

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14226

(P2017-14226A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C050
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06 CSP	4C063
C07D 491/113 (2006.01)	C07D 491/113	4C086
C07F 7/12 (2006.01)	C07F 7/12 A	4H049
A61K 31/519 (2006.01)	C07F 7/12 V	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-143513 (P2016-143513)	(71) 出願人	515311132
(22) 出願日	平成28年7月21日 (2016.7.21)		インサイト・ホールディングス・コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2014-529844 (P2014-529844) の分割		INCYTE HOLDINGS CORPORATION
原出願日	平成24年9月6日 (2012.9.6)		アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオブ1801番
(31) 優先権主張番号	61/531,896	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成23年9月7日 (2011.9.7)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稜
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 JAK抑制剤を作製するための方法および中間体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】炎症性障害、自己免疫障害、癌及びその他の疾患を含む、ヤヌスキナーゼ(JAK)の活性に関する疾患を治療するのに役に立つ化合物を作製するための方法の提供。

【解決手段】{ 1 - { 1 - [3 -フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 3 - [4 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリルを作製するための方法。合わせて中間体を開示する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

還元剤の存在下で、式 I I I

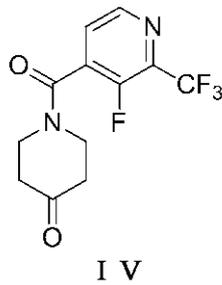
【化 1】



10

の化合物またはその塩を式 I V

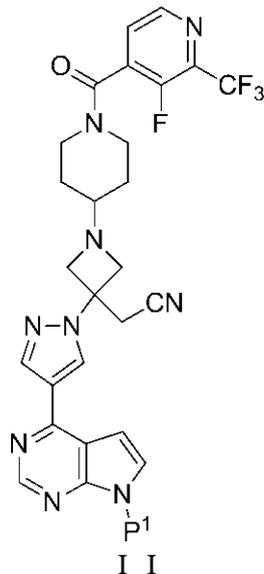
【化 2】



20

の化合物と反応させることを含む、式 I I

【化 3】



30

40

の化合物またはその塩を形成する方法であって、但し、当該還元剤はシアノ重水素化ホウ素ナトリウムではなく、ここで P¹ は保護基である、方法。

【請求項 2】

前記保護基が -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記還元剤がシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシホウ水素化ナトリウムから選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

50

前記還元剤がトリアセトキシホウ水素化ナトリウムである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

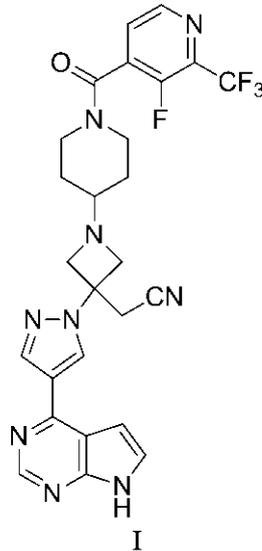
【請求項 5】

式 I I、I I I、および I V の化合物がそれぞれ遊離塩基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

式 I I の化合物またはその前記塩を脱保護し、式 I

【化 4】



10

20

の化合物またはその塩を形成することをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記脱保護が三フッ化ホウ素エテラートで処理し、次に水性水酸化アンモニウムで処理することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が式 I の化合物をアジピン酸と反応させ、アジピン酸塩を形成することをさらに含む、請求項 6 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9】

式 I、I I、I I I、および I V がそれぞれ遊離塩基である、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

以下をさらに含む、請求項 6 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法：

- (a) メタノール中で式 I の化合物を加熱還流して混合物を形成し、
- (b) (a) の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、
- (c) (b) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (d) (c) の後、濃縮した混合物にメタノールを加え、希釈した混合物を形成し、
- (e) (d) の後、希釈した混合物を加熱還流して混合物を形成し、
- (f) (e) の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、
- (g) (f) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (h) (g) の後、濃縮した混合物にアジピン酸およびメタノールを加え、
- (i) (h) の後、混合物を加熱還流し、および
- (j) (i) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (k) (j) の後、混合物にヘプタンを加え、および

40

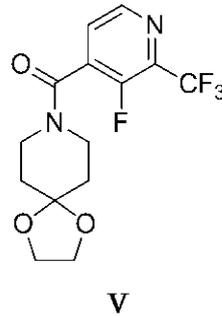
50

(l) (k) の後、混合物を室温で攪拌し、式 I の化合物のアジピン酸塩を形成する。

【請求項 1 1】

式 I V の化合物またはその塩が、式 V

【化 5】



10

の化合物またはその塩を脱保護することを含む方法によって産生される、請求項 6 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記脱保護が水性の酸と反応させることを含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記酸が塩酸である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

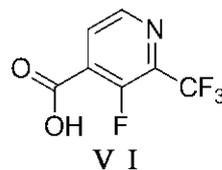
式 I、II、III、IV、および V の化合物のそれぞれが遊離塩基である、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 1 5】

前記式 V の化合物またはその塩が、カップリング剤の存在下で、式 VI

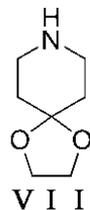
【化 6】



30

の化合物を、式 VII

【化 7】



の化合物と反応させることを含む方法によって産生される、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

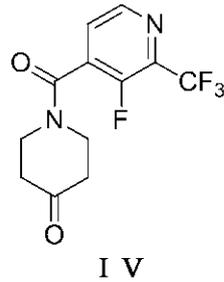
【請求項 1 6】

カップリング剤がベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム(BOP)である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

式 IV

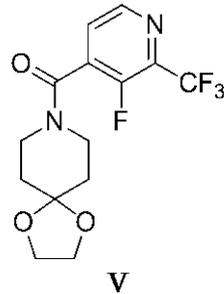
【化 8】



の化合物またはその塩を作製する方法であって、式 V

10

【化 9】



の化合物またはその塩を脱保護し、式 I V の化合物またはその前記塩を形成することを含む方法。

20

【請求項 1 8】

前記脱保護が水性の酸と反応させることを含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記酸が塩酸である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

式 I V および V の化合物のそれぞれが遊離塩基である、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

カップリング剤の存在下で、式 V I

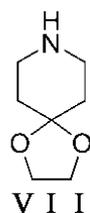
30

【化 1 0】



の化合物またはその塩を式 V I I

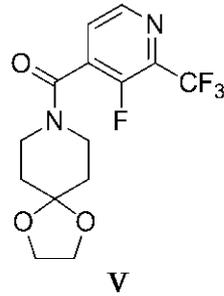
【化 1 1】



40

の化合物またはその塩と反応させ、式 V

【化 1 2】



の化合物またはその前記塩を形成することを含む、式 V の化合物またはその塩を作製する方法。

10

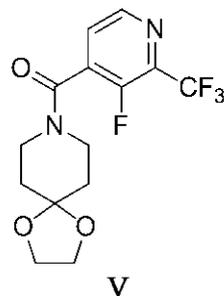
【請求項 2 2】

カップリング剤がベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム(BOP)である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

式 V

【化 1 3】



20

の化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2011年9月7日に提出した米国仮出願第60/531,896号に基づく優先権を主張するものであり、該仮出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本発明は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルを作製するための方法および中間体に関するものであり、炎症性障害、自己免疫障害、癌、およびその他の疾患を含むヤヌスキナーゼ(JAK)の活性に関連する疾患の治療に役に立つ。

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼ(PK)は、細胞増殖、生存、分化、臓器形成、形態発生、血管新生、組織修復、再生等を含む様々な生物学的プロセスを調節する。タンパク質キナーゼはまた、癌を含むヒト疾患の宿主に特別な役割を演じている。サイトカイン、低分子量のポリペプチド類または糖タンパク質類は、敗血症への宿主の炎症の反応に参与する多くの経路を調節する。サイトカインは、分子の分化、増殖および活性化に影響を及ぼし、炎症促進性および抗炎症性反応の両方を調整し、宿主が病原に適切に反応するようにする。様々な範囲のサイトカインのシグナリングは、タンパク質チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ(JAK)およびシグナル伝達性転写因子(STAT)を含む。4つの哺乳動物のJAK: JAK1(ヤヌスキナーゼ-1)、JAK2、JAK3(ヤヌスキナーゼ、白血球としても知られている; JAKL; およびL-JAK)、およびTYK2(タンパク質チロシ

40

50

ンキナーゼ2)が知られている。

【0004】

サイトカインが刺激する免疫および炎症性反応は、疾患の病因に寄与し、重症複合免疫不全症(SCID)等の病理は、免疫系の抑制から生じ、一方で、活動亢進または不適切な免疫/炎症性反応は、自己免疫疾患(例えば、喘息、全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、心筋炎)の病理および強直性脊椎炎および骨関節炎(Ortmann, R. A., T. Cheng, ら(2000) Arthritis Res 2(1):16-32)等の疾患に寄与する。

【0005】

JAKの発現を欠くことは多くの疾患状態に関連する。例えば、Jak1-/-マウスは生まれたときから発育不良で、育てることができず、周産期に死んでしまう(Rodrig, S. J., M. A. Meraz, ら(1998) Cell 93(3):373-83)。Jak2-/-の胎芽は貧血症で、赤血球生成が決定的にないため、交尾後の約12.5日で死んでしまう。

10

【0006】

JAK/STAT経路、および具体的には4つのJAK全てが、喘息性反応、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、および下気道のその他の関連する炎症性疾患の病因に重要な役割を演じると考えられている。JAKによってシグナルを伝える複数のサイトカインは、古典的にはアレルギー反応があるかどうかの鼻および洞に影響を与えるもの(例えば、鼻炎および副鼻腔炎)等の上気道の炎症性疾患/病態に結び付いている。JAK/STAT経路は、目および慢性アレルギー反応の炎症性疾患/病態の徴候にもなっている。

20

【0007】

癌の場合のJAK/STATの活性化は、サイトカイン刺激(例えば、IL-6またはGM-CSF)によって、またはSOCS(抑制因子またはサイトカインシグナル送達)またはPIAS(活性化STATのタンパク質抑制因子)等のJAKシグナル送達の内在性抑制因子が減少することによって起こり得る(Boudny, V., and Kovarik, J., Neoplasia 49:349-355, 2002)。STATシグナル送達の活性化、並びにJAK(例えばAkt)のその他の経路の下流は、多くの癌のタイプの予後不良に相互に関連がある(Bowman, T., ら Oncogene 19:2474-2488, 2000)。JAK/STATによってシグナルを伝える循環しているサイトカインのレベルの上昇は、悪液質および/または慢性疲労に原因となる役割を演じる。このように、JAKの抑制は、強力な抗腫瘍活性を上回って拡張するために、癌患者にとって有益であり得る。

30

【0008】

JAK2チロシンキナーゼは、骨髄増殖性疾患、例えば真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症を伴う骨髄化生(MMM)の患者にとって有益になる可能性がある(Levin, ら, Cancer Cell, vol. 7, 2005:387-397)。JAK2V617Fキナーゼの抑制は、造血細胞の増殖を低下させ、PV、ET、およびMMMの患者の薬理的抑制について強力な標的としてJAK2を示唆する。

【0009】

JAKの抑制は、乾癬、および皮膚感作性等の皮膚の免疫障害を罹患している患者に有益であり得る。乾癬の維持は、様々なケモカインおよび増殖因子(JCI, 113:1664-1675)の他に、多くの炎症性サイトカインに依存すると考えられ、それらの多くはJAKによってシグナルを伝える(Adv Pharmacol. 2000; 47:113-74)。

40

【0010】

JAK1は多くのサイトカインおよび増殖因子のシグナル経路に中心的な役割を演じ、調節不全になると、疾患状態が生じるまたはそれに寄与する。例えば、IL-6レベルは、有害な影響を有すると示されている疾患であるリウマチ性関節炎を増加させる(Fonnesca, J. E. ら, Autoimmunity Reviews, 8:538-42

50

、2009)。IL-6がJAK1によって少なくとも部分的にシグナルを伝えるため、JAK1の抑制によって、直接的または間接的にIL-6を拮抗することが、臨床的利益をもたらすことが期待される(Guschin, D., N., *ら* *Embo J* 14: 1421, 1995; Smolen, J. S., *ら* *Lancet* 371: 987, 2008)。さらに、いくつかの癌では、JAK1が変異し、構造的に望ましくない腫瘍増殖および生存をもたらす(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 9414-8, 2009; Flex E., *ら* *J Exp Med* 205: 751-8, 2008)。その他の自己免疫疾患および癌では、JAK1を活性化する炎症性サイトカインの全身のレベルが増加することが、疾患および/または関連の症状に寄与することもあり得る。したがって、当該疾患の患者は、JAK1の抑制から恩恵を受けることもあり得る。JAK1の選択的抑制剤が、その他のJAKキナーゼを抑制するという必要としないおよび潜在的に望ましくない作用を回避する一方で、有効となり得る。

10

【0011】

JAK1の選択的抑制剤は、その他のJAKキナーゼに比べて、少ない選択的抑制剤を上回る複数の治療上の長所を持ち得る。JAK2に対する選択性に関して、多くの重要なサイトカインおよび増殖因子が、例えば、エリスロポエチン(Epo)およびトロンボポエチン(Tpo)を含むJAK2によってシグナルを伝える(Parganas E, *ら* *Cell* 93: 385-95, 1998)。Epoは赤血球の産生に主要な増殖因子であり、Epo依存性シグナル送達の不足が、赤血球数の減少および貧血症を起こす可能性がある(Kaushansky K, *NEJM* 354: 2034-45, 2006)。JAK2依存性増殖因子の別の例であるTpoは、血小板が産生される巨核球-細胞の増殖および成熟を制御するのに中心的な役割を演じる(Kaushansky K, *NEJM* 354: 2034-45, 2006)。このように、Tpoのシグナル送達の減少は、巨核球の数を減少させると思われ(巨核球減少)、循環する血小板の数をもっと少なくする(血小板減少)。このことによって、望ましくないおよび/または制御することのできない出血を起こす可能性がある。これらのキナーゼの機能的なバージョンが欠損しているヒトが重症複合免疫不全または高IgE症候群等の多くの疾患を罹患していることを示しているため、JAK3およびTyk2等のその他のJAKの抑制を減少させることも望まれる(Minegishi, Y, *ら* *Immunity* 25: 745-55, 2006; Macchi P, *ら* *Nature* 377: 65-8, 1995)。したがって、その他のJAKと親和性が低いJAK1抑制剤は、免疫抑制、貧血症および血小板減少を含む副作用を減少させることに関して、選択性が低い抑制剤を上回る有意な長所を持つと思われる。

20

30

【0012】

JAK抑制剤に有用性があるため、JAK抑制剤を作製するための新たな方法の開発が必要とされる。本発明はこの必要性およびその他に関する。

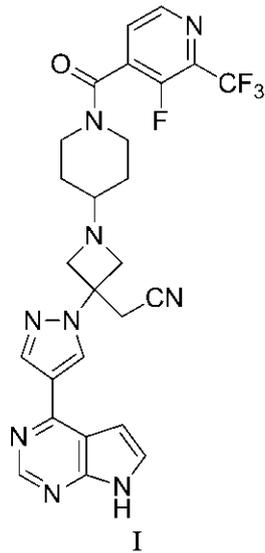
【発明の概要】

【0013】

JAK抑制剤は、2011年3月9日に提出された米国特許第13/043,986, 号に記述され、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルを含み、以下の式Iに描写される。

40

【化 1】

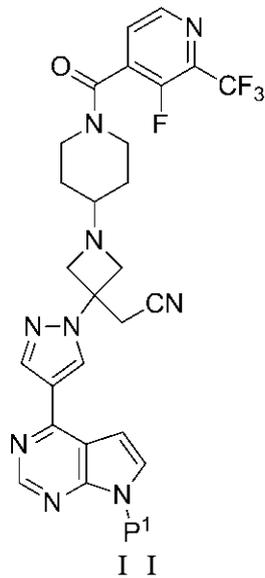


10

【 0 0 1 4】

本発明は、特に、式 I の化合物を作製するための方法および中間体を提供する。具体的には、本発明は式 I I

【化 2】



30

の化合物またはその塩を作製するための方法であって、還元剤の存在下で、式 I I I

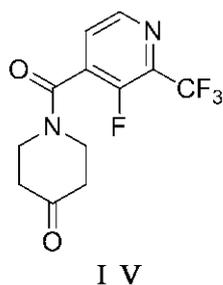
【化 3】



40

の化合物またはその塩を、式 I V

【化 4】



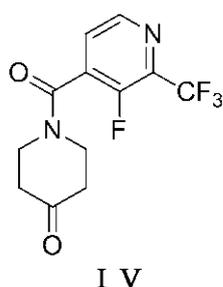
の化合物またはその塩と反応させ、化合物 I I またはその当該塩を形成することを含み、ただし、当該還元剤はシアノ重水素化ホウ素ナトリウムでなく、ここで、P¹ は保護基である、方法を提供する。

10

【0015】

本発明はまた、式 I V

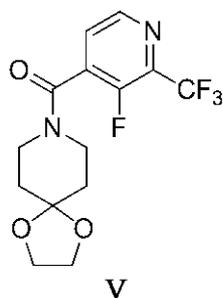
【化 5】



20

の化合物またはその塩を作製する方法であって、式 V

【化 6】



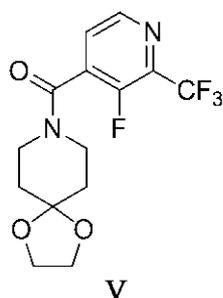
30

の化合物またはその塩を脱保護し、式 I V の化合物またはその当該塩を形成することを含む、方法を提供する。

【0016】

本発明は式 V

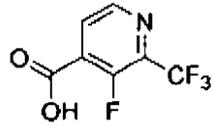
【化 7】



40

の化合物またはその塩を作製する方法であって、カップリング剤の存在下で、式 V I

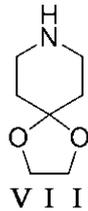
【化 8】



V I

の化合物またはその塩を、式 V I I

【化 9】



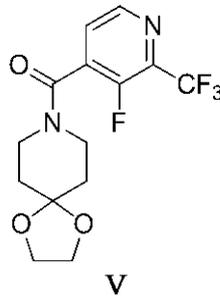
V I I

の化合物と反応させ、式 V の化合物またはその当該塩を形成することを含む、方法を提供する。

【0017】

本発明はさらに、式 V

【化 10】



V

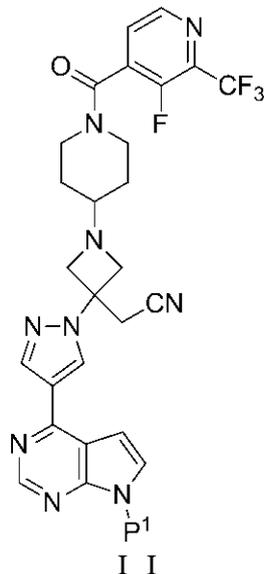
の化合物またはその塩を提供する。

【0018】

詳細な説明

本発明は化合物 I I

【化 11】



I I

の化合物またはその塩の作製方法であって、還元剤の存在下で、化合物 I I I

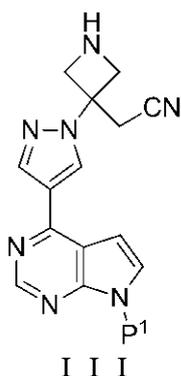
10

20

30

40

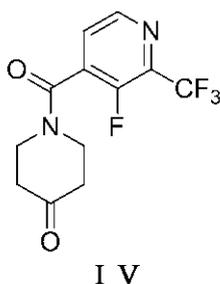
【化 1 2】



10

の化合物またはその塩を、化合物 I V

【化 1 3】



20

の化合物またはその塩と反応させ、式 I I の化合物またはその当該塩を形成することを含み、ただし当該塩がシアノ重水素化ホウ素ナトリウムでなく、ここで P¹ は保護基である、方法を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態では、式 I I I および I V の化合物は、好ましくは、遊離塩基として使用され、式 I I の化合物は、好ましくは、遊離塩基として産生される。「遊離塩基」は、本明細書に使用される時、化合物の塩ではない形を意味する。

【0020】

いくつかの実施形態では、化合物 I I I と化合物 I V の反応は、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン）の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、反応温度は、30 である。いくつかの実施形態では、反応は適切な溶媒の中で行われる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジクロロメタンである。

30

【0021】

適切な P¹ 保護基として、限定されないが、Wuts and Greene、Protective Groups Organic Synthesis、4th ed.、John Wiley & Sons: New Jersey、頁 696-887（具体的には頁 872-887）（2007）に描写されるアミン類についての保護基があり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、P¹ はベンジルオキシカルボニル（Cbz）、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc）、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル（Teoc）、2-(4-トリフルオロメチルフェニルスルホニル)エトキシカルボニル（Tsc）、t-ブトキシカルボニル（BOC）、1-アダマンチルオキシカルボニル（Adoc）、2-アダマンチルカルボニル（2-Adoc）、2,4-ジメチルペンタ-3-イルオキシカルボニル（Doc）、シクロヘキシルオキシカルボニル（Hoc）、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（TcBOC）、ビニル、2-クロロエチル、2-フェニルスルホニルエチル、アリル、ベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ジフェニル-4-ピリジルメチル、N', N'-ジメチルヒドラジニル、メトキシメチル、t-ブトキシメチル（Bum）、ベンジルオキシメチル（BOM）、2-テトラヒドロピラニル（THP）、トリ（C₁₋₄アルキル）シリル（例えば、トリ（イソプロピル）シリル）、1,1-ジエトキシメ

40

50

チル、 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ (SEM) または N-ピバロイルオキシメチル (POM) がある。いくつかの実施形態では、 P^1 は $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ である。

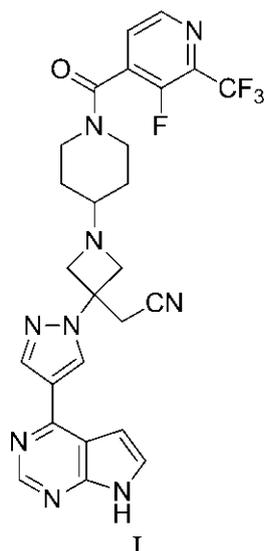
【0022】

還元剤は還元的アミノ化に使用するのに適した還元剤であればよく、Ellen W. Baxter and Allen B. Reitz、Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents、Organic Reactions、1章、頁1-57 (Wiley、2002) (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) 等の、様々な水素化ホウ素およびボラン還元剤が挙げられる。適切な還元剤の非限定的なクラスとして、水素化ホウ素、シアノ水素化ホウ素、トリ(C₁₋₄アシル)オキシホウ水素化物(例えば、トリアセトキシホウ水素化物誘導体)、9-ボロピシクロ[3.3.1]ノナンヒドリド、トリ(C₁₋₄アルキル)水素化ホウ素、およびジソピノカンブテイルシアノホウ水素化物誘導体、アミノボラン類、ボラン-ピリジン複合体、およびアルキルアミノボラン類が挙げられる。適切な還元剤の非限定的な例として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、シアノ-9-ボロピシクロ[3.3.1]ノナンヒドリドナトリウム、シアノホウ水素化テトラブチルアンモニウム、固体支持体上のシアノ水素化ホウ素、トリアセトキシホウ水素化テトラメチルアンモニウム、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、リチウムトリ(sec-ブチル)水素化ホウ素、ジソピノカンブテイルシアノホウ水素化ナトリウム、カテコールボラン、ボラントラヒドロフラン、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、リチウム水素化ホウ素、水素ガス存在下のパラジウム、5-エチル-2-メチルピリジンボラン(PEMB)、2-ピコリンボランまたはポリマー補助トリアセトキシホウ水素化物が挙げられる。いくつかの実施形態では、前述の任意のもの、および好ましくは、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを、チタニウム(IV)添加剤、脱水剤、またはハロゲン化亜鉛添加剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、還元剤は、テトラ(C₁₋₄アルキル)アンモニウムシアノ水素化ホウ素またはトリアセトキシホウ水素化物、アルカリ金属シアノ水素化ホウ素またはトリアセトキシホウ水素化物、またはアルカリ土類シアノ水素化ホウ素またはトリアセトキシホウ水素化物である。いくつかの実施形態では、還元剤はアルカリ金属シアノ水素化ホウ素である。いくつかの実施形態では、還元剤は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシホウ水素化ナトリウムから選択される。いくつかの実施形態では、還元剤はトリアセトキシホウ水素化ナトリウムである。チタニウム(IV)添加剤は、本明細書に使用されるとき、チタニウム(IV)金属(例えば、四塩化チタン、オルトチタン酸テトライソプロピル、チタニウムエトキシド等)を含むルイス酸である。

【0023】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、式IIの化合物またはその前記塩を脱保護し、式I

【化 1 4】



10

の化合物またはその塩を形成することを含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物が、式 II の化合物の遊離塩基の形態から、遊離塩基として最初に産生される。

20

【0025】

いくつかの実施形態では、脱保護は、式 II の化合物を適切な脱保護剤と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、脱保護は、三フッ化ホウ素エテラートで処理し、次に水性水酸化アンモニウムで処理する。いくつかの実施形態では、30、20、10、または 5 の温度で、適切な溶媒の中で脱保護を行う。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はアセトニトリルである。

【0026】

いくつかの実施形態では、式 II の化合物を脱保護し、式 I の化合物を形成する方法はさらに、式 I の化合物をアジピン酸と反応させ、アジピン酸塩を形成することを含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、方法はさらに以下を含む。

- (a) メタノール中で式 I の化合物を加熱還流して混合物を形成し、
- (b) (a) の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、
- (c) (b) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (d) (c) の後、濃縮した混合物にメタノールを加え、希釈した混合物を形成し、
- (e) (d) の後、希釈した混合物を加熱還流して混合物を形成し、
- (f) (e) の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、
- (g) (f) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (h) (g) の後、濃縮した混合物にアジピン酸およびメタノールを加え、
- (i) (h) の後、混合物を加熱還流し、および
- (j) (i) の後、40 ~ 50 の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、
- (k) (j) の後、混合物にヘプタンを加え、および
- (l) (k) の後、混合物を室温で攪拌し、式 I の化合物のアジピン酸塩を形成する。

40

【0028】

P¹基を除去するための式 II の化合物の処理は、Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, 頁696

50

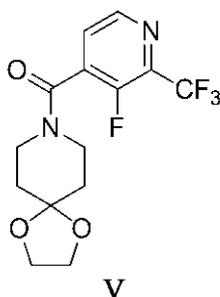
- 8 8 7 (具体的には、頁 8 7 2 - 8 8 7) (2 0 0 7) (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) 等の、アミン類についての特定の保護基を除去するために、当業者に周知の方法によって達成される。例えば、いくつかの実施形態では、P¹基は、フッ化物イオン (例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理)、塩酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (P P T S)、またはルイス酸 (例えば、テトラフルオロホウ酸リチウム) で処理することによって、除去される。いくつかの実施形態では、処理は、テトラフルオロホウ酸リチウムで処理し、次にアンモニウム水酸化物 (例えば、P¹が2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるとき)で処理することを含む。いくつかの実施形態では、処理は、塩基 (例えば、P¹はN-ピパロイルオキシメチルである) で処理することを含む。いくつかの実施形態では、塩基はアルカリ金属水酸化物である。いくつかの実施形態では、塩基は水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、処理は、メタノールまたは水等の溶媒中で、水酸化ナトリウムまたはアンモニアで処理することを含む。

10

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、式 I V の化合物またはその塩は、式 V

【 化 1 5 】



V

20

の化合物またはその塩を脱保護することを含む方法によって産生される。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、好ましくは、遊離塩基として使用され、式 I V の化合物は、好ましくは、遊離塩基として産生される。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、脱保護は水性の酸と反応させることを含む。

30

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、酸は塩酸である。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、5、6、7、8、9、または10当量の過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、6、7、8、9、または10当量以上の過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、7、8、9、または10当量以上の水性の過剰量の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、8、9、または10当量以上の過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、9または10当量以上の過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、式 V の化合物に相対して、9当量以上の過剰量の水性の酸が使用される。いくつかの実施形態では、脱保護は、30、20、10、または5の温度で、アセトニトリル溶媒中で行われる。

40

【 0 0 3 4 】

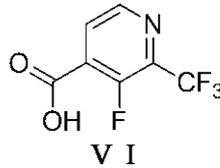
その他の適切な脱保護条件として、限定されないが、Wuts and Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、4th ed.、John Wiley & Sons: New Jersey、頁696-887 (具体的には、頁 8 7 2 - 8 8 7) (2 0 0 7) があり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

【 0 0 3 5 】

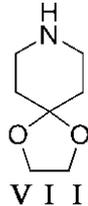
いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、カップリング剤の存在下で、式 V I

【 化 1 6 】



の化合物またはその塩を、式 V I I

【 化 1 7 】



10

の化合物またはその塩と反応させることを含む方法によって産生される。

【 0 0 3 6 】

適正なカップリング剤は、アミンと酸をカップリングし、アミンを形成するためによく知られる任意のカップリング剤である。非限定的な例として、カルボジイミド（例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル、またはジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC 塩酸塩) カルボジイミド (EDC)、または 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) またはその水和物の存在下のカルボジイミド試薬、ホスホニウムをベースとするカップリング剤（例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム (BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノヘキサフルオロリン酸ホスホニウム (PyBOP)、(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス-ピロリジノヘキサフルオロリン酸ホスホニウム (PyAOP)、プロモトリピロリジノヘキサフルオロリン酸ホスホニウム (PyBrop)、ピズ(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (BOP-Cl)、アミニウムをベースとする試薬（例えば、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TBTU)、3-(ジエチルホスホリルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン (DEPBT)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)、O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HCTU)、および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TATU)、ウロニウムをベースとする試薬 (O-(5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシミド)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TNUTU)、および O-(N-スクシンイミジル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TSTU)、O-(3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン e-3-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TDBTU)、O-(1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TPTU)、または O-[(エトキシカルボニル) シアノ-メチルエネアミノ]-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (TOTU)、限定されないが、3-(ジエチルホスホリルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン (DEPBT)、カルボニル

20

30

40

50

ジイミダゾール (CDI)、N, N, N', N'-テトラメチルクロロホルムアミジウムヘキサフルオロリン酸塩 (TCFH)、または無水プロピルホスホン酸溶液を含むその他の試薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、カップリング剤は、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス (ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム (BOP) である。

【0037】

いくつかの実施形態では、式 V、VI、および VII の化合物は、好ましくは、塩でない形にある。

【0038】

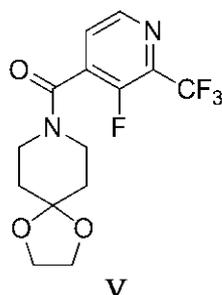
いくつかの実施形態では、式 VI および VII の化合物の反応は、第三級アミン (例えば、トリエチルアミン) の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、反応は、30、20、または 15 の温度で、ジメチルホルムアミド (DMF) 中で行われる。いくつかの実施形態では、カップリング剤は、式 VI の化合物に相対して、1.05、1.1、または 1.2 当量に存在する。

10

【0039】

本発明はまた、上述の方法の中の役に立つ中間体である式 V

【化18】



20

の化合物またはその塩を提供する。

【0040】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物は遊離塩基である。

【0041】

本明細書に記載の方法は、当該技術分野に周知の任意の適切な方法に従い、モニターすることができる。例えば、生成物の構成は、核磁気共鳴スペクトル測定法 (例えば、¹H または ¹³C)、赤外線分光法、または分光測光法 (または UV 可視) 等の分光器の手法によって、または高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 若しくは薄層クロマトグラフィー (TLC) 等のクロマトグラフィー、またはそのほかの関連の技術によって、モニターすることができる。

30

【0042】

用語「反応させること」は、本明細書に使用されるとき、当該技術分野に周知のように使用され、一般的には、分子レベルでの化学試薬の相互関係によって、化学的または物理的な変換を達成するような様式で、それらの化学試薬をまとめることを意味する。いくつかの実施形態では、反応させることは、2つの試薬が関与し、1つ以上の当量の第二の試薬を、第一の試薬に関して使用される。一定時間および確認される生成物を調製するのに適した条件下で、本明細書に記載される方法の反応ステップを踏むことができる。

40

【0043】

化合物の調製は、様々な化学基を保護および脱保護することを含むことができる。保護および脱保護に必要なこと、および適切な保護基を選択することは、当業者によって容易に決めることができる。保護基の化学は、例えば、Greene、ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007 に認めることができ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。保護基および構成に調節することおよび本明細書に記載の開裂法を、様々な置換基の観点から、必要なだけ調節してもよい。

50

【0044】

本明細書に記載の方法の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択することのできる適切な溶媒中で行うことができる。適切な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から、溶媒の沸騰温度にまで及ぶことのできる温度で、出発材料（反応剤）、中間体、または生成物に実質的には非反応性であり得る。所与の反応は1つの溶媒または1つ以上の溶媒の混合物中で行われる。具体的な反応ステップに依存して、具体的な反応ステップのための適切な溶媒を選択することができる。いくつかの実施形態では、反応は、少なくとも1つの試薬が液体または気体であるとき等の溶媒が存在しない状態で行うことができる。

【0045】

適切な溶媒として、四塩化炭素、プロモジクロロメタン、ジプロモクロロメタン、プロモホルム、クロロホルム、プロモクロロメタン、ジプロモメタン、塩化ブチル、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、2-クロロプロパン、I, I, I-トリフルオロトルエン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジプロモエタン、ヘキサフルオロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、その混合物等のハロゲン化された溶媒を挙げることができる。

【0046】

適切なエーテル溶媒として、ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、フラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール、*t*-ブチルメチルエーテル、その混合物等が挙げられる。

【0047】

適切なプロトン性溶媒として、例として、および限定することなく、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、*i*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-、または3-ペンタノール、ネオペンチルアルコール、*t*-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールを挙げることができる。

【0048】

適切な非プロトン性溶媒として、例として、および限定することなく、テトラヒドロフラン（THF）、*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMA）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、*N*-メチルピロリジノン（NMP）、ホルムアミド、*N*-メチルアセトアミド、*N*-メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、*N,N*-ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、またはヘキサメチルリン酸トリアミドを挙げることができる。

【0049】

適切な炭化水素の溶媒として、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エチルベンゼン、*m*-、*o*-、若しくは *p*-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、またはナフタリンが挙げられる。

【0050】

本明細書に記載の方法の反応は、技術のある当業者によって容易に決めることができる適切な温度で行われる。反応温度は、例えば、試薬および溶媒の溶解点および沸点に依存

10

20

30

40

50

し、存在するならば、反応の熱力学（例えば、活発に発熱する反応は、低い温度で行う必要があるかもしれない）、および反応の動力学（例えば、高い活性エネルギー障壁は、高温を必要とするかもしれない）

）がある。「高温」とは、室温（約 22 °C）以上の温度を意味する。

【0051】

本明細書に記載の方法の反応は、空気または不活性雰囲気下で行うことができる。典型的には、空気と実質的に反応性のある試薬または生成物を含む反応は、技術のある当業者によく知られている空気に感受性のある合成技術を使用して、行うことができる。

【0052】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応または酸付加塩等の、塩の形態の構成の触媒作用に影響する酸類または塩基類を加えることを含むことができる。

10

【0053】

実施例の酸類として、無機または有機酸である可能性がある。無機酸類として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、および硝酸が挙げられる。有機酸として、ギ酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、安息香酸、4-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、pトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、プロピオール酸、酪酸、2-ブチン酸、ビニル酢酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸およびデカン酸が挙げられる。

【0054】

実施例の塩基類として、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施例の強塩基類として、限定されないが、水酸化物、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミドおよびアリールアミン類が挙げられ、アルコキシドとして、リチウム、メチルのナトリウムおよびカリウム塩、エチルおよびt-ブチル酸化物が挙げられ；金属アミドとして、ナトリウムアミド、カリウムアミドおよびリチウムアミドが挙げられ；金属水素化物として、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化リチウムが挙げられ；並びに金属ジアルキルアミドとして、メチルのナトリウムおよびカリウム塩、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、トリメチルシリルおよびシクロヘキシル置換アミドが挙げられる。

20

【0055】

中間体および生成物はまた、本明細書に開示の化合物の塩を含んでいてもよい。用語「塩」は、本明細書に使用されるとき、許容可能な酸または塩基を本明細書に開示の化合物に加えることによって形成される塩を意味する。いくつかの実施形態では、塩類は、本明細書に開示される化合物の塩を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、フレーズ「薬剂的に許容可能な」は、中毒の観点から、薬剂的な適用に使用するのに許容できる物質を意味し、有効成分に有害に相互作用しない。一および二塩類をふくむ薬剂的に許容可能な塩として、限定されないが、酢酸、乳酸、クエン酸、ケイ皮酸、酒石酸、コハク酸、 fumaric acid、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、シュウ酸、プロパン酸、塩化水素、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、グリコール酸、ピルビン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サリチル酸、安息香酸、および同様に周知の許容可能な酸等の有機および無機酸類に由来するものが挙げられるが、これに限定されない。適切な塩類の列挙は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 および Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) に認められ、それらはそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0056】

本明細書に記載の方法に従い、化合物の調製を実施するとき、濃縮、濾過、抽出、固相の抽出、再結晶化、クロマトグラフィー等の通常の単離および精製の操作を使用して、所

50

望の生成物を単離してもよい。

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物およびその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、化合物が、形成されまたは検出された環境から、少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物に豊富にある組成物を含むことができる。実質的な分離は、本発明の化合物またはその塩の重量の少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、または少なくとも約99%を含む組成物を含むことができる。化合物およびそれらの塩類を分離する方法は、当該技術分野に慣例である。

10

【0058】

使用

式Iの化合物、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルは、JAK(例えばJAK1、JAK2)の抑制剤である。JAK抑制剤は、様々なJAKが関連する疾患または障害の治療に役に立つ。JAKが関連する疾患の例として、例えば、臓器移植拒絶(例えば、同種移植拒絶および移植片対宿主病)を含む免疫系が関与する疾患が挙げられる。JAKが関連する疾患の例としてさらに、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、若年性関節炎、乾癬性関節炎、タイプI糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫甲状腺疾患、慢性障害肺疾患(COPD)等の自己免疫疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、尋常性天疱瘡(PV)または水疱性類天疱瘡(BP)等の自己免疫水疱性皮膚疾患である。

20

【0059】

JAKが関連する疾患の例としてさらに、喘息、食物アレルギー、湿疹性皮膚炎、接触皮膚炎、アトピー皮膚炎(アトピー性湿疹)、および鼻炎等のアレルギー病態が挙げられる。JAKが関連する疾患の例としてさらに、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)およびヒト乳頭腫ウイルス(HPV)等のウイルス性疾患が挙げられる。

30

【0060】

JAKが関連する疾患の例としてさらに、軟骨ターンオーバーが関連する疾患、例えば、痛風性関節炎、化膿性または感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛性ジストロフィー、ティーツェ症候群、肋骨関節症、地方性変形性骨関節炎、Mseleeni病、Handigodu病、線維筋痛症から生じる変性、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、または共強直性脊椎炎が挙げられる。

【0061】

JAKが関連する疾患の例としてさらに、遺伝性軟骨溶解、軟骨異形成、およびpseudochondrodysplasia(例えば、小耳症、無耳症、および骨幹端軟骨異形成)が挙げられる。

40

【0062】

JAKが関連する疾患または病態の例としてさらに、乾癬(例えば、尋常性乾癬)、アトピー皮膚炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚感作性(例えば、接触皮膚炎またはアレルギー性接触性皮膚炎)等の皮膚障害が挙げられる。例えば、局所的に適用されるときに、いくつかの薬剤を含むある物質が、皮膚感作性を起こす可能性がある。いくつかの実施形態では、不必要な感作性を起こす薬剤と一緒に、少なくとも1つの本発明のJAK抑制剤を、同時投与または逐次投与することによって、このような不必要な感作性または皮膚炎を治療するのに役に立つ可能性がある。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの本発明のJAK抑制剤を局所投与することによって、皮膚障害は治療される。

【0063】

50

JAKが関連する疾患または病態の例としてさらに、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、腎癌、肝癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽細胞腫、カボジ肉腫、カストルマン病、子宮平滑筋肉腫、黒色腫）、血液癌（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）または多発性骨髄腫等のリンパ腫、白血病）、並びに皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）および皮膚B細胞リンパ腫等の皮膚癌を特徴とするものが挙げられる。CTCLの例として、セザリー症候群および菌状息肉腫が挙げられる。JAKが関連する疾患または病態のその他の例として、肺動脈性肺高血圧症がある。

【0064】

JAKが関連する疾患または病態のその他の例として、炎症が関連する癌がある。いくつかの実施形態では、癌は炎症性腸疾患に関連する。いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患潰瘍性大腸炎は潰瘍性大腸炎である。いくつかの実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病である。いくつかの実施形態では、炎症が関連する癌は、大腸炎が関連する癌である。いくつかの実施形態では、炎症が関連する癌は結腸癌または大腸癌である。いくつかの実施形態では、癌は、胃癌、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍（GIST）、腺癌、小腸癌、または直腸癌である。

10

【0065】

JAKが関連する疾患としてさらに、仮性キナーゼ領域（例えば、JAK2V617F）に少なくとも1つの変異を有するもの等のJAK2変異体；仮性キナーゼ領域の外に少なくとも1つの変異を有するもの等のJAK2変異体；JAK1変異体；JAK3変異体；エリスロポエチン受容体（EPOR）変異体；またはCRLF2の脱調節発現を特徴とするものを挙げることができる。

20

【0066】

JAKが関連する疾患としてさらに、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄化生を伴う骨髄線維症（MMM）、原発性骨髄線維症（PMF）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、過好酸性症候群（HES）、全身性肥満細胞症（SMCD）等の骨髄増殖性疾患（MPD）が挙げられる。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性疾患は骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）または真性多血症/本態性血小板血症後の骨髄線維症（Post-PV/Post-ET MF））である。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性疾患は血小板血症後の骨髄線維症（Post-ET MF）である。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性疾患は真性赤血球増加症の骨髄線維症（Post-PV MF）である。

30

【0067】

JAKが関連する疾患または病態のその他の例は、本発明の化合物を投与することによって、その他の薬剤の皮膚科学的な副作用を寛解させることを含む。例えば、多くの薬剤は、ざ瘡様発疹または関連の皮膚炎として明らかになる可能性のある不必要なアレルギー反応を起こす。望まれない副作用等を有する薬剤の例として、ゲフィチニブ、セツキシマブ、エルロチニブ等の抗癌剤が挙げられる。本発明の化合物は、望まれない皮膚科学的な副作用を有さない薬剤と併用して、全身にまたは局所的（例えば、皮膚炎の周辺に局所的に）に、（例えば、同時にまたは逐次的に）投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は1つ以上のその他の薬剤と共に、局所的に投与することができ、ここでその他の薬剤は、本発明の化合物が存在しない状態で局所的に投与すると、接触皮膚炎、アレルギー接触感作性または類似の皮膚障害を起こす。したがって、本発明の組成物は、本発明の化合物および皮膚炎、皮膚障害または関連の副作用を起こす可能性のある薬剤を含む、局所製剤を含む。

40

【0068】

JAKが関連する疾患として、炎症および炎症性疾患が挙げられる。炎症性疾患の例として、サルコイドーシス、目の炎症性疾患（例えば、虹彩炎、ぶどう膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連する疾患）、気道の炎症性疾患（例えば、鼻炎または副鼻腔炎等の鼻および洞を含む上気道、または気管支炎、慢性閉塞性肺疾患等を含む下気道）、心筋炎等の炎

50

症性筋疾患、およびその他の炎症性疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、目の炎症疾患は眼瞼炎である。

【0069】

JAKが関連する疾患としてさらに、卒中若しくは心停止等の炎症性虚血性イベントに関連する虚血再灌流損傷、疾患若しくは病態、エンドトキシンによる病態（例えば、バイパス手術後の合併症または慢性心不全に寄与する慢性エンドトキシン）、食欲不振、悪液質、癌から生じるまたは関連する疲労、再狭窄、硬化性皮膚炎、繊維症、例えば、糖尿病網膜症、癌、若しくは神経変性等の低酸素症若しくはアストログリオーシスが関連する病態、並びに全身性炎症反応症候群（SIRS）および敗血症性ショック等のその他の炎症性疾患が挙げられる。

10

【0070】

その他のJAKが関連する疾患として、例えば、良性前立腺肥大症または良性前立腺による過形成痛風および前立腺の大きさの増加、並びに骨粗鬆症または骨関節炎等の骨吸収疾患、ホルモンバランスおよび/またはホルモン療法が関連する骨吸収疾患、自己免疫疾患（例えば、骨性サルコイドーシス）、または癌（例えば、骨髄腫）が挙げられる。

【0071】

JAKが関連する疾患としてさらに、ドライアイ障害が挙げられる。「ドライアイ障害」とは、本明細書に使用される時、Dry Eye Workshop（DEWS）の最近の公式報告書にまとめられた病態を含むことを意図し、ここでは、ドライアイを、「不快感、視覚障害、および眼表面に潜在的な損傷を伴う涙膜の不安定という症状が生じる涙および眼表面の多因子の疾患。涙膜のモル浸透圧濃度の上昇および眼表面の炎症を伴う。」として定義している。Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92 April 2007, 参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ドライアイ障害は、涙液欠乏性ドライアイ（ADDE）若しくは蒸発性ドライアイ障害、またはその適当な組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、ドライアイ障害はシェーグレン症候群ドライアイ（SSDE）である。いくつかの実施形態では、ドライアイ障害は非シェーグレン症候群ドライアイ（NSSDE）である。

20

30

【0072】

JAKが関連する疾患としてさらに、結膜炎、ぶどう膜炎（慢性ぶどう膜炎を含む）、脈絡膜炎、網膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、または虹彩炎が挙げられる。その他のJAKが関連する疾患として、インフルエンザおよびSARS等のウイルス感染が関連する呼吸器機能不全（dysfunction）または不全（failure）が挙げられる。

【実施例】

【0073】

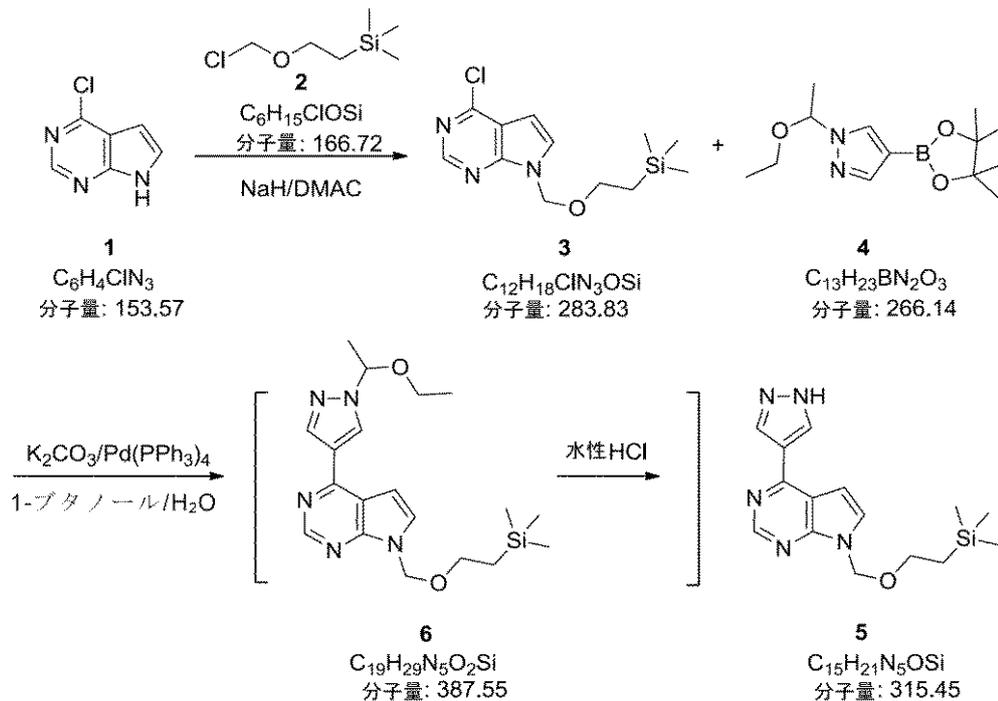
具体的な実施例によって本発明をもっと詳細に記述する。以下の実施例は、説明の目的で提供されるものであり、いかなる様式においても本発明を制限することを意図しない。当業者は変化させまたは修正することのできる重要ではない種々の数値を容易に認識し、本質的に同じ結果を生み出す。

40

【0074】

実施例1. 4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(5)の合成

【化19】



10

20

【0075】

ステップ1. 4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3)

窒素吸入口、付加ロート、サーモウェル、および攪拌装置 (mechanical stirrer) を備えたフラスコに、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1, 600 g、3.91 mol) および N, N-ジメチルアセトイミド (DMAC、9.6 L) を室温で加えた。混合物は氷/鹼水浴に 0 ~ 5 に冷却し、0 ~ 5 で、固体の水素化ナトリウム (NaH、60 重量%、174 g、4.35 mol、1.1 当量) を分けて加えた。反応混合液は 15 分後に暗い色の溶液に変化した。内部の反応温度が 5 を超えない速度で、付加ロートを経由して、トリメチルシリルエトキシメチルクロリド (2、SEM-Cl、763 mL、4.31 mol、1.1 当量) をゆっくりと加えた。その後、反応混合物を 0 ~ 5 で 30 分間攪拌した。反応が完全に TLC および HPLC によって確認されると、反応混合物を水 (1 L) で急冷した。混合物を水 (12 L) およびメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) (8 L) で希釈した。2つの層に分離し、水層を MTBE (8 L) で抽出した。1つにまとめた有機層を水 (4 L を 2 回) および鹼水 (4 L) で洗浄し、溶媒を 1-ブタノールに変えた。1-ブタノール中の粗生成物 (3) の溶液は、さらに精製することなく、続いて鈴木カップリング反応に使用した。あるいは、MTBE 中の粗生成物 (3) の有機溶液を硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。その後、残渣をヘプタン (2 L) に溶解し、濾過し、ヘプタン (6 L)、95% のヘプタン/酢酸エチル (12 L)、90% のヘプタン/酢酸エチル (10 L)、および最終的に 80% のヘプタン/酢酸エチル (10 L) で溶出しているシリカゲル (SiO₂、3.5 Kg) カラム上に充填した。純粋な所望の生成物を含む画分を 1つにまとめ、減圧下で濃縮し、室温で油性固形に部分的に固まったままの淡黄色の油として、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (3、987 g、1109.8 g 理論値、88.9% 収率) を得た。3 について: ¹H NMR (DMSO-d₆、300 MHz) 8.67 (s、1H)、7.87 (d、1H、J = 3.8 Hz)、6.71 (d、1H、J = 3.6 Hz)、5.63 (s、2H)、3.50 (t、2H、J = 7.9 Hz)、0.80 (t、2H、J = 8.1 Hz)、1.24 (s、9H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-d₆、100 MHz) 151.3、150.8、150.7、131.5、116.9、99.3

30

40

50

、72.9、65.8、17.1、-1.48 ppm; $C_{12}H_{18}ClN_3OSi$ (MW 283.83)、LCMS (EI) m/e 284/286 ($M^+ + H$)。

【0076】

ステップ2. 4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(5)

オーバーヘッドスターラー(overhead stirrer)、冷却器、サーモウェル、および窒素吸入口を備えた反応器に、室温で、水(H_2O 、9.0 L)、固体の炭酸カリウム(K_2CO_3 、4461 g、32.28 mol、2.42 当量)、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3、3597 g、12.67 mol)、1-(1-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(4、3550 g、13.34 mol、1.05 当量)、および1-ブタノール(27 L)を装填した。得られる反応混合物を、窒素で満たしながら3回脱ガスし、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)($Pd(PPh_3)_4$ 、46 g、0.040 mol、0.003 当量)で処理した。得られる反応混合物を1~4時間、穏やかな還流(約90)に加熱した。反応が完全にHPLCによって確認されると、反応混合物をゆっくりと室温に冷やし、セライトベッドによって濾過した。セライトベッドを酢酸エチル(2 Lを2回)で洗浄し、濾過物および洗浄した溶液を1つにまとめた。2つの層に分離し、水層を酢酸エチル(12 L)で抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、粗の4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(6)を、さらに精製することなく、続く酸が促進された脱保護反応のために、テトラヒドロフラン(THF、4.2 L)と共に、反応器に直接戻して装填した。

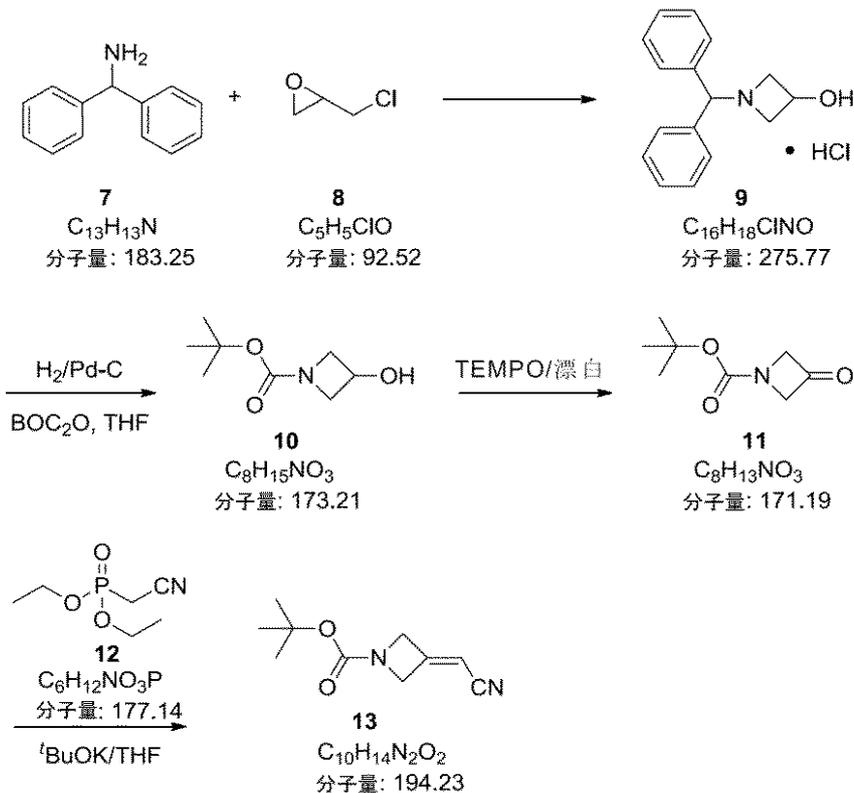
【0077】

反応器内のテトラヒドロフラン(THF、4.2 L)中、上述に記述したように作製された粗の4-(1-(1-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(6)の懸濁液に、室温で、水(H_2O 、20.8 L)、および10%のHCl水溶液(16.2 L、45.89 mol、3.44 当量)を装填した。得られる反応混合物を2~5時間、16~30 で攪拌した。反応が完全にHPLC分析によって確認されると、反応混合物を室温で30%の水酸化ナトリウム(NaOH)水溶液(4 L、50.42 mol、3.78 当量)で処理した。得られる反応混合物を室温で1~2時間攪拌した。固形物を濾過によって集め、水(5 Lを2回)で洗浄した。濡れたケーキをアセトニトリル(21.6 L)と共に反応器に戻して装填し、得られる懸濁液を穏やかな還流で1~2時間加熱した。その後、澄んだ溶液を、攪拌しながら、ゆっくりと室温に冷やし、冷却しながら、固形物を溶液から沈殿させた。混合物をさらに1~2時間室温で攪拌した。固形物を濾過によって集め、アセトニトリル(3.5 Lを2回)で洗浄し、45~55 で、減圧下で、オープンの中で恒量に乾燥させ、結晶性の固形物として、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(5、3281.7 g、3996.8 g 理論値、82.1%収率)を得た(99.5 HPLC面積%)。5について： 1H NMR(DMSO- d_6 、400 MHz) 13.41(br.s、1H)、8.74(s、1H)、8.67(br.s、1H)、8.35(br.s、1H)、7.72(d、1H、 $J=3.7$ Hz)、7.10(d、1H、 $J=3.7$ Hz)、5.61(s、2H)、3.51(t、2H、 $J=8.2$ Hz)、0.81(t、2H、 $J=8.2$ Hz)、0.13(s、9H) ppm; $C_{15}H_{21}N_5OSi$ (MW、315.45)、LCMS (EI) m/e 316 ($M^+ + H$)。

【0078】

実施例2. tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(13)

【化 2 0】



10

20

【0079】

ステップ 1. 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (9)

メタノール (MeOH、6 L) 中のジフェニルメタンアミン (7, 2737 g、15.0 mol、1.04 当量) の溶液を、室温で、付加ロートからの 2-(クロロメチル)オキシラン (8, 1330 g、14.5 mol) で処理した。最初の追加中にわずかな吸熱に気が付いた。得られる反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、さらに 3 日間、還流に温めた。TLC によって反応が完了したと思われるら、反応混合物を最初に室温、その後、氷浴に 0 ~ 5 に冷やした。固形物を濾過により集め、アセトン (4 L) で洗浄し、最初の所望の粗生成物を得た (9, 1516 g)。濾過物を減圧下で濃縮し、得られる半固体をアセトン (1 L) で希釈した。その後、固体を濾過により集め、2 番目の所望の粗生成物を得た (9, 221 g)。粗生成物である 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (9, 1737 g、3998.7 g 理論値、43.4% 収率) を、さらに精製することなく、次の反応に使用するのに十分に純粋であることがわかった。9 について: $^1H NMR$ (DMSO- d_6 、300 MHz)、12.28 (br. d、1H)、7.7 (m、5H)、7.49 (m、5H)、6.38 (d、1H)、4.72 (br. s、1H)、4.46 (m、1H)、4.12 (m、2H)、3.85 (m、2H) ppm; $C_{16}H_{18}ClNO$ (9、 $C_{16}H_{17}NO$ MW の遊離塩基、239.31)、LCMS (EI) m/e 240 ($M^+ + H$)。 30

30

40

【0080】

ステップ 2. tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (10)

水性炭酸ナトリウム (Na_2CO_3 、5 L) およびジクロロメタン (CH_2Cl_2 、5 L) の 10% の溶液中、1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール塩酸塩 (9, 625 g、2.27 mol) の懸濁液を、固形物が残らず溶解するまで、室温で攪拌した。2 つの層に分離し、水層をジクロロメタン (CH_2Cl_2 、2 L) で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その後、この得られる 9 の粗の遊離塩基を THF (6 L) に溶解し、溶液を大きなパールポンプに配置した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (BOC_2O 、545 g、2.5 mol) 40

50

、1.1当量)および20%のパラジウム(Pd)炭素(125g、50%湿潤)をパールポンプに加えた。容器に水素ガス(H₂)で30psiまで装填し、安定した水素雰囲気下で、室温で18時間、撹拌した(圧を30psiに保つために容器に3回再装填した)。HPLCによって反応が完了したら(水素がこれ以上取り込まれない)、反応混合物をセライトパッドによって濾過し、セライトパッドをTHF(4L)で洗浄した。濾過物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、残渣を、最小量のジクロロメタン(CH₂Cl₂)と共に、Biota 150カラム上に充填した。カラムをヘプタン中の20~50%の酢酸エチルで溶出し、純粋な所望の生成物(10)を含む画分を集め、1つにまとめた。溶媒を減圧下で除去し、真空中の室温で固まっているままの無色の油として、tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(10, 357g、393.2g 理論値、90.8%収率)を得た。10について:¹H NMR(CDCl₃、300MHz)、4.56(m、1H)、4.13(m、2H)、3.81(m、2H)、1.43(s、9H)ppm。

10

【0081】

ステップ3. tert-ブチル3-オキサゼチジン-1-カルボキシレート(11)

酢酸エチル(400mL)中のtert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(10、50g、289mmol)の溶液を0℃に冷却した。その後、得られる溶液を、0~5℃で、固体のTEMPO(0.5g、3.2mmol、0.011当量)および水(60mL)中の臭化カリウム(KBr、3.9g、33.2mmol、0.115当量)の溶液で処理した。反応温度を0~5℃の間に保ちながら、飽和水性炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃、450mL)および次亜塩素酸ナトリウム水溶液(NaClO、10~13%使用可能な塩素、450mL)の溶液を加えた。次亜塩素酸ナトリウムの溶液を一度加えると、反応混合液の色が直ちに变化した。追加量の次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えると、反応混合液の色が徐々に失われた。TLCによって出発材料が残らず消費されたことが示されると、反応混合液の色はこれ以上変化しなかった。その後、反応混合液を酢酸エチル(EtOAc、500mL)で希釈し、2つの層に分離した。有機層を水(500mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(500mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させた。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物であるtert-ブチル3-オキサゼチジン-1-カルボキシレート(11、48g、49.47g 理論値、97%収率)を得て、十分に純粋であることがわかり、さらに精製することなく、次の反応に直接使用した。粗の11について:¹H NMR(CDCl₃、300MHz)、4.65(s、4H)、1.42(s、9H)ppm。

20

30

【0082】

ステップ4. tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(13)

ジエチルシアノメチル酢酸塩(12、745g、4.20mol、1.20当量)および無水テトラヒドロフラン(THF、9L)を、室温で、サーモウェル、付加ポートおよび窒素保護管を備えた四ツ口フラスコに加えた。溶液を氷-メタノール浴で-14℃に冷却し、反応温度を-5℃以下に保ちながら、無水テトラヒドロフラン(THF、3.85L、3.85mol、1.1当量)中のカリウムtert-ブトキシド(t-BuOK)の1.0Mの溶液を、20分間にわたって加えた。得られる反応混合物を-10℃で3時間撹拌し、内部温度を-5℃以下に保ちながら、無水テトラヒドロフラン(THF、2L)中の1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジンオンの溶液(11、600g、3.50mol)を2時間にわたって加えた。反応混合物を-5~-10℃で1時間にわたって撹拌し、その後、室温にゆっくりと温め、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水(4.5L)および飽和塩化ナトリウム水溶液(NaCl、4.5L)で希釈し、酢酸エチル(EtOAc、9Lを2回)で抽出した。1つにまとめた有機層を鹼水(6L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(CH₂Cl₂、4L)で希釈し、シリカゲル(SiO₂、1.5Kg)上で吸収した。シリカゲル上で吸収された粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィ

40

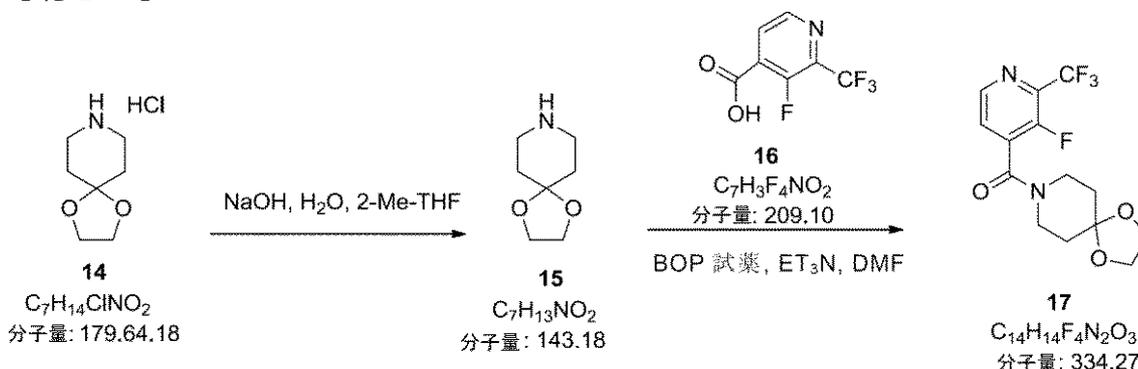
50

ー (SiO₂、3.5 Kg、0~25%のEtOAc/ヘキサンの勾配溶出) によって精製し、白色の固体として、tert-ブチル 3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (13、414.7 g、679.8 g 理論値、61%収率) を得た。13 について: ¹H NMR (CDCl₃、300 MHz)、5.40 (m、1H)、4.70 (m、2H)、4.61 (m、2H)、1.46 (s、9H) ppm; C₁₀H₁₄N₂O₂ (MW、194.23)、LCMS (EI) m/e 217 (M⁺ + Na)。

【0083】

実施例 3. (3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)メタノン(17)

【化21】



10

20

【0084】

ステップ 1. 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン(15)

攪拌装置 (mechanical stirrer)、付加ポートおよびセブタムを備えた 30 L の反応器に、水酸化ナトリウム (NaOH、1.4 kg、35 mol) および水 (7 L、3.13 kg、17.43 mol) を装填した。得られる溶液に 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン塩酸 (14、3.13 kg、17.43 mol) を加えた。混合物を 30 分間 25 で攪拌した。その後、溶液は塩化ナトリウム (1.3 kg) で飽和し、2-メチル-テトラヒドロフラン (7 L を 3 回) で抽出した。1 つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム (1.3 kg) で乾燥させ、濾過し、50 の減圧下 (70 mmHg) で濃縮した。得られた黄色の油を減圧下 (80 mmHg、bp: 115 ~ 120) で蒸留し、澄んだ油として、化合物 15 (2.34 kg、16.36 mol、93.8%) を得て、次のカップリング反応に直接使用した。

30

【0085】

ステップ 2. (3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)メタノン(17)

攪拌装置 (mechanical stirrer)、付加ポート、温度計および真空取出口を備えた 100 L の乾燥した反応器に、ジメチルホルムアミド (DMF、18 L) 中、3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸 (16、3.0 kg、14.35 mol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ヘキサフルオリン酸ホスホニウム (BOP 試薬、7.6 kg、17.2 mol、1.20 当量) を配置した。得られる溶液に、20 分間にわたって攪拌しながら、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (15、2.34 kg、16.36 mol、1.14 当量) を加えた。トリエチルアミン (Et₃N、4 L、28.67 mol、2.00 当量) を 1 時間にわたって加えた。添加中の温度を 5 ~ 10 の間に保った。茶褐色の溶液を得て、20 で 12 時間攪拌し、その後、10 に冷やした。強く攪拌しながら、18 L の飽和重炭酸ナトリウム溶液および 36 L の水を続けて加え、温度を 15 以下に保った。沈殿物 (濾過ケーキ) を得て、濾過により集めた。水相を 12 kg の固体の塩化ナトリウムで飽和し、EtOAc (18 L を 2 回) で抽出した。1 つにまとめた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (18 L) および水 (18 L を 2 回) で続けて洗浄した。先の濾過からの濾過ケーキを有機相に戻し、溶解した。茶褐色の溶液を得て、18 L の水でそれぞれ 2 回

40

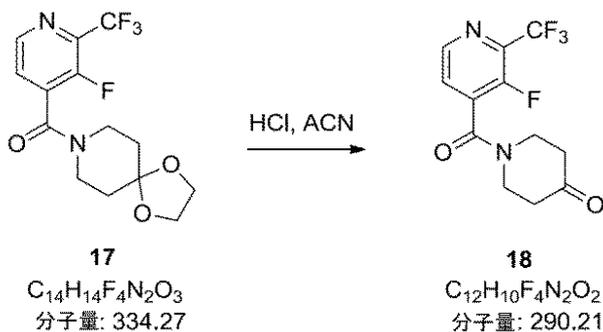
50

洗浄し、その後、減圧下（40～50、30 mmHg）で濃縮し、粘着性のある茶色の油として、5.0 kgの粗生成物を得た。上で得られた粗生成物17を50 でEtOH（8.15 L）に溶解した。水（16.3 L）を30分間にわたって加えた。茶色の溶液を蒔き、攪拌しながら3時間にわたって20 に冷却し、12時間、20 で攪拌した。形成された沈殿物を濾過し、EtOHおよび水（EtOH：H₂O = 1：20、2 L）の混合液で洗浄し、24時間にわたって60 で、減圧下（50 mmHg）で乾燥させ、白色の粉末として、（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）（1，4-ジオキサ-8-アザスピロ[4，5]デカン-8-イル）メタノン（17、3.98 kg、11.92 mol、83.1%）を得た。17について：¹H NMR（300 MHz，（CD₃）₂SO） 8.64（d、³J_{HH} = 4.68 Hz、1H、ピリジン中のNCH）、7.92（dd、³J_{HH} = 4.68 Hz、⁴J_{HF} = 4.68 Hz、1H、ピリジン中のNCCH）、3.87-3.91（m、4H、OCH₂CH₂O）、3.70（br s、2H、ピペリジン環中のNCH₂の1つ、ピペリジン環中の別のNCH₂の1つ、双方とも軸位置にある）、3.26（t、³J_{HH} = 5.86 Hz、2H、ピペリジン環中のNCH₂の1つ、ピペリジン環中の別のNCH₂の1つ、双方ともエクアトリアル位にある）、1.67（d、³J_{HH} = 5.86 Hz、2H、ピペリジン環中のNCCH₂の1つ、ピペリジン環の別のNCCH₂の1つ、双方ともエクアトリアル位にある）、1.58（br s、2H、ピペリジン環中のNCCH₂の1つ、ピペリジン環の別のNCCH₂の1つ、双方とも軸位置にある）ppm；¹³C NMR（75 MHz，（CD₃）₂SO） 161.03（N-C=O）、151.16（d、¹J_{CF} = 266.03 Hz、C-F）、146.85（d、⁴J_{CF} = 4.32 Hz、ピリジン中のNC H）、135.24（d、²J_{CF} = 11.51 Hz、C-C=O）、135.02（四重項、²J_{CF} = 34.57 Hz、NCCF₃）、128.24（d、⁴J_{CF} = 7.48 Hz、ピリジン中のNCCH）、119.43（d×四重項、¹J_{CF} = 274.38 Hz、³J_{CF} = 4.89 Hz、CF₃）、106.74（OCO）、64.60（OCO）、45.34（ピペリジン環中のNC）、39.62（ピペリジン環中のNC）、34.79（ピペリジン環中のNCC）、34.10（ピペリジン環中のNCC）ppm；¹⁹F NMR（282 MHz，（CD₃）₂SO） -64.69（d、⁴J_{FF} = 15.85 Hz、F₃C）、-129.26（d×四重項、⁴J_{FF} = 15.85 Hz、⁴J_{FH} = 3.96 Hz、FC）ppm；C₁₄H₁₄F₄N₂O₃（MW、334.27）、LCMS（EI）m/e 335.1（M⁺+H）。

【0086】

実施例4．（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）（1，4-ジオキサ-8-アザスピロ[4，5]デカン-8-イル）メタノン（18）

【化22】



攪拌装置（mechanical stirrer）、熱電対、付加ポートおよび窒素吸入口を備えた5 Lの四ツ口丸底フラスコに、室温で、アセトニトリル（ACN、400 mL）中の（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）（1，4-ジオキサ-8-アザスピロ[4，5]デカン-8-イル）メタノン（17、100 g、0.299 mol）を配置した。得られる溶液を10 以下に冷却した。内部温度を10 以下に保ちながら、反応混合物に6.0 Nの水性塩酸（HCl、450 mL、2.70 mol、9

. 0 当量) を加えた。その後、得られる反応混合物を室温に温め、付加ポートを經由して、追加量の 6 . 0 N の水性塩酸 (H C l 、 1 0 5 0 m L 、 6 . 3 0 m o l 、 2 1 . 0 当量) を、室温で、8 時間で反応混合物にゆっくりと導入した。反応混合物を 0 に冷却し、内部温度を 1 0 以下に保ちながら、3 0 % の水性水酸化ナトリウム (N a O H 、 8 6 0 m L 、 8 . 5 7 m m o l 、 2 8 . 6 当量) で処理した。次に、得られる反応混合物を 1 時間で室温に温め、固体の炭酸水素ナトリウム (N a H C O ₃ 、 8 5 . 0 g 、 1 . 0 1 m o l 、 3 . 3 7 当量) を加えた。その後、混合物を E t O A c (1 . 2 L を 2 回) で抽出し、1 つにまとめた有機相を 1 6 % の塩化ナトリウム水溶液 (8 0 0 m L を 2 回) で洗浄し、真空蒸留によって約 1 . 0 L に濃縮した。残渣にヘプタン (2 . 1 L) を加え、得られる混合物を真空蒸留によって 1 . 0 L に濃縮した。濃縮した混合物にヘプタン (2 . 1 L) を加えた。その後、得られる白色のスラリーを真空蒸留によって 1 . 0 L に濃縮した。白色のスラリーに、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E 、 1 . 9 4 L) を加えた。白濁物を 4 0 に加熱し、澄んだ溶液を得た。得られる溶液を、真空蒸留によって約 1 . 0 L に濃縮した。混合物を 1 時間、室温で撹拌した。白色の沈殿物を、真空を抜きながら、濾過によって集めた。濾過ケーキをヘプタン (4 0 0 m L) で洗浄し、真空を抜きながら、窒素下で、フィルター上で乾燥させ、灰白色の固体として、化合物 1 8 (7 8 . 3 g 、 9 0 . 1 %) を得た。1 8 について: ¹ H N M R (3 0 0 M H z , (C D ₃) ₂ S O) 8 . 6 8 (d , ³ J _{H H} = 4 . 6 9 H z , 1 H , ピリジン中の N C H) 、 7 . 9 7 (d d , ³ J _{H H} = 4 . 6 9 H z , ⁴ J _{H F} = 4 . 6 9 H z , 1 H , ピリジン中の N C C H) 、 3 . 9 2 (b r s , 2 H , ピペリジン環中の N C H ₂ の 1 つ , ピペリジン環中の別の N C H ₂ の 1 つ , 双方とも軸位置にある) 、 3 . 5 4 (t , ³ J _{H H} = 6 . 1 5 H z , 2 H , ピペリジン環中の N C H ₂ の 1 つ , ピペリジン環中の別の N C H ₂ の 1 つ , 双方ともエクアトリアル位にある) 、 2 . 4 8 (t , ³ J _{H H} = 6 . 4 4 H z , 2 H , N C C H ₂) 、 2 . 3 4 (t , ³ J _{H H} = 6 . 1 5 H z , 2 H , N C C H ₂) p p m ; ¹³ C N M R (7 5 M H z , (C D ₃) ₂ S O) 2 0 7 . 1 7 (C = O) 、 1 6 1 . 6 6 (N - C = O) 、 1 5 1 . 2 6 (d , ¹ J _{C F} = 2 6 6 . 8 9 H z , C - F) 、 1 4 6 . 9 0 (d , ⁴ J _{C F} = 6 . 0 5 H z , ピリジン中の N C H) 、 1 3 5 . 5 6 (C - C = O) 、 1 3 4 . 7 8 - 1 3 5 . 5 6 (m , N C C F ₃) 、 1 2 8 . 2 7 (d , ³ J _{C F} = 7 . 1 9 H z , ピリジン中の N C C H) 、 1 1 9 . 5 2 (d x 四重項 , ¹ J _{C F} = 2 7 4 . 3 8 H z , ³ J _{C F} = 4 . 8 9 H z , C F ₃) 、 4 5 . 1 0 (ピペリジン環中の N C) p p m , (C D ₃) ₂ S O とオーバーラップしたため失う 1 つの炭素 (ピペリジン環中の N C C) ; ¹⁹ F N M R (2 8 2 M H z , (C D ₃) ₂ S O) - 6 4 . 5 8 (d , ⁴ J _{F F} = 1 5 . 8 5 H z , F ₃ C) 、 - 1 2 8 . 9 0 (d x 四重項 , ⁴ J _{F F} = 1 5 . 8 5 H z , ⁴ J _{F H} = 4 . 0 5 H z , F C) p p m ; C ₁₂ H ₁₀ F ₄ N ₂ O ₂ (M W , 2 9 0 . 2 1) 、 L C M S (E I) m / e 2 9 1 . 1 (M ⁺ + H) 。

10

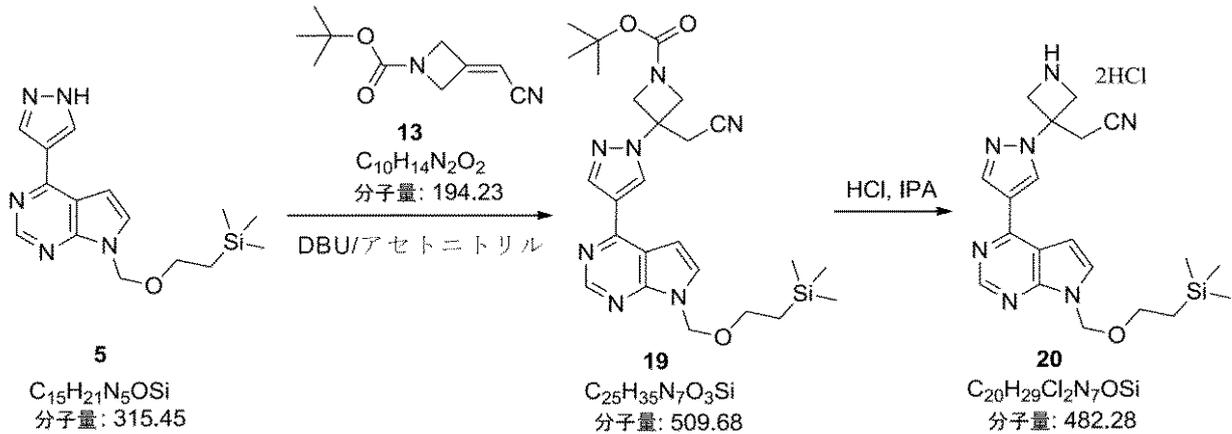
20

30

【 0 0 8 7 】

実施例 5 . 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリル二塩酸塩 (2 0)

【化23】



10

【0088】

ステップ1. tert-ブチル3-(シアノメチル)-3-(4-(7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(19)

攪拌装置(mechanical stirrer)、温度計、付加ロートおよび真空取出口を備えた30Lの乾燥した反応器に、20±5℃で、アセトニトリル(9L)中の4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(5、4.50kg、14.28mol)、tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(13、3.12kg、16.08mol、1.126当量)を配置した。得られるピンク色の懸濁液に、40分間にわたって1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU、22.5mL、1.48mol、0.10当量)を加えた。添加中のバッチの温度を10~20℃の間に保った。得られる茶色の溶液を3時間、20℃で攪拌した。反応が完了した後、水(18L)を80分間にわたって、20℃で攪拌しながら加えた。混合物を蒔き、蒔かれた混合物を12時間室温で攪拌した。固形物を濾過により集め、濾過ケーキをアセトニトリルおよび水(1:2、9L)の混合液で洗浄し、60℃で12時間、窒素パージの真空オープン内で乾燥させ、淡黄色の粉末として、粗生成物(19、7.34kg)を得た。上述で得られた粗生成物を攪拌装置、温度計、付加ロート、セプタムを備えた50Lの反応器内で、60℃でメチルtert-ブチルエーテル(MTBE、22L)に溶解した。ヘキサン類(22L)を60℃で1時間にわたって加えた。その後、溶液を蒔き、3時間にわたって20℃に冷却し、12時間、20℃で攪拌した。沈殿物を濾過により集めた。得られるケーキをMTBEおよびヘキサン(1:15、3L)の混合液で洗浄し、真空オープン内で、50℃で10時間乾燥させ、白色の粉末として、化合物19(6.83kg、13.42mol、94.0%)を得た。19について：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.87(s、1H)、8.46(d、J=0.6Hz、1H)、8.36(d、J=0.7Hz、1H)、7.44(d、J=3.7Hz、1H)、6.82(d、J=3.7Hz、1H)、5.69(s、2H)、4.57(d、J=9.6Hz、2H)、4.32(d、J=9.5Hz、2H)、3.59-3.49(m、2H)、3.35(s、2H)、1.49(s、9H)、0.96-0.87(m、2H)、0.03--0.10(s、9H)ppm；¹³C NMR(101MHz、CDCl₃) 157.22、153.67、153.24、151.62、142.13、130.16、129.67、124.47、116.72、115.79、102.12、82.54、74.23、68.01、60.25、58.23、29.65、29.52、19.15、-0.26ppm；C₂₅H₃₅N₇O₃Si(MW、509.68)、LCMS(EI)m/e 510.1(M⁺+H)。

20

30

40

【0089】

ステップ2. 3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-

50

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル二塩酸塩(20)

攪拌装置(mechanical stirrer)、熱電対、付加ポートおよび窒素吸入口を備えた2Lの四ツ口丸底フラスコ内で、化合物19(55.0g、0.108mol)およびメタノール(MeOH、440mL)を20±5で加えた。得られる白濁物を室温で20分間攪拌し、淡黄色の溶液を得た。その後、イソプロパノール(5.25M、165mL、0.866mol、8.02当量)中の塩酸(HCl)の溶液を、5分で、付加ポートを経由して反応混合物に加えた。得られる反応混合物を、加熱マントルによって、40に加熱した。40で2時間後、水(165mL、9.17mol、84.8当量)を、付加ポートを経由して反応混合物に加え、淡緑色の溶液を40で得た。メチルtert-ブチルエーテル(MTBE、440mL)を、40で付加ポートを経由して、得られる混合物に加えた。得られる混合物を10にゆっくりと冷却した。固形物を濾過により集め、MTBE(220mLを2回)で洗浄した。白色の固形物を、18時間、真空を抜きながら、窒素下のフィルター内で乾燥させ、化合物20(52.2g、KF含水率5.42%、収率94.9%)を得た。20について：¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂SO) 10.39(brs, 1H)、10.16(brs, 1H)、9.61(s, 1H)、9.12(s, 1H)、9.02(s, 1H)、8.27-8.21(d, J=3.8Hz, 1H)、7.72-7.66(d, J=3.8Hz, 1H)、5.82(s, 2H)、4.88-4.77(m, 2H)、4.53-4.44(m, 2H)、4.12(s, 2H)、3.69-3.60(m, 2H)、0.98-0.89(m, 2H)、0.01(s, 9H)ppm；¹³C NMR(101MHz, (CD₃)₂SO) 151.25、146.45、145.09、140.75、133.38、132.44、116.20、116.09、112.79、102.88、73.07、66.14、59.16、53.69、26.44、17.15、-1.36ppm；C₂₀H₂₉Cl₂N₇O₂Si(20の遊離塩基、C₂₀H₂₇N₇O₂Si、MW 409.56)、LCMS(EI)m/e 410.2(M⁺+H)。

10

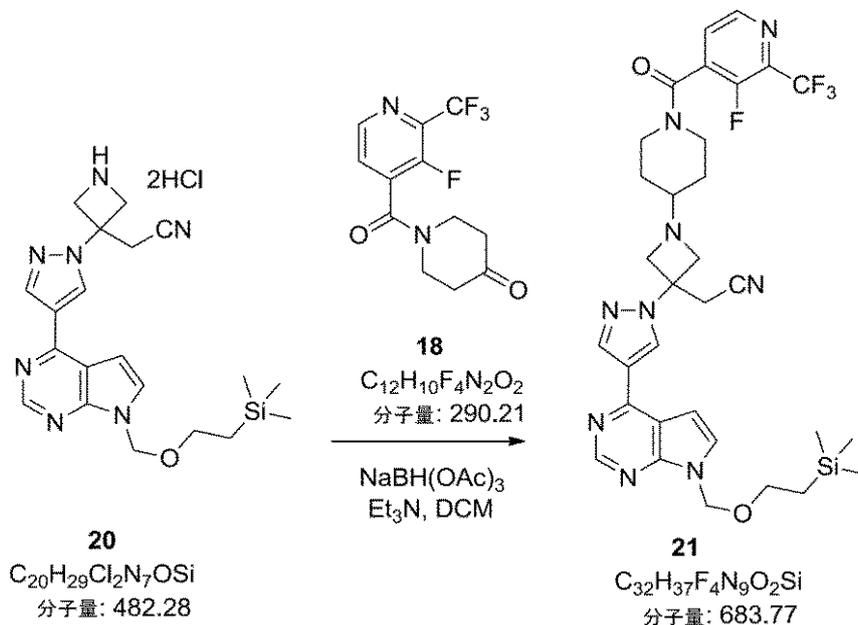
20

【0090】

実施例6.2-(1-(1-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(21)

30

【化24】



40

攪拌装置(mechanical stirrer)、熱電対、冷却器、および窒素吸

50

入口を備えた100Lの乾燥反応器に、(20、3.24kg、6.715mol)およびジクロロメタン(32L)を 20 ± 5 で加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、内部温度を15~30 に保つ添加速度で、トリエチルアミン(TEA、1.36kg、13.44mol、2.00当量)で処理した。化合物18(2.01kg、6.926mol、1.03当量)を反応器に室温で加えた。10分後、内部温度を15~30 に保ちながら、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、2.28kg、10.75mol、1.60当量)を、反応器に1時間で一部ずつ加えた。得られる反応混合物をさらに1時間15~30 で攪拌した。還元的アミノ化反応が完了したと思われるたら、反応混合物を4%の炭酸水素ナトリウム水溶液(NaHCO_3 、32L)で処置し、pHを7~8に調整した。室温で30分間攪拌した後、2相に分離した。水相をジクロロメタン(29L)で抽出した。1つにまとめた有機相を、0.1Nの塩酸水溶液(16L)、4%の炭酸水素ナトリウム水溶液(16L)、8%の塩化ナトリウム水溶液(16Lを2回)で連続して洗浄した。得られる有機相を部分的に濃縮し、濾過した。真空下でアセトニトリル(65L)を徐々に加えながら、濾過物を溶媒交換に供した。白色の固体を濾過によって集め、アセトニトリル(10L)で洗浄し、窒素パージ付きの真空オーブンで40~50 で乾燥させ、化合物21(4.26kg、6.23mol、92.9%)を得た。21について： ^1H NMR(500MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 8.84(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.66(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H)、8.43(s, 1H)、7.90(t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H)、7.78(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H)、7.17(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H)、5.63(s, 2H)、4.07(dt, $J=11.1, 4.9\text{Hz}$, 1H)、3.75(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)、3.57(dd, $J=10.2, 7.8\text{Hz}$, 2H)、3.55(s, 2H)、3.52(dd, $J=8.5, 7.4\text{Hz}$, 2H)、3.41(dq, $J=13.3, 4.3\text{Hz}$, 1H)、3.26(t, $J=10.0\text{Hz}$, 1H)、3.07(ddd, $J=13.1, 9.4, 3.2\text{Hz}$, 1H)、2.56(dt, $J=8.5, 4.7\text{Hz}$, 1H)、1.81-1.73(m, 1H)、1.63(m, 1H)、1.29(m, 1H)、1.21(m, 1H)、0.82(dd, $J=8.5, 7.4\text{Hz}$, 2H)、-0.12(s, 9H) ppm; ^{13}C NMR(101MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 161.68, (154.91, 152.27), 153.08, 152.69, 151.53, 147.69, 140.96, (136.19, 136.02), (136.48, 136.36, 136.13, 136.0, 135.78, 135.66, 135.43, 135.32), 131.43, 130.84, 129.03, (126.17, 123.42, 120.69), 117.99, 122.77, 118.78, 114.71, 102.02, 73.73, 67.04, 62.86, 61.88, 58.51, 45.63, 30.03, 29.30, 28.60, 18.52, 0.00 ppm; $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_2\text{Si}$ (MW, 683.77)、LCMS(EI) m/e 684.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

10

20

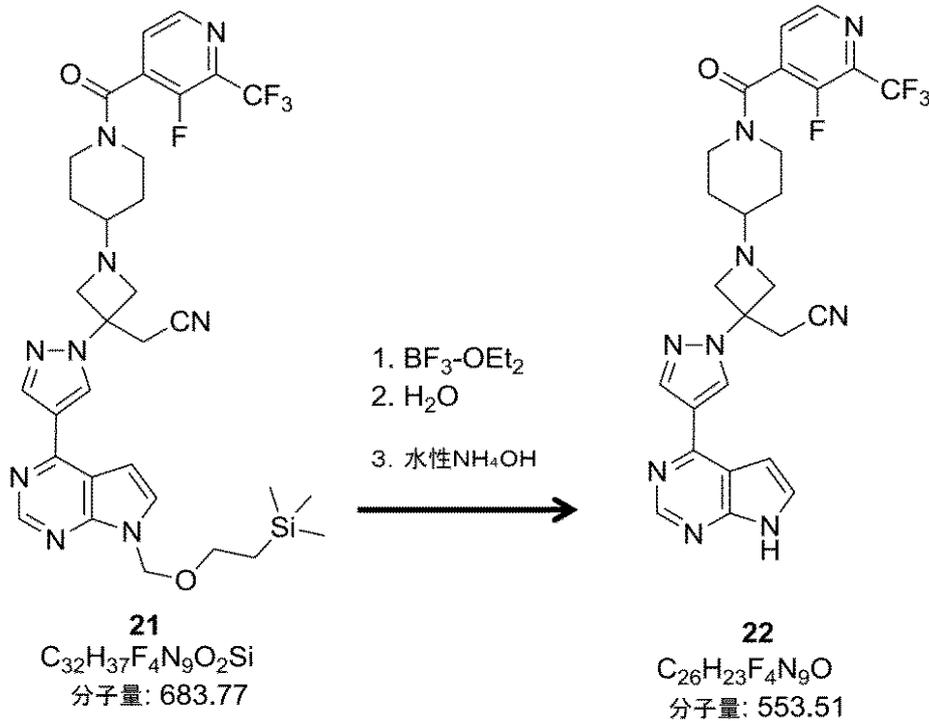
30

【0091】

実施例7.2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(1-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(22)

40

【化25】



攪拌装置 (mechanical stirrer)、熱電対、付加ポートおよび窒素吸入口を備えた 250 mL の四ツ口丸底フラスコに、化合物 21 (9.25 g、13.52 mmol、KF 含水率 3.50%) およびアセトニトリル (74 mL) を 20 ± 5 で加えた。得られる白色のスラリーを 5 以下に冷却した。内部温度を 5.0 以下に保ちながら、ある速度で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル ($BF_3 \cdot OEt_2$ 、6.46 mL、51.37 mmol、3.80 当量) を加えた。その後、反応混合物を 20 ± 5 に温めた。 20 ± 5 で 18 時間攪拌した後、反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、5.0 以下で、追加量の $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.34 mL、2.70 mmol、0.2 当量) を反応混合物に導入した。得られる反応混合物を 20 ± 5 に温め、室温でさらに 5 時間攪拌し続けた。その後、反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、水 (12.17 mL、0.676 mol、50 当量) を加えた。水を加えている最中、内部温度を 5 以下に保った。得られる混合物を 20 ± 5 に温め、室温で 2 時間攪拌し続けた。その後、反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、水性水酸化アンモニウム (NH_4OH 、5 N、121.7 mmol、9.0 当量) を加えた。水酸化アンモニウム水溶液を加えている最中、内部温度を 5.0 以下に保った。得られる反応混合物を 20 ± 5 に温め、室温で 20 時間攪拌した。SEM 脱保護が完了したと思われるら、反応混合物を濾過し、固体を EtOAc (9.25 mL) で洗浄した。濾過物を 1 つにまとめ、EtOAc (74 mL) で希釈した。希釈された有機相を 13% の塩化ナトリウム水溶液 (46.2 mL) で洗浄した。その後、有機相を EtOAc (55.5 mL) で希釈し、減圧下で最小容量に濃縮した。EtOAc (120 mL) を残渣に加え、得られる溶液を 20 ± 5 で 30 分間攪拌した。その後、溶液を 7% の炭酸水素ナトリウム水溶液 (46 mL を 2 回) および 13% の炭酸水素ナトリウム水溶液 (46 mL) で洗浄した。得られる有機相を EtOAc (46 mL) で希釈し、水 (64 mL) で 50 ± 5 で 30 分間、処理した。混合物を 20 ± 5 に冷却し、2 つの相に分離した。有機相を水 (64 mL) で、2 回目に 50 ± 5 で 30 分間、処理した。混合物を 20 ± 5 に冷却し、2 つの相に分離した。得られる有機相を濃縮し、粗化合物 22 (遊離塩基) を得て、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、330 g、EtOAc 中の 0 ~ 10% の MeOH で勾配溶出) によってさらに精製し、灰白色の固体として、分析的に純粋な遊離塩基 (22、7.00 g、93.5%) を得た。22 について: 1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) 12.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.70 (m, 2H)、8.45 (s, 1H)、7.93 (t、

10

20

30

40

50

J = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.28 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 13.2, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 160.28, (153.51, 150.86), 152.20, 150.94, 149.62, (146.30, 146.25), 139.48, (134.78, 134.61), (135.04, 134.92, 134.72, 134.60, 134.38, 134.26, 134.03, 133.92), 129.22, 127.62, 126.84, 121.99, 122.04, (124.77, 122.02, 119.19, 116.52), 117.39, 113.00, 99.99, 61.47, 60.49, 57.05, 44.23, 28.62, 27.88, 27.19 ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$ (MW, 553.51)、LCMS (EI) m/e 554.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

10

20

30

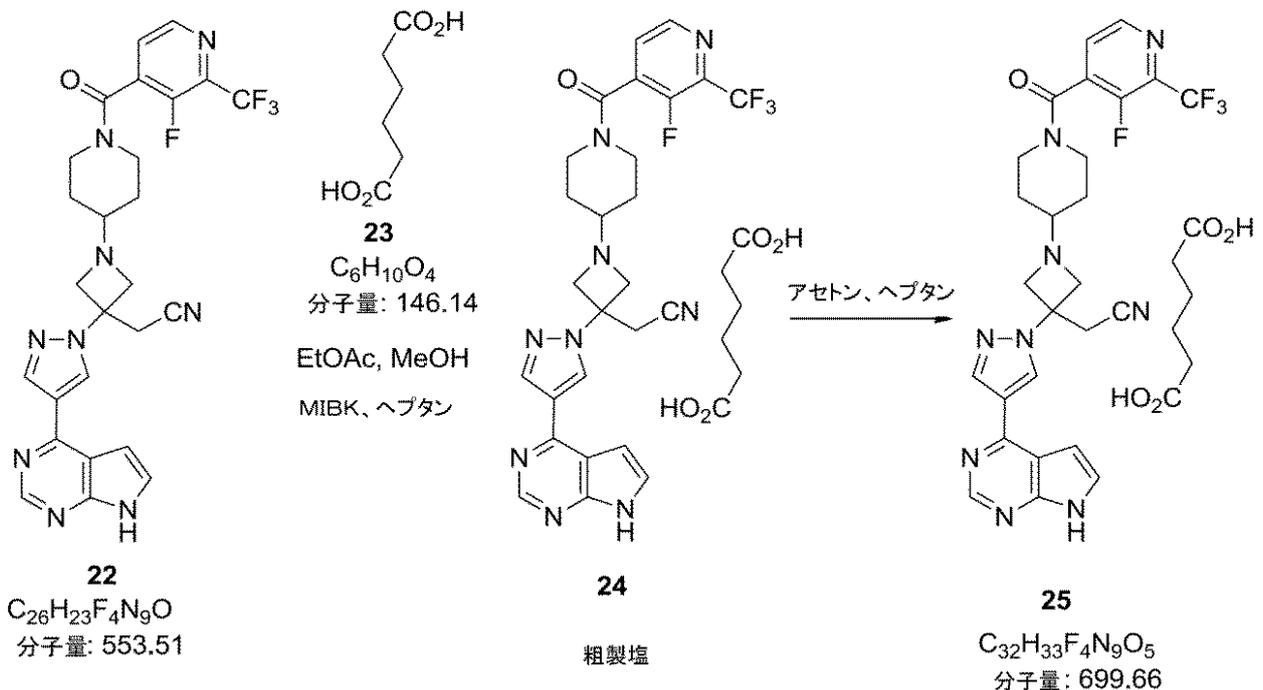
40

50

【0092】

実施例 8 . 2 - (3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル) ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリルアジピン酸 (2 5)

【化 2 6】



【0093】

ステップ 1 . 2 - (3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (1 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル) ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリルアジピン酸粗製塩 (2 4)

最終の有機相を真空蒸留によって、最小容量に濃縮し、粗化合物 22 を得たことを除き、実施例 7 の化合物 22 の作製方法に従い、単離されていないが、次のアジピン酸塩形成工程に直接使用した。粗化合物 22 を含む濃縮された残渣に、メタノール (200 mL) を室温に加えた。混合物を真空蒸留によって、最小容量に濃縮した。その後、残渣にメタノール (75 mL) を加え、得られる溶液を還流に 2 時間加熱した。メチルイソブチルケトン (MIBK、75 mL) を溶液に加え、得られる混合物を、内部温度を 40 ~ 50

に保ちながら、真空下で、約30 mLに蒸留した。メタノール(75 mL)を加え、得られる混合物を還流に2時間加熱した。MIBK(75 mL)を溶液に加えた。混合物を再度、内部温度を40~50 に保ちながら、真空下で、約30 mLに蒸留した。溶液にメタノール(75 mL)中のアジピン酸(23、2.15 g、14.77 mmol)の溶液を加えた。その後、得られる溶液を還流に2時間加熱した。MIBK(75 mL)を加えた。内部温度を40~50 に保ちながら、混合物を真空下で約60 mLに蒸留した。加熱を止め、ヘプタン(52.5 mL)を1~2時間にわたって加えた。得られる混合物を20±5 で3~4時間撹拌した。白色の沈殿物を濾過によって集め、濾過ケーキをヘプタン(15 mLを2回)で洗浄した。真空を抜きながら、20±5 で12時間、固体を窒素下のフィルター上で乾燥させ、化合物24(粗のアジピン酸塩、8.98 g、12.84 mmol、95.0%)を得た。24について：¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) 12.16(s, 1H)、12.05(br s, 2H)、8.85(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.69(d, J=4.7 Hz, 1H)、8.45(s, 1H)、7.93(t, J=4.7 Hz, 1H)、7.63(dd, J=3.6、2.3 Hz, 1H)、7.09(dd, J=3.6、1.7 Hz, 1H)、4.11(d t, J=11.0、4.4 Hz, 1H)、3.77(d, J=7.8 Hz, 2H)、3.60(t, J=7.8 Hz, 2H)、3.58(s, 2H)、3.44(d t, J=14.4、4.6 Hz, 1H)、3.28(t, J=10.4 Hz, 1H)、3.09(dd, J=13.2、9.6、3.2 Hz, 1H)、2.58(tt, J=8.6、3.5 Hz, 1H)、2.28-2.17(m, 4H)、1.83-1.74(m, 1H)、1.67(d, J=11.0 Hz, 1H)、1.59-1.46(m, 4H)、1.37-1.21(m, 2H) ppm; ¹³C NMR(101 MHz, (CD₃)₂SO) 174.38、160.29, (153.52、150.87)、152.20、150.94、149.63, (146.30、146.25)、139.48, (134.79、134.62), (135.08、134.97、134.74、134.62、134.38、134.28、134.04、133.93)、129.21、127.62、126.84、122.05, (124.75、122.02、119.29、116.54)、117.39、113.01、99.99、61.47、60.50、57.06、44.24、33.42、30.70、28.63、27.89、27.20、24.07 ppm; C₃₂H₃₃F₄N₉O₅(Mol. Wt: 699.66; 24: C₂₆H₂₃F₄N₉O、MW 553.51)、LCMS(EI)m/e 554.0(M⁺+H)。

10

20

30

【0094】

ステップ2. 2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(1-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリルアジピン酸(25)

撹拌装置(mechanical stirrer)、熱電対、付加ポートおよび窒素吸入口を備えた100 Lの乾燥した反応器に、化合物24(3.40 kg、4.86 mol)およびアセトン(23.8 L)を加えた。得られる白濁物を55~60 に加熱し、澄んだ溶液を得た。得られる溶液を、インラインフィルターに通して、別の100 Lの反応器に濾過した。ヘプタン(23.8 L)を、インラインフィルターに通して、別個の50 Lの反応器に濾過した。その後、内部温度を55~60 に保つ速度で、濾過されたヘプタンを100 Lの反応器内のアセトン溶液に装填した。100 Lの反応器内の反応混合物を20±5 に冷却し、20±5 で16時間撹拌した。白色の沈殿物を濾過によって集め、ケーキをヘプタン(5.1 Lを2回)で洗浄し、真空を抜きながら窒素下で、フィルター上で乾燥させた。固体をさらに窒素パージ付きの真空オープン内で、55~65 で乾燥させ、白色ないし灰白色の粉末として化合物25(3.11 kg、92.2%)を得た。25について：¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) 12.16(s, 1H)、12.05(br s, 2H)、8.85(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.69(d, J=4.7 Hz, 1H)、8.45(s, 1H)、7.93(t, J

40

50

= 4.7 Hz、1 H)、7.63 (dd、J = 3.6、2.3 Hz、1 H)、7.09 (dd、J = 3.6、1.7 Hz、1 H)、4.11 (dt、J = 11.0、4.4 Hz、1 H)、3.77 (d、J = 7.8 Hz、2 H)、3.60 (t、J = 7.8 Hz、2 H)、3.58 (s、2 H)、3.44 (dt、J = 14.4、4.6 Hz、1 H)、3.28 (t、J = 10.4 Hz、1 H)、3.09 (ddd、J = 13.2、9.6、3.2 Hz、1 H)、2.58 (tt、J = 8.6、3.5 Hz、1 H)、2.28-2.17 (m、4 H)、1.83-1.74 (m、1 H)、1.67 (d、J = 11.0 Hz、1 H)、1.59-1.46 (m、4 H)、1.37-1.21 (m、2 H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂SO) 174.38、160.29、(153.52、150.87)、152.20、150.94、149.63、(146.30、146.25)、139.48、(134.79、134.62)、(135.08、134.97、134.74、134.62、134.38、134.28、134.04、133.93)、129.21、127.62、126.84、122.05、(124.75、122.02、119.29、116.54)、117.39、113.01、99.99、61.47、60.50、57.06、44.24、33.42、30.70、28.63、27.89、27.20、24.07 ppm; C₃₂H₃₃F₄N₉O₅ (Mol. Wt: 699.66; 遊離塩基: C₂₆H₂₃F₄N₉O (MW、553.51)、LCMS (EI) m/e 554.0 (M⁺ + H)。

10

【0095】

実施例 A: In vitro JAK キナーゼ アッセイ

20

本明細書の式 I の化合物に、Parkら、Analytical Biochemistry 1999、269、94-104 に記載されている次の in vitro アッセイに従い、JAK 標的の抑制活性の試験を行った。N 末端 His タグ付きのヒト JAK1 (a.a. 837-1142) および JAK2 (a.a. 828-1132) の触媒領域を昆虫細胞内のバキュロウイルスを用いて発現させ、精製した。JAK1 および JAK2 の触媒活性をピオチニル化ペプチドのリン酸化を測定することによってアッセイした。リン酸化ペプチドを homogeneous time resolved fluorescence (HTRF) によって検出した。化合物の IC₅₀ は、100 mM の NaCl、5 mM の DTT、および 0.1 mg/mL (0.01%) BSA を含んだ 50 mM のトリス (pH 7.8) 緩衝液中の酵素、ATP および 500 nM のペプチドを含む 40 μL の反応液中の各キナーゼについて測定した。1 mM の IC₅₀ 測定については、反応液中の ATP 濃度が 1 mM であった。室温で 1 時間、反応を実施し、アッセイ緩衝液 (Perkin Elmer 社、ボストン、マサチューセッツ州) 中の 20 μL の 45 mM の EDTA、300 nM の SA-APC、6 nM の Eu-Py 20 で止めた。ユーロピウムで標識された抗体の結合は 40 分間発生し、HTRF シグナルは、Fusion プレートリーダー (Perkin Elmer 社、ボストン、マサチューセッツ州) 上で測定した。実施例 1 の化合物およびアジピン酸塩の JAK1 での IC₅₀ は、JAK2 / JAK1 の比が > 10 (1 mM の ATP で測定) で、5 nM (1 mM の ATP で測定) であった。

30

【0096】

実施例 B: 細胞アッセイ

40

サイトカインおよび JAK / STAT シグナル伝達に依存する癌の細胞株を、RPMI 1640、10% の FBS、および 1 nG/mL の適切なサイトカイン内のウェル (96 ウェルプレートフォーマット) あたり細胞 6000 個蒔くことができる。DMSO / 培地 (最終濃度 0.2% の DMSO) 内の細胞に化合物を加えることができ、37 °C、5% の CO₂ で、72 時間インキュベートすることができる。化合物が細胞生存度に及ぼす影響を Cell Titer-Glo 細胞発光生存度アッセイ (Promega 社)、次に Top Count (Perkin Elmer 社、ボストン、マサチューセッツ州) 定量化を用いて評価した。化合物の潜在的なオフターゲットの影響を、同アッセイの読み取り付きの非 JAK が駆動する細胞株を用いて、並行して測定した。全実験は典型的に二重に行った。

50

【0097】

上の細胞株を用いて、化合物がJAKキナーゼのリン酸化またはSTATタンパク質、Akt、Shp2、またはErk等の潜在的な下流の基質に及ぼす影響を検査することもできる。これらの実験は、一晩中のサイトカイン飢餓に従い行うことができ、次に化合物との短いプレインキュベーション(2時間未満)および約1時間未満のサイトカイン刺激によって行うことができる。タンパク質を細胞から抽出し、リン酸化されたタンパク質と全タンパク質とに分化することのできる抗体を用いて、ウエスタンブロット法またはELISAを含む当該技術分野の研究者に見慣れた手技によって分析する。これらの実験は、正常または癌細胞を用いて、腫瘍細胞の生存の生物学または炎症性疾患の媒介物上の化合物の活性を調査することができる。後者に関しては、例えば、IL-6、IL-12、IL-23、またはIFN等のサイトカインを用いて、JAKの活性化を刺激し、STATタンパク質のリン酸化が生じ、潜在的にはIL-17等タンパク質の転写プロファイル(アレイまたはqPCR技術によって評価される)若しくは酸性および/または分泌が生じる。これらのサイトカインが媒介する影響を抑制する化合物の能力は、当該技術分野の研究者にありふれた手技を用いて、測定することができる。

10

【0098】

本明細書の化合物を、変異体JAK、例えば、骨髄系増殖障害に認められるJAK2V617F変異に対する能力および活性を評価するために設計された細胞モデルで試験することができる。これらの実験は、血液学的な系統のサイトカイン依存細胞(例えばBAF/3)を用いることが多く、そこには野生型または変異体JAKキナーゼが異所的に発現される(James, C., *ら* Nature 434: 1144-1148; Staeck, J., *ら* JBC 280: 41893-41899)。エンドポイントとして、化合物が細胞の生存、増殖、およびリン酸化JAK、STAT、Akt、またはErkタンパク質に及ぼす影響が挙げられる。

20

【0099】

本明細書のある化合物のT細胞の増殖を抑制する活性について評価することができる。当該アッセイを、第二のサイトカイン(すなわちJAK)が駆動する増殖アッセイと考えることができ、免疫抑制または免疫活性化の抑制の単純化されたアッセイと考えることもできる。以下はこのような実験の実施の仕方についての短い概略である。FicollHypaque分離法を用いて、末梢血単核球(PBMC)をヒトの全血試料から調製し、T細胞(画分2000)を水簸によってPBMCから得ることができる。新しく単離されたヒトのT細胞を、培地(10%のウシ胎児血清、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンが補充されたRPMI1640)に、 2×10^6 細胞/mlの密度、37°Cで、最大2日間保持することができる。IL-2刺激細胞増殖分析については、最初に、T細胞を最終濃度が10μg/mlのフィトヘマグルチニン(PHA)で、72時間処理する。PBSで1回洗浄した後、6000細胞/ウェルを96ウェルのプレートに蒔き、100U/mlのヒトIL-2(ProSpec-Tany TechnoGene社;レホヴォト、イスラエル)の存在下、異なる濃度の化合物で処理をする。プレートを37°Cで72時間インキュベートし、増殖指数を製造所が指示するプロトコルに従うCellTiter-Glo発光試薬を用いて評価する(Promega社;マディソン、ウィスコンシン州)。

30

40

【0100】

実施例C: In vivo抗腫瘍の効果

免疫が損なわれたマウスのヒト腫瘍異種移植片モデルで、本明細書の化合物を評価することができる。例えば、INA-6形質細胞腫細胞株の腫瘍原性変異体を用いて、SCIDマウスに皮下に接種させる(Burger, R., *ら* Hematol J. 2: 42-53, 2001)。その後、腫瘍を有する動物を薬剤治療群またはビヒクル治療群に無作為に割り付けることができ、様々な用量の化合物を、経口、腹腔内投与、埋め込み型ポンプを用いた連続注入を含むあらゆる数の通常の経路によって投与することができる。腫瘍の増殖はノギスを使用して経時的に追跡する。さらに、腫瘍の試料は、上述のような分析

50

(実施例 B) についての治療開始後に、いつでも収集し、化合物の JAK 活性および下流のシグナル経路に及ぼす影響を評価することができる。さらに、K562 腫瘍モデル等のその他の周知のキナーゼ (例えば Bcr-Abl) によって駆動される異種移植腫瘍モデルを用いて、化合物の選択性を評価することができる。

【0101】

実施例 D: マウスの皮膚の遅延型過敏症の反応試験

T 細胞が駆動するマウスの遅延型過敏症試験モデルの (JAK 標的を抑制する) 効果について、本明細書の化合物を試験することもできる。マウスの遅延型過敏症 (DTH) の反応は、臨床的な接触皮膚炎、および乾癬等のその他の皮膚の Tリンパ球媒介免疫不全の有効なモデルとして考えられている (Immunol Today, 1998 Jan; 19(1): 37-44)。マウスの DTH は、複数の特徴を乾癬と分かち、免疫の浸潤物、それに伴う炎症性サイトカインの増加、およびケラチン生成細胞の過剰増殖が含まれる。さらに、臨床学での乾癬の治療に効果的な多くのクラスの薬剤は、マウスの DTH の反応の効果的な抑制剤でもある (Agents Actions, 1993 Jan; 38(1-2): 116-21)。

10

【0102】

第 0 日目および 1 日目に、抗原 2, 4, ジニトロ-フルオロベンゼン (DNFB) を剪毛した腹部に局所適用して Balb/c マウスを感作する。第 5 日目に、技術者の測微計を使用して耳の厚さを測定する。この測定値を記録し、ベースラインとして使用する。その後、濃度 0.2% で、計 20 μ L (内部の耳介に 10 μ L および外部の耳介に 10 μ L) の DNFB を局所適用することによって、動物の両耳は曝露される。曝露から 24 ~ 72 時間後、耳を再度測定する。試験化合物での治療は、感作および曝露フェーズ (第 1 ~ 7 日目) を通じて、または曝露フェーズ (通常、第 4 ~ 7 日目の午後) を通じておよび前に投与される。(異なる濃度の) 試験化合物の治療は、全身または局所的 (耳への治療の局所適用) のいずれかで投与される。試験化合物の効果は、治療なしの状況と比較して、耳の腫脹の減少によって示される。20% 以上の減少を起こす化合物が、効果があると考えられた。いくつかの実験で、マウスは曝露されるが感作されない (陰性の対照)。

20

【0103】

免疫組織学的分析により試験化合物の抑制効果 (JAK-STAT 経路の抑制活性化) を確認することができる。JAK-STAT 経路の活性化によって、機能的転写因子の形成および転座が生じる。さらに、免疫細胞の流入およびケラチノサイトの増加する増殖もまた、検査し定量化することのできる耳に、固有の発現プロファイルをもたらすはずである。ホルマリン固定およびパラフィンを組み入れた耳の切片 (DTH モデルの曝露フェーズ後に収集) を、リン酸化 STAT3 (クローン 58E12、細胞シグナル伝達技術) と特異的に相互に作用する抗体を使用して、免疫組織学的分析に供した。マウスの耳は、比較するための DTH モデルにおいて、試験化合物、ビヒクル、またはデキサメタゾン (乾癬の治療に臨床的に効果がある)、または治療なしで治療を受ける。試験化合物もデキサメタゾンも、定性的にも定量的にもほぼ同じ転写変化を生み出すことができ、試験化合物もデキサメタゾンも、浸潤性の細胞の数を減少させることができる。試験化合物の全身投与も局所的投与も、いわゆる浸潤性細胞の数および転写変化の抑制を減少させる抑制効果を生み出すことができる。

30

40

【0104】

実施例 E: In vivo 抗炎症性活性

単一または複雑な炎症の奏効を再現するために設計された齧歯動物または非齧歯動物のモデルで、本明細書の化合物を評価することができる。例えば、関節炎の齧歯動物モデルを用いて、予防目的または治療目的で投与される化合物の治療能力を評価することができる。これらのモデルとして、限定されないが、マウスまたはラットのコラーゲン導入関節炎、ラットのアジュバント導入関節炎、およびコラーゲン抗体導入関節炎が挙げられる。以下に限定されないが、多発性硬化症、I 型糖尿病、ブドウ膜網膜炎、甲状腺炎、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、気道の感作 (喘息)、狼瘡、または大腸炎を含む

50

自己免疫疾患を使用して、本明細書の化合物の治療能力を評価してもよい。これらのモデルは、研究コミュニティでよく確立されており、当該技術分野の研究者に見慣れたものである (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J. E. 5, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P. G. and Willoughby, D. A., Humana Press, 2003.)。

【0105】

実施例 F：ドライアイ、ブドウ膜炎および結膜炎の治療のための動物モデル

以下に限定されないが、ウサギコンカナバリン A (ConA) 涙腺モデル、スコボラミンマウスモデル (皮下または経皮)、ポツリヌスマウス涙腺モデル、または眼性腺機能不全 (例えば、NOD-SCID、MRL/lpr、または NZB/NZW) の原因となる多くの自発的齧歯動物自己免疫モデルのいくつかを含む、当該技術分野の研究者に周知の 1 つ以上のドライアイの前臨床的モデルで、薬剤を評価してもよい (Barabino 5, Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 および Schrader 5, Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる)。これらのモデルのエンドポイントとして、眼性腺および目 (角膜等) の組織病理学、およびあるいは涙の産生を測定する古典的なシルマー試験またはその修正版 (Barabino 5) を挙げてよい。測定可能な疾患が存在する前または後に開始してもよい複数の投与経路 (全身または局所) によって投与することによって、活性を評価してもよい。

10

20

【0106】

当該技術分野の研究者に周知のぶどう膜炎の 1 つ以上の前臨床的モデルで、薬剤を評価してもよい。これらには、限定されないが、実験的自己免疫ぶどう膜炎 (EAU) およびエンドトキシン導入ぶどう膜炎 (EIU) のモデルが挙げられる。EAU 実験は、ウサギ、ラット、またはマウスに行ってもよく、受動免疫または作動性の免疫を含んでもよい。例えば、数々の網膜の抗原を用いて、動物に関連する免疫源に感作させ、その後、目によって同じ抗原に曝露してもよい。EIU モデルはより正確で、致死量以下の用量のリポ多糖を局所または全身に投与することを含む。EIU および EAU 双方のモデルのエンドポイントとして、眼底検査、組織病理学も含んでもよい。これらのモデルは Smith 5 によって見直されている (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512、参照により本明細書に組み込まれる)。測定可能な疾患が存在する前または後に開始してもよい複数の投与経路 (全身または局所) によって投与することによって、活性を評価してもよい。上に挙げるいくつかのモデルは、強膜炎 / 上強膜炎、脈絡膜炎、毛様体炎、または虹彩炎を発現してもよく、これらの疾患の治療について、化合物の潜在的な活性を検査するのに役に立つ。

30

【0107】

当該技術分野の研究者に周知の 1 つ以上の結膜炎の前臨床的モデルで、薬剤を評価してもよい。これらには、限定されないが、モルモット、ラットまたはマウスを用いる齧歯動物モデルが挙げられる。モルモットモデルとして、能動または受動免疫および / または卵白アルブミンまたはブタクサ等の抗原との免疫曝露プロトコルを使用するモデルが挙げられる (Groneberg, D. A., 5, Allergy 2003, 58, 1101-1113 に概説、参照により本明細書に組み込まれる)。ラットおよびマウスのモデルは、一般的な設計において、モルモットのモデルとほぼ同じである (これも Groneberg 5 により概説)。測定可能な疾患が存在する前または後に開始してもよい複数の投与経路 (全身または局所) によって投与することによって、活性を評価してもよい。当該試験のエンドポイントとして、例えば、組織学的、免疫学的、生化学的、または結膜等の眼組織の分子の分析が挙げてよい。

40

【0108】

50

実施例 G : 骨の In vivo 保護

当業者に周知の骨減少症、骨粗鬆症、または骨吸収の様々な前臨床的モデルで化合物を評価してもよい。例えば、卵巣切除される齧歯動物を使用して、化合物の能力を評価し、骨リモデリングおよび/または密度のサインおよびマーカーに影響を与える化合物の能力を評価してもよい (W. S. S. Jee and W. Yao, J. Musculoskel. Nucl. Interact., 2001, 1(3), 193-207、参照により本明細書に組み込まれる)。あるいは、治療モデル (例えばグルココルチコイド) において、骨減少症を誘導された齧歯動物を治療する対照または化合物で、骨密度および骨構造を評価してもよい (Yao, J. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; and id., 58(11), 1674-1686、双方とも参照により本明細書に組み込まれる)。さらに、上 (実施例 E) に検討した関節炎の齧歯動物で、化合物が骨吸収および骨密度に及ぼす影響を評価することができる。これらの全モデルについてのエンドポイントは様々あってもよいが、組織学的および放射線学的評価、並びに免疫組織学および骨リモデリングの適切な生化学的マーカーを含むことが多い。

10

【0109】

本発明の多くの実施形態を記載してきた。それでも、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正がなされてもよいことを理解されたい。したがって、その他の実施形態は、以降の請求項の範囲の内にある。

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月19日(2016.8.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

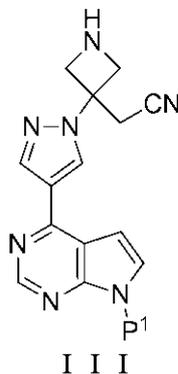
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

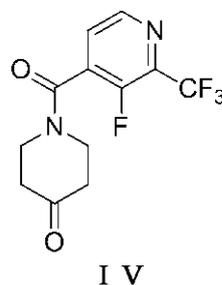
還元剤の存在下で、式 I I I

【化1】



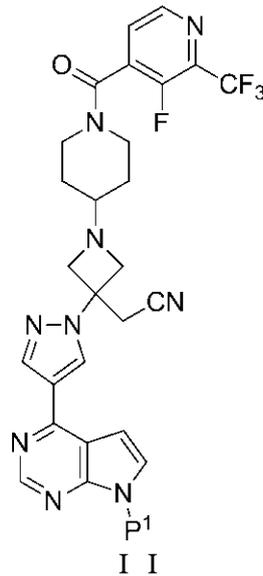
の化合物またはその塩を式 I V

【化2】



の化合物と反応させることを含む、式 I I

【化 3】



の化合物またはその塩を形成する方法であって、但し、当該還元剤はシアノ重水素化ホウ素ナトリウムではなく、ここで P¹ は保護基である、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

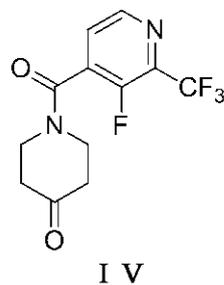
本発明の多くの実施形態を記載してきた。さらに、本発明は、以下を含む：
発明 1 . 還元剤の存在下で、式 I I I

【化 2 7】



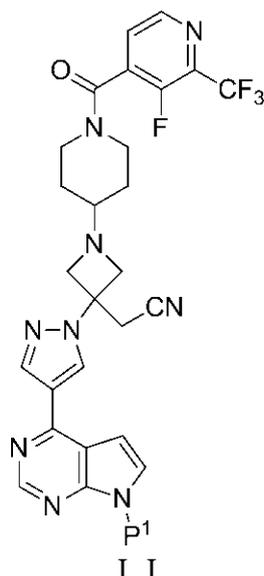
の化合物またはその塩を式 I V

【化 2 8】



の化合物と反応させることを含む、式 I I

【化 2 9】



の化合物またはその塩を形成する方法であって、但し、当該還元剤はシアノ重水素化ホウ素ナトリウムではなく、ここで P¹ は保護基である、方法。

発明 2 . 前記保護基が -CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ である、上記発明 1 に記載の方法。

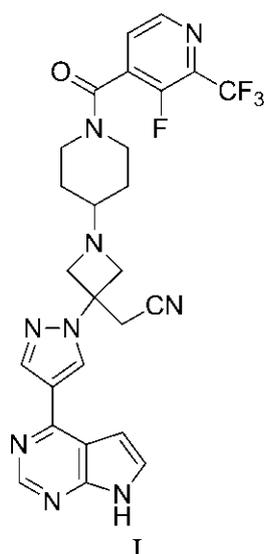
発明 3 . 前記還元剤がシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシホウ水素化ナトリウムから選択される、上記発明 1 ~ 2 のいずれかに記載の方法。

発明 4 . 前記還元剤がトリアセトキシホウ水素化ナトリウムである、上記発明 1 ~ 2 のいずれかに記載の方法。

発明 5 . 式 I I、I I I、および I V の化合物がそれぞれ遊離塩基である、上記発明 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

発明 6 . 式 I I の化合物またはその前記塩を脱保護し、式 I

【化 3 0】



の化合物またはその塩を形成することをさらに含む、上記発明 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

発明 7 . 前記脱保護が三フッ化ホウ素エテラートで処理し、次に水性水酸化アンモニウムで処理することを含む、上記発明 6 に記載の方法。

発明 8 . 前記方法が式 I の化合物をアジピン酸と反応させ、アジピン酸塩を形成することをさらに含む、上記発明 6 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

発明 9 . 式 I、I I、I I I、および I V がそれぞれ遊離塩基である、上記発明 6 ~ 8

のいずれかに記載の方法。

10. 以下をさらに含む、上記発明6～7のいずれかに記載の方法：

(a) メタノール中で式Iの化合物を加熱還流して混合物を形成し、

(b) (a)の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、

(c) (b)の後、40～50の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、

(d) (c)の後、濃縮した混合物にメタノールを加え、希釈した混合物を形成し、

(e) (d)の後、希釈した混合物を加熱還流して混合物を形成し、

(f) (e)の後、混合物にメチルイソブチルケトンを加え、

(g) (f)の後、40～50の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、

(h) (g)の後、濃縮した混合物にアジピン酸およびメタノールを加え、

(i) (h)の後、混合物を加熱還流し、および

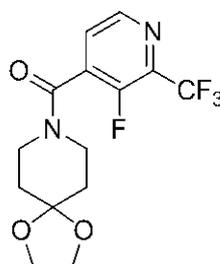
(j) (i)の後、40～50の内部温度で、蒸留によって溶媒の一部を除去し、濃縮した混合物を形成し、

(k) (j)の後、混合物にヘプタンを加え、および

(l) (k)の後、混合物を室温で攪拌し、式Iの化合物のアジピン酸塩を形成する。

発明11. 式IVの化合物またはその塩が、式V

【化31】



V

の化合物またはその塩を脱保護することを含む方法によって産生される、上記発明6～10のいずれかに記載の方法。

発明12. 前記脱保護が水性の酸と反応させることを含む、上記発明11に記載の方法

。

発明13. 前記酸が塩酸である、上記発明12に記載の方法。

発明14. 式I、II、III、IV、およびVの化合物のそれぞれが遊離塩基である、上記発明11～13のいずれかに記載の方法。

発明15. 前記式Vの化合物またはその塩が、カップリング剤の存在下で、式VI

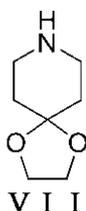
【化32】



VI

の化合物を、式VII

【化33】



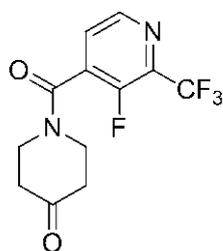
VII

の化合物と反応させることを含む方法によって産生される、上記発明 1 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

発明 1 6 . カップリング剤がベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム(BOP)である、上記発明 1 5 に記載の方法。

発明 1 7 . 式 I V

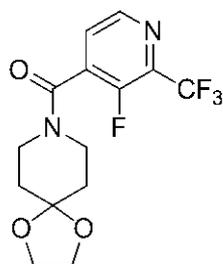
【化 3 4】



I V

の化合物またはその塩を作製する方法であって、式 V

【化 3 5】



V

の化合物またはその塩を脱保護し、式 I V の化合物またはその前記塩を形成することを含む方法。

発明 1 8 . 前記脱保護が水性の酸と反応させることを含む、上記発明 1 7 に記載の方法。

発明 1 9 . 前記酸が塩酸である、上記発明 1 8 に記載の方法。

発明 2 0 . 式 I V および V の化合物のそれぞれが遊離塩基である、上記発明 1 7 ~ 1 9 のいずれかに記載の方法。

発明 2 1 . カップリング剤の存在下で、式 V I

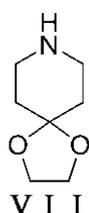
【化 3 6】



V I

の化合物またはその塩を式 V I I

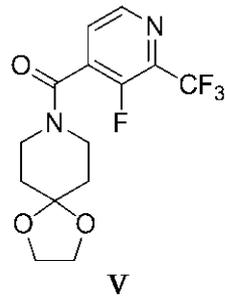
【化 3 7】



V I I

の化合物またはその塩と反応させ、式 V

【化 3 8】

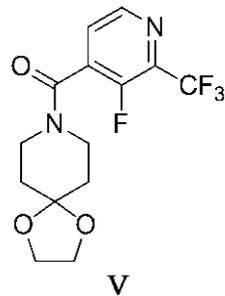


の化合物またはその前記塩を形成することを含む、式 V の化合物またはその塩を作製する方法。

発明 2 2 . カップリング剤がベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム(BOP)である、上記発明 2 1 に記載の方法。

発明 2 3 . 式 V

【化 3 9】



の化合物またはその塩。

それでも、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正がなされてもよいことを理解されたい。したがって、その他の実施形態は、以降の請求項の範囲の内にある。

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 K	31/519	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
		A 6 1 P	35/00	

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ジアチェン・チョウ

アメリカ合衆国 1 9 7 0 2 デラウェア州ニューアーク、ベイ・ブールバード 4 6 番

(72)発明者 リウ・ピンリ

アメリカ合衆国 1 9 7 0 2 デラウェア州ニューアーク、パイロット・コート 2 0 5 番

(72)発明者 カオ・ガンフェン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 1 デラウェア州ニューアーク、クリア・クリーク・ドライブ 1 1 9 番

(72)発明者 ウー・ヨンジョン

アメリカ合衆国 1 9 3 1 7 ペンシルベニア州チャッツ・フォード、ロバート・コート 2 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 BB04 BB07 CC08 CC17 EE01 EE03 FF01 FF10

GG01 HH04

4C063 AA01 BB04 CC12 DD10 EE05

4C086 AA02 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20

4H049 VN01 VP01 VQ19 VR24 VS19 VW02