加えた。得られた懸濁液を 4 0 に加熱し、1 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。固体を水で洗浄し、次いで、メタノール (5 0 m L) で洗浄した。この混合物を濾過し、標題化合物 (9 . 0 g , 収率 4 2 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.07 (s, 1H), 2.67 (s, 3H)。

L C M S : (移動相 : 2 . 5 分で 5 ~ 9 5 % アセトニトリル)、R t = 1 . 5 9 分、M S 理論値 : 3 4 6 ; M S 実測値 : 3 4 7 [M + H] + 。

【 0 1 8 0 】

別のバッチで、H I 中 N a I (4 0 g , 2 6 . 8 m m o l) の溶液 (5 5 % , 2 0 0 m L) に 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (3 3 g , 2 0 . 6 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を 4 0 で 2 4 時間攪拌し、次いで、氷水 (5 0 0 m L) に注ぎ、濾過した。濾過ケーキを氷水で 3 回洗浄し、粗生成物 (6 7 . 3 g , 収率 : 9 6 %) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【 0 1 8 1 】

説明 3

(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - y l) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 3)

CH_3OH (5 m L) 中、(S) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩 (4 3 0 m g 粗、2 . 8 0 m m o l) の溶液に、4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (1 . 1 0 g , 3 . 1 0 m m o l) および T E A (8 5 0 m g , 8 . 4 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を 2 時間 6 0 に温めた。T L C は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 0 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。粗物質をシリカゲルカラム (gel silico column) により精製し (P E : E A = 5 : 1)、標題化合物 (7 6 0 m g , 収率 8 1 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.79 (s, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 3.79-3.58 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H)。

【 0 1 8 2 】

説明 4

(2 S) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) - モルホリン (D 4)

D C M (2 0 m L) 中、(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (7 6 0 m g , 2 . 3 0 m m o l) の溶液に、D H P (7 7 4 m g , 9 . 2 0 m m o l) および T s O H (3 9 6 m g , 2 . 3 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を 5 0 で一晩攪拌した。T L C は、反応が完了していたことを示した。この混合物を水 (2 0 m L) で洗浄し、水性部分を D C M (2 0 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムにより精製し (P E : E A = 5 : 1)、標題化合物 (7 5 0 m g , 収率 7 8 %) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.79 (s, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.901-3.77 (m, 2H), 3.73-3.51 (m, 4H), 3.11-2.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.88-1.48 (m, 6H)。

【 0 1 8 3 】

説明 5

6 - プロモ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 5)

クロロホルム (1 5 0 m L) 中、5 - プロモ - 2 , 4 - ジメチルアニリン (1 5 . 0 g , 7 5 . 0 m m o l) の溶液に、氷浴下で Ac_2O (1 5 . 0 , 1 5 0 m m o l)、K O

10

20

30

40

50

Ac (8 . 0 0 g、 8 2 . 5 m m o l)、 1 8 - クラウン - 6 (1 0 . 0 g、 3 7 . 5 m m o l) および亜硝酸イソアミル (2 6 . 3 g、 2 2 5 m m o l) を加えた。この反応混合物を 3 6 時間還流させ、次いで、濃縮して溶媒を除去した。残渣を EtOAc (5 0 0 m L) に溶解させ、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を THF (1 0 0 m L) に溶解させ、NaOH (4 M、 4 0 . 0 m L、 1 6 0 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (4 0 0 m L) と水 (2 0 0 m L) とで分液した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc 1 0 : 1 から 5 : 1 へ) により精製し、標題化合物 (5 . 1 g、収率 3 2 %) を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 10.20 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【 0 1 8 4 】

あるいは、クロロホルム (5 L) 中、5 - プロモ - 2 , 4 - ジメチルアニリン (2 4 2 g、 1 . 2 5 m o l) の溶液に、Ac₂O (5 1 0 g、 5 . 0 m o l) を加えた。この混合物を 4 時間攪拌し、KOAc (2 4 5 g、 2 . 5 m o l) および 1 8 - クラウン - 6 (9 9 g、 0 . 3 7 5 m o l) を投入した。N₂ 保護下、この反応混合物に亜硝酸イソアミル (2 9 3 g、 2 . 5 m o l) をゆっくり加えた。この反応混合物を一晩還流のために維持し、濃縮し、EtOAc に溶解させ、水 (3 L) および NaCl 水溶液 (1 L) で洗浄した。この溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質を他のバッチ (2 5 0 g) と合わせ、PE / EtOAc (1 L / 2 0 0 m L) 中で攪拌した。沈澱を濾過し、PE / EA (5 / 1) で洗浄し、固体 (3 0 0 g) を得た。母液を PE / EA (5 / 1) 溶液中で攪拌し、1 2 5 g の生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

【 0 1 8 5 】

THF (3 3 0 m L) 中、上記中間体 (3 3 . 0 g、 1 3 0 . 4 m m o l) の溶液に、0 ~ 5 で NaOH 水溶液 (5 . 0 M、 1 3 0 m L) を滴下した。次に、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (4 0 0 m L) で希釈した。分離した有機部分をブライン (4 0 0 m L) および水 (4 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題生成物 (2 7 . 5 g) を黄色固体として得た。

LC - MS [移動相 : 2 . 0 分で 3 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 7 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] Rt = 0 . 3 2 分 ; MS 理論値 : 2 1 1 . 0 6、MS 実測値 : 2 1 3 . 2 [M + 2 H]⁺。

【 0 1 8 6 】

説明 6

6 - プロモ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (D 6)

乾燥 DCM (1 2 0 m L) 中、6 - プロモ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (5 . 1 0 g、 2 4 . 2 m m o l) の溶液に、室温で DHP (4 . 1 0 g、 4 8 . 4 m m o l)、TsOH (0 . 8 0 0 g、 4 . 8 0 m m o l) および Mg₂SO₄ (5 . 0 g) を加えた。この反応混合物を 3 5 に加熱し、1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を Na₂CO₃ 溶液 (1 0 %、 1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 0 / 1 から 2 0 / 1) により精製し、標題化合物 (6 . 0 g、収率 8 4 %) を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.63 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 3H)。

LCMS : 3 分で (移動相 : 5 ~ 9 5 % CH₃CN)、Rt = 2 . 1 9 分 ; MS 理論値 : 2 9 4 ; MS 実測値 : 2 9 5 [M + 1]⁺。

【 0 1 8 7 】

あるいは、DCM (405 mL) 中、6 - ブロモ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (27.0 g、127.9 mmol) の溶液に、室温でDHP (21.5 g、255.8 mmol) およびTsOH H₂O (4.86 g、25.58 mmol) を加えた。この反応混合物を45 で加熱し、3時間撹拌した。この反応混合物をNaHCO₃水溶液でpH約9まで急冷した。水相を分離し、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) および水 (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc 40 : 1 から20 : 1へ) により精製し、標題生成物 (25.0 g、収率 : 66.2%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.57 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.71-1.47 (m, 3H)。

【 0 1 8 8 】

説明 7

4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - indアゾ 1 - 6 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリド - イン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (D 7)

ジオキサン (150 mL) および水 (130 mL) 中、6 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (5.50 g、18.6 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (6.90 g、22.3 mmol) およびNa₂CO₃ (4.90 g、46.5 mmol) の懸濁液に、Pd(dppf)Cl₂ (658 mg、0.900 mmol) を加えた。この混合物をN₂で3回脱気し、次いで、80 で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAc (300 mL) と水 (200 mL) とで分液した。分離した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製し、標題化合物 (7.3 g、収率 99%) をやや褐色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.67 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

【 0 1 8 9 】

あるいは、ジオキサン (375 mL) および水 (60 mL) 中、6 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (25.09 g、84.7 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (28.8 g、93.2 mmol) およびNa₂CO₃ (22.4 g、211.7 mmol) の懸濁液に、28 でPd(dppf)Cl₂ (3.89 g、4.23 mmol) を加えた。得られた混合物をAr₂で3回脱気し、次いで、80 で16時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAc (250 mL) および水 (300 mL) で希釈した。水相を分離し、EtOAc (250 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc 30 : 1 から10 : 1へ) 精製し、標題生成物 (27.0 g、収率 : 80.2%) を淡黄色の粘性物質として得た。

LC - MS [移動相 : 2.0分 で 30% 水 (0.1% FA) および 70% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] Rt = 0.69分 ; MS理論値 : 397.5、MS実測値 : 398.5 [M + H]⁺。

【 0 1 9 0 】

10

20

30

40

50

説明 8

4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 8)

H₂ 下、MeOH (2 L) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (80 g、粗) の溶液に、Pd / C (10 g、12 % / W) を加えた。この反応混合物を 3 回脱気し、室温で 2 日間攪拌し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色固体として得た (65.8 g)。

LC - MS [移動相: 2.0 分で 30 % 水 (0.1 % FA) および 70 % CH₃CN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % CH₃CN (0.1 % FA) へ] Rt = 0.63 分; MS 理論値: 399.2、MS 実測値: 400.5 [M + H]⁺。

【0191】

あるいは、MeOH (540 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (27.0 g、67.8 mmol) の溶液に、Ar₂ 下で Pd / C (4.05 g、15 % / W) を加えた。この反応混合物を H₂ で 3 回脱気した。次に、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、標題生成物 (25.3 g、収率: 93.5 %) を白色固体として得た。

LC - MS [移動相: 2.0 分で 30 % 水 (0.1 % FA) および 70 % MeCN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % MeCN (0.1 % FA) へ] Rt = 0.65 分; MS 理論値: 399.2、MS 実測値: 400.5 [M + H]⁺。

【0192】

説明 9

5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 9)

MeOH (150 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (55.4 g、139 mmol) の溶液に、HCl / MeOH (5 M、200 mL) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮し、Na₂CO₃ 水溶液で処理し、NaOH 水溶液で pH > 12 まで塩基性化した。この混合物を濾過し、所望の生成物を白色固体として得た (29.3 g、収率 = 98 %)。

LC - MS [移動相: 移動相: 2.0 分で 90 % 水 (0.1 % FA) および 10 % CH₃CN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % CH₃CN (0.1 % FA) へ]、Rt = 0.85 分; MS 理論値: 215、MS 実測値: 216 [M + H]⁺。

【0193】

あるいは、DCM (250 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (25.3 g、63.3 mmol) の溶液に、0 で、HCl / MeOH (5 M、200 mL) を滴下した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (DCM / MeOH = 10 / 1) は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮し、白色固体 (18.0 g) を得た。この塩酸塩 (12 g) を水 (50 mL) に溶解させ、この溶液に NaOH (3.2 g) をゆっくり加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、濾過し、標題生成物 (8.0 g、収率: 58.7 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.8 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.18 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 21.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 1.79-1.68 (m, 4H)

【0194】

説明 10

5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 10)

0 で、MeOH / CH₂Cl₂ (9 mL / 36 mL) 中、5 - メチル - 6 - (ピペリ

	10
	20
	30
	40
	50

ジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (9 0 0 m g 、 4 . 1 8 m m o l) 、 ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (9 0 0 m g 、 1 0 . 5 m m o l) 、 4 - モレキュラーシーブス (7 4 7 m g) の攪拌混合物に、AcOH (8 8 . 0 m g 、 1 . 4 6 m m o l) および NaBH₃CN (5 2 5 m g 、 8 . 3 6 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌し、次いで、濾過した。濾液を NaHCO₃ 水溶液 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (溶出剤 : PE : EtOAc = 1 : 1 、次いで、CH₂Cl₂ : MeOH = 2 0 : 1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (1 . 1 3 g 、収率 : 9 4 %) 。

LC - MS [移動相 : 2 . 0 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 1 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 0 . 2 9 分 ; MS 理論値 : 2 8 5 ; MS 実測値 : 2 8 6 [M + H] ⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.7 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.74-3.50 (m, 6H), 3.02-2.71 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 6H)

【 0 1 9 5 】

説明 1 1

(R) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩 (D 1 1)

2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (5 0 0 m g 、 2 . 3 0 m m o l) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M 、 1 0 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。反応を濃縮し、標題化合物 (4 2 0 m g 、収率 > 1 0 0 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.13 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H)。

【 0 1 9 6 】

説明 1 2

(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 2)

CH₃OH (1 0 m L) 中、(R) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩 (4 2 3 m g 粗、2 . 3 0 m m o l) の溶液に、4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (9 5 4 m g 、 2 . 7 5 m m o l) および TEA (8 3 5 m g 、 8 . 2 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 0 に温め、2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、水 (4 0 m L) に注ぎ、EtOAc (4 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムにより精製し (PE : EA = 2 : 1) 、標題化合物 (6 3 9 m g 、収率 8 3 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.79 (s, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.79-3.56 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H)。

【 0 1 9 7 】

あるいは、EtOH / THF (1 0 m L / 1 0 m L) 中、(R) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩 (3 5 5 m g 粗、2 . 3 1 m m o l) および 4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (8 0 0 m g 、 2 . 3 1 m m o l) の溶液に、DIEA (1 . 4 9 g 、 1 1 . 6 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌し、次いで、濃縮し、カラムにより精製し (PE : EtOAc = 2 : 1) 、標題生成物を白色固体として得た (3 8 7 m g 、収率 : 5 0 %) 。

LC - MS [移動相 : 2 . 0 分で 5 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 5 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 0 . 2 8 分 ; MS 理論値 : 3 3 5 . 0 1 ; MS 実測値 : 3 3 6 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 8 】

説明 1 3 および 1 4

3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸トランス - t e r t - ブチル (D 1 3) および 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (D 1 4)

乾燥 THF (2 0 0 m L) 中、 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 1 . 0 g 、 5 2 . 8 m m o l) の溶液に、 N₂ 下、内部温度を 5 °C より低くして B H₃ - T H F 溶液 (1 M 、 2 1 1 m L 、 2 1 1 m m o l) を加えた。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。T L C は、出発材料が消費されていたことを示した。N a O H 溶液 (2 M 、 7 9 m L 、 1 5 8 m m o l) を 1 0 °C (内部温度) より低い温度で注意深く滴下し、次いで、H₂O₂ (3 0 % 、 2 0 . 0 m L 、 1 5 1 m m o l) を同じ温度下で滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、氷浴下、1 5 0 m L の 1 0 % N a₂S₂O₃ 溶液で急冷し、2 0 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を E t O A c (2 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 1 0 : 1 から 2 : 1 へ) により精製し、標題化合物 (1 6 . 5 g 、 収率 7 5 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, C D C l₃) 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.99-1.67 (m, 6H), 1.52 (s, 9H)。

【 0 1 9 9 】

説明 1 5

3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (シス) - t e r t - ブチル (D 1 5)

乾燥 D C M (2 0 0 m L) 中、 3 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (トランス) - t e r t - ブチル (2 4 . 5 g 、 5 9 . 0 m m o l) の溶液に、 N₂ 下、 6 5 °C で D A S T (3 8 . 0 g 、 2 3 6 m m o l) を加えた。この混合物を徐々に室温に温め、 2 時間攪拌した。この反応混合物を N a₂C O₃ 水溶液 (1 0 % 、 3 0 0 m L) に注意深く注ぎ、 2 0 分攪拌した。有機層を分離し、水層を D C M (2 5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 1 0 : 1) により精製し、標題化合物 (1 1 . 8 g 、 収率 4 8 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.80-4.59 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 5H), 1.52 (s, 9H)。

L C M S [3 分 で 5 ~ 9 5 % M e C N] : R t = 2 . 2 5 分 ; M S 理論値 : 4 1 7 ; M S 実測値 : 4 1 8 [M + H]⁺。

【 0 2 0 0 】

説明 1 6

(シス) - 6 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール塩酸塩 (D 1 6)

H C l / ジオキサン (6 M 、 4 0 m L) 中、 3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (シス) - t e r t - ブチル (2 . 5 0 g 、 6 . 0 0 m m o l) の混合物を室温で 6 時間攪拌した。この反応混合物を 0 °C に冷却し、濾過した。固体を冷 1 , 4

- ジオキサン (5 mL) で洗浄し、標題化合物 (1.4 g、収率 100%) を白色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

LC-MS [5~95% MeCN] : Rt = 1.73 分 ; MS 理論値 : 233、MS 実測値 : 234 [M+H]⁺。

【0201】

説明 17

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(D17)

CH₃OH (5 mL) および H₂O (1 mL) 中、(シス)-6-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール塩酸塩 (500 mg、2.14 mmol) の溶液に、氷浴下で KOH (242 mg、4.29 mmol) および (Boc)₂O (700 mg、3.21 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1) により精製し、標題化合物 (180 mg、収率 : 25%) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.76-4.54 (m, 2H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0202】

説明 18 および 19

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(単一のシス異性体1)(D18) および 3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(単一のシス異性体2)(D19)

3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル (140 mg、0.420 mmol) を、方法 (Chiralpak IB 5 μm、20 × 250 nm、超臨界 CO₂ : i-PrOH = 80 : 20、流速 : 20 mL / 分、205 nm、温度 : 30) を用いるキラル分取 HPLC により分割し、3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(単一のシス異性体1)(D18) (68 mg、収率 48%) を白色固体としておよび 3-フルオロ-4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(シス)-tert-ブチル(単一のシス異性体2)(D19) (47 mg、収率 33%) を白色固体として得た。

【0203】

単一のシス異性体1(D18)

LCMS [移動相 : 2.5 分で 5~95% MeCN] : Rt = 1.64 分 ; MS 理論値 : 333、MS 実測値 : 332 [M-H]⁻。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.78-4.53 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

キラル HPLC [Chiralpak IB 5 μm 4.6 × 250 mm、相 : Hex / IPA = 80 / 20、流速 : 1 mL / 分、温度 : 30] : Rt : 6.142 分、100% ee。

【0204】

単一のシス異性体2(D19)

LCMS [移動相 : 2.5 分で 5~95% MeCN] : Rt = 1.64 分 ; MS 理論値 : 333 MS 実測値 : 332 [M-H]⁻。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)

H), 4.75-4.55 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

キラルHPLC [Chiralpak IB 5 μ m 4.6 x 250 mm、相：Hex / IPA = 80 / 20、流速：1 mL / 分、温度：30] : Rt : 7.671分、100% ee

【0205】

説明20

6 - ((3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 2 0)

MeOH (1 . 5 mL) 中、3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (シス) - tert - ブチル (D 1 8 、 1 0 0 mg 、 0 . 3 0 mmol) の溶液に、0 で HCl / MeOH (5 M 、 1 mL) を加えた。この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌し、濃縮して溶媒を除去し、Na₂CO₃ 溶液 (5 mL) で中和し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色固体として得た。

LC - MS [移動相 : 2 . 0 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 1 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 0 . 4 9 分 ; MS 理論値 : 2 3 3 、 MS 実測値 : 2 3 4 [M + H] ⁺。

【0206】

説明21

6 - ((3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 2 1)

標題化合物を 3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (シス) - tert - ブチル (D 1 9) の懸濁液から出発し、D 2 0 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 2 . 0 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 1 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 0 . 2 9 分 ; MS 理論値 : 2 7 9 . 1 、 MS 実測値 : 2 8 0 . 2 [M + H] ⁺。

【0207】

説明22

1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (D 2 2)

i - PrOH (1 2 mL) 中、4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (2 . 0 0 g 、 5 . 8 0 mmol) 、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (7 0 0 mg 、 6 . 3 8 mmol) および TEA (1 . 7 6 g 、 1 7 . 4 mmol) の懸濁液を 7 5 に加熱し、1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を水 (5 0 mL) で摩砕し、濾過し、乾燥させ、標題化合物 (1 . 2 g 、 収率 7 1 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) 6.69 (s, 1H), 5.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。

LCMS [移動相 : 2 . 5 分で 5 ~ 9 5 % MeCN] : Rt = 1 . 1 8 分、MS 理論値 : 2 9 1 ; MS 実測値 : 2 9 2 [M + H] ⁺。

【0208】

説明23

4 , 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン (D 2 3)

HI (5 5 % 、 7 . 5 mL) 中、NaI (1 . 1 0 g 、 7 . 3 4 mmol) の溶液に、4 , 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジン (1 . 0 0 g 、 5 . 5 9 mmol) を加えた。この反応混合物を 4 0 に加熱し、1 0 時間攪拌し、次いで、氷水 (5 0 mL) に注ぎ、濾過し、粗固体を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 0 : 1) により精製し、標題生成物 (6 4 0 mg 、 収率 3 1 . 7 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7.85 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

【0209】

説明24

1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (D 2 4)

標題化合物を85 で *i*-PrOH中、4, 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩およびTEAの懸濁液から出発し、D 2 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS (2.5分で5~95% MeCN) $R_t = 1.27$ 分、 $[M+H]^+ = 216$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.86 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.13 (br s, 1H)。

10

【0210】

説明25

(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 2 5)

標題化合物を室温で *i*-PrOH中、4, 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジンおよび(R) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩の溶液およびDIPEAから、D 3 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1%FA)および50% MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95% MeCN(0.1%FA)へ]: $R_t = 0.92$ 分; MS理論値: 351.1、MS実測値: 352.0 $[M+H]^+$ 。

20

【0211】

説明26

4 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 2 6)

CH_2Cl_2 (80 mL) 中、5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (1.00 g、4.64 mmol) および Et_3N (930 mg、9.20 mmol) の攪拌溶液に、 Boc_2O (1.00 g、4.60 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を、PE: $\text{EtOAc} = 3:1$ で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (900 mg、収率: 61%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0212】

説明27

6 - プロモ - 5 - ニトロ - 1H - インダゾール (D 2 7)

THF (10 mL) 中、1 - (6 - プロモ - 5 - ニトロ - 1H - インダゾール - 1 - イル) エタノン (2.2 g、7.8 mmol) の溶液に、NaOH水溶液 (5 M、6 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。DCM (100 mL) を加えて所望の化合物を抽出した。有機溶液を水 (30 mL) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 (1.0 g、収率: 53%) を褐色固体として得、これをそのまま次の工程に使用した。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 13.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0213】

説明28

6 - プロモ - 5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (D 2 8)

DCM (10 mL) 中、6 - プロモ - 5 - ニトロ - 1H - インダゾール (1.03 g、

50

4.26 mmol) および DHP (717 mg、8.54 mmol) の懸濁液に、室温で TsOH · H₂O (146 mg、0.77 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で (25) 20 分間攪拌した。この反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、次いで、飽和 Na₂CO₃ (30 mL) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (1.08 g、収率 : 78%) を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.04-3.99 (m 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 3H)。

【0214】

説明 29

4 - (5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (D29)

1, 4 - ジオキサン (12 mL) および水 (2.5 mL) 中、6 - プロモ - 5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1.08 g、3.31 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.08 g、3.48 mmol) および Na₂CO₃ (878 mg、8.28 mmol) の懸濁液に、室温で Pd(dppf)Cl₂ (121 mg、0.166 mmol) を加えた。得られた混合物を 100、N₂ 雰囲気下で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (1.2 g、収率 : 85%) を橙色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.76-5.61 (m, 2H), 4.13-4.01 (m 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

【0215】

説明 30

4 - (5 - アミノ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D30)

MeOH (15 mL) 中、4 - (5 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、2.3 mmol) の溶液に、室温で Pd/C (10%、100 mg) を加えた。得られた混合物を 50、H₂ 雰囲気 (1 気圧) 下で 3 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、標題化合物 (876 mg、収率 : 94%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.07-4.01 (m 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 5H), 1.50 (s, 9H)。

【0216】

説明 31

5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D31)

水 (5 mL) 中、NaNO₂ (165 mg、2.39 mmol) の溶液を、氷浴 (0 ~ 5) 下、濃 HCl (3 mL) 中、4 - (5 - アミノ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (870 mg、2.17 mmol) の溶液に滴下した、次に、得られた混合物を氷浴下、さらに 15 分間攪拌した。次に、この混合物を水 (5 mL) 中、CuCl (387 mg、3.91 mmol) の懸濁液に 60 で一度に加えた。得られた混合物を 60

10

20

30

40

50

で30分間攪拌し、冷却し、飽和 Na_2CO_3 (50 mL) で徐々に処理し、15分間攪拌した。この混合物にアンモニア水溶液 (30%、5 mL) を加え、5分間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc (30 mL \times 3) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 (400 mg、収率：78%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 13.15 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.10-3.06 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H)。

【0217】

説明32

5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 3 2)

$\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL / 10 mL) 中、5 - クロロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (410 mg、1.74 mmol) の溶液に、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (300 mg、3.48 mmol)、 AcOH (35 mg、0.52 mmol)、4 A モレキュラーシーブ (0.500 g) および NaBH_3CN (220 mg、3.48 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2日間攪拌した。LC - MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (50 mL) で急冷し、 CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 \times 100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の粗生成物を黄色固体として得た (540 mg)。

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.76$ 分 ; MS 理論値 : 305.80、MS 実測値 : 306.1 [M + H]⁺。

【0218】

説明33

シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 3)

$\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 mL / 8 mL) 中、6 - ((3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 2 0) (200 mg、0.86 mmol) の溶液に、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (120 mg、1.37 mmol)、 AcOH (12 mg、0.2 mmol)、4 A モレキュラーシーブ (0.5 g) および NaBH_3CN (90 mg、1.37 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水 (50 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (2 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、所望の生成物を白色固体として得た (180 mg、収率 : 69%)。

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.72$ 分 ; MS 理論値 : 303.37、MS 実測値 : 304.2 [M + H]⁺。

【0219】

説明34

シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 4)

標題化合物を、 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 6 - ((3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 2 1)、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン、 AcOH 、4 A モレキュラーシーブ および NaBH_3CN から出発し、D 3 3 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0220】

説明 (Description) 35 :

10

20

30

40

50

1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (D 3 5)

i - PrOH (1 2 mL) 中、 4 , 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン (1 . 5 0 g、 4 . 1 4 mmol) の溶液に、 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (6 1 6 mg、 4 . 9 7 mmol) および TEA (1 . 2 5 g、 1 2 . 4 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、H₂O (3 0 mL) で希釈し、EtOAc (3 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、標題化合物 (1 . 2 g、 9 2 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.33 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.64-1.59 (m, 3H)。

【 0 2 2 1 】

説明 3 6 :

4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 3 6)

トルエン (3 mL) 中、 4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 5 0 mg、 0 . 7 9 0 mmol)、 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (3 0 6 mg、 0 . 9 5 0 mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (2 2 4 mg、 1 . 5 8 mmol)、CuI (1 5 0 mg、 0 . 7 9 0 mmol) および K₃PO₄ (3 3 5 mg、 1 . 5 8 mmol) の混合物を 1 0 0 で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (3 0 mL) で希釈し、ブライン (3 0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 2 : 1) により精製し、標題化合物 (3 1 0 mg、 7 7 %) を黄色油状物として得た。

LCMS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 3 0 mm 5 μm ; Di k w a D i a m o n s i l p l u s ; 移動相 : B (MeCN) A₁ (0 . 0 2 % NH₄Ac + 5 % MeCN) ; 4 分勾配 (B %) 1 0 - 9 5 - P O S ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : R t = 2 . 6 4 7 分 ; MS 理論値 : 5 0 8、MS 実測値 : 5 0 9 [M + H]⁺。

【 0 2 2 2 】

説明 3 7 :

1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (D 3 7)

MeOH (6 mL) 中、 4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 1 0 mg、 0 . 6 1 0 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (6 M、 3 mL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ (3 0 mL) で希釈し、DCM (3 0 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物 (2 2 7 mg、 9 1 %) を黄色油状物として得た。

LCMS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 3 0 mm 5 μm ; Di k w a D i a m o n s i l p l u s ; 移動相 : B (MeCN) A₁ (0 . 0 2 % NH₄Ac + 5 % MeCN) ; 4 分勾配 (B %) 1 0 - 9 5 - P O S ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : R t = 1 . 8 1 1 分 ; MS 理論値 : 4 0 8、MS 実測値 : 4 0 9 [M + H]⁺。

【 0 2 2 3 】

説明 3 8 :

(S) - 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (D 3 8)

10

20

30

40

50

i - P r O H (1 2 m L) 中、 4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (5 5 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l) 、 (S) - ピロリジン - 3 - オール塩酸塩 (1 4 5 m g 、 1 . 6 7 m m o l) および T E A (4 6 0 m g 、 4 . 5 6 m m o l) の溶液を室温で 1 8 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィークラム (石油エーテル / E t O A c = 1 / 1) により精製し、標題化合物 (3 5 8 m g 、 7 3 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 6.45 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72-3.50 (m, 5H), 2.10-2.04 (m, 2H)。

【 0 2 2 4 】

説明 3 9 :

4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル (D 3 9)

標題化合物を、 1 0 0 でトルエン中、 t e r t - ブチル - 4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (S) - 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール、 C u I 、 K ₃ P O ₄ および N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンの混合物から出発し、 D 3 6 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.32-4.21 (b r s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.72 (b r s, 4H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.87 (b r s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 9H)。

【 0 2 2 5 】

説明 4 0 :

(S) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (D 4 0)

H C l / E t ₂ O (4 M, 1 m L) および M e O H (1 m L) 中、 4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル (1 2 4 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) の溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮し、標題生成物 (9 9 m g 、 1 0 0 %) を黄色固体として得た。

L C M S [カラム : C ₁₈ ; カラムサイズ : 2 . 1 x 5 0 m m ; W a t e r s A C Q U I T Y U P L C B E H ; 移動相 : B (M e C N) ; A (0 . 0 2 % N H ₄ A c + 5 % M e C N) ; 流速 : 0 . 5 m L / 分 ; 3 分勾配 (B %)] : R t = 1 . 3 7 分 ; M S 理論値 : 4 0 8 、 M S 実測値 : 4 0 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 2 6 】

説明 4 1 :

(R) - 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (D 4 1)

標題化合物を、 i - P r O H 中、 4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン、 (R) - ピロリジン - 3 - オール塩酸塩および T E A の溶液から出発し、 D 3 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 6.43 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.36 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.77 (b r s, 1H)。

【 0 2 2 7 】

説明 4 2 :

4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (R) - t e r t - ブチル (D 4 2)

標題化合物を、 1 0 0 でトルエン中、 t e r t - ブチル - 4 - (5 - メチル - 1 H -

10

20

30

40

50

インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩、(R) - 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンの混合物から出発し、D36 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29-4.25 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.85 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.13 (br s, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 9H)。

【0228】

説明43:

(R) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (D43)

標題化合物を、HCl/Et₂O および MeOH 中、4 - (1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチルの溶液から出発し、D37 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 2.1 × 50 mm; Waters ACQUITY UPLC BEH; 移動相: B (MeCN); A (0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 流速: 0.5 mL/分; 3分勾配 (B%)] : Rt = 1.37分; MS理論値: 408、MS実測値: 409 [M+H]⁺。

【0229】

説明44:

4 - ベンジル - N - メトキシ - N - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド (D44)

DCM (250 mL) 中、4 - ベンジルモルホリン - 2 - カルボン酸 (10.00 g、45.25 mmol)、4 - メチル - モルホリン (13.24 g、135.8 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (13.24 g、135.8 mmol) の混合物を室温にて EDCI (26.00 g、135.8 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ (200 mL) 溶液に注ぎ、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (11.74 g、98%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 7.32-7.23 (m, 5H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H)。

【0230】

説明45:

1 - (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) エタノン (D45)

THF (300 mL) 中、4 - ベンジル - N - メトキシ - N - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド (11.7 g、44.5 mmol) の溶液に、CH₃MgBr の溶液 (45.00 mL、133.4 mmol、エーテル中 3.0 M) を加えた。この反応混合物を 0 で 1 時間、室温で 5 時間攪拌し、次いで、0 に冷却し、飽和 NH₄Cl (200 mL) で急冷した。この混合物を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィークラム (石油エーテル: EtOAc = 5:1) により精製し、標題化合物 (5.83 g、60%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 7.34-7.23 (m, 5H), 4.01 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.52 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 3.99 (td, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.64 (td, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.04-1.65 (m, 1H)。

【0231】

説明46:

10

20

30

40

50

1 - (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) エタノール (D 4 6)

MeOH (60 mL) 中、1 - (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) エタノン (5.83 g、26.6 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.52 g、39.9 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、H₂O (80 mL) で急冷し、その後濃縮して溶媒を除去し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (5.66 g、96%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 7.35-7.23 (m, 5H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.62-2.01 (m, 3H), 1.13 (d J = 6.4 Hz, 3H)。

10

【0232】

説明47:

1 - (モルホリン - 2 - イル) エタノール塩酸塩 (D 4 7)

MeOH (40 mL) 中、1 - (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) エタノール (1.44 g、6.51 mmol) および Pd/C (1.10 g) の混合物に、濃 HCl (10 滴) を滴下した。この反応混合物を室温、H₂ 下で一晩攪拌し、次いで、濾過し、濃縮し、標題化合物 (900 mg、82%) を緑色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.85-3.78 (m, 1H), 3.57-3.07 (m, 4H), 2.90-2.55 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 3H)。

20

【0233】

説明48: 1 - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (D 4 8)

i - PrOH (30 mL) 中、4, 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン (1.07 g、2.95 mmol) および 1 - (モルホリン - 2 - イル) エタノール塩酸塩 (450 mg、2.68 mmol) の溶液に、TEA (814 mg、8.06 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィークラム (石油エーテル: EtOAc = 3/1) により精製し、標題化合物 (800 mg、82%) を無色の油状物として得た。

30

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Diakua Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) - 5 - 95 - POS; 流速 1.5 mL/分、停止時間 4分]: Rt = 1.934分; MS理論値: 365、MS実測値: 366 [M + H]⁺。

【0234】

説明49および50:

1 - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (異性体 A、D₄₉ および異性体 B、D₅₀)

1 - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (D 4 8、800 mg) をキラル HPLC により分割し、幾何異性体 A (D 4 9、335 mg、42%) を無色の油状物として得た。

40

【0235】

キラル分割:

方法: カラム: Chiralpak IC; 5 μm 250 mm × 4.6 mm; 相: IC、超臨界 CO₂: EtOH = 70:30; 流速: 1.5 mL/分、波長: 230 nm。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.62-6.15 (m, 1H), 4.32-3.82 (m, 6H), 3.62-3.22 (m, 2H), 3.04-1.92 (m, 3H), 1.25-1.22 (m, 3H)。

キラル HPLC [Chiralpak IC 5 μm 4.6 × 250 mm; 相: Hex: EtOH = 70:30; 流速: 1.0 mL/分; 波長: 230 nm; 温度: 30]: Rt = 8.658分 (異性体 A)

50

【0236】

説明51:

4 - (1 - (6 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) モルホリノ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 5 1)

標題化合物は、100 でトルエン中、4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、1 - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (異性体 A、D 4 9)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K_3PO_4 の混合物から出発し、D 3 6 と同様の手順により製造した。

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4 . 6 x 3 0 mm 5 μ m ; Dikwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN)、A₁ (0 . 1 % FA) ; 4 分勾配 (B %) - 5 - 9 5 - POS ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : Rt = 2 . 7 5 2 分 ; MS 理論値 : 5 5 2、MS 実測値 : 5 5 3 [M + H]⁺。

【0237】

説明52:

1 - (4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (D 5 2)

HCl (g) / MeOH (2 M、2 mL) 中、4 - (1 - (6 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) モルホリノ) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 5 1) (1 4 0 mg、0 . 2 5 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣を MeOH (1 5 mL) に溶解させ、室温で 0 . 5 時間、Amberlyst A - 2 1 樹脂 (1 g) で処理し、濾過し、濃縮し、標題化合物 (1 1 6 mg、1 0 0 %) を無色の油状物として得た。

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4 . 6 x 3 0 mm 5 μ m ; Dikwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN) A₁ (0 . 1 % FA) ; 4 分勾配 (B %) - 5 - 9 5 - POS ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : Rt = 1 . 8 8 4 分 ; MS 理論値 : 4 5 2、MS 実測値 : 4 5 3 [M + H]⁺。

【0238】

説明53:

6 - (1 - (3 - 重水素テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 5 3)

DCM (8 mL) 中、5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (4 3 0 mg、2 . 0 0 mmol)、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (8 6 0 mg、1 0 . 0 mmol) の混合物に、NaBD₃CN (2 6 4 mg、4 . 0 mmol) および 4 滴の HOAc を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (1 4 8 mg、2 6 %) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.07-3.88 (m, 4H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.12-1.87 (m, 6H)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.30 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.21 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.13 - 4.07 (m, 1 H), 3.88 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J = 7.6, 16 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.35 - 3.27 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.46 - 2.42 (m, 1 H), 2.27 - 2.18 (m, 3 H), 2.20 - 1.97 (m, 2 H)

【0239】

説明54:

説明54: 50

1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (D 5 4)

DMSO (12 mL) 中、4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (1.00 mg、2.89 mmol)、3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (430 mg、3.47 mmol) の溶液に、TEA (876 mg、8.67 mmol) を加えた。この混合物を60で4時間攪拌し、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、標題化合物 (842 mg、95%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.49 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

【 0 2 4 0 】

説明 5 5 :

3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 5 5)

DMF (50 mL) 中、1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (5.00 g、24.9 mmol) の攪拌溶液に、室温でHATU (11.4 g、29.8 mmol) を加えた。30分後、室温でN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.40 g、24.8 mmol) およびDIEA (12.8 g、99.5 mmol) をそれぞれ滴下した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を淡黄色の油状物として得た (6.0 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.13 ~ 4.11 (m, 2H), 4.07 ~ 4.02 (m, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【 0 2 4 1 】

説明 5 6 :

3 - アセチルアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル塩 (D 5 6)

THF (50 mL) 中、3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6.0 g、24.6 mmol) の溶液に、-78でMeMgBr (THF中3M、16 mL、49.1 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。次に、この混合物を水 (100 mL) で急冷し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をPE / EtOAc = 5 / 1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を無色の油状物として得た (3.8 g、収率 : 77%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.06 ~ 4.04 (m, 4H), 4.07 ~ 4.02 (t, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【 0 2 4 2 】

説明 5 7 :

3 - (1 - ヒドロキシエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 5 7)

MeOH (50 mL) 中、3 - アセチルアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3.80 g、19.1 mmol) の溶液に、NaBH₄ (1.40 g、38.1 mmol) を室温で3回に分けて加えた。この混合物を室温で2.0時間攪拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この混合物を氷水 (100 mL) で急冷し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、所望の生成物を無色の油状物として得た (3.8 g、収率 : 98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.94 ~ 3.81 (m, 4H), 3.66 ~ 3.62 (m, 1H), 2.66 (s, 1H),

10

20

30

40

50

2.48 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.14~1.13 (d, J = 6 Hz, 3H)。

【0243】

説明58：

1 - (アゼチジン - 3 - イル) エタノール (D58)

CH₂Cl₂ (30 mL) 中、3 - (1 - ヒドロキシエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.30 g、11.4 mmol) の溶液に、室温で TFA (20 mL) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (PE/EtOAc = 1/1) は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮乾固させ、生成物を黄色油状物として得、これをそれ以上精製せずに次の工程で使用した (5.7 g)。

【0244】

説明59：

1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (D59)

イソプロパノール (60 mL) 中、1 - (アゼチジン - 3 - イル) エタノール (5.70 g、23.5 mmol) の溶液に、4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (4.0 mg、11.42 mmol) および DIEA (20 mL、235.3 mmol) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮し、PE/EtOAc = 10/1 ~ EtOAc で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (2.2 g、収率：61%)。

LC - MS [移動相：2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 0.80 分；MS 理論値：319.14、MS 実測値：320.0 [M + H]⁺。

【0245】

説明60：

3 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D60)

標題化合物を、DMF 中 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸、HATU、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩および DIEA の溶液から出発し、D55 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0246】

説明61：

3 - (2 - オキソプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D61)

標題化合物を、-78 で、THF 中、3 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル および MeMgBr の混合物から出発し、D56 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0247】

説明62：

3 - (2 - ヒドロキシプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D62)

標題化合物を、0 で、MeOH 中、3 - (2 - オキソプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル および NaBH₄ の混合物から出発し、D57 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0248】

説明63：

1 - (アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (D63)

TFA (5 mL) 中、3 - (2 - ヒドロキシプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.980 g、4.55 mmol) の溶液を室温で 16 時間攪拌した。

10

20

30

40

50

溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を淡黄色の油状物として得(0.75g)、これを精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【0249】

説明64:

1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 4)

標題化合物を、ⁱPrOH中、1 - (アゼチジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オール、4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジンおよびDIEAの混合物から出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相: 3.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度: 98%@254nm; Rt = 0.76分; MS理論値: 334.0、MS実測値: 334.1 [M + H]⁺。 10

【0250】

説明65:

3 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 6 5)

標題化合物を、DMF中、2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) 酢酸、N, Oジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、HOBT、EDCIおよびDIPEAの混合物から出発し、D55に関して記載されているものと同様の手順により製造した。 20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.14-4.09(m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62-3.58(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.95-2.75(m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0251】

説明66:

3 - (2 - オキソプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 6 6)

標題化合物を、THF中、3 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの溶液およびCH₃MgBrから出発し、D56に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.12-4.07(m, 2H), 3.54-3.50(m, 2H), 2.88-2.77(m, 3H), 2.14(s, 3H), 1.42 (s, 9H)。 30

【0252】

説明67:

3 - (2 - ヒドロキシプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 6 7)

標題化合物を、MeOH(20mL)中、3 - (2 - オキソプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの溶液およびNaBH₄から出発し、D57に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.13-4.03(m, 2H), 3.62-3.58(m, 2H), 2.69-2.67(m, 1H), 1.78-1.73(m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28-1.18(m, 3H)。 40

【0253】

説明68:

2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 1 - (アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (D 6 8)

標題化合物を、DCM中3 - (2 - ヒドロキシプロピル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよびCF₃COOHの溶液から出発し、D58に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.21-3.73 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 5H)。

【0254】

説明69:

1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル)
プロパン - 2 - オール (D 6 9)

標題化合物を、EtOH/THF中、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 1 - (アゼチジン - 3 - イル)プロパン - 2 - オール、4, 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジンおよびDIPAの混合物から出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 2 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 1 . 32 分 ; MS 理論値 : 349、MS 実測値 : 350 [M + H]⁺。

【 0 2 5 5 】

説明 7 0

シス - 1 - (6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 7 0)

DMF (5 mL) 中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 3) (69 . 0 mg、0 . 230 mmol)、4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジン (45 . 0 mg、0 . 250 mmol) および Cs₂CO₃ (225 mg、0 . 690 mmol) の混合物を 40 で一晩攪拌し、次いで、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗物質を黄色固体として得た (100 mg)。

LC - MS [移動相 : 82 . 6 分で 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 1 . 159 分 ; MS 理論値 : 445 ; MS 実測値 : 446 [M + H]⁺。

【 0 2 5 6 】

説明 7 1

シス - 1 - (6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 7 1)

標題化合物を、40 で、DMF中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 4)、4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンおよび Cs₂CO₃ の混合物から出発し、D70に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 1 . 149 分 ; MS 理論値 : 445 ; MS 実測値 : 446 [M + H]⁺。

【 0 2 5 7 】

説明 7 2

1 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール塩酸塩 (D 7 2)

HCl / MeOH (3 M、6 mL) 中、3 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 00 g、4 . 33 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、標題化合物 (567 mg、100 %) を黄色油状物として得た。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 4.49-3.90 (m, 6H), 3.46-3.31 (m, 2H), 1.28-1.06 (m, 3H)。

【 0 2 5 8 】

説明 7 3

1 - ((1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (D 7 3)

標題化合物を、60 で、DMSO中、4, 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン、1 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ)プロパン - 2 - オール塩酸塩およびTEAの混合物が

10

20

30

40

50

ら出発し、D 3 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 6.49 (s, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 3H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.4$ MHz, 3H)。

【0259】

説明74および75

1 - ((1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、D 7 4 および単一の未知の鏡像異性体 2、D 7 5)

1 - ((1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (D 7 3) (7 5 6 m g、2 . 1 6 m m o l) を分取 H P L C により分割し、単一の未知の鏡像異性体 (enantiomer) 1 (3 0 3 m g、4 0 %) および単一の未知の鏡像異性体 (enantiomer) 2 (3 1 5 m g、4 2 %) を得た。

キラル分取 H P L C : カラム : Chiralpak IC $5 \mu\text{m}$ 20×150 mm ; 相 : 超臨界 CO_2 : EtOH = 80 : 20、流速 : 20 mL / 分 ; 波長 (Wave length) : 230 nm。

【0260】

単一の未知の鏡像異性体 1 (D 7 4)

キラル H P L C [カラム : Chiralpak IC 250 mm \times 4.6 mm $5 \mu\text{m}$; 移動相 : Hex : EtOH = 80 : 20 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 温度 : 30] : Rt = 9 . 4 4 8 分

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4.6×30 mm $5 \mu\text{m}$; Diakwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN) A 1 (0 . 0 2 % $\text{NH}_4\text{Ac} + 5 \% \text{MeCN}$) ; 4 分勾配 (B %) 10 - 95 - POS ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : Rt = 1 . 5 2 7 分 ; MS 理論値 : 349、MS 実測値 : 350 [M + H] $^+$ 。

【0261】

単一の未知の鏡像異性体 2 (D 7 5)

キラル H P L C [カラム : Chiralpak IC 250 mm \times 4.6 mm $5 \mu\text{m}$; 移動相 : 超臨界 CO_2 : EtOH = 80 : 20 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 温度 : 30] : Rt = 11 . 2 5 5 分

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4.6×30 mm $5 \mu\text{m}$; Diakwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN) A 1 (0 . 0 2 % $\text{NH}_4\text{Ac} + 5 \% \text{MeCN}$) ; 4 分勾配 (B %) 10 - 95 - POS ; 流速 : 1 . 5 mL / 分] : Rt = 1 . 5 2 7 分 ; MS 理論値 : 349、MS 実測値 : 350 [M + H] $^+$ 。

【0262】

説明76

4 - (1 - (6 - (3 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 7 6)

トルエン (3 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (130 mg、0 . 410 mmol)、1 - ((1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、D 7 4) (172 mg、0 . 49 mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (116 mg、0 . 820 mmol)、CuI (78 . 0 mg、0 . 410 mmol) および K_3PO_4 (174 mg、0 . 820 mmol) の混合物を 100 で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題化合物 (143 mg、65 %) を黄色油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 4H), 4.15-4.01 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 3H), 2.25 (br s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 6.4$ MHz, 3H)

【0263】

説明77

1 - ((1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (D 7 7)

MeOH (4 mL) 中、4 - (1 - (6 - (3 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 7 6、143 mg、0.270 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (2 mL) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮し、化合物 (110 mg、94%) を黄色油状物として得た。

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4.6 x 30 mm 5 μm ; Dikwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN) A1 (0.02% $\text{NH}_4\text{Ac} + 5\%$ MeCN) ; 4分勾配 (B%) 10 - 95 - POS ; 流速 : 1.5 mL / 分] : Rt = 1.744分 ; MS理論値 : 436、MS実測値 : 437 [M + H]⁺。

【0264】

説明78

4 - (1 - (6 - (3 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 7 8)

標題化合物を、100 で、トルエン中、4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、1 - ((1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (単一の未知の鏡像異性体 (enantiomer) 2、D 7 5)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K_3PO_4 の混合物から出発し、D 7 6 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 4H), 4.13-4.00 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 3H), 2.24 (br s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H)。

【0265】

説明79

1 - ((1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (D 7 9)

標題化合物を、MeOH および HCl / ジオキサン 中、4 - (1 - (6 - (3 - (2 - ヒドロキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 7 8) から出発し、D 7 7 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム : C_{18} ; カラムサイズ : 4.6 x 30 mm 5 μm ; Dikwa Diamonsil plus ; 移動相 : B (MeCN) A1 (0.02% $\text{NH}_4\text{Ac} + 5\%$ MeCN) ; 4分勾配 (B%) 10 - 95 - POS ; 流速 : 1.5 mL / 分] : Rt = 1.743分 ; MS理論値 : 436、MS実測値 : 437 [M + H]⁺。

【0266】

説明 8 0 および 8 1

(4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタノール (D 8 0 および D 8 1)

標題化合物を、ⁱPrOH および DIEA 中、(6 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタノール および 4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジンの溶液から出発し、D₃ に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【 0 2 6 7 】

残渣を PE / EtOAc = 5 / 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2つの所望の生成物を白色固体として得た (異性体 1、D 8 0 : 5 1 0 m g、収率 : 3 8 % および 異性体 2、D 8 1 : 3 2 0 m g、収率 : 2 4 %)。

10

【 0 2 6 8 】

異性体 1 (D 8 0)

LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 1 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 1 . 2 4 0 分 ; MS 理論値 : 3 4 9 . 1 7、MS 実測値 : 3 5 0 . 0 [M + H] ⁺

異性体 2 (D 8 1)

LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 1 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA)] : Rt = 1 . 1 6 6 分 ; MS 理論値 : 3 4 9 . 1 7、MS 実測値 : 3 5 0 . 0 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 6 9 】

説明 8 2

(R) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (D 8 2)

標題化合物を、4 , 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン および (S) - 3 - メチルモルホリン から出発し、D₃ に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【 0 2 7 0 】

説明 8 3

(S) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (D 8 3)

標題化合物を、4 , 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン および (S) - 3 - メチルモルホリン から出発し、D₃ に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

30

【 0 2 7 1 】

説明 8 4

(R) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (D 8 4)

ⁱPrOH (1 0 m L) 中、4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (7 0 0 m g、2 . 1 m m o l) および (R) - 3 - メチルモルホリン (2 8 0 m g、2 . 7 7 m m o l) の混合物に、DIPEA (1 m L) を加えた。この反応混合物を 8 5 に加熱し、一晚攪拌し、濃縮した。残渣を PE : EtOAc = 2 0 : 1 ~ 5 : 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を無色の油状物として得た (4 2 0 m g、収率 : 6 6 %)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.74 (s, 1H), 4.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.6 Hz, 3.6 Hz, 2H), 3.78 ~ 3.65 (m, 2H), 3.53 (td, J = 11.6 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 13.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【 0 2 7 2 】

説明 8 5

(S) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (D 8 5)

標題化合物を、ⁱPrOH および THF 中、4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン および (S) - 3 - メチルモルホリン の溶液 および DIPEA から出発し、D₃ に関して

50

記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相：2.0分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.99分；MS理論値：319.0、MS実測値：320.2 [M + H]⁺。

【0273】

説明86

1 - (6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (D86)

DMF (20 mL) 中、5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (1.0 g, 3.5 mmol)、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (570 mg, 3.5 mmol) および Cs₂CO₃ (3.42 g, 10.5 mmol) の混合物を 50 で 5 時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を EtOAc : MeOH = 1 : 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物を得た。粗生成物を MeOH / CH₂Cl₂ = 7 / 1 から再結晶させ、標題生成物を白色固体として得た (390 mg、収率 27%)。

LC - MS [移動相：10分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 5.18分；MS理論値：411.9、MS実測値：412.2 [M + H]⁺

【0274】

説明87

4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン (D87)

標題化合物を、Et₃N および EtOH 中、4, 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン およびモルホリンの混合物から出発し、D3 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.89分；MS理論値：321.0、MS実測値：322.2 [M + H]⁺。

【0275】

説明88

(E) - ((ブタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)メチル)ベンゼン (D88)

DMF (50 mL) 中、NaH (4.0 g, 100 mmol) の攪拌溶液に、0 で、(E) - ブタ - 2 - エン - 1 - オール (6.0 g, 85.4 mmol) を加えた。30分後、DMF (10 mL) 中、BnBr (15.6 g, 91.6 mmol) を 0 で滴下し、この反応混合物を室温にし、一晚攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1) により精製し、標題化合物 (12.5 g、収率：92.5%) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 ~ 7.27 (m, 5H), 5.76 ~ 5.69 (m, 1H), 5.66 ~ 5.60 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.96 ~ 3.95 (m, 2H), 1.73 ~ 1.71 (m, 3H)。

【0276】

説明89

2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 - メチルオキシラン (D89)

CH₂Cl₂ (100 mL) 中、(E) - ((ブタ - 2 - エン - 1 - イルオキシ)メチル)ベンゼン (12.50 g, 76.90 mmol) の溶液に、m - CPBA (20.00 g, 115.4 mmol) を 3 回に分けて加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液 (filtrate)

を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 × 50 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE) により精製し、標題化合物 (13.2 g、収率：96.3%) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.36~7.27 (m, 5H), 4.62~4.53 (m, 2H), 3.71~3.67 (m, 1H), 3.51~3.47 (m, 2H), 2.92~2.89 (m, 2H), 1.33~1.32 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。

【0277】

説明90

3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) ブタン - 2 - オール (D90)

MeOH (40 mL) 中、2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 - メチルオキシラン (13.0 g、72.8 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 mL) を加えた。この反応混合物を95 で一晩撹拌した。LC-MSは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (200 mL) 希釈し、EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物 (12 g) を白色固体として得た。

LC-MS [移動相：2.6分で55%水 (0.1% FA) および55% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : $R_t = 0.678$ 分; MS理論値：195.13、MS実測値：196.2 [M+H]⁺。

【0278】

説明91

N - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 2 - クロロアセトアミド (D91)

無水 THF (300 mL) 中、3 - アミノ - 1 - (ベンジルオキシ) ブタン - 2 - オール (12.0 g、61.5 mmol) の撹拌溶液に、0 で Et_3N (9.50 g、93.8 mmol) を加えた。10分後、塩化2 - クロロアセチル (7.00 g、61.9 mmol) を0 で加え、10分間撹拌した。この反応混合物を室温にし、2時間撹拌した。LC-MSは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) で急冷し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE : EtOAc = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、標題化合物 (12.0 g、収率：72%) を無色の油状物として得た。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA)] : $R_t = 1.010$ 分; MS理論値：271.10、MS実測値：272.1 [M+H]⁺。

【0279】

説明92

シス - 6 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - オン (D92)

t-BuOH (250 mL) 中、N - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 2 - クロロアセトアミド (9.0 g、44.3 mmol) の溶液に、t-BuOK (3.70 g、44.3 mmol) を3回に分けて加えた。この反応混合物を N_2 下、室温で一晩撹拌した。LC-MSは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE : EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題化合物 (5.0 g、収率：64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.38~7.30 (m, 5H), 6.75 (m, 1H), 4.62~4.49 (m, 2H), 4.28~4.11 (m, 2H), 4.01~3.97 (m, 1H), 3.61~3.52 (m, 2H), 3.47~3.41 (m, 1H), 1.17~1.16 (m, 3H)。

10

20

30

40

50

LC - MS [移動相：2.0分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.948分；MS理論値：235.12、MS実測値：236.2 [M + H]⁺。
【0280】

説明93

シス - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 - メチルモルホリン (D93)

無水THF(80mL)中、シス - 6 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - オン(3.20g、13.2mmol)の溶液に、0 でBH₃・THF(40mL、40mmol)を滴下した。この反応混合物を室温にし、N₂下で一晩撹拌した。TLCは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水(50mL)で急冷し、CH₂Cl₂(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(400mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をMeOH(80mL)およびHCl(5mL)に溶解させ、還流下で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc：MeOH = 10：1)により精製し、標題化合物(2.4g、収率：80%)を黄色油状物として得た。

10

【0281】

説明94

シス - (3 - メチルモルホリン - 2 - イル)メタノール (D94)

MeOH(80mL)中、シス - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 3 - メチルモルホリン(2.2g、10mmol)の溶液に、HCl(5mL、5mmol)およびPd/C(200mg)を加えた。この反応混合物を室温、H₂下で一晩撹拌した。LC - MSは、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、粗生成物(1.71g)を黄色油状物として得た。

20

LC - MS [移動相：2.6分で95%水(0.1%FA)および5%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.322分；MS理論値：131.09、MS実測値：132.2 [M + H]⁺。

【0282】

説明95

(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン - 2 - イル)メタノール (D95)

30

標題化合物を、¹PrOH中、4,6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジンおよび(R) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩の溶液およびDIPEAから出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.92分；MS理論値：351.1、MS実測値：352.0 [M + H]⁺。

【0283】

説明96

(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン - 2 - イル)メタノール (D96)

40

標題化合物を、¹PrOH中、4,6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジンおよび(S) - モルホリン - 2 - イルメタノール塩酸塩の溶液およびDIPEAから出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.91分；MS理論値：351.1、MS実測値：352.0 [M + H]⁺。

【0284】

説明97

(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン - 3 - イ

50

ル)メタノール(D97)

標題化合物を、EtOH/THFおよびDIEA中、(S)-モルホリン-3-イルメタノール塩酸塩および4,6-ジヨード-2-メチルピリミジンの溶液から出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度 96%、Rt = 1.400分; MS理論値: 351.14、MS実測値: 351.9 [M+H]⁺。

【0285】

説明98(R)-(4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン-3-イル)メタノール(D98)

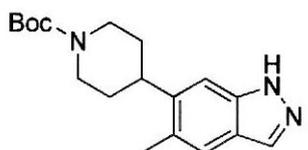
標題化合物を、70 で、DMFおよびDIEA中、(S)-モルホリン-3-イルメタノール塩酸塩および4,6-ジヨード-2-メチルピリミジンの溶液から出発し、D3に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度 98%、Rt = 0.925分; MS理論値: 351.14、MS実測値: 351.9 [M+H]⁺。

【0286】

説明994-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化12】



【0287】

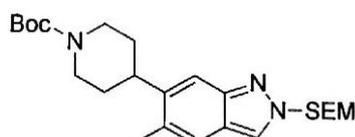
CH₂Cl₂ (80 mL)中、5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(D9、1.00g、4.64 mmol)およびEt₃N(930 mg、9.20 mmol)の攪拌溶液に、Boc₂O(1.00g、4.60 mmol)を加えた。この反応混合物は室温で3時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了していたことを示した。この混合物を濃縮乾固させ、PE:EtOAc = 3:1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た(900 mg、収率: 61%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0288】

説明1004-(5-メチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化13】



10

20

30

40

50

【0289】

THF (100 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D99、7.00 g、22.2 mmol) の溶液に、0、N₂ 下で、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミン (5.60 g、28.9 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (4.40 g、26.6 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で急冷し、濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題生成物 (7.50 g、収率 : 76.0%) を無色の油状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.33~4.29 (m, 2H), 3.64 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.91~2.85 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.90~1.87 (m, 2H), 1.75~1.62 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

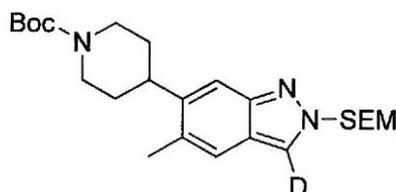
【0290】

説明 101

4-(3-重水素-5-メチル-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化14】

20



【0291】

乾燥 THF (80.0 mL) 中、4-(5-メチル-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D100、7.50 g、16.8 mmol) の溶液に、-65、N₂ 下で、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、15.8 mL、25.2 mmol) を加えた。この反応混合物を -65 ~ -40 で 5 時間攪拌し、次いで、D₂O (2 mL) で急冷し、EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製し、標題生成物 (5.40 g) を黄色油状物として得た。

30

【0292】

¹H NMR は、得られた油状物が完全に重水素化されていなかったことを示した。この残渣をもう一度、n-BuLi と反応させ、D₂O で急冷し、標題生成物 (2.5 g、収率 : 33%) を黄色油状物として得た。

40

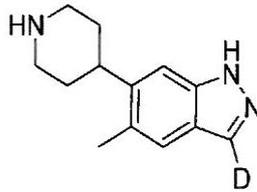
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.98 (s, 0.06H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.33~4.29 (m, 2H), 3.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.92~2.85 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.90~1.87 (m, 2H), 1.74~1.62 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0293】

説明 102

3-重水素-5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール

【化15】



【0294】

HCl (g) / MeOH (15.0 mL) 中、4 - (3 - 重水素 - 5 - メチル - 2 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D101) の混合物を 35 で 5 時間 10 攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を EtOAc (30.0 mL) で希釈し、室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、HCl 塩を含む標題生成物 (950 mg) を白色固体として得た。この固体 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール HCl 塩 (550 mg) を MeOH (50.0 mL) に溶解させ、K₂CO₃ (1.50 g) を加えた。得られた懸濁液を室温で 60 分間攪拌し、CH₂Cl₂ (300 mL) で希釈し、ブライン (50.0 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題生成物 (1.10 g) を淡黄色固体として得た。

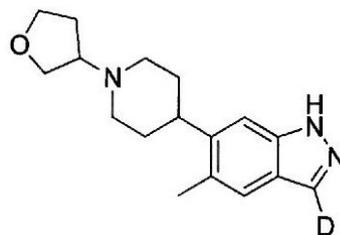
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.78 (s, 1H), 7.89 (s, 0.01H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.07 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.86 ~ 2.80 (m, 1H), 2.66 ~ 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.57 ~ 1.46 (m, 2H)。 20

【0295】

説明 103

3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール

【化16】



【0296】

CH₂Cl₂ (20.0 mL) および MeOH (20.0 mL) 中、3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (1.00 g、4.62 mmol) の溶液に、ジヒドロフラン - 3 (2H) - オン (796 mg、9.25 mmol)、酢酸 (83.0 mg、1.39 mmol) および 4 - モレキュラーシーブ (500 mg)、次いで、NaBH₃CN (581 mg、9.25 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NH₄Cl で急冷し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1) により精製し、標題生成物 (1.20 g、収率 : 91.0%) を淡黄色固体として得た。 40

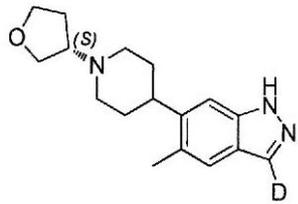
LC - MS [移動相 : 2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% TFA) へ] : Rt = 1.08 分 ; MS 理論値 : 286.2、MS 実測値 : 287.2 [M + H]⁺。

【0297】

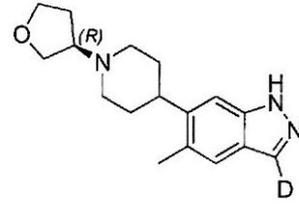
説明 104 および 105

(S) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール および (R) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール 50

【化17】



鏡像異性体 1(ピーク 1)



鏡像異性体 2(ピーク 2)

【0298】

10

化合物 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 1 0 3、1 . 0 0 g、3 . 4 9 m m o l) を S F C により精製して標題生成物を得、これはキラル H P L C システムにより既知のキラル中間体と特定された：白色固体としての (S) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (ピーク 1、D 1 0 4、4 0 0 m g、収率：4 0 %) および白色固体としての (R) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (ピーク 2、D 1 0 5、3 5 0 m g、収率：3 5 %)。

【0299】

20

ピーク 1 (D 1 0 4) : (S) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.70 (br, 1H), 7.95 (s, 0.02H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.03~3.93 (m, 2H), 3.86~3.71 (m, 2H), 3.21~3.17 (m, 1H), 3.13~3.05 (m, 1H), 2.99~2.96 (m, 1H), 2.88~2.80 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31~2.20 (m, 2H), 2.17~2.08 (m, 1H), 2.02~1.80 (m, 5H)。

キラル H P L C [方法：カラム：O J、カラムサイズ：3 × 1 0 0 m m、3 μm (D a i c e l) (U P C)。注入量：1 μl 、移動相： CO_2 / M e O H / D E A : 9 0 / 1 0 / 0 . 0 1、流速：2 . 0 m L / 分、波長：U V 2 5 4 n m、温度：3 5] : R t = 1 . 7 4 9 分、e e : 9 9 . 4 4 %

【0300】

30

ピーク 2 (D 1 0 5) : (R) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.76 (br, 1H), 7.95 (s, 0.02H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.03~3.93 (m, 2H), 3.86~3.71 (m, 2H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.13~3.06 (m, 1H), 2.99~2.96 (m, 1H), 2.88~2.80 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31~2.21 (m, 2H), 2.16~2.08 (m, 1H), 2.02~1.80 (m, 5H)。

キラル H P L C [方法：カラム：O J、カラムサイズ：3 × 1 0 0 m m、3 μm (D a i c e l) (U P C)。注入量：1 μl 、移動相：超臨界 CO_2 / M e O H / $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 9 0 / 1 0 / 0 . 0 1、流速：2 . 0 m L / 分、波長：U V 2 5 4 n m、温度：3 5] : R t = 1 . 5 0 7 分、e e : 9 7 . 8 8 %

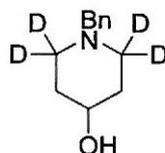
40

【0301】

説明 1 0 6

1 - ベンジルピペリジン - 2 , 2 , 6 , 6 - d 4 - 4 - オール

【化18】



【0302】

50

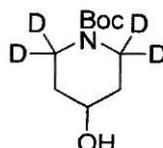
CD₂O (D₂O 中 20%) (10.7 mL) 中、BnNH₂ · TFA (9.00 g、40.7 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した後、アリルトリメチルシラン (6.90 g、61.1 mmol) を加えた。この反応混合物を N₂ 下、40 で一晩攪拌し、H₂O (10 mL) で希釈し、K₂CO₃ で pH = 10 まで塩基性化し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製し、標題生成物を淡黄色の油状物として得 (5.40 g、収率 68.0%)、これをそのまま次の工程に使用した。

【0303】

説明 107

4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化 19】



【0304】

EtOAc (100 mL) 中、1 - ベンジルピペリジン - 2, 2, 6, 6 - d₄ - 4 - オール (5.40 g、27.7 mmol) の混合物に、(Boc)₂O (7.20 g、33.2 mmol) および Pd/C (600 mg) を加えた。この反応混合物を H₂ 下、室温で一晩攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 3 / 1) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (4.30 g、収率：75.0%)。

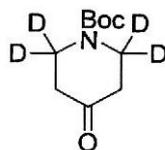
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.86 ~ 3.81 (m, 1H), 1.85 ~ 1.81 (m, 2H), 1.71 (br, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0305】

説明 108

4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化 20】



【0306】

ジクロロメタン (dichloromethane) (DCM) (300 mL) 中、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄ (6.40 g、31.2 mmol) の溶液に、デス・マーチン (19.8 g、46.8 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 4 / 1) により精製し、標題生成物をやや黄色の固体として得た (6.00 g、収率：94.0%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.43 (s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【0307】

説明 109

4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

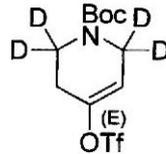
10

20

30

40

【化 2 1】



【 0 3 0 8 】

THF (8 mL) 中、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2 , 2 , 6 , 6 - d₄ (270 mg、1.33 mmol) の溶液に、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ((トリフルオロメチル) スルホニル) メタンスルホンアミド (521 mg、1.46 mmol) を加えた。この混合物を - 78 に冷却し、同じ温度で LiHMDS (1.00 M、1.60 mL) を滴下した。この反応混合物を N₂ 下、室温で一晩攪拌し、飽和 NH₄Cl で急冷し、EtOAc で 3 回抽出し、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 20 / 1) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (490 mg、粗)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.74 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【 0 3 0 9 】

説明 1 1 0

5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

20

【化 2 2】



【 0 3 1 0 】

1, 4 - ジオキサン (100 mL) 中、6 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (10.0 g、33.9 mmol) の溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (10.3 g、40.6 mmol)、KOAc (10.0 g、101.7 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (2.40 g、3.40 mmol) を加えた。この反応混合物を N₂ 下、100 で 2 時間攪拌した。TLC (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 10) は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を水 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 20 から 1 : 10 へ) により精製し、標題生成物 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (8.50 g、収率 73.3%) を白色固体として得た。LC - MS [移動相 : 2.0 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% MeCN (0.1% TFA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.79 分 ; MS 理論値 : 342.2 ; MS 実測値 : 343.2 [M + H]⁺。

30

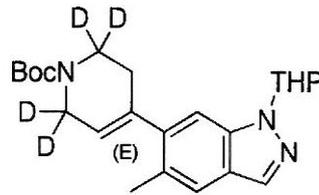
40

【 0 3 1 1 】

説明 1 1 1

4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化23】



【0312】

ジオキサソラン(10 mL) / H₂O (2 mL) 中、4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄ (D110、490 mg、1.46 mmol) の混合物に、5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (D6、500 mg、1.46 mmol)、PdCl₂ (dppf) (107 mg、0.150 mmol) および K₃PO₄ (620 mg、2.92 mmol) を加えた。この反応混合物を N₂ 下、85 °C で一晩攪拌し、次いで、濾過し、濾液を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機溶液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (PE / EtOAc = 6 / 1) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (183 mg、収率: 34%)。

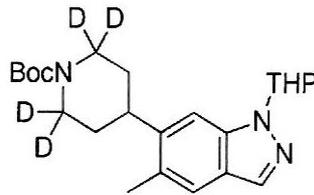
LC - MS [移動相: 2分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.40分; MS理論値: 401.2、MS実測値: 402.5 [M+H]⁺。

【0313】

説明112

4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化24】



【0314】

MeOH (10 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄ (D111、183 mg、0.456 mmol) の混合物に、Pd/C (20 mg) を加えた。この混合物を N₂ 下、室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、標題生成物を白色固体として得 (180 mg、収率: 98.0%)、これをそのまま次の工程に使用した。

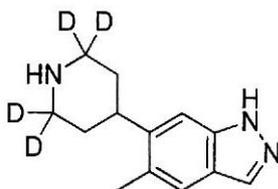
LC - MS [移動相: 2分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.37分; MS理論値: 403.2、MS実測値: 404.5 [M+H]⁺。

【0315】

説明113

5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル - 2, 2, 6, 6 - d₄) - 1H - インダゾール

【化25】



【0316】

DCM (4.00 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄ (D112、180 mg、0.450 mmol) の溶液に、室温で TFA (2.00 mL) を滴下した。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、濃縮し、MeOH (15 mL) に溶解させ、K₂CO₃ で pH = 8 まで塩基性化し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM / MeOH = 8 / 1) により精製し、標題生成物を淡黄色固体として得た (100 mg、収率：97.0%)。

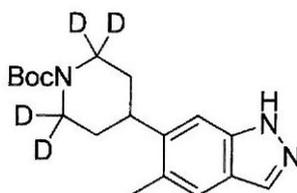
LC - MS [移動相：2 分で、90% 水 (0.1% FA) および 10% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]：R_t = 0.70 分；MS 理論値：219.1、MS 実測値：220.4 [M + H]⁺。

【0317】

説明 114

4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化26】



【0318】

MeOH (20 mL) 中、5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル - 2, 2, 6, 6 - d₄) - 1 H - インダゾール (D113、160 mg、0.73 mmol) の混合物に、H₂O (5 mL) 中、NaOH (58.4 mg、1.46 mmol) の溶液を加えた。次に、(Boc)₂O (318 mg、1.46 mmol) を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 3 / 1) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (140 mg、収率：62.0%)。

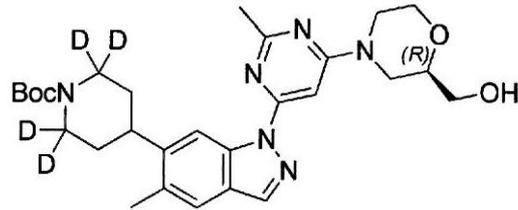
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.97 ~ 2.91 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.83 ~ 1.79 (m, 2H), 1.64 ~ 1.58 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

【0319】

説明 115

(R) - 4 - (1 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - 2, 2, 6, 6 - d₄

【化27】



【0320】

トルエン(10 mL)中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-2,2,6,6-d₄(D114、140 mg、0.440 mmol)、(R)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D12、161 mg、0.480 mmol)、DMEDA(58.0 mg、0.660 mmol)、CuI(100 mg、0.520 mmol)およびK₃PO₄(140 mg、0.660 mmol)の混合物をN₂下、90で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲル(silico gel)クロマトグラフィーカラム(PE/EtOAc=2:1)により精製し、標題生成物を淡黄色固体として得た(132 mg、収率:57.0%)。

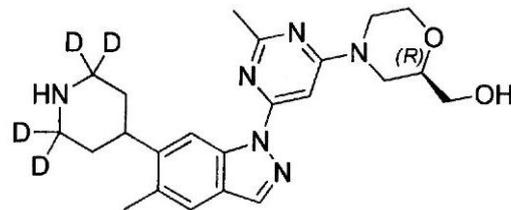
LC-MS [移動相:2分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=1.78分;MS理論値:526.3、MS実測値:527.5[M+H]⁺。

【0321】

説明116

(R)-(4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-2,2,6,6-tetrahydro-1H-indazole-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine-3-yl)methanol

【化28】



【0322】

DCM(3.00 mL)中、(R)-4-(1-(6-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリン)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-2,2,6,6-d₄(D115、132 mg、0.250 mmol)の溶液に、室温でTFA(1.00 mL)を滴下した。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、濃縮し、MeOHに溶解させ、K₂CO₃でpH約8に塩基性化し、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(Waters 2767、Inertsil ODS-3 20x250 mm、10 μM、移動相:MeCN/H₂O(10 mM NH₄HCO₃)、19:81から95:5へ、流速:20 mL/分、254 nm)により精製し、標題生成物を白色固体として得た(65 mg、収率:57%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.78(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.50(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.33~4.27(m, 2H), 4.07~4.04(m, 1H), 3.80~3.66(m, 4H), 3.15~3.08(m, 1H), 2.98~2.92(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.04(br, 1H), 1.84~1.78(m, 3H)。

LC-MS [移動相:2分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]:Rt=1.78分;MS理論値:526.3、MS実測値:527.5[M+H]⁺。

F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 1 . 1 1 分 ; M S 理論値 : 4 2 6 . 2 、 M S 実測値 : 4 2 7 . 5 [M + H] ⁺ 。

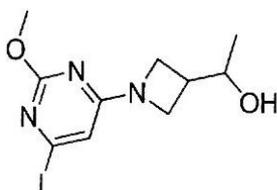
【 0 3 2 3 】

説明 1 1 7

1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル)

エタノール

【 化 2 9 】



10

【 0 3 2 4 】

E t O H / T H F (1 0 m L / 1 0 m L) 中、 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (1 . 7 0 g 、 8 . 0 0 m m o l) 、 4 , 6 - ジヨード - 2 - メトキシピリミジン (2 . 8 8 g 、 8 . 0 0 m m o l) および D I P E A (2 . 0 6 g 、 1 6 . 0 m m o l) の混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 5 : 1) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (1 . 0 0 g 、 収率 3 8 . 0 %) 。

20

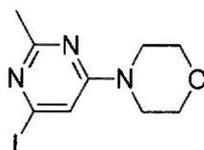
L C - M S [移動相 : 2 分 で 8 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 2 0 % M e C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 1 . 2 5 分 ; M S 理論値 : 3 3 5 、 M S 実測値 : 3 3 6 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 2 5 】

説明 1 1 8

4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン

【 化 3 0 】



30

【 0 3 2 6 】

i - P r O H (2 0 m L) および T H F (5 m L) 中、 4 , 6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (1 . 0 0 g 、 2 . 9 0 m o l) 、 モルホリン (8 7 0 m g 、 1 0 . 0 m m o l) および E t ₃ N (1 . 0 0 m L) の混合物を 4 0 ° で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 5 : 1) により精製し、標題生成物を灰白色固体として得た (7 2 0 m g 、 収率 8 2 %) 。

40

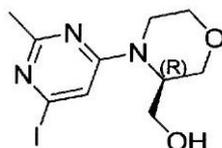
L C - M S [移動相 : 2 . 0 分 で 7 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 3 0 % M e C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 0 . 4 5 分 ; M S 理論値 : 3 0 5 、 M S 実測値 : 3 0 6 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 2 7 】

説明 1 1 9

(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル)
メタノール

【化31】



【0328】

ⁱ PrOH (10.0 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (471 mg、1.30 mmol) および (R)-モルホリン-3-イルメタノール塩酸塩 (200 mg、1.30 mmol) の溶液に、室温で DIPEA (504 mg、3.90 mmol) を加えた。この反応混合物を 70 で 48 時間攪拌し、次いで、濃縮乾固させた。残渣を PE : EtOAc (2 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題生成物を白色固体として得 (280 mg、収率 : 64%)、これをそのまま次の工程に使用した。

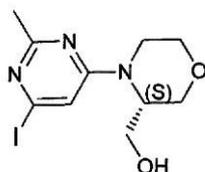
10

【0329】

説明 120

(S)-4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-3-イルメタノール

【化32】



20

【0330】

THF / EtOH = 1 / 1 (30.0 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (400 mg、1.20 mmol) および (S)-モルホリン-3-イルメタノール塩酸塩 (184 mg、1.20 mmol) の溶液に、室温で DIEA (465 mg、3.60 mmol) を加えた。この反応混合物を 70 で 24 時間攪拌し、次いで、濃縮乾固させた。残渣を PE : EtOAc = 1 : 1 で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題生成物を白色固体として得た (230 mg、収率 : 59%)。

30

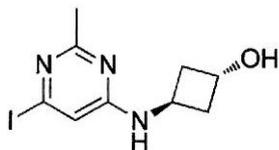
LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.80 分 ; MS 理論値 : 335.0、MS 実測値 : 336.0 [M + H]⁺。

【0331】

説明 121

トランス-3-((6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール

【化33】



40

【0332】

DMF (20 mL) 中、トランス-3-アミノシクロブタノール塩酸塩 (328 mg、2.67 mmol)、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (923 mg、2.67 mmol) および K₂CO₃ (1.10 g、8.01 mmol) の混合物を 35 で 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (

50

DCMからDCM/MeOH = 20/1)により精製し、標題生成物(690mg、85.0%)を黄色油状物として得た。

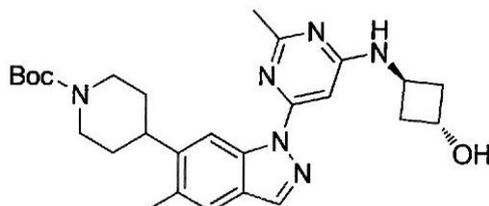
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.53 (s, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H)。

【0333】

説明122

4 - (1 - (6 - ((トランス - 3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 - H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化34】



10

【0334】

トルエン(4mL)中、4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(206mg、0.655mmol)、トランス - 3 - ((6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブタノール(200mg、0.655mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン(93.0mg、0.655mmol)、CuI(62.0mg、0.327mmol)および K_3PO_4 (278mg、1.31mmol)の混合物を100で2時間拌し、次いで、EtOAc(60mL)で希釈し、水(20mL)、水酸化アンモニウム(2.00mL)およびブライン(20.0mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCMからDCM/MeOH = 30/1へ)により精製し、標題生成物(150mg、46%)を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 3H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 5H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

30

【0335】

説明123

トランス - 3 - ((2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 - H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブタノール

【化35】



40

【0336】

DCM(4mL)中、4 - (1 - (6 - ((トランス - 3 - ヒドロキシシクロブチル) アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(150mg、0.305mmol

50

の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、DCM (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH > 7 に調整した。分離した水層を DCM / MeOH = 10 / 1 (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物 (120 mg、100%) を黄色固体として得た。

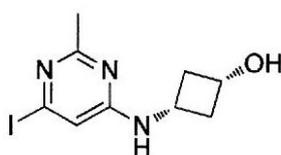
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H)。

【0337】

説明124

シス-3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール

【化36】



【0338】

DMSO (10.0 mL) 中、シス-3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール (215 mg、1.73 mmol)、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (500 mg、1.44 mmol) および TEA (436 mg、4.32 mmol) の混合物を 60 °C で5時間攪拌し、次いで、H₂O (30.0 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) により精製し、DMSO を含有する標題生成物 (569 mg、100%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.58 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.69-3.49 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H)。

【0339】

説明125

4-(1-(6-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化37】



【0340】

トルエン (3.00 mL) 中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D99、227 mg、0.720 mmol)、シス-3-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール (220 mg、0.720 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (102 mg、0.720 mmol)、CuI (68.0 mg、0.360 mmol) および K₃PO₄ (305 mg、1.44 mmol) の混合物を 100 °C で3

10

20

30

40

50

時間攪拌し、次いで、EtOAc (60 mL) で希釈し、NH₃H₂O (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題生成物 (277 mg、78.0%) を黄色油状物として得た。

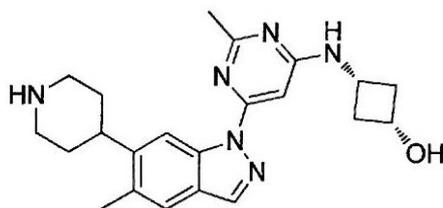
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; DiKwa Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) 10 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL / 分]: Rt = 2.426分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 [M + H]⁺。

【0341】

説明126

シス-3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール

【化38】



【0342】

DCM (4 mL) 中、4-(1-(6-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (277 mg、0.560 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃ でpH = 9 ~ 10に調整し、H₂O (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物 (209 mg、95%) を黄色油状物として得た。

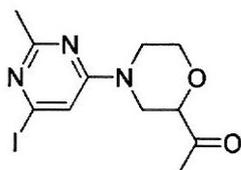
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 7H), 1.98-1.85 (m, 3H)。

【0343】

説明127

1-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)エタノン

【化39】



【0344】

THF/EtOH = 1/1 (30 mL/30 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (2.1 g、6.0 mmol) および2-アセチルモルホリン-4-イウムクロリド (1.0 g、6.0 mmol) の溶液に、室温でDIEA (3.10 g、24.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、濃縮乾固させた。残渣をPE:EtOAc = 10:1で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題生成物を白色固体として得た (1.50 g、収率: 71.0%)。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水 (0.1% FA) および50% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: R

10

20

30

40

50

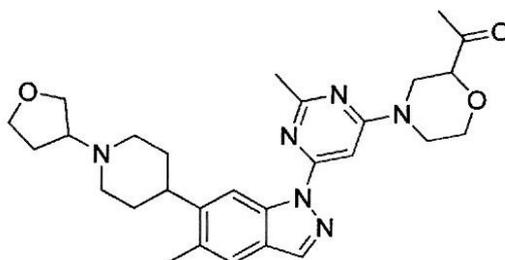
$t = 1.04$ 分 ; MS 理論値 : 347.0、MS 実測値 : 348.0 [M + H]⁺。

【0345】

説明 128

1 - (4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノン

【化40】



10

【0346】

トルエン (50.0 mL) 中、1 - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノン (1.20 g、3.50 mmol) および 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (1.00 g、3.50 mmol) の攪拌溶液に、CuI (1.00 g、5.30 mmol)、K₃PO₄ · 3H₂O (1.90 g、7.00 mmol) および N, N' - ジメチルエチレンジアミン (617 mg、7.00 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 で 5 時間攪拌し、濃縮した。残渣を PE : EtOAc (1 : 2) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題生成物を淡黄色固体として得た (570 mg、収率 : 32.0%)。

20

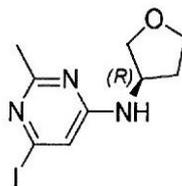
LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% TA) へ] : R_t = 0.83 分 ; MS 理論値 : 504.6、MS 実測値 : 505.3 [M + H]⁺。

【0347】

説明 129

(R) - 6 - ヨード - 2 - メチル - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

【化41】



30

【0348】

DMSO (15.0 mL) 中、4,6 - ジヨード - 2 - メチルピリミジン (1.99 g、5.75 mmol) および (R) - テトラヒドロフラン - 3 - アミン (500 mg、1.44 mmol) の溶液に、TEA (1.74 g、17.3 mmol) を加えた。この反応混合物を 60 で一晩攪拌し、H₂O (60 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製し、標題生成物を黄色固体として得た (1.35 g、77.0%)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.64 (s, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.42-3.33 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.83-3.68 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H)。

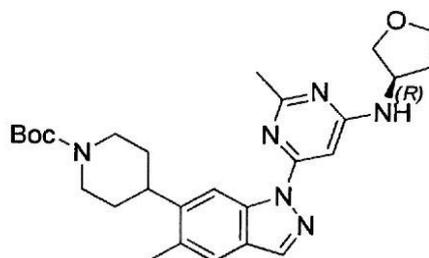
50

【0349】

説明130

4 - (5 - メチル - 1 - (2 - メチル - 6 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ)
ピリミジン - 4 イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸
(R) - tert - ブチル

【化42】



10

【0350】

トルエン (3 . 0 0 m L) 中、 4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 0 0 m g 、 0 . 6 3 0 m m o l) 、 (R)
) - 6 - ヨード - 2 - メチル - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 -
 アミン (2 1 0 m g 、 0 . 6 9 0 m m o l) 、 Cu I (6 0 . 0 m g 、 0 . 3 2 0 m m o
 l) 、 K₃PO₄ (2 6 7 m g 、 1 . 2 6 m m o l) および N , N ' - ジメチルシクロヘ
 キサン - 1 , 2 - ジアミン (8 9 . 0 m g 、 0 . 6 3 0 m m o l) の混合物を N₂ 下、 1
 0 0 で 3 時間 攪拌 し、 EtOAc (5 0 . 0 m L) で 希釈 し、 NH₃ · H₂O (3 0 m
 L × 3) で 洗浄 し、 合わせた 有機層 を Na₂SO₄ で 乾燥 させ、 濾過 し、 濃縮 し、 残
 渣 を シリカゲルクロマトグラフィークラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により
 精製 し、 標題生成物 (2 9 5 m g 、 9 5 %) を 白色 固体 として 得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.77 (s, 1H)
) , 5.14-5.13 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 3H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 1H), 3
 .77-3.73 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1
 .96-1.87 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

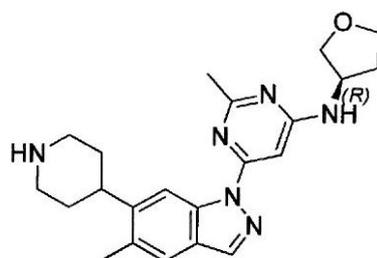
30

【0351】

説明131

(R) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダ
ゾール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

【化43】



40

【0352】

DCM (4 . 0 0 m L) 中、 4 - (5 - メチル - 1 - (2 - メチル - 6 - ((テトラヒ
 ドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イ
 ル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (D 1 3 2 、 2 9 5 m g 、 0
 . 6 0 0 m m o l) の溶液に、 TFA (1 . 0 0 m L) を 加えた。この混合物を室温で 1
 時間 攪拌 し、 飽和 NaHCO₃ で pH > 7 に 調整 し、 H₂O (5 0 m L) で 希釈 し、 Et
 OAc (3 0 m L × 3) で 抽出 し、 合わせた 有機層 を Na₂SO₄ で 乾燥 させ、 濾過 し
 、 濃縮 し、 標題生成物 (2 3 5 m g 、 1 0 0 %) を 白色 固体 として 得た。

50

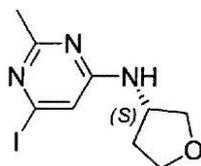
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.03-3.86 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 7H).

【0353】

説明132

(S)-6-ヨード-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【化44】



10

【0354】

標題生成物を、DMSO中、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジンおよびTEAの溶液から出発し、D129に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 x 30 mm 5 μm ; Di k w a D i a m o n s i l p l u s ; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% $\text{NH}_4\text{Ac} + 5\% \text{MeCN}$); 4分勾配 (B%) - 5-95-POS; 流速 1.5 mL / 分、停止時間 4分]: Rt = 1.801分]: MS理論値: 305、MS実測値: 306 [M + H]⁺。

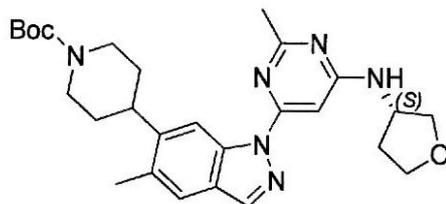
20

【0355】

説明133

4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

【化45】



30

【0356】

標題生成物を、トルエン中、4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D99)、(S)-6-ヨード-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (D132)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、CuIおよび K_3PO_4 の混合物から出発し、D130に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

40

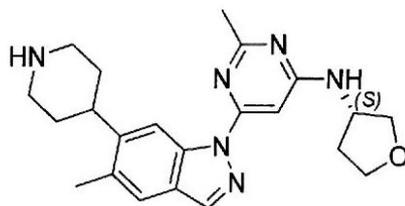
$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).

【0357】

説明134

(S)-2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【化46】



【0358】

標題生成物を、DCM中、4-(5-メチル-1-(2-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D135)の溶液から出発し、D133に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

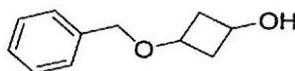
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 x 30 mm 5 μm; Diakva Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、(水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) - 10-95-POS; 流速 1.5 mL/分、停止時間 4分s]: Rt = 1.644分; MS理論値: 392、MS実測値: 393 [M+H]⁺。

【0359】

説明135

3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール

【化47】



【0360】

MeOH (30.0 mL) 中、3-(ベンジルオキシ)シクロブタノン (5.00 g、28.4 mmol) の混合物に、NaBH₄ (3.20 g、85.1 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NH₄Cl (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物 (4.98 g、98.0%) を黄色油状物として得た。

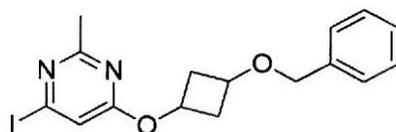
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.28 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H)。

【0361】

説明136

4-(3-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ)-6-ヨード-2-メチルピリミジン

【化48】



【0362】

THF (16.0 mL) 中、3-(ベンジルオキシ)シクロブタノール (2.00 g、11.0 mmol) の溶液に、NaH (560 mg、14.0 mmol、鉱油中60.0%) を加えた。0 で1時間後、4,6-ジヨード-2-メトキシピリミジン (3.20 g、9.30 mmol) を加えた。この反応混合物を徐々に室温にし、3時間攪拌し、次いで、10滴の飽和 NH₄Cl で急冷し、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 5/1) により精製し、標題生成物 (2.70 g、72.0%) を色の油状物として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.28 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.

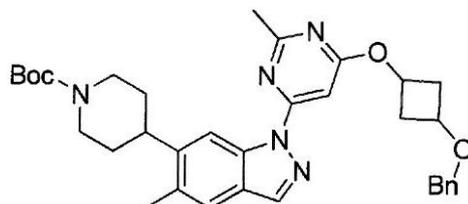
44 (s, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 2H)。

【0363】

説明137

4 - (1 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化49】



10

【0364】

トルエン (4 . 0 0 m L) 中、4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 9 9 、 9 4 5 m g 、 3 . 0 0 m m o l)、4 - (3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - 6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン (D 1 3 6 、 1 . 3 0 g 、 3 . 3 0 m m o l)、N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (4 2 6 m g 、 3 . 0 0 m m o l)、CuI (2 8 5 m g 、 1 . 5 0 m m o l) および K₃PO₄ (1 . 3 0 g 、 6 . 0 0 m m o l) の混合物を 1 0 0 で 2 時間 攪拌し、EtOAc (5 0 m L) で希釈し、NH₃ · H₂O (3 0 × 3 m L) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) により精製し、標題生成物 (1 . 5 5 g 、 8 8 . 0 %) を無色の油状物として得た。

20

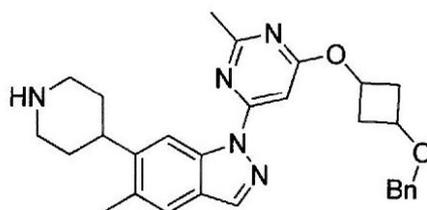
¹HNMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 5 (m , 5 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 4 . 9 2 - 4 . 8 7 (m , 1 H) , 4 . 4 7 (s , 3 H) , 4 . 3 3 (b r s , 2 H) , 3 . 8 6 - 3 . 8 3 (m , 1 H) , 3 . 0 1 - 2 . 8 3 (m , 6 H) , 2 . 6 7 (s , 3 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 2 2 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 8 6 (m , 2 H) , 1 . 5 1 (s , 9 H) 。

【0365】

説明138

1 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール

【化50】



40

【0366】

D C M (6 . 0 0 m L) 中、4 - (1 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D 1 3 7 、 1 . 5 5 g 、 2 . 7 0 m m o l) の溶液に、TFA (4 . 0 0 m L) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ で pH > 7 に調整し、H₂O (5 0 m L) で希釈し、EtOAc (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物 (1 . 2 8 g 、 1 0 0 %) を無色の油状物として得た。

L C M S [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 3 0 m m 5 μ m ; D i k w a D

50

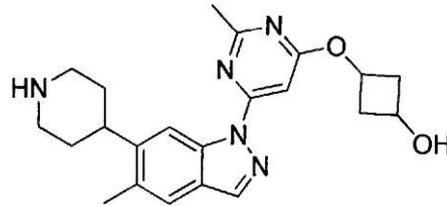
iamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 2.5分勾配 (B%) 70-95-POS; 流速: 1.5 ml/分]; Rt = 1.59分; MS理論値: 483、MS実測値: 484 [M+H]⁺。

【0367】

説明139

3 - ((2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) シクロブタノール

【化51】



10

【0368】

MeOH (50.0 mL) 中、1 - (6 - (3 - (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (1.28 g、2.60 mmol) および Pd (OH)₂ (256 mg、20.0 % W) の混合物を 50 、 50 Psi 下で 4 日間水素化し、次いで、濾過し、濃縮し、標題生成物 (1.00 g、96.0 %) を白色固体として得た。

20

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) 05-95-POS; 流速: 1.5 ml/分]; Rt = 1.671分; MS理論値: 393、MS実測値: 394 [M+H]⁺。

【0369】

説明140

4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール

【化52】



30

【0370】

DMF (15.0 mL) 中、5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (1.20 g、4.01 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (3.90 g、12.0 mmol) および 3,6 - ジオキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン (1.38 g、16.0 mmol) を加えた。この反応混合物を 80 で 18 時間攪拌し、冷却し、水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (40.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 1 / 100 ~ 1 / 10) により精製し、標題生成物を黄色固体として得た (660 mg、収率 43.0 %)。

40

LC-MS [移動相: 2.0分まで60%水 (0.1% FA) および40% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]; Rt = 0.52分; MS理論値: 385.24、MS実測値: 386.4 [M+H]⁺。

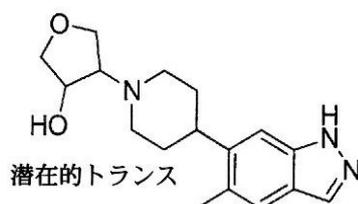
【0371】

説明141

50

4 - (4 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール

【化53】



10

【0372】

CH₂Cl₂ (10.0 mL) 中、4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (D140、400 mg、1.04 mmol) の溶液に、TFA (2.00 mL) を滴下した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、EtOAc (20.0 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20.0 mL × 2) およびブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) により精製し、標題生成物 (250 mg、収率 : 80.0%) を淡黄色固体として得た。

LC - MS [移動相 : 9.0 分で 70% 水 (0.1% F A) および 30% MeCN (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% MeCN (0.1% F A) へ] : R_t = 3.48 分 ; MS 理論値 : 301.2、MS 実測値 : 302.2 [M + H]⁺。

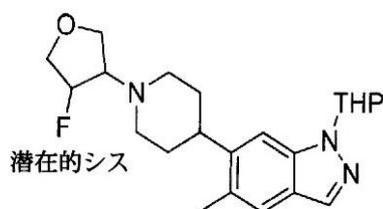
20

【0373】

説明 142

6 - (1 - (4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール :

【化54】



30

【0374】

DCM (15.0 mL) 中、4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (600 mg、1.57 mmol) の溶液に、-70 で DAST (756 mg、4.70 mmol) を加えた。この反応混合物を 10、次いで、30 に 1 時間温め、飽和 NaHCO₃ (50 mL) に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 1 / 100 ~ 1 / 30) により精製し、標題生成物 (350 mg、収率 58%) を得た。

LC - MS [移動相 : 2.0 分で 40% 水 (0.1% F A) および 60% MeCN (0.1% F A) から 5% 水 (0.1% F A) および 95% MeCN (0.1% F A) へ] : R_t = 0.25 分 ; MS 理論値 : 387.23、MS 実測値 : 388.4 [M + H]⁺。

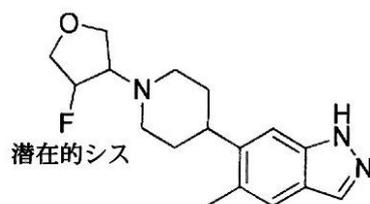
40

【0375】

説明 143

6 - (1 - (4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール

【化55】



【0376】

DCM (6.00 mL) 中、6 - (1 - (4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (D142、350 mg、0.900 mmol) の溶液に、TFA (3.00 mL) を加えた。この反応混合物を 5 ~ 10 で 18 時間攪拌し、濃縮し、DCM (10 mL) に再溶解させ、飽和 NaHCO₃ (30 mL) で処理し、DCM (15 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物 (280 mg) を黄色固体として得、これをそれ以上精製せずに次の工程に使用した。

10

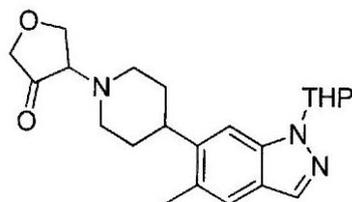
【0377】

説明 144

4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン

20

【化56】



【0378】

CH₂Cl₂ (30.0 mL) 中、DMSO (1.50 g、19.5 mmol) の溶液に、N₂ 下、-65 で、CH₂Cl₂ (5.00 mL) 中、塩化オキサリル (1.20 g、9.34 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を -65 ~ -60 で 20 分間攪拌した後、CH₂Cl₂ (5.00 mL) 中、4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (D140、3.00 g、7.78 mmol) の溶液を滴下した。-60 ~ -55 で 20 分後、Et₃N (3.90 g、38.9 mmol) を滴下した。この反応混合物を -55 で 20 分間攪拌し、次いで、水で急冷し、CH₂Cl₂ (60 mL) で希釈し、ブライン (2 x 60 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ MeOH = 80 : 1) により精製し、標題生成物 (2.09 g、収率：67.0%) を淡黄色固体として得た。

30

40

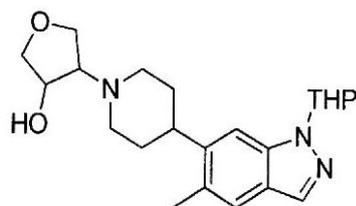
LC - MS [移動相：2.0 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.96 分 ; MS 理論値 : 383.2、MS 実測値 : 384.4 [M + H]⁺。

【0379】

説明 145

4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) テトラ - ヒドロフラン - 3 - オール

【化57】



【0380】

MeOH (20.0 mL) 中、4 - (4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (D144、2.00 g、5.22 mmol) の溶液に、NaBH₄ (592 mg、15.7 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で60分間攪拌し、次いで、1 N HCl 水溶液で急冷し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) により精製し、標題生成物 (1.60 g、収率 : 80.0%) を白色固体として得た。

10

LC - MS [移動相 : 2.0 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.68 分 ; MS 理論値 : 385.2、MS 実測値 : 386.5 [M + H]⁺。

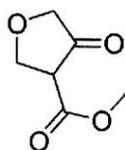
20

【0381】

説明 146

4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル

【化58】



【0382】

DMF (5.00 mL) 中、NaH (3.30 g、85.5 mmol) の懸濁液に、0 で 2 - ヒドロキシ酢酸メチル (7.50 g、85.5 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 で 30 分攪拌し、アクリル酸メチル (8.30 mL、93.0 mmol) を 0 で滴下した。この反応混合物を室温にし、一晚攪拌し、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (400 mL x 3) およびブライン (400 mL) で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (2.20 g、収率 18.0%)。

30

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.78 分 ; MS 理論値 : 144.04、MS 実測値 : 145.4 [M + H]⁺。

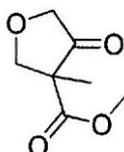
40

【0383】

説明 147

3 - メチル - 4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル

【化59】



50

【0384】

DMF (20.0 mL) 中、4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル (1.90 g、13.2 mmol) の溶液に、NaH (633 mg、15.8 mmol) を 0 で 2 回に分けて加えた。30 分後、0 で MeI (1.67 mL、26.4 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温にし、一晚攪拌し、飽和 NH₄Cl で急冷し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 mL × 3) およびブライン (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 15 : 1) により精製し、標題生成物を無色の油状物として得た (750 mg、収率 36.1%)。

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 60% 水 (0.1% FA) および 40% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.97 分 ; MS 理論値 : 158.06、MS 実測値 : 159.3 [M + H]⁺。

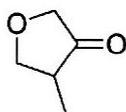
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.62 ~ 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.16 ~ 4.12 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.04 ~ 3.99 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.97 ~ 3.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

【0385】

説明 148

4 - メチルジヒドロフラン - 3 (2H) - オン

【化 60】



【0386】

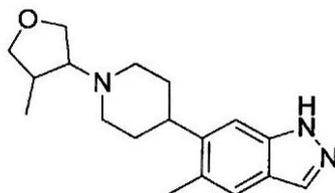
10% H₂SO₄ (5.00 mL) 中、3 - メチル - 4 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル (200 mg、1.26 mmol) の混合物を 100 で 1 時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、粗生成物 (150 mg) を得た。

【0387】

説明 149

5 - メチル - 6 - (1 - (4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール

【化 61】



【0388】

CH₂Cl₂ (20.0 mL) および MeOH (5.00 mL) 中、4 - メチルジヒドロフラン - 3 (2H) - オン (150 mg、1.50 mmol) および 5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (D9、322 mg、1.50 mmol) の溶液に、AcOH (54.0 mg、0.900 mmol) および NaBH₃CN (235 mg、3.80 mmol) を加えた。この反応混合物を 45 で一晚攪拌し、水 (20.0 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (20.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 5) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (45.0 mg、収率 10.0%)。

10

20

30

40

50

LC-MS [移動相：2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.65分；MS理論値：299.20、MS実測値：300.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.11 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.00~3.94 (m, 2H), 3.74~3.68 (m, 2H), 3.13~3.10 (m, 1H), 2.86~2.77 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36~2.32 (m, 1H), 2.21~2.17 (m, 1H), 2.10~2.07 (m, 1H), 1.86~1.81 (m, 4H), 1.07~1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

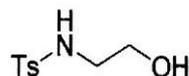
【0389】

説明150

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【化62】

10



【0390】

DCM(250 mL)中、2-アミノエタノール(3.52 g、57.6 mmol)およびTEA(13.2 g、131 mmol)の溶液に、0 で、DCM(50 mL)中、TsCl(10.0 g、52.4 mmol)を滴下した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O(200 mL)で希釈した。有機層を1N HCl(150 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題生成物(10.0 g、89.0%)を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.90 (s, 1H)。

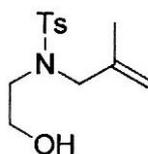
【0391】

説明151

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド

【化63】

30



【0392】

アセトン(100 mL)中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(9.00 g、41.9 mmol)、3-ブロモ-2-メチルプロパ-1-エン(6.78 g、50.2 mmol)およびK₂CO₃(11.6 g、83.7 mmol)の混合物を一晩還流させ、H₂O(150 mL)で希釈し、EtOAc(100 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題生成物(10.7 g、95%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H)。

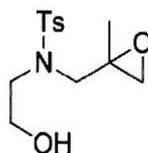
【0393】

説明152

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-(2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化64】



【0394】

0 で、DCM (150 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド (10.5 g、39.0 mmol) の溶液に、m-CPPA (10.1 g、58.6 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、飽和 Na₂SO₃ (100 mL) で急冷し、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na₂CO₃ (50 mL × 2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題生成物 (11.1 g、100%) を黄色油状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

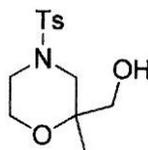
【0395】

説明 153

(2-メチル-4-トシルモルホリン-2-イル)メタノール

20

【化65】



【0396】

0 で、DCM (100 mL) 中、N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (11.1 g、38.9 mmol) の溶液に、BF₃ · Et₂O (6.63 g、46.7 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温にし、2 時間攪拌し、次いで、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、標題生成物 (11.1 g、100%) を黄色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

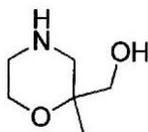
【0397】

説明 154

(2-メチルモルホリン-2-イル)メタノール

40

【化66】



【0398】

MeOH (100 mL) 中、(2-メチル-4-トシルモルホリン-2-イル)メタノール (D153、2.00 g、7.02 mmol) および Mg 粉末 (3.37 g、140 mmol) の混合物を 3 時間、音波処理し、次いで、濾過し、MeOH (20 mL × 2) で洗浄した。濾液を濃縮して標題生成物 (粗、8.00 g) を白色固体として得、これ

50

をそのまま次の工程で使用した。

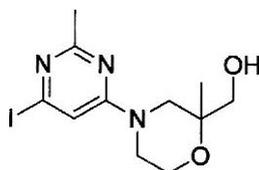
LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) 05 - 95 - POS; 流速: 1.5 ml / 分]; Rt = 0.603分; MS理論値: 131、MS実測値: 132 [M + H]⁺。

【0399】

説明155

(4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルモルホリン - 2 - イル)メタノール

【化67】



10

【0400】

DMSO (20.0 mL) 中、4,6-ジヨード-2-メチルピリミジン (1.54 g、6.32 mmol)、(2-メチルモルホリン-2-イル)メタノール (D154、8.00 g、crude) および TEA (2.13 g、21.1 mmol) の混合物を 60 で 4 時間攪拌し、H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 から 2 / 1 へ) により精製し、標題生成物 (1.00 g、二工程で収率 45.0%) を黄色油状物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.78 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

【0401】

説明156

4 - (1 - (6 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルモルホリノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化68】



40

【0402】

トルエン (10 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (D99、904 mg、2.87 mmol)、(4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルモルホリン - 2 - イル)メタノール (D155、1.00 g、2.87 mmol)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (80.0 mg、0.570 mmol)、CuI (55.0 mg、0.290 mmol) および K₃PO₄ (1.21 g、5.73 mmol) の混合物を 100 で 4 時間攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、NH₃ · H₂O (30 mL × 2) およびブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、標題生成物 (1.10 g、71.0%) を黄色油状物として得た。

50

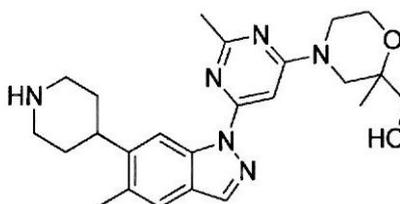
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.89-1.64 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

【0403】

説明157

(2-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール

【化69】



10

【0404】

DCM (8.00 mL) 中、4-(1-(6-(2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルモルホリン)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (D156、1.10 g、1.87 mmol) の溶液に、0 で TFA (4.00 mL) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和 Na_2CO_3 (30.0 mL) に注ぎ、DCM (50.0 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 15/1) により精製し、標題生成物 (700 mg、86.0%) を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)。

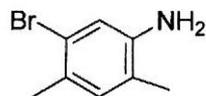
30

【0405】

説明158

5-プロモ-2,4-ジメチルアニリン

【化70】



【0406】

激しく攪拌した、THF (4 L) 中、1-プロモ-2,4-ジメチル-5-ニトロベンゼン (540 g、2.35 mol) の溶液に、Feh粉末 (1600 g、17.9 mol) および濃 HCl (500 mL) を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、 K_2CO_3 で急冷し、濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。有機溶液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、標題生成物 (粗、457 g、収率: 97.3%) を淡黄色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

【0407】

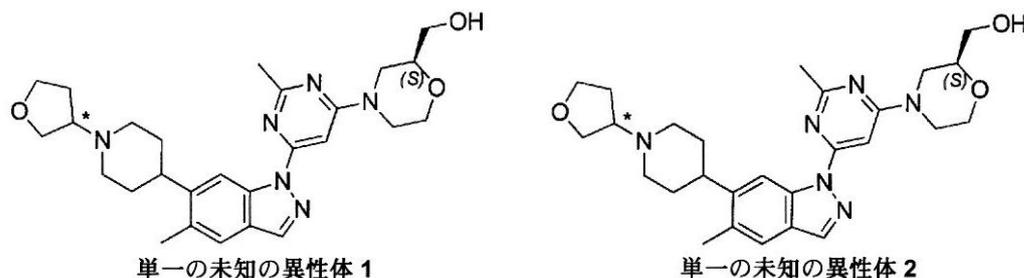
実施例1および2

((2S)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-

50

イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E 1 および単一の未知の異性体 2、E 2)

【化 7 1】



10

【0408】

乾燥トルエン (4 mL) 中、5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (150 mg、0.526 mmol)、(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (178 mg、0.531 mmol)、CuI (101 mg、0.53 mmol) および K_3PO_4 (225 mg、1.06 mmol) の混合物に、N, N' - ジメチルエチレンジアミン (93 mg、1.06 mmol) を加えた。この懸濁液を Ar で脱気し、95 で 4 時間還流した。TLC は、反応が完了していたことを示した。冷却した反応混合物を濾過し、濾過ケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出剤 : PE : EtOAc = 1 : 1、次いで、 CH_2Cl_2 : MeOH = 50 : 1 から 25 : 1 へ) により精製し、所望の混合物を黄色固体として得た (144 mg、収率 : 55%)。

20

LC - MS [移動相 : 12.0 分で 95% 水 (0.1% FA) および 5% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 5.74 分 ; MS 理論値 : 492.28 ; MS 実測値 : 493.7 [M + H]⁺。

【0409】

ラセミ ((2S) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノールのキラル分取 HPLC (方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO_2 : EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液) によるキラル分割により、標題生成物 (単一の未知の異性体 1) を黄色固体として (71.19 mg、収率 : 49%) および別の異性体 (単一の未知の異性体 2) を黄色固体として (74.34 mg、収率 : 51%) 得た。

30

【0410】

単一の未知の異性体 1

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.22-2.82 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 5H)。

40

LC - MS [移動相 : 12 分で 90% 水 (0.1% FA) および 10% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : 純度 98% ; Rt = 5.40 分 ; MS 理論値 : 492.28、MS 実測値 : 493.8 [M + H]⁺。

【0411】

単一の未知の異性体 2

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.84-3.68 (m,

50

6H), 3.22-2.82 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 5H)。

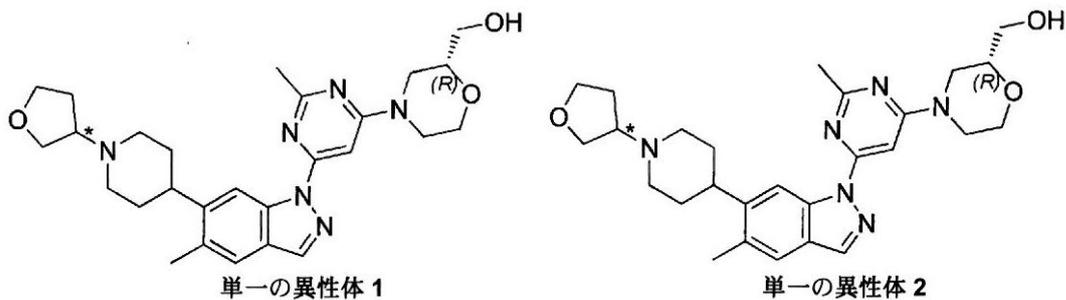
LC-MS [移動相: 12分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 5.40分; MS理論値: 492.28、MS実測値: 493.9 [M+H]⁺。

【0412】

実施例3および4

((2R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E3 および単一の未知の異性体 2、E4)

【化72】



【0413】

乾燥トルエン(4mL)中、5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(150mg、0.526mmol)、(R)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(178mg、0.530mmol)、CuI(101mg、0.530mmol)およびK₃PO₄(225mg、1.06mmol)の混合物に、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(93.0mg、1.06mmol)を得た。この懸濁液をArで脱気し、95℃で3.5時間還流した。冷却した反応混合物を濾過し、濾過ケーキをCH₂Cl₂で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:1、次いで、CH₂Cl₂:MeOH=50:1から25:1へ)により精製し、混合物を黄色固体として得、これはキラル混合物(134mg、収率:51%)であった。

LC-MS [移動相: 12.0分で95%水(0.1%FA)および5%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 5.76分; MS理論値: 492.28; MS実測値: 493.8 [M+H]⁺。

【0414】

この混合物(134mg)をHPLC(方法:カラム:AD-H;カラムサイズ:0.46cm I.D. x 15cm L;注入量:2μl;移動相:HEP:EtOH(0.1%DEA)=60:40;流速:0.5ml;波長:UV254nm;温度:25℃;サンプル溶液:EtOH中Xmg/ml)により分析し、キラル分取HPLC(カラム:ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd、250 x 30mm I.D.、5μm;移動相A:超臨界CO₂、移動相B:エタノール(0.1%NH₃H₂O);50mL/分でA:B=60:40;カラム温度:38℃;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60℃;エバポレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)により分割し、単一の未知の異性体1を褐色固体(61.6mg、収率:45%)として、および単一の未知の異性体2を褐色固体(59.4mg、収率:44%)として得た。

【0415】

単一の異性体1

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.31-4.29 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.22-2.82 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 5H).

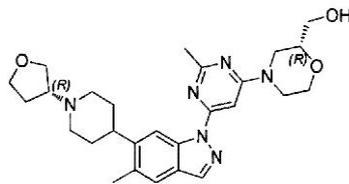
LC-MS [移動相：12分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度98%； $R_t = 5.40$ 分；MS理論値：492.28、MS実測値：493.8 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：OD4.6×250mm、5 μm (Daicel)(CA-HPLC-182)、移動相：ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=90/10、流速：1mL/分、温度：35]： $R_t = 27.170$ 分、純度：100%。

【0416】

さらなる分析により、異性体1の構造は((R)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールであると同定された。

【化73】



【0417】

単一の異性体2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.22-2.82 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 5H).

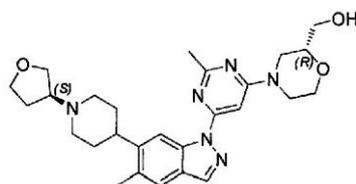
LC-MS [移動相：12分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度96%； $R_t = 4.32$ 分；MS理論値：492.28、MS実測値：493.6 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：OD4.6×250mm、5 μm (Daicel)(CA-HPLC-182)、移動相：ヘキサン/EtOH(0.2%DEA)=90/10、流速：1mL/分、温度：35]： $R_t = 25.022$ 分、純度：100%。

【0418】

さらなる分析により、異性体2の構造は((S)-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノールであると同定された。

【化74】



【0419】

実施例5および6

シス - 1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 1、E 5 および単一の未知の異性体 2、E 6)

【化 7 5】



10

【0 4 2 0】

標題化合物は、100 で、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 4) および 1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0 4 2 1】

キラル分割：

方法：カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm L；移動相：超臨界CO₂：IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

20

【0 4 2 2】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.88~4.75 (m, 2H), 4.44~4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02~3.92 (m, 3H), 3.90~3.88 (m, 1H), 3.82~3.80 (m, 1H), 3.69~3.60 (m, 1H), 3.44~3.40 (m, 1H), 3.17~3.08 (m, 2H), 2.82~2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25~2.19 (m, 3H), 2.11~2.05 (m, 1H), 1.95~1.91 (m, 2H), 1.89~1.77 (m, 1H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 301.70 (s)

LC - MS [移動相：9分で90%水 (0.1% FA) および10% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 4.76分；MS理論値：482.55、MS実測値：483.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA (0.1% DEA) = 60：40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：1.712分、ee：100%。

【0 4 2 3】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.86~4.73 (m, 2H), 4.43~4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.03~3.97 (m, 3H), 3.90~3.88 (m, 1H), 3.81~3.77 (m, 1H), 3.72~3.68 (m, 1H), 3.24~3.15 (m, 2H), 3.10~3.08 (m, 1H), 3.02~2.99 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23~2.17 (m, 3H), 2.15~2.07 (m, 1H), 1.98~1.93 (m, 2H), 1.89~1.79 (m, 1H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 301.80 (s)

LC - MS [移動相：9分で90%水 (0.1% FA) および0% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 4.74分；MS理論値：482.55、MS実測値：483.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm

50

L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : IPA (0 . 1 % DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0 . 5 ml / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 2 . 542 分、 e e : 100 %

【 0424 】

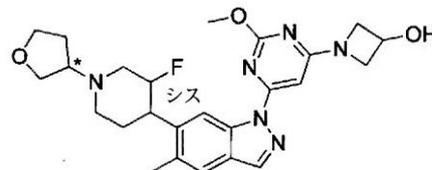
実施例 7 および 8

シス - 1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 1、 E 7 および単一の未知の異性体 1、 E 8)

【 化 7 6 】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

10

【 0425 】

標題化合物を、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D 3 3)、1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、Cu I、K₃PO₄ および N,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

【 0426 】

キラル分割 :

方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0 . 46 cm I . D . x 15 cm L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : EtOH (0 . 1 % NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0 . 5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液

【 0427 】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.15 ~ 5.11 (m, 2H), 4.71 ~ 4.68 (m, 2H), 4.38 ~ 4.36 (m, 2H), 4.29 ~ 4.27 (m, 1H), 4.12 (br, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.93 ~ 3.90 (m, 4H), 3.88 ~ 3.86 (m, 1H), 3.78 ~ 3.75 (m, 2H), 3.37 ~ 3.35 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52 ~ 2.47 (m, 1H), 2.46 ~ 2.44 (m, 2H), 2.04 ~ 2.00 (m, 1H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) 77.06 (s), 185 (s), TFA 塩

LC - MS [移動相 : 9 . 0 分で 90 % 水 (0 . 1 % FA) および 10 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 4 . 89 分 ; MS 理論値 : 482 . 55、MS 実測値 : 483 . 3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0 . 46 cm I . D . x 15 cm L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : EtOH (0 . 1 % DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0 . 5 ml ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 1 . 913 分、 e e 100 % ;

40

【 0428 】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.14 ~ 5.01 (m, 2H), 4.88 ~ 4.86 (m, 2H), 4.38 ~ 4.36 (m, 2H), 4.35 ~ 4.30 (m, 1H), 4.27 ~ 4.12 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.93 ~ 3.85 (m, 4H), 3.77 ~ 3.75 (m, 1H), 3.60 ~ 3.57 (m, 2H), 3.40 ~ 3.37 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 ~ 2.45 (m, 1H), 2.34 ~ 2.30 (m, 2H), 2.05 ~ 2.01 (m, 1H)。

50

^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) 77.12 (s), 185 (s), TFA塩

LC-MS [移動相：9.0分で90%水(0.1%FA)および0%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.26分；MS理論値：482.55、MS実測値：483.3 [M+H]⁺。

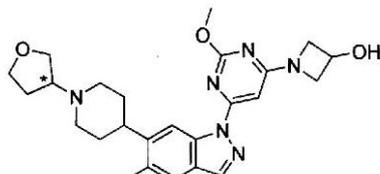
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 ml / 分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：3.046分、ee 99%

【0429】

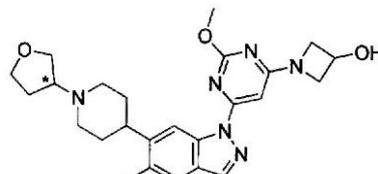
実施例9および10

1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体1、E9および単一の未知の鏡像異性体2、E10)

【化77】



単一の未知の異性体1



単一の未知の異性体2

【0430】

標題化合物を、90 で、トルエン/THF中、5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール、および1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、DMEDA、CuIおよびK₃PO₄から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0431】

キラル分割：

方法：AD-H、0.46cm I.D. × 15cm L、移動相：超臨界CO₂：IPA(0.1%NH₃H₂O) = 60：40、流速：0.5 ml / 分、254 nm、温度：25

【0432】

単一の未知の鏡像異性体1

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.41 ~ 4.39 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02 ~ 3.92 (m, 4H), 3.81 ~ 3.70 (m, 1H), 3.68 ~ 3.64 (m, 1H), 3.15 ~ 3.12 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.06 ~ 3.02 (m, 1H), 2.97 ~ 2.97 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.83 ~ 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 ~ 2.21 (m, 2H), 2.08 ~ 2.05 (m, 1H), 1.90 ~ 1.84 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%、Rt = 4.44分；MS理論値：464.5、MS実測値：465.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. × 15cm L、移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40、流速：0.5 ml / 分、254 nm、温度：25]：Rt = 1.345分、ee：100%

【0433】

単一の未知の異性体2

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.44~4.40 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02~3.91 (m, 4H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.15~3.13 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.03~3.01 (m, 1H), 2.93~2.91 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.83~2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24~2.18 (m, 2H), 2.08~2.06 (m, 1H), 1.93~1.81 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%、 $R_t = 4.42$ 分；MS理論値：464.5、MS実測値：465.3 [M+H]⁺。

10

キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. × 15cm L、移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40、流速：0.5mL/分、波長(Wave length)：254nm、温度：25]： $R_t = 2.193$ 分、 ee ：100%

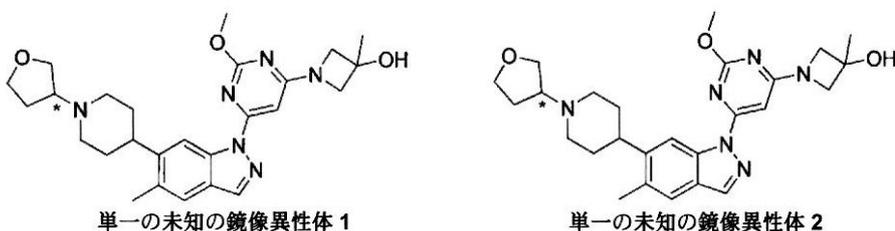
【0434】

実施例11および12

1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体1、E11および単一の未知の鏡像異性体2、E12)

【化78】

20



【0435】

DCE (8mL)中、1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (227mg、0.560mmol)、ジヒドロフラン - 3 (2H) - オン (239mg、2.78mmol) およびAcOH (1滴)の溶液に、 NaBH_3CN (70.0mg、1.11mmol)を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 溶液 (3滴)で急冷し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 15：1)により精製し、標題化合物 (127mg、47%)を白色固体として得た。

30

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 10H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.45-2.33 (m, 6H), 1.91 (s, 2H), 1.45 (s, 4H)。

【0436】

40

キラル分割

方法：カラム：Chiralpak IF；5 μm 20 × 150mm；相：超臨界 CO_2 ：EtOH = 70：30；流速：12mL/分、波長(Wave length)：230nm。

【0437】

単一の未知の鏡像異性体1：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.07 (s, 6H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 5H), 1.61 (s, 3H)。

50

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IF、5 μ m 250mm \times 4.6mm ; 移動相: Hex: EtOH = 70:30 ; 流速: 1mL/分 ; 波長(wave length): 230nm ; 温度: 30] : Rt = 11.319分

LC-MS [カラム: C₁₈ ; カラムサイズ: 4.6 \times 50mm ; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄AC) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.477分、MS理論値: 478、MS実測値: 479 [M+H]⁺。

【0438】

単一の未知の鏡像異性体 2 :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.71 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.07 (s, 6H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 5H), 1.60 (s, 3H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak IF、5 μ m 250mm \times 4.6mm ; 移動相: Hex: EtOH = 70:30 ; 流速: 1mL/分 ; 波長(wave length): 230nm ; 温度: 30] : Rt = 14.219分

LC-MS [カラム: C₁₈ ; カラムサイズ: 4.6 \times 50mm ; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄AC) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.489分、MS理論値: 478、MS実測値: 479 [M+H]⁺。

【0439】

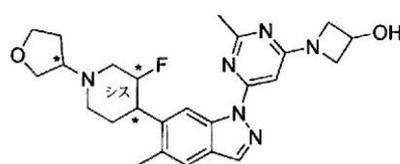
実施例 13 および 14

シス - 1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 1、E13 および 単一の未知の異性体 2、E14)

【化79】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0440】

標題化合物を、100 で、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (D33)、1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0441】

キラル分割 :

方法: カラム: AD-H ; カラムサイズ: 0.46cm I.D. \times 15cm L ; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃H₂O) = 60:40 ; 流速: 0.5mL/分 ; 波長: UV254nm ; 温度: 25 ; EtOH中のサンプル

【0442】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.94~4.79 (m, 2H), 4.43~4.39 (m, 2H), 4.02~3.99 (m, 3H), 3.94~3.91 (m, 1H), 3.84~3.80 (m, 1H), 3.77~3.73 (m, 1H), 3.28~3.26 (m, 1H), 3.20~3.17 (m, 1H), 3.10~3.04 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33~2.29 (m, 1H), 2.21~2.18 (m, 2H), 2.10~2.09 (m, 1H), 1.99~1.86 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) 183.29 (s)

LC - MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%；Rt = 2.80分；MS理論値：466.5、MS実測値：467.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：4.807分、ee：100%

【0443】

単一の未知の異性体 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.93~4.81 (m, 2H), 4.42~4.40 (m, 2H), 4.01~3.98 (m, 3H), 3.94~3.91 (m, 1H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.75~3.71 (m, 1H), 3.48~3.46 (m, 1H), 3.18~3.15 (m, 2H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28~2.27 (m, 1H), 2.26~2.24 (m, 2H), 2.12~2.10 (m, 1H), 1.97~1.88 (m, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) 183.29 (s)

LC - MS [移動相：10分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%；Rt = 2.82分；MS理論値：466.5、MS実測値：467.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：5.138分、ee：100%

【0444】

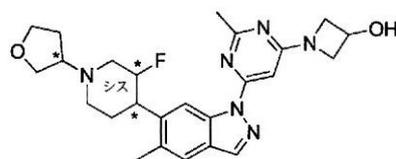
実施例 15 および 16

シス - 1 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 3、E 15 および単一の未知の異性体 4、E 16)

【化 80】



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

【0445】

標題化合物を、100 で、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (D 34) および 1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0446】

キラル分割：

方法：カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；移動相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃H₂O) = 60：40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0447】

10

20

30

40

50

単一の未知の異性体 3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.93~4.76 (m, 2H), 4.42~4.38 (m, 2H), 4.00~3.98 (m, 3H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.75~3.72 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.16~3.07 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28~2.24 (m, 2H), 2.19~2.09 (m, 1H), 1.96~1.85 (m, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) 183.18 (s)

LC - MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度98%；Rt = 2.89分；MS理論値：466.5、MS実測値：467.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 ml / 分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：2.261分、ee：100%

【0448】

単一の未知の異性体 4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.94~4.79 (m, 2H), 4.43~4.39 (m, 2H), 4.00~3.97 (m, 3H), 3.94~3.90 (m, 1H), 3.82~3.80 (m, 1H), 3.75~3.73 (m, 1H), 3.28~3.26 (m, 1H), 3.20~3.17 (m, 1H), 3.10~3.06 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34~2.26 (m, 1H), 2.25~2.18 (m, 2H), 2.12~2.05 (m, 1H), 1.97~1.89 (m, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) 183.18 (s)

LC - MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度98%；Rt = 2.94分；MS理論値：466.5、MS実測値：467.3 [M + H]⁺。

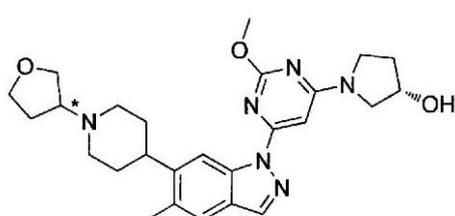
キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 ml / 分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：3.538分、ee：100%

【0449】

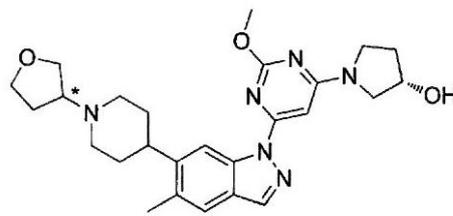
実施例 17 および 18：

(3S) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 1、E 17 および単一の未知の異性体 2、E 18)

【化 8 1】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0450】

標題化合物を、室温で、DCM中、(S) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - オール、ジヒドロフラン - 3 (2H) - オン、 NaBH_3CN および

10

20

30

40

50

AcOHの混合物から出発し、E11およびE12に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0451】

キラル分割：

方法：カラム：Chiralpak ID；5 μ m 250mm \times 4.6mm；相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃H₂O)=50：50；10mL/分、214nm

【0452】

単一の未知の異性体1：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 5H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 5H), 1.71 (s, 1H)。

キラルHPLC [Chiralpak ID 5 μ m、4.6 \times 250mm；相：Hex：EtOH：DEA=70：30：0.2；流速：1.0mL/分；波長(Wave length)：230nm；温度：30]：Rt=9.793分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6 \times 50mm；移動相：B(MeCN)A(0.02%NH₄Ac)；勾配(B%)]：Rt=3.891分、MS理論値：478、MS実測値：479 [M+H]⁺。

【0453】

単一の未知の異性体2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 5H), 3.17-3.15 (m, 1H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 5H), 1.94-1.83 (m, 5H), 1.66 (s, 1H)。

キラルHPLC (Chiralpak ID 5 μ m、4.6 \times 250mm；相：Hex：EtOH：DEA=70：30：0.2；流速：1.0mL/分；波長(Wave length)：230nm；温度：30)：Rt=14.573分

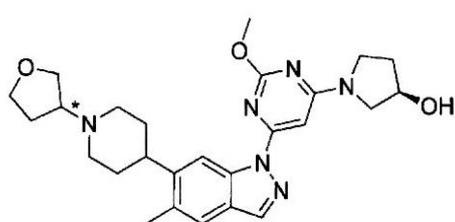
LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6 \times 50mm；移動相：B(MeCN)A(0.02%NH₄Ac)；勾配(B%)]：Rt=4.004分、MS理論値：478、MS実測値：479 [M+H]⁺。

【0454】

実施例19および20：

(3R)-1-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール(単一の未知の異性体1、E19および単一の未知の異性体2、E20)

【化82】



単一の未知の異性体1



単一の未知の異性体2

【0455】

標題化合物を、室温で、DCMおよびAcOH(2滴)中、(R)-1-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-オール、ジヒドロフラン-3(2H)-オン

、 NaBH_3CN から出発し、E 1 1およびE 1 2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 30 \text{ mm } 5 \mu\text{m}$ ；Dikwa Diamonsil plus；移動相： $\text{B}(\text{MeCN})\text{A}(0.02\% \text{NH}_4\text{Ac} + 5\% \text{MeCN})$ ；4分勾配(B%) - 5 - 95 - POS；流速 1.5 mL/分 、停止時間4分]：Rt = 2.126分；MS理論値：478、MS実測値：479 [M + H]⁺。

【0456】

キラル分割：

方法：カラム： Chiralpak ID ； $5 \mu\text{m } 250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$ ；相：超臨界 CO_2 ； $\text{EtOH}(0.1\% \text{NH}_3 \text{H}_2\text{O}) = 50 : 50$ ； 10 mL/分 、 254 nm

【0457】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 5H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 6H)。

キラルHPLC [$\text{Chiralpak ID } 5 \mu\text{m } 4.6 \times 250 \text{ mm}$ ；相： $\text{Hex} : \text{EtOH} : \text{DEA} = 50 : 50 : 0.2$ ；流速： 1.0 mL/分 ；波長(Wave Length)： 230 nm ；温度： 30]：Rt = 9.793分

LC - MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 50 \text{ mm}$ ；移動相： $\text{B}(\text{MeCN})$ 、 $\text{A}(0.02\% \text{NH}_4\text{Ac})$ ；勾配(B%)]：Rt = 4.012分、MS理論値：478、MS実測値：479 [M + H]⁺。

【0458】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.13-3.92 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 5H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 5H), 2.06-2.86 (m, 5H), 1.72 (s, 1H)。

キラルHPLC [$\text{Chiralpak ID } 5 \mu\text{m } 4.6 \times 250 \text{ mm}$ ；相： $\text{Hex} : \text{EtOH} : \text{DEA} = 50 : 50 : 0.2$ ；流速： 1.0 mL/分 ；波長(Wave Length)： 230 nm ；温度： 30]：Rt = 14.573分

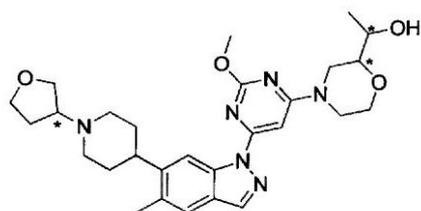
LC - MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 50 \text{ mm}$ ；移動相： $\text{B}(\text{MeCN})$ 、 $\text{A}(0.02\% \text{NH}_4\text{Ac})$ ；勾配(B%)]：Rt = 2.349分、MS理論値：478、MS実測値：479 [M + H]⁺。

【0459】

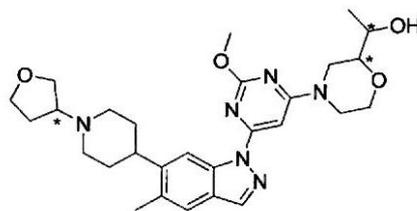
実施例 2 1、2 2、2 3および2 4

1 - (4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノール (単一の未知の異性体 1、E 2 1；単一の未知の異性体 2、E 2 2；単一の未知の異性体 3、E 2 3；単一の未知の異性体 4、E 2 4)

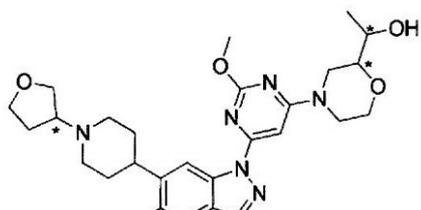
【化 8 3】



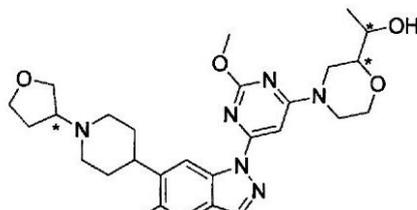
単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

10

【0460】

標題化合物を、DCMおよびAcOH中、1-(4-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)エタノール、ジヒドロフラン-3(2H)-オン、NaBH₃CNの溶液から出発し、E11およびE12に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.06-3.67 (m, 7H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.27-2.83 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.34-1.93 (m, 8H), 1.29 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

【0461】

キラル分割：

方法：CHIRALPAK IA-3 5 cm I.D. x 25 cm L；相：EtOH / NH₃ H₂O = 100 / 0.1 (V/V)；流速：60 mL / 分；波長(Wave Length)：254 nm；温度：35

30

【0462】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.05-3.83 (m, 4H), 3.71-3.65 (m, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

キラルHPLC [CHIRALPAK IA-3 0.46 cm I.D. x 25 cm L；相：EtOH / DEA = 100 / 0.1 (V/V)；流速：0.3 mL / 分；Wave Length：254 nm；温度：35]：Rt = 17.973分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6 x 50 mm；移動相：B (MeCN)、A (0.02% NH₄Ac)；勾配 (B%)]：Rt = 4.237分、MS理論値：522、MS実測値：523 [M+H]⁺。

40

【0463】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04-3.92 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

キラルHPLC [CHIRALPAK IA-3 0.46 cm I.D. x 25 cm L；相：EtOH / DEA = 100 / 0.1 (V/V)；流速：0.3 mL / 分；Wave

50

e Length : 254 nm ; 温度 : 35] : Rt = 19.116分
 LC - MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6 × 50 mm ; 移動相 : B (MeCN)、A (0.02% NH₄Ac) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.637分、MS理論値 : 522、MS実測値 : 523 [M + H]⁺。

【0464】

単一の未知の異性体 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04-3.92 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.16-2.80 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.03 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

キラルHPLC [CHIRALPAK IA - 3 0.46 cm I.D. × 25 cm L ; 相 : EtOH / DEA = 100 / 0.1 (V / V) ; 流速 : 0.3 mL / 分 ; 波長 (Wavelength) : 254 nm ; 温度 : 35] : Rt = 23.611分

LC - MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6 × 50 mm ; 移動相 : B (MeCN)、A (0.02% NH₄Ac) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.648分、MS理論値 : 522、MS実測値 : 523 [M + H]⁺。

【0465】

単一の未知の異性体 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08-3.92 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.19-2.80 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.04 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

20

キラルHPLC [CHIRALPAK IA - 3 0.46 cm I.D. × 25 cm L ; 相 : EtOH / DEA = 100 / 0.1 (V / V) ; 流速 : 0.3 mL / 分 ; 波長 (Wavelength) : 254 nm ; 温度 : 35] : Rt = 25.808分

LC - MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4.6 × 50 mm ; 移動相 : B (MeCN)、A (0.02% NH₄Ac) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.647分、MS理論値 : 522、MS実測値 : 523 [M + H]⁺。

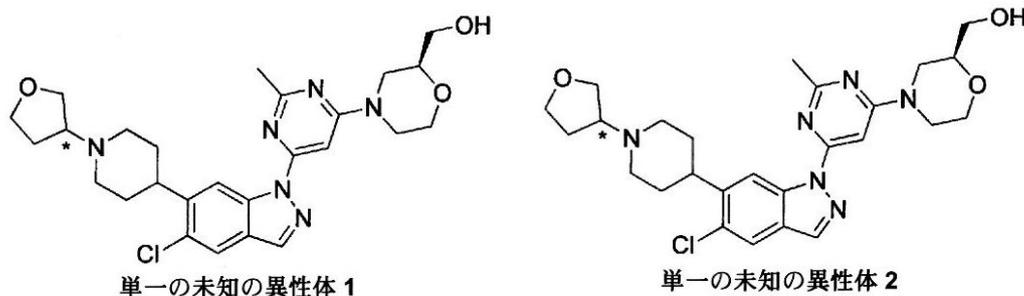
【0466】

実施例 25 および 26

30

((2S) - 4 - (6 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E25 および 単一の未知の異性体 2、E26)

【化84】



40

【0467】

標題化合物を、トルエン中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール、(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K₃PO₄ の混合物から出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.40-4.27 (m, 3H), 4.14-4.09 (m, 3H), 3.87-3.63 (m, 6H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.41-2.23 (m, 6H)。

【0468】

キララル分割：

方法：カラム：Chiralpak ID； $5\ \mu\text{m}$ $20 \times 150\ \text{mm}$ ；相：超臨界 CO_2 ； $\text{EtOH} = 70 : 30$ 、流速： $1.2\ \text{mL} / \text{分}$ ；波長(Wave length)： $230\ \text{nm}$ 。

【0469】

単一の未知の異性体 1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.10-3.93 (m, 3H), 3.86-3.64 (m, 6H), 3.23-2.92 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.99-1.95 (m, 3H)。

キララル HPLC [カラム：Chiralpak IF $5\ \mu\text{m}$ $4.6 \times 250\ \text{mm}$ ；相：Hex； $\text{EtOH} = 70 : 30$ ；流速： $1.0\ \text{mL} / \text{分}$ ；波長(Wave length)： $230\ \text{nm}$ ；温度： 30]：Rt = 11.319 分

LC-MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 50\ \text{mm}$ ；移動相：B (MeCN) A ($0.02\% \text{NH}_4\text{Ac}$)；勾配 (B%)]：Rt = 4.053 分、MS理論値： 512 、MS実測値： 513 [M+H] $^+$ 。

【0470】

単一の未知の異性体 2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.87-3.68 (m, 6H), 3.21-2.92 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 5H)。

キララル HPLC [カラム：Chiralpak IF $5\ \mu\text{m}$ $4.6 \times 250\ \text{mm}$ ；相：Hex； $\text{EtOH} = 70 : 30$ ；流速： $1.0\ \text{mL} / \text{分}$ ；波長(Wave length)： $230\ \text{nm}$ ；温度： 30]：Rt = 14.219 分

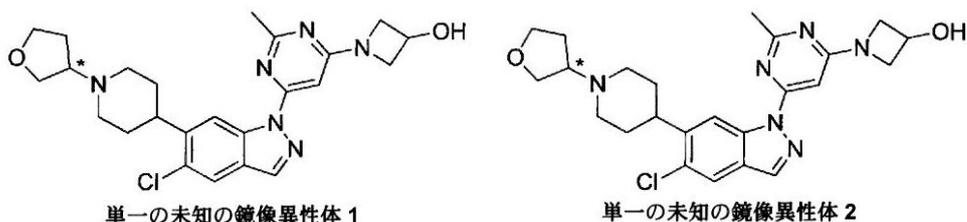
LC-MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 50\ \text{mm}$ ；移動相：B (MeCN) A ($0.02\% \text{NH}_4\text{Ac}$)；勾配 (B%)]：Rt = 4.068 分、MS理論値： 512 、MS実測値： 513 [M+H] $^+$ 。

【0471】

実施例 27 および 28

1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、E27 および単一の未知の鏡像異性体 2、E28)

【化85】



【0472】

標題化合物を、トルエン中 5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール、1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、CuI、 K_3PO_4 および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

10

20

30

40

50

【0473】

キラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；移動相：超臨界CO₂：EtOH（0.1% NH₃ H₂O）= 60：40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0474】

単一の未知の鏡像異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.9 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.43~4.39 (t, 2H), 4.02~3.94 (m, 4H), 3.84~3.82 (m, 1H), 3.73~3.69 (m, 1H), 3.20~2.95 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.29~2.26 (m, 2H), 2.13~2.10 (m, 3H), 2.07~1.85 (m, 3H)。

LC-MS [移動相：9分で80%水（0.1% FA）および20% MeCN（0.1% FA）から5%水（0.1% FA）および95% MeCN（0.1% FA）へ]：Rt = 3.01分；MS理論値：468.20、MS実測値：469.20 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA（0.1% DEA）= 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：5.435分、ee 100%；

【0475】

単一の未知の鏡像異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.42~4.38 (t, 2H), 4.02~3.96 (m, 4H), 3.86~3.82 (m, 1H), 3.73~3.69 (m, 1H), 3.20~2.95 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.32~2.23 (m, 2H), 2.13~2.08 (m, 3H), 1.94~1.84 (m, 3H)。

LC-MS [移動相：9分で80%水（0.1% FA）および20% MeCN（0.1% FA）から5%水（0.1% FA）および95% MeCN（0.1% FA）へ]：Rt = 3.03分；MS理論値：468.20、MS実測値：469.2 [M+H]⁺。

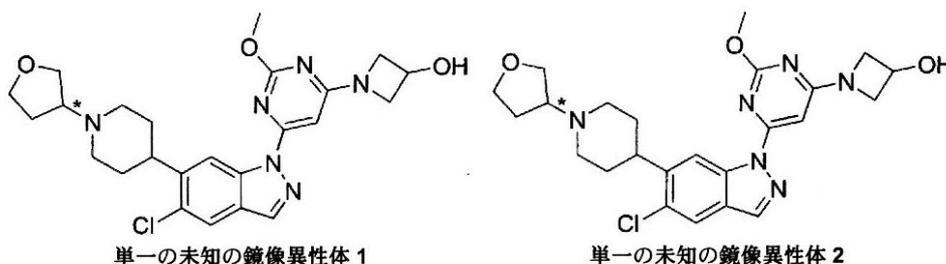
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA（0.1% DEA）= 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：6.459分、ee 100%。

【0476】

実施例 29 および 30

1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、E 29 および単一の未知の鏡像異性体 2、E 30)

【化 86】



【0477】

標題化合物を、100 で、トルエン中5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾールおよび1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシ) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールの溶液、CuI、K₃PO

4 および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.76 分 ; MS 理論値 : 484.20、MS 実測値 : 485.2 [M + H]⁺。

【 0478 】

キラル分割 :

方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. x 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液。

10

【 0479 】

単一の未知の鏡像異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.86~4.84 (m, 1H), 4.43~4.40 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04~3.91 (m, 4H), 3.84~3.81 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.15~3.11 (m, 2H), 3.06~3.01 (m, 1H), 2.94~2.91 (m, 1H), 2.31~2.21 (m, 3H), 2.11~2.01 (m, 3H), 1.94~1.89 (m, 1H), 1.83~1.77 (m, 2H)。

LC - MS [移動相 : 9.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 3.56 分 ; MS 理論値 : 484.20、MS 実測値 : 485.3 [M + H]⁺。

20

キラル HPLC [AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. x 15 cm L ; 注入量 : 2 μl ; 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 3.429 分、ee : 100%。

【 0480 】

単一の未知の鏡像異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.85~4.83 (m, 1H), 4.44~4.40 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04~3.93 (m, 4H), 3.84~3.81 (m, 1H), 3.71~3.66 (m, 1H), 3.16~3.12 (m, 2H), 3.04~3.01 (m, 1H), 2.94~2.91 (m, 1H), 2.32~2.21 (m, 3H), 2.07~2.00 (m, 3H), 1.94~1.90 (m, 1H), 1.82~1.78 (m, 2H)。

30

LC - MS [移動相 : 9.0 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : 純度 : 100% @ 254 nm ; Rt = 3.57 分 ; MS 理論値 : 484.20、MS 実測値 : 485.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. x 15 cm L ; 注入量 : 2 μl ; 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 3.677 分、ee : 100%。

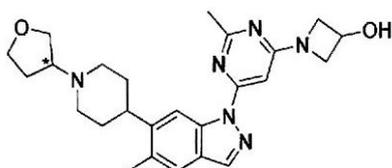
【 0481 】

実施例 31 および 32

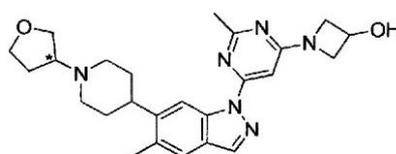
1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、E 31 および 単一の未知の鏡像異性体 2、E 32)

40

【 化 87 】



単一の未知の鏡像異性体 1



単一の未知の鏡像異性体 2

50

【0482】

標題化合物を、90 で、トルエン/THF中5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール、1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オール溶液、DMEDA、CuIおよび K_3PO_4 から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0483】

キラル分割：

方法：AD-H、0.46cm I.D. x 15cm L、移動相：超臨界CO₂ : IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 60 : 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length) : 254 nm、温度：25

10

【0484】

単一の未知の鏡像異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.42~4.38 (m, 2H), 4.02~3.94 (m, 4H), 3.84~3.82 (m, 1H), 3.74~3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.21~3.18 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.06~3.04 (m, 1H), 2.98~2.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26~2.21 (m, 2H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.96~1.91 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : Rt = 3.99分 ; MS理論値 : 448.5、MS実測値 : 449.4 [M+H]⁺。

20

キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. x 15cm L、移動相：HEP : IPA (0.1%DEA) = 60 : 40、流速：0.5 mL / 分、254 nm、温度：25] : Rt = 1.961分、ee : 100%

【0485】

単一の未知の鏡像異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.42~4.38 (m, 2H), 4.01~3.93 (m, 4H), 3.84~3.81 (m, 1H), 3.74~3.70 (m, 1H), 3.21~3.18 (m, 2H), 3.05~2.96 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26~2.20 (m, 2H), 2.12~2.09 (m, 1H), 1.97~1.91 (m, 6H)。

30

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : Rt = 3.98分 ; MS理論値 : 448.5、MS実測値 : 449.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [キラルHPLC [AD-H、0.46cm I.D. x 15cm L、移動相：HEP : IPA (0.1%DEA) = 60 : 40、流速：0.5 mL / 分、254 nm、温度：25] : Rt = 2.686分、ee : 99.4%

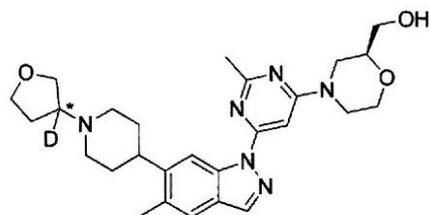
【0486】

実施例33および34

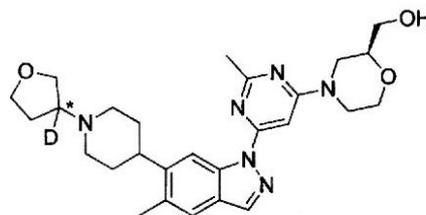
((2S) - 4 - (6 - (6 - (1 - (3 - 重水素 - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E33および単一の未知の異性体 2、E34)

40

【化 8 8】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0487】

10

トルエン (3 mL) 中、6 - (1 - (3 - 重水素テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (120 mg、0.420 mmol)、(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (167 mg、0.500 mmol)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (119 mg、0.840 mmol)、CuI (80.0 mg、0.420 mmol) および K_3PO_4 (178 mg、0.840 mmol) の混合物を 100 で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (30 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィークラム (DCM / MeOH = 15 / 1) により精製し、所望の生成物 (30 mg、14%) を黄色油状物としてえた。

20

【0488】

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.86-3.65 (m, 6H), 3.21-2.82 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 5H)。

【0489】

キラル分割:

方法: カラム: Chiralpak ID; 5 μ m 20 x 150 mm; 相: 超臨界 CO_2 : IPA = 50:50; 流速: 8 mL / 分、波長 (Wave length): 254 nm。

【0490】

30

単一の未知の異性体 1

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.86-3.65 (m, 6H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 5H), 1.27-1.20 (m, 1H)。

キラル HPLC [カラム: chiralpak IE、5 μ m 250 mm x 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL / 分; 波長 (Wave length) 230 nm; 温度: 30]: Rt = 7.891 分

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 x 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.1% FA); 勾配 (B%)]: Rt = 2.954 分、MS 理論値: 493、MS 実測値: 494 [M + H]⁺。

40

【0491】

単一の未知の異性体 2

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 3H), 3.86-3.66 (m, 6H), 3.21-3.07 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.94 (br s, 5H), 1.69-1.62 (m, 1H)。

キラル HPLC [カラム: chiralpak IE、5 μ m 250 mm x 4.6 mm; 移動相: Hex: IPA = 50:50; 流速: 1 mL / 分; 波長 (Wave length): 230 nm; 温度: 30]: Rt = 10.583 分

50

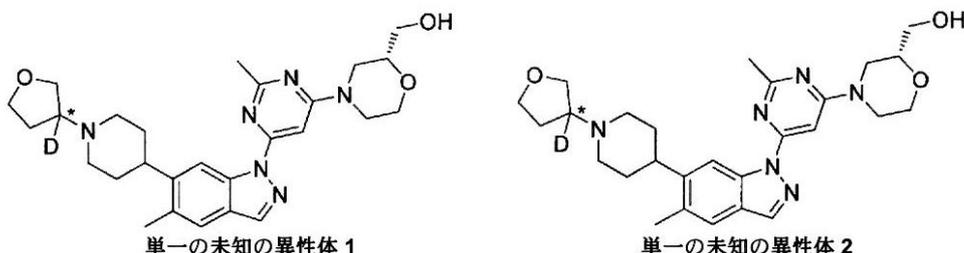
LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.1% FA); 勾配 (B%)]: Rt = 2.324 分、MS 理論値: 493、MS 実測値: 494 [M + H]⁺。

【0492】

実施例 35 および 36

((2R) - 4 - (6 - (6 - (1 - (3 - 重水素(Eeuterium) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E35 および単一の未知の異性体 2、E36)

【化89】



10

【0493】

標題化合物を、トルエンおよび DMSO 中、6 - (1 - (3 - 重水素テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール、(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンの混合物から出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm, ; Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4 分勾配 (B%) - 10 - 95 - POS; 流速: 1.5 mL / 分、停止時間 4 分 s]: Rt = 2.057 分; MS 理論値: 493、MS 実測値: 494 [M + H]⁺。

30

【0494】

キラル分割:

方法: カラム: Chiralpak ID; 5 μm 20 × 150 mm; 相: 超臨界 CO₂: EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 50:50、流速: 8 mL / 分; 波長(Wave length): 214 nm

【0495】

単一の未知の異性体 1

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.84-3.67 (m, 6H), 3.21-3.08 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 5H)。

40

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄Ac); 6 分勾配 (B%)]: Rt = 3.927 分; MS 理論値: 493、MS 実測値: 494 [M + H]⁺。

キラル HPLC [Chiralpak ID 5 μm 4.6 × 250 mm; 相: Hex: IPA: DEA = 50:50:0.2; 流速: 1.0 mL / 分; 波長(Wave length): 230 nm; 温度: 30]: Rt = 9.239 分

【0496】

単一の未知の異性体 2

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.86-3.67 (m, 6H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 5H).

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.02% NH₄Ac); 6分勾配 (B%)] : Rt = 3.947分; MS理論値: 493、MS実測値: 494 [M+H]⁺。

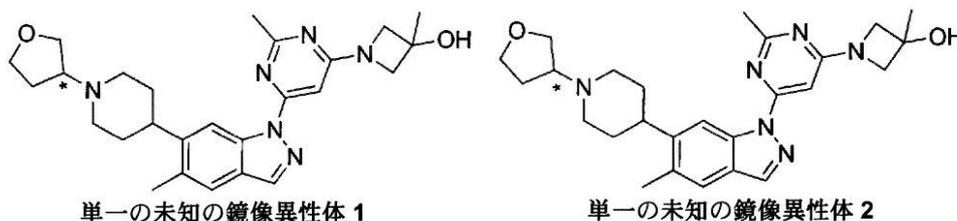
キラルHPLC [Chiralpak ID 5 μm 4.6 × 250 mm; 相: Hex: IPA: DEA = 50:50:0.2; 流速: 1.0 mL/分; 波長(Wavelength): 230 nm; 温度: 30] : Rt = 14.337分

【0497】

実施例37および38

3-メチル-1-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-オール(単一の未知の鏡像異性体1、E37および単一の未知の鏡像異性体2、E38)

【化90】



【0498】

標題化合物を、100 で、トルエン中、5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール、1-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、CuIおよびK₃PO₄の混合物から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm; ; Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN) A1 (0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) 10-95-POS; 流速: 1.5 mL/分]; Rt = 2.325分; MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M+H]⁺。

【0499】

キラル分割:

方法: カラム: Chiralpak ID 5 μm 20 × 150 mm; 相: 超臨界CO₂: IPA (0.1% NH₃H₂O) = 60:40、流速: 8 mL/分; 波長(Wavelength): 214 nm。

【0500】

単一の未知の鏡像異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.10-3.93 (m, 6H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.23-3.22 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 5H), 1.78-1.62 (m, 2H)。

キラルHPLC [カラム: Chiralpak ID 250 mm × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex: IPA: DEA = 60:40:0.2; 流速: 1 mL/分; ; 波長(Wavelength): 230 nm; 温度 = 周囲] : Rt = 7.126分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN) A (0.1% FA); 勾配 (B%)] : Rt = 2.741分、MS理論値: 462、

10

20

30

40

50

MS 実測値：463 [M + H]⁺。

【0501】

単一の未知の鏡像異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.09-3.94 (m, 6H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 5H), 1.70 (br s, 2H)。

キラル HPLC [カラム：Chiralpak ID 250 mm × 4.6 mm 5 μm ; 移動相：Hex : IPA : DEA = 60 : 40 : 0.2 ; 流速：1 mL / 分 ; ; 波長 (Wave length) : 230 nm ; 温度 = 周囲] : Rt = 9.805 分

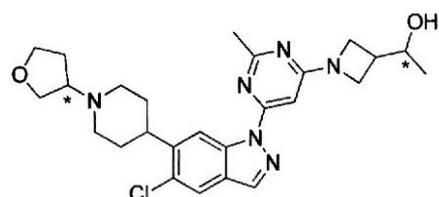
LC-MS [カラム：C₁₈ ; カラムサイズ：4.6 × 50 mm ; 移動相：B (MeCN) A (0.1% FA) ; 勾配 (B%)] : Rt = 3.866 分、MS 理論値：462、MS 実測値：463 [M + H]⁺。

【0502】

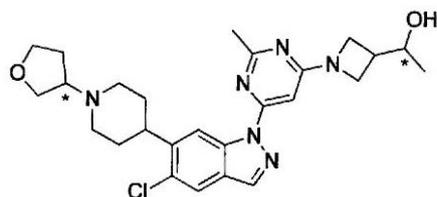
実施例 39、40、41 および 42

1 - (1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (単一の未知の異性体 1、E 39 ; 単一の未知の異性体 2、E 40 ; 単一の未知の異性体 3、E 41 ; 単一の未知の異性体 4、E 42)

【化 9 1】



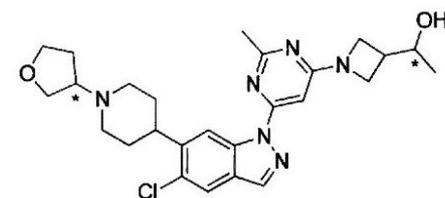
単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

【0503】

標題化合物を、トルエン中 1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾールの溶液、CuI、K₃PO₄ · 3H₂O、N,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.6 分で 70% 水 (0.1% FA) および 30% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.95 分 ; MS 理論値：496.24、MS 実測値：497.2 [M + H]⁺。

【0504】

キラル分割

方法：カラム：AD-H ; カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 移動相：超臨界 CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速：0.5 mL / 分 ; 波長：UV 254 nm ; 温度：25 ; EtOH 中のサンプル溶液

【0505】

単一の未知の異性体 1

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.20~4.18 (m, 2H), 4.17~3.96 (m, 5H), 3.91~3.82 (m, 2H), 3.73~3.71 (m, 1H), 3.17~2.95 (m, 4H), 2.75 (br s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.29~2.26 (m, 2H), 2.11~2.03 (m, 3H), 1.93~1.85 (m, 3H), 1.23~1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

LC - MS [移動相: 9.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度: >97%@254nm; Rt = 4.19分; MS理論値: 496.24、MS実測値: 497.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2 μl ; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml/分; 波長: UV254nm; 温度: 25]: Rt: 5.256分、ee 100%

10

【0506】

単一の未知の異性体 2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.07~3.91 (m, 5H), 3.89~3.82 (m, 2H), 3.73~3.71 (m, 1H), 3.20~2.95 (m, 4H), 2.77~2.75 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.29~2.26 (m, 2H), 2.11~2.02 (m, 3H), 1.94~1.85 (m, 3H), 1.23~1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

LC - MS [移動相: 9.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度: 100%@254nm; Rt = 4.20分; MS理論値: 496.24、MS実測値: 497.3 [M+H]⁺。

20

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2 μl ; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml/分; 波長: UV254nm; 温度: 25]: Rt: 5.524分、ee 97%;

【0507】

単一の未知の異性体 3

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.20~4.17 (m, 2H), 4.07~3.96 (m, 5H), 3.89~3.82 (m, 2H), 3.73~3.71 (m, 1H), 3.20~2.95 (m, 4H), 2.77~2.75 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.29~2.26 (m, 2H), 2.11~2.03 (m, 3H), 1.93~1.85 (m, 3H), 1.23~1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

30

LC - MS [移動相: 9.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度: 100%@254nm; Rt = 4.19分; MS理論値: 496.24、MS実測値: 497.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2 μl ; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml/分; 波長: UV254nm; 温度: 25]: Rt: 5.777分、ee 97%;

40

【0508】

単一の未知の異性体 4

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.21~4.17 (m, 2H), 4.05~3.94 (m, 5H), 3.88~3.82 (m, 2H), 3.73~3.69 (m, 1H), 3.20~2.98 (m, 4H), 2.77~2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.29~2.26 (m, 2H), 2.09~2.03 (m, 3H), 1.93~1.85 (m, 3H), 1.23~1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

LC - MS [移動相: 9.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: 純度: >86%@254nm; Rt = 4.16分; MS理論値: 496.24、MS実測値: 497.3 [M+H]⁺。

50

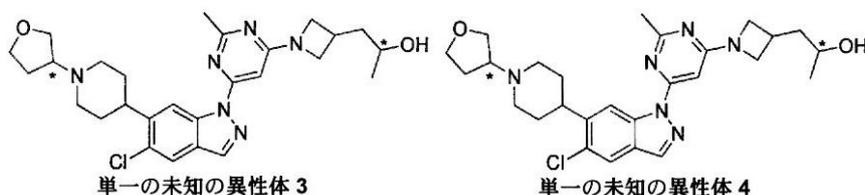
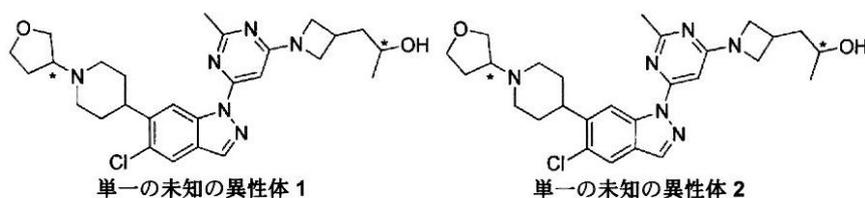
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.05% DEA) = 60：40；流速：0.5 ml / 分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：6.022分、ee 98%；

【0509】

実施例43、44、45および46

1 - (1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (単一の未知の異性体 1、E 4 3；単一の未知の異性体 2、E 4 4；単一の未知の異性体 3、E 4 5；単一の未知の異性体 4、E 4 6)

【化92】



【0510】

標題化合物を、トルエン中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール、N, N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、CuIおよびK₃PO₄ · 3H₂Oの混合物から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。LC-MS [移動相：2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：99% @ 254 nm；Rt = 0.88分；MS理論値：510.2、MS実測値：511.2 [M + H]⁺。

【0511】

キラル分割：

方法：AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、相：超臨界CO₂：EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60 / 40、流速：0.5 ml / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25

【0512】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.98-1.64 (m, 5H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%、Rt = 4.16分；MS理論値：510.3、MS実測値：511.2 [M + H]⁺。

キラルHPLC [AD-H、0.46 cm I.D. × 15 cm L、相：HEP：EtO

10

20

30

40

50

H (0 . 1 % D E A) = 6 0 / 4 0、流速：0 . 5 m L / 分、波長(Wave length)：2 5 4 n m、温度：2 5]：R t：5 . 1 0 3 分；e e：1 0 0 %

【 0 5 1 3 】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.74-3.70. (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.98-1.64 (m, 5H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：9 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) から 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) へ]：純度 1 0 0 %、R t = 4 . 1 5 分；MS 理論値：5 1 0 . 2、MS 実測値：5 1 1 . 2 [M + H]⁺。

キラル H P L C [A D - H、0 . 4 6 c m I . D x 1 5 c m L、相：H E P：E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 / 4 0、流速：0 . 5 m L / 分、波長(Wave length)：2 5 4 n m、温度：2 5]：R t：5 . 2 4 6 分；e e：1 0 0 %

【 0 5 1 4 】

単一の未知の異性体 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.74-3.70. (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.98-1.64 (m, 5H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：9 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) から 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) へ]：純度 9 4 %、R t = 4 . 1 7 分；MS 理論値：5 1 0 . 2、MS 実測値：5 1 1 . 2 [M + H]⁺。

キラル H P L C [A D - H、0 . 4 6 c m I . D x 1 5 c m L、相：H E P：E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 / 4 0、流速：0 . 5 m L / 分、波長(Wave length)：2 5 4 n m、温度：2 5]：R t：5 . 5 9 6 分；e e：9 9 . 9 %

【 0 5 1 5 】

単一の未知の異性体 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.74-3.70. (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.98-1.64 (m, 5H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：9 分で 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) から 9 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 1 0 % M e C N (0 . 1 % F A) へ]：純度 9 2 %、R t = 4 . 1 4 分；MS 理論値：5 1 0 . 2、MS 実測値：5 1 1 . 2 [M + H]⁺。

キラル H P L C [A D - H、0 . 4 6 c m I . D x 1 5 c m L、相：H E P：E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 / 4 0、流速：0 . 5 m L / 分、波長(Wave length)：2 5 4 n m、温度：2 5]：R t：5 . 7 3 5 分；e e：9 9 . 7 %

【 0 5 1 6 】

実施例 4 7 および 4 8：

1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (単一の未知の鏡像異性体 1、E 4 7 および単一の未知の鏡像異性体 2、E 4 8)

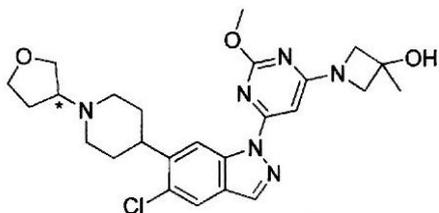
10

20

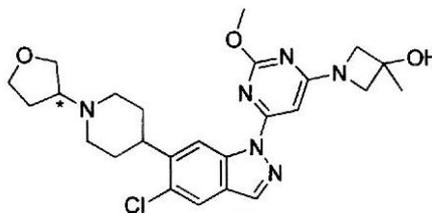
30

40

【化 9 3】



単一の未知の鏡像異性体 1



単一の未知の鏡像異性体 2

【0517】

10

標題化合物を、トルエン中、5-クロロ-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール、1-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン、CuI、 K_3PO_4 の懸濁液から出発し、E1およびE2として記載されているものと同様の手順により製造した。

【0518】

キラル分割：

方法：カラム：Chiralpak IA； $5\mu m$ 20×150 mm；相：超臨界CO₂：EtOH = 70：30；流速：1 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm

【0519】

20

単一の未知の鏡像異性体 1

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09-4.06 (m, 4H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.82 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.27 (q, J = 12 Hz, 2H), 2.21-2.01 (m, 4H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.62 (s, 3H)。

LCMS [カラム：Phenomenex Kinetex $5\mu m$ EVO、C₁₈；カラムサイズ：4.6 x 50 mm；移動相：B (MeCN)、A (0.02% NH₄Ac)；6分勾配 (B%)]：Rt = 3.669 分、MS理論値：498、MS実測値：499 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：chiral pak IA、 $5\mu m$ 250 mm x 4.6 mm；移動相：Hex：EtOH = 70：30；流速：1 mL / 分；波長(Wave length)：230 nm；温度：30]：Rt = 7.142 分

30

【0520】

単一の未知の鏡像異性体 2

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 8.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10-4.06 (m, 4H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.82 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.27 (q, J = 12 Hz, 3H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H)。

LCMS [カラム：Phenomenex Kinetex $5\mu m$ EVO、C₁₈；カラムサイズ：4.6 x 50 mm；移動相：B (MeCN) A (0.02% NH₄Ac)；6分勾配 (B%)]：Rt = 3.672 分；MS理論値：498、MS実測値：499 [M+H]⁺。

40

キラルHPLC [カラム：chiral pak IA、 $5\mu m$ 250 mm x 4.6 mm；移動相：Hex：EtOH = 70：30；流速：1 mL / 分；波長(Wave length)：230 nm；温度：30]：Rt = 9.859 分

【0521】

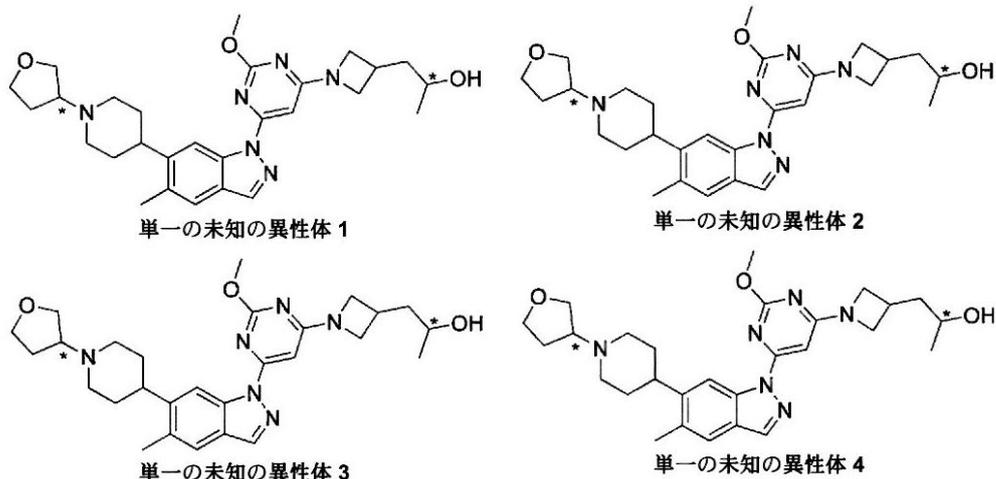
実施例 49 ~ 52

1-(1-(2-メトキシ-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール (単一の未知の異性体 1、E49；単一

50

の未知の異性体 2、E 5 0；単一の未知の異性体 3、E 5 1；単一の未知の異性体 4、E 5 2)

【化 9 4】



10

【0 5 2 2】

標題化合物を、トルエン中 1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール、5 - メチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インダゾールの溶液、N¹、N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K₃PO₄ から出発し、E 1 および E 2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

20

【0 5 2 3】

キラル分割：

方法：AD - H、0.46 cm I.D x 15 cm L、相：超臨界 CO₂ : ⁱPrOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25

【0 5 2 4】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.98-3.68 (m, 7H), 3.16-2.82 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.24-1.63 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

LC - MS [移動相：9 分で 80 % 水 (0.1 % FA) および 20 % MeCN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % MeCN (0.1 % FA) へ]、純度：98.55 %；Rt = 3.72 分；MS 理論値：506、MS 実測値：507 [M + H]⁺。

キラル HPLC [方法：AD - H、0.46 cm I.D x 15 cm L、相：HEP : ⁱPrOH (0.05 % DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25]：Rt：5.234 分；ee：100 %

40

【0 5 2 5】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.98-3.68 (m, 7H), 3.16-2.82 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.24-1.63 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

【0 5 2 6】

LC - MS [移動相：9 分で 80 % 水 (0.1 % FA) および 20 % MeCN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % MeCN (0.1 % FA) へ]：純度：100 %；Rt = 3.71 分；MS 理論値：506、MS 実測値：507 [M + H]⁺。

キラル HPLC [方法：AD - H、0.46 cm I.D x 15 cm L、相：HEP :

50

i PrOH (0.05% DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25]：Rt：5.420分；ee：90.7%

【0527】

単一の未知の異性体 3

1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.98-3.68 (m, 7H), 3.16-2.82 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.24-1.63 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

LC-MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%；Rt = 3.74分；MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法：AD-H、0.46 cm ID x 15 cm L、相：HEP： i PrOH (0.05% DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25]：Rt：6.645分；ee：100%

【0528】

単一の未知の異性体 4

1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.29-4.28 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.98-3.68 (m, 7H), 3.16-2.82 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.24-1.63 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 3H)。

【0529】

LC-MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%；Rt = 3.71分；MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

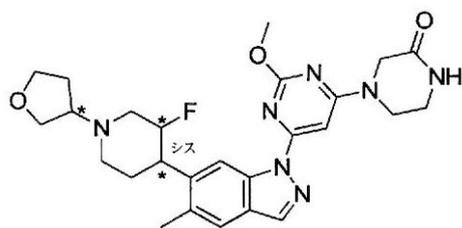
キラルHPLC [方法：AD-H、0.46 cm ID x 15 cm L、相：HEP： i PrOH (0.05% DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長(Wave length)：254 nm、温度：25]：Rt：7.015分；ee：97.7%

【0530】

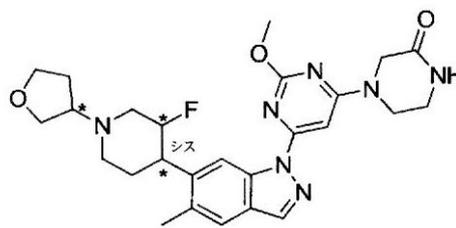
実施例 53 および 54

4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - オン (単一の未知の異性体 1、E53；単一の未知の異性体 2、E54)

【化95】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0531】

DMF (3 mL) 中、シス - 1 - (6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール (D70、100 mg、0.220 mmol)、ピペラジン - 2 - オン (24.0 mg、0.240 mmol) および Et₃N (67.0 mg、を 0.660 mmol) の混合物を 40 で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (A：水、B：MeCN、A：B = 80：20 から A：B = 5：95 へ) により精製し、標題生成物を白色固体として得た (35 mg、収率 30%)。このキラル混合物をキラル分取 HPLC により分割した。

10

20

30

40

50

標題化合物を、40 で、DMF中、シス-1-(6-クロロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(D71)、ピペラジン-2-オンおよびNEt₃の混合物から出発し、E53およびE54として記載されているものと同様の手順により製造した。

【0537】

キラル分割：

方法：AD-H、0.46cm ID×15cm L、相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃H₂O)=60/40、流速：0.5mL/分、波長(Wavelength)：254nm、温度：25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.93~4.88 (m, 0.57H), 4.33 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.93~3.91 (m, 1H), 3.74~3.72 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.43~3.42 (m, 1H), 3.16~3.14 (m, 2H), 2.83~2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26~2.23 (m, 2H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.96~1.88 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -183.22。

LC-MS [移動相：9分で95%水(0.1%FA)および5%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度100%、Rt=4.39分；MS理論値：509.5、MS実測値：510.4 [M+H]⁺。

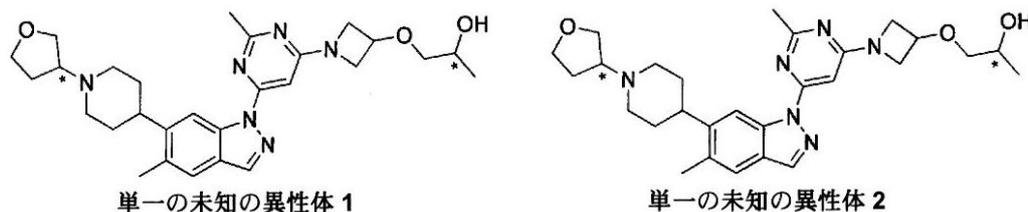
キラルHPLC [AD-H、0.46cm ID×15cm L、相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60/40、流速：0.5mL/分、波長(Wavelength)：254nm、温度：25]：Rt：1.732分、ee：100%。

【0538】

実施例56および57

1-(1-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-オール(単一の未知の異性体1、E56および単一の未知の異性体2、E57)

【化97】



【0539】

DCE(6mL)中、1-(1-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)オキシ)プロパン-2-オール(D77, 110mg, 0.250mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(108mg, 1.26mmol)およびAcOH(1滴)の溶液に、NaBH₃CN(32.0mg, 0.500mmol)を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃溶液(3滴)で急冷し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーカラム(DCM/MeOH=15/1)により精製し、標題生成物(49mg, 39%)を無色の油状物として得た。

LCMS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×30mm 5μm；Dikwa Diamonsil plus；移動相：B(MeCN) A₁(0.02%NH₄Ac+5%MeCN)；4分勾配(B%)10-95-POS；流速：1.5mL/分]：Rt=2.025分；MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

【0540】

キラル分割：

方法：Chiralpak IA 250mm×4.6mm 5μm；移動相：超臨界CO₂：

IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 70 : 30；流速：1 mL / 分；波長(Wave length)：230nm；温度 = 周囲

【0541】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 5H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 5H), 1.19 (d, J = 8.8 Hz, 3H)。

キラルHPLC [Chiralpak IA 250mm×4.6mm 5μm；移動相：Hex：IPA：DEA = 70 : 30 : 0.2；流速：1 mL / 分；波長(Wave length)：230nm；Temperature = 周囲]：Rt = 8.726分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B (MeCN) A (0.1% FA)；勾配 (B%)]：Rt = 2.784分、MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

【0542】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 5H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.09 (m, 4H), 2.00-1.87 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

キラルHPLC [Chiralpak IA 250mm×4.6mm 5μm；移動相：Hex：IPA：DEA = 70 : 30 : 0.2；流速：1 mL / 分；波長(Wave length)：230nm；Temperature = 周囲]：Rt = 10.678分

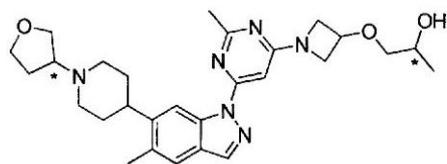
LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B (MeCN) A (0.1% FA)；勾配 (B%)]：Rt = 3.012分、MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

【0543】

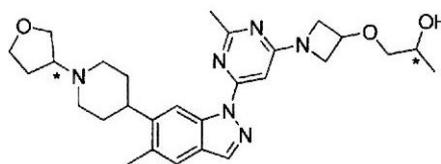
実施例 58 および 59

1 - ((1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (単一の未知の異性体 3、E 58 および単一の未知の異性体 4、E 59)

【化 98】



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

【0544】

標題化合物を、DCE中 1 - ((1 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) オキシ) プロパン - 2 - オール (D 79、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オ

10

20

30

40

50

ンおよびAcOH（触媒）の溶液およびNaBH₃CNから出発し、E56およびE57として記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×30mm 5μm；Dikwa Diamondsil plus；移動相：B（MeCN）A1（0.02%NH₄Ac + 5%MeCN）；4分勾配（B%）10-95-POS；流速：1.5mL/分]：Rt = 2.036分；MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

【0545】

キラル分割：

方法：カラム：Chiralpak IA 5μm 20×150mm；相：超臨界CO₂：IPA（0.1%NH₃H₂O）=70：30、流速：10mL/分；波長(Wavelength)：254nm。

10

【0546】

単一の未知の異性体3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 5H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26-1.91 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

キラルHPLC [カラム：Chiralpak IA 250mm×4.6mm 5μm；移動相：Hex：EtOH：DEA = 70：30：0.2；F：1mL/分；WL：230nm；T = 30]：Rt = 9.520分

20

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B（MeCN）A（0.02%NH₄Ac）；勾配（B%）]：Rt = 4.045分、MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

【0547】

単一の未知の異性体4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 5H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

30

キラルHPLC [カラム：Chiralpak IA 250mm×4.6mm 5μm；移動相：Hex：EtOH：DEA = 70：30：0.2；流速：1mL/分；波長(Wavelength)：230nm；温度 = 30]：Rt = 11.039分

LC-MS [カラム：C₁₈；カラムサイズ：4.6×50mm；移動相：B（MeCN）A（0.02%NH₄Ac）；勾配（B%）]：Rt = 4.041分、MS理論値：506、MS実測値：507 [M+H]⁺。

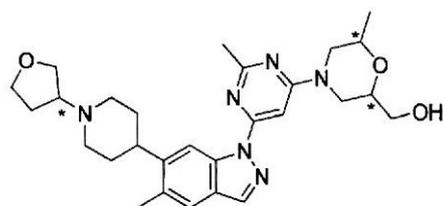
【0548】

実施例60～63

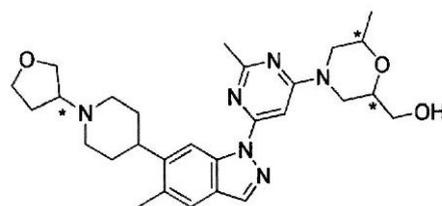
(6-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(単一の未知の異性体1、E60；単一の未知の異性体2、E61；単一の未知の異性体3、E62；単一の未知の異性体4、E63)

40

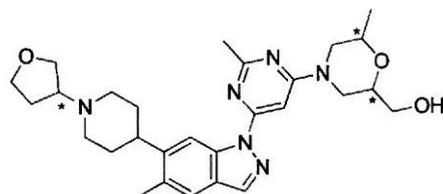
【化 9 9】



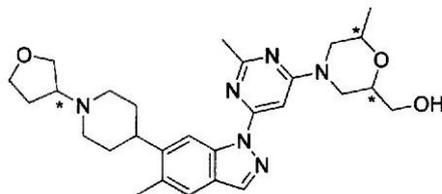
単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

10

【 0 5 4 9】

標題化合物を、100 で、トルエン中 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、(4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタノール (異性体 1、D 8 0) の溶液、Cu I、K₃ P O₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

20

【 0 5 5 0】

キラル分割：

方法：カラム：A D - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm L；移動相：超臨界 CO₂：E t O H (0.1 % N H₃ H₂ O) = 6 0 : 4 0；流速：0.5 mL / 分；波長：U V 2 5 4 nm；温度：2 5；E t O H 中のサンプル溶液

【 0 5 5 1】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.36 ~ 4.32 (m, 2H), 3.99 ~ 3.94 (m, 2H), 3.84 ~ 3.72 (m, 6H), 3.20 ~ 3.18 (m, 1H), 3.05 ~ 2.96 (m, 2H), 2.84 ~ 2.81 (m, 2H), 2.68 ~ 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 ~ 2.23 (m, 2H), 2.13 ~ 2.09 (m, 2H), 1.96 ~ 1.93 (m, 5H), 1.30 ~ 1.29 (d, J = 6 Hz, 3H)。

30

LC - MS [移動相：2.0 分で 80 % 水 (0.1 % F A) および 20 % M e C N (0.1 % F A) から 5 % 水 (0.1 % F A) および 95 % M e C N (0.1 % F A) へ]：純度：100 % @ 254 nm；R t = 1.12 分；MS 理論値：506.64、MS 実測値：507.4 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム：A D - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm L；注入量：2 μ l；移動相：H E P：E t O H (0.05 % D E A) = 6 0 : 4 0；流速：0.5 mL；波長：U V 2 5 4 nm；温度：2 5]：R t：2.187 分、e e 100 %；

40

【 0 5 5 2】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35 ~ 4.32 (m, 2H), 3.99 ~ 3.94 (m, 2H), 3.84 ~ 3.70 (m, 6H), 3.21 ~ 3.18 (m, 1H), 3.05 ~ 2.96 (m, 2H), 2.84 ~ 2.80 (m, 2H), 2.68 ~ 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 ~ 2.25 (m, 2H), 2.13 ~ 2.08 (m, 2H), 1.93 ~ 1.92 (m, 5H), 1.30 ~ 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【 0 5 5 3】

50

LC - MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%@254nm；Rt = 1.12分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.4 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.05%DEA) = 60：40；流速：0.5mL；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：2.730分、ee 99%；

【0554】

単一の未知の異性体 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35~4.32 (m, 2H), 3.99~3.94 (m, 2H), 3.84~3.70 (m, 6H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.05~2.96 (m, 2H), 2.84~2.81 (m, 2H), 2.68~2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28~2.23 (m, 2H), 2.13~2.07 (m, 2H), 1.96~1.91 (m, 5H), 1.30~1.29 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%@254nm；Rt = 1.13分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.4 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.05%DEA) = 60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：5.122分、ee 100%；

【0555】

単一の未知の異性体 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35~4.32 (m, 2H), 3.99~3.94 (m, 2H), 3.84~3.70 (m, 6H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.04~2.96 (m, 2H), 2.84~2.80 (m, 2H), 2.68~2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26~2.21 (m, 2H), 2.15~2.10 (m, 2H), 1.93~1.92 (m, 5H), 1.30~1.29 (d, J = 6 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%@254nm；Rt = 1.12分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.4 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.05%DEA) = 60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：5.848分、ee 100%；

【0556】

実施例 64 ~ 67

(6-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(単一の未知の異性体5、E64；単一の未知の異性体6、E65；単一の未知の異性体7、E66；単一の未知の異性体8、E67)

)

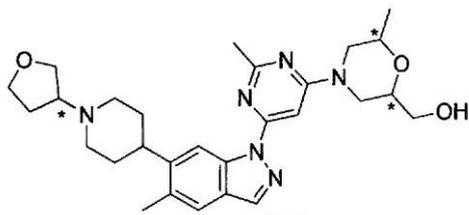
10

20

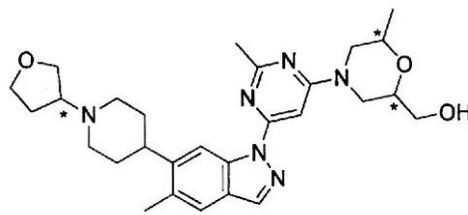
30

40

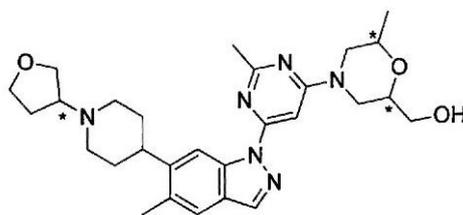
【化100】



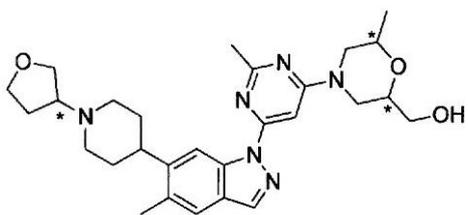
単一の未知の異性体 5



単一の未知の異性体 6



単一の未知の異性体 7



単一の未知の異性体 8

10

【0557】

標題化合物を、100 で、トルエン中5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、(4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタノール (異性体 2、D 8 1) の溶液、Cu I、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E 1 および E 2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

20

【0558】

キラル分割：

方法：カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；移動相：超臨界CO₂：EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60：40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0559】

単一の未知の異性体 5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.07 ~ 4.00 (m, 2H), 3.98 ~ 3.90 (m, 3H), 3.86 ~ 3.82 (m, 2H), 3.74 ~ 3.68 (m, 4H), 3.34 ~ 3.29 (m, 1H), 3.21 ~ 3.17 (m, 1H), 3.05 ~ 2.97 (m, 2H), 2.84 ~ 2.80 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28 ~ 2.22 (m, 2H), 2.12 ~ 2.10 (m, 1H), 1.96 ~ 1.93 (m, 5H), 1.26 ~ 1.25 (d, J = 6Hz, 3H)。

30

LC - MS [移動相：2.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.08分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD - H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.05% DEA) = 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：2.286分、ee 100%；

40

【0560】

単一の未知の異性体 6

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.05 ~ 4.00 (m, 2H), 3.97 ~ 3.94 (m, 3H), 3.89 ~ 3.82 (m, 2H), 3.74 ~ 3.66 (m, 4H), 3.34 ~ 3.31 (m, 1H), 3.21 ~ 3.19 (m, 1H), 3.05 ~ 2.96 (m, 2H), 2.85 ~ 2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 ~ 2.23 (m, 2H), 2.13 ~ 2.08 (m, 1H), 1.96 ~ 1.91 (m, 5H), 1.26 ~ 1.25 (d, J = 6Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：2.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.08分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.3 [M + H]⁺。

50

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.05% DEA) = 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：3.222分、ee 99%；

【0561】

単一の未知の異性体 7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.05~4.00 (m, 2H), 3.97~3.93 (m, 3H), 3.87~3.82 (m, 2H), 3.73~3.65 (m, 4H), 3.34~3.32 (m, 1H), 3.22~3.20 (m, 1H), 3.06~2.95 (m, 2H), 2.88~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.21 (m, 2H), 2.14~2.10 (m, 1H), 1.97~1.92 (m, 5H), 1.26~1.25 (d, J = 6Hz, 3H)。

LC-MS [移動相：2.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.07分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.05% DEA) = 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：3.316分、ee 100%；

【0562】

単一の未知の異性体 8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.06~4.04 (m, 2H), 3.99~3.94 (m, 3H), 3.86~3.82 (m, 2H), 3.73~3.65 (m, 4H), 3.34~3.31 (m, 1H), 3.20~3.18 (m, 1H), 3.04~2.96 (m, 2H), 2.84~2.81 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.22 (m, 2H), 2.11~2.10 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.26~1.25 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

【0563】

LC-MS [移動相：2.0分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]：Rt = 1.07分；MS理論値：506.64、MS実測値：507.3 [M+H]⁺。

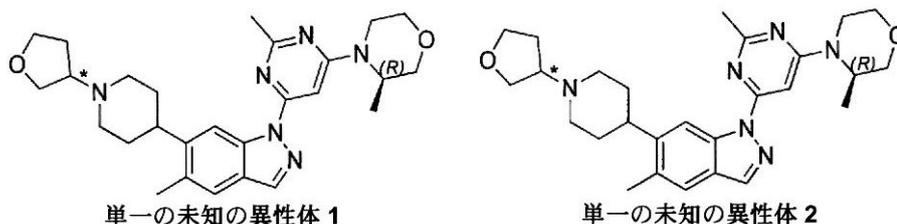
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. × 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.05% DEA) = 60：40；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：3.929分、ee 95.7%；

【0564】

実施例 68 および 69

(3R)-3-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン (単一の未知の異性体 1、E68 および単一の未知の異性体 2、E69)

【化101】



【0565】

トルエン (20 mL) 中、5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール (87 mg、0.26 mmol) および (

10

20

30

40

50

R) - 4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (74 mg、0.26 mmol) の溶液に、CuI (74 mg、0.39 mmol)、K₃PO₄ (138 mg、0.520 mmol) および N, N' - ジメチルエチレンジアミン (46 mg、0.52 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 で 4 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、CH₂Cl₂ (20 mL) および水 (20 mL) に溶解させ、飽和 NH₄OH 溶液 (50 mL) で処理した。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を EtOAc で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、所望の生成物を白色固体として得た (100 mg、収率：78%)。

LC - MS [移動相：2.6 分で 40% 水 (0.1% NH₄OH) および 60% MeCN (0.1% NH₄OH) から 5% 水 (0.1% NH₄OH) および 95% MeCN (0.1% NH₄OH) へ] : 純度 98%、Rt = 1.27 分 ; MS 理論値 : 492.61、MS 実測値 : 493.3 [M + H]⁺。

【 0566 】

ラセミ (3R) - 3 - メチル - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン (100 mg) をキラル分取 HPLC [方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D × 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : IPA (0.1% NH₃ · H₂O) = 70 : 30 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液] により分割し、以下の 2 種類の白色固体を得た。

【 0567 】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 ~ 4.00 (m, 4H), 3.98 ~ 3.92 (m, 3H), 3.83 ~ 3.73 (m, 4H), 3.69 ~ 3.57 (m, 1H), 3.35 ~ 3.29 (m, 1H), 3.14 ~ 3.05 (m, 1H), 3.03 ~ 3.00 (m, 1H), 2.94 ~ 2.92 (m, 1H), 2.84 ~ 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 ~ 2.21 (m, 2H), 2.10 ~ 2.06 (m, 1H), 2.01 ~ 1.89 (m, 5H), 1.21 ~ 1.20 (d, J = 4.4Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：2.6 分で 80% 水 (0.1% NH₄OH) および 20% MeCN (0.1% NH₄OH) から 5% 水 (0.1% NH₄OH) および 95% MeCN (0.1% NH₄OH)] : Rt = 2.27 分 ; MS 理論値 : 492.61、MS 実測値 : 493.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D . × 15 cm L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 70 : 30 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 4.320 分、ee 100% ;

【 0568 】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.11 ~ 4.02 (m, 4H), 3.99 ~ 3.92 (m, 3H), 3.83 ~ 3.71 (m, 4H), 3.69 ~ 3.55 (m, 1H), 3.36 ~ 3.29 (m, 1H), 3.17 ~ 3.05 (m, 1H), 3.03 ~ 3.01 (m, 1H), 2.95 ~ 2.93 (m, 1H), 2.84 ~ 2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 ~ 2.19 (m, 2H), 2.11 ~ 2.06 (m, 1H), 2.01 ~ 1.89 (m, 5H), 1.21 ~ 1.20 (d, J = 4.4Hz, 3H)。

LC - MS [移動相：2.6 分で 80% 水 (0.1% NH₄OH) および 20% MeCN (0.1% NH₄OH) から 5% 水 (0.1% NH₄OH) および 95% MeCN (0.1% NH₄OH) へ] : Rt = 2.29 分 ; MS 理論値 : 492.61、MS 実測値 : 493.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D . × 15 cm L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 70 : 30 ; 流速

10

20

30

40

50

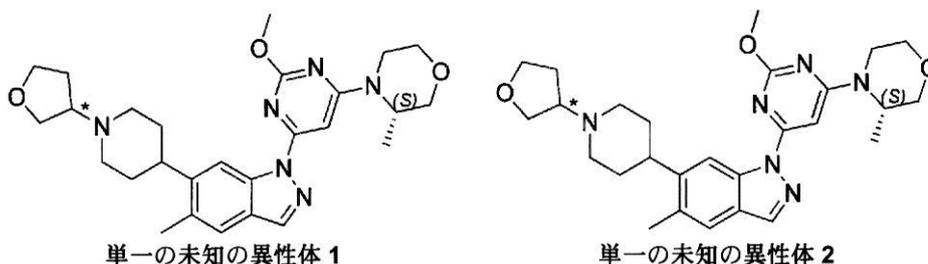
: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt: 4.960分、ee 100 %;

【0569】

実施例 70 および 71

(3S)-3-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(単一の未知の異性体 1、E70 および単一の未知の異性体 2、E71)

【化102】



10

【0570】

標題化合物を、100 で、トルエン中 5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび (S)-4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリンの溶液、CuI、K₃PO₄・3H₂O および N,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E₁ および E₂ として記載されているものと同様の手順により製造した。

20

LC-MS [移動相: 2.6分まで 60%水 (0.1%FA) および 40%MeCN (0.1%FA) から 5%水 (0.1%FA) および 95%MeCN (0.1%FA) へ]: 純度 98%、Rt = 0.87分; MS理論値: 492.61、MS実測値: 493.4 [M+H]⁺。

【0571】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 移動相: 超臨界CO₂: IPA (0.1%NH₃H₂O) = 70:30; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25; EtOH中のサンプル溶液。

30

【0572】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11~4.01 (m, 4H), 3.99~3.92 (m, 3H), 3.85~3.71 (m, 4H), 3.69~3.55 (m, 1H), 3.37~3.30 (m, 1H), 3.16~3.05 (m, 1H), 3.03~3.01 (m, 1H), 2.95~2.92 (m, 1H), 2.83~2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24~2.19 (m, 2H), 2.09~2.08 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 5H), 1.350~1.333 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 2.6分まで 80%水 (0.1%NH₄OH) および 20%MeCN (0.1%NH₄OH) から 5%水 (0.1%NH₄OH) および 95%MeCN (0.1%NH₄OH) へ]: Rt = 2.29分; MS理論値: 492.61、MS実測値: 493.3 [M+H]⁺。

40

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA (0.1%DEA) = 70:30; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt: 4.311分、ee 100 %;

【0573】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H)

50

), 4.45 (s, 1H), 4.11~4.08 (m, 4H), 3.99~3.93 (m, 3H), 3.83~3.71 (m, 4H), 3.69~3.55 (m, 1H), 3.35~3.29 (m, 1H), 3.17~3.05 (m, 1H), 3.03~3.01 (m, 1H), 2.95~2.93 (m, 1H), 2.84~2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27~2.19 (m, 2H), 2.10~2.07 (m, 1H), 1.91~1.87 (m, 5H), 1.34~1.33 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

LC-MS [移動相：2.6分で80%水(0.1% NH₄OH)および20% MeCN(0.1% NH₄OH)から5%水(0.1% NH₄OH)および95% MeCN(0.1% NH₄OH)へ]：純度：70%、Rt = 2.29および2.31分；MS理論値：492.61、MS実測値：493.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA(0.1% DEA) = 70：30；流速：0.5 mL；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：4.814分、ee 99%。

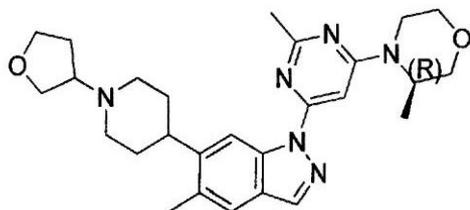
10

【0574】

実施例 7 2

(3R)-3-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン

【化103】



20

【0575】

標題化合物を、トルエン中5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび(R)-4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン、DMEDA、CuIおよびK₃PO₄の混合物から出発し、E1およびE2として記載されているものと同様の手順により製造した。

30

LC-MS [移動相：80%水(0.1% FA)および20% MeCN(0.1% FA) 2.6分で]：Rt = 1.17分；MS理論値：476.3、MS実測値：477.3 [M+H]⁺。

【0576】

実施例 7 3

(3S)-3-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン

【化104】



40

【0577】

標題化合物を、トルエン中5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび(S)-4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン、DMEDA、CuIおよびK₃P

50

O₄ から出発し、E 1 および E 2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) 2.6 分で] : Rt = 1.19 分 ; MS 理論値 : 476.3、MS 実測値 : 477.3 [M + H]⁺。

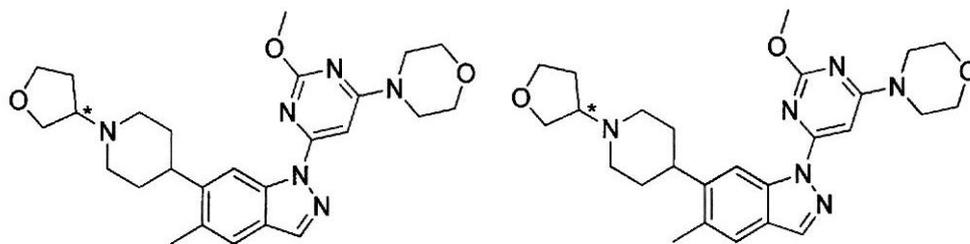
【 0578 】

実施例 74 および 75

4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン (単一の未知の異性体 1、E 74 および単一の未知の異性体 2、E 75)

10

【 化 105 】



単一の未知の鏡像異性体 1

単一の未知の鏡像異性体 2

【 0579 】

20

標題化合物を、トルエン中 4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリンおよび 5 - メチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インダゾールの溶液、N¹, N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K₃PO₄ · 3H₂O から出発し、E 1 および E 2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相 : 移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.81 分 ; MS 理論値 : 478.5、MS 実測値 : 479.4 [M + H]⁺。

【 0580 】

30

キラル分割 :

方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液

【 0581 】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 ~ 3.93 (m, 2H), 3.91 ~ 3.83 (m, 5H), 3.79 ~ 3.67 (m, 5H), 3.17 ~ 3.14 (m, 1H), 3.05 ~ 3.01 (m, 1H), 2.95 ~ 2.92 (m, 1H), 2.86 ~ 2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 ~ 2.19 (m, 2H), 2.11 ~ 2.07 (m, 1H), 1.94 ~ 1.81 (m, 5H)。

40

LC - MS [移動相 : 9 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]、純度 : 100% ; Rt = 3.67 分 ; MS 理論値 : 478.5、MS 実測値 : 479.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 注入量 : 2 μl ; 移動相 : HEP : IPA (0.1% DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 4.590 分、ee : 100%

【 0582 】

単一の未知の異性体 2

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00~3.93 (m, 2H), 3.91~3.83 (m, 5H), 3.79~3.67 (m, 5H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.05~3.01 (m, 1H), 2.95~2.92 (m, 1H), 2.86~2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.19 (m, 2H), 2.11~2.07 (m, 1H), 1.96~1.89 (m, 5H)。

LC-MS [移動相：10分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：98.6%；Rt=3.70分；MS理論値：478.5、MS実測値：479.3 [M+H]⁺。

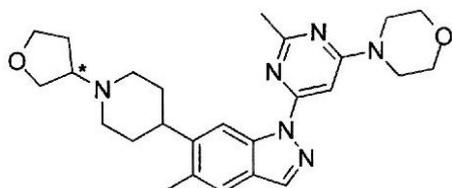
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA)=60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：5.611分、ee：100%

【0583】

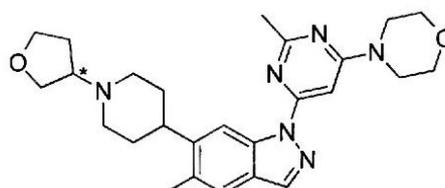
実施例76および77

4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(単一の未知の異性体1、E76および単一の未知の異性体2、E77)

【化106】



単一の未知の鏡像異性体1



単一の未知の鏡像異性体2

【0584】

標題化合物を、100 で、トルエン中4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリンおよび5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールの溶液、N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、CuIおよびK₃PO₄・3H₂Oから出発し、E1およびE2として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=0.77分；MS理論値：462.5、MS実測値：463.3 [M+H]⁺。

【0585】

キラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；移動相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃H₂O)=60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0586】

単一の未知の異性体1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.99~3.94 (m, 2H), 3.86~3.84 (m, 5H), 3.80~3.70 (m, 5H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.05~2.96 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29~2.25 (m, 2H), 2.24~2.20 (m, 1H), 2.12~1.93 (m, 5H)。

LC-MS [移動相：9分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：100%；Rt=3.51分；MS理論値：462.5、MS実測値：463.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA)=60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：5.611分、ee：100%

10

20

30

40

50

L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : EtOH (0 . 1 % DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0 . 5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 2 . 771 分、e e : 100 %

【 0587 】

単一の未知の異性体 2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01~3.94 (m, 2H), 3.86~3.84 (m, 5H), 3.80~3.70 (m, 5H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.05~2.96 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29~2.24 (m, 2H), 2.23~2.20 (m, 1H), 2.13~1.92 (m, 5H)。

LC - MS [移動相 : 9 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt = 3 . 53 分 ; MS 理論値 : 462 . 5、MS 実測値 : 463 . 3 [M + H] $^+$ 。

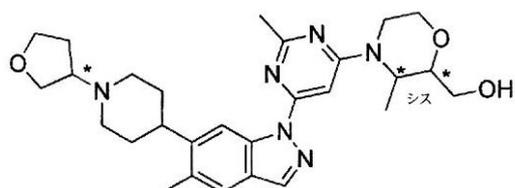
キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0 . 46 cm I . D . x 15 cm L ; 注入量 : 2 μ l ; 移動相 : HEP : EtOH (0 . 1 % DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0 . 5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 3 . 332 分、e e : 99 %

【 0588 】

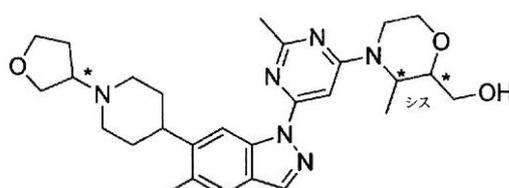
実施例 78 ~ 81

シス - (3 - メチル - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E78 ; 単一の未知の異性体 2、E79 ; 単一の未知の異性体 3、E80 ; 単一の未知の異性体 4、E81)

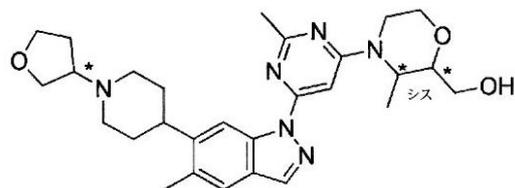
【 化 107 】



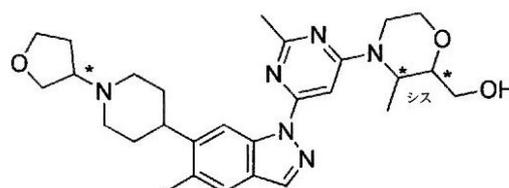
単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2



単一の未知の異性体 3



単一の未知の異性体 4

【 0589 】

DMF (25 mL) 中、シス - (3 - メチルモルホリン - 2 - イル) メタノール (84 . 0 mg、0 . 500 mmol) (D94) および 1 - (6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (206 mg、0 . 500 mmol) の溶液に、DIPEA (260 mg、2 . 00 mmol) を加えた。この反応混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ 一晩、次いで、100 $^{\circ}\text{C}$ で 1 日 攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 150 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 1) により精製し、標題化合物 (160 mg、収率 : 63 %) を白色固体として得た。

LC - MS [移動相 : 9 分で 90 % 水 (0 . 1 % FA) および 10 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : Rt =

4.12分; MS理論値: 506.30、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

【0590】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. x 15 cm L; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60:40; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25; EtOH中のサンプル溶液

【0591】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.10~4.06 (m, 1H), 4.00~3.94 (m, 2H), 3.85~3.61 (m, 7H), 3.25~3.19 (m, 2H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.23 (m, 2H), 2.13~2.10 (m, 1H), 1.93~1.92 (m, 6H), 1.15~1.14 (d, J=6.4 Hz, 3H)

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.30分; MS理論値: 506.30、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. x 15 cm L; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt: 1.882分、ee: 100%

【0592】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.10~4.06 (m, 1H), 4.00~3.94 (m, 2H), 3.85~3.60 (m, 7H), 3.21~3.19 (m, 2H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.84~2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.22 (m, 2H), 2.13~2.10 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 6H), 1.15~1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H)

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.22分; MS理論値: 506.30、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. x 15 cm L; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt: 2.248分、ee: 100%

【0593】

単一の未知の異性体 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.10~4.06 (m, 1H), 4.00~3.94 (m, 2H), 3.85~3.63 (m, 7H), 3.21~3.19 (m, 2H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.22 (m, 2H), 2.13~2.11 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 6H), 1.15~1.14 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.26分; MS理論値: 506.30、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm I.D. x 15 cm L; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5 mL; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt: 3.221分、ee: 100%

【0594】

単一の未知の異性体 4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H)

), 4.10~4.06 (m, 1H), 4.01~3.94 (m, 2H), 3.87~3.61 (m, 7H), 3.26~3.19 (m, 2H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27~2.23 (m, 2H), 2.13~2.11 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 6H), 1.15~1.14 (d, J= 6.8 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.28分; MS理論値: 506.30、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

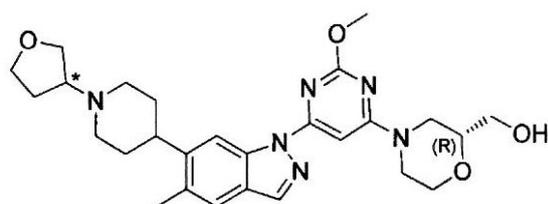
キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2μl; 移動相: HEP: EtOH(0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5mL; 波長: UV254nm; 温度: 25]: Rt: 3.709分、ee: 100%

【0595】

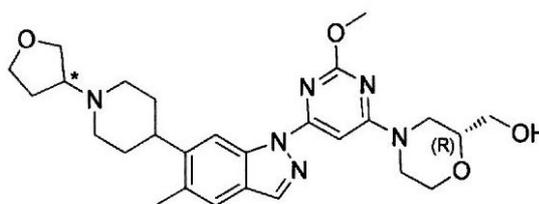
実施例82および83

((2R) - 4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E82および単一の未知の異性体 2、E83)

【化108】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0596】

標題化合物を、100 で、トルエン中 (R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノールおよび 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾールの溶液、N¹, N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuIおよびK₃PO₄ · 3H₂O から出発し、E1およびE2として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.76分; MS理論値: 508.6、MS実測値: 509.3 [M+H]⁺。

【0597】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 移動相: 超臨界CO₂: IPA(0.1%NH₃H₂O) = 60:40; 流速: 0.5mL/分; 波長: UV254nm; 温度: 25 ; EtOH中のサンプル溶液

【0598】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.12~4.04 (m, 1H), 3.98~3.95 (m, 2H), 3.93~3.91 (m, 2H), 3.83~3.69 (m, 4H), 3.16~3.14 (m, 2H), 3.05~2.96 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24~2.22 (m, 2H), 2.10~2.08 (m, 1H), 1.96~1.89 (m, 6H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.77分; MS理論値: 508.6、MS実測値: 509.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2μl; 移動相: HEP: IPA(0.1%DEA) = 60:40; 流速

10

20

30

40

50

: 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 5.060 分、e e : 100 %

【0599】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.12~4.04 (m, 1H), 3.98~3.95 (m, 2H), 3.93~3.91 (m, 2H), 3.83~3.67 (m, 4H), 3.16~3.14 (m, 2H), 3.05~2.93 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24~2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.96~1.89 (m, 6H)。

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50 % 水 (0.1 % FA) および 50 % MeCN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % MeCN (0.1 % FA) へ]、純度 : 99 % ; Rt = 0.77 分 ; MS 理論値 : 508.6、MS 実測値 : 509.3 [M + H]⁺。

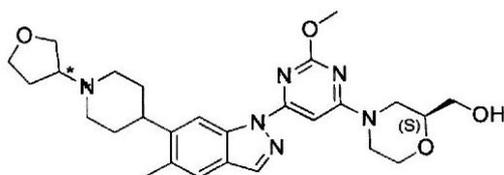
キラル HPLC [カラム : AD-H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. x 15 cm L ; 注入量 : 2 μl ; 移動相 : HEP:IPA (0.1 % DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25] : Rt : 5.621 分、e e : 99 %

【0600】

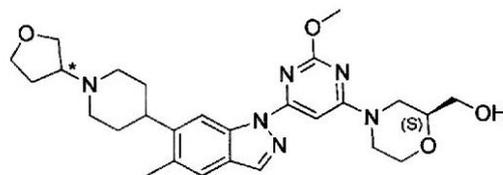
実施例 84 および 85

((2S) - 4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E84 および単一の未知の異性体 2、E85))

【化109】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0601】

標題化合物を、100 で、トルエン中 (S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール および 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾールの溶液、N¹, N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K₃PO₄ · 3H₂O から出発し、E1 および E2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相 : 2.6 分で 50 % 水 (0.1 % FA) および 50 % MeCN (0.1 % FA) から 5 % 水 (0.1 % FA) および 95 % MeCN (0.1 % FA) へ] : Rt = 0.77 分 ; MS 理論値 : 508.6、MS 実測値 : 509.3 [M + H]⁺。

【0602】

キラル分割 :

方法 : カラム : AD-H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. x 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : IPA (0.1 % NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 ; EtOH 中のサンプル溶液

【0603】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 3.98~3.95 (m, 2H), 3.93~3.91 (m, 2H), 3.83~3.67 (m, 4H), 3.16~3.14 (m, 2H), 3.05~2.93 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24~2.21 (m, 2H), 2.10~2.07 (m, 1H), 1.90~1.89 (m, 6H)。

10

20

30

40

50

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.77分；MS理論値：508.6、MS実測値：509.2 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 mL/分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：4.877分、ee：100%

【0604】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.09~4.04 (m, 1H), 3.98~3.95 (m, 2H), 3.93~3.91 (m, 2H), 3.83~3.66 (m, 4H), 3.16~3.14 (m, 2H), 3.99~2.93 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25~2.23 (m, 2H), 2.10~2.06 (m, 1H), 1.91~1.76 (m, 6H)。

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.77分；MS理論値：508.6、MS実測値：509.2 [M+H]⁺。

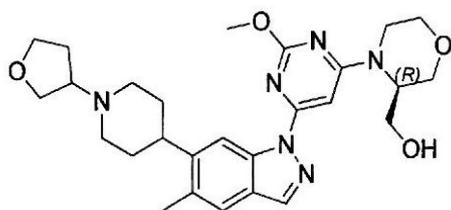
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5 mL/分；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt：5.646分、ee：99%

【0605】

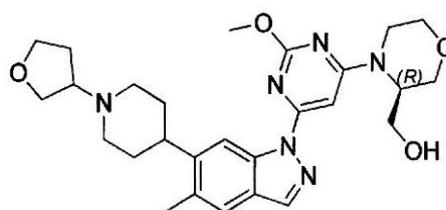
実施例 86 および 87

((3R) - 4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E 86 および単一の未知の異性体 2、E 87)

【化 110】



単一の未知の異性体 1



単一の未知の異性体 2

【0606】

標題化合物を、100 で、トルエン中 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール および (R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノールの溶液、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1 および E2 として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.08分；MS理論値：508.61、MS実測値：509.3 [M+H]⁺。

【0607】

キラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. × 15cm L；移動相：超臨界CO₂：IPA(0.1%NH₃H₂O) = 70：30；流速：0.5 mL/分；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0608】

単一の未知の異性体 1

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04~4.03 (m, 1H), 3.98~3.91 (m, 6H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.70~2.61 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.96~2.93 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.46 (m, 3H), 2.22~2.19 (m, 2H), 2.10~2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 5H)。

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)]：純度：100%@254nm；Rt=4.29分；MS理論値：508.61、MS実測値：509.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. x 15cm L；注入量：2 μ l；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA)=70：30；流速：0.5mL；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：1.428分、ee100%；

【0609】

単一の未知の異性体2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04~4.03 (m, 1H), 3.98~3.91 (m, 6H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.70~2.61 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.96~2.93 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.46 (m, 3H), 2.22~2.19 (m, 2H), 2.10~2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 5H)。

【0610】

LC-MS [移動相：9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=4.30分；MS理論値：508.61、MS実測値：509.3 [M+H]⁺。

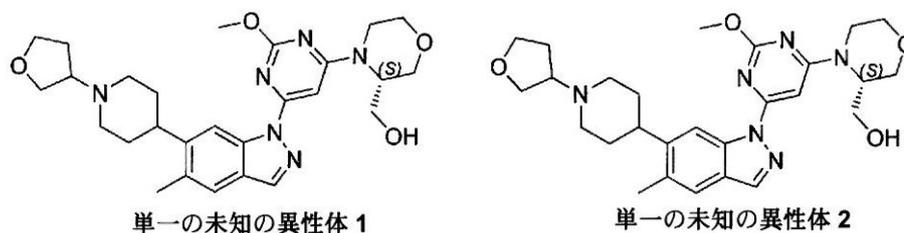
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D. x 15cm L；注入量：2 μ l；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA)=70：30；流速：0.5mL；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：1.726分、ee99.7%；

【0611】

実施例88および89

((3S) - 4 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、E88および単一の未知の異性体 2、E89)

【化111】



【0612】

標題化合物を、100 で、トルエン中5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび(S)-(4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン-3-イル)メタノールの溶液、CuI、K₃PO₄およびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1およびE2として記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.6分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：R

10

20

30

40

50

t = 1.210分; MS理論値: 508.61、MS実測値: 509.3 [M+H]⁺。

【0613】

キラル分割:

方法: カラム: AS-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 移動相: 超臨界CO₂: IPA (0.1% NH₃ H₂O) = 70:30; 流速: 0.5mL/分; 波長: UV 254nm; 温度: 25; EtOH中のサンプル溶液

【0614】

単一の未知の異性体 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.58~4.54 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04~4.03 (m, 1H), 3.98~3.91 (m, 5H), 3.83~3.81 (m, 1H), 3.79~2.67 (m, 2H), 3.62~3.58 (m, 1H), 3.42~3.39 (m, 1H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.05~3.01 (m, 1H), 2.95~2.93 (m, 1H), 2.83~2.82 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.26~2.22 (m, 2H), 2.12~2.07 (m, 2H), 1.91~1.86 (m, 6H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1% NH₄OH)および50% MeCN(0.1% NH₄OH)から5%水(0.1% NH₄OH)および95% MeCN(0.1% NH₄OH)へ]; 純度: 94%@254nm; Rt = 0.95分; MS理論値: 508.61、MS実測値: 509.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AS-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2μl; 移動相: HEP: IPA (0.1% DEA) = 70:30; 流速: 0.5mL; 波長: UV 254nm; 温度: 25]; Rt: 3.689分、ee 100%;

【0615】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.55~4.52 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03~4.02 (m, 1H), 3.98~3.90 (m, 5H), 3.85~3.81 (m, 1H), 3.79~2.67 (m, 2H), 2.62~3.59 (m, 1H), 3.43~3.40 (m, 1H), 3.17~3.14 (m, 1H), 3.05~3.02 (m, 1H), 2.95~2.93 (m, 1H), 2.85~2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28~2.22 (m, 2H), 2.19~2.07 (m, 2H), 1.96~1.84 (m, 6H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で50%水(0.1% NH₄OH)および50% MeCN(0.1% NH₄OH)から5%水(0.1% NH₄OH)および95% MeCN(0.1% NH₄OH)へ]; Rt = 0.92分; MS理論値: 508.61、MS実測値: 509.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AS-H; カラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L; 注入量: 2μl; 移動相: HEP: IPA (0.1% DEA) = 70:30; 流速: 0.5mL; 波長: UV 254nm; 温度: 25]; Rt: 3.806分、ee 99%;

【0616】

実施例 90 および 91

(2R)-2-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(単一の未知の異性体 1、E90 および単一の未知の異性体 2、E91)

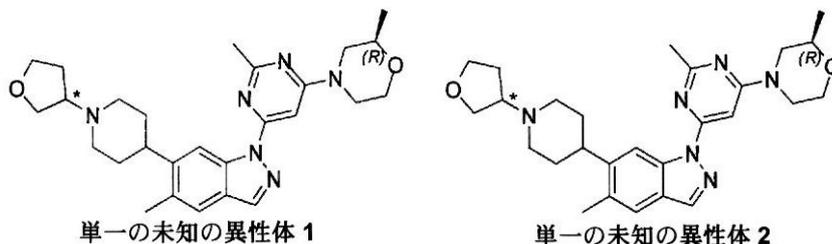
10

20

30

40

【化 1 1 2】



【 0 6 1 7 】

10

DMF (30 mL) 中、1 - (6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール (100 mg、0.240 mmol) および (R) - 2 - メチルモルホリン塩酸塩 (33.0 mg、0.240 mmol) の溶液に、室温で DIEA (155 mg、1.20 mmol) を加えた。この反応混合物を 80 °C で一晩撹拌した。LC - MS は、反応が完了していたことを示した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。この残渣を EtOAc : MeOH (20 : 1) で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を黄色固体として得た (100 mg、収率 : 86%)。

20

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.81 分 ; MS 理論値 : 476.6、MS 実測値 : 477.3 [M + H]⁺。

【 0 6 1 8 】

キララル分割 :

方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ H₂O) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 °C ; EtOH 中のサンプル溶液

【 0 6 1 9 】

単一の未知の異性体 1

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.28 (s, 2H) 4.02 ~ 3.94 (m, 3H), 3.84 ~ 3.82 (m, 1H), 3.74 ~ 3.64 (m, 3H), 3.21 ~ 3.17 (m, 1H), 3.05 ~ 2.96 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.74 ~ 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.25 ~ 2.23 (m, 1H), 2.13 ~ 1.91 (m, 5H), 1.28 ~ 1.26 (d, J=8.0 Hz, 3H)

LC - MS [移動相 : 2.6 分で 50% 水 (0.1% FA) および 50% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ] : 純度 : 99% ; Rt = 0.8 分 ; MS 理論値 : 476.6、MS 実測値 : 477.3 [M + H]⁺。

キララル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0.46 cm I.D. × 15 cm L ; 注入量 : 2 μl ; 移動相 : HEP : EtOH (0.1% DEA) = 60 : 40 ; 流速 : 0.5 mL ; 波長 : UV 254 nm ; 温度 : 25 °C] : Rt : 2.027 分、ee : 100%

40

【 0 6 2 0 】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.29 (s, 2H) 4.01 ~ 3.94 (m, 3H), 3.84 ~ 3.82 (m, 1H), 3.74 ~ 3.64 (m, 3H), 3.21 ~ 3.17 (m, 1H), 3.05 ~ 2.96 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.74 ~ 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.24 ~ 2.23 (m, 1H), 2.13 ~ 1.92 (m, 5H), 1.28 ~ 1.26 (d, J=8.0 Hz, 3H)

50

LC-MS [移動相：2.0分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：99%；Rt=0.8分；MS理論値：476.6、MS実測値：477.3[M+H]⁺。

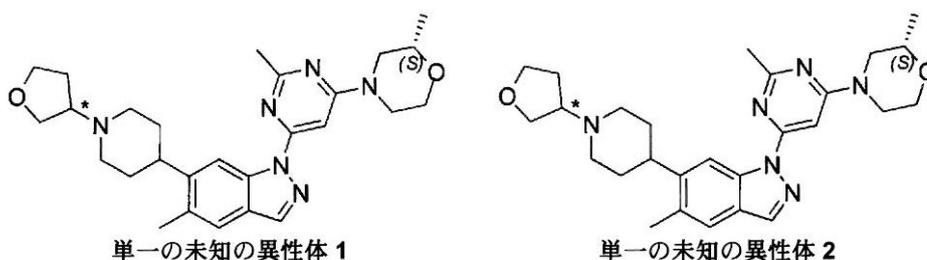
キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40；流速：0.5mL；波長：UV254nm；温度：25]：Rt：2.460分、ee：98%

【0621】

実施例92および93

(2S)-2-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン(単一の未知の異性体1、E92；単一の未知の異性体2、E93)

【化113】



【0622】

標題化合物を、80 で、DMF中1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾールおよび(S)-2-メチルモルホリン塩酸塩の溶液およびDIEAから出発し、E90およびE91に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相：2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)]：Rt=0.97分；MS理論値：476.6、MS実測値：477.3[M+H]⁺。

【0623】

キラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；移動相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃H₂O)=60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0624】

単一の未知の異性体1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.28 (s, 2H) 4.02~3.94 (m, 3H), 3.84~3.82 (m, 1H), 3.72~3.64 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.05~3.02 (m, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.74~2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.09~1.94 (m, 5H), 1.28~1.26 (d, J=8.0 Hz, 3H)

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]、純度：99%；Rt=0.8分；MS理論値：476.6、MS実測値：477.3[M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm I.D.×15cm L；注入量：2μl；移動相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60：40；流

10

20

30

40

50

速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25 []；Rt：1.919分、e
e：100%

【0625】

単一の未知の異性体 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.28 (s, 2H) 4.01~3.94 (m, 3H), 3.86~3.82 (m, 1H), 3.74~3.62 (m, 3H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.09~2.97 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.74~2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.12~1.92 (m, 5H), 1.28~1.26 (d, J = 8.0 Hz, 3H)

LC-MS [移動相：2.6分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：純度：99%；Rt = 0.8分；MS理論値：476.6、MS実測値：477.3 [M+H]⁺。

10

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm I.D. x 15 cm L；注入量：2 μl；移動相：HEP:EtOH(0.1%DEA) = 60:40；流速：0.5 mL / 分；波長：UV 254 nm；温度：25 []；Rt：2.465分、e
e：100%

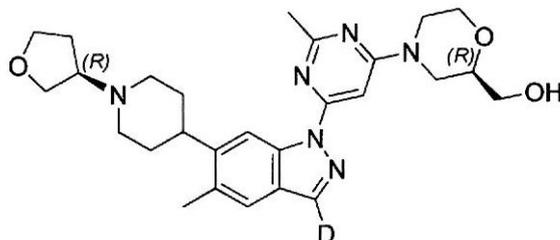
【0626】

実施例 9 4

((R) - 4 - (6 - (3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

20

【化 1 1 4】



30

【0627】

標題化合物を、トルエン中 (R) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 1 0 5)、(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 2)、CuI および K₃PO₄ の懸濁液および DMEDA から出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 0.01H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32~4.29 (m, 2H), 4.08~3.94 (m, 3H), 3.86~3.68 (m, 6H), 3.21~2.92 (m, 5H), 2.88~2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.18 (m, 2H), 2.16~2.08 (m, 1H), 2.00~1.92 (m, 5H)。

40

LC-MS [移動相：1.2分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 4.88分；MS理論値：493.3、MS実測値：494.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD、カラムサイズ：4.6 x 250 mm、5 μm。注入量：10 μl、移動相：CO₂ / EtOH / MeCN / DEA 60 / 34 / 6 / 0.08、流速：2.8 mL / 分、波長：UV 254 nm、温度：35 []；Rt = 13.383分、e
e：100%

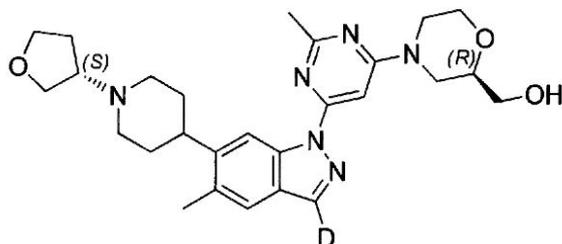
【0628】

実施例 9 5

50

((R) - 4 - (6 - (3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化 1 1 5】



10

【 0 6 2 9 】

標題化合物を、トルエン中 (S) - 3 - 重水素 - 5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 1 0 4)、(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 2)、CuI および K₃PO₄ の懸濁液および DMEDA から出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 0.01H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32~4.29 (m, 2H), 4.08~3.94 (m, 3H), 3.86~3.66 (m, 6H), 3.24~3.20 (m, 1H), 3.15~2.92 (m, 4H), 2.89~2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.23 (m, 2H), 2.15~2.08 (m, 1H), 2.04~1.93 (m, 5H)。

20

LC-MS [移動相: 12分 de 80%水 (0.1%FA) および 20%MeCN (0.1%FA) から 5%水 (0.1%FA) および 95%MeCN (0.1%FA) へ]: Rt = 4.75分; MS理論値: 493.3、MS実測値: 494.5 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: カラム: AD、カラムサイズ: 4.6×250mm、5μm (UPC)、注入量: 10μl、移動相: CO₂/EtOH/MeCN/DEA 60/34/6/0.08、流速: 2.8mL/分、波長: UV254nm、温度: 35]: Rt = 19.055分、ee: 99.42%

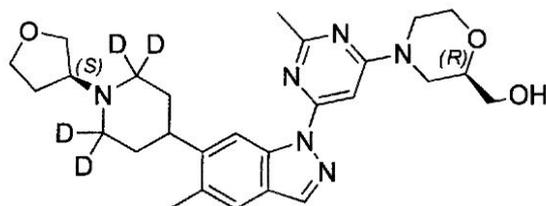
【 0 6 3 0 】

実施例 9 6

30

((R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル - 2, 2, 6, 6 - d 4) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化 1 1 6】



40

【 0 6 3 1 】

MeCN (10mL) 中、(R) - (4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル - 2, 2, 6, 6 - d 4) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 1 6、55mg、0.13mmol)、(R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 4 - メチルベンゼンスルホナート (D 1 2、63mg、0.26mmol)、K₂CO₃ (36mg、0.26mmol) の混合物を 100 で一晩攪拌し、次いで、濾過した。濾液を分取HPLC (Waters 2767/Qda、Waters XBridge Prep C₁₈ 10μm OBD (商標) 19×250nm、流速: 30mL/分、254nm、移動相: MeCN/H₂O (0.1%NH₃·H₂O)、5:95から95:5へ) により精製し、標題生成

50

物を白色固体として得た (5 . 0 m g 、 収率 : 1 3 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.31~4.27 (m, 2H), 4.08~4.04 (m, 1H), 3.99~3.93 (m, 2H), 3.84~3.67 (m, 7H), 3.12~3.04 (m, 2H), 2.97~2.84 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.17~2.10 (br, 1H), 1.96~1.89 (m, 4H)。

LC-MS [移動相: 12分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.941分; MS理論値: 496.3、MS実測値: 497.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: カラム: AD、5 μm 、4.6 \times 250 cm (Daicel)。注入量: 10 μl 、移動相: CO_2 / EtOH / MeCN / DEA 60 / 34 / 6 / 0.08、流速: 2.8 mL / 分、波長: UV 254 nm、温度: 35]: Rt = 19.195分、ee: 99.28%

10

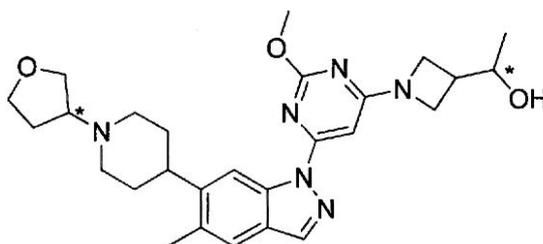
【0632】

実施例97、98、99および100

1 - (1 - (2 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (単一の未知の異性体 1、Rt = 1.821分; 単一の未知の異性体 2、Rt = 1.997分; 単一の未知の異性体 3、Rt = 4.235分; 単一の未知の異性体 4、Rt = 4.530分)

【化117】

20



【0633】

標題化合物を、還流下、4時間、トルエン中1 - (1 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) エタノール (D 1 1 7) および 5 - メチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール (D 1 0) の溶液ならびに N^1 、 N^2 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K_3PO_4 から出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

30

【0634】

キラル分割:

方法: AD-H、0.46 cm \times 15 cm、相: 超臨界 CO_2 : EtOH (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 60 / 40、流速: 0.5 mL / 分、波長: 254 nm、温度: 25

【0635】

ピーク1 (E 9 7) : 単一の未知の異性体 1、Rt = 1.821分

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.21~3.68 (m, 11H), 3.17~2.74 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.29~1.85 (m, 10H), 1.21 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 10分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 3.31分; MS理論値: 492、MS実測値: 493 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: AD-H、0.46 cm \times 15 cm、相: HEP: EtOH (0.05% DEA) = 60 / 40、流速: 0.5 mL / 分、波長: 254 nm、温度: 25]: Rt = 1.821分; ee: 96.5%

【0636】

50

ピーク 2 (E 9 8) : 単一の未知の異性体 2、R t = 1 . 9 9 7 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.21-3.68 (m, 11H), 3.17-2.74 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.29-1.85 (m, 10H), 1.21 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相 : 10 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R t = 3 . 3 5 分 ; MS 理論値 : 492、MS 実測値 : 493 [M + H] ⁺。

キラル HPLC [方法 : AD - H、0 . 46 cm x 15 cm、相 : HEP : EtOH (0 . 05 % DEA) = 60 / 40、流速 : 0 . 5 mL / 分、波長 : 254 nm、温度 : 25] : R t = 1 . 9 9 7 分 ; ee : 98 . 5 %。

10

【 0 6 3 7 】

ピーク 3 (E 9 9) : 単一の未知の異性体 3、R t = 4 . 2 3 5 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.21-3.68 (m, 11H), 3.17-2.74 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.29-1.85 (m, 10H), 1.21 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相 : 10 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R t = 3 . 4 2 分 ; MS 理論値 : 492、MS 実測値 : 493 [M + H] ⁺。

キラル HPLC [方法 : AD - H、0 . 46 cm x 15 cm、相 : HEP : EtOH (0 . 05 % DEA) = 60 / 40、流速 : 0 . 5 mL / 分、W : 254 nm、T : 25] : R t = 4 . 2 3 5 分 ; ee : 100 %。

20

【 0 6 3 8 】

ピーク 4 (E 1 0 0) : 単一の未知の異性体 4、R t = 4 . 5 3 0 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.21-3.68 (m, 11H), 3.17-2.74 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.29-1.85 (m, 10H), 1.21 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。

LC - MS [移動相 : 10 分で 80 % 水 (0 . 1 % FA) および 20 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 95 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R t = 3 . 3 9 分 ; MS 理論値 : 492、MS 実測値 : 493 [M + H] ⁺。

キラル HPLC [方法 : AD - H、0 . 46 cm x 15 cm、相 : HEP : EtOH (0 . 05 % DEA) = 60 / 40、流速 : 0 . 5 mL / 分、波長 : 254 nm、温度 : 25] : R t = 4 . 5 3 0 分、ee : 97 . 5 %。

30

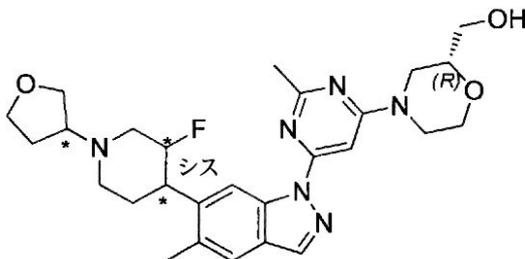
【 0 6 3 9 】

実施例 101 および 102

シス - (2 R) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク 2 から、D 3 4) (単一の未知の異性体 1、R t = 2 . 9 8 4 分 ; 単一の未知の異性体 2、R t = 3 . 9 4 8 分)

【 化 1 1 8 】

40



【 0 6 4 0 】

標題化合物を、90、N₂ 保護下で、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 -

50

(テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (ピーク 2、D 3 4)、(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 2)、Cu I、K₃PO₄ および N¹、N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミンの溶液から出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【0641】

キラル分割：

方法：AD - H、0.46 cm × 15 cm、相：超臨界 CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長：254 nm、温度：25

【0642】

ピーク 1 (E 1 0 1) : 単一の未知の異性体 1、R t = 2.984 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.94 ~ 4.92 (m, 1H), 4.43 ~ 4.42 (m, 1H), 4.39 ~ 4.30 (m, 1H), 4.05 ~ 3.98 (m, 3H), 3.90 ~ 3.74 (m, 1H), 3.69 ~ 3.65 (m, 1H), 3.64 ~ 3.59 (m, 6H), 3.47 ~ 3.45 (m, 1H), 3.25 ~ 3.19 (m, 2H), 3.10 ~ 3.07 (m, 1H), 2.88 ~ 2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 ~ 2.29 (m, 1H), 2.18 ~ 2.15 (m, 2H), 2.03 ~ 1.95 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.80.

LC - MS [移動相：12分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : R t = 7.78分 ; MS理論値 : 510.6、MS実測値 : 511.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [方法：AD - H、0.46 cm × 15 cm、相：HEP : EtOH (0.1%DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長：254 nm、温度：25] : R t = 2.984分、ee : 100%。

【0643】

ピーク 2 (E 1 0 2) : 単一の未知の異性体 2、R t = 3.948 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.88 ~ 4.74 (m, 1H), 4.43 ~ 4.42 (m, 1H), 4.39 ~ 4.30 (m, 1H), 4.05 ~ 3.98 (m, 2H), 3.90 ~ 3.87 (m, 1H), 3.78 ~ 3.69 (m, 2H), 3.66 ~ 3.60 (m, 5H), 3.30 ~ 3.28 (m, 2H), 3.27 ~ 3.19 (m, 2H), 2.88 ~ 2.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 ~ 2.29 (m, 2H), 2.18 ~ 2.15 (m, 1H), 2.03 ~ 1.95 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.80.

LC - MS [移動相：12分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : R t = 7.80分 ; MS理論値 : 510.6、MS実測値 : 511.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [方法：AD - H、0.46 cm × 15 cm、相：HEP : EtOH (0.1%DEA) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長：254 nm、温度：25] : R t = 3.948分、ee : 98.1%。

【0644】

実施例 103 および 104

シス - ((2S) - 4 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク 1 から、D 3 3) (単一の未知の異性体 1、R t = 5.134分 ; 単一の未知の異性体 2、R t = 5.400分)

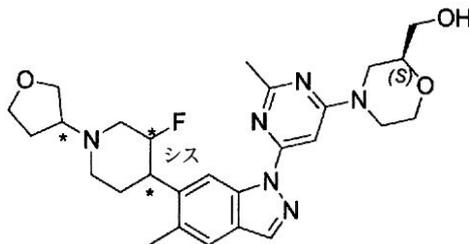
10

20

30

40

【化 1 1 9】



【 0 6 4 5 】

10

標題化合物を、90、N₂下で、トルエン中、シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1、D33)、(S)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D3)、CuI、K₃PO₄およびN¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンの溶液から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

【 0 6 4 6 】

キラル分割：

AD-H、0.46cm×15cm、移動相：超臨界CO₂：EtOH(0.1%NH₃・H₂O)=60/40、流速：0.5mL/分、波長：254nm、温度：25

20

【 0 6 4 7 】

ピーク1(E103)：単一の未知の異性体1、Rt=5.134分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.78~4.71 (m, 1H), 4.43~4.42 (m, 1H), 4.39~4.30 (m, 1H), 4.05~3.98 (m, 2H), 3.90~3.79 (m, 1H), 3.77~3.75 (m, 2H), 3.66~3.61 (m, 4H), 3.25~3.19 (m, 3H), 3.10~3.07 (m, 2H), 2.88~2.82 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35~2.29 (m, 2H), 2.18~2.15 (m, 1H), 2.03~1.95 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.82。

LC-MS [移動相：12分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=7.92分；MS理論値：510.6、MS実測値：511.3[M+H]⁺。

30

キラルHPLC [AD-H、0.46cm×15cm、相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60/40、流速：0.5mL/分、波長：254nm、温度：25]：Rt=5.134分、ee：100%。

【 0 6 4 8 】

ピーク2(E104)：単一の未知の異性体2、Rt=5.400分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.78~4.71 (m, 1H), 4.43~4.42 (m, 1H), 4.39~4.30 (m, 1H), 4.05~3.98 (m, 2H), 3.90~3.79 (m, 1H), 3.77~3.75 (m, 2H), 3.66~3.61 (m, 4H), 3.47~3.45 (m, 1H), 3.25~3.19 (m, 2H), 3.10~3.07 (m, 1H), 2.88~2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35~2.29 (m, 2H), 2.18~2.15 (m, 1H), 2.03~1.95 (m, 3H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.82。

LC-MS [移動相：12分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt=7.90分；MS理論値：510.6、MS実測値：511.3[M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H、0.46cm×15cm、相：HEP：EtOH(0.1%DEA)=60/40、流速：0.5mL/分、波長：254nm、温度：25]：Rt=5.400分、ee：99.1%。

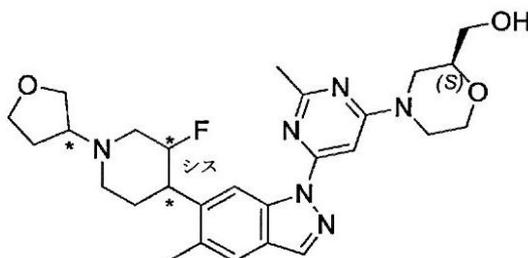
【 0 6 4 9 】

実施例105および106

50

シス - ((2 S) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク 2 から、 D 3 4) (単一の未知の異性体 1、 R t = 5 . 0 8 2 分 ; 単一の未知の異性体 2、 R t = 5 . 8 2 6 分)

【化 1 2 0】



10

【 0 6 5 0】

標題化合物を、90℃、2時間、N₂下で、トルエン中、シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (ピーク 2 から、 D 3 4)、(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 3)、CuIおよびK₃PO₄の溶液およびN¹、N²-ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミンから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

20

【 0 6 5 1】

キラル分割：

方法：AD - H、0.46 cm × 15 cm、移動相：超臨界CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60 / 40、流速：0.5 mL / 分、波長：254 nm、温度：25

【 0 6 5 2】

ピーク 1 (E 1 0 5) : 単一の未知の異性体 1、R t = 5 . 0 8 2 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.79 ~ 4.71 (m, 1H), 4.43 ~ 4.42 (m, 1H), 4.39 ~ 4.30 (m, 1H), 4.05 ~ 3.98 (m, 2H), 3.90 ~ 3.79 (m, 1H), 3.77 ~ 3.75 (m, 2H), 3.66 ~ 3.61 (m, 4H), 3.47 ~ 3.45 (m, 1H), 3.25 ~ 3.19 (m, 2H), 3.10 ~ 3.07 (m, 1H), 2.88 ~ 2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 ~ 2.29 (m, 2H), 2.18 ~ 2.15 (m, 1H), 2.03 ~ 1.95 (m, 3H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.74。

LC - MS [移動相 : 12分で70%水 (0.1% FA) および30% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : R t = 7.89分 ; MS理論値 : 510.6、MS実測値 : 511.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [方法 : AD - H、0.46 cm × 15 cm、相 : HEP : EtOH (0.1% DEA) = 60 / 40、流速 : 0.5 mL / 分、波長 : 254 nm、温度 : 25] : R t = 5.134分、e e : 100%。

40

【 0 6 5 3】

ピーク 2 (E 1 0 6) : 単一の未知の異性体 2、R t = 5 . 8 2 6 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.98 ~ 4.94 (m, 1H), 4.43 ~ 4.42 (m, 1H), 4.39 ~ 4.30 (m, 1H), 4.05 ~ 3.98 (m, 2H), 3.90 ~ 3.87 (m, 2H), 3.78 ~ 3.69 (m, 1H), 3.66 ~ 3.60 (m, 5H), 3.58 ~ 3.47 (m, 1H), 3.25 ~ 3.19 (m, 2H), 3.10 ~ 3.07 (m, 1H), 2.88 ~ 2.82 (m, 1H), 2.60 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.25 ~ 2.29 (m, 1H), 2.18 ~ 2.15 (m, 2H), 2.03 ~ 1.95 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD): -184.74。

LC - MS [移動相 : 12分で70%水 (0.1% FA) および30% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : R t

50

= 7.80分; MS理論値: 510.6、MS実測値: 511.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: AD-H、0.46cm×15cm、相: HEP: EtOH (0.1% DEA) = 60/40、流速: 0.5mL/分、波長: 254nm、温度: 25]:

Rt = 5.400分、ee: 100%。

【0654】

実施例107および108

シス-4-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン(ピーク1から、D33)(単一の未知の異性体1、Rt = 2.541分; 単一の未知の異性体2、Rt = 2.985分)

10

【化121】



【0655】

20

標題化合物を、80 で2時間、トルエン/THF中シス-4-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン(ピーク1から、D33)、4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン(D118)、CuI、K₃PO₄の混合物およびDMEDAから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 1.24分; MS理論値: 480.6、MS実測値: 481.4 [M+H]⁺。

【0656】

30

キラル分割:

方法: カラム: AD、カラムサイズ: 0.46cm×15cm。移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60:40、流速: 0.5mL/分、波長: UV 254nm、温度: 25

【0657】

ピーク1 (E107): 単一の未知の異性体1、Rt = 2.541分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.93~4.79 (m, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.80~3.79 (m, 5H), 3.72~3.71 (m, 5H), 3.29~3.26 (m, 1H), 3.20~3.17 (m, 1H), 3.07~3.04 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.22~2.20 (m, 1H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.99~1.96 (m, 1H), 1.90~1.86 (m, 2H), 1.58~1.56 (m, 1H)。

40

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): 183.28 (s)

LC-MS [移動相: 10.0分で95%水(0.1%FA)および5%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.88分; MS理論値: 480.6、MS実測値: 481.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: カラム: AD、カラムサイズ: 0.46cm×15cm。注入量: 2μl、移動相: HEP: EtOH (0.1% DEA) = 60:40、流速: 0.5mL/分、波長: UV 254nm、温度: 25]: Rt = 2.541分、ee: 100%

【0658】

ピーク2 (E108): 単一の未知の異性体2、Rt = 2.985分

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.95~4.82 (m, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.80~3.79 (m, 5H), 3.72~3.71 (m, 5H), 3.46~3.49 (m, 1H), 3.19~3.09 (m, 2H), 2.87~2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27~2.25 (m, 2H), 2.13~2.10 (m, 1H), 1.96~1.93 (m, 2H), 1.89~1.86 (m, 1H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): 183.18 (s)

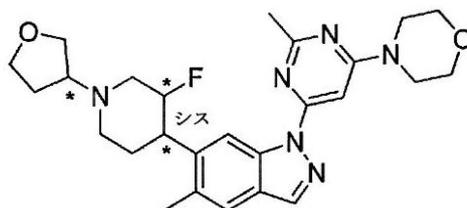
LC-MS [移動相: 10.0分で95%水(0.1%FA)および5%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.91分; MS理論値: 480.6、MS実測値: 481.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [方法: カラム: AD、カラムサイズ: 0.46cm x 15cm、注入量: 2 μl 、移動相: HEP: EtOH (0.1%DEA) = 60:40、流速: 0.5 mL/分、波長: UV254nm、温度: 25]: Rt = 2.985分、ee: 100%
【0659】

実施例109および110

シス-4-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン(ピーク2から、D34)(単一の未知の異性体1、Rt = 2.174分、単一の未知の異性体2、Rt = 3.041分)

【化122】



【0660】

標題化合物を、80 で2時間、トルエン/THF中4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン、CuI、K₃PO₄の混合物およびDMEDAから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で50%水(0.1%NH₄OH)および50%CH₃CN(0.1%NH₄OH)から5%水(0.1%NH₄OH)および95%CH₃CN(0.1%NH₄OH)へ]: Rt = 1.48分; MS理論値: 480.6、MS実測値: 481.4 [M+H]⁺。

【0661】

キラル分取HPLC

方法: AD-H、0.46cm I.D. x 15cm L、移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1%NH₃ · H₂O) = 60:40、流速: 0.5 mL/分、254nm、温度: 25

【0662】

ピーク1 (E109): 単一の未知の異性体1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94~4.83 (m, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.94~3.92 (m, 1H), 3.90~3.71 (m, 10H), 3.49~3.46 (m, 1H), 3.17~3.12 (m, 2H), 2.86~2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29~2.24 (m, 2H), 2.11~2.10 (m, 1H), 1.99~1.89 (m, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): 183.17 (s)

LC-MS [移動相: 9.0分で95%水(0.1%FA)および5%CH₃CN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%CH₃CN(0.1%FA)]: Rt = 4.85分; MS理論値: 480.6、MS実測値: 481.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [ADカラムサイズ: 0.46cm I.D. x 15cm L、注入量:

10

20

30

40

50

2 μ l、移動相：H E P : E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 : 4 0、流速：0 . 5 m l / 分、波長：U V 2 5 4 n m、温度：2 5] : R t = 2 . 1 7 4 分、e e : 1 0 0 %

【 0 6 6 3 】

ピーク 2 (E 1 1 0) : 単一の未知の異性体 2

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94~4.82 (m, 1H), 4.00~3.99 (m, 1H), 3.94~3.92 (m, 1H), 3.90~3.71 (m, 10H), 3.29~3.05 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34~2.31 (m, 1H), 2.21~2.18 (m, 1H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.99~1.09 (m, 3H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): 183.28 (s)

L C - M S [移動相：9 . 0 分で 9 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 5 % CH_3CN (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % CH_3CN (0 . 1 % F A)] : R t = 4 . 8 4 分 ; M S 理論値 : 4 8 0 . 6、M S 実測値 : 4 8 1 . 3 [M + H] $^+$ 。

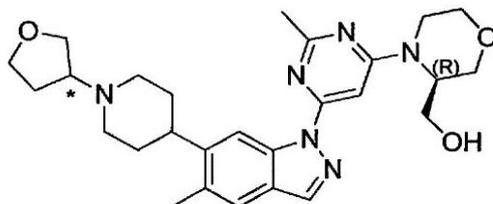
キラル H P L C [カラム : A D カラム サイズ : 0 . 4 6 c m I . D . x 1 5 c m L . 注入量 : 2 μ l 移動相 : H E P : E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 : 4 0、流速 : 0 . 5 m l / 分、波長 : U V 2 5 4 n m、温度 : 2 5] : R t = 3 . 0 4 1 分、e e : 1 0 0 %

【 0 6 6 4 】

実施例 1 1 1 および 1 1 2

((3 R) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - i n d a z - オール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1、R t = 6 . 0 4 0 分 ; 単一の未知の異性体 2、R t = 6 . 4 4 5 分)

【 化 1 2 3 】



【 0 6 6 5 】

標題化合物を、1 0 0 で、4 時間、トルエン中 (R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール (D 1 1 9) および 5 - メチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール (D 1 0) の溶液ならびに N^1 、 N^2 - ジメチルエタン - 1、2 - ジアミン、Cu I および $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ から出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

L C - M S [移動相：2 . 0 分で 6 0 % 水 (0 . 1 % F A) および 4 0 % MeCN (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % F A) へ] : R t = 0 . 8 0 分 ; M S 理論値 : 4 9 2 . 3、M S 実測値 : 4 9 3 . 2 [M + H] $^+$ 。

【 0 6 6 6 】

キラル分割 :

方法 : カラム : A D - H ; カラム サイズ : 0 . 4 6 c m x 1 5 c m ; 移動相 : 超臨界 CO_2 : I P A (0 . 1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 6 0 : 4 0 ; 流速 : 0 . 5 m l ; 波長 : U V 2 5 4 n m ; 温度 : 2 5 ; E t O H 中のサンプル溶液

【 0 6 6 7 】

ピーク 1 (E 1 1 1) : 単一の未知の異性体 1、R t = 6 . 0 4 0 分

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.65~4.63 (m, 1H), 4.11~3.96 (m, 7H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.86~3.61 (m, 3H), 3.43~3.67 (m, 1H), 3.22~3.18 (m, 1H), 3.07~3.00 (m, 2H), 2.84~2.81 (m, 1H)

10

20

30

40

50

), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.33~2.31 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.97~1.93 (m, 5H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)]: Rt = 0.88分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA (0.1%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV 254nm; 温度: 25]: Rt = 6.040分、ee: 100%

【0668】

ピーク2 (E112): 単一の未知の異性体2、Rt = 6.445分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.65~4.63 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 7H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.86~3.61 (m, 3H), 3.43~3.67 (m, 1H), 3.22~3.18 (m, 1H), 3.07~3.00 (m, 2H), 2.84~2.81 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.33~2.31 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.97~1.93 (m, 5H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)]: Rt = 0.88分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.3 [M+H]⁺。

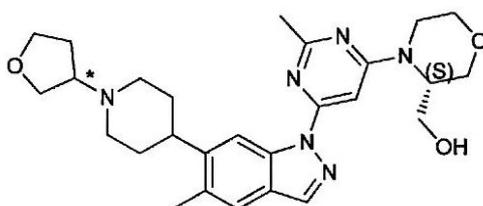
キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA (0.1%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV 254nm; 温度: 25]: Rt = 6.445分、ee: 99%

【0669】

実施例113および114

((3S) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール (単一の未知の異性体1、Rt = 5.102分; 単一の未知の異性体2、Rt = 5.288分))

【化124】



【0670】

標題化合物を、100 で5時間、トルエン中(S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - イル) メタノール(D120)および5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インドゾール(D10)の溶液、CuI、K₃PO₄およびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.86分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.4 [M+H]⁺。

【0671】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1%NH₃ · H₂O) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV 254nm; 温度: 25 ; EtOH中のサンプル溶液

10

20

30

40

50

【0672】

ピーク1 (E113) : 単一の未知の異性体1、 $R_t = 5.102$ 分

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.11~3.94 (m, 7H), 3.86~3.83 (m, 1H), 3.74~3.61 (m, 3H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.21~3.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.06~2.96 (m, 2H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.23 (m, 2H), 2.13~2.10 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 5H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)] : $R_t = 0.84$ 分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.2 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 注入量: 2 μl ; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV254nm; 温度: 25] : $R_t = 5.102$ 分、ee: 100%。

【0673】

ピーク2 (E114) : 単一の未知の異性体2、 $R_t = 5.288$ 分

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.10~3.94 (m, 7H), 3.86~3.83 (m, 1H), 3.74~3.61 (m, 3H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.21~3.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.06~2.97 (m, 2H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.24 (m, 2H), 2.13~2.11 (m, 1H), 1.93 (s, 5H)。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ] : $R_t = 0.84$ 分; MS理論値: 492.3、MS実測値: 493.2 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 注入量: 2 μl ; 移動相: HEP: EtOH (0.05%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV254nm; 温度: 25] : $R_t = 5.288$ 分、ee: 99.3% ;

【0674】

実施例115および116

シス-4-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン(ピーク2から、D34)(単一の未知の異性体1、 $R_t = 1.588$ 分; 単一の未知の異性体2、 $R_t = 2.669$ 分)

【化125】



【0675】

標題化合物を、80、2時間、 N_2 下で、トルエン/THF中シス-4-(6-(6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン(ピーク2から、D34)、4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン(D87)、CuI、 K_3PO_4 の混合物およびDMEDAから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で50%水(0.1% NH_4OH)および50%MeCN(0.1% NH_4OH)から5%水(0.1% NH_4OH)および95%MeCN(0.

10

20

30

40

50

1% NH₄OH)へ] : R t = 1.51分 ; MS理論値 : 496、MS実測値 : 497 [M + H]⁺。

【0676】

キラル分割 :

方法 : AD - H、0.46 cm × 15 cm、移動相 : 超臨界CO₂ : EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL / 分、254 nm、温度 : 25

【0677】

ピーク1 (E115) : 単一の未知の異性体1、R t = 1.588分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.92~4.76 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.83~3.71 (m, 10H), 3.46~3.44 (m, 1H), 3.17~3.12 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26~2.22 (m, 2H), 2.10~2.09 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 2H), 1.86~1.81 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): 183.21 (s)

LC - MS [移動相 : 9.0分で95%水 (0.1% FA) および5% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA)] : R t = 5.16分 ; MS理論値 : 496.6、MS実測値 : 497.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [方法 : カラム : AD、カラムサイズ : 0.46 cm × 15 cm、注入量 : 2 μl、移動相 : HEP : EtOH (0.1% DEA) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL / 分、波長 : UV 254 nm、温度 : 25] : R t = 1.588分、e e : 100%

【0678】

ピーク2 (E116) : 単一の未知の異性体2、R t = 2.669分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.89~4.76 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.00~3.97 (m, 1H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.85~3.72 (m, 10H), 3.20~3.04 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.32~2.31 (m, 1H), 2.21~2.19 (m, 1H), 2.08~2.07 (m, 1H), 1.96~1.83 (m, 3H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): 183.32 (s)

LC - MS [移動相 : 9.0分で95%水 (0.1% FA) および5% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA)] : R t = 4.98分 ; MS理論値 : 496.6、MS実測値 : 497.3 [M + H]⁺。

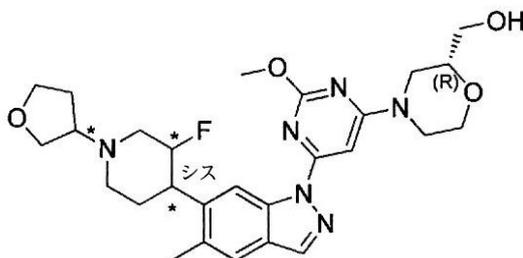
キラルHPLC [方法 : カラム : AD、カラムサイズ : 0.46 cm × 15 cm、注入量 : 2 μl、移動相 : HEP : EtOH (0.1% DEA) = 60 : 40、流速 : 0.5 mL / 分、波長 : UV 254 nm、温度 : 25] : R t = 2.669分、e e : 100%

【0679】

実施例117および118

((2R) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク2から、D34) (単一の未知の異性体1、R t = 1.249分 ; 単一の未知の異性体2、R t = 1.410分)

【化126】



【0680】

10

20

30

40

50

標題化合物を、100 で4時間、トルエン中シス - 6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (ピーク2から、D34)および(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン - 2 - イル)メタノール(D25)の溶液ならびにN¹, N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン、CuIおよびK₃PO₄ · 3H₂Oから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相: 2.0分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.80分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.3 [M + H]⁺。

【0681】

キラル分割:

方法: カラム: AD - H、カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: 超臨界CO₂: IPA(0.1%NH₃ · H₂O) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV254 nm; 温度: 25; EtOH中のサンプル溶液

【0682】

ピーク1 (E117): 単一の未知の異性体1、Rt = 1.249分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.90 ~ 4.89 (m, 0.5H), 4.79-4.77 (m, 0.5H), 4.28 ~ 4.25 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 ~ 4.05 (m, 1H), 3.99 ~ 3.97 (m, 1H), 3.92 ~ 3.88 (m, 1H), 3.87 ~ 3.74 (m, 2H), 3.71 ~ 3.62 (m, 4H), 3.45 ~ 3.43 (m, 1H), 3.17 ~ 3.07 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.83 ~ 2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 ~ 2.20 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.00 ~ 1.89 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): 183.222 (s)

LC - MS [移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)]: Rt = 0.96分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.2 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD - H、カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA(0.1%DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV254 nm; 温度: 25]: Rt = 1.249分、ee: 100%

【0683】

ピーク2 (E118): 単一の未知の異性体2、Rt = 1.410分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.90 ~ 4.89 (m, 0.5H), 4.79-4.77 (m, 0.5H), 4.28 ~ 4.25 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 ~ 4.05 (m, 1H), 3.99 ~ 3.97 (m, 1H), 3.92 ~ 3.88 (m, 1H), 3.87 ~ 3.74 (m, 2H), 3.71 ~ 3.62 (m, 4H), 3.45 ~ 3.43 (m, 1H), 3.17 ~ 3.07 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.83 ~ 2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.29 ~ 2.20 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.00 ~ 1.89 (m, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): 183.222 (s)

LC - MS [移動相: 2.6分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.96分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.2 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD - H、カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA(0.1%DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV254 nm; 温度: 25]: Rt = 1.410分、ee: 100%

【0684】

実施例119および120

((2R) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル)モルホリン - 2 - イル)メタノール(ピーク1から、D33) (単一の未知の異性体1、Rt = 3.879分; 単一の未知の異性体2、Rt = 6.171

10

20

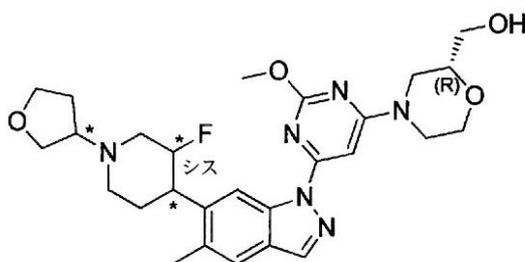
30

40

50

分)

【化127】



10

【0685】

標題化合物を、100 で4時間、トルエン中シス-6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク1から、D33)および(R)-(4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D25)の溶液ならびにN¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン、CuIおよびK₃PO₄・3H₂Oから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.88分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.3 [M+H]⁺。

20

【0686】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 移動相: 超臨界CO₂: IPA(0.1%NH₃・H₂O) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV254nm; 温度: 25; EtOH中のサンプル溶液

【0687】

ピーク1(E119): 単一の未知の異性体1、Rt = 3.879分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.89~4.76 (m, 1H), 4.31~4.24 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07~4.04 (m, 1H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.92~3.89 (m, 1H), 3.82~3.68 (m, 6H), 3.25~2.94 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.33~2.28 (m, 1H), 2.23~2.17 (m, 1H), 2.09~2.17 (m, 1H), 1.96~1.81 (m, 4H)。

30

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): 183.331 (s)

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.88分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.2 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46cm x 15cm; 注入量: 2μl; 移動相: HEP: IPA(0.1%DEA) = 60:40; 流速: 0.5ml; 波長: UV254nm; 温度: 25]: Rt = 3.879分、ee: 100%

40

【0688】

ピーク2(E120): 単一の未知の異性体2、Rt = 6.171分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.91~4.78 (m, 1H), 4.31~4.24 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07~4.05 (m, 1H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.92~3.89 (m, 1H), 3.82~3.68 (m, 6H), 3.46~3.43 (m, 1H), 3.17~3.12 (m, 3H), 3.00~2.94 (m, 1H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.11~2.08 (m, 1H), 1.95~1.80 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): 183.236 (s)。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水(0.1%FA)および40%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 0.87分; MS理論値: 526.3、MS実測値: 527.2 [M+H]⁺。

50

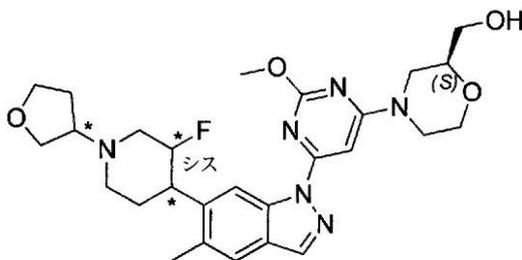
キラルHPLC [AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: IPA (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 6.171分、ee: 100%。

【0689】

実施例 121 および 122

((2S) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)
 ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシ
 ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク 1 から、D33) (単一の未知の異性体 1、Rt = 2.412分; 単一の未知の異性体 2、Rt = 4.104分)

【化128】



【0690】

標題化合物を、100 で4時間、トルエン中6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1 H - インダゾール (ピーク 1 から、D33) および (S) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D96) の溶液、CuI、K₃PO₄ および N, N' - ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1 および E2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.6分で60%水 (0.1% FA) および40% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ] : Rt = 0.849分; MS理論値: 526.60、MS実測値: 527.2 [M + H]⁺

【0691】

キラル分割:

方法: カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 × 15 cm; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25 ; EtOH中のサンプル溶液

【0692】

ピーク 1 (E121) : 単一の未知の異性体 1、Rt = 2.412分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.58~4.54 (m, 1H), 4.31~4.21 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.11~3.66 (m, 9H), 3.25~2.94 (m, 6H), 2.48 (m, 3H), 2.33~1.86 (m, 7H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -183.33 (s)

LC-MS [移動相: 2.6分で70%水 (0.1% FA) および30% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA)] : Rt = 0.975分; MS理論値: 526、MS実測値: 527.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 × 15 cm; 注入量: 2 μl; 移動相: HEP: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25] : Rt = 2.367分、ee 100% ;

【0693】

ピーク 2 (E122) : 単一の未知の異性体 2、Rt = 4.104分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.90-4.89 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.24-4.11 (m, 1H), 4.07-4

10

20

30

40

50

.05 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.78-2.68 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28~2.20 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.96 -1.83 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -183.33 (s)

LC - MS [移動相：2.6分で50%水(0.1% NH_4OH)および50% MeCN (0.1% NH_4OH)から5%水(0.1% NH_4OH)および95% MeCN (0.1% NH_4OH)へ]：Rt = 0.92分；MS理論値：508.61、MS実測値：509.3 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 × 15 cm；注入量：2 μl；移動相：HEP：EtOH (0.1% DEA) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt = 3.806分、ee 99%

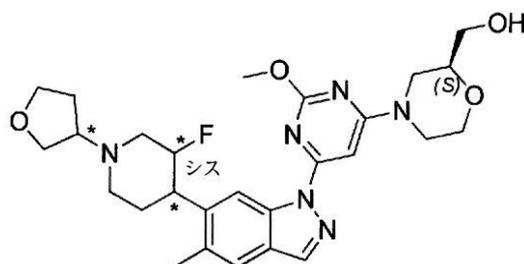
10

【0694】

実施例123および124

((2S) - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (ピーク2 から、D34) (単一の未知の異性体1、Rt = 2.740分；単一の未知の異性体2、Rt = 10.595分)

【化129】



20

【0695】

標題化合物を、100 で4時間、トルエン中6-(3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(ピーク2、D34)および(S)-(4-(6-ヨード-2-メトキシピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D96)の溶液、CuI、 K_3PO_4 およびN,N'-ジメチルエチレンジアミンから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

30

LC - MS [移動相：2.6分で60%水(0.1% FA)および40% MeCN (0.1% FA)から5%水(0.1% FA)および95% MeCN (0.1% FA)へ]：Rt = 0.88分；MS理論値：526.3、MS実測値：527.2 [M + H]⁺。

【0696】

キラル分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46 cm × 15 cm；移動相：超臨界CO₂：IPA (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

40

【0697】

ピーク1 (E123)：単一の未知の異性体1、Rt = 2.740分

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.90~4.77 (m, 1H), 4.31~4.24 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08~4.05 (m, 1H), 4.00~3.98 (m, 1H), 3.93~3.89 (m, 1H), 3.83~3.68 (m, 6H), 3.45~3.43 (m, 1H), 3.18~3.10 (m, 3H), 3.01~2.94 (m, 1H), 2.84~2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.96~1.80 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): 183.222 (s)

50

LC - MS [移動相：2.6分で60%水(0.1% NH₄OH)および40% MeCN(0.1% NH₄OH)から5%水(0.1% NH₄OH)および95% MeCN(0.1% NH₄OH)へ]：Rt = 0.88分；MS理論値：526.3、MS実測値：527.2 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm × 15cm；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA(0.1% DEA) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt = 2.740分、ee 100%

【0698】

ピーク2 (E124)：単一の未知の異性体2、Rt = 10.595分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.89~4.77 (m, 1H), 4.31~4.24 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08~4.05 (m, 1H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.91~3.88 (m, 1H), 3.82~3.68 (m, 6H), 3.25~2.94 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.33~2.29 (m, 1H), 2.23~2.18 (m, 1H), 2.11~2.08 (m, 1H), 1.96~1.82 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): 183.338 (s)

LC - MS [移動相：2.6分で60%水(0.1% NH₄OH)および40% MeCN(0.1% NH₄OH)から5%水(0.1% NH₄OH)および95% MeCN(0.1% NH₄OH)へ]：Rt = 0.87分；MS理論値：526.3、MS実測値：527.2 [M + H]⁺。

キラルHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm × 15cm；注入量：2 μl；移動相：HEP：IPA(0.1% DEA) = 60：40；流速：0.5 ml；波長：UV 254 nm；温度：25]：Rt = 10.595分、ee 100%；

【0699】

実施例125および126

4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン (ピーク1から、D33) (単一の未知の異性体1、Rt = 2.237分；単一の未知の異性体2、Rt = 3.319分)

【化130】



【0700】

標題化合物を、トルエン/THF中、80、2時間、N₂下で、シス - 4 - (6 - (6 - (3 - フルオロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 1H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン (ピーク1から、D33)、4 - (6 - ヨード - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) モルホリン (D87)、CuI、K₃PO₄の混合物およびDMEDAから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC - MS [移動相：2.0分で80%水(0.1% FA)および20% MeCN(0.1% FA)から5%水(0.1% FA)および95% MeCN(0.1% FA)へ]：Rt = 1.23分；MS理論値：480.6、MS実測値：481.4 [M + H]⁺。

【0701】

キラル分割：

方法：AD-H、0.46cm × 15cm、移動相：超臨界CO₂：EtOH(0.1% NH₃ · H₂O) = 60：40、流速：0.5 mL/分、254 nm、温度：25

【 0 7 0 2 】

ピーク 1 (E 1 2 5) : 単一の未知の異性体 1、R t = 2 . 2 3 7 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.88~4.75 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99~3.96 (m, 1H), 3.92~3.88 (m, 1H), 3.79~3.76 (m, 5H), 3.72~3.71 (m, 5H), 3.25~3.22 (m, 1H), 3.19~3.16 (m, 1H), 3.09~3.11 (m, 1H), 3.04~3.01 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32~2.28 (m, 1H), 2.23~2.17 (m, 1H), 2.09~2.08 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 2H), 1.83~1.81 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): 183.33 (s)

LC - MS [移動相 : 1 0 . 0 分で 9 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 5 % M e C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 5 . 1 4 分 ; M S 理論値 : 4 9 6 . 6、M S 実測値 : 4 9 7 . 3 [M + H] ⁺。

キラル H P L C [方法 : カラム : A D カラム サイズ : 0 . 4 6 c m × 1 5 c m . 注入量 : 2 μ l、移動相 : H E P : E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 : 4 0、流速 : 0 . 5 m L / 分、波長 : U V 2 5 4 n m、温度 : 2 5] : R t = 2 . 2 3 7 分、e e : 1 0 0 %

【 0 7 0 3 】

ピーク 2 (E 1 2 6) : 単一の未知の異性体 2、R t = 3 . 3 1 9 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.92~4.76 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.00~3.96 (m, 1H), 3.92~3.90 (m, 1H), 3.79~3.76 (m, 5H), 3.72~3.71 (m, 5H), 3.44~3.43 (m, 1H), 3.17~3.12 (m, 2H), 2.84~2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26~2.22 (m, 2H), 2.10~2.09 (m, 1H), 1.94~1.92 (m, 2H), 1.86~1.81 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): 183.22 (s)

LC - MS [移動相 : 1 0 . 0 分で 9 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 5 % M e C N (0 . 1 % F A) から 5 % 水 (0 . 1 % F A) および 9 5 % M e C N (0 . 1 % F A) へ] : R t = 5 . 0 9 分 ; M S 理論値 : 4 9 6 . 6、M S 実測値 : 4 9 7 . 3 [M + H] ⁺。

キラル H P L C [方法 : カラム : A D、カラム サイズ : 0 . 4 6 c m × 1 5 c m . 注入量 : 2 μ l、移動相 : H E P : E t O H (0 . 1 % D E A) = 6 0 : 4 0、流速 : 0 . 5 m L / 分、波長 : U V 2 5 4 n m、温度 : 2 5] : R t = 3 . 3 1 9 分、e e : 1 0 0 %

【 0 7 0 4 】

実施例 1 2 7 および 1 2 8

1 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (単一の未知の異性体 1 および単一の未知の異性体 2)

【 化 1 3 1 】



【 0 7 0 5 】

標題化合物を、1 0 0 で 3 時間、トルエン中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 3 2)、1 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール (D 5 4)、N, N' - ジメチルシクロ - ヘキサン - 1, 2 - ジアミン、C u I および K₃ P O₄ の混合物から出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム : C₁₈ ; カラム サイズ : 2 . 1 m m × 5 0 m m ; W a t e r s A C Q U I T Y U P L C B E H ; 移動相 : B (M e C N) ; A (水中 0 . 0 2 % N H₄ A

10

20

30

40

50

c + 5 % MeCN) ; 流速 : 0 . 5 ml / 分 ; 2 . 5 分勾配 (B %) 2 . 5 分 - 5 - 9 5 - POS] : Rt = 1 . 6 2 0 分 ; MS 理論値 : 4 8 3 、 MS 実測値 : 4 8 4 [M + H]⁺。

【 0 7 0 6 】

キラル分割 :

方法 : カラム : CHRALPAK IA ; 5 . 0 cm × 2 5 cm ; 移動相 : EtOH / MeCN (0 . 1 % NH₃ · H₂O) = 9 0 / 1 0 ; 流速 : 6 0 ml / 分、波長 : 2 5 4 nm。

【 0 7 0 7 】

ピーク 1 (E 1 2 7) : 単一の未知の異性体 1、Rt = 5 . 5 2 9 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.06-3.91 (m, 6H), 3.78 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 5H), 1.55 (s, 3H)。

キラル HPLC [カラム : CHRALPAK IA 0 . 4 6 cm × 1 5 cm ; 移動相 : EtOH / DEA = 1 0 0 / 0 . 1 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 波長 : 2 5 4 nm ; 温度 : 3 5] : Rt = 5 . 5 2 9 分

LC - MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 5 0 mm ; 移動相 : B (MeCN)、A (水中 0 . 0 2 % NH₄ AC) ; 勾配 (B %)] : Rt = 3 . 8 3 0 分、MS 理論値 : 4 8 2、MS 実測値 : 4 8 3 [M + H]⁺。

【 0 7 0 8 】

ピーク 2 (E 1 2 8) : 単一の未知の異性体 2、Rt = 6 . 0 4 8 分

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.06-3.91 (m, 6H), 3.78 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 5H), 1.55 (s, 3H)。

キラル HPLC [カラム : CHRALPAK IA 0 . 4 6 cm × 1 5 cm ; 移動相 : EtOH / DEA = 1 0 0 / 0 . 1 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 波長 : 2 5 4 nm ; 温度 : 3 5] : Rt = 6 . 0 4 8 分

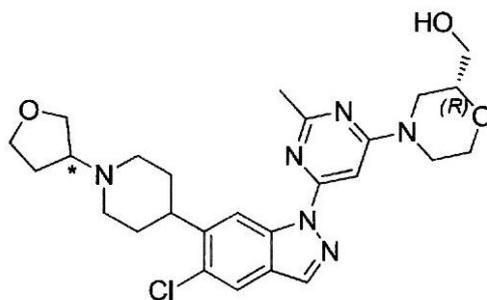
LC - MS [カラム : C₁₈ ; カラムサイズ : 4 . 6 × 5 0 mm ; 移動相 : B (MeCN)、A (水中 0 . 0 2 % NH₄ AC) ; 勾配 (B %)] : Rt = 3 . 8 1 8 分、MS 理論値 : 4 8 2、MS 実測値 : 4 8 3 [M + H]⁺。

【 0 7 0 9 】

実施例 1 2 9 および 1 3 0

((2 R) - 4 - (6 - (5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (単一の未知の異性体 1 および単一の未知の異性体 2)

【 化 1 3 2 】



【 0 7 1 0 】

標題化合物を、1 0 0、4 . 5 時間、トルエン中、5 - クロロ - 6 - (1 - (テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール (D 3 2)、(R) - (4 - (6 - ヨード - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール (D 1 2)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン、CuI および K_3PO_4 の混合物から出発し、E 1 および E 2 に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 6H), 3.22-2.93 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.33-1.71 (m, 9H)。

【0711】

キラル分割：

方法：カラム：CHRALPAK AD-H；0.46 cm × 15 cm；移動相：EtOH / MeCN (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$) = 80 / 20；流速：1 mL / 分；波長：254 nm；温度：35

【0712】

ピーク 1 (E 1 2 9)：単一の未知の異性体 1、 $R_t = 6.253$ 分

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 6H), 3.22-2.92 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.33-1.71 (m, 9H)。

キラル HPLC [カラム：CHRALPAK AD-H；0.46 cm × 15 cm；移動相：EtOH / ACN / DEA = 80 / 20 / 0.1；流速：1 mL / 分；波長：254 nm；温度：35]： $R_t = 6.253$ 分

LC-MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ：4.6 × 50 mm；移動相：B (MeCN)、A (水中 0.1% FA)；勾配 (B%)]： $R_t = 3.191$ 分、MS 理論値：512、MS 実測値：513 [M+H]⁺。

【0713】

ピーク 2 (E 1 3 0)：単一の未知の異性体 2、 $R_t = 8.943$ 分

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.85-3.65 (m, 6H), 3.22-2.92 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.33-1.71 (m, 9H)。

キラル HPLC [カラム：CHRALPAK AD-H；0.46 cm × 15 cm；移動相：EtOH / MeCN / DEA = 80 / 20 / 0.1；流速：1 mL / 分；波長：254 nm；温度：35]： $R_t = 8.943$ 分

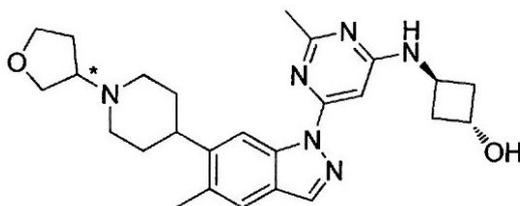
LC-MS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ：4.6 × 50 mm；移動相：B (MeCN)、A (水中 0.1% FA)；勾配 (B%)]： $R_t = 3.186$ 分、MS 理論値：512、MS 実測値：513 [M+H]⁺。

【0714】

実施例 131 および 132

トランス - 3 - ((2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - indaz - オール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブタノール (単一の未知の異性体 1、 $R_t = 12.140$ 分 および単一の未知の異性体 2、 $R_t = 15.228$ 分)

【化 133】



【0715】

10

20

30

40

50

4 mLのDCE中、トランス-3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール(D123、120mg、0.306mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(132mg、1.53mmol)および触媒HOAcの混合物に、NaBH₃CN(39.0mg、0.612mmol)を加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=40/1から20/1へ)により精製し、標題化合物(120mg、85.0%)を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H)。

【0716】

キラル分割:

方法: カラム: 250mm x 4.6mm 5μm; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 80:20; 流速: 1mL/分; 波長: 254nm; 温度: 30

【0717】

ピーク1 (E131): 単一の未知の異性体1、Rt = 12.140分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.51-2.44 (m, 5H), 2.35-2.21 (m, 4H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 5H)。

キラルHPLC [カラム: 250mm x 4.6mm 5μm; 移動相: Hex: EtOH: DEA = 80:20:0.2; 流速: 1mL/分; 波長: 254nm; 温度: 30] : Rt = 12.140分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 x 50mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.1% TFA); 勾配 (B%)] : Rt = 2.450分、MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M+H]⁺。

【0718】

ピーク2 (E132): 単一の未知の異性体2、Rt = 15.228分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.51-2.44 (m, 5H), 2.35-2.21 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 5H)。

キラルHPLC [カラム: 250 x 4.6mm、5μm; 移動相: Hex: EtOH: DEA = 80:20:0.2; 流速: 1mL/分; 波長: 254nm; 温度: 30] : Rt = 15.228分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 x 50mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.1% TFA); 勾配 (B%)] : Rt = 2.439分、MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M+H]⁺。

【0719】

実施例133および134

シス-3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール(単一の未知の異性体1、Rt = 10.500分および単一の未知の異性体2、Rt = 14.311分)

10

20

30

40

50

【化 1 3 4】



【0720】

標題化合物を、室温で一晩、DCM中、シス-3-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタノール(D126)、ジヒドロフラン-3(2H)-オンおよび触媒AcOHの溶液およびNaBH₃CNから出発し、E131およびE132に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LCMS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 30 mm 5 μm、Dikwa Diamonsil plus; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac + 5% MeCN); 4分勾配 (B%) 10 - 95 - POS; 流速: 1.5 ml / 分]: Rt = 1.979分; MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M + H]⁺。

【0721】

キラル分割:

方法: カラム: 250 × 4.6 mm 5 μm; 移動相: 超臨界CO₂: EtOH (0.1% NH₃ · H₂O) = 70 : 30; 流速: 1 ml / 分、波長: 254 nm; 温度: 30

【0722】

ピーク1 (E133): 単一の未知の異性体1、Rt = 10.500分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.08 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 7H)。

キラルHPLC [カラム: 250 × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex : EtOH : DEEA = 70 : 30 : 0.2; 流速: 1 ml / 分、波長: 254 nm; 温度: 30]: Rt = 10.500分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.391分、MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M + H]⁺。

【0723】

ピーク2 (E134): 単一の未知の異性体2、Rt = 14.311分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.21 (br, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.02-3.70 (m, 5H), 3.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.06-2.82 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.09 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 7H)。

キラルHPLC [カラム: 250 × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex : EtOH : DEEA = 70 : 30 : 0.2; 流速: 1 ml / 分; 波長: 254 nm; 温度: 30]: Rt = 14.311分

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH₄Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.284分、MS理論値: 462、MS実測値: 463 [M + H]⁺。

【0724】

実施例135、136、137、138、139、140、141および142

1-(4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)

10

20

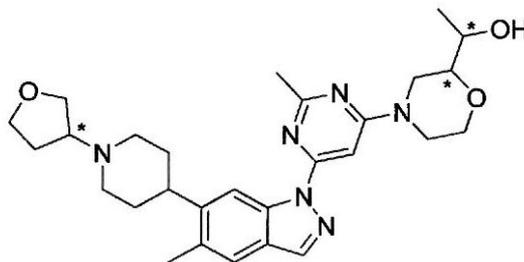
30

40

50

モルホリン - 2 - イル) エタノール (単一の未知の異性体 1 ; 単一の未知の異性体 2 ; 単一の未知の異性体 3 ; 単一の未知の異性体 4 ; 単一の未知の異性体 5 ; 単一の未知の異性体 6 ; 単一の未知の異性体 7 ; 単一の未知の異性体 8)

【化 1 3 5】



10

【 0 7 2 5】

MeOH (5 0 m L) 中、1 - (4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エタノン (D 1 2 8、5 7 0 m g、1 . 1 3 m m o l) の溶液に、NaBH₄ (1 0 7 m g、2 . 8 3 m m o l) を加えた。LC - MS が反応が完了していたことを示した際に、この反応混合物を水 (2 0 m L) で急冷し、CH₂Cl₂ (5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 0 m L) およびブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、

20

カラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 3) により精製し、所望の生成物を淡黄色固体として得た (5 6 0 m g、収率 : 9 7 . 0 %) 。
LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 7 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 3 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R t = 0 . 9 4 分、MS 理論値 : 5 0 6 . 3、MS 実測値 : 5 0 7 . 3 [M + H]⁺。

【 0 7 2 6】

キラル分割 :

方法 : カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0 . 4 6 c m × 1 5 c m ; 移動相 : 超臨界 CO₂ : EtOH (0 . 1 % NH₃ · H₂O) = 6 0 : 4 0 ; 流速 : 0 . 5 m l / 分 ; 波長 : UV 2 5 4 n m ; 温度 : 2 5 ; EtOH 中のサンプル溶液

30

【 0 7 2 7】

ピーク 1 (E 1 3 5) : 単一の未知の異性体 1、R t = 4 . 9 8 4 分

¹H NMR (4 0 0 M H z、CDCl₃) 8.78 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.36 ~ 4.27 (m, 2 H), 4.05 ~ 3.93 (m, 4 H), 3.86 ~ 3.81 (m, 1 H), 3.75 ~ 3.67 (m, 2 H), 3.47 ~ 3.42 (m, 1 H), 3.22 ~ 2.96 (m, 5 H), 2.86 ~ 2.82 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.27 ~ 2.08 (m, 4 H), 1.97 ~ 1.92 (m, 5 H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 8 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 2 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R t = 1 . 1 2 分 ; MS 理論値 : 5 0 6 . 3、MS 実測値 : 5 0 7 . 3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム : AD - H ; カラムサイズ : 0 . 4 6 c m × 1 5 c m ; 移動相 : Hex : EtOH (0 . 1 % DEA) = 6 0 : 4 0 ; 流速 : 0 . 5 m l ; 波長 : UV 2 5 4 n m ; 温度 : 2 5] : R t = 4 . 9 8 4 分、e e : 1 0 0 % 。

40

【 0 7 2 8】

ピーク 2 (E 1 3 6) : 単一の未知の異性体 2、R t = 5 . 1 2 3 分

¹H NMR (4 0 0 M H z、CDCl₃) 8.78 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.36 ~ 4.26 (m, 2 H), 4.04 ~ 3.93 (m, 4 H), 3.86 ~ 3.80 (m, 1 H), 3.75 ~ 3.66 (m, 2 H), 3.47 ~ 3.42 (m, 1 H), 3.21 ~ 2.97 (m, 5 H), 2.86 ~ 2.82 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.26 ~ 2.10 (m, 4 H), 1.97 ~ 1.93 (m, 5 H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

LC - MS [移動相 : 2 . 6 分で 8 0 % 水 (0 . 1 % FA) および 2 0 % MeCN (0 . 1 % FA) から 5 % 水 (0 . 1 % FA) および 9 5 % MeCN (0 . 1 % FA) へ] : R

50

t = 1.12 分; MS 理論値: 506.3、MS 実測値: 507.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 5.123 分、ee: 98.2%。

【0729】

ピーク 3 (E137): 単一の未知の異性体 3、Rt = 5.284 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.36~4.27 (m, 2H), 4.05~3.93 (m, 4H), 3.86~3.80 (m, 1H), 3.75~3.67 (m, 2H), 3.47~3.42 (m, 1H), 3.22~2.97 (m, 5H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.09 (m, 4H), 1.97~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

LC-MS [移動相: 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.12 分; MS 理論値: 506.3、MS 実測値: 507.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 5.284 分、ee: 97.7%。

【0730】

ピーク 4 (E138): 単一の未知の異性体 4、Rt = 5.439 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37~4.25 (m, 2H), 4.10~4.07 (m, 1H), 4.00~3.94 (m, 2H), 3.85~3.68 (m, 4H), 3.37~3.33 (m, 1H), 3.21~3.19 (m, 1H), 3.12~2.97 (m, 3H), 2.90~2.84 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27~2.10 (m, 4H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

20

LC-MS [移動相: 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.10 分; MS 理論値: 506.3、MS 実測値: 507.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 5.439 分、ee: 97.1%。

【0731】

ピーク 5 (E139): 単一の未知の異性体 5、Rt = 5.546 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.36~4.27 (m, 2H), 4.05~3.93 (m, 4H), 3.86~3.80 (m, 1H), 3.75~3.67 (m, 2H), 3.47~3.42 (m, 1H), 3.21~2.97 (m, 5H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30~2.10 (m, 4H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.12 分; MS 理論値: 506.3、MS 実測値: 507.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 5.546 分、ee: 100%。

40

【0732】

ピーク 6 (E140): 単一の未知の異性体 6、Rt = 6.033 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37~4.25 (m, 2H), 4.10~4.07 (m, 1H), 4.02~3.94 (m, 2H), 3.85~3.66 (m, 4H), 3.36~3.33 (m, 1H), 3.22~3.19 (m, 1H), 3.11~2.97 (m, 3H), 2.90~2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27~2.10 (m, 4H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

LC-MS [移動相: 2.6 分で 80% 水 (0.1% FA) および 20% MeCN (0.1% FA) から 5% 水 (0.1% FA) および 95% MeCN (0.1% FA) へ]: R

50

t = 1.11分; MS理論値: 506.3、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 6.033分、ee: 99.3%。

【0733】

ピーク7 (E141): 単一の未知の異性体7、Rt = 6.335分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37~4.25 (m, 2H), 4.10~4.06 (m, 1H), 4.02~3.94 (m, 2H), 3.87~3.66 (m, 4H), 3.37~3.32 (m, 1H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.12~2.97 (m, 3H), 2.90~2.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26~2.10 (m, 4H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.11分; MS理論値: 506.3、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 6.335分、ee: 100%。

【0734】

ピーク8 (E142): 単一の未知の異性体8、Rt = 6.937分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37~4.25 (m, 2H), 4.09~4.06 (m, 1H), 4.01~3.94 (m, 2H), 3.86~3.65 (m, 4H), 3.36~3.33 (m, 1H), 3.22~3.19 (m, 1H), 3.11~2.97 (m, 3H), 2.90~2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25~2.10 (m, 4H), 1.94~1.92 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

20

LC-MS [移動相: 2.6分で80%水 (0.1% FA) および20% MeCN (0.1% FA) から5%水 (0.1% FA) および95% MeCN (0.1% FA) へ]: Rt = 1.10分; MS理論値: 506.3、MS実測値: 507.3 [M+H]⁺。

キラルHPLC [カラム: AD-H; カラムサイズ: 0.46 cm × 15 cm; 移動相: Hex: EtOH (0.1% DEA) = 60:40; 流速: 0.5 ml; 波長: UV 254 nm; 温度: 25]: Rt = 6.937分、ee: 98.5%。

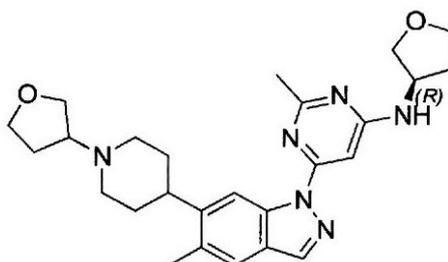
30

【0735】

実施例143

2-メチル-6-(5-メチル-6-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【化136】



40

【0736】

DCM (4.00 mL) 中、(R)-2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (D131、235 mg、0.600 mmol)、ジヒドロフラン-3-オン (258 mg、3.00 mmol) および NaBH₃CN (76.0 mg、1.20 mmol) の混合物に、AcOH (触媒) を加えた。この反応混合物を4

50

0 で一晩攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 (4滴) で急冷し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (x-bridge C_{18} 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $21.2 \times 150\ \text{mm}$ 、 $25 - 80\% \text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$ ($0.1\% \text{NH}_4\text{HCO}_3$)、流速： $15\ \text{ml}/\text{分}$ 、GT 12分) により精製し、標題生成物 ($102\ \text{mg}$ 、 37.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40-1.92 (m, 4H), 1.61 (s, 6H)。

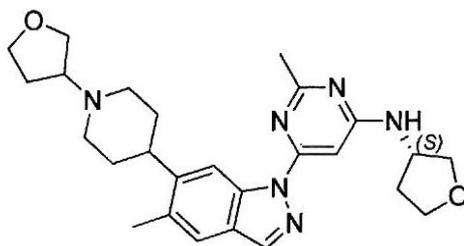
LCMS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6 \times 50\ \text{mm}$ ；移動相：B (MeCN)、A (水中 $0.02\% \text{NH}_4\text{Ac}$)；6分勾配 (B%)]：Rt = 3.661 分；MS理論値： 462 、MS実測値： 463 [M+H]⁺。

【0737】

実施例 144

2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - N - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン

【化137】



【0738】

標題化合物を、室温で一晩、DCM中、(S)-2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (D133)、ジヒドロフラン-3(2H)-オンおよび触媒 AcOH の溶液および NaBH_3CN から出発し、E143に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.03-3.71 (m, 8H), 3.27-2.82 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.04-1.86 (m, 6H)。

LCMS [カラム： C_{18} ；カラムサイズ： $4.6\ \text{mm} \times 50\ \text{mm}$ ；移動相：B (MeCN)：A (水中 $0.1\% \text{FA}$)；6分勾配 (B%)]：Rt = 2.585 分；MS理論値： 462 、MS実測値： 463 [M+H]⁺。

【0739】

実施例 145、146、147および148

3 - ((2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) シクロブタノール (単一の未知の異性体 1、単一の未知の異性体 2、単一の未知の異性体 3 および単一の未知の異性体 4)

【化 1 3 8】



【 0 7 4 0 】

DCM (10.0 mL) 中、3 - ((2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) シクロブタノール (D 1 3 9、500 mg、1.27 mmol)、ジヒドロフラン - 3 (2 H) - オン (5 4 6 mg、6.35 mmol) および NaBH_3CN (1 6 0 mg、2.54 mmol) の溶液に、触媒 AcOH を加えた。この反応混合物を 40 で 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (4 滴) で処理し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM / MeOH = 20 : 1) により精製し、標題生成物 (330 mg、56.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.05-3.79 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 3.29-2.87 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.36 (m, 3H), 2.20-2.13 (m, 3H)

【 0 7 4 1 】

生成物をキラル HPLC により分割し、異性体 1 (1 mg、0.3%)、異性体 4 (29 mg、9%) および異性体 2 と 3 の混合物 (100 mg、30%) を得た。

【 0 7 4 2 】

キラル分割:

方法: カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 mm x 4.6 mm、5 μm ; 相: 超臨界 CO_2 / IPA / $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 70 / 30 / 0.3; 流速: 12 mL / 分; 波長: 214 nm。

【 0 7 4 3 】

ピーク 1 (E 1 4 5) : 単一の未知の異性体 1

キラル HPLC [カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 mm x 4.6 mm、5 μm ; 相: Hex / IPA / DEA = 70 / 30 / 0.3; 流速: 12 mL / 分; 波長: 214 nm] : Rt = 7.307 分

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 4H), 3.22-2.81 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 3H), 1.94 (s, 6H)

LC-MS [カラム: C_{18} ; カラムサイズ: 4.6 x 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中 0.02% NH_4Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.853 分、MS 理論値: 463、MS 実測値: 464 [M + H]⁺。

【 0 7 4 4 】

ピーク 4 (E 1 4 8) : 単一の未知の異性体 4

キラル HPLC [カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 mm x 4.6 mm、5 μm ; 相: Hex / IPA / DEA = 70 / 30 / 0.3; 流速: 12 mL / 分; 波長: 214 nm] : Rt = 11.055 分

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.02-3.70 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 5H), 1.97-1.83 (m, 6H)。

LC - MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中 0.02% NH₄Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 2.876 分、MS 理論値: 463、MS 実測値: 464 [M + H]⁺。

【0745】

異性体 2 と異性体 3 の混合物 (100 mg) をさらにキラル HPLC により分割し、キラル的に純粋な異性体 2 (30 mg、30%) および異性体 3 (1 mg、1%) を得た。

【0746】

キラル分取 HPLC : カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 × 4.6 mm、5 μm; 相: 超臨界 CO₂ / EtOH / NH₃ · H₂O = 80 / 20 / 0.3; 流速: 1.4 ml / 分; 波長: 214 nm。

10

【0747】

ピーク 2 (E146) : 単一の未知の異性体 2

キラル HPLC [カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 × 4.6 mm、5 μm; 相: Hex / EtOH / DEA = 80 / 20 / 0.3; 流速: 1.4 ml / 分; 波長: 214 nm] : Rt = 20.253 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.02-3.70 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 5H), 1.97-1.83 (m, 6H)。

LC - MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 mm × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中 0.02% NH₄Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.494 分、MS 理論値: 463、MS 実測値: 464 [M + H]⁺。

20

【0748】

ピーク 3 (E147) : 単一の未知の異性体 3

キラル HPLC [カラム: Superchiral S-AD、カラムサイズ: 250 × 4.6 mm、5 μm; 相: Hex / EtOH / DEA = 80 / 20 / 0.3; 流速: 1.4 ml / 分; 波長: 214 nm] : Rt = 16.535 分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 4H), 3.22-2.81 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 3H), 1.94 (s, 6H)

30

LC - MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 mm × 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中 0.02% NH₄Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.612 分、MS 理論値: 463、MS 実測値: 464 [M + H]⁺。

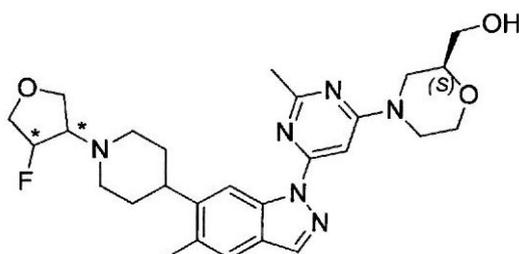
【0749】

実施例 149 および 150

((2S)-4-(6-(6-(1-(4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール (単一の未知の異性体 1、Rt = 5.761 分; 単一の未知の異性体 2、Rt = 6.008 分)

40

【化139】



【0750】

50

標題化合物を、90、2時間、N₂下で、トルエン中6-(1-(4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール(D143)、(S)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール、CuI、K₃PO₄およびDMEDAの混合物から出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。合成経路および生物学的データによれば、この生成物はシス配置であった。

LC-MS [移動相：2.0分で50%水(0.1%FA)および50%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 0.36分；MS理論値：510.28、MS実測値：511.3 [M+H]⁺。

【0751】

キラール分割：

方法：カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm×15cm；移動相：超臨界CO₂：IPA(0.1%NH₃・H₂O) = 60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25；EtOH中のサンプル溶液

【0752】

ピーク1(E149)：単一の未知の異性体1、Rt = 5.761分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.30~5.14 (m, 1H), 4.33~3.93 (m, 6H), 3.78~3.65 (m, 5H), 3.36~3.32 (m, 1H), 3.11~3.08 (m, 2H), 2.98~2.87 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35~2.29 (m, 2H), 2.00~1.80 (m, 5H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 176.32 (s, 1F)。

LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.07分；MS理論値：510.28、MS実測値：511.4 [M+H]⁺。

キラールHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm×15cm；注入量：2μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt = 5.761分、ee 99.53%；

【0753】

ピーク2(E150)：単一の未知の異性体2、Rt = 6.008分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.72 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.24~5.08 (m, 1H), 4.23~3.83 (m, 6H), 3.74~3.58 (m, 5H), 3.29~3.25 (m, 1H), 3.13~3.04 (m, 2H), 2.89~2.76 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28~2.22 (m, 2H), 1.94~1.75 (m, 5H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 176.32 (s, 1F)。

LC-MS [移動相：2.0分で80%水(0.1%FA)および20%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]：Rt = 1.07分；MS理論値：510.28、MS実測値：511.4 [M+H]⁺。

キラールHPLC [カラム：AD-H；カラムサイズ：0.46cm×15cm；注入量：2μl；移動相：HEP：IPA(0.1%DEA) = 60：40；流速：0.5mL/分；波長：UV254nm；温度：25]：Rt = 6.008分、ee：99.09%；

【0754】

実施例151、152、130および154

4-(4-(1-(6-(S)-2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(単一の未知の異性体1、単一の未知の異性体2、単一の未知の異性体3および単一の未知の異性体4)

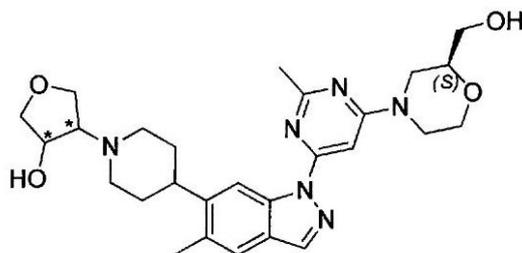
10

20

30

40

【化140】



【0755】

10

標題化合物を、80℃、3時間、N₂下で、トルエンおよびTHF中4-(4-(5-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)テトラhydroフラン-3-オール(D141)、(S)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D3)、CuIおよびK₃PO₄の懸濁液およびN¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンから出発し、E1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

LC-MS [移動相: 2.0分で70%水(0.1%FA)および30%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: R_t = 1.09分; MS理論値: 508.3、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

【0756】

20

キラル分割:

AD-H 4.6 × 250 mm、5 μm (Daicel)、移動相: 超臨界CO₂/EtOH (0.2% NH₃ · H₂O) = 60/40、流速: 0.5 mL/分、温度: 35

【0757】

ピーク1 (E151): 単一の未知の異性体1、R_t = 3.380分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.49~4.45 (m, 1H), 4.33~4.27 (m, 2H), 4.17~4.13 (m, 1H), 4.08~3.99 (m, 2H), 3.79~3.66 (m, 6H), 3.38~3.33 (m, 1H), 3.15~3.07 (m, 1H), 2.98~2.83 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37~2.28 (m, 2H), 1.96~1.88 (m, 4H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: R_t = 4.24分; MS理論値: 508.3、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

30

キラルHPLC [AD-H 4.6 × 250 mm、5 μm (Daicel)、移動相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 0.5 mL/分、温度: 35]: R_t = 3.380分、ee: 98.44%

【0758】

ピーク2 (E152): 単一の未知の異性体2、R_t = 4.123分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.49~4.45 (m, 1H), 4.32~4.28 (m, 2H), 4.18~4.14 (m, 1H), 4.08~4.00 (m, 2H), 3.79~3.67 (m, 6H), 3.37~3.34 (m, 1H), 3.15~3.08 (m, 1H), 2.98~2.83 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.36~2.28 (m, 2H), 1.96~1.86 (m, 4H)。

40

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: R_t = 4.22分; MS理論値: 508.3、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H 4.6 mm × 250 mm、5 μm (Daicel)、相: ヘキサン/EtOH (0.2% DEA) = 60/40、流速: 0.5 mL/分、温度: 35]: R_t = 4.123分、ee: 97.32%

【0759】

ピーク3 (E153): 単一の未知の異性体2、R_t = 4.881分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H)

50

H), 4.33~4.26 (m, 3H), 4.09~3.96 (m, 4H), 3.83~3.66 (m, 5H), 3.27~3.24 (m, 1H), 3.15~3.07 (m, 1H), 2.98~2.83 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.51~2.46 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37~2.30 (m, 1H), 1.94~1.86 (m, 4H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.21分; MS理論値: 508.3、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H 4.6mm×250mm、5μm、相: ヘキサン/EtOH(0.2%DEA) = 60/40、流速: 0.5mL/分、温度: 35]: Rt = 4.881分、ee: 99.38%

【0760】

10

ピーク4 (E154): 単一の未知の異性体2、Rt = 6.712分

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.66~4.62 (m, 1H), 4.32~4.29 (m, 2H), 4.21~4.16 (m, 2H), 4.08~4.01 (m, 3H), 3.98~3.94 (m, 1H), 3.80~3.68 (m, 5H), 3.45~3.41 (m, 1H), 3.15~2.92 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47~2.36 (m, 2H), 2.17~2.11 (m, 2H)。

LC-MS [移動相: 9分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.20分; MS理論値: 508.3、MS実測値: 509.4 [M+H]⁺。

キラルHPLC [AD-H 4.6×250mm、5μm (Daicel)、移動相: ヘキサン/EtOH(0.2%DEA) = 60/40、流速: 0.5mL/分、温度: 35°C]: Rt = 6.712分、ee: 98.66%

20

【0761】

実施例155

((2S) - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - (4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化141】



30

【0762】

標題化合物を、100 で4時間、トルエン中、-メチル-6-(1-(4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール(D149)および(S)-(4-(6-ヨード-2-メチルピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール(D3)の懸濁液、CuI、K₃PO₄・3H₂OおよびDMEDAから出発しE1およびE2に関して記載されているものと同様の手順により製造した。

40

LC-MS [移動相: 10.0分で90%水(0.1%FA)および10%MeCN(0.1%FA)から5%水(0.1%FA)および95%MeCN(0.1%FA)へ]: Rt = 4.38分; MS理論値: 506.3、MS実測値: 507.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.37~4.29 (m, 3H), 4.09~4.07 (m, 3H), 3.90~3.87 (m, 1H), 3.78~3.70 (m, 7H), 3.22~3.17 (m, 3H), 3.07~3.02 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.70~2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12~2.09 (m, 2H), 1.37~1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0763】

実施例156

(2 - メチル - 4 - (2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 6 - (1 - ((S) - テトラヒド

50

ロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) メタノール

【化142】



10

【0764】

MeCN (7.00 mL) 中、(2-メチル-4-(2-メチル-6-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール (D157、350 mg、0.800 mmol)、メタンスルホン酸(R)-テトラヒドロフラン-3-イル(400 mg、2.41 mmol) および K_2CO_3 (443 mg、3.21 mmol) の混合物を密閉試験管にて100 で40時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 20/1) により精製し、生成物 (115 mg、28.0%) を黄色固体として得た。生成物をさらに分取HPLC (Kinete EVO C₁₈ SN H16-100024 phenomenex、水s-2 Kinete EVO C₁₈、5 μm、21.2 mm x 150 mm 勾配: B% (20-80%)、A (水中0.1% NH_4HCO_3)、B (MeCN)、UV: 214 nm、流速15 mL/分、12分-GT 7.5分) により精製し、標題生成物 (60.0 mg、15.0%) を黄色固体として得た。

20

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): 8.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 7H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)。

LC-MS [カラム: C₁₈; カラムサイズ: 4.6 mm x 50 mm; 移動相: B (MeCN)、A (水中0.02% NH_4Ac); 勾配 (B%)] : Rt = 3.453分、MS理論値: 506、MS実測値: 507 [M+H]⁺。

30

【0765】

A. アッセイおよびデータ

上述のように、本発明の化合物はLRRK2キナーゼ阻害剤であり、LRRK2により媒介される疾患の治療に有用である。本発明の化合物の生物学的活性および/または特性は、LRRK2キナーゼ阻害剤としての候補化合物の活性を決定するためのアッセイを含む任意の好適なアッセイ、ならびに組織およびin vivoモデルを用いて決定することができる。

40

【0766】

1. アッセイ

a. 全長G2019ヒトLRRK2阻害質量分析アッセイ

ロイシンリッチリピートキナーゼ2 (LRRK2) 阻害に関するこのアッセイは、ハイスループットRapidFire質量分析アッセイを用いたペプチド「LRRKtide」(LRRKtide: RLGRDKYKT*LRQIRQ “*” はリン酸化の部位を意味する) およびリン酸化「LRRKtide」の直接的測定に基づく。阻害剤は、LRRKtideのホスホ-LRRKtideへの変換を低減する化合物である。

【0767】

ヒトG2019 LRRK2プラスミドの調製

PCRクローニングに使用したプライマー:

50

pHTBV - F : 配列番号 1

LRRK2 wt - F 1 : 配列番号 2

LRRK2 wt - R 1 : 配列番号 3

LRRK2 wt - F 2 : 配列番号 4

LRRK2 wt - R 2 : 配列番号 5

LRRK2 wt - F 3 : 配列番号 6

pHTBV - R : 配列番号 7

pHTBV1 - N - Flag - hu LRRK2 は、上記のプライマーを用い、pcDNA3.1(+)_ヒト_LRRK2(NCBI参照配列: NP_940980.3)からN末端Flagタグを有する全長LRRK2配列を増幅するPCRにより作製し、pHTBV1mcs3ベクターのBamHI部位とKpnI部位の間にクローニングした。

【0768】

G2019全長Flag - LRRK2コード配列は、配列番号8である。

【0769】

ヒトG2019全長N末端flagタグを有するLRRK2タンパク質の翻訳されたアミノ酸配列は、配列番号9である。

【0770】

昆虫細胞の培養

Sf9昆虫細胞(Invitrogen Life Technologies、カルスバッド、CA)を27、500ml振盪フラスコ(Erlenmeyer、Corning)中、SF900 IISFMで維持した。これらの細胞は指数関数的増殖相で維持し、週に2回継代培養した。より大容量とするためには、細胞を2リットルの振盪フラスコ(Erlenmeyer、Corning)にて、27のインキュベーター振盪機にて120rpmで振盪しながら増殖させた。

【0771】

BacMamウイルスの作製

組換えBacMamウイルスを作製するために、DH10Bacコンピテント細胞(10361-012、Invitrogen)を遺伝子型が通常のヒトLRRK2 BacMamプラスミドで形質転換させて組換えバキュロウイルスDNAを作製した。Sf9昆虫細胞を組換えバキュロウイルスDNAとセルフェクチン(10362-100、Invitrogen)の混合物で同時トランスフェクトした。27で4時間のインキュベーション後に、トランスフェクション培地を、5%HI FBS(10100147、Invitrogen)を含有するSf-900 IISFM培地に置き換えた。細胞をさらに4日間インキュベートした。バキュロウイルス(P0ウイルス原株)を含有する感染細胞培養培地を回収し、さらに200mlのSf9細胞に200~300ulのP0を感染させることにより増幅した。

【0772】

BacPAKRapid力価によるBacMamウイルス力価の定量

ブランク形成単位(pfu)/mlとして測定されるウイルス力価は、BacPAKRapid力価キット(631406、Clontech)を製造のプロトコールに従って用いて決定した。96ウェルプレートに 3×10^5 細胞/ウェルで播種したSf9細胞を、ウイルス原株の希釈系とともに27で1時間インキュベートし、各ウェルに50μlメチルセルロースのオーバーレイを加えた後に43~47時間インキュベーションを行った。次に、これらの細胞を4%パラホルムアルデヒド(PFA)中で固定した。これらの細胞を希釈正常ヤギ血清でブロッキングした後、それらの細胞にマウス抗gp64抗体を加えた。30分のインキュベーション後に、細胞を0.2%トリトン-X100(PBST)含有リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、さらに30分間、ヤギ抗マウス抗体/HRPコンジュゲートとともにインキュベートした。その後、単一の感染細胞および感染細胞巢を暗青色により検出する青色ペルオキシダーゼ基質とのインキュベーションを行った。

【0773】

10

20

30

40

50

タンパク質発現および精製a) Flagタグを有する全長G2019ヒトLRRK2の発現

HEK2936E細胞を、37のインキュベーターにて、110rpmで回転するオービタルシェーカー上、5%CO₂加湿雰囲気中でインキュベートした。形質導入当日に細胞生存率は98%より高く、細胞密度は $1 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^6$ 細胞/mlの範囲であった。

【0774】

HEK2936E細胞を1,000rpmで10分間遠心分離し、次いで、これらの細胞を0.1%F-68(Invitrogen:24040-032)を含むが抗生物質(G418)は含まない新鮮なFreestyle293発現培地(Invitrogen:12338)に 1×10^6 細胞/mlの密度で再懸濁させた。

【0775】

Flag-huLRRK2(遺伝子型的に正常な)遺伝子を有するBacMamウイルスを40,000gで2時間遠心分離し、次いで、新鮮なFreestyle293発現培地に再懸濁させた。再懸濁させたウイルスをMOI10で細胞に加えた。これらにての細胞を37のインキュベーターにて110rpmで回転するオービタルシェーカー上、空气中5%CO₂の加湿雰囲気中でインキュベートした。培養物を形質導入後およそ48時間で、4,000rpmで20分間の遠心分離により採取し、精製のためにペレットを冷凍した。

【0776】

a) Flagタグを有する全長G2019ヒトLRRK2の精製

細胞ペレットを(20mL/リットル細胞培養物)の溶解バッファー(50mMトリスHCl pH7.5、500mM NaCl、0.5mMEDTA、0.1%トリトンX-100、10%グリセロール、直前に2mMDTTを添加)に、供給者により示唆されている推奨濃度のプロテアーゼ阻害剤(Roche:04693132001)およびベンゾナーゼ(MerckMillipore:70746-3CN)とともに再懸濁させた。懸濁細胞を氷上で30分間(2秒オン/4秒オフ、振幅20%)の音波処理により溶解させ、4にて10,000rpmで30分間遠心分離した。上清を抗Flag磁性ビーズ(Sigma-Aldrich:M8823)の細胞培養物1mL/リットルとともに4で3時間インキュベートした後、それらのビーズを5mL(カラム容量)の結合バッファー(50mMトリスpH7.5@4C、500mM NaCl、0.5mMEDTA、0.1%トリトンX-100、10%グリセロール、直前に2mMDTTを添加)により3回洗浄した。Flagタグを有するLRRK2タンパク質を溶出バッファー(50mMトリスpH7.5@4C、500mM NaCl、0.5mMEDTA、0.1%トリトンX-100、10%グリセロール、直前に2mMDTTを添加)により4で2時間溶出した。FlagペプチドをZebaSpin脱塩カラム7K MWCO(Thermo-Fisher:89893)により除去し、溶出されたLRRK2タンパク質のバッファーを、AmiconUltraCentrifugalFilterUnits(100kD)(Merck:UFC910096)を用いて保存バッファー(50mMトリスpH7.5@4C、150mM NaCl、0.5mMEDTA、0.02%トリトンX-100、2mMDTTおよび50%グリセロール)に交換した。LRRK2タンパク質を含有する画分をプールし、アリコートに分け、-80で保存した。タンパク質濃度をブラッドフォードタンパク質アッセイにより決定し、タンパク質純度をNuPAGENovex4-12%ビス-トリスタンパク質ゲル(Invitrogen:NP0322BOX)により分析した。

【0777】

アッセイプロトコール

1)10mMの試験化合物を100%DMSOに溶解させ、1対4の連続希釈を行った。次に、この希釈系100nLを、第6列と第18列を除く384ウェルv底ポリプロピ

10

20

30

40

50

レンプレートに加えた。対照ウェルとしての第6列と第18列には100 nLのDMSOを加えた。アッセイ希釈により試験化合物の最高最終アッセイ濃度は100 μMとなった。

【0778】

2) プレストップアッセイ対照として用いるために、実験室級の水中1%ギ酸50 μlを第18列に、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加えた。

【0779】

3) アッセイバッファー(50 mM Hepes (pH 7.2)、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl、5%グリセロール、0.0025%トリトンX-100および1 mM DTT)中、50 nMの精製組換え全長Flag-LRRK2を含有する「酵素溶液」5 μLを総てのウェルに、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加え、最終アッセイ濃度を25 nM LRRK2酵素とした。これにより第6列(酵素およびDMSO)は0%阻害となり、第18列は100%阻害(プレストップ対照)となった。その後、試験プレートを室温で30分間インキュベートした。

10

【0780】

4) 50 μM LRRKtideペプチド基質および4 mM ATPを含有する「基質溶液」5 μLをプレートの総てのウェルに、マルチドロップコンビディスペンサーを用いて加え、最終アッセイ濃度を25 μM LRRKtideおよび2 mM ATPとした。次に、試験プレートを室温で1時間インキュベートした(インキュベーションは、酵素バッチの違いによる反応の速度および直線性によって異なり得る)。

20

【0781】

5) 実験室級の水中1%ギ酸50 μlを総てのウェル(第18列を除く)に加えて反応物を急冷し、プレートを3000 rpmで10分間遠心分離した。次に、試験プレートを、AB Sciex API 4000三連四重極質量分析計に接続したAgilent RapidFireハイスループット固相抽出システムにて、以下の設定で分析した。

【0782】

RapidFire設定:

・Sip高(Sip Height) = 2 mm、吸引 = 500 ms、ロード時間 = 3000 ms、溶出時間 = 3000 ms、再平衡化(Requilibration) = 500 ms。

・流速: ポンプ1 = 1.5 mL/分、ポンプ2 = 1.25 mL/分、ポンプ3 = 0.8 mL/分

30

質量分析計設定

・LRRKtide検出設定: Q1質量644.8 Da、Q3質量638.8、デクラスタリング電位76ボルト、衝突エネルギー37ボルト、CXP 34ボルト。

・ホスホ-LRRKtide検出設定: Q1質量671.4 Da、Q3質量638.8、デクラスタリング電位76ボルト、衝突エネルギー37ボルト、CXP 34ボルト

・C4カートリッジを使用し、ランニングバッファーは: A(水性)水中0.1%ギ酸B(有機)0.1%ギ酸、80%アセトニトリル、20%水であった。

・衝突ガス: 12、カーテンガス: 25、イオン源ガス(1): 60、イオン源ガス(2): 60、イオンズプレー電圧: 5500、温度: 600、インターフェースヒーター(Interface Heater): オン。

40

・分解能Q1: 低、分解能Q3: 低。

【0783】

6) データはActivityBaseソフトウェア(IDBS)を用いて解析した。LRRKtideからホスホ-LRRKtideへの変換率%は、下式を用いて計算した。

%変換率 = (ホスホ-LRRKtide生成物ピーク面積 / (ホスホ-LRRKtide生成物ピーク面積 + LRRKtide基質ピーク面積)) * 100

【0784】

b. 組換え細胞LRRK2 AlphaScreenアッセイ

50

細胞においてLRK2キナーゼ活性に対する化合物の活性を決定するために、観察されたLRK2 Ser 935リン酸化のLRK2キナーゼ依存性調節(Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413)を用い、組換え全長LRK2タンパク質を過剰発現するように操作されたヒト神経芽腫細胞株SH-SY5YにおけるLRK2 Ser 935リン酸化の、定量的な384ウェルプレートに基づくイムノアッセイを開発した。

【0785】

全長組換えLRK2を発現するBacMamウイルスはInvitrogenから購入し、3%ウシ胎仔血清を添加したSF-900 I I I SFM培地にて、4~5日間、MOI 0.3でSF-9細胞に接種することにより増幅した。次に、感染細胞培養物を2000gで20分間遠心分離し、ウイルス上清力価を抗gp64ブランクアッセイにより決定し、4℃で保存した。

10

【0786】

アフィニティー精製した抗ホスホLRK2 Ser 935ヒツジポリクローナル抗体(Dzamko et al., 2010, Biochem. J. 430: 405-413)を標準的な方法(PerkinElmer)によりビオチン化した。抗LRK2ウサギポリクローナル抗体は、Novus Biologicalsから購入した。AlphaScreenタンパク質A IgGキット(アクセプタービーズおよびドナービーズを含む)は、Perkin Elmerから購入した。

20

【0787】

SH-SY5Y細胞を、10%透析ウシ胎仔血清を含むDMEM/F12培地で増殖させ、37℃にて、0.5%トリプシン-EDTAで5分間処理した後、4分間1000rpmで遠心分離することにより回収した。細胞ペレットをOpti-MEM血清低減培地(Invitrogen)に200,000細胞/mlで再懸濁させ、BacMam LRK2ウイルスとMOI = 50で混合した。50µlの細胞溶液を384ウェルプレートの各ウェルに分注し、37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。

【0788】

試験化合物の希釈系をOpti-MEM血清低減培地(Invitrogen)で調製し、最高最終アッセイ濃度が10µMとなるように5.6µlを化合物プレートから細胞アッセイプレートに移した。対照としての特定のウェルにはDMSOを用いた。細胞を37℃、5%CO₂で60分間インキュベートした。次に、培地を除去し、20µlの細胞溶解バッファー(Cell Signaling Technology)を添加して4分間で20分間インキュベートすることにより細胞を溶解させた。次に、10µlの抗体/アクセプタービーズ混合物[AlphaScreen検出バッファー(25mMヘプス(pH 7.4)、0.5%トリトンX-100、1mg/mlデキストラン500および0.1%BSA)中、(1/1000ビオチン化-pS935 LRK2抗体、1/1000総LRK2抗体、1/100アクセプタービーズ)]を各ウェルに加え、プレートを暗所、周囲温度で2時間インキュベートした。10µlのドナービーズ溶液(AlphaScreen検出バッファー中、1/33.3ドナービーズ)を各ウェルに加えた。暗所、周囲温度でさらに2時間インキュベートした後、プレートをEnVision(商標)プレートリーダーにて、励起680nmを用い、発光520~620nmで読み取った。用量反応曲線データは、シグモイド用量反応モデルに基づいた。

30

40

【0789】

c. FASSIF溶解度アッセイ

化合物溶解度は、pH 6.5の絶食状態の人工腸液(FaSSIF)で評価した。特定の量の試験化合物を特定の容量のFaSSIFに加え、約1mg/mlの懸濁液を調製した。この懸濁液を水浴シェーカーにて37℃で24時間インキュベートした。4時間および24時間で懸濁液を14K rpmで15分間遠心分離した。100µlの上清を抜き取り、同容量の50%アセトニトリル水溶液で希釈し、UPLC(超高速液体クロマトグラフィー)で分析した。FaSSIF溶解度は試験化合物のピーク面積に基づいて計算し

50

た。

【0790】

F a S S I F (1 7 0 m l) の調製 1 0 0 m g のレシチンおよび 2 7 4 m g (無水当量) の N a T a u r o c h o l a t e を約 1 5 0 m l の p H 6 . 5 バッファー中に溶解させた。溶液を p H 6 . 5 のバッファーで 1 7 0 m l の容量とした。

【0791】

p H 6 . 5 バッファー溶液 (1 L) の調製 4 . 0 8 3 g の $K H _ 2 P O _ 4$ および 7 . 4 5 6 g $K C l$ を 8 0 0 m l の水に溶解させた後、 1 0 0 m l の 0 . 1 M $N a O H$ を加えた。この溶液を水で 1 L の容量とした。このバッファー溶液の p H 値を測定し、 6 . 5 0 ± 0 . 1 に調整した。

10

【0792】

U P L C 較正および溶解度計算のための標準溶液 2 μ M、2 0 μ M および 2 0 0 μ M $D M S O$ (水中 5 0 % $A C N$) 溶液。

【0793】

U P L C 法およびパラメーター

機器：W a t e r s A C Q U I T Y U P L C システム

カラム：W a t e r s A C Q U I T Y U P L C B E H C 1 8 (1 . 7 μ m、2 . 1 × 5 0 m m)

移動相：A：水中 0 . 1 % $T F A$ / B： $C A N$ 中 0 . 1 % $T F A$

勾配：0 分 (A 9 5 % / B 5 %)、2 分 (A 5 % / B 9 5 %)、2 . 5 分 (A 5 % / B 9 5 %)、2 . 6 分 (A 9 5 % / B 5 %)、3 分 (A 9 5 % / B 5 %)

20

流速：0 . 8 m L / 分；カラム温度：4 0 ；注入容量：1 . 0 μ L；UV 検出：2 8 0 n m

【0794】

d . C L N D 溶解度アッセイ

化合物の動力的溶解度は、公知のプロトコール (例えば、Bhattachar S. N.; Wesley J. A.; Seadeek C., Evaluation of the Chemiluminescent Nitrogen Detector for Solubility Determinations to Support Drug Discovery, J. Pharm. Biomed. Anal. 2006 (41):152-157; Kestranek A, Chervenek A, Logenberger J, Placko S. Chemiluminescent Nitrogen Detection (CLND) to Measure Kinetic Aqueous Solubility, Curr Protoc Chem Biol., 2013, 5(4):269-80 参照) に基づき、C L N D (化学発光窒素検出) 溶解度アッセイによって評価することができる。一般に、試験化合物の 1 0 m M $D M S O$ 保存溶液 5 μ l を p H 7 . 4 リン酸緩衝生理食塩水で 1 0 0 μ l に希釈し、室温で 1 時間平衡し、M i l l i p o r e M u l t i s c r e e n H T S - P C F フィルタープレート (M S S L B P C) で濾過した。濾液を、適宜較正したフローインジェクション化学発光窒素検出により定量する。

30

【0795】

2 . アッセイデータ

実施例 E 1 - E 6 7、E 7 4 - E 7 7、E 9 4、E 9 5、E 1 0 0、E 1 1 0、E 1 2 7、E 1 2 9、E 1 3 6、E 1 4 9、E 9 9、E 1 4 1、E 1 0 2、E 1 4 3、E 1 5 5、E 1 3 2、E 1 4 0、E 1 5 6、E 1 0 6、E 1 1 3、E 1 2 8、E 1 3 7、E 1 4 2、E 1 3 1、E 1 4 4、E 1 3 3、E 1 3 9、E 1 1 4、E 1 4 5、E 1 4 7 および E 1 4 8 の化合物を組換え細胞 L R R K 2 A l p h a S c r e e n アッセイで試験し、6 の p I C 5 0 を示した。

40

【0796】

実施例 E 1、E 4 - E 9、E 1 1、E 1 3、E 1 4、E 1 7、E 1 9、E 2 1、E 2 2、E 2 4、E 2 5、E 2 9、E 3 0、E 3 4、E 4 4、E 4 7 - E 5 0、E 5 3 - E 5 5、E 6 0、E 6 3、E 6 4、E 7 4 - E 7 6、E 1 2 6、E 1 0 3、E 1 1 9、E 1 2 4、E 9 7、E 9 8、E 1 3 0、E 1 0 4、E 1 1 6、E 1 5 0、E 1 5 3、E 1 0 5、E 1 0 7、E 1 3 8、E 1 5 2、E 9 6、E 1 0 1、E 1 3 4、E 1 3 5 および E 1 5 1 の

50

化合物を組換え細胞 L R R K 2 AlphaScreen アッセイで試験し、 7 の p I C 5 0 を示した。

【 0 7 9 7 】

実施例 E 5、E 2 9、E 5 3、E 5 5、E 1 1 7、E 1 2 1、E 1 2 0、E 1 1 8、E 1 2 3、E 1 1 5、E 1 2 2 および E 1 2 5 の化合物を組換え細胞 L R R K 2 AlphaScreen アッセイで試験し、 8 の p I C 5 0 を示した。

【 0 7 9 8 】

実施例 5 は、組換え細胞 L R R K 2 AlphaScreen アッセイで 8 . 3 の p I C 5 0 を示した。加えて、実施例 E 1、E 4、E 3 4、E 3 5、E 3 6、E 9 6、E 1 3 8 は、それぞれ 6 . 9、7 . 0、7 . 0、6 . 7、6 . 8、7 . 0 および 7 . 2 の p I C 5 0 を示した。

10

【 0 7 9 9 】

実施例 E 1 ~ E 6、E 1 3、E 1 4、E 1 6、E 3 0、E 3 3、E 3 4、E 3 9 - E 4 6、E 1 1 7、E 1 2 5、E 1 5 0、E 1 1 3、E 1 2 8、E 1 4 2、E 1 3 3、E 1 3 9、E 1 1 1 および E 1 4 6 の化合物を全長 G 2 0 1 9 ヒト L R R K 2 阻害質量分析アッセイで試験し、 6 . 0 の p I C 5 0 を示した。

【 0 8 0 0 】

実施例 E 1 2 1、E 1 2 3、E 1 2 2、E 1 2 6、E 1 0 3、E 1 1 9、E 1 2 4、E 1 3 0、E 1 0 4、E 1 1 6、E 1 5 3、E 1 0 5、E 1 0 7、E 1 3 8、E 1 0 1、E 1 3 4、E 1 3 5、E 9 4、E 9 5、E 1 2 7、E 1 2 9、E 1 3 6、E 1 4 9、E 1 4 1、E 1 0 2、E 1 5 5、E 1 4 0、E 1 5 6、E 1 0 6 および E 1 3 7 の化合物を全長 G 2 0 1 9 ヒト L R R K 2 阻害質量分析アッセイで試験し、 7 . 0 の p I C 5 0 を示した。

20

【 0 8 0 1 】

実施例 E 1 2 0、E 1 1 8 および E 1 1 5 の化合物を全長 G 2 0 1 9 ヒト L R R K 2 阻害質量分析アッセイで試験し、 8 . 0 の p I C 5 0 を示した。

【 0 8 0 2 】

実施例 E 1、E 4、E 3 4、E 9 5 および E 1 3 8 の化合物を全長 G 2 0 1 9 ヒト L R R K 2 阻害質量分析アッセイで試験し、それぞれ 7 . 1、7 . 6、7 . 2、7 . 4 および 7 . 6 の p I C 5 0 を示した。

30

【 0 8 0 3 】

本発明の特定の化合物を F a S S I F 溶解度アッセイおよび / または C L I N D 溶解度アッセイで試験した。供試化合物は、W O 2 0 1 7 / 0 1 2 5 7 6 に開示されている化合物と比較した場合に、予想されない溶解度の上昇傾向を示した。溶解度の上昇は、本発明のいくつかの化合物に関して少なくとも 1 つの溶解度アッセイで特に顕著であった。例としては、本発明の実施例 E 1、E 4、E 1 0 3、E 1 3 5、E 1 3 6 および E 1 3 7 F a S S I F (2 4 時間) 溶解度は、W O 2 0 1 7 / 0 1 2 5 7 6 のそれぞれ実施例 E 1 8 3、E 1 8 2、E 1 7 7、E 2 6 7、E 2 6 8 および E 2 6 9 の約 2 . 5 ~ 1 5 倍であった。本発明の実施例 E 4、E 1 0 2、E 1 2 1、E 1 3 4、E 1 3 5 および E 1 3 6 の C L I N D 溶解度は、W O 2 0 1 7 / 0 1 2 5 7 6 のそれぞれ実施例 E 1 8 2、E 1 7 6、E 1 7 1、E 2 6 6、E 2 6 7 および E 2 6 8 の約 3 ~ 1 6 倍であった。

40

【 0 8 0 4 】

3 . 配列表

ヒト G 2 0 1 9 L R R K 2 プラスミド調製物 : p H T B V - F の P C R クローニングに使用した配列番号 1 のプライマー

【 化 1 4 3 】

5'-GATCTCGACGGGCGCGGATCCACCATGGATTACAAGGATGACGACGAT-3'

【 0 8 0 5 】

配列番号 2 ヒト G 2 0 1 9 L R R K 2 プラスミド調製物 : L R R K 2 w t - F 1 の

50

PCRクローニングに使用したプライマー
【化144】

5'-CATGGATTACAAGGATGACGACGATAAGATGGCTAGTGGCAGCTGTCAG-3'

【0806】

配列番号3 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-R1の
PCRクローニングに使用したプライマー

【化145】

5'-GTTACAGAGATCCACTATTCAGTAAGAGTTCACCAATTTGGGACTG-3'

10

【0807】

配列番号4 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-F2の
PCRクローニングに使用したプライマー

【化146】

5'-GAATAGTGGATCTCGTGAACAAG-3'

【0808】

配列番号5 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-R2の
PCRクローニングに使用したプライマー

【化147】

20

5'-GTCAGACAAACTGCTTGAACCAGC-3'

【0809】

配列番号6 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：LRRK2 wt-F3の
PCRクローニングに使用したプライマー

【化148】

5'-CTGGTTCCAAGCAGTTTGTCTGACCACAGGCCTGTGATAG-3'

【0810】

配列番号7 ヒトG2019 LRRK2プラスミド調製物：pHTBV-RのPCRク
ローニングに使用したプライマー

【化149】

30

5'-GTTCTAGCCAAGCTTGGTACCCTATTAACAGATGTTTCGTCTC-3'

【0811】

配列番号8 G2019全長Flag-LRRK2コード配列

【化 1 5 0】

atggattacaaggatgacgacgataagATGGCTAGTGGCAGCTGTCAGGGGTGCGAAGAGGACGAGGAAAC
TCTGAAGAAGTTGATAGTCAGGCTGAACAATGTCCAGGAAGGAAAACAGATAGAAAACGCTGGTC
CAAATCCTGGAGGATCTGCTGGTGTTCACGTA CTCCGAGCACGCCTCCAAGTTATTTCAAGGCAA
AAATATCCATGTGCCTCTGTTGATCGTCTTGGACTCCTATATGAGAGTCGCGAGTGTGCAGCAGG
TGGGTTGGTCACTTCTGTGCAAATTAATAGAAGTCTGTCCAGGTACAATGCAAAGCTTAATGGGA
CCCCAGGATGTTGGAAATGATTGGGAAGTCCTTGGTGTTCACCAATTGATTCTTAAAATGCTAAC
AGTTCATAATGCCAGTGTAACTTGTGAGTATTGGACTGAAGACCTTAGATCTCCTCCTAACTTC
AGGTA AAAATCACCTTGCTGATACTGGATGAAGAAAGTGATATTTTCATGTTAATTTTTGATGCCAT
GCACTCATTTCAGCCAATGATGAAGTCCAGAACTTGGATGCAAAGCTTTACATGTGCTGTTTG
AGAGAGTCTCAGAGGAGCAACTGACTGAATTTGTTGAGAACAAAGATTATATGATATTGTTAAGT
GCGTTAACAAATTTTAAAGATGAAGAGGAAATTTGTGCTTCATGTGCTGCATTGTTACATTCCCTA
GCGATTCCTTGCAATAATGTGGAAGTCCCTCATGAGTGGCAATGTCAGGTGTTATAATATTGTGGT
GGAAGCTATGAAAGCATTCCCTATGAGTGAAGAATTCAAGAAGTGAGTTGCTGTTTGCTCCATA
GGCTTACATTAGGTAATTTTTCAATATCCTGGTATTAACGAAGTCCATGAGTTTGTGGTGAAAG
CTGTGCAGCAGTACCCAGAGAATGCAGCATTGCAGATCTCAGCGCTCAGCTGTTTGGCCCTCCT
CACTGAGACTATTTTCTTAAATCAAGATTTAGAGGAAAAGAATGAGAATCAAGAGAATGATGATGA
GGGGGAAGAAGATAAATTTGTTTTGGCTGGAAGCCTGTTACAAAGCATTAACTGCGCATAGAAAGA
ACAAGCACGTGCAGGAGGCCGCATGCTGGGCACTAAATAATCTCCTTATGTACCAAAAACAGTTTA
CATGAGAAGATTGGAGATGAAGATGGCCATTTCCAGCTCATAGGGAAGTGATGCTCTCCATGC
TGATGCATTCTTCATCAAAGGAAGTTTTCCAGGCATCTGCGAATGCATTGTCAACTCTCTTAGAAC
AAAATGTTAATTTTCAAGAAAAATACTGTTATCAAAGGAATACACCTGAATGTTTTGGAGTTAATGCA
GAAGCATATACATTCTCCTGAAGTGGCTGAAAGTGGCTGTAAAATGCTAAATCATCTTTTTGAAGG
AAGCAACACTTCCCTGGATATAATGGCAGCAGTGGTCCCCAAAATACTAACAGTTATGAAACGTC
ATGAGACATCATTACCAGTGCAGCTGGAGGCGCTTCGAGCTATTTTACATTTTATAGTGCCTGGC
ATGCCAGAAGAATCCAGGGAGGATACAGAATTTTCATCATAAGCTAAATATGGTTAAAAAACAGTG
TTTCAAGAATGATATTCACAAACTGGTCTAGCAGCTTTGAACAGGTTTCATTGGAAATCCTGGGAT
TCAGAAATGTGGATTAAAAGTAATTTCTTCTATTGTACATTTTCTGATGCATTAGAGATGTTATCC
CTGGAAGGTGCTATGGATTCAGTGTTCACACACTGCAGATGTATCCAGATGACCAAGAAATTCA
GTGTCTGGGTTTAAAGTCTTATAGGATACTTGATTACAAAGAAGAATGTGTTTCATAGGAACTGGACA
TCTGCTGGCAAAAATTCTGGTTTCCAGCTTATACCGATTTAAGGATGTTGCTGAAATACAGACTAA

10

20

AGGATTTTCAGACAATCTTAGCAATCCTCAAATTGTCAGCATCTTTTTCTAAGCTGCTGGTGCATCA
 TTCATTTGACTTAGTAATATTCATCAAATGTCTTCCAATATCATGGAACAAAAGGATCAACAGTTT
 CTA AACCTCTGTTGCAAAGTGTGGTGGCAAAAGTAGCTATGGATGATTACTTAAAAAATGTGATGCTA
 GAGAGAGCGTGTGATCAGAATAACAGCATCATGGTTGAATGCTTGCTTCTATTGGGAGCAGATG
 CCAATCAAGCAAAGGAGGGATCTTCTTTAATTTGTCAGGTATGTGAGAAAAGAGAGCAGTCCCAAA
 TTGGTGAACTCTTACTGAATAGTGGATCTCGTGAACAAGATGTACGAAAAGCGTTGACGATAAG
 CATTGGGAAAGGTGACAGCCAGATCATCAGCTTGCTCTTAAGGAGGCTGGCCCTGGATGTGGCC
 AACAATAGCATTTGCCTTGGAGGATTTGTATAGGAAAAGTTGAACCTTCTTGGCTTGGTCCTTTA
 TTTCCAGATAAGACTTCTAATTTAAGGAAAACAAACAAATATAGCATCTACACTAGCAAGAATGGTG
 ATCAGATATCAGATGAAAAGTGTGTGGAAGAAGAACAGCCTCAGGCAGCGATGGAAATTTTTCT
 TGAAGATGTGCTGTCTAAATTTGATGAATGGACCTTTATTCTGACTCTTCTATGGACAGTGTGTT
 TGCTCAAAGTGATGACCTGGATAGTGAAGGAAGTGAAGGCTCATTTCTTGTGAAAAGAAATCTA
 ATTCAATTAGTGTAGGAGAATTTTACCGAGATGCCGTATTACAGCGTTGCTCACCAAATTTGCAA
 GACATTCCAATTCCTTGGGGCCCATTTTTGATCATGAAGATTTACTGAAGCGAAAAAGAAAAATAT
 TATCTTCAGATGATCACTCAGGTATCAAACCTTCAATCCCATATGAGGCATTCAGACAGCATTT
 CTTCTCTGGCTTCTGAGAGAGAATATATTACATCACTAGACCTTTAGCAAAATGAACATAAGAGATA
 TTGATGCCCTAAGCCAGAAATGCTGTATAAGTGTTCATTTGGAGCATCTTGAAAAGCTGGAGCTT
 CACCAGAATGCACTCAGGAGCTTTCCACAACAGCTATGTGAAACTCTGAAGAGTTTGACACATTT
 GGACTTGCACAGTAATAAATTTACATCATTTCCTTCTTATTTGTTGAAAATGAGTTGTATTGCTAAT
 CTTGATGTCTCTCGAAATGACATTGGACCCTCAGTGGTTTTAGATCCTACAGTGAAATGTCCAACT
 CTGAAACAGTTAACCTGTATATAACCAGCTGTCTTTGTACCTGAGAACCTCACTGATGTGGTA
 GAGAAACTGGAGCAGCTCATTTTGAAGGAAATAAATATCAGGGATATGCTCCCCCTTGAGACT
 GAAGGAACTGAAGATTTTAAACCTTAGTAAGAACCACATTTCCATCCCTATCAGAGAACTTTCTTGA
 GGCTTGTCTAAAGTGGAGAGTTTCAAGTCCAGAATGAATTTTCTTGTGCTATGCCTTTCTTGC
 CTCCTTCTATGACAATCCTAAAATTATCTCAGAACAATTTTCTGTATTCCAGAAGCAATTTTAAA
 TCTTCCACACTTGCAGTCTTTAGATATGAGCAGCAATGATATTCAAGTACCTACCAGGTCCCGCAC
 ACTGGAACTCTTGAACCTAAGGGAACCTTATTTAGCCATAATCAGATCAGCATCTTGGACTTGA
 GTGAAAAGCATATTTATGGTCTAGAGTAGAGAACTGCATCTTCTCACAATAAAGTGAAGAGATA
 TTCCCTGAGATTTGGCTGTCTTGAATACTGACATCTCTGGATGTCAGTTACAACCTGGAACATA
 GATCCTTTCCCAATGAAATGGGGAATTAAGCAAAATATGGGATCTTCTTTGGATGAACTGCAT
 CTTAACTTTGATTTTAAACATATAGGATGTAAAGCCAAAGACATCATAAGGTTTCTTCAACAGCGA
 TTA AAAAAGGCTGTGCCCTTATAACCGAATGAAACTTATGATTGTGGGAAATACTGGGAGTGGTAA
 AACCACCTTATTGAGCAATTAATGAAAACCAAGAAATCAGATCTTGGAAATGCAAAGTGCCACAG
 TTGGCATAGATGTGAAAGACTGGCCTATCCAAATAAGAGACAAAAGAAAGAGAGATCTCGTCCCTA
 AATGTGTGGGATTTTGCAGGTCTGTGAGGAATCTATAGTACTCCTCCCATTTTATGACGACGC
 AGCATTGTACCTTGTGTCTATGACCTCAGCAAGGGACAGGCTGAAGTTGATGCCATGAAGCCTT
 GGCTCTTCAATATAAAGGCTCGCGCTTCTTCTCCCTGTGATTCTCGTTGGCACACATTTGGAT
 GTTTCTGATGAGAAGCAACGCAAAGCCTGCATGAGTAAAATCACCAAGGAACCTCTGAATAAGCG
 AGGGTTCCCTGCCATACGAGATTACCACTTTGTGAATGCCACCGAGGAATCTGATGCTTTGGCAA
 AACTTCGGAAAACCATCATAAACGAGAGCCTTAATTTCAAGATCCGAGATCAGCTTGTGTTGGA
 CAGCTGATTCAGACTCATGTGAACTTGA AAAATCATTTTATCGGAGCGTAAAAATGTGCCA
 ATTGAATTTCCCGTAATTGACCGGAAACGATTTTACAACCTAGTGAGAGAAAATCAGCTGCAGTTA
 GATGAAAATGAGCTTCTCACGCAGTTCATTTCTAAATGAATCAGGAGTCTTCTTCAATTTCAA
 GACCCAGCACTGCAGTTAAGTACTTTGTGGAACCCAAGTGGCTTTGAAAATCATGGC
 ACAGATTTTGACAGTGAAAAGTGGAAAGTTGTCCAAAACACCCTAAGGGAATTTTTCGCGTAGAG
 ATGTGGAAAAATTTCTTTCAAAGAAAAGGAAATTTCCAAAGAACTACATGTCACAGTATTTAAGC
 TCCTAGAAAAATCCAGATTGCTTTGCCAATAGGAGAAGAATATTTGCTGGTTCCAAGCAGTTTGT
 CTGACCCACAGGCCTGTGATAGAGCTTCCCATTGTGAGAACTCTGAAATTCATCCGACTATAT
 GAAATGCCTTATTTTCCAATGGGATTTTGGTCAAGATTAATCAATCGATTACTTGAGATTTACCTT
 ACATGCTTTCCAGGGAGAGAACGAGCACTTCCGCCAAACAGAAATGTATTGGCGACAAGGCATTTA
 CTTAAATTTGGTCTCCTGAAGCTTATTGTCTGGTAGGATCTGAAGTCTTAGACAATCATCCAGAGA
 GTTTCTTAAAAATTACAGTTCCCTTCTGTAGAAAAGGCTGTATTCTTTGGGCCAAGTTGTGGACC
 ACATTGATTTCTCATGGAAGAATGGTTTCTGGGTTGCTGGAGATTGATATTTGTGGTGAAGGA
 GAAACTGTGTTGAAGAAATGGGCATTATATAGTTTAAATGATGGTGAAGAACATCAAAAAATCTTA
 CTTGATGACTTGATGAAGAAAGCAGAGGAAGGATCTCTTAGTAAATCCAGATCAACCAAGGCT
 CACCATTCCAATATCTCAGATTGCCCTGACTTGATTTTGGCTGACCTGCCTAGAAATATTATGTT
 GAATAATGATGAGTTGGAATTTGAACAAGCTCCAGAGTTTCTCCTAGGTGATGGCAGTTTGGAT
 CAGTTTACCGAGCAGCTATGAAGGAGAAGAAGTGGCTGTGAAGATTTTAAATAACATACATCA
 CTCAGGCTGTAAAGACAAGAGCTTGTGGTGTCTTCCACCTCCACCACCCAGTTTGATATCTTT
 GCTGGCAGCTGGGATTCGTCCCGGATGTTGGTGTGAGTTAGCCTCCAAGGTTCCCTGGAT

10

20

30

40

CGCCTGCTTCAGCAGGACAAAGCCAGCCTCACTAGAACCCTACAGCACAGGATTGCACTCCACG
 TAGCTGATGGTTTTGAGATACCTCCACTCAGCCATGATTATATACCGAGACCTGAAACCCCAAT
 GTGCTGCTTTTCACTGTATCCCAATGCTGCCATCATTGCAAAGATTGCTGACTACGGCATTGC
 TCAGTACTGCTGTAGAATGGGGATAAAAAACATCAGAGGGCACACCAGGGTTTCGTGCACCTGAA
 GTTGCCAGAGGAAATGTCATTTATAACCAACAGGCTGATGTTTTATTCAATTTGGTTTACTACTCTAT
 GACATTTTGACAACCTGGAGGTAGAATAGTAGAGGGTTTGAAGTTTCCAAATGAGTTTGATGAATTA
 GAAATACAAGGAAAATTACCTGATCCAGTTAAAGAATATGGTTGTGCCCCATGGCCTATGGTTGA
 GAAATTAATTAACAGTGTGTTGAAAGAAAATCCTCAAGAAAGGCCTACTTCTGCCCAGGTCTTTGA
 CATTTTGAATTCAGCTGAATTAAGTCTGTCTGACGAGACGCATTTTATTACCTAAAAACGTAATTGTT
 GAATGCATGGTTGCTACACATCACAAACAGCAGGAATGCAAGCATTGGCTGGGCTGTGGGCACA
 CCGACAGAGGACAGCTCTCATTTCTTGACTTAAATACTGAAGGATACACTTCTGAGGAAGTTGCT
 GATAGTAGAATATTGTGCTTAGCCTTGGTGCATCTTCTGTTGAAAAGGAAAGCTGGATTGTGTC
 TGGGACACAGTCTGGTACTCTCCTGGTCAATACCGAAGATGGGAAAAAGAGACATACCCTA
 GAAAAGATGACTGATTCTGCTACTTGTGTTGATTGCAATTCCTTTTCCAAGCAAAGCAAACAAAA
 AATTTTCTTTTGGTTGGAACCGCTGATGGCAAGTTAGCAATTTTGAAGATAAGACTGTTAAGCTT
 AAAGGAGCTGCTCCTTTGAAGATACTAAATATAGGAAATGTCAGTACTCCATTGATGTGTTTGAAGT
 GAATCCACAAATCAACGGAAAGAAATGTAATGTGGGGAGGATGTGGCACAAGATTTTCTCCTT
 TTCTAATGATTTCAACATTCAGAAACTCATTGAGACAAGAACAAGCCAAGTTTCTTATGCAGC
 TTTTCAGTGATTCCAACATCATAACAGTGGTGGTAGACACTGCTCTCTATATTGCTAAGCAAATAG
 CCCTGTTGTGGAAGTGTGGGATAAGAAAACCTGAAAACCTCTGTGGACTAATAGACTGCGTGCCT
 TTTTAAGGGAGGTAATGGTAAAAGAAAACAAGGAATCAAACACAAAATGTCTTATTCTGGGAGA
 GTGAAAACCTCTGCCTTCAGAAGAACACTGCTCTTTGGATAGGAACTGGAGGAGGCCATATTTT
 ACTCCTGGATCTTCAACTCGTCGACTTATACGTGTAATTTACAACCTTTGTAATTCGGTCAGAGT
 CATGATGACAGCACAGCTAGGAAGCCTTAAAAATGTCATGCTGGTATTGGGCTACAACCGGAAAA
 ATACTGAAGGTACACAAAAGCAGAAAGAGATACAATCTTGCTTGACCGTTTGGGACATCAATCTT
 CCACATGAAGTGCAAAAATTTAGAAAAACACATTGAAGTGAGAAAAGAATTAGCTGAAAAAATGAG
 ACGAACATCTGTTGAGTAA

10

20

【 0 8 1 2 】

配列番号 9 ヒト G 2 0 1 9 全長 L R R K 2 f l a g タグを有するタンパク質の翻訳タンパク質配列

【化 1 5 1】

SEQ ID NO: 9 Translated protein sequence for human G2019 Full length LRRK2 flag tagged protein
 MDYKDDDDKMASGSCQGCEEDEETLKKLIVRLNINVQEGKQIETLVQILEDLLVFTYSEHASKLFQGGKN
 IHVPLLIVLDSYMRVASVQQVGVSWLLCKLIEVCPGTMQSLMGPQDVGNWWEVLGVHQLILKMLTVHN
 ASVNLVIGLKTLDLLTSGKITLLILDEESDIFMLIFDAMHSFPANDEVQKLGCKALHVLFEVSEEQLT
 EFVENKDYMILLSALTNFKDEEEIVLHVLHCLHSLAIPCNNVEVLMMSGNVRCYNIVVEAMKAFPMSERI
 QEVSCCLLHRLTLGNFFNILVLNEVHEFVVKAVQQYPENAALQISALSCLALLTETIFLNQDLEEKNE
 QENDDEGEEDKLFWLEACYKALTWHRKNKHVQEAACWALNLLMYQNSLHEKIGDEDEGHFPAHRE
 VMLSMLMHSSSKEVFQASANALSTLLEQNVNFRKILLSKGIHLNVLELMQKHIHSPEVAESGCKMLNH
 LFEGSNTSLDIMAAVVPKILTVMKRHETSLPVQLEALRAILHFIVPGMPEESREDETFHHKLNMMVKKQC
 FKNDIHKLVLAAALNRFIGNPGIQKCGLVKVISSIVHFPDALEMLSLEGAMDSVLTLMQYPDDQEIQCLG
 LSLIGYLITKKNVFIGTGHLLAKILVSSLYRFKDVAEIQTKGFQITLAILKLSASFSLKLVHHSFDLVIFHQ
 SSNIMEQKDQQLNLCCCKFAKVAMDDYLKNVMLERACDQNNSIMVECLLLLADANQAQKEGSSLIC
 QVCEKESSPKLVELLLNSGSREQDVRKALTISIGKGDSSQIISLLLRRLALDVANNSICLGGFCIGKVEPS
 WLGPLFPDKTSLNRKQTNIASTLARMVIRYQMKSAVEEGTASGSDGNFSEDVLSKFDEWTFIPDSSM
 DSVFAQSDDLDEGSEGSFLVKKKSNSISVGEFYRDAVLQRCSNLRHSNSLGPFIHDHEDLLKRRK
 KILSSDDSLRSSKLQSHMRHSDSISLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQ
 NALTSPFQQLCETLKLSTHLDLHSNKFTSFPYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVLDPTVKCPTLKFQFN
 LSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLKELKILNLSKNHISLSENFLEACPKEVFSFA
 RMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCEIPAILNPLHLRSLDMSSNDIQYLPGPAHWKSLNIRELLFSH
 NQISILDLESEKAYLWSRVEKHLHSHNKLKEIPPEIGLENLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPL
 DELHLNFDKFKHIGCKAKDIIRFLQORLKKAVPYNRMKLMIVGNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMSA
 TVGIDVKDWPIQIRDKRKRDLVLNVWDFAGREEFYSTHPHFMQTRALYLAVYDLSKGQAEVDAMKP
 WLFNIKARASSSPVILVGTDLVSDKQRKACMSKITKELLNKRGFPARDYHFVNATEESDALAKLRK
 TIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKILSERKNVPIEFVDRKRLQLVRENQLQDENELPHAVH
 FLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPK
 NYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLSDRPVIELPHCENSEIIRLYEMPYFPMGFWSRLINRLE
 ISPYMLSGRERLRPNRMYWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVLDNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVV
 DHIDSLMEWFPGLEIDICGEGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPRLTI
 PISQIAPDLILADLPRNIMLNDELEFEQAPEFLLGDGSGFSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQE
 LVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRLQHRIALHVADGLRYLHSAM
 IYRDLKPHNVLLFTLYPNAIIAKIADYGIAYCCRMGIKTSEGTPGFRAPEVARGNVIYNQQADVVSF
 GLLLYDILTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAPWPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQ
 VFDILNSAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSRNASIWLGCGHTDRGQLSFLDLNTEGYTSEEVD
 SRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLV
 GTADGKLAIFEDKTVKLKGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSNDFTIQK
 LIETRSTQLFSYAAFSDSNITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDKKTCKLGLIDCVHFLREVMVKENKES
 KHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLV
 LGYNRKNTTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE

10

20

30

【 0 8 1 3】

配列番号 10 : ' L R R K t i d e ' ペプチド

【化 1 5 2】

H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH

【配列表】

2020505399000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/073462
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 405/14(2006.01); A61K 31/416(2006.01); A61P 25/16(2006.01); According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI,EPODOC,CNKI,CNPAT,STN,Alzheimer,parkinson,amyotrophic lateral sclerosis,piperid+,indaz+,pyrimid+,kinase		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2017012576 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD ET AL.) 26 January 2017 (2017-01-26) claims 1-21, examples 27-32	1-24
A	US 2011130384 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 02 June 2011 (2011-06-02) claims 1, 5 and 24	1-24
A	WO 2014170020 A1 (GRUNENTHAL GMBH) 23 October 2014 (2014-10-23) the whole document	1-24
A	CN 1863779 A (UBE INDUSTRIES, LTD. ET AL.) 15 November 2006 (2006-11-15) the whole document	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 April 2018		Date of mailing of the international search report 02 May 2018
Name and mailing address of the ISA/CN STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer DAI,Nianzhen
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86-10)53962137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/073462

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **17-22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 17-22 relates to methods for treatment of human body by therapy. The SEARCH REPORT has been carried out and based on the subject matter of the use in the manufacture of medicaments for treating the corresponding diseases.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/073462

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017012576	A1	26 January 2017	CA	2993269	A1	26 January 2017
				AU	2016295604	A1	01 February 2018
US	201.1130384	A1	02 June 2011	JP	WO2009157196	A1	08 December 2011
				EP	2298731	A1	23 March 2011
				WO	2009157196	A1	30 December 2009
				EP	2298731	A4	21 September 2011
WO	2014170020	A1	23 October 2014	PL	2986600	T3	29 December 2017
				AR	096040	A1	02 December 2015
				JP	2016516787	A	09 June 2016
				EP	2986600	A1	24 February 2016
				AU	2014253810	A1	03 December 2015
				CA	2909464	A1	23 October 2014
				US	2016031857	A1	04 February 2016
				HU	E034254	T2	28 February 2018
				EP	2986600	B1	05 July 2017
				TW	201512189	A	01 April 2015
				US	9527832	B2	27 December 2016
				MX	2015013936	A	11 December 2015
				ES	2642822	T3	20 November 2017
				CN	1863779	A	15 November 2006
EP	1679308	A4	03 June 2009				
JP	WO2005035506	A1	19 April 2007				
US	7563906	B2	21 July 2009				
US	2007129404	A1	07 June 2007				
EP	1679308	A1	12 July 2006				
TW	200524896	A	01 August 2005				
US	7855222	B2	21 December 2010				
US	2011039891	A1	17 February 2011				
EP	2468729	B1	25 December 2013				
JP	4922955	B2	25 April 2012				
US	2009264468	A1	22 October 2009				
TW	I344961	B	11 July 2011				
WO	2005035506	A1	21 April 2005				
EP	1679308	B1	24 July 2013				
US	8232308	B2	31 July 2012				
CA	2542609	A1	21 April 2005				
CN	1863779	B	05 May 2010				
KR	20060128857	A	14 December 2006				
ES	2426288	T3	22 October 2013				
JP	4110324	B2	02 July 2008				
JP	2008143913	A	26 June 2008				
EP	2468729	A1	27 June 2012				
CA	2542609	C	04 June 2013				

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	C 1 2 N 9/12	

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

(74) 代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟

(74) 代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行

(74) 代理人 100172557
弁理士 鈴木 啓靖

(72) 発明者 レン、フェン
中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72) 発明者 サン、インシャ
中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72) 発明者 チャオ、バオウェイ
中華人民共和国上海、プドン、ニュー、エリア、ツァンジャン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、ケアオブ、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

F ターム(参考) 4B050 DD11 GG02

4C063 AA05 BB02 CC73 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 GA02 GA07 GA09 GA12 GA16

MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZC20 ZC41