

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6397010号
(P6397010)

(45) 発行日 平成30年9月26日 (2018. 9. 26)

(24) 登録日 平成30年9月7日 (2018. 9. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 307/81 (2006. 01)

C O 7 D 307/81

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

C S P

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 21 (全 380 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-524383 (P2016-524383)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月3日 (2014. 7. 3)
 (65) 公表番号 特表2016-523932 (P2016-523932A)
 (43) 公表日 平成28年8月12日 (2016. 8. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/045479
 (87) 国際公開番号 W02015/003166
 (87) 国際公開日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)
 審査請求日 平成29年6月27日 (2017. 6. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/904, 843
 (32) 優先日 平成25年11月15日 (2013. 11. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/842, 856
 (32) 優先日 平成25年7月3日 (2013. 7. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 313015775
 カリオファーム セラピューティクス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459 ニュートン, ウェルズ アベニュー 85
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 バログル, エルカン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02180 ストーナム, ベンジャミン テラス 8

最終頁に続く

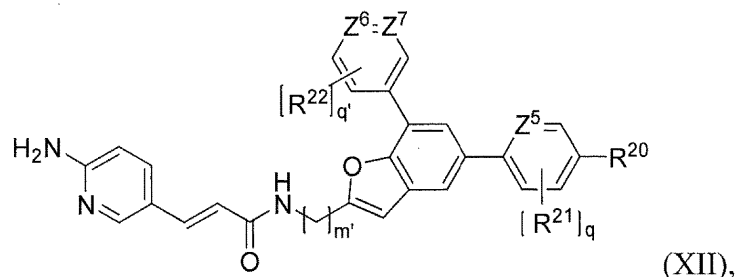
(54) 【発明の名称】 置換されたベンゾフラニル及びベンゾオキサゾリル化合物並びにその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 X I I :

【化 1】



10

(式中、

 m' は、1 又は 2 であり； Z^5 は、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ であり；

R^{20} は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $-O-(C_0 - C_4)$ アルキレン) カルボシクリル、 $-O-(C_0 - C_4)$ アルキレン) ヘテロシクリル、 $-C(H)(OH)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(OH)-$ ヘテロシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)(C_1 -$

20

C_4) アルキル、 $-C(S)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_0-C_4)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(S)(C_0-C_4)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、又は $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$ であり、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立に、水素、任意に置換される C_1-C_4 アルキル、任意に置換されるカルボシクリル、又は任意に置換されるヘテロシクリルであるか；或いは R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と一緒にあって、任意に置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^{13} は、水素又は任意に置換される (C_1-C_4) アルキルであり；

各 R^{21} は、存在する場合、独立にハロであり；

q は、0、1、2、3、又は4であり；

Z^6 と Z^7 のそれぞれは、独立に、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ であり、ここで、 Z^6 と Z^7 のうち1つ以下が窒素であり；

各 R^{22} は、存在する場合、独立に、ハロ、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ、又はハロ (C_1-C_3) アルコキシであり；且つ

q' は、0、1、2、又は3である）

により表される化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

q が、0、1、又は2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{21} が、各出現に関して、存在する場合、フルオロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^{20} が、 $-C(O)(C_0-C_4)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 又は $-C(S)(C_0-C_4)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1又は2つのヘテロ原子を有する任意に置換される (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する) である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^{11} と R^{12} が共通に結合する窒素原子と一緒に R^{11} と R^{12} により形成される前記ヘテロシクリルが、ハロ、ヒドロキシル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルキル、及び (C_1-C_3) アルコキシから独立に選択される1、2、3、又は4つの置換基により任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Z^5 が $-C(H)-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Z^5 が $-N-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^{11} と R^{12} が共通に結合する窒素原子と一緒に R^{11} と R^{12} により形成される前記ヘテロシクリルが、ハロ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ、及びハロ (C_1-C_3) アルコキシから独立に選択される1又は2つの置換基により任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

構造式XI：

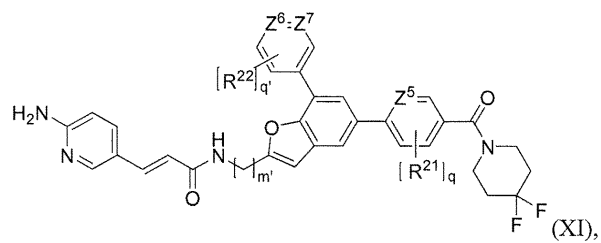
10

20

30

40

【化 2】



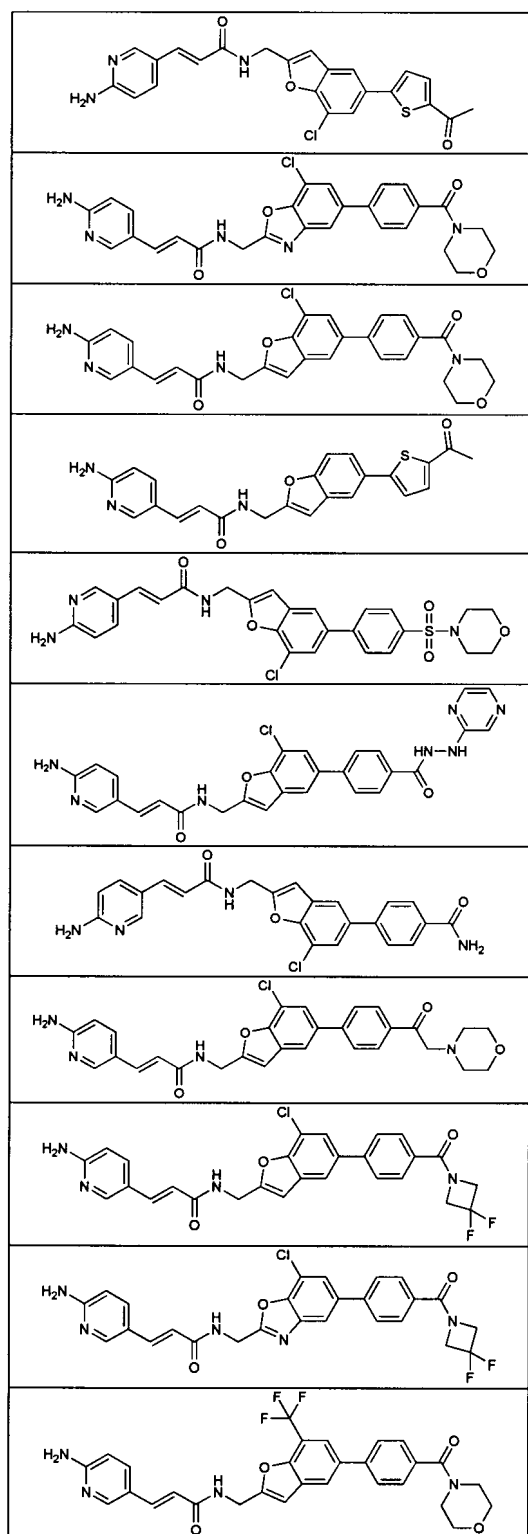
により表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 10】

以下：

【化 A - 1】



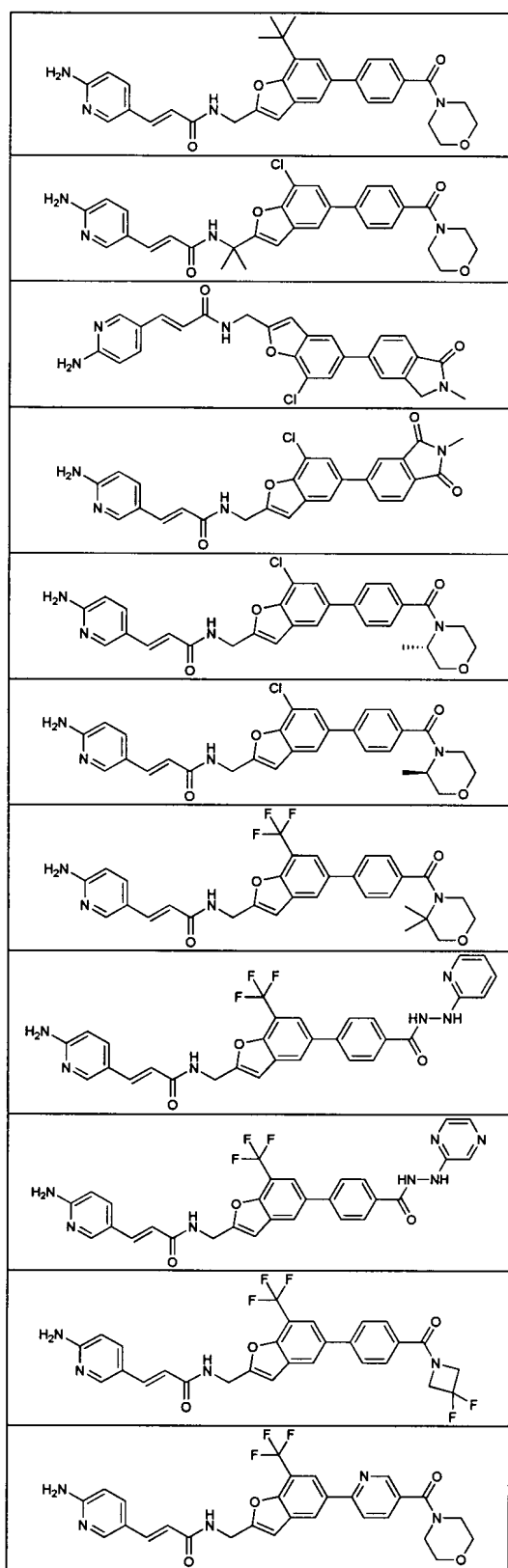
10

20

30

40

【化 A - 2】



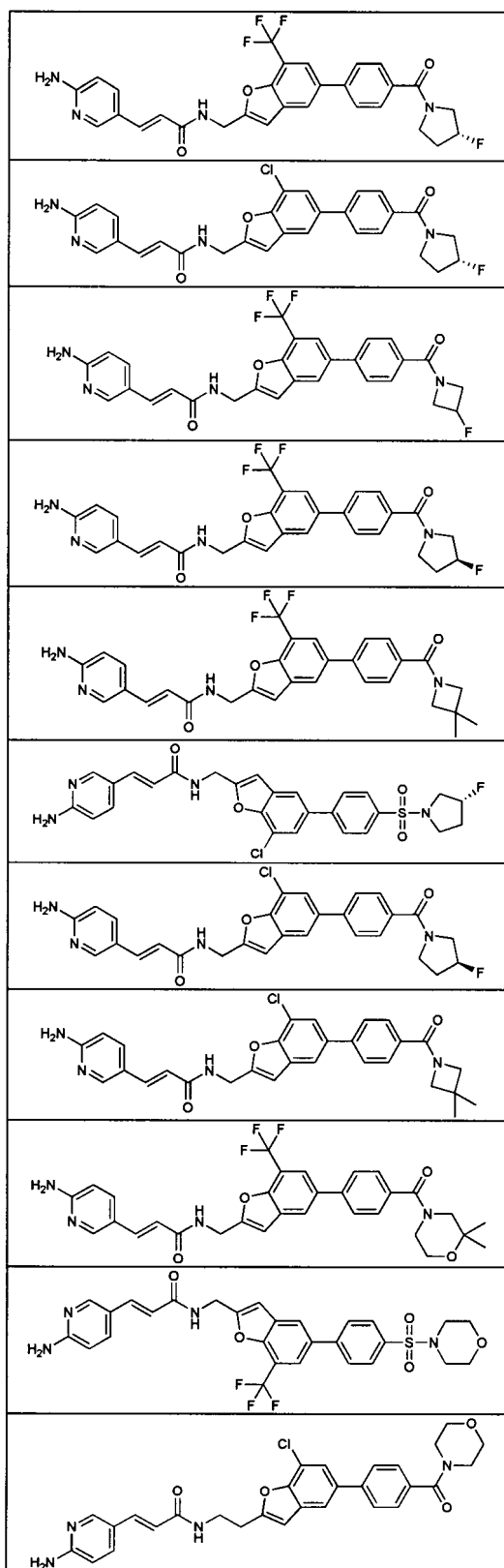
10

20

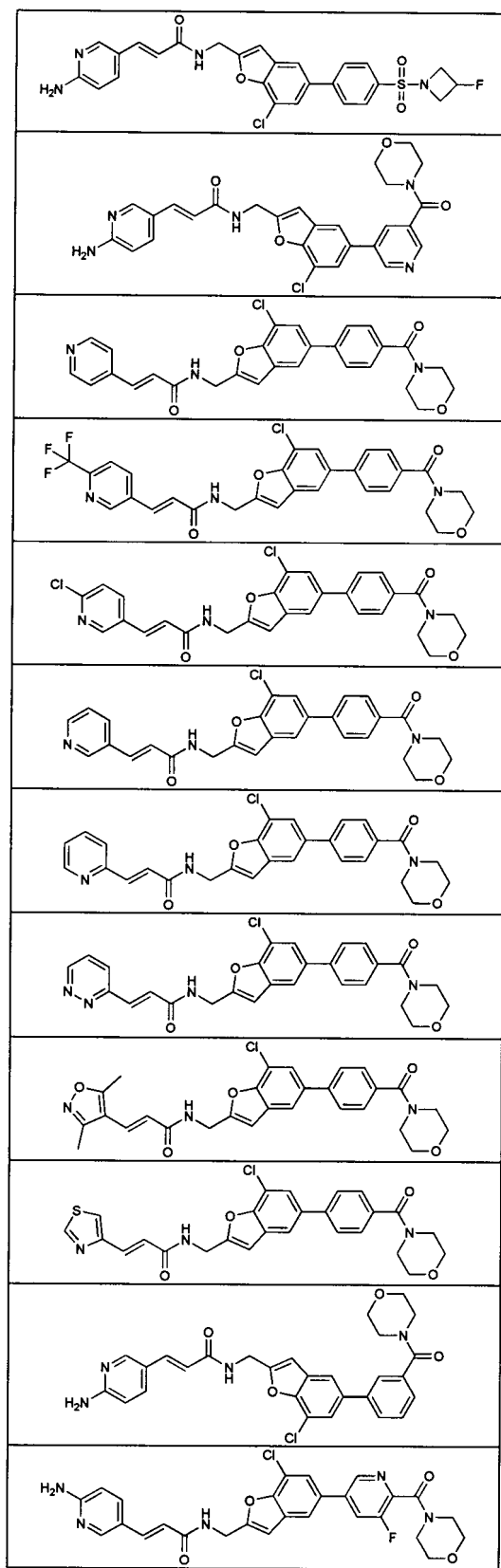
30

40

【化 A - 3】



【化 A - 4】



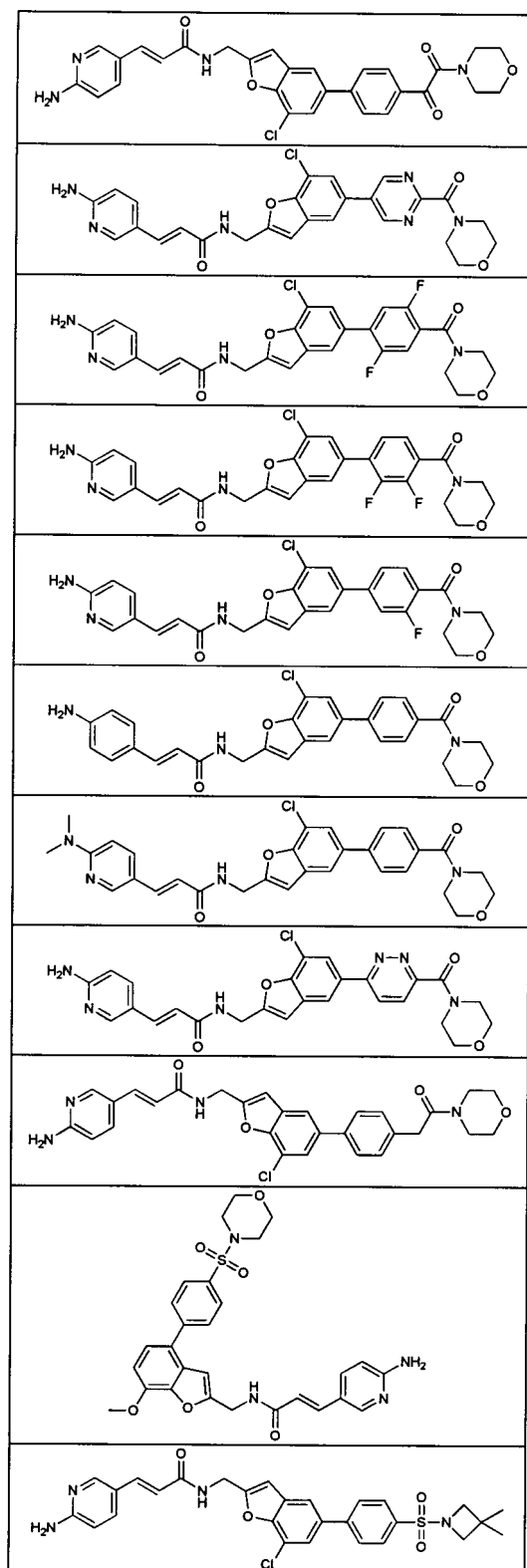
10

20

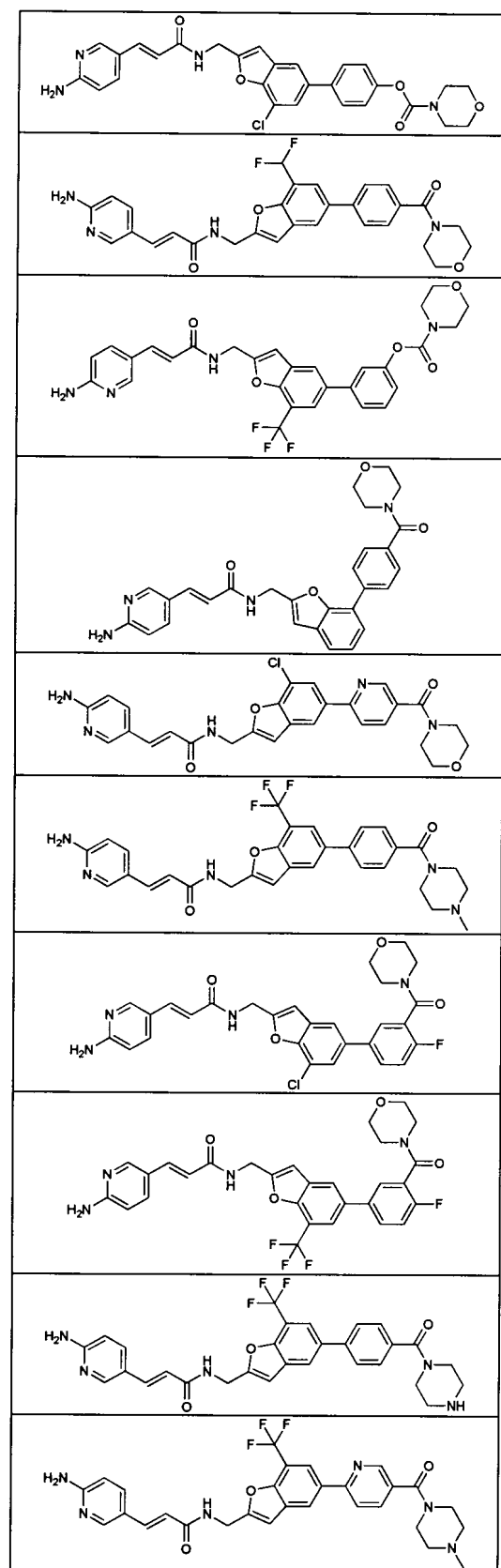
30

40

【化 A - 5】



【化 A - 6】



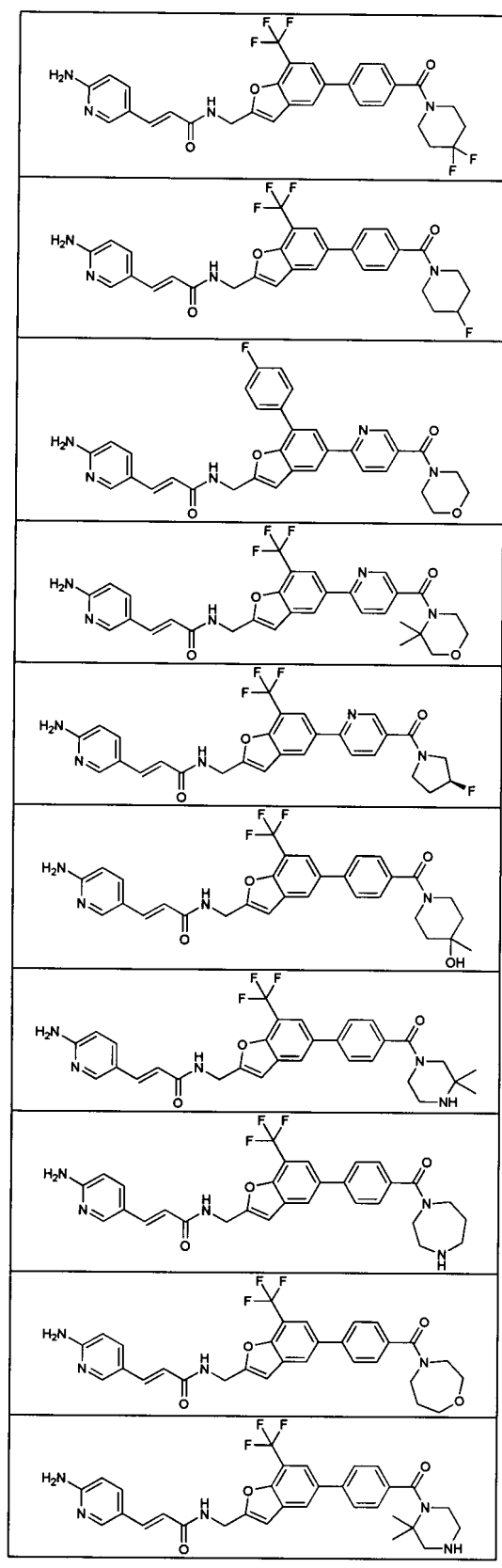
10

20

30

40

【化 A - 7】



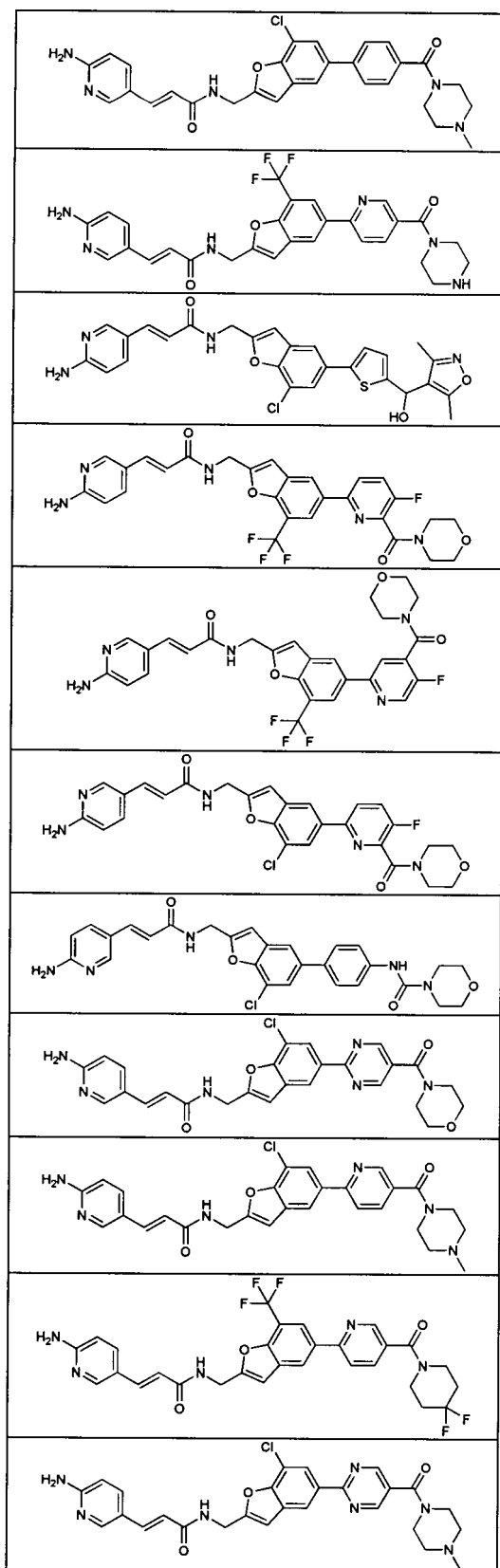
10

20

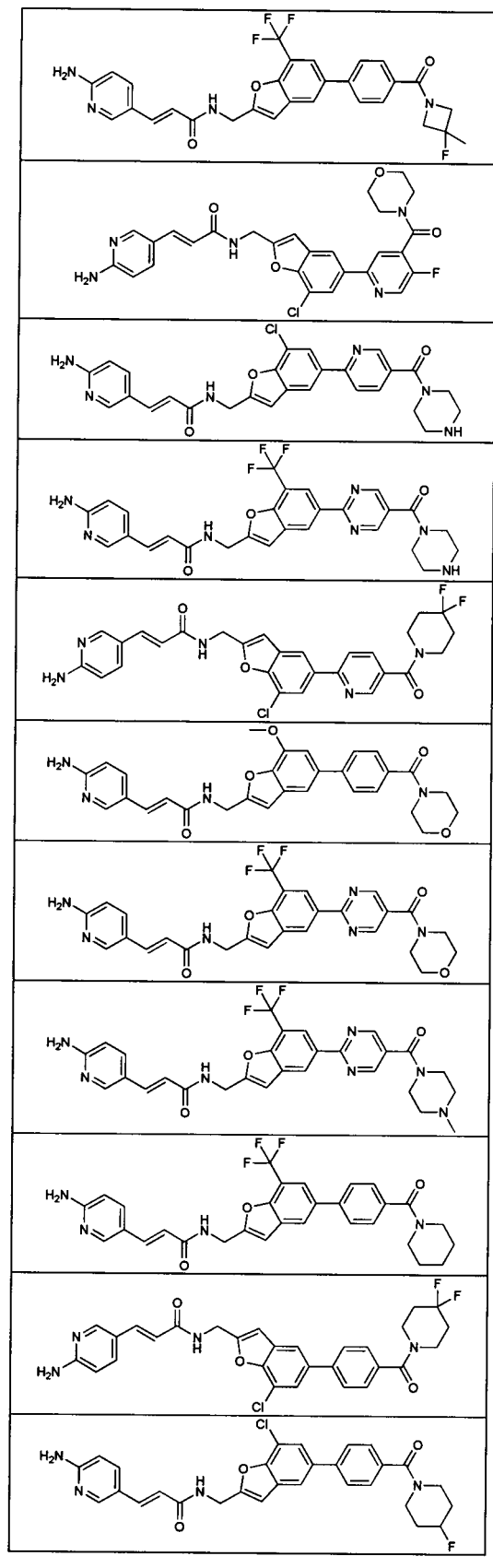
30

40

【化 A - 8】



【化 A - 9】



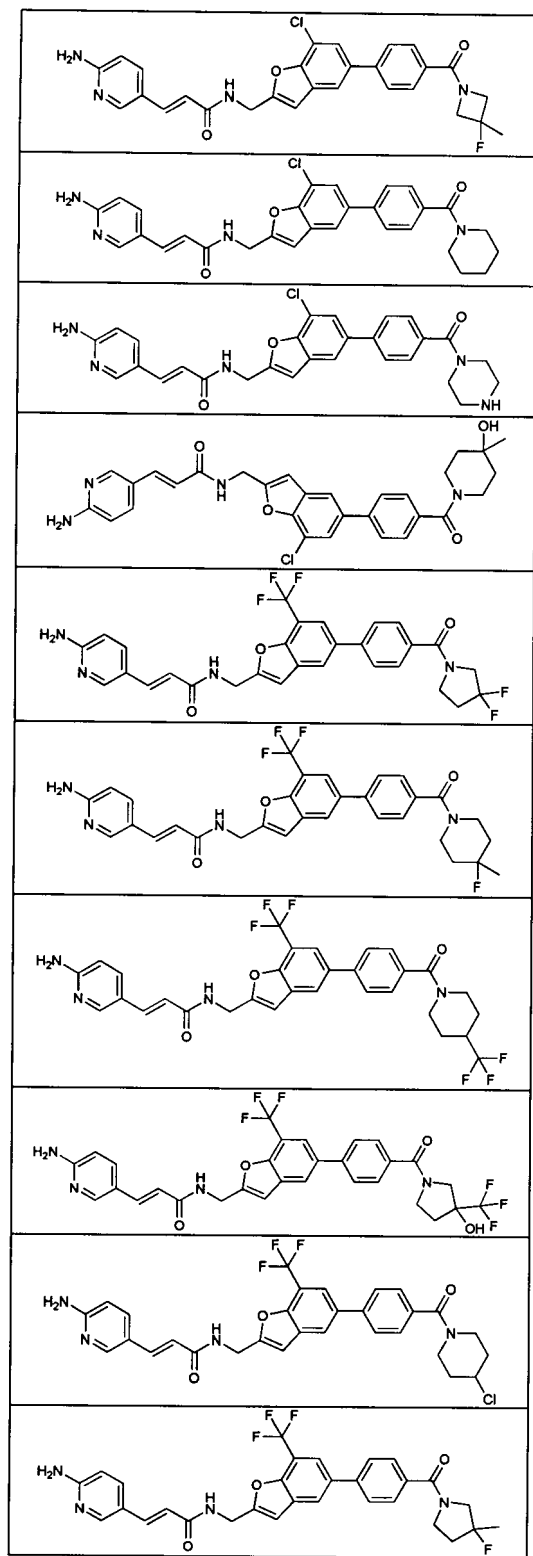
10

20

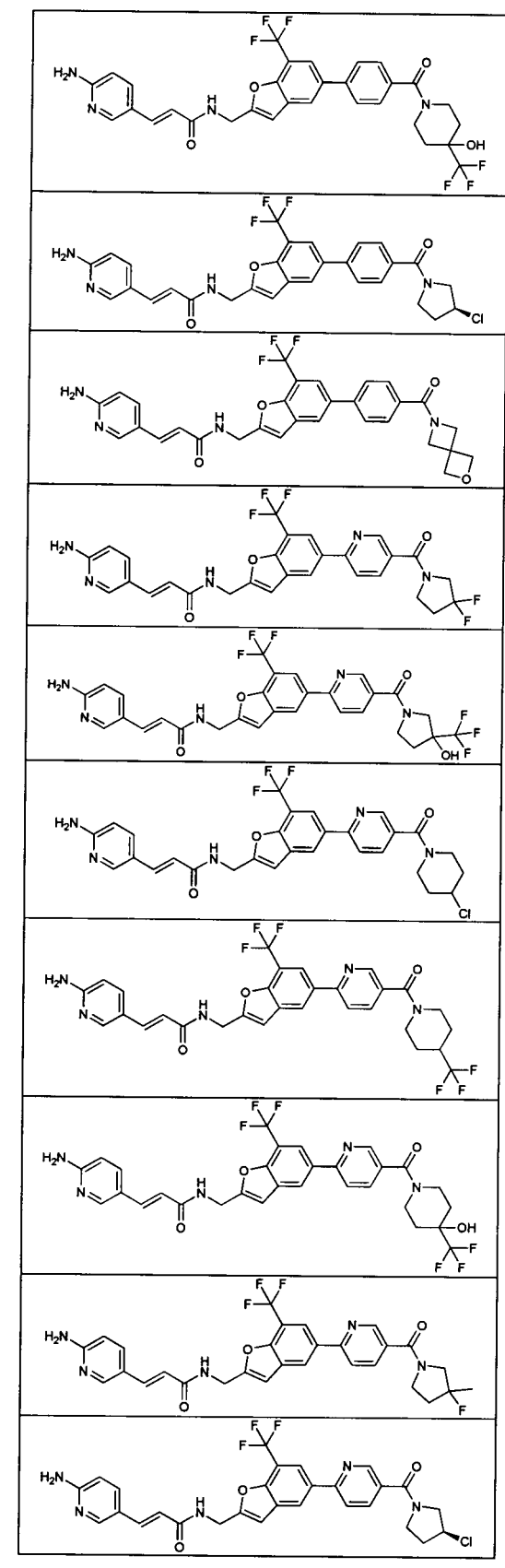
30

40

【化 A - 1 0】



【化 A - 1 1】



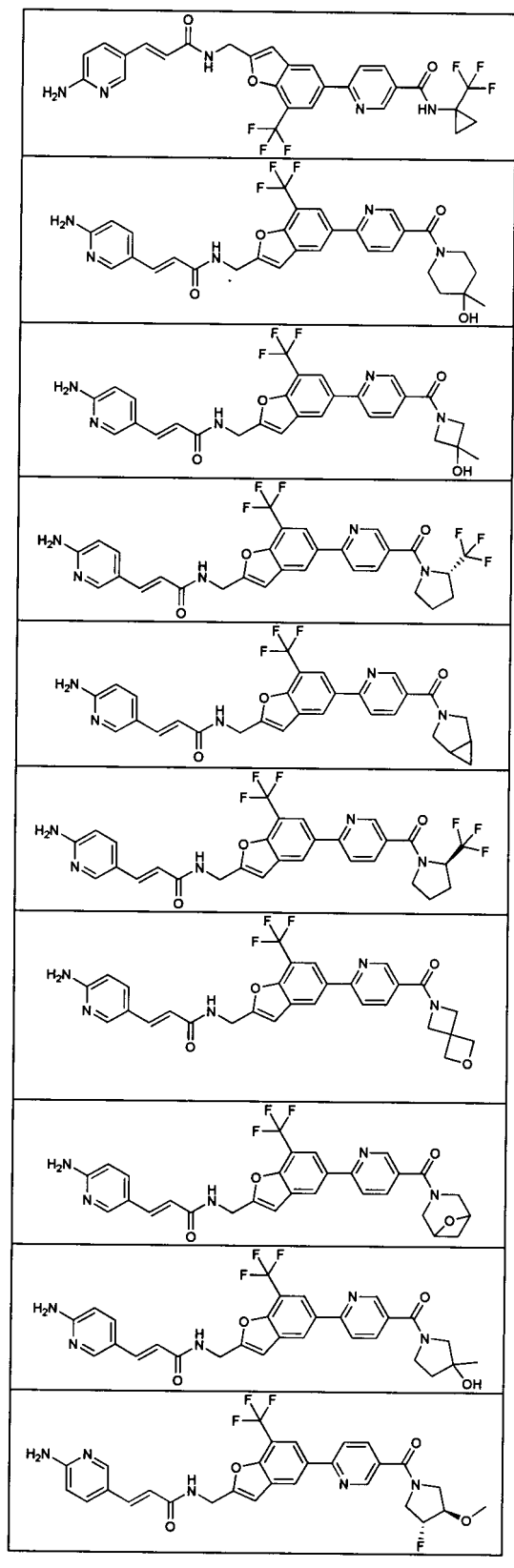
10

20

30

40

【化 A - 1 2】



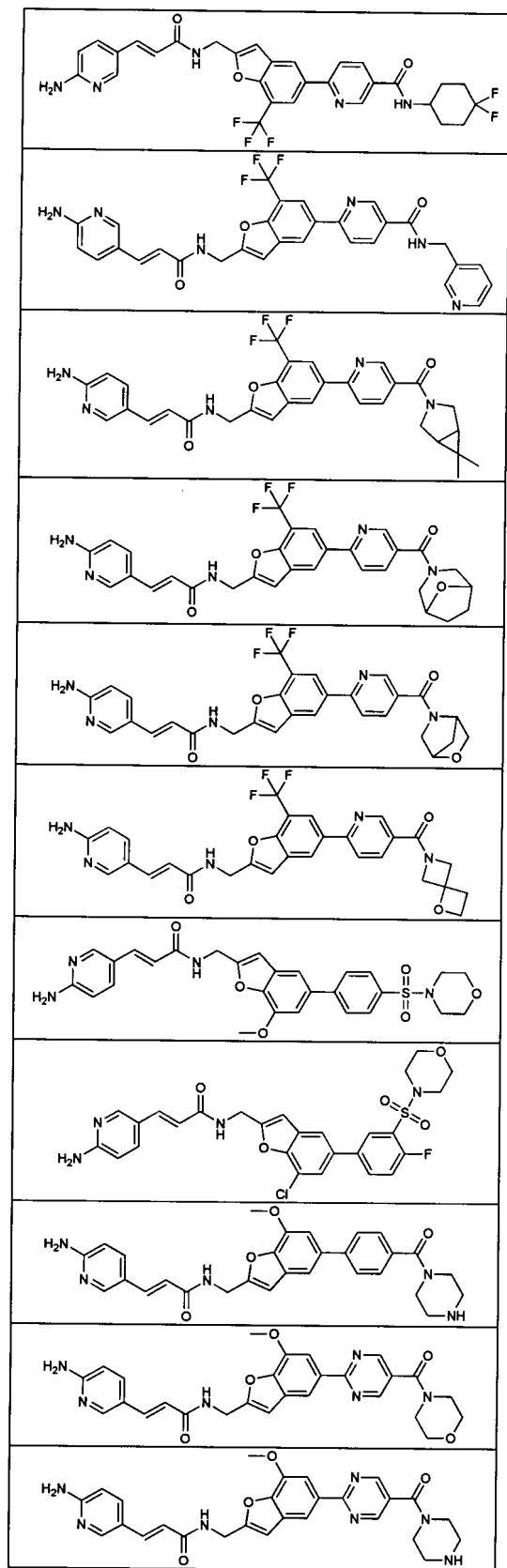
10

20

30

40

【化 A - 1 3】



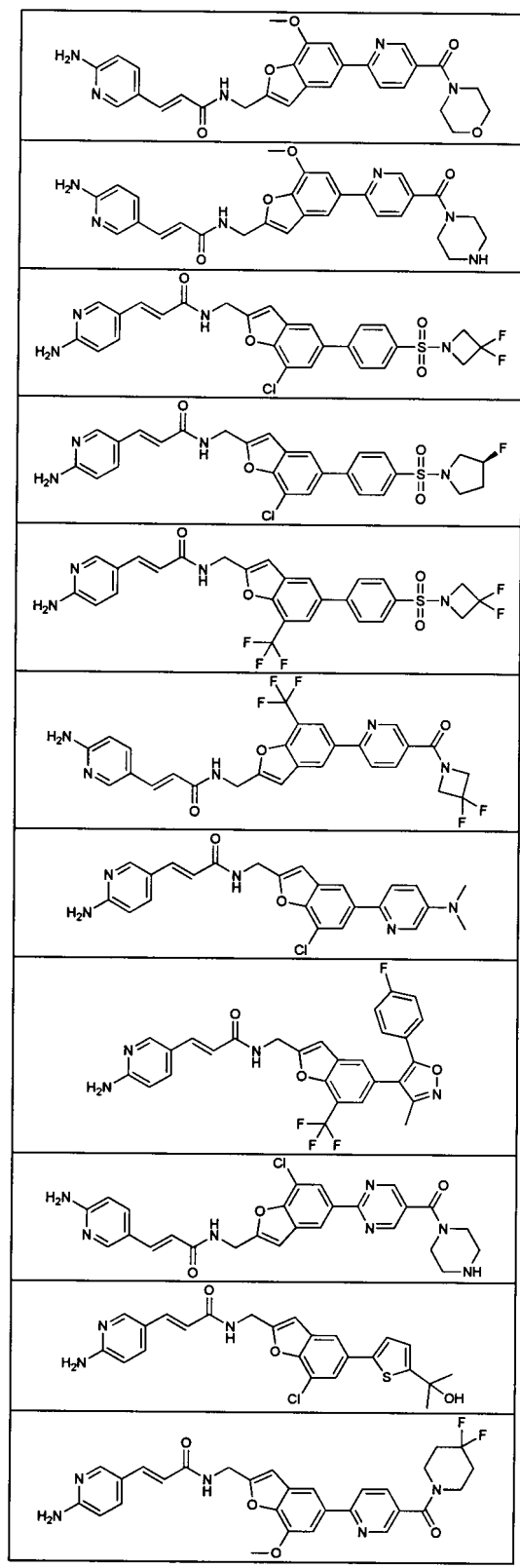
10

20

30

40

【化 A - 1 4】



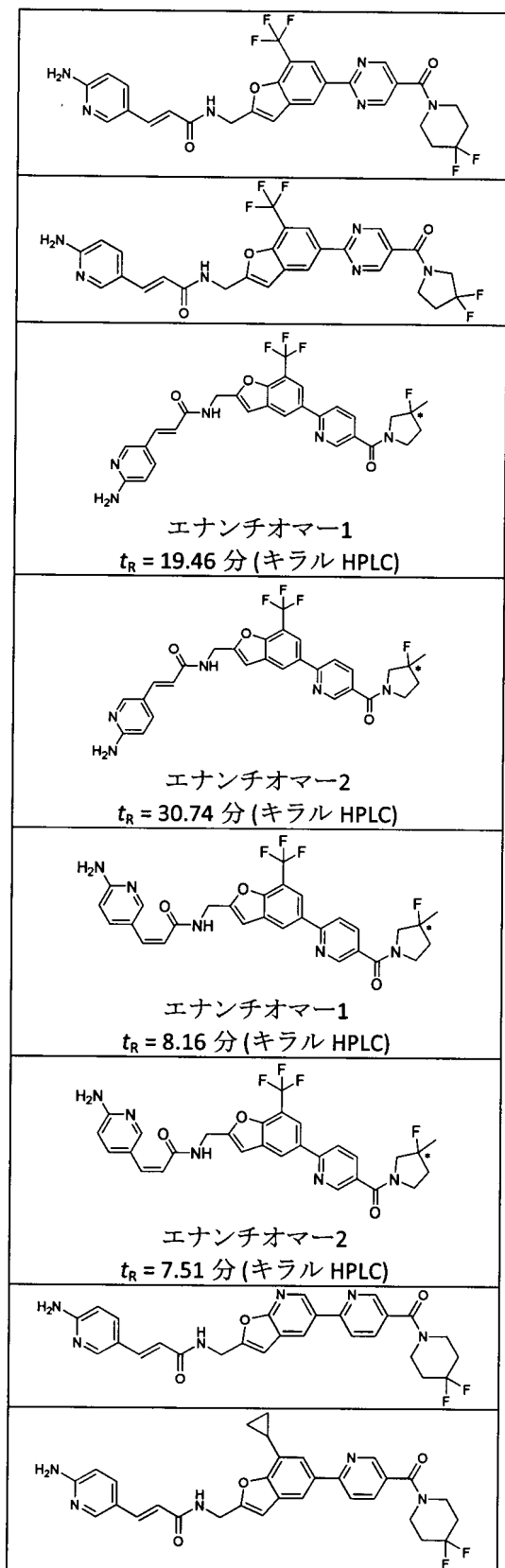
10

20

30

40

【化 A - 1 5】



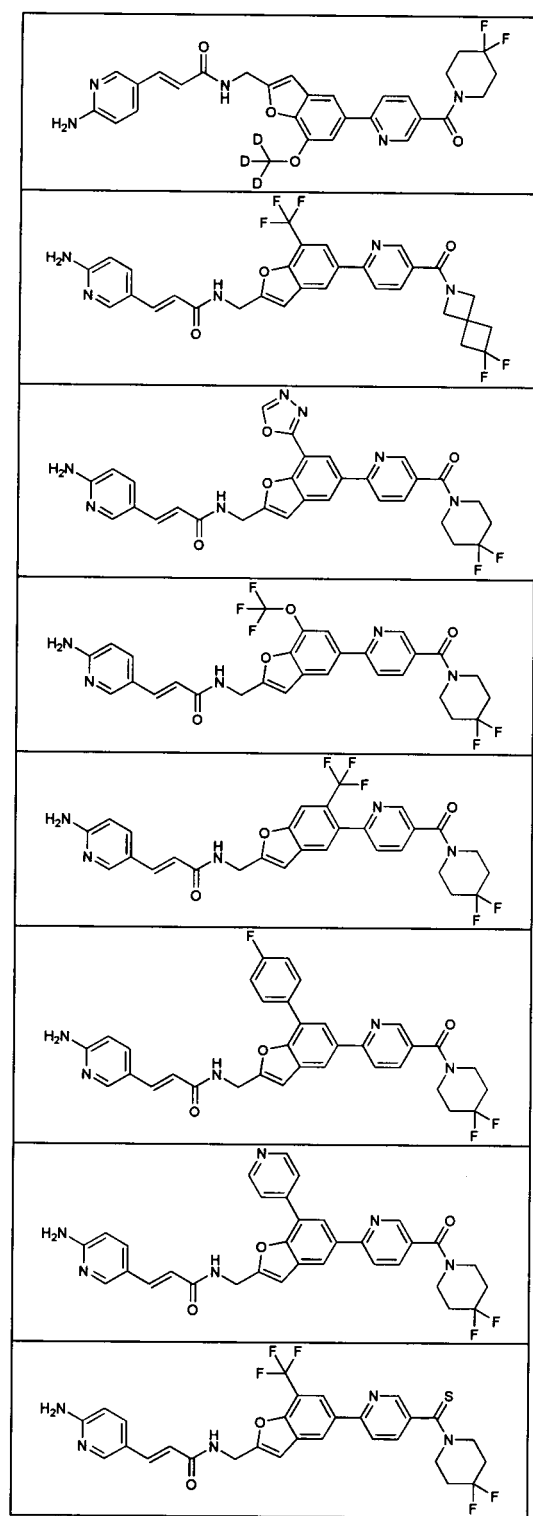
10

20

30

40

【化 A - 1 6】



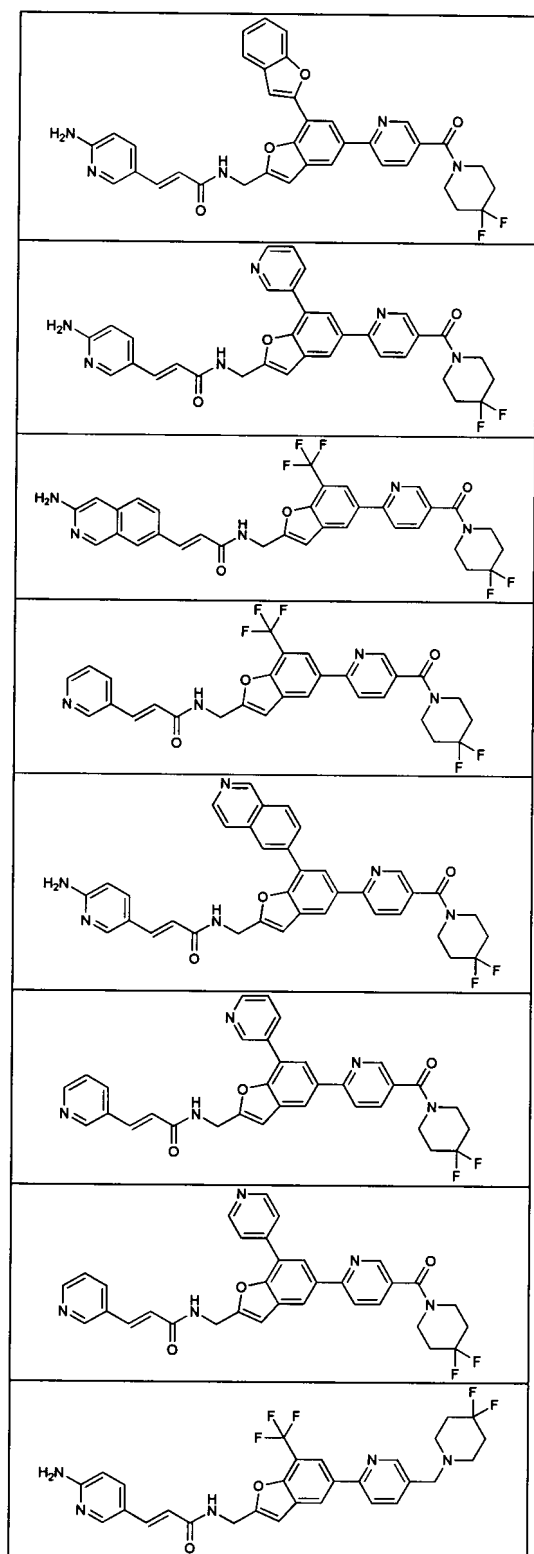
10

20

30

40

【化 A - 1 7】



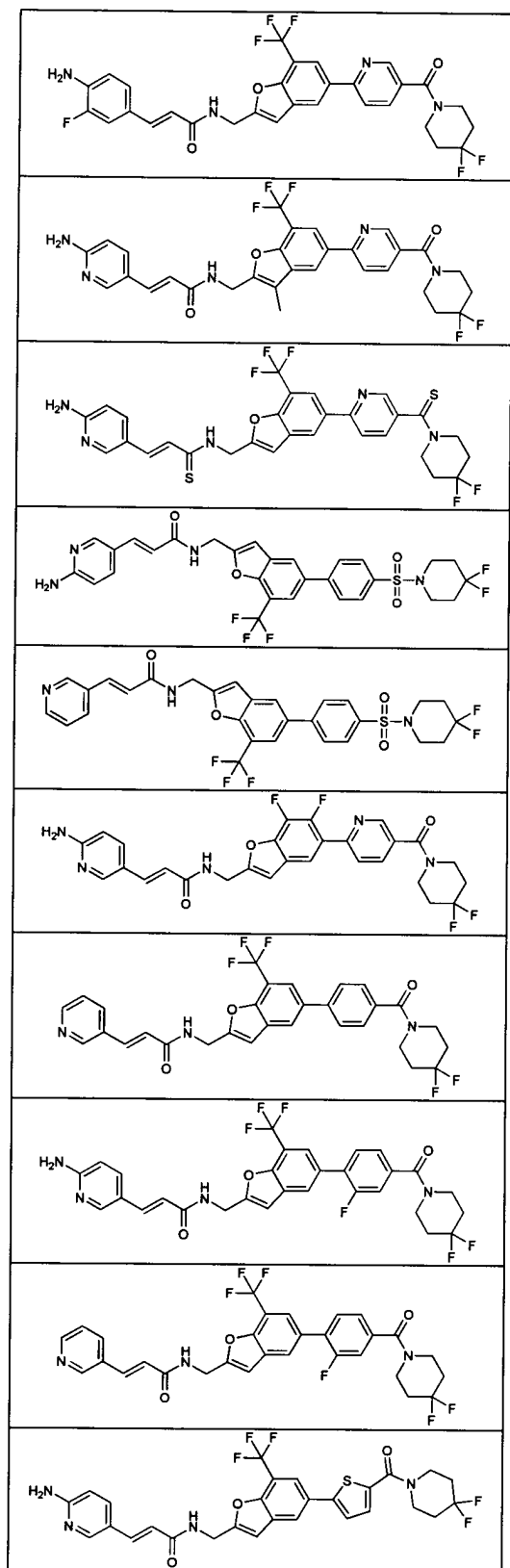
10

20

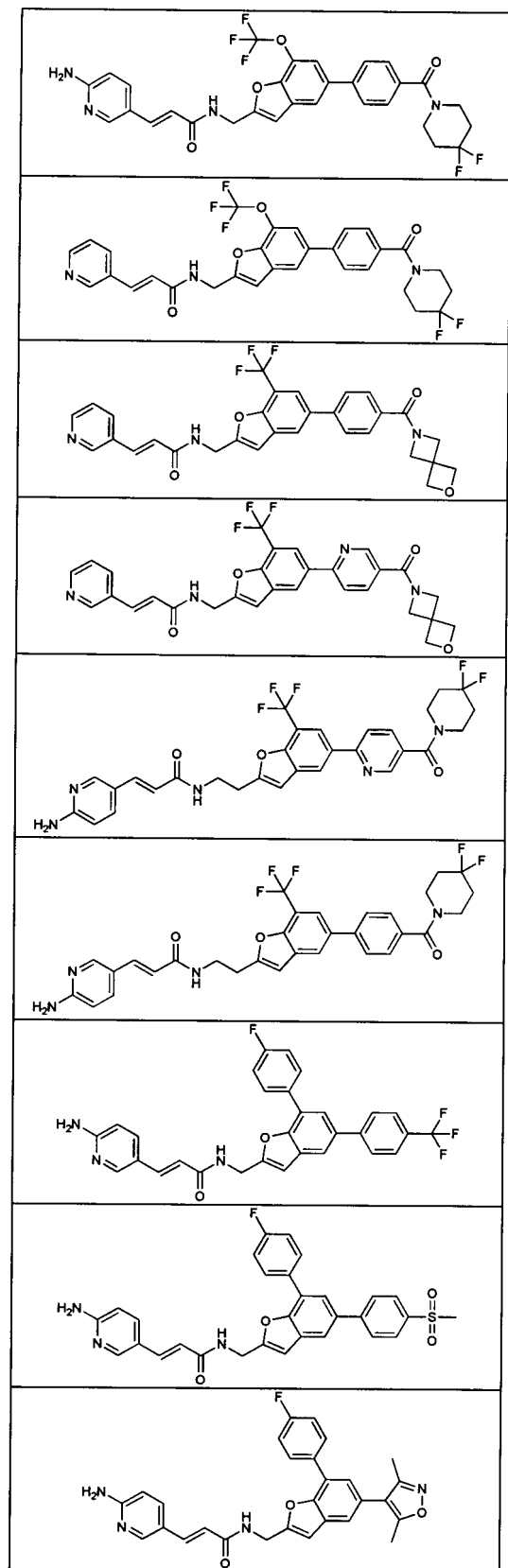
30

40

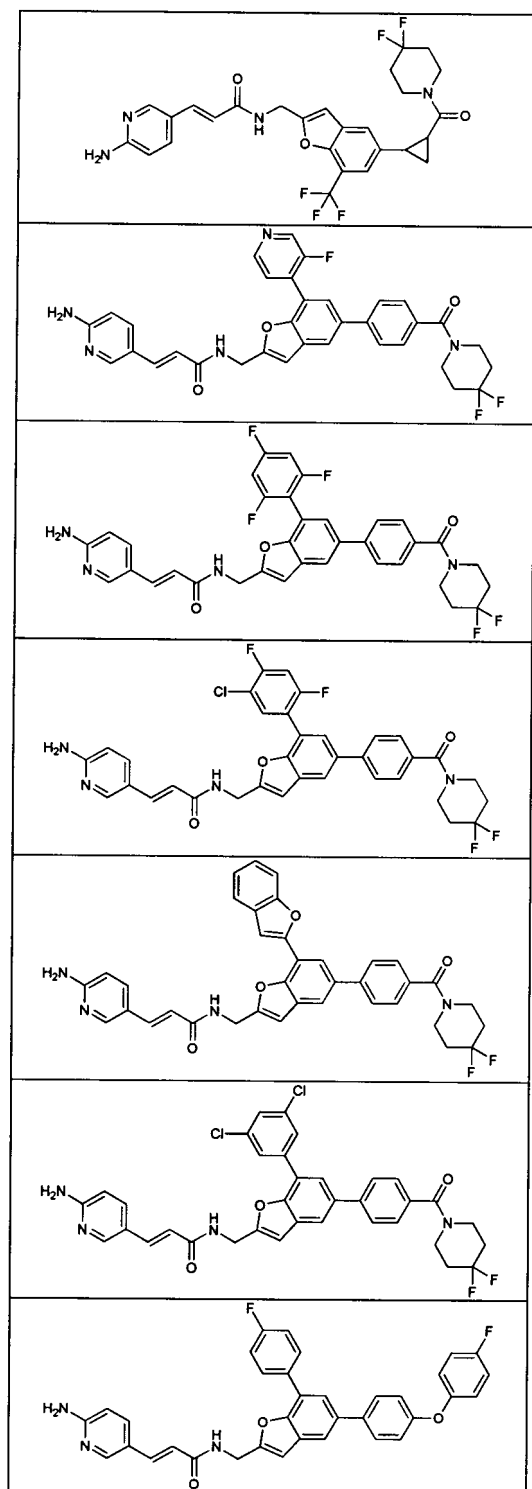
【化 A - 1 8】



【化 A - 1 9】



【化 A - 2 0】



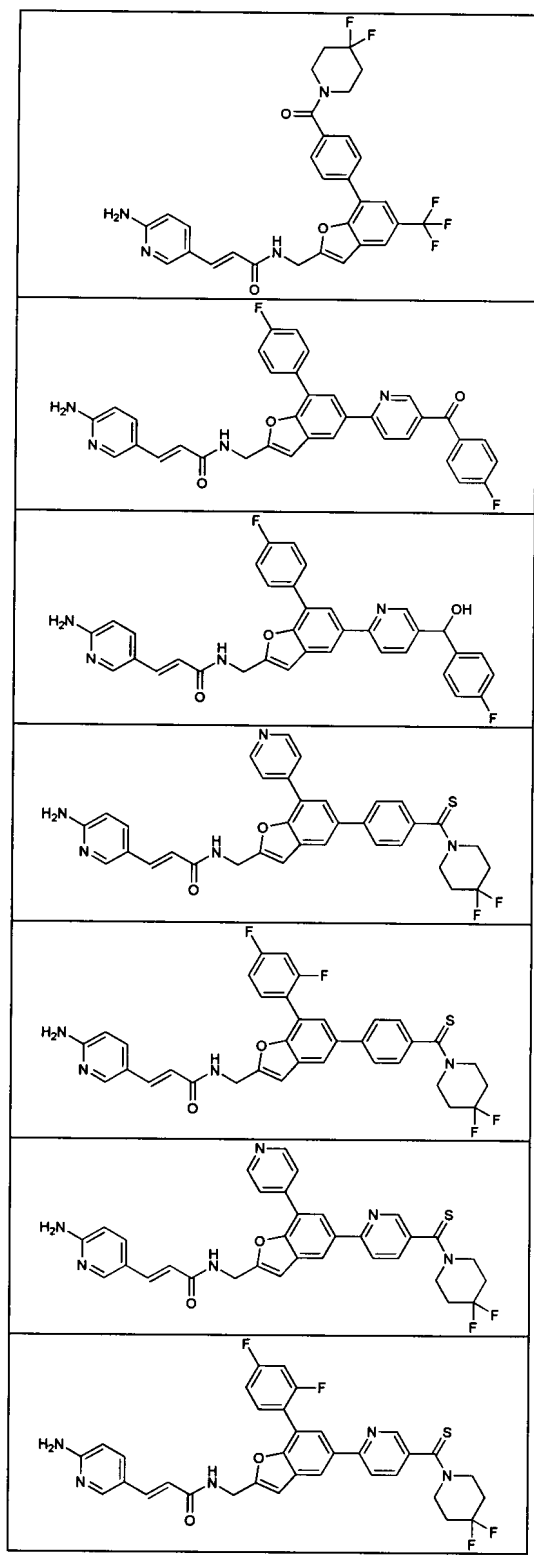
10

20

30

40

【化 A - 2 1】



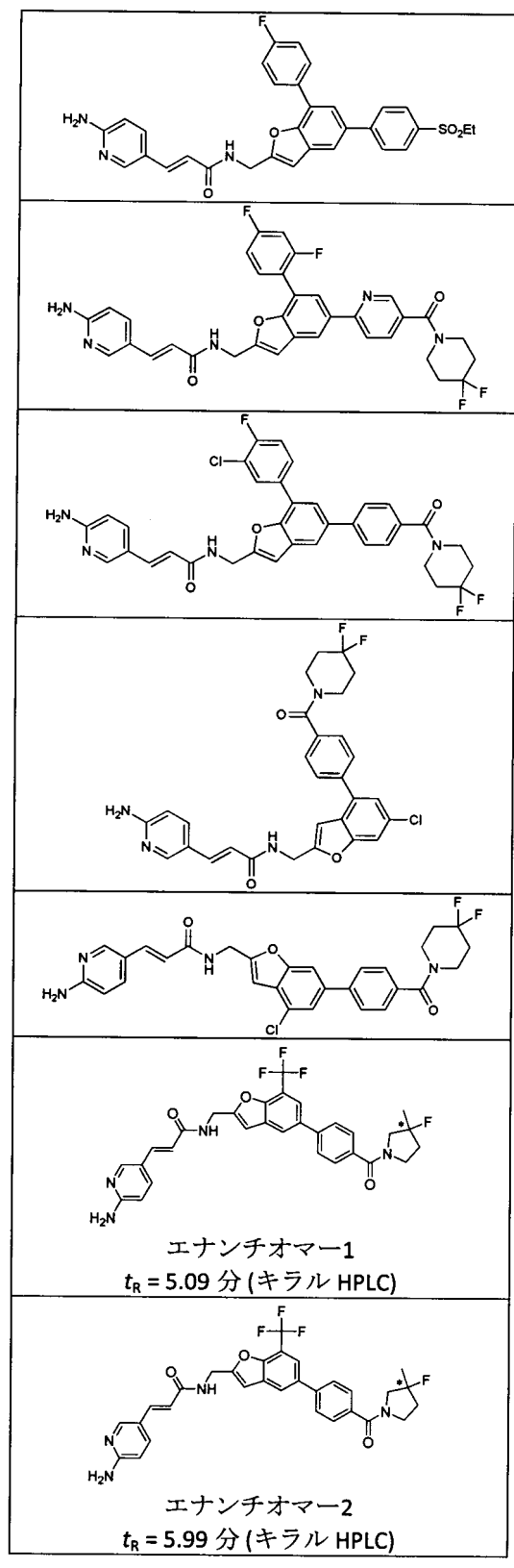
10

20

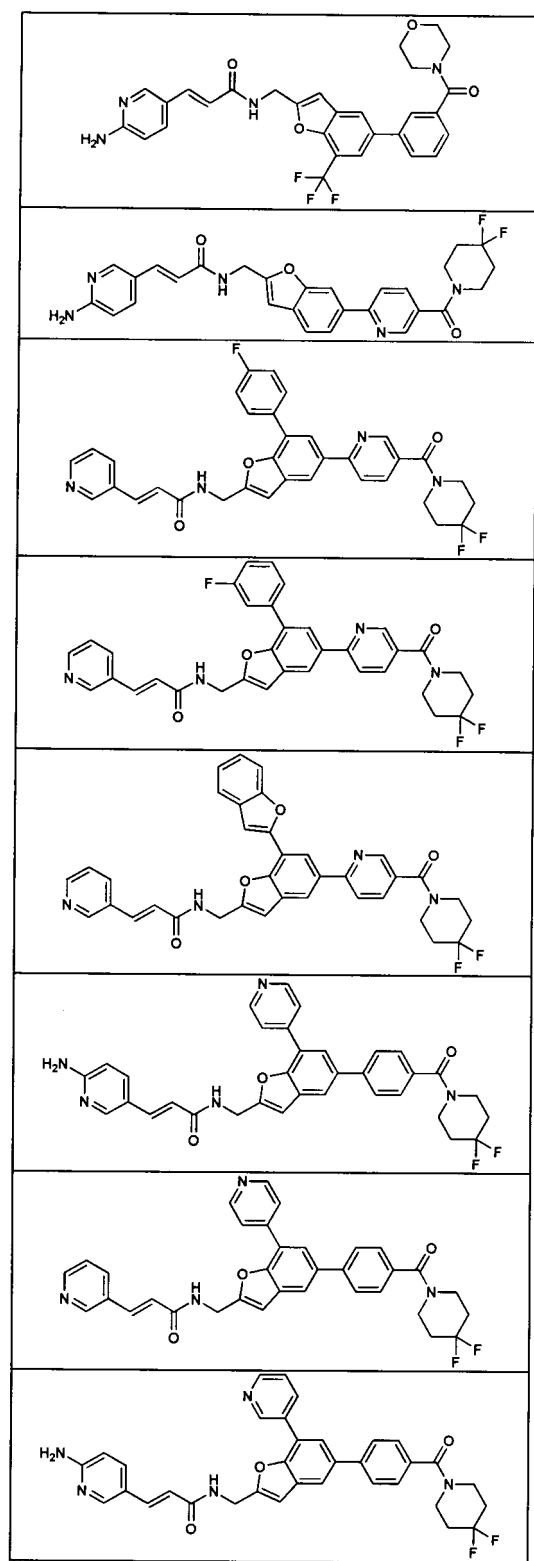
30

40

【化 A - 2 2】



【化 A - 2 3】



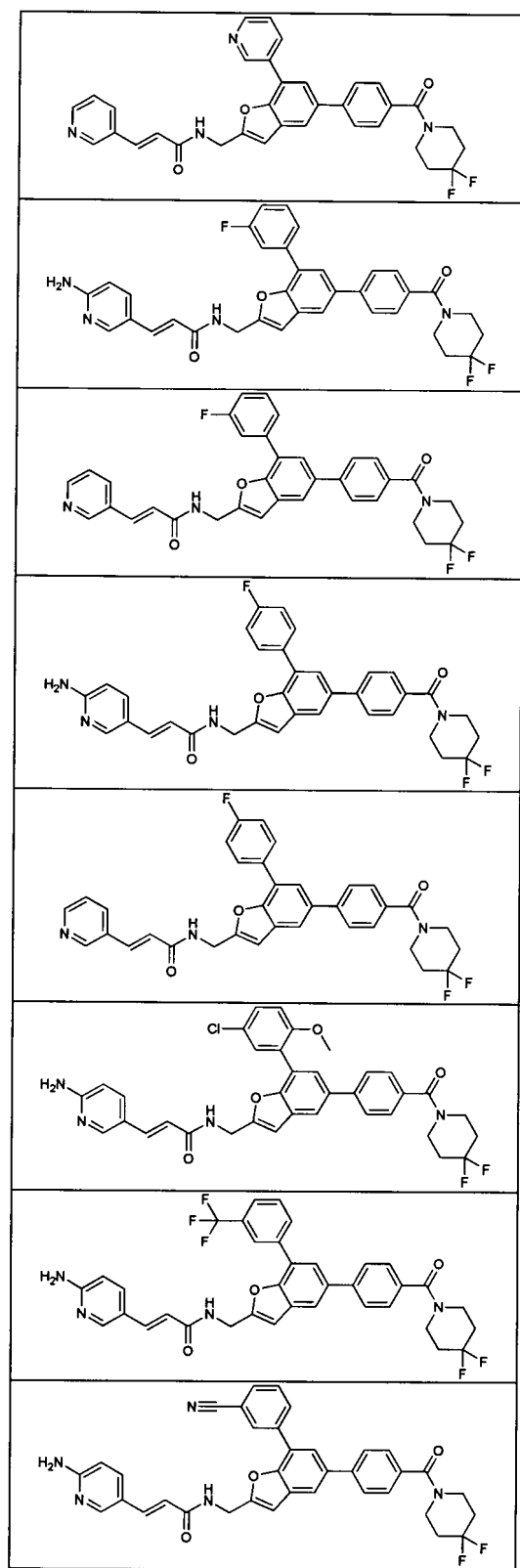
10

20

30

40

【化 A - 2 4】



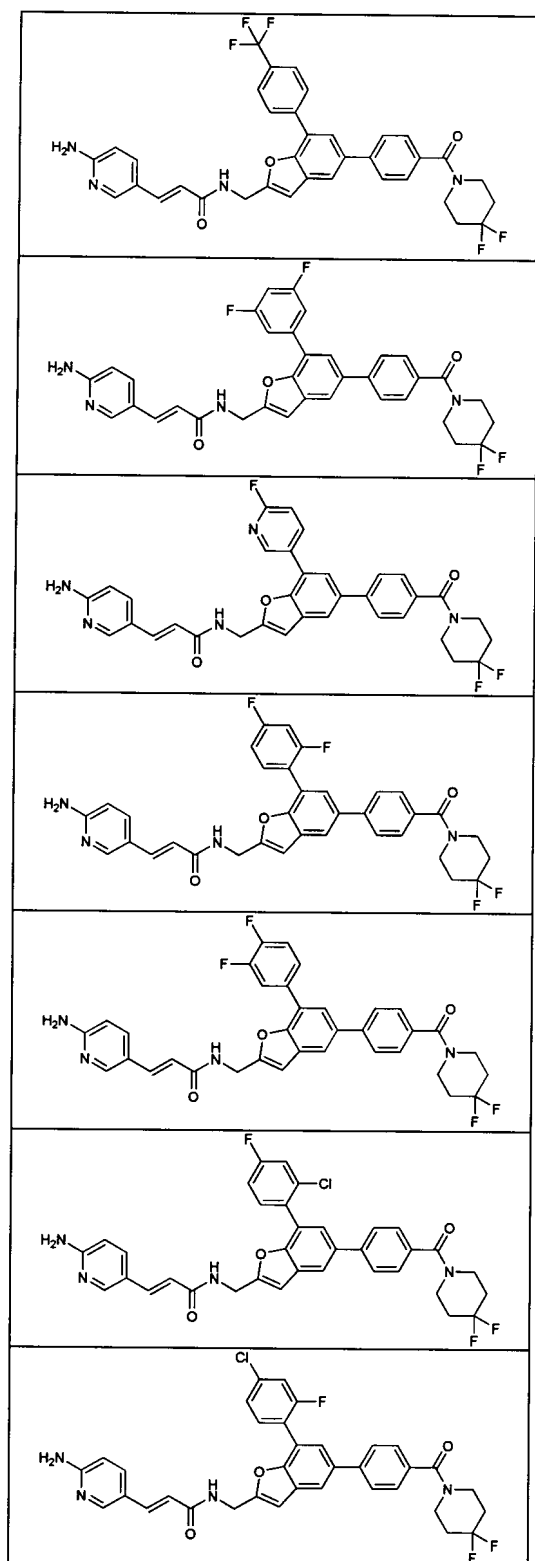
10

20

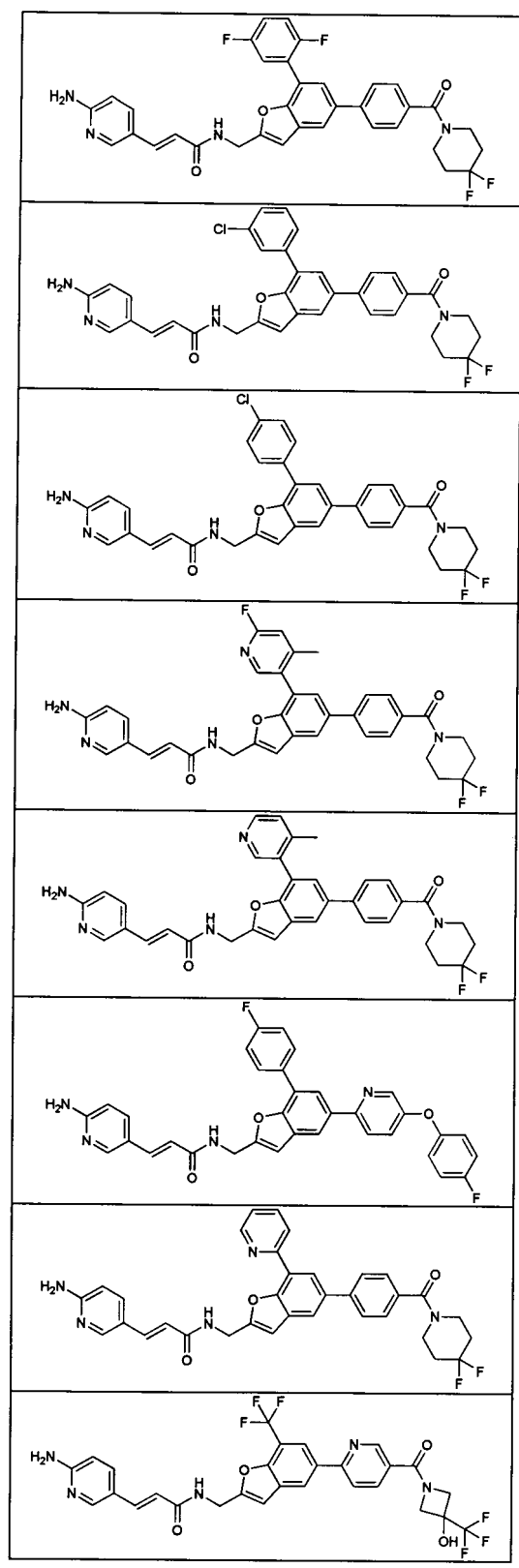
30

40

【化 A - 2 5】



【化 A - 2 6】



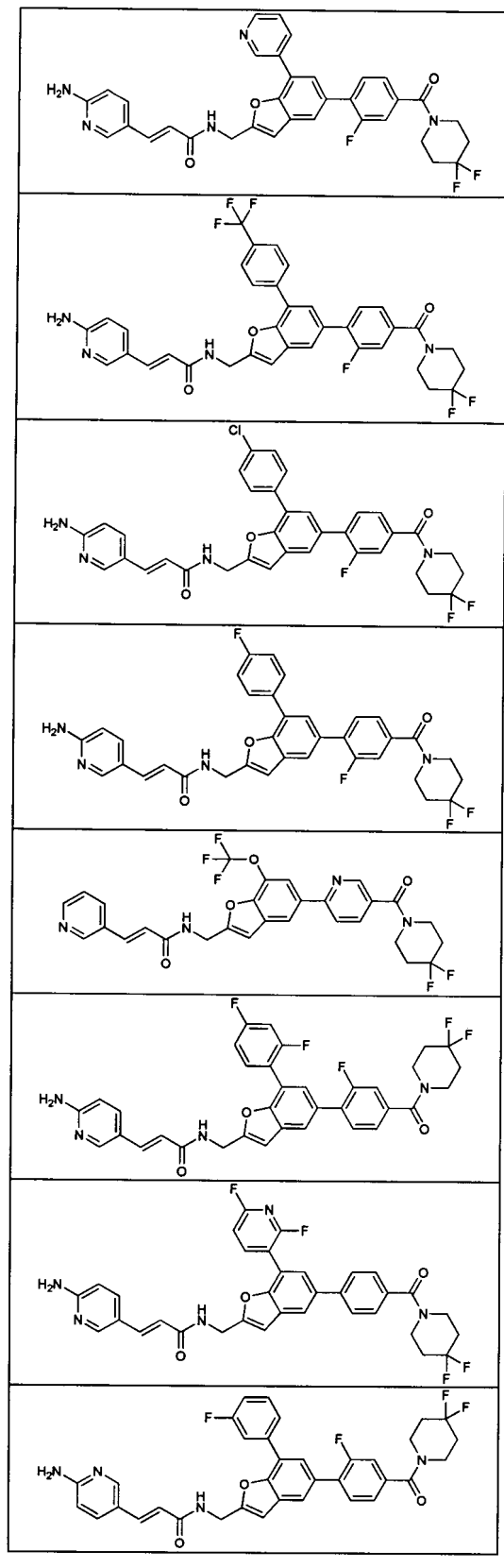
10

20

30

40

【化 A - 2 7】



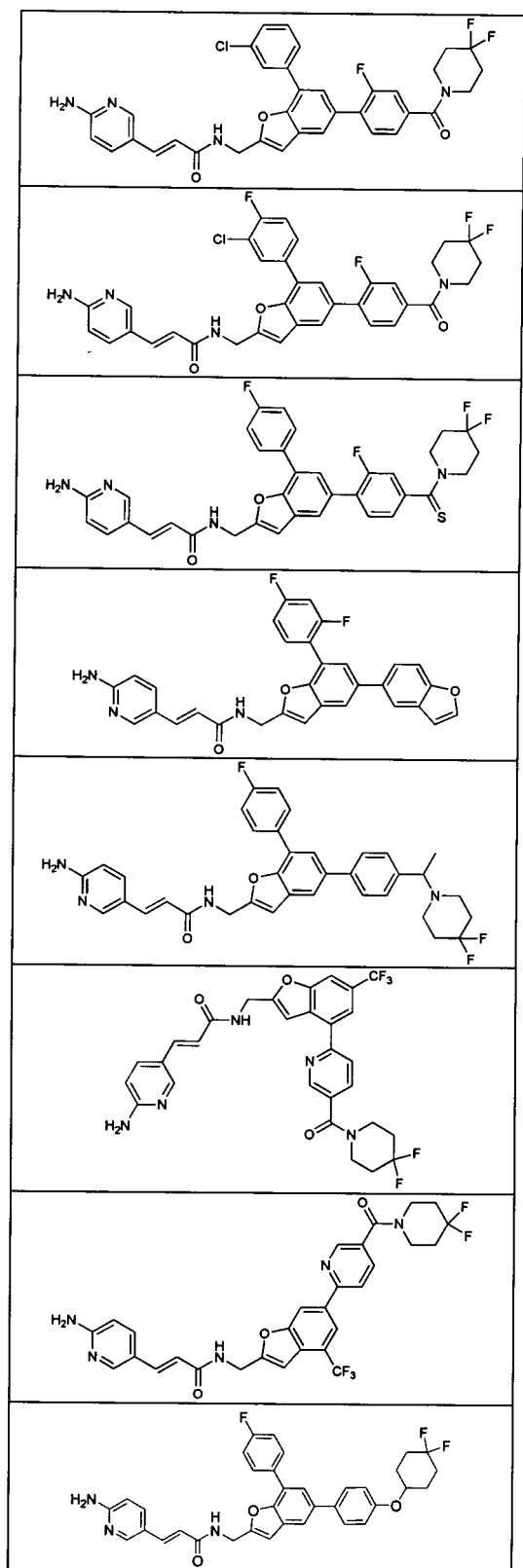
10

20

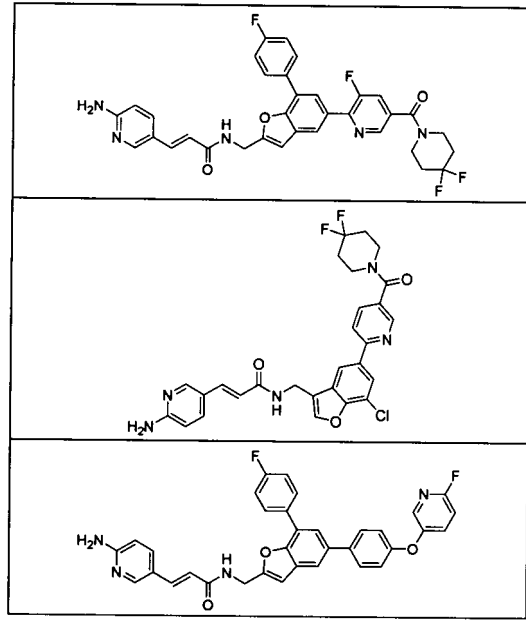
30

40

【化 A - 2 8】



【化 A - 2 9】



10

20

から選択される化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩；及び
薬学的に許容できる担体
 を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物を含む、癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記癌がリンパ腫である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 4】

前記癌が子宮頸癌である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記癌がマン托細胞リンパ腫である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の化合物を含む、PAK 媒介性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記 PAK 媒介性疾患が、PAK 1、PAK 2、若しくは PAK 3、又は前記の組み合わせにより媒介される疾患である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記 PAK 媒介性疾患が、PAK 4、PAK 5、若しくは PAK 6、又は前記の組み合わせにより媒介される疾患である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

40

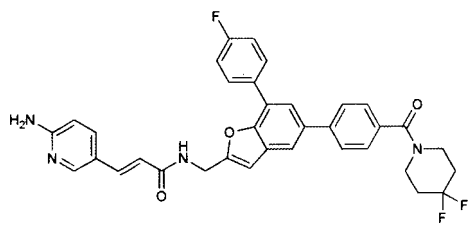
【請求項 1 9】

前記 PAK 媒介性疾患が、癌、神経変性疾患、又は免疫系疾患である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

以下の構造式：

【化 3】



により表される化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 21】

10

癌が、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、T細胞白血病、B細胞白血病、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、赤白血病、組織球性リンパ腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、卵巣癌、骨肉腫、前立腺癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、肺癌、非小細胞肺癌、膠芽腫、グリオーマ、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌、肝癌、神経芽細胞腫、精巣癌、前立腺癌、中皮腫、および線維肉腫から選択される、請求項 12 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願

本願は、2013年7月3日に出願された米国仮特許出願第61/842,856号明細書、2013年9月17日に出願された米国仮特許出願第61/879,070号明細書、2013年11月15日に出願された米国仮特許出願第61/904,843号明細書、及び2014年4月4日に出願された米国仮特許出願第61/975,171号明細書の利益を主張する。これらの出願の教示全体は、引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌は、依然として既存の治療が不十分な疾病である。例えば、米国における毎年およその66,360の非ホジキンリンパ腫の新規症例のうち、症例の約6%は、マントル細胞リンパ腫(MCL)を含む。MCLの治療には、併用療法、化学療法、及び幹細胞移植がある。多くの癌と同様に、MCLの治療は進歩したが、再発は、依然として珍しくなく、治療抵抗性が観察される。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

非ホジキンリンパ腫などの癌の治療に効果的な追加の薬物様化合物が明らかに必要とされている。

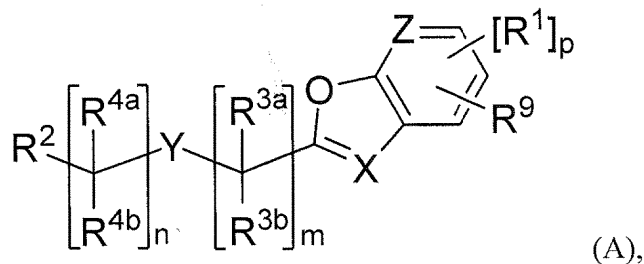
【課題を解決するための手段】

【0004】

40

本発明は、抗癌剤として有用な、置換されたベンゾフラニル及びベンゾオキサゾリル化合物、又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物に関する。本発明の一実施形態において、置換されたベンゾフラニル化合物は、構造式(A)：

【化 1】



10

又はその薬学的に許容できる塩により表され、各変数は本明細書において定義され記載される通りである。

【0005】

本発明の別な実施形態は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組成物である。

【0006】

本発明のさらに別な実施形態は、その必要のある対象における癌を治療する方法であって、その必要のある対象に、治療上有効な量の本発明の化合物、若しくはその薬学的に許容できる塩、又は本発明の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含む組成物を投与することを含む方法である。

20

【0007】

特定の理論により拘束されないが、本明細書に記載される化合物は、1種以上の p 2 1 活性化キナーゼ (PAK)、例えば、PAK 1～6 の 1 つ以上を調節 (例えば、阻害) できると考えられている。より具体的に言うと、特定の理論により拘束されないが、本明細書に記載される化合物は 1 種以上の PAK に結合し、1 種以上の PAK のアロステリック調節因子として機能できると考えられている。例えば、本明細書に記載される化合物は、1 種以上の PAK に結合して不安定にするか、又は 1 種以上の PAK の分解の一因になり、それにより、1 種以上の PAK の下流の 1 種以上のタンパク質、例えば、Akt、ERK 1/2、p 9 0 RSK、β-カテニン、コフィリン、p 2 1、及びサイクリン D 1 などの成長シグナル伝達タンパク質 (growth signaling proteins) に対する 1 種以上の PAK の作用を調節する (例えば、阻害する) ことにより、1 種以上の PAK に対するその調節作用を発揮できる。

30

【0008】

特定の実施形態において、1 種以上のグループ I の PAK (例えば、PAK 1、PAK 2、PAK 3) が阻害される。例えば、PAK 1 が阻害され、PAK 2 が阻害され、PAK 3 が阻害され、或いは、PAK 1 と PAK 2、PAK 1 と PAK 3、PAK 2 と PAK 3、又は PAK 1 と、PAK 2 と、PAK 3 などの PAK 1 と、PAK 2 と、PAK 3 の組み合わせが阻害される。特定の実施形態において、1 種以上のグループ II の PAK (例えば、PAK 4、PAK 5、PAK 6) が阻害される。例えば、PAK 4 が阻害され、PAK 5 が阻害され、PAK 6 が阻害され、或いは、PAK 4 と PAK 5、PAK 4 と PAK 6、PAK 5 と PAK 6、又は PAK 4 と、PAK 5 と、PAK 6 などの PAK 4 と、PAK 5 と、PAK 6 の組み合わせが阻害される。したがって、本明細書に記載される化合物は、PAK 媒介性の疾患を治療するのに有用であり得る。

40

【0009】

したがって、別な実施形態において、本発明は、その必要のある対象における PAK 媒介性疾患を治療する方法であって、その必要のある対象に、治療上有効な量の本発明の化合物、若しくはその薬学的に許容できる塩、又は本発明の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0010】

本発明の別な実施形態は、対象における癌又は PAK 媒介性疾患の治療のための本発明

50

の化合物の使用である。

【0011】

本発明の別な実施形態は、対象における癌又はPAK媒介性疾患を治療するための医薬品の製造のための、本発明の化合物の使用である。

【0012】

本発明の化合物及びその薬学的に許容できる塩、並びに／又は組成物は、リンパ腫、より具体的にはマンツル細胞リンパ腫など種々の癌の治療に有用である。

【0013】

上記の事は、本発明の例の実施形態の以下のより詳細な記載から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

10

【0014】

【図1】図1は、SILAC実験の概略表示であり、実験計画を示している。

【図2】図2は、ウェスタンブロットの画像であり、増加する濃度の化合物585による48時間の処置の、U2OS細胞中のpAMPK、AMPK、及びLC3などのオートファジーのマーカーのレベルに対する影響を示す。

【図3】図3は、ウェスタンブロットの画像であり、増加する濃度の化合物585による72時間の処置が、ホスホPAK4、PAK4、ホスホコフィリン、コフィリン、ホスホβ-カテニン、β-カテニン、PARP、及びカスパーゼ3のレベルにより示される通り、2種の正常な細胞系、NHDF及びIMR-90においてPAK4シグナリングにほとんど又は全く影響を与えなかったことを示す。

20

【図4】図4は、1 μMの化合物585による1、2、又は3日間のU2OS細胞の処置時に観察された、細胞周期変化のグラフ表示である。

【図5】図5は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、CB-17 SCIDマウス中のMDA-MB-468異種移植片の体積に対する、化合物504及び510の作用を示す。

【図6】図6は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、SCIDマウス中のZ-138異種移植片の体積に対する、様々な濃度の化合物585の作用を示す。

【図7】図7は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、SCIDマウス中のHep3B異種移植片の体積に対する、様々な濃度の化合物585の作用を示す。

【図8】図8は、時間の関数としての腫瘍体積平均値（投与前腫瘍体積のパーセンテージとして）のグラフであり、SCIDマウス中のMolt-4異種移植片の体積に対する、化合物667及び化合物728の作用を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の例の実施形態の記載が続く。

【0016】

定義

本発明の化合物は、先に全般的に記載されたものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び種によりさらに説明される。本明細書では、以下の定義が、特記されない限り適用されるものとする。本発明の目的のためには、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って特定される。さらに、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及び“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その内容全体は引用により本明細書に組み込まれる。

40

【0017】

本明細書中に特記されない限り、本明細書中で利用される命名法は、全般的に、典型的

50

な化学構造名称及び化学構造を命名する規則に関して引用により本明細書に組み込まれる Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979 に述べられている例及び規則に従う。任意選択で、化合物の名称は、化学命名プログラム: ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada を使用して生成することができる。

【0018】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸、及びキラル面を有することがあり（例えば、E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190 に記載の通り）、光学異性体を含めて可能性のある全異性体及びその混合物を本発明に含めて、ラセミ体、ラセミ混合物として、及び個別のジアステレオマー又はエナンチオマーとして存在する。

10

【0019】

「脂肪族」は、明示された数の炭素原子を有する、任意選択で置換されている、飽和又は不飽和の、分岐鎖又は直鎖の一価炭化水素基を意味する。

【0020】

「アルキル」は、明示された数の炭素原子を有する、任意選択で置換されている飽和脂肪族の分岐鎖又は直鎖の一価炭化水素基を意味する。そのため、「(C₁-C₄) アルキル」は、直鎖又は分岐鎖の配列で1〜4つの炭素原子を有する基を意味する。「(C₁-C₄) アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、及びtert-ブチルがある。

20

【0021】

「アルキレン」は、明示された数の炭素原子を有する、任意選択で置換されている飽和脂肪族の分岐鎖又は直鎖の二価炭化水素基を意味する。そのため、「(C₁-C₄) アルキレン」は、直鎖配列で1〜4つの炭素原子を有する二価飽和脂肪族基、例えば、nが1から4の整数である $-(CH_2)_n-$ を意味する。「(C₁-C₄) アルキレン」には、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンがある。或いは、「(C₁-C₄) アルキレン」は、分岐鎖配列で1〜4つの炭素原子を有する二価飽和基、例えば： $-(CH_2CH(CH_3)(CH_2))-$ などを意味する。

30

【0022】

「アミノ」は-NH₂を意味する。

【0023】

本明細書では、用語「ジアルキルアミノ」は、アルキル基が同じでも異なってもよく本明細書に定義される通りである (アルキル)₂-N- を意味する。特定のジアルキルアミノ基は、アルキル基が同じでも異なってもよい (C₁-C₄) アルキル)₂-N- である。典型的なジアルキルアミノ基には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、及びメチルエチルアミノがある。

【0024】

本明細書では、用語「モノアルキルアミノ」は、アルキル基が本明細書で定義される通りである式アルキル-NHの基を意味する。一態様において、モノアルキルアミノは、(C₁-C₆) アルキル-アミノ-である。典型的なモノアルキルアミノ基には、メチルアミノ及びエチルアミノがある。

40

【0025】

「アリール」又は「芳香族」は、芳香族炭素環式環系を意味する。アリール部分は、単環式でも、縮合二環式でも、多環式でもよい。一実施形態において、「アリール」は、6〜15員の単環式又は多環式の系である。アリール系には、フェニル、ナフタレニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びアントラセニルがあるが、これらに限定されない。

50

【0026】

単環式アリールは、明示された数の炭素原子を有する芳香環である。

【0027】

縮合二環式アリールは、2つの隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式アリールであり、第二の環は単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。

【0028】

多環式アリールは、3つ以上の環を有し（例えば、三環式環系をもたらす3つの環）、隣接する環は少なくとも2つの環原子を共有する。第一の環は単環式アリールであり、残りの環構造は、単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。多環式環系は縮合環系を含む。縮合多環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。

10

【0029】

「カルボシクリル」は、環炭素原子のみを有する環式基を意味する。「カルボシクリル」は、3～15員の飽和、部分的に飽和、若しくは不飽和の脂肪族環式炭化水素環又は6～15員のアリール環を含む。カルボシクリル部分は、単環式でも、縮合二環式でも、架橋二環式でも、スピロ二環式でも、多環式でもよい。

【0030】

単環式カルボシクリルは、明示された数の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和の脂肪族環式炭化水素環又は芳香族炭化水素環である。単環式カルボシクリルには、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、及びフェニルがある。

20

【0031】

縮合二環式カルボシクリルは、2つの隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式カルボシクリルであり、第二の環は単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。

【0032】

架橋二環式カルボシクリルは、3つ以上の隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式カルボシクリルであり、第二の環は単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。

【0033】

スピロ二環式カルボシクリルは、1つの環原子のみを共有する2つの環を有する。第一の環は単環式カルボシクリルであり、第二の環は単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。

30

【0034】

多環式カルボシクリルは、3つ以上の環を有し（例えば、三環式環系をもたらす3つの環）、隣接する環は少なくとも1つの環原子を共有する。第一の環は単環式カルボシクリルであり、残りの環構造は単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。多環式環系には、縮合、架橋、及びスピロ環系がある。縮合多環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。スピロ多環式環系は、1つの環原子のみを共有する少なくとも2つの環を有する。架橋多環式環系は、3つ以上の隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。

40

【0035】

「シクロアルキル」は、飽和脂肪族環式炭化水素環を意味する。そのため、「C₃～C₇シクロアルキル」は、（3～7員の）飽和脂肪族環式炭化水素環の炭化水素基を意味する。C₃～C₇シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルがあるが、これらに限定されない。

【0036】

「ヘテロ」は、環系中の少なくとも1つの炭素原子員の、N、S、及びOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子による置換を意味する。「ヘテロ」は、非環式系中の少なくとも1つの炭素原子員の置換も指す。いくつかの実施形態において、ヘテロ環系は、ヘ

50

テロ原子により替えられた1、2、3、又は4つの炭素原子員を有し得る。

【0037】

「ヘテロ原子」は、炭素以外の原子を指す。ヘテロ原子の例には、窒素、酸素、及び硫黄がある。

【0038】

「ヘテロシクリル」は、環中の1つ以上の炭素原子が独立にヘテロ原子により替えられている環式の4～15員の飽和又は不飽和の脂肪族環又は芳香環を意味する。ヘテロ原子がSである場合、それは、任意選択で一酸素化又は二酸素化されていてよい（すなわち、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ ）。ヘテロシクリルは、単環式でも、縮合二環式でも、架橋二環式でも、スピロ二環式でも、多環式でもよい。

10

【0039】

「飽和ヘテロシクリル」は、不飽和性が全くない（すなわち、二重結合も三重結合もない）脂肪族ヘテロシクリル基を意味する。それは、単環式でも、縮合二環式でも、架橋二環式でも、スピロ二環式でも、多環式でもよい。

【0040】

単環式飽和ヘテロシクリルの例には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1，1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1，2-チアジン、テトラヒドロ-2H-1，2-チアジン1，1-ジオキシド、イソチアゾリジン、イソチアゾリジン1，1-ジオキシドがあるが、これらに限定されない。

20

【0041】

縮合二環式ヘテロシクリルは、2つの隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式ヘテロシクリルであり、第二の環は、単環式炭素環（シクロアルキル又はフェニルなど）又は単環式ヘテロシクリルである。例えば、第二の環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどの（ C_3-C_6 ）シクロアルキルである。或いは、第二の環はフェニルである。縮合二環式ヘテロシクリルの例には、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、インドリン、イソインドリン、2，3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、2，3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール、2，3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロベンゾ[d]オキサゾール、オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、オクタヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、及び3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタンがあるが、これらに限定されない。

30

【0042】

スピロ二環式ヘテロシクリルは、1つの環原子のみを共有する2つの環を有する。第一の環は単環式ヘテロシクリルであり、第二の環は、単環式炭素環（シクロアルキル又は飽和ヘテロシクリルなど）又は単環式ヘテロシクリルである。例えば、第二の環は（ C_3-C_6 ）シクロアルキルである。或いは、第二の環は（ C_3-C_6 ）飽和ヘテロシクリルである。スピロ二環式ヘテロシクリルの例には、アザスピロ[4.4]ノナン、7-アザスピロ[4.4]ノナン、アザスプリオ（azasprío）[4.5]デカン、8-アザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン、及び3，9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンがあるが、これらに限定されない。スピロ二環式ヘテロシクリルのさらなる例には、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタンがある。

40

【0043】

架橋二環式ヘテロシクリルは、3つ以上の隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式ヘテロシクリルであり、その他の環は、単環式炭素環（シクロアルキル又はフェニルなど）又は単環式ヘテロシクリルである。架橋二環式ヘテロシクリルの例には、アザビシクロ[3.3.1]ノナン、3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、6-ア

50

ザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、及びアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタンがあるが、これらに限定されない。架橋二環式ヘテロシクリルのさらなる例には、6-オキサー3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン、8-オキサー3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、及び2-オキサー5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンがある。

【0044】

多環式ヘテロシクリルは3つ以上の環を有し、環の1つがヘテロシクリルであり（例えば、三環式環系をもたらし3つの環）、隣接する環が少なくとも1つの環原子を共有している。多環式環系には、縮合、架橋、及びスピロ環系がある。縮合多環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。スピロ多環式環系は、1つの環原子のみを共有する少なくとも2つの環を有する。架橋多環式環系は、3つ以上の隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。

10

【0045】

「ヘテロアリアル」又は「複素芳香族環」は、5～15員の一価複素芳香族環基を意味する。ヘテロアリアル部分は、単環式でも、縮合二環式でも、多環式でもよい。一実施形態において、ヘテロアリアルは、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、又は4つのヘテロ原子を含む。ヘテロアリアルには、フラン、オキサゾール、チオフェン、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアジン、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 1-ジオキシド、1, 2, 5-チアジアゾール-1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 3, 5-トリアジン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリジンN-オキシド、ピラジン、ピリミジン、ピロール、テトラゾール、及びチアゾールがあるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアル環には、インドリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンズチアゾール (benzothiazole)、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8-ナフチリジン、及びプテリジンなどのビシクロ [4. 4. 0] 及びビシクロ [4. 3. 0] 縮合環系があるが、これらに限定されない。

20

【0046】

単環式ヘテロアリアルは、明示された数の炭素原子を有する複素芳香族環である。

30

【0047】

縮合二環式ヘテロアリアルは、2つの隣接する環原子を共有する2つの環を有する。第一の環は単環式ヘテロアリアルであり、第二の環は、単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。

【0048】

多環式ヘテロアリアルは、3つ以上の環を有し（例えば、三環式環系をもたらし3つの環）、隣接する環は少なくとも2つの環原子を共有する。第一の環は単環式ヘテロアリアルであり、残りの (remaining) 環構造は、単環式カルボシクリル又は単環式ヘテロシクリルである。多環式環系は縮合環系を含む。縮合多環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。

40

【0049】

「ハロゲン」及び「ハロ」は本明細書において互換的に使用され、それぞれは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0050】

「クロロ」は-Clを意味する。

【0051】

「フルオロ」は-Fを意味する。

【0052】

「シアノ」は-CNを意味する。

【0053】

50

「スルホナート」は $-\text{SO}_2\text{H}$ を意味する。

【0054】

「アルコキシ」は、酸素連結原子を介して結合しているアルキル基を意味する。「 (C_1-C_6) アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシがある。

【0055】

「チオアルコキシ」は、硫黄連結原子を介して結合しているアルキル基を意味する。

【0056】

「ハロアルキル」には、モノ、ポリ、及びペルハロアルキル基があり、各ハロゲンは、フッ素、塩素、及び臭素から独立に選択される。

10

【0057】

本発明の化合物上の置換基及び置換パターンが、化学的に安定で当技術分野に公知である技法並びに以下に述べられる方法により容易に合成可能な化合物を与えるように当業者により選択可能であることが理解される。一般に、用語「置換されている」は、用語「任意選択で」が前についていてもいなくても、指定された部分の1つ以上の水素が好適な置換基に替えられていることを意味する。特記されない限り「任意選択で置換されている基」は、基の置換可能な各位置で好適な置換基を有することができ、ある構造中の2つ以上の位置が特定の群から選択される2つ以上の置換基により置換され得る場合、置換基は各位置で同じでも異なってもよい。或いは、「任意選択で置換されている基」は非置換でよい。

20

【0058】

本発明により構想される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。置換基自体が2つ以上の基により置換される場合、安定な構造が生じるならば、これらの多数の基が同じ炭素原子上でも、異なる炭素原子上でもよいことが理解される。本明細書での用語「安定な」は、その製造、検出、並びに特定の実施形態において、その回収、精製、及び本明細書に開示される目的の1つ以上のための使用を可能にする条件に曝露される場合実質的に変化しない化合物を指す。

【0059】

「任意選択で置換されている基」の置換可能な原子、例えば、置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン；ハロアルキル； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ； R° により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ； R° 又はハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブromo、又はヨード）により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ； R° により置換されていてよい $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ； R° により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{ピリジル}$ ； $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^\circ$ （例えば、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、4-フルオロフェニル）； $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}^\circ$ （例えば、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ 、 $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}$

30

40

50

$(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}\text{直鎖又は分岐鎖アルキレン})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 又は $-(\text{C}_{1-4}\text{直鎖又は分岐鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ であり、ここで、各 R° は以下に定義される通り置換されていてよく、独立に、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\sim6\text{員ヘテロアリール環})$ 、又は $5\sim6$ 員のカルボシクリル若しくはヘテロシクリルであり、或いは、上記の定義にもかかわらず、2つの独立した R° の出現は、それらの間に挟まれた原子と共に、以下に定義される通り置換されていてよい $3\sim12$ 員のカルボシクリル又はヘテロシクリルを形成する。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、「任意選択で置換されている基」の置換可能な原子、例えば、置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン；ハロアルキル； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ； R° により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ； R° により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ； R° により置換されていてよい $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ； R° により置換されていてよい $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{ピリジル}$ ； $-\text{CH}(\text{OH})(3,5\text{-ジメチルイソキサゾール-4-イル})$ ； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}$ 、 $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ； $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ； $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(\text{C}_{1-4}\text{直鎖又は分岐鎖アルキレン})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ；又は $-(\text{C}_{1-4}\text{直鎖又は分岐鎖アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ であり、ここで、各 R° は以下に定義される通り置換されていてよく、独立に、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-(5\sim6\text{員ヘテロアリール環})$ 、又は $5\sim6$ 員のカルボシクリル若しくはヘテロシクリルであり、或いは、上記の定義にもかかわらず、2つの独立した R° の出現は、それらの間に挟まれた原子と共に、以下に定義される通り置換されていてよい $3\sim12$ 員のカルボシクリル又はヘテロシクリルを形成する。

20

30

40

【0061】

いくつかの実施形態において、「任意選択で置換されている基」の置換可能な原子、例えば、置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン；ハロアルキル； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}$

50

$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° により置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° により置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° により置換されていてよい $-CH=CHPh$; R° により置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(O)NR^{\circ}NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直鎖又は分岐鎖アルキレン) $O-N(R^{\circ})_2$; 又は $-(C_{1-4}$ 直鎖又は分岐鎖アルキレン) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$ であり、ここで、各 R° は以下に定義される通り置換されていてよく、独立に、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5~6員ヘテロアリアル環)、又は5~6員のカルボシクリル若しくはヘテロシクリルであり、或いは、上記の定義にもかかわらず、2つの独立した R° の出現は、それらの間に挟まれた原子と共に、以下に定義される通り置換されていてよい3~12員のカルボシクリル又はヘテロシクリルを形成する。

【0062】

R° (又は2つの独立した R° の出現によりそれらの間に挟まれた原子と共に形成された環)上の好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(ハロR^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(ハロR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖又は分岐鎖アルキレン) $C(O)OR^{\bullet}$ 、又は $-SSR^{\bullet}$ であり、ここで、各 $R^{\bullet}$ は、非置換又は、「ハロ」が前に付く場合1つ以上のハロゲンにのみ置換されており、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0~4つのヘテロ原子を有する5~6員の飽和環、部分的不飽和環、若しくはアリアル環から独立に選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、 $=O$ 及び $=S$ がある。

【0063】

本明細書での「ヘテロアリアル置換基」は、ヘテロアリアル基上の置換基を指す。そのような置換基には、上述の置換可能な原子のための好適な一価置換基がある。好ましいヘテロアリアル置換基には、ハロゲン; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R° により置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° により置換されていてよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; 又は $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$ があり、ここで、各 R° は先に定義されており、先に定義された通り置換されていてよい。

特に好ましいヘテロアリール置換基には、水素、ハロゲン；(C₁ - C₄) アルキル；(C₁ - C₄) ハロアルキル；(C₁ - C₄) アルコキシ；(C₁ - C₄) チオアルコキシ；-NO₂；-CN；-N₃；又は-N(R[○])₂があり、ここで、各R[○]は先に定義されており、先に定義された通り置換されていてよい。

【0064】

「任意選択で置換されている基」の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、下記：=O、=S、=NNR^{*}₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHC(O)OR^{*}、=NNHS(O)₂R^{*}、=NR^{*}、=NOR^{*}、-O(C(R^{*}₂))₂₋₃O-、及び-S(C(R^{*}₂))₂₋₃S-があり、ここで、各独立したR^{*}の出現は、水素、以下に定義される通り置換されていてよいC₁ - ₆ 脂肪族、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的な不飽和環、若しくはアリール環から選択される。「任意選択で置換されている」基の隣位の置換可能な炭素に結合する好適な二価置換基には、-O(CR^{*}₂)₂₋₃O-があり、ここで、各独立したR^{*}の出現は、水素、以下に定義される通り置換されていてよいC₁ - ₆ 脂肪族、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的な不飽和環、若しくはアリール環から選択される。

10

【0065】

R^{*}の脂肪族基上の好適な置換基には、ハロゲン、-R[●]、-(ハロR[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハロR[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、及び-NO₂があり、ここで、各R[●]は、非置換又は、「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンのみにより置換されており、独立に、C₁ - ₄ 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的な不飽和環、若しくはアリール環である。

20

【0066】

「任意選択で置換されている基」の置換可能な窒素上の好適な置換基には、-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂、及び-N(R[†])S(O)₂R[†]があり；ここで、各R[†]は、独立に、水素、以下に定義される通り置換されていてよいC₁ - ₆ 脂肪族、非置換の-OPh、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的な不飽和環、若しくはアリール環であるが、上記の定義にもかかわらず、2つの独立したR[†]の出現は、それらの間に挟まれた原子と共に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する非置換の3～12員の飽和環、部分的な不飽和環、又はアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

30

【0067】

R[†]の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、-R[●]、-(ハロR[●])、-OH、-OR[●]、-O(ハロR[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、又は-NO₂であり、ここで、各R[●]は、非置換又は、「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンのみにより置換されており、独立に、C₁ - ₄ 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される0～4つのヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的な不飽和環、若しくはアリール環である。

40

【0068】

本明細書では、用語「薬学的に許容できる塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応など無しにヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当なベネフィット／リスク比に釣り合う塩を指す。薬学的に許容できる塩は、当技術分野に周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に許容できる塩を、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に詳細に記載しており、その関連する教示は引用により本明細書にその全体として組

50

み込まれる。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩には、患者の治療と適合性のある好適な無機及び有機の酸及び塩基から誘導された塩がある。

【0069】

薬学的に許容できる非毒性の酸付加塩の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸若しくは酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸により、又はイオン交換など当技術分野で利用される他の方法を利用して形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容できる酸付加塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などがある。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、好適な塩を形成する典型的な無機酸には、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの酸金属塩があるが、これらに限定されない。好適な塩を形成する例示的な有機酸には、モノ-、ジ-、及びトリカルボン酸がある。そのような酸の例示は、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸及び2-ヒドロキシエタンスルホン酸などの他のスルホン酸である。一酸塩と二酸塩のいずれも形成することがあり、そのような塩は、水和しても、溶媒和しても、実質的に無水の形態でも存在し得る。一般に、これらの化合物の酸付加塩は、その遊離塩基形態に比べて、水及び種々の親水性有機溶媒への溶解性が高く、全般的に高い融点を示す。

20

30

【0071】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物の酸付加塩は、薬学的に許容できる酸から最も好適に形成され、例えば、無機酸、例えば、塩化水素酸、硫酸、又はリン酸及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、又はフマル酸により形成されるものがある。

【0072】

他の薬学的に許容できない塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室での使用のための式 I の化合物の単離に、又は薬学的に許容できる酸付加塩へのその後の転化に使用できる。本発明の化合物の塩基付加塩（ナトリウム塩、カリウム塩、及びアンモニウム塩など）、溶媒和物、及び水和物も本発明の範囲内に含まれる。ある化合物塩の所望の化合物塩への転化は、当業者に周知である標準的な技法を適用することにより達成される。

40

【0073】

「薬学的に許容できる塩基性付加塩」は、式 I により表される酸化合物又はその中間体のいずれかの非毒性の有機又は無機塩基付加塩である。好適な塩を形成する例示的な無機塩基には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、又は水酸化バリウムがあるが、これらに限定されない。好適な塩を形成する例示的な有機塩基には、メチルアミン、トリメチルアミン、及びピコリンなどの脂肪族、脂環式、若しくは芳香族の有機アミン又はアンモニアがある。エステル官能基が分子内のどこかに存在する場合加水分解されないために、適切な塩の選択は重要であり得る。適切な塩の選択基準は当業者に公知であろう。

50

【0074】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び N^+ ($C_1 - 4$ アルキル) $_4$ 塩がある。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容できる塩は、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシル、サルファート、ホスファート、ニトラート、低級アルキルスルホナート、及びアリースルホナートなどの対イオンを利用して形成された非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

【0075】

薬学的に許容できる塩には、($C_1 - C_6$) アルキルハライド塩がある。本明細書に記載される化合物の($C_1 - C_6$) アルキルハライド塩は、例えば、式 I I の化合物（例えば、 q が 0 である場合）を($C_1 - C_6$) アルキルハライド塩により処理し、それにより窒素原子（例えば、式 I I の基 $- [C(R^{4a})(R^{4b})]_n -$ に対して β である窒素原子）をアルキル化し、式 I I の化合物の($C_1 - C_6$) アルキルハライド塩を形成することにより、形成できる。($C_1 - C_6$) アルキルハライド塩の例には、ヨウ化メチル及びヨウ化エチルがある。

【0076】

特記されない限り、本明細書に描かれる構造は、その構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体（又は配座異性体））形態、例えば、各不斉中心の R 及び S 配置、Z 及び E 二重結合異性体、並びに Z 及び E 配座異性体を含むように意図される。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体（又は配座異性体）混合物は、本発明の範囲内にある。特記されない限り、本発明の化合物の全互変異性形態は、本発明の範囲内にある。

【0077】

さらに、特記されない限り、本明細書に描かれる構造は、1 つ以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むように意図される。例えば、水素の重水素若しくはトリチウムによる置き換え又は炭素の ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素による置き換えにより製造された化合物は、本発明の範囲内にある。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイのプローブとして、又は本発明による治療剤として有用である。例えば、変数 R^1 の場合、($C_1 - C_4$) アルキル又は $-O-(C_1 - C_4)$ アルキルは、好適には重水素化することができる（例えば、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ ）。

【0078】

用語「立体異性体」は、原子の空間的配置のみが異なる個別の分子の全異性体の一般的な用語である。それは、鏡像異性体（エナンチオマー）、幾何（シス／トランス）異性体、及び互いの鏡像でない 2 つ以上のキラル中心を持つ化合物の異性体（ジアステレオマー）を含む。

【0079】

用語「薬学的に許容できる担体」は、非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、補助剤、又は医薬組成物、すなわち、患者に投与することが可能な剤形を形成するために有効成分と混合される他の材料を意味する。そのような担体の一例は、典型的には経口投与に使用される薬学的に許容できる油である。薬学的に許容できる担体は当技術分野に周知である。

【0080】

本明細書に開示される要素を導入する際に、冠詞「a（1つの）」、「an（1つの）」、「the（その）」、及び「said（前記）」は、1 つ以上のその要素があることを意味するものとする。用語「含む（comprising）」、「有する（having）」、及び「含む（including）」は開放型であるものとし、列記された要素以外の追加の要素があり得ることを意味する。

【0081】

本発明の化合物

10

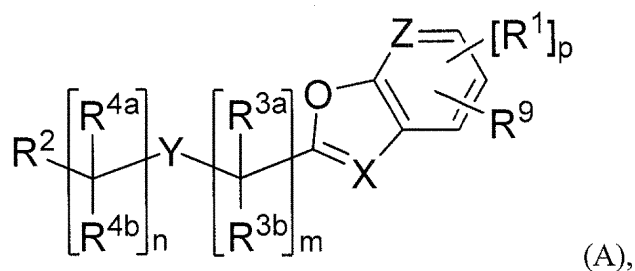
20

30

40

50

本発明の第1の実施形態は、構造式Aにより表される化合物：
【化2】



10

又はその薬学的に許容できる塩である：（式中、

Xは、 $-\text{C}(\text{R}^{30})-$ 又は $-\text{N}-$ であり；

R^{30} は、水素、重水素、 (C_1-C_4) アルキル、又はハロであり；

Yは、 $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{C}(\text{R}^6)-\text{R}^5-\text{N}(\text{R}^7)-*$ 及び $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^5-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^8)-*$ から選択され、ここで「*」は、 $-\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b})-$ に直接隣接するYの一部を表し；

R^5 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択され；

R^6 は、水素、CN、及び (C_1-C_4) アルキルから選択され；

R^7 は、水素、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_3-C_6) シクロアルキルから選択され；且つ

20

R^8 は、水素及び (C_1-C_4) アルキルから選択され；

Zは、 $-\text{C}(\text{H})-$ 又は $-\text{N}-$ であり；

各 R^1 は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキル、 $-\text{O}-$ (C_1-C_4) アルキル、 $-\text{O}-$ ハロ (C_1-C_4) アルキル、シアノ、スルホナート、及び $-\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルから独立に選択され；

R^2 は、ヘテロアリール又はアリールであり；

R^{3a} と R^{3b} のそれぞれは、存在する場合、水素及び (C_1-C_4) アルキルから独立に選択され；

30

R^{4a} と R^{4b} のそれぞれは、存在する場合、水素、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_3-C_6) シクロアルキルから独立に選択され；

R^9 は、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

mは、0、1、又は2であり；

nは、0又は1であり；且つ

pは、Zが $-\text{C}(\text{H})-$ である場合0、1、2、又は3であり、Zが $-\text{N}-$ である場合0、1、又は2であり、ここで、各アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アルキル、又はシクロアルキルは、任意選択で、独立に置換されている）。

【0082】

第1の実施形態の第1の態様において、 R^2 は、任意選択で置換されており、ピリジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリダジニル、及びフェニルから選択される。残りの変数の値は、第1の実施形態に記載の通りである。

40

【0083】

第1の実施形態の第2の態様において、 R^2 は、6-アミノピリジン-3-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、チアゾール-4-イル、ピリダジン-3-イル、4-アミノフェニル、及び6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イルから選択される。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1の態様に記載の通りである。

【0084】

50

第1の実施形態の第3の態様において、 R^{4a} と R^{4b} のそれぞれは、存在する場合、水素である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1若しくは第2の態様に記載の通りである。

【0085】

第1の実施形態の第4の態様において、 n は0である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第3の態様に記載の通りである。

【0086】

第1の実施形態の第5の態様において、 Y は、 $-C(R^8) = C(R^6) - R^5 - N(R^7) - *$ である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第4の態様に記載の通りである。

10

【0087】

第1の実施形態の第6の態様において、 Y は、 $-CH=CH-C(O)-NH-*$ である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第5の態様に記載の通りである。

【0088】

第1の実施形態の第7の態様において、 m は1又は2である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第6の態様に記載の通りである。

【0089】

第1の実施形態の第8の態様において、 m は1である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第9の態様に記載の通りである。

20

【0090】

第1の実施形態の第9の態様において、 R^{3a} と R^{3b} のそれぞれは、存在する場合、水素及びメチルから独立に選択される。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第8の態様に記載の通りである。

【0091】

第1の実施形態の第10の態様において、 R^{3a} と R^{3b} のそれぞれは、存在する場合、水素である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第9の態様に記載の通りである。

【0092】

第1の実施形態の第11の態様において、 X は $-C(H)-$ である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第10の態様に記載の通りである。

30

【0093】

第1の実施形態の第12の態様において、 X は $-N-$ である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第11の態様に記載の通りである。

【0094】

第1の実施形態の第13の態様において、 p は0又は1である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第12の態様に記載の通りである。

【0095】

第1の実施形態の第14の態様において、 p は1である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第13の態様に記載の通りである。

40

【0096】

第1の実施形態の第15の態様において、各 R^1 は、ハロ、ハロ(C_1-C_4)アルキル、任意選択で置換されている(C_1-C_4)アルキル、及び任意選択で置換されている $-O-(C_1-C_4)$ アルキルから独立に選択される。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第14の態様に記載の通りである。

【0097】

第1の実施形態の第16の態様において、 R^9 は、任意選択で、1、2、又は3つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第15の態様に記載の通りである。

50

【0098】

第1の実施形態の第17の態様において、Yは、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-*$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-*$ である。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第16の態様に記載の通りである。

【0099】

第1の実施形態の第18の態様において、 R^9 は、その結合点に対してメタ又はパラ位で、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル； $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_0-\text{C}_1)$ アルキレン) $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHR}^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリールである）から選択される1つの置換基により置換されており；

ハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) ハロアルキルから独立に選択される1又は2つの置換基によりさらに任意選択で置換されている；

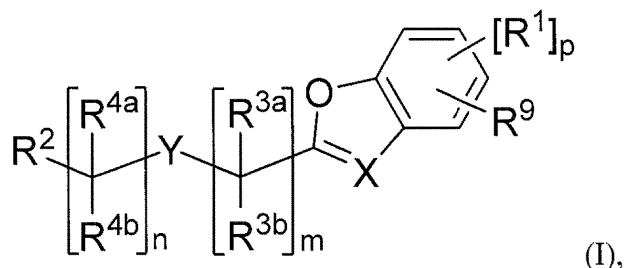
フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールである。

残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第17の態様に記載の通りである。

【0100】

第1の実施形態の第19の態様において、化合物は、構造式I：

【化3】



又はその薬学的に許容できる塩により表される（式中、

Xは、 $-\text{C}(\text{H})-$ 又は $-\text{N}-$ であり；

Yは、 $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{C}(\text{R}^6)-\text{R}^5-\text{N}(\text{R}^7)-*$ 及び $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^5-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^8)-*$ から選択され、ここで「*」は、 $-\text{C}(\text{R}^{3a})(\text{R}^{3b})-$ に直接隣接するYの一部であり；

R^5 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 及び $-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択され；

R^6 は、水素、CN、及び (C_1-C_4) アルキルから選択され；

R^7 及び R^8 は、水素及び (C_1-C_4) アルキルからそれぞれ独立に選択され；

各 R^1 は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、シアノ、スルホナート、及び $-\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルから独立に選択され；

R^2 は、ヘテロアリール又はアリールであり；

R^{3a} と R^{3b} のそれぞれは、存在する場合、水素及び (C_1-C_4) アルキルから独立に選択され；

R^{4a} と R^{4b} のそれぞれは、存在する場合、水素、 (C_1-C_4) アルキル、及び (C_3-C_6) シクロアルキルから独立に選択され；

R^9 は、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり；

mは、0、1、又は2であり；

nは、0又は1であり；且つ

10

20

30

40

50

pは、0、1、2、又は3であり、ここで、各アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アルキル、又はシクロアルキルは、任意選択で、独立に置換されている。変数の別な値は、第1の実施形態又はその第1から第18の態様に記載の通りである。

【0101】

第1の実施形態の第20の態様において、 R^2 は、任意選択で置換されているフェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する任意選択で置換されている C_5-C_6 ヘテロアリールである。残りの変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第19の態様に記載の通りである。

【0102】

第1の実施形態の第21の態様において、 R^2 は、アミノ、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、及び C_1-C_4 ハロアルキルから独立に選択される1、2、又は3つの置換基により任意選択で置換されている。変数の値は、第1の実施形態又はその第1から第20の態様に記載の通りである。

【0103】

第1の実施形態の第22の態様において、 R^9 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_0-C_4)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されており、式中、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されている C_1-C_4 アルキル、任意選択で置換されているカルボシクリル、又は任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか；或いは

R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；且つ

R^{13} は、水素又は任意選択で置換されている (C_1-C_4) アルキルである。

残りの変数（すなわち、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^9 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1の実施形態又はその第1から第21の態様に記載の通りである。

【0104】

第1の実施形態の第23の態様において、 R^9 は、ハロゲン； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) ハロアルキル； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリールである）から独立に選択される1、2、又は3つの置換基により置換されている。残りの変数（すなわち、 R^{11} 及び R^{12} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^9 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1の実施形態又はその第1から第22の態様に記載の通りである。

【0105】

第1の実施形態の第24の態様において、 R^9 は、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリールである）から選択される1つの置換基により置換されており；ハロゲン、任意選択で置換されている (C_1-C_4) アルキル、及び

(C₁ - C₄) ハロアルキルから独立に選択される 1 又は 2 つの置換基によりさらに任意選択で置換されている。残りの変数（すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、R⁹ 以外の変数）の任意選択の置換基は、第 1 の実施形態又はその第 1 から第 2 3 の態様に記載の通りである。

【0106】

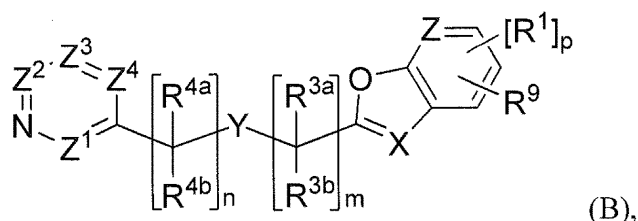
第 1 の実施形態の第 2 5 の態様において、R^{1 1} と R^{1 2} が共通に結合する窒素原子と共に R^{1 1} と R^{1 2} により形成されるヘテロシクリルは、ハロ、ヒドロキシル、ハロ (C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルキル、及び (C₁ - C₃) アルコキシから独立に選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている。変数の値及び残りの変数（すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第 1

10

【0107】

本発明の第 2 の実施形態は、構造式 B により表される化合物：

【化 4】



20

又はその薬学的に許容できる塩である（式中、

Z は、-N- 又は -C(H)- であり；且つ

Z¹、Z²、Z³、及び Z⁴ のそれぞれは、N 及び C (R^{1 0}) から独立に選択され、ここで、Z¹、Z²、Z³、及び Z⁴ のうちわずか 1 つが窒素であり、且つ

各 R^{1 0} は、独立に、水素又は好適なヘテロアリアル置換基である）。

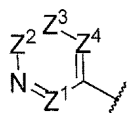
構造式 B 中の残りの変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第 1 の実施形態又はそのいずれかの態様に定義の通りである。

【0108】

第 2 の実施形態の第 1 の態様において、

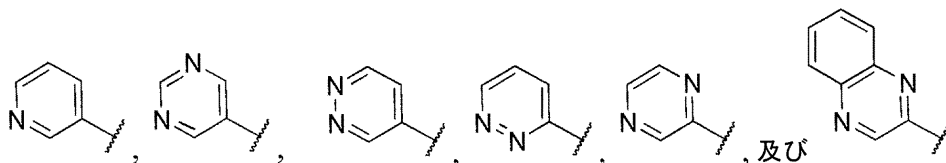
30

【化 5】



により表される構造式 I I 中の化合物の一部は、

【化 6】



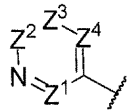
40

から選択され、任意選択でさらに置換されている。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 の実施形態若しくはそのいずれかの態様又は第 2 の実施形態に記載の通りである。

【0109】

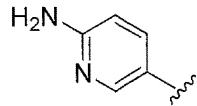
第 2 の実施形態の第 2 の態様において、

【化 7】



により表される構造式 I I 中の化合物の一部分は、

【化 8】



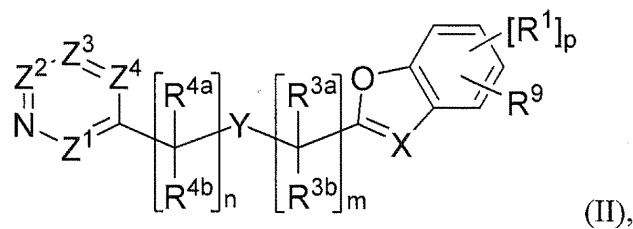
10

である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 の実施形態若しくはそのいずれかの態様又は第 2 の実施形態若しくはその第 1 の態様に記載の通りである。

【0 1 1 0】

第 2 の実施形態の第 3 の態様において、化合物は、構造式 I I :

【化 9】



20

又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式 I I 中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第 1 の実施形態若しくはそのいずれかの態様又は第 2 の実施形態若しくはその第 1 若しくは第 2 の態様に記載の通りである。

【0 1 1 1】

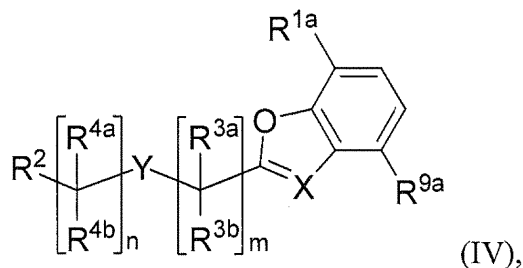
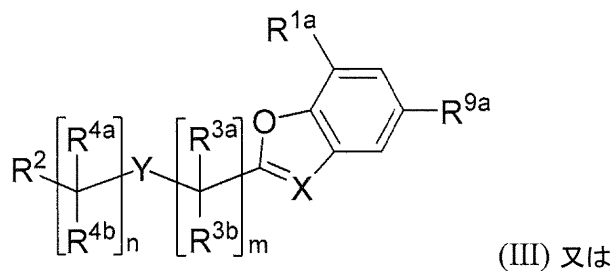
30

第 2 の実施形態の第 4 の態様において、各 R^{1 0} は、独立に、水素、アミノ、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、又は C₁ - C₄ ハロアルキルである。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 の実施形態若しくはそのいずれかの態様又は第 2 の実施形態若しくはその第 1 から第 3 の態様に記載の通りである。

【0 1 1 2】

本発明の第 3 の実施形態は、構造式 I I I 若しくは I V により表される化合物：

【化 10】



10

又はその薬学的に許容できる塩である（式中、

R^{1a}は、水素、ハロゲン、ハロ（C₁－C₄）アルキル、（C₁－C₄）アルキル、－O－（C₁－C₄）アルキル、－O－ハロ（C₁－C₄）アルキル、（C₃－C₁₂）カルボシクリル、及び（C₃－C₁₂）ヘテロシクリルから選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、任意選択で、独立に置換されており；且つ R^{9a}は、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールである）。構造式 III 及び IV 中の残りの変数の値及び別な値並びに構造式 III 及び IV 中の全変数の任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態又は前記のいずれかの態様に定義の通りである。

20

【0113】

第 3 の実施形態の第 1 の態様において、R^{1a}は、水素、フルオロ、クロロ、－CF₃、－CHF₂、－OCH₃、及び－C（CH₃）₃ から選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態に定義の通りである

30

【0114】

第 3 の実施形態の第 2 の態様において、R^{1a}は、フルオロ、クロロ、－CF₃、及び－CHF₂ から選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 の態様に定義の通りである。

【0115】

第 3 の実施形態の第 3 の態様において、R^{1a}は、クロロ又は－CF₃ である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 若しくは第 2 の態様に定義の通りである。

40

【0116】

第 3 の実施形態の第 4 の態様において、R^{9a}は、任意選択で、1、2、又は 3 つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1、2、若しくは 3 つのヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールである。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 から第 3 の態様に定義の通りである。

【0117】

第 3 の実施形態の第 5 の態様において、R^{9a}は、ハロゲン、（C₁－C₄）アルキル、（C₁－C₄）ハロアルキル、－C（O）（C₁－C₄）アルキル、－C（O）（C₀－C₄アルキレン）NR¹¹R¹²、－S（O）₂NR¹¹R¹²、及び－C（O）NR

50

$R^{13}NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される 1 つ以上の置換基により置換されており、式中、
 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されている C_1-C_4 アルキル、任意選択で置換されているカルボシクリル、又は任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか；或いは
 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；且つ
 R^{13} は、水素又は任意選択で置換されている (C_1-C_4) アルキルである。
 残りの変数（すなわち、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^{9a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 から第 4 の態様に定義の通りである。

10

【0118】

第 3 の実施形態の第 6 の態様において、 R^{9a} は、ハロゲン；(C_1-C_4) アルキル；(C_1-C_4) ハロアルキル； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリアルである）から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により置換されている。残りの変数（すなわち、 R^{11} 及び R^{12} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^{9a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 から第 5 の態様に定義の通りである。

20

【0119】

第 3 の実施形態の第 7 の態様において、 R^{9a} は、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリアルである）から選択される 1 つの置換基により置換されており；ハロゲン、(C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) ハロアルキルから独立に選択される 1 又は 2 つの置換基によりさらに任意選択で置換されている。残りの変数（すなわち、 R^{11} 及び R^{12} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^{9a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第 1 若しくは第 2 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 3 の実施形態若しくはその第 1 から第 6 の態様に定義の通りである。

30

【0120】

第 3 の実施形態の第 8 の態様において、 R^{9a} は
 その結合点に対してメタ又はパラ位で、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ （式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリアルである）から選択される 1 つの置換基により置換されており；
 ハロゲン、(C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) ハロアルキルから独立に選択さ

40

50

れる1又は2つの置換基によりさらに任意選択で置換されている；

フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールである。

残りの変数（すなわち、 R^{9a} 、 R^{11} 、及び R^{12} 以外の変数）の値及び任意選択の置換基並びに残りの変数（すなわち、 R^{9a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第7の態様に定義の通りである。

【0121】

第3の実施形態の第9の態様において、 R^{9a} は、4-（モルホリノスルホニル）フェニル、5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イル、4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、5-アセチルチオフェン-2-イル、4-（2-（ピラジン-2-イル）ヒドラジン-1-カルボニル）フェニル、4-（2-モルホリノアセチル）フェニル、4-（3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル）、4-（3-メチルモルホリン-4-カルボニル）フェニル、4-（3, 3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル）フェニル、4-（2, 2-ジメチルモルホリン-4-カルボニル）フェニル、4-（2-（ピリジン-2-イル）ヒドラジン-1-カルボニル）フェニル、4-（3-フルオロピロリジン-1-カルボニル）フェニル、4-（3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル、4-（3, 3-ジメチルアゼチジン-1-カルボニル）フェニル、4-（（3-フルオロピロリジン-1-イル）スルホニル）フェニル、4-（（3-フルオロアゼチジン-1-イル）スルホニル）フェニル、5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-3-イル、5-フルオロ-6-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-3-イル、4-（2-モルホリノ-2-オキソアセチル）フェニル、2-（モルホリン-4-カルボニル）ピリミジン-5-イル、2, 5-ジフルオロ-4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、2, 3-ジフルオロ-4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、3-フルオロ-4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、6-（モルホリン-4-カルボニル）ピリダジン-3-イル、4-（2-モルホリノ-2-オキソエチル）フェニル、4-アミノカルボニルフェニル、2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル）ベンゾフラン-2-イル、及び2-メチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イルから選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第8の態様に定義の通りである。

【0122】

第3の実施形態の第10の態様において、

R^{1a} は、水素、ハロゲン、ハロ（ C_1-C_4 ）アルキル、任意選択で置換されている（ C_1-C_4 ）アルキル、及び任意選択で置換されている-O-（ C_1-C_4 ）アルキルから選択され；且つ

R^{9a} は、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールである。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第9の態様に定義の通りである。

【0123】

第3の実施形態の第11の態様において、

R^{1a} は、任意選択で置換されている（ C_3-C_{12} ）カルボシクリル及び任意選択で置換されている（ C_3-C_{12} ）ヘテロシクリルから選択され；且つ

R^{9a} は、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールである。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第10の態様に定義の通りである。

【0124】

10

20

30

40

50

第3の実施形態の第12の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されている($C_6 - C_{12}$)アリール及び任意選択で置換されている($C_5 - C_{12}$)ヘテロアリールから選択される。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第11の態様に定義の通りである。

【0125】

第3の実施形態の第13の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されているフェニル及び任意選択で置換されている(C_6)ヘテロアリールから選択される。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第12の態様に定義の通りである。

10

【0126】

第3の実施形態の第14の態様において、化合物は、構造式III、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式III中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第13の態様に定義の通りである。

【0127】

第3の実施形態の第15の態様において、化合物は、構造式IV、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式IV中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第13の態様に定義の通りである。

20

【0128】

第3の実施形態の第16の態様において、 R^{1a} は、水素、ハロゲン、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)アルキル、 $-O-(C_1 - C_4)$ アルキル、($C_3 - C_{12}$)カルボシクリル、及び($C_3 - C_{12}$)ヘテロシクリルから選択され、ここで、各アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、任意選択で、独立に置換されており；且つ
 R^{9a} は、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールである。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第15の態様に定義の通りである。

30

【0129】

第3の実施形態の第17の態様において、 R^{9a} は、その結合点に対してメタ又はパラ位で、 $-C(O)(C_1 - C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0 - C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている($C_3 - C_7$)ヘテロシクリルを形成する)； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている($C_3 - C_7$)ヘテロシクリルを形成する)；及び $-C(O)NHNHR^{12}$ (式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている($C_5 - C_6$)ヘテロアリールである)から選択される1つの置換基により選択されており；且つ

40

ハロゲン、($C_1 - C_4$)アルキル、及び($C_1 - C_4$)ハロアルキルから独立に選択される1又は2つの置換基によりさらに任意選択で置換されている；

フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する6員のヘテロアリールである。

残りの変数(すなわち、 R^{9a} 、 R^{11} 、及び R^{12} 以外の変数)の値及び残りの変数(すなわち、 R^{9a} 以外の変数)の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第16の態様に定義の通りである。

【0130】

第3の実施形態の第18の態様において、 R^{11} と R^{12} が共通に結合する窒素原子と

50

共に R^{11} と R^{12} により形成されるヘテロシクリルは、ハロ、ヒドロキシル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、(C_1-C_3) アルキル、及び (C_1-C_3) アルコキシから独立に選択される1、2、3、又は4つ（好ましくは、1又は2つ）の置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数（すなわち、 R^{11} 及び R^{12} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第17の態様に定義の通りである。

【0131】

第3の実施形態の第19の態様において、 R^{11} と R^{12} が共通に結合する窒素原子と共に R^{11} と R^{12} により形成されるヘテロシクリルは、ハロ（例えば、フルオロ）、(C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、(C_1-C_3) アルコキシ（例えば、メトキシ）、及びハロ (C_1-C_3) アルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）から独立に選択される1又は2つの置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数（すなわち、 R^{11} 及び R^{12} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第18の態様に定義の通りである。

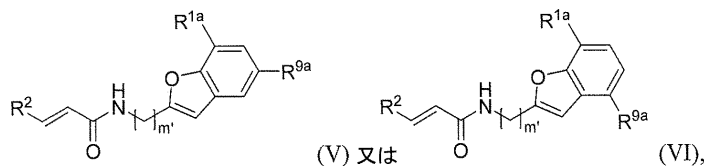
【0132】

第3の実施形態の第20の態様において、 R^{1a} のカルボシクリル又はヘテロシクリルは、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ）、シアノ、(C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、(C_1-C_3) アルコキシ（例えば、メトキシ）、及びハロ (C_1-C_3) アルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）から独立に選択される1、2、又は3つの置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数（すなわち、 R^{1a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1若しくは第2の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第3の実施形態若しくはその第1から第19の態様に定義の通りである。

【0133】

本発明の第4の実施形態は、構造式V若しくはVIにより表される化合物：

【化11】



又はその薬学的に許容できる塩である（式中、 m' は、1又は2である）。残りの変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態又は前記のいずれかの態様に記載の通りである。

【0134】

第4の実施形態の第1の態様において、 R^{1a} は、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、及び $-OCH_3$ から選択され；且つ、 R^{9a} は、任意選択で、1、2、又は3つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールである。残りの変数（すなわち、 R^{1a} 及び R^{9a} 以外の変数）の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又は第4の実施形態に定義の通りである。

【0135】

第4の実施形態の第2の態様において、 R^{9a} は、その結合点に対してメタ又はパラ位で、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)(C_0-C_1)$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する）； $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ （式中、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結

合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C_3-C_7) ヘテロシクリルを形成する) ; 及び $C(O)NHNHR^{12}$ (式中、 R^{12} は、任意選択で置換されている (C_5-C_6) ヘテロアリアルである) から選択される 1 つの置換基により置換されており ; 且つ

ハロゲン、(C_1-C_4) アルキル、及び (C_1-C_4) ハロアルキルから独立に選択される 1 又は 2 つの置換基によりさらに任意選択で置換されている ;

フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1、2、若しくは 3 つのヘテロ原子を有する 6 員のヘテロアリアルである。

残りの変数 (すなわち、 R^{9a} 、 R^{11} 、及び R^{12} 以外の変数) の値及び残りの変数 (すなわち、 R^{9a} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 の態様に定義の通りである。

10

【0136】

第 4 の実施形態の第 3 の態様において、 R^2 は、任意選択で置換されているピリジニルである。残りの変数の値及び全変数の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 若しくは第 2 の態様に定義の通りである。

【0137】

第 4 の実施形態の第 4 の態様において、 R^{9a} は、4- (モルホリノスルホニル) フェニル、5- (5- (モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル、4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル、3- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル、5-アセチルチオフェン-2-イル、4- (2- (ピラジン-2-イル) ヒドラジン-1-カルボニル) フェニル、4- (2-モルホリノアセチル) フェニル、4- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) フェニル)、4- (3-メチルモルホリン-4-カルボニル) フェニル、4- (3, 3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル) フェニル、4- (2, 2-ジメチルモルホリン-4-カルボニル) フェニル、4- (2- (ピリジン-2-イル) ヒドラジン-1-カルボニル) フェニル、4- (3-フルオロピロリジン-1-カルボニル) フェニル、4- (3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル) フェニル、4- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-カルボニル) フェニル、4- ((3-フルオロピロリジン-1-イル) スルホニル) フェニル、4- ((3-フルオロアゼチジン-1-イル) スルホニル) フェニル、5- (モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-3-イル、5-フルオロ-6- (モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-3-イル、4- (2-モルホリノ-2-オキソアセチル) フェニル、2- (モルホリン-4-カルボニル) ピリミジン-5-イル、2, 5-ジフルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル、2, 3-ジフルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル、3-フルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル) フェニル、6- (モルホリン-4-カルボニル) ピリダジン-3-イル、及び 4- (2-モルホリノ-2-オキソエチル) フェニルから選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 3 の態様に定義の通りである。

20

30

40

【0138】

第 4 の実施形態の第 5 の態様において、 m' は 1 である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 4 の態様に定義の通りである。

【0139】

第 4 の実施形態の第 6 の態様において、 R^2 は、6-アミノピリジン-3-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、及びチアゾール-4-イルから選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 5 の態様に定義の通りである。

50

【0140】

第4の実施形態の第7の態様において、化合物は、構造式V、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式V中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第4の実施形態若しくはその第1から第6の態様に定義の通りである。

【0141】

第4の実施形態の第8の態様において、化合物は、構造式VI、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式VI中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第4の実施形態若しくはその第1から第7の態様に定義の通りである。

10

【0142】

第4の実施形態の第9の態様において、 R^{1a} は、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCF_3$ から選択され； R^{9a} は、任意選択で、1、2、又は3つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールである。残りの変数（すなわち、 R^{1a} 及び R^{9a} 以外の変数）の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第4の実施形態若しくはその第1から第8の態様に定義の通りである。

【0143】

第4の実施形態の第10の態様において、 m' は、1又は2であり；

20

R^{1a} は、ハロゲン、ハロ (C_1-C_4) アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 (C_1-C_4) アルキル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $-O-$ ハロ (C_1-C_4) アルキル（例えば、トリフルオロメトキシ）、任意選択で置換されている (C_5-C_{12}) アリール、又は任意選択で置換されている (C_5-C_{12}) ヘテロアリールであり；且つ

R^{9a} は、任意選択で、1、2、又は3つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールである。残りの変数（すなわち、 m' 、 R^{1a} 、及び R^{9a} 以外の変数）の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第4の実施形態若しくはその第1から第9の態様に定義の通りである。

30

【0144】

第4の実施形態の第11の態様において、 R^{9a} は、ハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_0-C_4)$ アルキレン $NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されており、式中、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されている C_1-C_4 アルキル、任意選択で置換されているカルボシクリル、又は任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか；或いは

40

R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；且つ

R^{13} は、水素又は任意選択で置換されている (C_1-C_4) アルキルである。

残りの変数（すなわち、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} 以外の変数）の値及び残りの変数（すなわち、 R^{9a} 以外の変数）の任意選択の置換基は、第1から第3の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第4の実施形態若しくはその第1から第10の態様に定義の通りである。

【0145】

第4の実施形態の第12の態様において、 R^{9a} は、ハロゲン； (C_1-C_4) アルキ

50

ル；(C₁ - C₄) ハロアルキル；-C(O)(C₁ - C₄) アルキル；-C(O)(C₁ - C₁ アルキレン) NR^{1 1} R^{1 2} (式中、R^{1 1} と R^{1 2} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C₃ - C₇) ヘテロシクリルを形成する)；-S(O)₂ NR^{1 1} R^{1 2} (式中、R^{1 1} と R^{1 2} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C₃ - C₇) ヘテロシクリルを形成する)；及び -C(O) NHNHR^{1 2} (式中、R^{1 2} は、任意選択で置換されている (C₅ - C₆) ヘテロアリアルである) から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により置換されている。残りの変数 (すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数) の値及び残りの変数 (すなわち、R^{9 a} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 11 の態様に定義の通りである。

10

【0146】

第 4 の実施形態の第 13 の態様において、R^{9 a} は、-C(O)(C₁ - C₄) アルキル；-C(O)(C₀ - C₁ アルキレン) NR^{1 1} R^{1 2} (式中、R^{1 1} と R^{1 2} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C₃ - C₇) ヘテロシクリルを形成する)；-S(O)₂ NR^{1 1} R^{1 2} (式中、R^{1 1} と R^{1 2} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されている (C₃ - C₇) ヘテロシクリルを形成する)；及び -C(O) NHNHR^{1 2} (式中、R^{1 2} は、任意選択で置換されている (C₅ - C₆) ヘテロアリアルである) から選択される 1 つの置換基により置換されており；ハロゲン、任意選択で置換されている (C₁ - C₄) アルキル、及び (C₁ - C₄) ハロアルキルから独立に選択される 1 又は 2 つの置換基によりさらに任意選択で置換されている。残りの変数 (すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数) の値及び残りの変数 (すなわち、R^{9 a} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 12 の態様に定義の通りである。

20

【0147】

第 4 の実施形態の第 14 の態様において、R^{1 1} と R^{1 2} が共通に結合する窒素原子と共に R^{1 1} と R^{1 2} により形成されるヘテロシクリルは、ハロ、ヒドロキシル、ハロ (C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルキル、及び (C₁ - C₃) アルコキシから独立に選択される 1、2、3、又は 4 つの置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数 (すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 13 の態様に定義の通りである。

30

【0148】

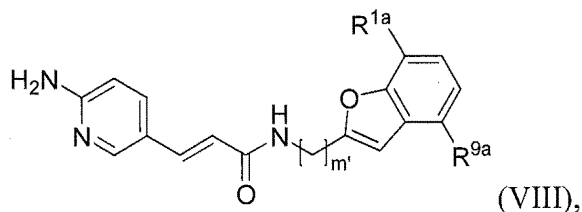
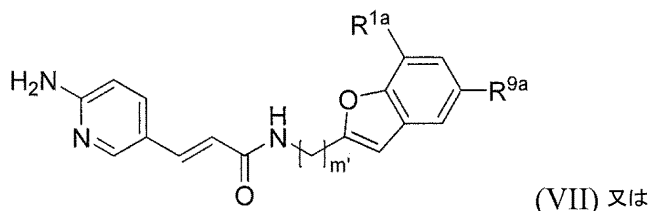
第 4 の実施形態の第 15 の態様において、R^{1 1} と R^{1 2} が共通に結合する窒素原子と共に R^{1 1} と R^{1 2} により形成されるヘテロシクリルは、ハロ (例えば、フルオロ)、(C₁ - C₃) アルキル、ハロ (C₁ - C₃) アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、(C₁ - C₃) アルコキシ (例えば、メトキシ)、及びハロ (C₁ - C₃) アルコキシ (例えば、トリフルオロメトキシ) から独立に選択される 1 又は 2 つの置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数 (すなわち、R^{1 1} 及び R^{1 2} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 3 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 4 の実施形態若しくはその第 1 から第 13 の態様に定義の通りである。

40

【0149】

本発明の第 5 の実施形態は、構造式 V I I 若しくは V I I I により表される化合物：

【化 1 2】



又はその薬学的に許容できる塩である。構造式 V I I 及び V I I I 中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第 1 から第 4 の実施形態又は前記のいずれかの態様に記載の通りである。

【0 1 5 0】

第 5 の実施形態の第 1 の態様において、 R^{1a} は、クロロ、 $-CF_3$ 、及び $-OCH_3$ から選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 4 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又は第 5 の実施形態に定義の通りである。

【0 1 5 1】

第 5 の実施形態の第 2 の態様において、 R^{9a} は、4-（モルホリノスルホニル）フェニル、5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イル）、4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル、及び 3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニルから選択される。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 4 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 5 の実施形態若しくはその第 1 の態様に定義の通りである。

【0 1 5 2】

第 5 の実施形態の第 3 の態様において、化合物は、構造式 V I I、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式 V I I 中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第 1 から第 4 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 5 の実施形態若しくはその第 1 若しくは第 2 の態様に定義の通りである。

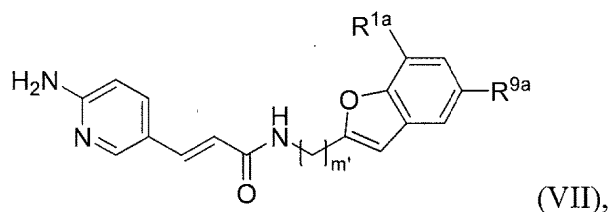
【0 1 5 3】

第 5 の実施形態の第 4 の態様において、化合物は、構造式 V I I I、又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式 V I I I 中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第 1 から第 4 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 5 の実施形態若しくはその第 1 若しくは第 2 の態様に定義の通りである。

【0 1 5 4】

本発明の第 6 の実施形態は、構造式 V I I により表される化合物：

【化 1 3】



又はその薬学的に許容できる塩である（式中、 m' は、1 又は 2 であり；

R^{1a} は、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、($C_1 - C_4$) アルキル、 $-O-$ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、メトキシ)、 $-O-$ ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、トリフルオロメトキシ)、任意選択で置換されている ($C_5 - C_{12}$) アリール、又は任意選択で置換されている ($C_5 - C_{12}$) ヘテロアリールであり；且つ

R^{9a} は、任意選択で、1、2、又は3つの置換基により独立に置換されており、フェニル又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1、2、若しくは3つのヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールである)。変数 R^{1a} 及び R^{9a} の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態又は前記のいずれかの態様に定義の通りである。

【0155】

10

第6の実施形態の第1の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されている C_6 アリール又は任意選択で置換されている ($C_5 - C_6$) ヘテロアリールである。残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又は第6の実施形態に定義の通りである。

【0156】

第6の実施形態の第2の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されているフェニルである。残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1の態様に定義の通りである。

【0157】

20

第6の実施形態の第3の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されている C_{5-6} ヘテロアリールである。残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1若しくは第2の態様に定義の通りである。

【0158】

第6の実施形態の第4の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されているピリジンである。残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1から第3の態様に定義の通りである。

【0159】

30

第6の実施形態の第5の態様において、 m' は1である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1から第4の態様に定義の通りである。

【0160】

第6の実施形態の第6の態様において、 R^{1a} は、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、($C_1 - C_4$) アルキル、 $-O-$ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、メトキシ)、又は $-O-$ ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル (例えば、トリフルオロメトキシ) である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1から第5の態様に定義の通りである。

40

【0161】

第6の実施形態の第7の態様において、 R^{1a} は、任意選択で置換されている ($C_5 - C_{12}$) アリール又は任意選択で置換されている ($C_5 - C_{12}$) ヘテロアリールである。残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第5の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第6の実施形態若しくはその第1から第6の態様に定義の通りである。

【0162】

第6の実施形態の第8の態様において、 R^{1a} のアリール又はヘテロアリール (例えば、($C_5 - C_{12}$) アリール、($C_5 - C_{12}$) ヘテロアリール、($C_5 - C_6$) ヘテロアリール、フェニル、ピリジニル) は、ハロ (例えば、フルオロ、クロロ)、シアノ、(

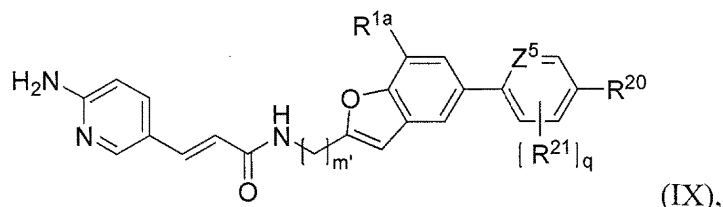
50

C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシ、(C_1-C_3) アルコキシ (例えば、メトキシ)、及びハロ (C_1-C_3) アルコキシ (例えば、トリフルオロメトキシ) から独立に選択される 1、2、又は 3 つの置換基により任意選択で置換されている。全変数の値及び残りの変数 (すなわち、 R^{1a} 以外の変数) の任意選択の置換基は、第 1 から第 5 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 6 の実施形態若しくはその第 1 から第 7 の態様に定義の通りである。

【0163】

本発明の第 7 の実施形態は、構造式 IX により表される化合物：

【化 14】



又はその薬学的に許容できる塩である (式中、

m' は、1 又は 2 であり；

R^{1a} は、ハロゲン、ハロ (C_1-C_4) アルキル (例えば、トリフルオロメチル)、(C_1-C_4) アルキル、 $-O-(C_1-C_4)$ アルキル (例えば、メトキシ)、 $-O-$ ハロ (C_1-C_4) アルキル (例えば、トリフルオロメトキシ)、任意選択で置換されている (C_5-C_{15}) アリール、又は任意選択で置換されている (C_5-C_{15}) ヘテロアリールであり；

Z^5 は、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ であり；

R^{20} は、(C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_4) ハロアルキル、 $-O-(C_0-C_4$ アルキレン) カルボシクリル、 $-O-(C_0-C_4$ アルキレン) ヘテロシクリル、 $-C(H)(OH)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(OH)-$ ヘテロシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(S)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_0-C_4$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(S)(C_0-C_4$ アルキレン) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、又は $-C(O)NR^{13}NR^{11}R^{12}$ であり、式中、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されている C_1-C_4 アルキル、任意選択で置換されているカルボシクリル、又は任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか；或いは

R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；且つ

R^{13} は、水素又は任意選択で置換されている (C_1-C_4) アルキルであり；

各 R^{21} は、存在する場合、独立に、ハロであり；且つ

q は、 Z^5 が $-C(H)-$ である場合 0、1、2、3、又は 4 であり、 Z^5 が $-N-$ である場合 0、1、2、又は 3 である)。構造式 IX 中の変数の別な値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 6 の実施形態又は前記のいずれかの態様に記載の通りである。

【0164】

第 7 の実施形態の第 1 の態様において、 q は、0、1、又は 2、好ましくは、0 又は 1 である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 6 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又は第 7 の実施形態に定義の通りである。

【0165】

第 7 の実施形態の第 2 の態様において、 R^{21} は、それぞれの出現で、存在する場合、フルオロである。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 6 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第 7 の実施形態若しくはその第 1 の態様に定義の通りで

10

20

30

40

50

ある。

【0166】

第7の実施形態の第3の態様において、 R^{20} は、 $-C(O)(C_0-C_4\text{アルキレン})NR^{11}R^{12}$ 又は $-C(S)(C_0-C_4\text{アルキレン})NR^{11}R^{12}$ であり、ここで、 R^{11} と R^{12} は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1又は2つのヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている(C_3-C_7)ヘテロシクリルを形成する。残りの変数(すなわち、 R^{20} 、 R^{11} 、及び R^{12} 以外の変数)の値及び全変数の任意選択の置換基は、第1から第6の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第7の実施形態若しくはその第1若しくは第2の態様に定義の通りである。

10

【0167】

第7の実施形態の第4の態様において、 Z^5 は、 $-C(H)-$ である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第1から第6の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第7の実施形態若しくはその第1から第3の態様に定義の通りである。

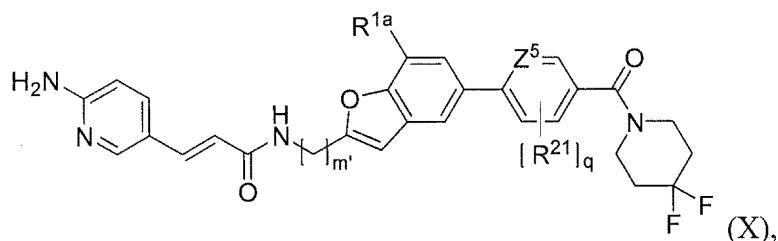
【0168】

第7の実施形態の第5の態様において、 Z^5 は、 $-N-$ である。残りの変数の値及び任意選択の置換基は、第1から第6の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第7の実施形態若しくはその第1から第4の態様に定義の通りである。

【0169】

第7の実施形態の第6の態様において、化合物は、構造式X：
【化15】

20

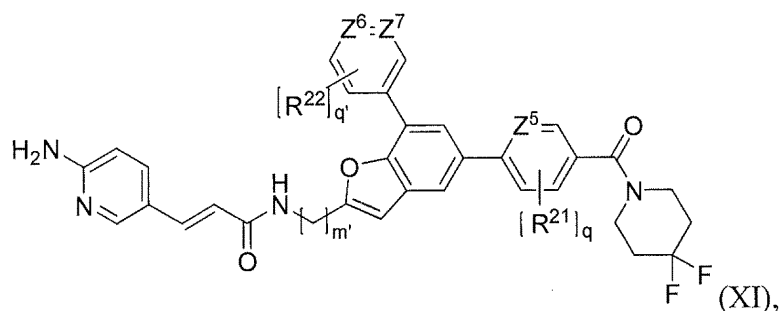


又はその薬学的に許容できる塩により表される。構造式X中の変数の値及び別な値並びに任意選択の置換基は、第1から第6の実施形態若しくは前記のいずれかの態様、又は第7の実施形態若しくはその第1から第5の態様に記載の通りである。

30

【0170】

第8の実施形態は、構造式XIにより表される化合物：
【化16】



40

又はその薬学的に許容できる塩である(式中、
 m' は、1又は2、好ましくは1であり；
 Z^5 は、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ であり；
 Z^6 と Z^7 のそれぞれは、独立に、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ 、好ましくは $-C(H)-$ であり、ここで、 Z^6 と Z^7 のうちわずか1つが窒素であり；
各 R^{21} は、存在する場合、独立に、ハロ(例えば、フルオロ)であり；

50

各 $R^{2,2}$ は、存在する場合、独立に、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ）、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、 (C_1-C_3) アルコキシ（例えば、メトキシ）、又はハロ (C_1-C_3) アルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）、好ましくはハロであり；

q は、 Z^5 が $-C(H)-$ である場合 0、1、2、3、又は 4 であり、 Z^5 が $-N-$ である場合 0、1、2、又は 3 であり；且つ

q' は、0、1、2、又は 3、好ましくは 0、1、又は 2、より好ましくは 0 又は 1 である）。構造式 X I 中の残りの変数の値及び別な値は、第 1 から第 7 の実施形態又は前記のいずれかの態様に記載の通りである。

【0171】

第 8 の実施形態の第 1 の態様において、 Z^6 及び Z^7 はそれぞれ $-C(H)-$ である。残りの変数の値は、第 1 から第 7 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又は第 8 の実施形態に記載の通りである。

【0172】

第 8 の実施形態の第 2 の態様において、 Z^6 は $-N-$ であり、 Z^7 は $-C(H)-$ である。残りの変数の値は、第 1 から第 7 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又はその第 1 の態様の第 8 の実施形態に記載の通りである。

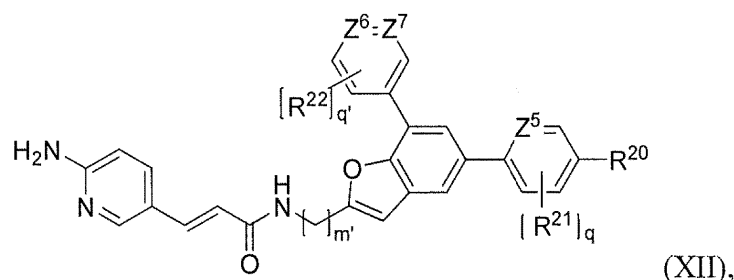
【0173】

第 8 の実施形態の第 3 の態様において、 Z^6 は $-C(H)-$ であり、 Z^7 は $-N-$ である。残りの変数の値は、第 1 から第 7 の実施形態若しくは前記のいずれかの態様又はその第 1 若しくは第 2 の態様の第 8 の実施形態に記載の通りである。

【0174】

第 9 の実施形態は、構造式 X I I により表される化合物：

【化 17】



又はその薬学的に許容できる塩である（式中、

m' は、1 又は 2、好ましくは 1 であり；

Z^5 は、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ であり；

Z^6 と Z^7 のそれぞれは、独立に、 $-N-$ 又は $-C(H)-$ 、好ましくは $-C(H)-$ であり、ここで、 Z^6 と Z^7 のうちわずか 1 つが窒素であり；

$R^{2,0}$ は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 $-O-(C_0-C_4)$ アルキレン）カルボシクリル、 $-O-(C_0-C_4)$ アルキレン）ヘテロシクリル、 $-C(H)(OH)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(OH)-$ ヘテロシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ カルボシクリル、 $-C(H)(CH_3)-$ ヘテロシクリル、 $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(S)(C_1-C_4)$ アルキル、 $-C(O)(C_0-C_4)$ アルキレン） $NR^{1,1}R^{1,2}$ 、 $-C(S)(C_0-C_4)$ アルキレン） $NR^{1,1}R^{1,2}$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $-S(O)_2NR^{1,1}R^{1,2}$ 、又は $-C(O)NR^{1,3}NR^{1,1}R^{1,2}$ であり、式中、

$R^{1,1}$ 及び $R^{1,2}$ は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されている C_1-C_4 アルキル、任意選択で置換されているカルボシクリル、又は任意選択で置換されているヘテロシクリルであるか；或いは

$R^{1,1}$ と $R^{1,2}$ は、それらが共通に結合している窒素原子と共に、任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成し；且つ

R^{13} は、水素又は任意選択で置換されている ($C_1 - C_4$) アルキルであり；
各 R^{21} は、存在する場合、独立に、ハロ（例えば、フルオロ）であり；
各 R^{22} は、存在する場合、独立に、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ）、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ、($C_1 - C_3$) アルコキシ（例えば、メトキシ）、又はハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）、好ましくはハロであり；
 q は、 Z^5 が $-C(H)-$ である場合 0、1、2、3、又は 4 であり、 Z^5 が $-N-$ である場合 0、1、2、又は 3 であり；且つ
 q' は、0、1、2、又は 3、好ましくは 0、1、又は 2、より好ましくは 0 又は 1 である）。構造式 XII 中の変数の別な値及び任意選択の置換基は、第 1 から第 8 の実施形態又は前記のいずれかの態様に記載の通りである。

10

【0175】

典型的な化合物は表 1 に述べられている。

【0176】

製剤及び投与

本発明の別な実施形態は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体、補助剤、若しくはビヒクルを含む組成物である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、組成物を必要としている患者への投与のために製剤される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、その必要のある患者への経口、静脈内、皮下、腹腔内、又は皮膚科的投与用に処方される。

20

【0177】

本明細書での用語「患者」は、動物を意味する。いくつかの実施形態において、動物は哺乳動物である。特定の実施形態において、患者は、獣医学的患者（すなわち、非ヒト哺乳動物患者）である。いくつかの実施形態において、患者はイヌである。他の実施形態において、患者はヒトである。

【0178】

「薬学的又は薬理学的に許容できる」は、動物又はヒトに必要な応じて投与された場合、有害な、アレルギー性、又は他の不都合な反応を生み出さない分子実体及び組成物を含む。ヒト投与のために、調合物は、FDA Office of Biologics 基準により要求される無菌状態、発熱原性、並びに全般的な安全性及び純度の基準を満たさなければならない。

30

【0179】

句「薬学的に許容できる担体、補助剤、又はビヒクル」は、共に製剤される化合物の薬理活性を損なわず、治療量の化合物を送達するのに十分な投与量で投与される場合非毒性である、非毒性の担体、補助剤、又はビヒクルを指す。本発明の組成物に使用できる薬学的に許容できる担体、補助剤、又はビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝剤物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩又は電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂があるが、これらに限定されない。

40

【0180】

本発明の組成物は、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）、又は吸入スプレーにより、局所的に、直腸内に、鼻腔内に、頬側に、腔内に、又は埋込型リザーバーにより投与できる。いくつかの実施形態において、提供される化合物又は組成物は、静脈内及び／又は腹腔内に投与可能である。

【0181】

50

本明細書での用語「非経口」は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、眼内、硝子体内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内、肝内、腹腔内病変内、及び頭蓋内の注射又は注入技法を含む。好ましくは、組成物は、経口、皮下、腹腔内、又は静脈内投与される。

【0182】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、カプセル剤、錠剤、水性の懸濁剤、分散剤、及び液剤を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容できる剤形で経口投与できる。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、ラクトース及びコーンスターチがある。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、典型的には加えられる。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥コーンスターチがある。水性懸濁剤及び／又は乳剤が経口使用のために必要とされる場合、有効成分を油相に懸濁又は溶解させて、乳化剤及び／又は懸濁化剤と合わせることができる。所望の場合、特定の甘味剤、着香剤、又は着色剤も加えてよい。

10

【0183】

いくつかの実施形態において、経口製剤は、即放又は持続／遅延放出用に製剤される。

【0184】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤がある。そのような固体剤形において、活性化化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの、少なくとも1種の不活性な、薬学的に許容できる賦形剤又は担体、並びに／又は、a) スターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤若しくは増量剤、b) カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセロールなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ポテトスターチ若しくはタピオカスターチ、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム塩などの吸収促進剤、g) アセチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、並びにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

20

【0185】

頬側又は舌下投与に好適な組成物には、錠剤、ロゼンジ剤、及び香錠があり、その場合、有効成分は、砂糖、及びアラビアゴム、トラガカント、又はゼラチン、及びグリセリンなどの担体と共に製剤される。

30

【0186】

類似の種類の固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質及び硬質ゼラチンカプセルにおける充填剤としても利用されることがある。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティング及び製剤分野に周知である他のコーティングなどのコーティング及びシエルと共に調製できる。それらは、任意選択で乳白剤を含んでよく、有効成分を、腸管の特定部分でのみ、又は腸管の特定部分で優先的に、任意選択で遅延した方法で放出する組成物でもよい。使用できる埋め込み組成物の例にはポリマー性物質及び蠟がある。

40

【0187】

本発明の化合物は、上述の1種以上の賦形剤と共にマイクロカプセル形態にすることもできる。そのような固体剤形において、本発明の化合物は、スクロース、ラクトース、又はスターチなどの少なくとも1種の不活性な希釈剤と混合することができる。そのような剤形は、通常の慣行どおり、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの打錠滑沢剤及び他の打錠助剤も含んでよい。

【0188】

経口投与用の組成物は、例えば、錠剤又はカプセル剤上の製剤の外側コーティングにより、消化管を通過する際に有効成分を分解から保護するように設計できる。

50

【0189】

別な実施形態において、本発明の化合物は、延長（又は「遅延」若しくは「持続」）放出組成物で提供できる。この遅延放出組成物は、本発明の化合物を遅延放出成分と組み合わせて含む。そのような組成物は、下部消化管への、例えば、小腸、大腸、結腸、及び／又は直腸への、提供される化合物の標的化放出を可能にする。特定の実施形態において、本発明の化合物を含む遅延放出組成物は、酢酸フタル酸セルロース及び他のフタレート（例えば、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリレート（Eudragit））などの腸溶性又はpH依存性コーティングをさらに含む。或いは、遅延放出組成物は、pH感受性メタクリレートコーティング、pH感受性ポリマー性微小球、又は加水分解により分解するポリマーの提供により、小腸及び／又は結腸への制御放出を与える。遅延放出組成物は、疎水性又はゲル性の賦形剤又はコーティングと共に製剤できる。結腸送達は、アミロース又はペクチンなどの細菌酵素により消化されるコーティングにより、pH依存性ポリマーにより、時間とともに膨張するハイドロゲルプラグ（Pulsincap）により、時間依存性ハイドロゲルコーティングにより、及び／又はアゾ芳香族結合コーティングに結合したアクリル酸によりさらに提供できる。

10

【0190】

特定の実施形態において、本発明の遅延放出組成物は、ヒプロメロース、微結晶性セルロース、及び滑沢剤を含む。本発明の化合物と、ヒプロメロースと、微結晶性セルロースの混合物は、経口投与用の錠剤又はカプセル剤に製剤できる。特定の実施形態において、混合物は、顆粒状にされ、錠剤に圧縮される。

20

【0191】

或いは、本発明の薬学的に許容できる組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与できる。これらは、室温では固体だが直腸温度で液体であり、そのため直腸中で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と、本発明の化合物を混合して調製できる。そのような材料には、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールがある。

【0192】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、特に、眼、皮膚、又は下部消化管の疾患を含む、治療の標的が局所適用により容易に接近できる部分又は器官を含む場合、局所投与もできる。好適な局所製剤は、これらの部分又は器官のそれぞれのために容易に調製される。

【0193】

下部消化管への局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤でもたらしことができる。局所の経皮パッチも使用できる。

30

【0194】

他の局所適用には、本発明の薬学的に許容できる組成物は、1種以上の担体に懸濁又は溶解された有効成分を含む好適な軟膏で製剤できる。本発明の化合物の局所投与用の担体には、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟、及び水、並びに浸透促進剤があるが、これらに限定されない。或いは、本発明の薬学的に許容できる組成物は、1種以上の薬学的に許容できる担体に懸濁又は溶解された活性成分を含む好適なローション又はクリームに製剤できる。或いは、医薬組成物は、好適な乳化剤と共に担体に懸濁又は溶解された活性化合物を含む好適なローション又はクリームと共に調製できる。いくつかの実施形態において、好適な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水があるが、これらに限定されない。他の実施形態において、好適な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水、並びに浸透促進剤があるが、これらに限定されない。

40

【0195】

眼科用の使用には、本発明の薬学的に許容できる組成物は、等張性のpH調整された滅菌食塩水中の微細化懸濁液（micronized suspensions）として、

50

又は、好ましくは、等張性のpH調整された滅菌食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウム (benzylalkonium) などの保存剤と共に、又はなしで製剤できる。或いは、眼科用の使用には、薬学的に許容できる組成物は、ペトロラタムなどの軟膏中に製剤できる。

【0196】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、鼻腔内エアゾール又は吸入によっても投与できる。そのような組成物は、医薬製剤の技術分野に周知である技法により調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを増大させる吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を利用して、食塩水中の溶液として調製できる。

10

【0197】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容できる組成物は、経口投与用に製剤される。

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容できる組成物は、腹腔内投与用に製剤される。

【0199】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容できる組成物は、局所投与用に製剤される。

【0200】

担体材料と組み合わせて単一剤形の組成物を生み出すことができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式、及び使用される化合物の活性により様々だろう。好ましくは、組成物は、0.01~100mg/体重kg/日の阻害剤の用量を、組成物を受け取る患者に投与できるように、製剤されなければならない。

20

【0201】

特定の患者の具体的な用量及び治療レジメンが、利用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物組み合わせ、治療する医師の判断、及び治療される特定の疾患の重症度を含む種々の因子によるだろうことも理解されなければならない。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物にもよるだろう。

30

【0202】

本発明の医薬組成物に使用できる他の薬学的に許容できる担体、補助剤、及びビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化薬物送達系 (SEDDS)、Tween又は他の類似のポリマー性送達マトリックスなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝剤物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩又は電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂があるが、これらに限定されない。 α -、 β -、及び γ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又は2-及び3-ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリンなどの化学修飾された誘導体、又は他の可溶化された誘導体も、好都合に使用して、本明細書に記載される化合物の送達を増大させることができる。

40

【0203】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、経口投与又は注射により投与される。本発明の医薬組成物は、どのような従来の非毒性の薬学的に許容できる担体も、補助剤も、ビヒクルも含み得る。場合によっては、製剤のpHを、薬学的に許容できる酸、塩基、又は緩衝剤

50

により調整して、製剤された化合物又はその送達形態の安定性を増大できる。

【0204】

医薬組成物は、滅菌注射用製剤、例えば、滅菌された注射用の水性又は油性の懸濁剤の形態でよい。この懸濁剤は、当技術分野に公知である技法に従って、好適な分散化剤又は湿潤剤（例えば、Tween 80 など）及び懸濁化剤を使用して製剤できる。滅菌注射用製剤は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤として、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射液剤又は懸濁剤でもよい。使用可能な許容できるビヒクル及び溶媒の中に、マンニトール、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発油は、溶媒又は懸濁媒体として従来利用されている。この目的のために、合成のモノ又はジグリセリドを含むどのような無刺激の不揮発油も利用できる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特にポリオキシエチル化された型のオリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容できる油と同様に、注射液の調製に有用である。これらの油性液剤又は懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤、又は乳剤及び／若しくは懸濁剤などの薬学的に許容できる剤形の製剤に通常使用されるカルボキシメチルセルロース若しくは類似の分散化剤も含んでよい。Tween 若しくは Span などの他の通常使用される界面活性剤及び／又は薬学的に許容できる固体、液体、若しくは他の剤形の製造に通常使用される他の類似の乳化剤若しくはバイオアベイラビリティ向上剤も、製剤の目的に使用できる。

10

【0205】

本発明の組成物が、本明細書に記載される式の化合物と1種以上の追加の治療剤又は予防剤の組み合わせを含む場合、化合物と追加の薬剤のどちらも、単独療法レジメンで通常投与される用量の約1から100%、より好ましくは約5から95%の用量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、多回投与レジメンの一部として、本発明の化合物とは別に投与できる。或いは、追加の薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と混合された単一剤形の一部でよい。

20

【0206】

本明細書に記載される化合物は、例えば、注射により、静脈内に、動脈内に、眼内に、硝子体内に、皮下に（subdermally）、経口的に、頬側に、鼻腔内に、経粘膜的に、局所的に、眼科用製剤において、又は吸入により、約0.5から約100mg／体重kgの範囲の用量で、又は約1mgから約1000mg／投与量の範囲の用量で4から120時間ごとに、又は特定の薬物の要件に従って投与できる。本明細書の方法は、有効量の本発明の化合物又はその組成物の投与により所望の効果又は述べられた効果を達成することを企図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1から約6回投与され、或いは連続的な注入として投与されるだろう。そのような投与は、長期治療としても急性期治療としても利用できる。担体材料と組み合わせて単一の剤形を生み出すことができる有効成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式により様々であろう。典型的な調合物は約5%から約95%の活性化合物（重量基準）を含むだろう。或いは、調合物は、約20%から約80%の活性化合物を含み得る。

30

【0207】

上記に列挙されたものより低い投与量も高い投与量も要求されることがある。特定の患者のための具体的な用量及び治療レジメンは、利用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物組み合わせ、疾病、病態、又は症状の重症度及び経過、疾病、病態、又は症状に対する患者の素因、並びに治療する医師の判断を含む種々の因子によるだろう。

40

【0208】

患者の病態が改善すると、本発明の化合物、組成物、又は組み合わせの維持量を、必要な場合投与することができる。その後、投与の用量若しくは頻度、又は両方を、症状が所望のレベルに軽減された場合に改善された病態が維持されるレベルに、症状の関数として低減できる。しかし、患者は、疾病の症状の再発時に、長期的に間欠的な治療を必要とすることがある。

50

【0209】

化合物及び薬学的に許容できる組成物の使用

本明細書では、「PAK媒介性」疾患又は病態は、1種以上のp21活性化キナーゼ（PAK）が役割を果たす疾病又は他の有害病態を意味する。したがって、本発明の別な実施形態は、PAK媒介性疾患又は病態を治療すること、例えば、その重症度を軽減することに関する。PAK媒介性疾患には、癌、神経変性疾患、及び免疫系疾患がある。PAK媒介性疾患の具体例は以下に詳細に述べられる。

【0210】

P21活性化キナーゼ（PAK）は、2つの群：グループI及びグループIIに分類される。グループIは、PAK1、PAK2、及びPAK3を含み、グループIIは、PAK4、PAK5、及びPAK6を含む。本発明のいくつかの実施形態は、グループIのPAK媒介性疾患又は病態、例えば、PAK1媒介性疾患若しくは病態、PAK2媒介性疾患若しくは病態、PAK3媒介性疾患若しくは病態、又はPAK1と、PAK2と、PAK3の組み合わせにより媒介される疾患若しくは病態、例えば、PAK1とPAK2、PAK1とPAK3、PAK2とPAK3、若しくはPAK1と、PAK2と、PAK3により媒介される疾患若しくは病態を治療することに関する。本発明の他の実施形態は、グループIIのPAK媒介性疾患又は病態、例えば、PAK4媒介性疾患若しくは病態、PAK5媒介性疾患若しくは病態、PAK6媒介性疾患若しくは病態、又はPAK4と、PAK5と、PAK6の組み合わせにより媒介される疾患若しくは病態、例えば、PAK4とPAK5、PAK4とPAK6、PAK5とPAK6、若しくはPAK4と、PAK5と、PAK6により媒介される疾患若しくは病態を治療することに関する。

【0211】

「PAK4」のように「PAK」の後に数字がある場合、その数字に対応する特定のPAKアイソフォームが明示される。そのため、本明細書では、「PAK4媒介性」疾患又は病態は、PAK4が役割を果たすことが知られているあらゆる疾病又は他の有害病態を意味する。したがって、本発明の別な実施形態は、PAK4媒介性疾患又は病態を治療すること、例えば、その重症度を軽減することに関する。PAK4媒介性疾患には、癌、神経変性疾患、及び免疫系疾患がある。PAK4媒介性疾患の具体例は、以下に詳細に述べられる。

【0212】

本発明による提供される化合物は、例えば、生物学的及び病理学的な現象におけるPAK調節を研究するための、癌を研究するための、又はPAK調節因子の特定及び／若しくは比較評価のためのツールとしても有用である。したがって、特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される化合物、又はその塩若しくは組成物の、試料に対する作用を試験する方法であって、培養細胞又は1種以上のPAKを含む試料を、化合物又はその塩若しくは組成物と接触させること；及び化合物又はその塩若しくは組成物の、細胞又は1種以上のPAKに対する作用を測定することを含む方法を与える。例えば、本明細書に記載される化合物は、潜在的なPAK調節因子を特定又は評価する結合アッセイ（例えば、競合結合アッセイ）における基準又は対照物質としても、癌及びPAK媒介性の疾患又は病態を含む本明細書に記載されるものなどの特定の疾患又は病態におけるPAK調節の役割を調査するための発見ツールとしても使用できる。

【0213】

調節、例えば、1種以上のPAKの調節は、例えば、作動薬、部分作動薬、反作動薬、拮抗薬、又はアロステリック調節因子（例えば、アロステリック作動薬、正のアロステリック調節因子、負のアロステリック調節因子）として作用するリガンド、詳細にはPAKリガンドにより達成できる。作動薬は、直接作用して受容体を活性化するが、拮抗薬は、受容体との会合により作動薬活性を防ぐことにより、間接的に作用して受容体シグナル伝達を遮断する。アロステリック調節は、リガンドが、受容体のオルソステリック結合部位ではなくアロステリック部位に結合した場合に起こる。アロステリック調節因子は、オルソステリックリガンド媒介性活性の正と負の両方の調節因子を含み得る。特定の理論によ

り拘束はされないが、本明細書に記載される化合物は、1種以上のPAKに結合して、アロステリック調節因子として機能できると考えられている。

【0214】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、その必要のある対象の癌を治療するのに有用である。そのため、特定の実施形態において、本発明は、癌を治療する方法であって、その必要のある患者に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物を投与することを含む方法を与える。本明細書に記載される化合物及び組成物は、例えば、インビトロ又はエクスピボでの培養細胞にも、例えば、インビボで対象にも投与して、本明細書で以下に記載されるものを含む種々の疾患を治療、予防、及び／又は診断できる。

10

【0215】

本発明に利用される化合物の抗癌剤としての活性は、インビトロでも、インビボでも、細胞系中でもアッセイできる。抗癌剤として本発明に利用される化合物をアッセイする詳細な条件は、実施例において述べられる。

【0216】

本明細書では、用語「治療する」又は「治療」は、疾患、疾患の1つ以上の症状、若しくは疾患にかかりやすい素因を治癒し、治し、緩和し、和らげ、変化させ、矯正し、寛解させ、改善し、又は影響を与えるために（例えば、疾患の少なくとも1つの症状を防ぐか、又は疾患の少なくとも1つの症状の発症を遅延するために）、単独若しくは第2の化合物と組み合わせた化合物の、対象、例えば患者への適用若しくは投与、又は疾患（例えば、本明細書に記載される疾患）、疾患の症状、若しくは疾患にかかりやすい素因を有する対象、例えば、患者からの単離された組織若しくは細胞、例えば、細胞系への化合物の適用若しくは投与であると定義される。創傷治癒の場合、治療上有効な量は、創傷の治癒を促進する量である。

20

【0217】

本明細書では、「創傷治癒を促進すること」は、創傷のある対象を治療し、部分的又は完全に創傷の治癒を達成することを意味する。創傷治癒を促進することは、例えば、下記の1つ以上を意味し得る：表皮の閉鎖を促進すること；真皮の移動を促進すること；真皮中の皮膚の閉鎖を促進すること；創傷治癒合併症、例えば、表皮の過形成及び接着を減少させること；創傷の裂開を減少させること；及び適正な痂皮形成を促進すること。

30

【0218】

本明細書では、疾患の治療に有効な化合物の量、又は「治療上有効な量」は、対象又は細胞への単回投与又は反復投与時に、疾患の1つ以上の症状を治癒し、緩和し、軽減し、又は改善するのに有効である化合物の量を指す。創傷治癒の場合、治療上有効な量は、創傷の治癒を促進する量である。

【0219】

本明細書では、疾患を予防するのに有効な化合物の量、又は化合物の「予防上有効な量」は、対象への単回投与又は反復投与時に、疾患又は疾患の1つ以上の症状の発症又は再発を予防又は遅延させるのに有効な量を指す。

【0220】

本明細書では、用語「対象」は、ヒト又は非ヒト動物を含むものとする。典型的なヒト対象には、疾患、例えば、本明細書に記載される疾患を有するヒト患者、又は正常な対象がある。本発明の用語「非ヒト動物」には、全脊椎動物、例えば、非哺乳動物（ニワトリ、両生類、爬虫類など）並びに非ヒト霊長類、家畜及び／又は農耕上有用な動物、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタなど、及び伴侶動物（イヌ、ネコ、ウマなど）などの哺乳動物がある。

40

【0221】

例えば、哺乳動物（ヒト及び非ヒトを含む）における種々の癌を治療する方法であって、その必要のある患者に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法が本明細書に提供される。そのような癌には、血液系悪性腫瘍（白血病、リ

50

ンパ腫、骨髓腫、骨髓異形成症候群、及び骨髓増殖症候群）及び固形腫瘍（口腔、胆嚢、前立腺、乳房、肺、結腸、脾臓、腎、卵巣などの癌腫並びに軟部組織肉腫及び骨肉腫、並びに間質腫瘍）がある。乳癌（BC）は、基底様乳癌（BLBC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、及びBLBCとTNBCの両方である乳癌を含み得る。さらに、乳癌は、浸潤性又は非浸潤性の乳管癌又は小葉癌、乳房の腺管癌、髄様癌、粘液癌、乳頭癌、篩状癌、男性乳癌、再発性又は転移性乳癌、乳房の葉状腫瘍、及び乳首のパジェット病を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明は、リンパ腫、具体的にはマントル細胞リンパ腫を治療する方法を提供する。

【0222】

いくつかの実施形態において、本発明は、患者の炎症性疾患を治療する方法であって、患者に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物により治療可能な炎症性疾患には、多発性硬化症、関節リウマチ、変性関節疾患、全身性狼瘡、全身性強皮症、血管炎症候群（小血管、中血管、及び大血管）、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、敗血症、乾癬、及び他の皮膚の炎症性疾患（湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、強皮症、及び急性炎症性要素を有する皮膚病、天疱瘡、類天疱瘡、アレルギー性皮膚炎など）、並びに蕁麻疹症候群があるが、これらに限定されない。

10

【0223】

本発明の化合物により治療可能なウイルス性疾患には、急性熱性咽頭炎、咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、小児胃腸炎、コクサッキー感染症、伝染性単核細胞症、バーキットリンパ腫、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、初発HSV-1感染（例えば、小児の歯肉口内炎、成人の扁桃炎及び咽頭炎、角結膜炎）、潜伏性HSV-1感染（例えば、口唇ヘルペス及び単純疱疹）、初発HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、無菌性髄膜炎、伝染性単核細胞症、巨細胞性封入体病、カポジ肉腫、多中心性キャッスルマン病、原発性滲出性リンパ腫、AIDS、インフルエンザ、ライ症候群、麻疹、感染後脳脊髄炎、おたふくかぜ、過形成上皮病変（例えば、尋常性、扁平、足底、及び肛門性器の疣贅、喉頭パピローマ、疣贅状表皮発育異常症）、子宮頸癌、扁平上皮癌、クループ、肺炎、細気管支炎、感冒、ポリオ、狂犬病、インフルエンザ様症候群、肺炎を伴う重症細気管支炎、風疹、先天性風疹、水痘、及び帯状疱疹があるが、これらに限定されない。本発明の化合物により治療可能なウイルス性疾患には、B型肝炎及びC型肝炎を含む慢性ウイルス感染もある。

20

30

【0224】

典型的な眼科疾患には、黄斑浮腫（糖尿病性及び非糖尿病性の黄斑浮腫）、滲出型及び萎縮型加齢（aged related）黄斑変性、老人性（aged）円板状黄斑変性、嚢胞様黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、網脈絡膜炎、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、鞏膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後視神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、低酸素症又は虚血と関連する眼病、未熟児網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、ポリプ脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病性網膜症、血液過粘稠症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン関連網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞疲弊症、又は白内障があるが、これらに限定されない。

40

【0225】

式Iの化合物により治療可能な神経変性疾患には、パーキンソン病、アルツハイマー病、及びハンチントン病、並びに筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリック病）があるが、これらに限定されない。

【0226】

50

本明細書に記載される化合物及び組成物は、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺線維症、肝線維症、糸球体腎炎、多発性嚢胞腎（PKD）、及び他の腎疾患を含む異常な組織増殖の疾患及び線維症の治療にも使用できる。

【0227】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、肥満及び過食症などの摂食に関連する疾患の治療にも使用できる。

【0228】

別な実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物は、喘息、気管支炎、肺線維症、アレルギー性鼻炎、酸素中毒、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含むアレルギー及び呼吸器疾患の治療又は予防にも使用できる。

10

【0229】

本明細書に記載される化合物及び組成物により治療可能な他の疾患には、筋ジストロフィー、関節炎、例えば、変形性関節症及び関節リウマチ、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）、外傷性脳損傷、脊髄損傷、敗血症、リウマチ性疾患、癌アテローム性動脈硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、レプトスピラ（leptospirosis）腎臓病、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心臓肥大、筋肉消耗、異化障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、虚血／再灌流、脳卒中、脳動脈瘤、狭心症、肺疾患、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧、喘息、慢性閉塞性肺疾患、シェーグレン症候群、ヒアリン膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝臓病、消化管疾患、腹膜子宮内膜症、皮膚病、鼻腔内副鼻腔炎、中皮腫、免疫不全を伴う無汗性外胚葉（ectodermal）形成異常症、ベーチェット病、色素失調症、結核、喘息、クローン病、大腸炎、眼のアレルギー、虫垂炎、パジエット病、瘰癧、歯周病（periodontitis）、子宮内膜症、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、シリカ誘発性疾患、睡眠時無呼吸、AIDS、HIV-1、自己免疫疾患、抗リン脂質症候群、狼瘡、ループス腎炎、家族性地中海熱、遺伝性周期性発熱症候群、心理社会的ストレス疾患、神経病理学的疾患、家族性アミロイドポリニューロパチー、炎症性神経障害、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、筋萎縮性（amyotrophic）側索硬化症、ハンチントン病、白内障、又は難聴がある。

20

【0230】

本明細書に記載される化合物及び組成物により治療可能な他の疾患には、頭部損傷、ブドウ膜炎、炎症性疼痛、アレルギー誘発性喘息、非アレルギー誘発性喘息、糸球体腎炎、潰瘍性大腸炎、壊死性小腸結腸炎、再発性発熱を伴う高免疫グロブリンD血症（HIDS）、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群（蕁麻疹難聴アミロイドーシス）、家族性寒冷蕁麻疹、新生児発症多臓器炎症性疾患（NOMID）、周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、及び腺炎（PFAPA症候群）、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡（PAPA）、インターロイキン-1受容体拮抗物質欠損症（DIRA）、くも膜下出血、多発性嚢胞腎、移植、臓器移植、組織移植、骨髄異形成症候群、刺激物質誘発性炎症、植物刺激物質誘発性炎症、ツタウルシ／ウルシオール油誘発性炎症、化学物質刺激物質誘発性炎症、蜂さされ誘発性炎症、虫刺され誘発性炎症、日焼け、熱傷、皮膚炎、内毒素血症、肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、アルコール性肝炎、又は寄生虫感染により起こる腎障害がある。

40

【0231】

本明細書に記載される化合物及び組成物により治療可能なさらに別な疾患は統合失調症である。

【0232】

さらなる態様において、本発明は、その薬学的に許容できる塩の本発明の化合物の、癌の治療のための医薬品の製造のための使用を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、癌及び／又は腫瘍性疾患、血管新生、自己免疫疾患、炎症性の疾患及び／又は疾

50

病、エピジェネティクス、ホルモン疾患及び／又は疾病、ウイルス性疾患、神経変性の疾患及び／又は疾病、創傷、及び眼（*ophthamalogic*）疾患のいずれかの治療のための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0233】

腫瘍性疾患

本明細書に記載される化合物又は組成物は、腫瘍性疾患の治療に使用できる。「腫瘍性疾患」は、自律的増殖又は複製の能力を有する細胞を特徴とする疾病又は疾患、例えば、増殖性細胞成長を特徴とする異常な状態又は病態である。典型的な腫瘍性疾患には、癌腫、肉腫、転移性疾患、例えば、前立腺、脳、骨、結腸、肺、乳房、卵巣、及び肝臓由来から生じる腫瘍、造血器腫瘍性疾患、例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫、及び他の悪性形質細胞疾患、並びに転移性腫瘍がある。よくみられる癌には、乳癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、肝臓癌、及び膵臓癌がある。化合物による治療は、例えば、減少した細胞増殖、減少した腫瘍量など、腫瘍性疾患の少なくとも1つの症状を改善するのに有効な量であり得る。

【0234】

開示される方法は、例えば、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、及びその転移、並びにリ・フラウメニ症候群、家族性乳癌卵巣癌（*BRCA1* 又は *BRCA2* 変異）症候群などの家族性癌症候群、及びその他を含む癌の予防及び治療に有用である。開示される方法は、非固形癌の治療にも有用である。典型的な固形腫瘍には、肺、乳房、リンパ球、胃腸（例えば、結腸）、及び泌尿生殖器（例えば、腎、尿路上皮、又は精巣腫瘍）管、咽頭、前立腺、及び卵巣のものなど種々の器官系の悪性腫瘍（例えば、肉腫、腺癌、及び癌腫）がある。典型的な腺癌には、結腸直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、及び小腸の癌がある。

【0235】

米国国立癌研究所により説明される典型的な癌には、成人急性リンパ芽球性白血病；小児急性リンパ芽球性白血病；成人急性骨髄性白血病；副腎皮質癌；小児副腎皮質癌；*AIDS* 関連リンパ腫；*AIDS* 関連悪性腫瘍；肛門癌；小児小脳星細胞腫；小児大脳星細胞腫；肝外胆管癌；膀胱癌；小児膀胱癌；骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；小児脳幹グリオーマ；成人脳腫瘍；脳腫瘍、小児脳幹グリオーマ；脳腫瘍、小児小脳星細胞腫；脳腫瘍、小児大脳星細胞腫／悪性グリオーマ；脳腫瘍、小児脳室上衣腫；脳腫瘍、小児髄芽細胞腫；脳腫瘍、小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍；脳腫瘍、小児視経路及び視床下部グリオーマ；小児脳腫瘍（他の）；乳癌；乳癌及び妊娠；小児乳癌；男性乳癌；小児気管支腺腫／カルチノイド；小児カルチノイド腫瘍；胃腸カルチノイド腫瘍；副腎皮質癌；島細胞癌；原発不明癌；中枢神経系原発リンパ腫；小児小脳星細胞腫；小児大脳星細胞腫／悪性グリオーマ；子宮頸癌；小児癌；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；腱鞘の明細胞肉腫；結腸癌；小児結腸直腸癌；皮膚T細胞リンパ腫；子宮内膜癌；小児脳室上衣腫；上皮性卵巣癌；食道癌；小児食道癌；ユーイングファミリー腫瘍；小児頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；肝外胆管癌；眼癌、眼内メラノーマ；眼癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；胃（*Gastric*）（胃）（*Stomach*）癌；小児胃（*Gastric*）（胃）（*Stomach*）癌；胃腸のカルチノイド腫瘍；小児頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巣胚細胞腫瘍；妊娠性絨毛性腫瘍；小児脳幹グリオーマ；小児視経路及び視床下部グリオーマ；有毛細胞白血病；頭頸部癌；成人肝細胞（肝臓）癌（原発性）；小児肝細胞（肝臓）癌（原発性）；成人ホジキンリンパ腫；小児ホジキンリンパ腫；妊娠中のホジキンリンパ腫；下咽頭癌；小児視床下部及び視経路グリオーマ；眼内メラノーマ；島細胞癌（膵臓内分泌）；カボジ肉腫；腎臓癌；喉頭癌；小児喉頭癌；成人急性リンパ芽球性白血病；小児急性リンパ芽球性白血病；成人急性骨髄性白血病；小児急性骨髄性白血病；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；ヘアリー細胞白血病；口唇口腔癌；成人肝臓癌（原発性）；小児肝臓癌（原発性）；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；成人急性リンパ芽球性白血病；小児急性リンパ芽球性白血病；慢性リンパ球性白血病；*AIDS* 関連リンパ腫；中枢神経系リンパ腫（原発性）；皮膚T細胞リンパ腫；成人ホジ

キンリンパ腫；小児ホジキンリンパ腫；妊娠中のホジキンリンパ腫；成人非ホジキンリンパ腫；小児非ホジキンリンパ腫；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；中枢神経系原発リンパ腫；ワルデンストレームマクログロブリン血症；男性乳癌；成人悪性中皮腫；小児悪性中皮腫；悪性胸腺腫；マントル細胞リンパ腫；小児髄芽細胞腫；メラノーマ；眼内メラノーマ；メルケル細胞癌；悪性中皮腫；原発不明転移性扁平上皮性頸部癌；小児多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫／形質細胞新生物；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；慢性骨髄性白血病；小児急性骨髄性白血病；多発性骨髄腫；慢性骨髄増殖性疾患；鼻腔癌及び副鼻腔癌；鼻咽頭癌；小児鼻咽頭癌；神経芽細胞腫；成人非ホジキンリンパ腫；小児非ホジキンリンパ腫；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺癌；小児口腔癌；口腔口唇癌；口腔咽頭癌；骨肉腫／骨悪性線維性組織球腫；小児卵巣癌；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；小児膵臓癌；島細胞膵臓癌；副鼻腔癌及び鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；小児松果体腫瘍及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍；下垂体腫瘍；形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠及び乳癌；妊娠及びホジキンリンパ腫；妊娠及び非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；成人原発性肝臓癌；小児原発性肝臓癌；前立腺癌；直腸癌；腎細胞（腎臓）癌；小児腎細胞癌；腎盂及び尿管の移行上皮癌；網膜芽細胞腫；小児横紋筋肉腫；唾液腺癌；小児唾液腺癌；肉腫、ユーイングファミリー腫瘍；カポジ肉腫；肉腫（骨肉腫）／骨悪性線維性組織球腫；肉腫、小児横紋筋肉腫；成人軟部組織肉腫；小児軟部組織肉腫；セザリー症候群；皮膚癌；小児皮膚癌；皮膚癌（メラノーマ）；メルケル細胞皮膚癌；小細胞肺癌；小腸癌；成人軟部肉腫；小児軟部肉腫；原発不明転移性頸部扁平上皮癌；胃（Stomach）（胃）（Gastric）癌；小児胃（Stomach）（胃）（Gastric）癌；小児テント上原始神経外胚葉性腫瘍；皮膚T細胞リンパ腫；精巣癌；小児胸腺腫；悪性胸腺腫；甲状腺癌；小児甲状腺癌；腎盂及び尿管の移行上皮癌；妊娠性絨毛性腫瘍；小児の原発部位不明の癌；小児にはまれな癌；尿管及び腎盂の移行上皮癌；尿道癌；子宮肉腫；膣癌；小児視経路及び視床下部グリオーマ；外陰部癌；ワルデンストレームマクログロブリン血症；及びウィルムス腫がある。さらなる典型的な癌には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、並びに漿液性癌及び類内膜癌がある。なおさらなる典型的な癌は、胞巣状軟部肉腫である。

【0236】

さらなる典型的な癌には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）及びマントル細胞リンパ腫（MCL）がある。なおさらなる典型的な癌には、子宮頸管（endocervical）癌、B細胞ALL、T細胞ALL、B細胞又はT細胞リンパ腫、肥満細胞癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、濾胞性リンパ腫、及びリヒター症候群がある。なおさらなる典型的な癌にはグリオーマがある。

【0237】

上述の癌の転移も、本明細書に記載される方法に従って治療又は予防できる。

【0238】

併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、追加の「第2の」治療剤又は治療と共に投与される。第2の治療剤の選択は、治療が必要とされる疾病又は病態を治療する単独療法に典型的に使用される薬剤からなされ得る。本明細書では、用語「共に投与される」及び関連用語は、本発明による治療剤の同時又は連続的な投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別な治療剤と共に、別な単位剤形で同時又は連続的に投与しても、単一単位剤形で一緒に投与してもよい。したがって、本発明は、本明細書に記載される式のいずれかの化合物、追加の治療剤、及び薬学的に許容できる担体、補助剤、又はビヒクルを含む単一単位剤形を提供する。

【0239】

本発明の一実施形態において、第2の治療剤が対象に投与される場合、本発明の化合物の有効量は、第2の治療剤が投与されない場合の有効量よりも少ない。別な実施形態において、第2の治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量よりも少ない

。このようにして、いずれかの薬剤の高投与量に関連する望まれない副作用は、最小限にできる。他の潜在的な利点（非限定的に、投薬レジメンの改善、及び／又は薬物コストの低減を含む）は当業者には明らかであろう。追加の薬剤は、反復投与レジメンの一部として、本発明の化合物とは別に投与できる。或いは、これらの薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と混合された単一剤形の一部でもよい。

【0240】

癌併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、追加の癌治療と共に投与される。典型的な癌治療には、例えば、化学療法、抗体療法などの標的療法、キナーゼ阻害剤、免疫療法、及びホルモン療法、並びに抗血管新生療法がある。これらの治療のそれぞれの例は以下に与えられる。

10

【0241】

本明細書では、用語「組み合わせ」、「組み合わせた」、及び関連用語は、本発明による治療剤の同時又は連続的な投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別な治療剤と共に、別な単位剤形で同時又は連続的にも、単一の単位剤形において一緒に投与できる。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、及び薬学的に許容できる担体、補助剤、又はビヒクルを含む単一単位剤形を提供する。

【0242】

担体材料と組み合わせて単一剤形を製造できる本発明の化合物と追加の治療剤の両方の量（以下に記載される追加の治療剤を含む組成物における）は、治療される宿主及び特定の投与様式により様々だろう。好ましくは、本発明の組成物は、0.01～100mg/kg体重／日の本発明の化合物の用量を投与できるように、製剤されなければならない。

20

【0243】

化学療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化学療法と共に投与される。化学療法は、癌細胞を破壊できる薬剤による癌の治療である。「化学療法」は、通常、標的療法とは対照的に、急速に分裂している細胞全般に影響を与える細胞傷害性薬物を指す。化学療法薬物は、種々の可能な方法で細胞分裂に干渉し、例えば、DNAの複製又は新しく形成された染色体の分離に干渉する。ほとんどの形態の化学療法は、急速に分裂している細胞全てを標的にしており、癌細胞に特異的でないが、ある程度の特異度は、正常な細胞が一般的にDNA損傷を修復できるのに対し、多くの癌細胞がDNA損傷を修復できないことから生じ得る。

30

【0244】

癌療法に使用される化学療法剤の例には、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリン、及びピリミジン誘導体）、並びにアルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、白金、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、トリアゼン、アジリジン、紡錘体阻害剤、細胞毒性剤、トポイソメラーゼ阻害剤など）がある。典型的な薬剤には、アクリルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノン（A l i t r e t i n o n）、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ペロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラル、エレスクロモール、エルサミトルシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フロオロウラシル（5 F U）、フォテムスチン、ゲムシタビン、グリアデルインプラント、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イキサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、

40

50

リポソームダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、アミノレブリン酸メチル、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルピシン、ピキサントロン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サパシタビン、セムスチン、シチマジーンセラデノベック、ストラタプラチン (Strataplatin)、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフルーウラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトレート (Tetranitrate)、チオテパ、チアゾフリン、チオグアニン、チピファルニブ、トポテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、テレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルピシン、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタット、ゾルピシン、及び本明細書に記載される他の細胞増殖抑制剤又は細胞毒性剤がある。

10

【0245】

一部の薬物は単独よりも一緒の方が良好に作用するので、2種以上の薬物が同時に与えられることが多い。多くの場合、2種以上の化学療法剤が、併用化学療法として使用される。いくつかの実施形態において、化学療法剤（併用化学療法を含む）を、本明細書に記

20

【0246】

標的療法

標的療法は、癌細胞の脱制御されたタンパク質に特異的な薬剤の使用に等しい。小分子標的療法薬は、一般的に、癌細胞内の変異した、過剰発現した、又は他の点で重要なタンパク質の酵素ドメインの阻害剤である。顕著な例は、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、デサチニブ (desatinib)、エロロチニブ (erlotinib)、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、及びバンデタニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤並びにアルボシジブ及びセリシクリブなどのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。モノクローナル抗体療法は、治療剤が癌細胞の表面にあるタンパク質に特異的に結合する抗体である別な戦略である。例には、典型的には乳癌に使用される抗HER2/neu抗体トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、並びに典型的には種々のB細胞悪性腫瘍に使用される抗CD20抗体リツキシマブ及びトシツモマブがある。他の典型的な抗体には、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、及びゲムツズマブがある。典型的な融合タンパク質には、アフリベルセプト及びデニロイキンジフチトクスがある。いくつかの実施形態において、標的療法、例えば、グリベック (Vignari and Wang 2001) は、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用できる。

30

【0247】

標的療法は、細胞表面受容体又は腫瘍を取り巻く冒された細胞外マトリックスに結合できる「自動誘導装置」として小ペプチドも含み得る。これらのペプチド（例えば、RGD）に結合された放射性核種は、核種が細胞近傍で崩壊する場合最終的に癌細胞を殺す。そのような療法の例にはBEXXAR（登録商標）がある。

40

【0248】

血管新生

本明細書に記載される化合物及び方法を利用して、血管新生に関連する疾病又は疾患を治療又は予防できる。血管新生に関連する疾病には、癌、心血管疾患、及び黄斑変性がある。

【0249】

50

血管新生は、既存の血管からの新しい血管の成長を含む生理学的プロセスである。血管新生は、成長及び発育において、創傷治癒及び肉芽組織においてと同様に、正常で不可欠なプロセスである。しかし、それは、休眠状態から悪性状態への腫瘍の変容における基本的ステップでもある。血管新生は、血管新生の不良又は異常な脈管構造のどちらかを特徴とする疾病と戦うための標的になり得る。

【0250】

体内の新しい血管の生成を阻害又は誘起し得る特定の化合物の適用は、そのような疾病と戦うのを助け得る。あるべきでない場所に血管が存在すると、組織の機械的性質に影響を与えることがあり、機能不全の可能性を増加させる。修復中又は他の点で代謝的に活性な組織に血管がないと、修復又は他の必要な機能が阻害され得る。虚血性慢性創傷などのいくつかの疾病は、血管形成の失敗又は不十分の結果であり、血管の局所的拡張により治療可能であり、そのようにして新しい栄養素がその部位に運ばれ、修復が促進される。加齢黄斑変性などの他の疾病は、正常な生理学的プロセスに干渉する血管の局所的拡張により生じ得る。

10

【0251】

血管内皮細胞成長因子 (VEGF) は血管新生の主要な一因であり、あるネットワーク中の毛細血管の数を増やすことが示された。VEGFの上向き調節は、運動に対する生理学的応答の主要な要素であり、血管新生におけるその役割は、血管損傷における可能な治療であると推測されている。インビトロ試験は、VEGFが血管新生の強力な刺激物質であることを明らかに示したが、その理由は、この成長因子の存在下で、播種された内皮細胞が増殖及び移動して、最終的に毛細血管に似た管構造を形成するからである。

20

【0252】

腫瘍は、種々の成長因子 (例えば、VEGF) の分泌により、血管成長 (血管新生) を誘起する。bFGF及びVEGFなどの成長因子は、腫瘍中への毛細血管の成長を誘起し得るが、研究者の一部は、それが必要な栄養素を供給し、腫瘍の拡がりを可能にしていると考えている。

【0253】

血管新生は、心血管疾患の治療のための優れた治療標的である。それは、我々の体が重要器官への血液供給の減少に応答する自然な方法、すなわち、虚血性障害を克服するための新しい副行血管の産生の根底をなす強力な生理学的プロセスである。

30

【0254】

VEGFの過剰発現は、血管新生を刺激するのに加え、血管の透過性を増加させる。滲出型黄斑変性において、VEGFは、網膜中への毛細血管の増殖を起こす。血管新生の増加は浮腫も起こすので、血液及び他の網膜液が網膜に漏れ出し、失明を起こす。

【0255】

抗血管新生療法は、スニチニブ、ソラフェニブなど、血管内皮細胞成長因子 (VEGF) を標的とするキナーゼ阻害剤、又は、ベバシズマブ若しくはVEGF-Trapを含む、VEGF若しくはVEGF受容体に対するモノクローナル抗体若しくは受容体「デコイ」、又はサリドマイド若しくはそのアナログ (レナリドミド、ポマリドミド)、又は線維芽細胞増殖因子 (FGF)、アンジオポエチンなど非VEGF血管新生標的を標的にする薬剤、又はアンギオスタチン若しくはエンドスタチンを含み得る。

40

【0256】

エピジェネティクス

本明細書に記載される化合物及び方法は、エピジェネティクスと関連する疾病又は疾患の治療又は予防にも使用できる。エピジェネティクスは、根源的なDNA配列の変化以外の機構により起こる表現型又は遺伝子発現の遺伝性の変化の学問である。真核生物の生物学におけるエピジェネティック変化の一例は、細胞分化のプロセスである。形態形成の間、幹細胞は胚の種々の細胞系になり、それが次に完全に分化した細胞になる。言い換えると、単一の受精卵細胞が、分裂を続けながら、ニューロン、筋細胞、上皮、血管などを含む多くの細胞型に変化する。それは、一部の遺伝子を活性化させると同時に、他の遺伝子

50

を阻害することにより、そのようにしている。

【0257】

エピジェネティック変化は、細胞が分裂されるときに保存される。ほとんどのエピジェネティック変化は、1つの個々の生物の生涯の間だけで起こるが、DNA中の突然変異が受精をもたらす精子又は卵細胞中に起こった場合、エピジェネティック変化の一部はある世代から次の世代に受け継がれる。具体的なエピジェネティックプロセスには、疑似突然変異、ブックマーキング、インプリンティング、遺伝子サイレンシング、X染色体の不活性化、位置効果、リプログラミング、トランスベクション、母性効果、発癌の進行、催奇性物質の多くの効果、ヒストン修飾及びヘテロクロマチンの制御、並びに単為生殖及びクローニングに影響を与える技術的限界がある。

10

【0258】

エピジェネティクスに関連する典型的な疾病には、ATR-症候群、脆弱X症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー・ウィルス(Prader-Willi)症候群、BWS、レット症候群、 α -サラセミア、癌、白血病、ルビンシュタイン・ティビ症候群、及びコフィン・ローリー症候群がある。

【0259】

エピジェネティクスに関連する可能性のある第1のヒトの疾病は、癌であった。研究者らは、結腸直腸癌の患者からの患部組織が、同じ患者からの正常な組織よりも低いDNAメチル化を有することを見出した。メチル化された遺伝子は典型的にはオフにされるため、DNAメチル化の低下は、クロマチンの配列を変えることにより異常に高い遺伝子活性化を起こし得る。他方で、多すぎるメチル化は、保護性の腫瘍抑制因子遺伝子の働きを元に戻し得る。

20

【0260】

DNAメチル化はCpG部位で起こり、CpGシトシンの大多数は、哺乳動物においてメチル化されている。しかし、正常細胞においてメチル化を免れている高濃度のCpG部位を有するプロモーター領域付近のDNAの範囲(CpGアイランドとして知られる)がある。これらのCpGアイランドは、癌細胞においては過度にメチル化され、それにより、サイレンシングされていてはいけないう遺伝子をオフにする。この異常は、腫瘍中で起こり、癌発生の初期に起こるトレードマーク的なエピジェネティック変化である。CpGアイランドの過剰メチル化は、癌抑制遺伝子を遮断することにより、腫瘍を起こし得る。実際に、これらの種類の変化は、ヒトの癌においてDNA配列突然変異よりもよくみられ得る。

30

【0261】

さらに、エピジェネティック変化はDNAの配列を変化させないが、それらは突然変異を起こし得る。家族性又は遺伝性の形態の癌を起こす遺伝子の約半分は、メチル化によりオフにされる。O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)、MLH1サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2B(CDKN2B)、及びRASSF1Aを含むこれらの遺伝子のほとんどは、通常、腫瘍形成を抑制しており、DNAの修復を助けている。例えば、MGMTのプロモーターの過剰メチル化は、GからAへの突然変異の数を増加させる。

40

【0262】

過剰メチル化は、DNAの反復配列であるマイクロサテライトの不安定性をもたらすことがある。マイクロサテライトは正常な個体中によくみられ、通常、ジヌクレオチドCAの反復からなる。DNA修復遺伝子MLH1のプロモーターの過度のメチル化は、マイクロサテライトを不安定にし、長くしたり短くしたりすることがある。マイクロサテライトの不安定性は、結腸直腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、及び胃癌を含む多くの癌に関連付けられてきた。

【0263】

脆弱X症候群は、特に男性に最も頻繁に遺伝する精神障害である。男女ともこの病態に冒され得るが、男性はX染色体を1つしか持たないので、1つの脆弱Xがより激しく男性

50

に影響を与える。実際に、脆弱X症候群は、およそ男性4,000人に1人、女性8,000人に1人に起こる。この症候群を有する人々は、重い知的障害、言語の発達の遅滞、及び「自閉症様」挙動を有する。

【0264】

脆弱X症候群は、その遺伝子異常を含むX染色体の一部が顕微鏡下で見える様子からその名前を得ている。それは、通常、糸一本でぶら下がっていて容易に壊れるように見える。その症候群は、FMR1（脆弱X精神遅滞1）遺伝子の異常により起こる。脆弱X症候群でない人々は、そのFMR1遺伝子中にトリヌクレオチドCGGの6から50の反復を有する。しかし、200を超える反復を有する個体は完全変異を有し、彼らは症候群の症状を通常示す。CGGが多すぎると、FMR1遺伝子のプロモーター領域CpGアイランドがメチル化される。通常は、それらはメチル化されていない。このメチル化は遺伝子をオフにし、FMR1遺伝子が、脆弱X精神遅滞タンパク質と呼ばれる重要なタンパク質を産生するのを停止させる。この特異的なタンパク質の喪失が脆弱X症候群を起こす。多くの関心が脆弱Xの原因としてのCGG伸長変異に対して向けられてきたが、FMR1メチル化と関連するエピジェネティック変化が、症候群の真の犯人である。

10

【0265】

脆弱X症候群は、エピジェネティック変化を含む精神遅滞と関連する唯一の疾患ではない。他のそのような病態には、ルベンシュタイン（Rubenstein）・テイビ症候群、コフィン・ローリー症候群、プラダー・ウィリー症候群、アンジェルマン症候群、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、ATR-X症候群、及びレット症候群がある。

20

【0266】

エピジェネティック療法には、エピジェネティック修飾を制御する酵素、具体的には、いくつかの悪性腫瘍に対して期待できる抗腫瘍効果を示してきたDNAメチルトランスフェラーゼ及びヒストンデアセチラーゼの阻害剤があり、それに加えてアンチセンスオリゴヌクレオチド及びsiRNAがある。

【0267】

免疫療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、免疫療法と共に投与される。癌免疫療法は、患者自身の免疫系を腫瘍と戦うように誘導するように設計された多種多様な治療戦略のセットを指す。腫瘍に対する免疫応答を生成する最新の方法には、表在性膀胱癌用の膀胱内BCG免疫療法、前立腺癌ワクチンプロベンジ、インターフェロン及び他のサイトカインの使用による腎細胞癌及びメラノーマ患者における免疫応答の誘導がある。

30

【0268】

同種異系造血幹細胞移植は、ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍効果で腫瘍を攻撃することが多いので、免疫療法の一形態として考えられる。いくつかの実施形態において、免疫療法剤は、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用できる。

【0269】

ホルモン療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ホルモン療法と共に投与される。一部の癌の成長は、特定のホルモンの提供又は遮断により阻害できる。ホルモン感受性腫瘍のよくみられる例には、特定の種類の乳癌及び前立腺癌、並びに特定のレチノイド／レチノイン酸に応答する特定の種類の白血病がある。エストロゲン又はテストステロンの除去又は遮断は、重要な追加の治療であることが多い。特定の癌において、プロゲステロゲンなどのホルモン作動薬の投与が、治療上有利なことがある。いくつかの実施形態において、ホルモン療法剤は、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用できる。

40

【0270】

ホルモン療法剤には、ホルモン作動薬又はホルモン拮抗薬の投与があり、レチノイド／レチノイン酸、エストロゲン又はテストステロンを阻害する化合物、並びにプロゲストー

50

ゲンの投与がある。

【0271】

炎症及び自己免疫疾患

本明細書に記載される化合物及び方法は、特にヒト及び他の哺乳動物における炎症と関連した疾病又は疾患の治療又は予防に使用できる。本明細書に記載される化合物は、炎症の発症の前でも、炎症時でも、炎症開始後でも投与できる。予防的に使用される場合、化合物は、好ましくは、炎症反応又は症状に先立って与えられる。化合物の投与は、炎症反応又は症状を予防したり和らげたりできる。典型的な炎症性病態には、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変性関節疾患、脊椎関節症（*spondyloarthropathies*）、他の血清反応陰性炎症性関節炎、リウマチ性多発筋痛、種々の血管炎（*vasculidities*）（例えば、巨細胞性動脈炎、ANCA+血管炎）、痛風関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、糖尿病（例えば、インスリン依存型糖尿病又は若年型糖尿病）、生理痛、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、クローン病、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、食道炎、膵炎、腹膜炎、アルツハイマー病、卒中、強直性脊椎炎、胃炎、結膜炎、膵炎（急性又は慢性）、多臓器損傷症候群（*multiple organ injury syndrome*）（敗血症又は外傷に続発する）、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化、脳卒中、再灌流傷害（例えば、心肺バイパス又は腎臓透析による）、急性糸球体腎炎、熱損傷（すなわち日焼け）、壊死性小腸結腸炎、顆粒球輸血関連症候群、及び／又はシェーグレン症候群がある。皮膚の典型的な炎症性病態には、例えば、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、強皮症、乾癬、及び急性炎症性要素を有する皮膚病がある。

10

20

【0272】

別な実施形態において、本明細書に記載される化合物又は方法は、喘息、気管支炎、肺線維症、アレルギー性鼻炎、酸素中毒、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含むアレルギー及び呼吸器の病態の治療又は予防に使用できる。化合物を使用して、B型肝炎及びC型肝炎を含む慢性肝炎感染を治療できる。

【0273】

さらに、本明細書に記載される化合物又は方法は、器官組織自己免疫疾患（例えば、レイノー症候群）、強皮症、重症筋無力症、移植片拒絶、内毒素ショック、敗血症、乾癬、湿疹、皮膚炎、多発性硬化症、自己免疫性甲状腺炎、ブドウ膜炎、全身性エリテマトーデス、アジソン病、多腺性自己免疫病（自己免疫性多腺性症候群としても知られる）、及びグレーブス病など、自己免疫疾患及び／又は自己免疫疾患と関連する炎症の治療に使用できる。

30

【0274】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は多発性硬化症の治療に使用できる。

【0275】

併用療法

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、単独でも、炎症を治療又は予防するのに有用な他の化合物と組み合わせても投与できる。典型的な抗炎症剤には、例えば、ステロイド（例えば、コルチゾール、コルチゾン、フルドロコルチゾン、プレドニゾン、6[アルファ]ーメチルプレドニゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、又はデキサメタゾン）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs（例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、トルメチン、イブプロフェン、メフェナム酸、ピロキシカム、ナブメトン、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトドラク、又はニメスリド）がある。別な実施形態において、他の治療剤は、抗生物質（例えば、バンコマイシン、ペニシリン、アモキシシリン、アンピシリン、セフォタキシム、セフトリアキソン、セフィキシム、リファンピンメトロニダゾール（*rifampinmetronidazole*）、ドキシサイクリン、又はストレプトマイシン）である。別な実施形態において、他の治療剤は、PDE 4阻

40

50

害剤（例えば、ロフルミラスト又はロリプラム）である。別な実施形態において、他の治療剤は、抗ヒスタミン剤（例えば、シクリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、又はジフェンヒドラミン）である。別な実施形態において、他の治療剤は、抗マラリア薬（例えば、アーテミスニン、アルテメテル、アートスネート（artunate）、リン酸クロロキン、メフロキン塩酸塩、ドキシサイクリンヒクラー、プログアニル塩酸塩、アトバコン、又はハロファントリン）である。一実施形態において、他の化合物は、ドロトレコギン・アルファである。

【0276】

抗炎症剤のさらなる例には、例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、 ϵ -アセトアミドカプロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセトアニリド、アセチルサリチル酸、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナク、アルクロメタゾン、アルフェンタニル、アルゲストン、アリルプロジン、アルミノプロフェン、アロキシプリン、アルファプロジン、アルミニウムビス（アセチルサリチラート）、アムシノニド、アンフェナク、アミノクロルテノキサジン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン、アンモニウムサリチラート、アンピロキシカム、アムトルメチングアシル、アニレリジン、アンチピリン、アントラフェニン、アパゾン、ベクロメタゾン、ベンダザック、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベンズピペリロン、ベンジダミン、ベンジルモルフィン、ベルモプロフェン、ベタメタゾン、ベタメタゾン-17-吉草酸エステル、ベジトラミド、[アルファ]-ビスボロール、ブロムフェナク、p-ブromoアセトアニリド、5-ブromoサリチル酸アセター、ブromoサリゲニン、ブセチン、ブクロキシ酸、ブコローム、ブデソニド、ブフェキサマク、ブマジゾン、ブプレノルフィン、ブタセチン、ブチブフェン、ブトルファノール、カルバマゼピン、カルピフェン、カイプロフェン（caipirofen）、カルサラム、クロロブタノール、クロロブレドニゾン、クロルテノキサジン、コリンサリチラート、シンコフェン、シンメタシン、シラマドール、クリダナク、クロベタゾール、クロコルトロン、クロメタシン、クロニタゼン、クロニキシン、クロピラク、クロブレドノール、クローブ、コデイン、コデインメチルプロミド、リン酸コデイン、硫酸コデイン、コルチゾン、コルチバゾール、クロプロパミド、クロテタミド、シクラゾシン、デフラザコート、デヒドロテストステロン、デソモルヒネ、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン-21-isonicotinate、デキソキサドロール、デキストロモラミド、デキストロプロボキシフェン、デオキシコルチコステロン、デゾシン、ジアンプロミド、ジாமorphone（diamorphone）、ジクロフェナク、ジフェナミゾール、ジフェンピラミド、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルニサル、ジフルブレドナート、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノールアセター、ジヒドロモルフィン、ジヒドロキシアルミニウムアセチルサリチラート、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンプテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、ジプロセチル（diprocetyl）、ジピロン、ジタゾール、ドロキシカム、エモルファゾン、エンフェナム酸、エノキソロン、エビリゾール、エプタゾシン、エテルサラート、エテンザミド、エトヘプタジン、エトキサゼン、エチルメチルチアンプテン、エチルモルヒネ、エトドラク、エトフェナメート、エトニタゼン、オイゲノール、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロズ酸、フェンドサール、フェノプロフェン、フェンタニル、フェンチアザク、フェブラジノール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルフェナム酸、フルメタゾン、フルニソリド、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオコルチンブチル、フルオコイトロン（fluocortolone）、フルオレソン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルピルチン、フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルプロクアゾン、フルランドレノリド、フルルビプロフェン、フルチカゾン、ホルモコルタール、ホスホサル、ゲンチジン酸、グラフェニン、グルカメタシン、サリチル酸グリコール、グアイアズレン、ハルシノニド、ハロベタゾール、ハロメタゾン、ハロブレドノン（haloprednone）、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロコルタメート、ヒド

10

20

30

40

50

ロコルチゾン、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、ヒドロコルチゾンヘミコハク酸エステル、ヒドロコルチゾン 21-リジナート、ヒドロコルチゾンシピオン酸エステル、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イブフェナック、イブプロフェン、イブプロキサム、イミダゾールサリチラート、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソフルプレドン、イソフルプレドン酢酸エステル、イソラドール (isoladol)、イソメタドン、イソニキシン、イソキセパク、イソキシカム、ケトベミドン、ケトプロフェン、ケトロラク、p-ラクトフェネチド、レフェタミン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、ロナゾラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、アセチルサリチル酸リジン、マジプレドン、メクロフェナム酸、メドリゾン、メフェナム酸、メロキシカム、メペリジン、メプレドニゾン、メプタジノール、メサラミン、メタゾシン、メタドン、メトトリメブラジン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン酢酸エステル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンスレプトナート (suleptinate)、メチアジン酸、メトホリン、メトポン、モフェブタゾン、モフェゾラク、モメタゾン、モラゾン、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、モルホリンサリチラート、ミロフィン、ナブメトン、ナルブフィン、ナロルフィン、1-ナフチルサリチラート、ナプロキセン、ナルセイン、ネホパム、ニコモルフィン、ニフェナゾン、ニフルム酸、ニメスリド、5'-ニトロ-2'-プロポキシアセトアニリド、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピバノン、オルサラジン、アヘン、オキサセプロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシコドン、オキシモルホン、オキシフェンブタゾン、パバベレタム、パラメタゾン、パラニリン、パルサルミド、ペンタゾシン、ペリソキサル、フェナセチン、フェナドキソン、フェナゾシン、フェナゾピリジン塩酸塩、フェノコール、フェノペリジン、フェノピラゾン、フェノモルファン、アセチルサリチル酸フェニル、フェニルブタゾン、サリチル酸フェニル、フェニラミドール、ピケトプロフェン、ピミノジン、ピペブゾン、ピペリロン、ピラゾラク、ピリトラミド、ピロキシカム、ピロプロフェン、プラノプロフェン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、プログルメタシン、プロヘプタジン、プロメドール、プロパセタモール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、プロピフェナゾン、プロクアゾン、プロチジン酸、プロキサゾール、ラミフェナゾン、レミフェンタニル、メチル硫酸リマゾリウム、サラセタミド、サリシン、サリチルアミド、サリチルアミド-酢酸、サリチル酸、サリチル硫酸、サルサレート、サルベリン、シメトリド、スフェンタニル、スルファサラジン、スリンダク、スーパーオキシドジスムターゼ、スプロフェン、スキシブゾン、タルニフルメート、テニダップ、テノキシカム、テロフェナマート、テトランドリン、チアゾリノブタゾン、チアプロフェン酸、チアラミド、チリジン、チノリジン、チキソコルトール、トルフェナム酸、トルメチン、トラマドール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トロペシン、ビミノール、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、及びゾメピラクがある。

【0277】

一実施形態において、本明細書に記載される化合物は、炎症を治療又は予防するために選択的COX-2阻害剤と共に投与できる。典型的な選択的COX-2阻害剤には、例えば、デラコキシブ、パレコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、及びルミラコキシブがある。

【0278】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、アントラサイクリン又はTopo II阻害剤と組み合わせて投与される。特定の実施形態において、提供される化合物は、ドキソルビシン(Dox)と組み合わせて投与される。特定の実施形態において、提供される化合物は、ボルテゾミブ(より幅広くカーフィルゾミブを含む)と組み合わせて投与される。驚くべきことに、提供される化合物とDox又はボルテゾミブの組み合わせが相乗作用(すなわち、加乗を超える)を生み出すことが見出された。

【0279】

ウイルス感染

本明細書に記載される化合物及び方法は、特にヒト及び他の哺乳動物におけるウイルス感染と関連した疾病又は疾患の治療又は予防のために使用できる。本明細書に記載される化合物は、ウイルス感染の発症の前にも、感染時にも、ウイルス感染の開始の後にも投与できる。予防的に使用される場合、化合物は、好ましくは、ウイルス感染又はその症状に先立って提供される。

【0280】

典型的なウイルス性疾患には、急性熱性咽頭炎、咽頭結膜熱、流行性角結膜炎、小児胃腸炎、コクサッキー感染症、伝染性単核細胞症、バーキットリンパ腫、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、初発HSV-1感染（例えば、小児歯肉口内炎、成人の扁桃炎及び咽頭炎、角結膜炎）、潜伏性HSV-1感染（例えば、口唇ヘルペス及び単純疱疹）、初発HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、無菌性髄膜炎、伝染性単核細胞症、巨細胞性封入体病、カポジ肉腫、多中心性キャッスルマン病、原発性滲出性リンパ腫、AIDS、インフルエンザ、ライ症候群、麻疹、感染後脳脊髄炎、おたふくかぜ、過形成上皮病変（例えば、尋常性、扁平、足底、及び肛門性器の疣贅、喉頭パピローマ、疣贅状表皮發育異常症）、子宮頸癌、扁平上皮癌、クループ、肺炎、細気管支炎、感冒、ポリオ、狂犬病、インフルエンザ様症候群、肺炎を伴う重症細気管支炎、風疹、先天性風疹、水痘、及び带状疱疹がある。

10

【0281】

典型的なウイルス病原体には、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、デング熱ウイルス、脳炎ウイルス、エプスタイン・バー・ウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス8型、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ヒトパピローマウイルス、パラインフルエンザウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、呼吸器多核体ウイルス、風疹ウイルス、水痘带状疱疹ウイルス、ウエストナイルウイルス、ダンギー（Dungiee）、及び黄熱病ウイルスがある。ウイルス病原体は、耐性ウイルス感染を起こすウイルスも含み得る。

20

【0282】

抗ウイルス薬は、ウイルス感染の治療に特に使用される一種の医薬品である。抗ウイルス作用は、一般的に3つの機構のいずれかに分類される：ウイルスが標的細胞に侵入する能力への干渉（例えば、アマンタジン、リマンタジン、及びプレコナリル）、ウイルスの合成の阻害（例えば、ヌクレオシドアナログ、例えば、アシクロビル及びジドブジン（AZT）、及びウイルスの放出の阻害（例えば、ザナミビル及びオセルタミビル）。

30

【0283】

いくつかの実施形態において、ウイルス病原体は、ヘルペスウイルス、フラビウイルス、ブニヤウイルス、アレナウイルス、ピコルナウイルス、トガウイルス、パポバウイルス、ポックスウイルス、呼吸器ウイルス、肝臓ウイルス、及び他のウイルスからなる群から選択される。

【0284】

典型的なヘルペスウイルスには、単純ヘルペスウイルス-1；単純ヘルペスウイルス-2；サイトメガロウイルス、例えば、ヒトサイトメガロウイルス；水痘带状疱疹ウイルス；エプスタイン・バー・ウイルス；ヘルペスウイルス-6、例えば、ヒトヘルペスウイルス-6；及びヘルペスウイルス-8、例えば、ヒトヘルペスウイルス-8がある。

40

【0285】

典型的なフラビウイルスには、デング熱ウイルス、ウエストナイルウイルス、黄熱病ウイルス、日本脳炎ウイルス、及びポワッサンウイルスがある。

【0286】

典型的なブニヤウイルスには、リフトバレー熱ウイルス、プンタトロウイルス、ラクロスウイルス、及びマルポラル（Marporal）ウイルスがある。

50

【0287】

典型的なアレナウイルスには、タカリベウイルス、ピンチンデ (Pinchinde) ウイルス、フニンウイルス、及びラッサ熱ウイルスがある。

【0288】

典型的なピコルナウイルスには、ポリオウイルス；エンテロウイルス、例えば、エンテロウイルス-71；及びコクサッキーウイルス、例えば、コクサッキーウイルスB3がある。

【0289】

典型的なトガウイルスには、脳炎ウイルス、例えば、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、及び西部ウマ脳炎ウイルス；並びにチクングニアウイルスがある。

10

【0290】

典型的なパポバウイルスには、BKウイルス、JCウイルス、及びパピローマウイルスがある。

【0291】

典型的なポックスウイルスには、ワクチニアウイルス、牛痘ウイルス、及びサル痘ウイルスがある。

【0292】

典型的な呼吸器ウイルスには、SARSコロナウイルス；A型インフルエンザウイルス、例えば、H1N1ウイルス；及び呼吸器多核体ウイルスがある。

【0293】

典型的な肝臓ウイルスには、B型肝炎及びC型肝炎ウイルスがある。

20

【0294】

典型的な他のウイルスには、アデノウイルス、例えば、アデノウイルス-5；狂犬病ウイルス；麻疹ウイルス；エボラウイルス；ニパウイルス；及びノロウイルスがある。

【0295】

眼科学

本明細書に記載される化合物及び方法は、眼科疾患の治療又は予防に使用できる。典型的な眼科疾患には、黄斑浮腫（糖尿病性及び非糖尿病性黄斑浮腫）、滲出型及び萎縮型加齢黄斑変性、老人性円板状黄斑変性、嚢胞様黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、網脈絡膜炎、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、鞏膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後視神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、低酸素症又は虚血と関連する眼病、未熟児網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、ポリープ脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病性網膜症、血液過粘稠症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン関連網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞疲弊症、及び白内障がある。

30

【0296】

本明細書に記載される化合物及び方法を使用して治療可能な他の眼科疾患には、増殖性硝子体網膜症及び慢性網膜剥離がある。

40

【0297】

炎症性眼疾患も、本明細書に記載される化合物及び方法を使用して治療可能である。

【0298】

神経変性疾患

神経変性は、ニューロンの死を含むニューロンの構造又は機能の進行性の喪失の包括的な用語である。パーキンソン病、アルツハイマー病、及びハンチントン病を含む多くの神経変性疾患は、神経変性プロセスの結果として起こる。研究が進むにつれ、これらの疾患を細胞以下のレベルで互いに関連付ける多くの類似点が現れる。これらの類似点の発見は、多くの疾患を同時に寛解させ得る治療上の進歩の希望を与える。異なる神経変性疾患の

50

間に、非定型なタンパク質集合体並びに誘導された細胞死を含む多くの類似点がある。

【0299】

アルツハイマー病は、大脳皮質及び特定の皮質下の領域におけるニューロン及びシナプスの喪失により特徴づけられる。この喪失は、側頭葉及び頭頂葉並びに前頭皮質と帯状回の一部における変性を含む、冒された領域の著しい萎縮をもたらす。

【0300】

ハンチントン病は、アストログリオシス及び中型有棘神経細胞の喪失を起こす。脳の領域は、その構造及び含まれるニューロンの種類によって冒され、漸増的に細胞を失うにつれてサイズが小さくなる。冒される領域は主に線条体だが、前頭皮質及び側頭皮質も冒される。線条体の視床下核は淡蒼球に制御シグナルを送り、淡蒼球は運動を開始し、調節する。そのため、視床下核からのシグナルが弱いと、動きの開始及び調節が低下し、疾患に独特な動きが生じる。ハンチントン病の典型的な治療には、テトラベナジン、神経弛緩薬、ベンゾジアゼピン、アマンタジン、レマセミド、バルプロ酸、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、ミルタザピン、及び抗精神病薬がある。

【0301】

パーキンソン病患者の脳細胞が失われる機構は、損傷を受けた細胞中のユビキチンに結合したタンパク質 α -シヌクレインの異常な蓄積からなるかもしれない。 α -シヌクレイン-ユビキチン複合体は、プロテオソームに向けられ得ない。このタンパク質蓄積は、レビー小体と呼ばれるタンパク質性細胞質封入体を形成する。疾病の病因に関する最新の研究は、 α -シヌクレインによるドーパミン作動性ニューロンの死が、2つの主要な細胞小器官-小胞体 (ER) とゴルジ装置の間でタンパク質を輸送する機構の欠損によることを示した。Rab1のような特定のタンパク質は、動物モデルにおいて α -シヌクレインにより起こったこの欠損を逆転させることができる。典型的なパーキンソン病療法には、レボドパ、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アポモルヒネ、及びリスリドなどのドーパミン作動薬、ドーパデカルボキシラート (decarboxylate) 阻害剤、セレギレン (selegiline) 及びラサギレン (rasagiline) などのMAO-B阻害剤、抗コリン作用薬、並びにアマンタジンがある。

【0302】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS/ルー・ゲーリック病) は、運動ニューロンが選択的に変性の標的になっている疾病である。典型的なALS療法には、リルゾール、バクロフェン、ジアゼパム、トリヘキシフェニジル、及びアミトリプチリンがある。

【0303】

他の典型的な神経変性療法には、アンチセンスオリゴヌクレオチド及び幹細胞がある。

【0304】

創傷治癒

創傷は、細胞又は組織の損傷を特徴とする1種の病態である。創傷治癒は、組織の完全性及び機能の回復に最適につながる動的な経路である。創傷治癒プロセスは、3つの重なり合う期からなる。第1の期は炎症期であり、恒常性、血小板凝集、及び脱顆粒により特徴づけられる。最初の応答としての血小板は、多数の成長因子を放出して、免疫細胞、上皮細胞、及び内皮細胞を動員する。炎症期は、典型的には0~5日に起こる。創傷治癒の第2の段階は増殖期であり、その間にマクロファージ及び顆粒球が創傷に侵入する。浸潤する線維芽細胞がコラーゲンを産生し始める。この期の原理 (principle) 特徴は、上皮化、血管新生、肉芽組織形成、及びコラーゲン産生である。増殖期は、典型的には、3~14日に起こる。第3の期はリモデリング期であり、マトリックス形成が起こる。線維芽細胞、上皮細胞、及び内皮細胞は、リモデリングのために、コラーゲン及びコラゲナーゼ、並びにマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を産生し続ける。コラーゲン架橋が起こり、創傷は収縮する。リモデリング期は、典型的には、7日から1年に起こる。

【0305】

本明細書に記載される化合物及び組成物を、創傷治癒の促進（例えば、創傷閉鎖及び／又は創傷治癒の促進又は加速、創傷の組織及び／又はその周囲組織の傷跡の線維症の緩和、創傷周辺又は近傍の細胞のアポトーシスの阻害）に使用できる。そのため、特定の実施形態において、本発明は、対象における創傷治癒を促進する方法であって、対象に、治療上有効な量の化合物（例えば、CRM1阻害剤）、又はその薬学的に許容できる塩若しくは組成物を投与することを含む方法を提供する。方法は、創傷の完全な治癒又は閉鎖を達成する必要はない。方法が、どのような程度でも創傷閉鎖を促進すれば充分である。この点で、方法は、単独でも、損傷を受けた組織を治癒する他の方法の補助剤としても使用できる。

【0306】

10

本明細書に記載される化合物及び組成物は、炎症（又は早期）期の間、増殖（又は中期）創傷治癒期、及び／又はリモデリング（又は後期）創傷治癒期に使用できる。

【0307】

いくつかの実施形態において、創傷治癒の必要のある対象は、ヒト又は動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、又はマウスなどの齧歯動物である。

【0308】

いくつかの実施形態において、創傷治癒に有用な本明細書に記載される化合物及び組成物は、局所的に、例えば、創傷部位の近くに、又は全身に投与される。

【0309】

より具体的には、治療上有効な量の化合物又は組成物は、創傷を被覆することにより、又は本明細書に記載される化合物若しくは組成物により被覆若しくは処理された包帯、包装材料、糸などを適用することにより、（任意選択で他の薬剤と組み合わせ）創傷部位に投与できる。したがって、本明細書に記載される化合物及び組成物は、体表創を治療する局所投与用に製剤できる。局所製剤には、口を経由する（頰側）送達のもの並びに皮膚の層（すなわち表皮、真皮、及び／又は皮下層）が本明細書に記載される化合物又は組成物と接触するような皮膚への送達のものがある。局所送達系を利用して、本明細書に記載される化合物及び組成物の局所製剤を投与できる。

20

【0310】

或いは、本明細書に記載される化合物及び組成物を、例えば、液剤の注射、延長放出製剤の注射、又は本明細書に記載される化合物又は組成物を含む生分解性インプラントの導入により、創傷部位又はその付近に投与できる。

30

【0311】

本明細書に記載される化合物及び組成物を使用して、急性創傷も慢性創傷も治療できる。慢性創傷は、正常な修復のためのプロセスが妨害される場合に生じる。慢性創傷は、認識されていない持続感染又は不適当な一次治療の結果として急性外傷から生じ得る。しかし、ほとんどの場合には、慢性病変は、静脈性、動脈性、若しくは代謝性血管疾患、褥瘡、放射線障害、又は腫瘍による進行性組織破壊の末期である。

【0312】

慢性創傷において、糖尿病性潰瘍における不適切な循環、熱傷の場合などの著しい壊死、及び感染を含む種々の理由で、治癒は起こらない。これらの慢性創傷において、生存能力又は回復期は遅速工程であることが多い。細胞はもはや生存可能でなく、そのため、最初の回復期は、不都合な創面環境により長くなる。

40

【0313】

慢性創傷には下記があるが、これらに限定されない：慢性虚血性皮膚病変；強皮症潰瘍；動脈性潰瘍；糖尿病性足部潰瘍；褥瘡；静脈性潰瘍；難治性の下肢創傷；炎症性病態による潰瘍；及び／又は長期の創傷。慢性創傷の他の例には、慢性潰瘍、糖尿病性創傷、糖尿病性神経障害により起こった創傷、静脈不全、及び動脈不全、及び圧力創傷（pressure wounds）、並びに低温火傷及び熱傷がある。慢性創傷のさらに別な例には、慢性潰瘍、糖尿病性創傷、糖尿病性神経障害により起こった創傷、静脈不全、動脈不全、及び圧力創傷がある。

50

【0314】

急性創傷には、手術後の創傷、裂傷、痔、及び亀裂があるが、これらに限定されない。

【0315】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物及び組成物は、対象の糖尿病性創傷の治癒又は糖尿病若しくは虚血に続発する脚及び足の潰瘍の治癒の加速に使用できる。

【0316】

一実施形態において、創傷は体表創である。別な実施形態において、創傷は、外科的創傷（例えば、腹部又は胃腸の外科的創傷）である。さらなる実施形態において、創傷は火傷である。さらに別な実施形態において、創傷は、被曝の結果である。

10

【0317】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、糖尿病性創傷の治癒、胃腸の創傷の治癒、又は、例えば、手術による癒着の治癒にも使用できる。

【0318】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、他の疾病に続発した創傷の治癒にも使用できる。例えば、乾癬及び皮膚炎などの炎症性皮膚病において、疾病に続発した皮膚病変及び皮膚の深いひび割れ又は皮膚を掻くことにより起こる皮膚病変が数多く発生する。本明細書に記載される化合物及び組成物は、これらの疾病、例えば、乾癬及び皮膚炎などの炎症性皮膚病に続発した創傷の治癒にも使用できる。

【0319】

20

さらなる実施形態において、創傷は内傷である。具体的な態様において、内傷は慢性創傷である。別な具体的な態様において、創傷は血管の創傷である。さらに別な具体的な態様において、内傷は潰瘍である。内傷の例には、瘻孔及び美容整形手術と関連した内傷、体内の適応症（internal indications）、クローン病、潰瘍性大腸炎、体内の縫合、及び骨格固定があるが、これらに限定されない。内傷の他の例には、瘻孔及び美容整形手術と関連した内傷、体内の適応症、体内の縫合、及び骨格固定があるが、これらに限定されない。

【0320】

創傷の例には、擦傷、裂離、開放気胸（blowing wounds）（すなわち開放気胸症（open pneumothorax））、火傷、打撲傷、銃創、切創、開放創、穿通創、貫通創、刺創、串線創、刺創、外科的創傷、皮下創傷、糖尿病性病変、又は接線創があるが、これらに限定されない。本明細書に記載される化合物及び組成物により治療できる創傷には、熱傷、化学熱傷、放射線熱傷、紫外線への過度な曝露により起こる熱傷（例えば、日焼け）などの急性の病態又は創傷；分娩及び出産による会陰部など体組織への損傷；会陰切開など医療処置の間に受けた外傷；切傷、切開、擦過傷など外傷誘発性の損傷；事故から受けた外傷；手術後の外傷、並びに褥瘡、床ずれ、糖尿病及び血行不良に関連する病態、及び全種類のさ瘡などの慢性病態がある。さらに、創傷は、膿痂疹、間擦疹、毛包炎、及び湿疹などの皮膚炎、歯科手術の後の創傷；歯周病；外傷の後の創傷；並びに腫瘍関連創傷を含み得る。創傷のさらに別な例には、動物咬傷、動脈疾患、昆虫刺傷及び昆虫咬傷、骨感染症、傷ついた皮膚／筋グラフト、壊疽、皮膚の引裂き又は裂傷、皮膚の加齢、回復が遅い又は回復しない外科的創傷を含む外科的切開、脳出血、動脈瘤、皮膚無力症、及び手術後の感染がある。

30

40

【0321】

好ましい実施形態において、創傷は、火傷、切創、開放創、手術による又は手術後の創傷、糖尿病性病変、熱傷、化学熱傷、放射線熱傷、褥瘡、床ずれ、及び糖尿病又は血行不良に関連する病態からなる群から選択される。より好ましい実施形態において、創傷は、切創、開放創、手術による又は手術後の創傷、糖尿病性病変、褥瘡、床ずれ、及び糖尿病又は血行不良に関連する病態又は創傷からなる群から選択される。

【0322】

いくつかの実施形態において、創傷は、非放射線熱傷、切創、開放創、手術による又は

50

手術後の創傷、糖尿病性病変、熱傷、化学熱傷、褥瘡、床ずれ、及び糖尿病又は血行不良に関連する病態からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、創傷は、切創、開放創、手術による又は手術後の創傷、糖尿病性病変、褥瘡、床ずれ、及び糖尿病又は血行不良に関連する病態からなる群から選択される。

【0323】

本開示は、対象の創傷治癒の間の癒痕形成を減少させる方法及び組成物にも関する。本明細書に記載される化合物及び組成物は、直接創傷にも、創傷に近い細胞にも、創傷及び／又はその周囲の癒痕形成を減少させるのに有効な量で投与できる。そのため、いくつかの実施形態において、対象の創傷治癒の間に癒痕形成を減少させる方法であって、対象に、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物（例えば、CRM1阻害剤）、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

10

【0324】

創傷は、対象の身体のどの部分に加えられるどの外傷も含み得る。実施形態によると、熱傷を負った対象の癒痕の形成を改善し、減少させ、又は低減する方法が提供される。好ましい実施形態によると、急性又は慢性の創傷又は外傷を負った対象の肥厚性癒痕を治療し、その発生を減少させ、又はそれを生じる確率を減少させる方法が提供される。

【0325】

他の疾患

本明細書に記載される化合物及び組成物は、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺線維症、肝線維症、糸球体腎炎、及び他の腎疾患を含む、異常な組織成長の疾患及び線維症の治療にも使用できる。

20

【0326】

併用放射線療法

本明細書に記載される化合物及び組成物は、放射線増感剤として有用である。したがって、本明細書に記載される化合物及び組成物は、放射線療法と組み合わせて投与できる。放射線療法は、腫瘍を縮小し悪性細胞を殺すための高エネルギー放射線（例えば、X線、ガンマ線、荷電粒子）の医学的使用であり、一般的に癌治療の一部として利用される。放射線療法は、悪性細胞を、そのDNAを損傷することにより殺す。

【0327】

放射線療法は、いくつかの方法で患者に送達できる。例えば、放射線は、体外照射療法のように、患者の体の外にある機械などの外部の源から送達できる。癌の治療のための体外照射療法は、患者の外にある放射線源、典型的には、 ^{60}Co 、 ^{137}Cs などの放射性同位元素か、線形加速器などの高エネルギーX線源のいずれかを使用する。外部源は、患者の中の腫瘍部位に向けて平行ビームを発生させる。外部源放射線療法は、内部源放射線療法の問題のいくつかを回避するが、放射線ビームの経路において、腫瘍組織と共にかなりの体積の非腫瘍性又は健康な組織を、望ましくなく必然的に照射する。

30

【0328】

外部放射線ビームを、患者の中に、種々の「ガントリー」角度で、ビームを腫瘍部位に集中させながら投射することにより、ある線量の放射線を腫瘍組織に維持しながら、健康な組織を照射する有害作用を低減できる。放射線ビームの経路に沿った健康な組織の特定の体積要素は変化し、治療全体の間の健康な組織のそのような各要素への総線量を減少させる。

40

【0329】

健康な組織の照射は、放射線ビームの軸に垂直に取られた腫瘍の一般断面に対して、放射線ビームを厳密に平行にすることによっても低減できる。そのような周方向の平行化（*circumferential collimation*）を生み出す多くのシステムが存在し、そのいくつかは、各区分で任意の輪郭の放射線不透性マスクを発生させることができる、多数のスライド式シャッターを利用する。

【0330】

外部ビーム放射線の投与のために、量は、治療体積に対して少なくとも約1グレイ（G

50

y) フラクシオンを1日ごとに少なくとも1回でよい。特定の実施形態において、放射線は、治療体積に対して、少なくとも約2グレイ (Gy) フラクシオンで、少なくとも1日1回投与される。別な特定の実施形態において、放射線は、治療体積に対して少なくとも約2グレイ (Gy) フラクシオンで、少なくとも1日1回、1週あたり5連続日投与される。別な特定の実施形態において、放射線は、治療体積に対して10Gyフラクシオンで、1日ごとに、週に3回投与される。別な特定の実施形態において、合計で少なくとも約20Gyがその必要のある患者に投与される。別な特定の実施形態において、少なくとも約30Gyがその必要のある患者に投与される。別な特定の実施形態において、少なくとも約40Gyがその必要のある患者に投与される。

【0331】

10

典型的には、患者は、外部ビーム療法を、週に4又は5回受ける。全体の治療のクールは、癌の種類及び治療の目標によって、通常1から7週間続く。例えば、患者は、2Gy/日の線量を、30日にわたり受け取り得る。

【0332】

内部放射線療法は局所の放射線療法であり、放射線源が腫瘍又は患部の部位に配置されることを意味する。内部放射線療法は、治療を要する領域の内部又は隣に放射線源を配置することにより、送達できる。内部放射線療法は小線源療法とも呼ばれる。小線源療法には、腔間 (intercavitary) 治療及び組織内治療がある。腔内治療において、放射線源を収容する容器は腫瘍内又はその近くに配置される。源は体腔中に置かれる。組織内治療において、放射線源は単独で腫瘍中に置かれる。これらの放射線源は患者の中に永久に留まることができる。典型的には、放射線源は、数日後に患者から除去される。放射線源は容器中にある。

20

【0333】

放射性医薬品の投与の方法がいくつかある。例えば、放射性医薬品は、標的化送達によっても、放射線標識された抗体、放射線標識されたペプチド、及びリポソーム送達系などの標的化放射性コンジュゲートの全身送達によっても投与できる。標的化送達の特定の1実施形態において、放射線標識された医薬品は、放射線標識された抗体であり得る。例えば、その内容が引用により本明細書に組み込まれる Ballangrud A. M., et al. Cancer Res., 2001; 61: 2008-2014 及び Goldenber, D. M. J. Nucl. Med., 2002; 43 (5): 693-713

30

を参照されたい。

【0334】

標的化送達の別な特定の実施形態において、放射性医薬品は、小型単層小胞、大型単層小胞、及び多層小胞などのリポソーム送達系の形態で投与できる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成できる。例えば、その内容が引用により本明細書に組み込まれる Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42: 499-504 を参照されたい。

40

【0335】

標的化送達のさらに別な特定の実施形態において、放射線標識された医薬品は放射線標識されたペプチドであり得る。例えば、その内容が引用により本明細書に組み込まれる Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot 2002 Nov; 57 (5): 749-63 を参照されたい。

【0336】

標的化送達に加えて、小線源療法を利用して、放射性医薬品を標的部位に送達できる。

50

小線源療法は、放射線源をできる限り腫瘍部位の近くに配置する技法である。多くの場合、源は、腫瘍に直接挿入される。放射線源は、ワイヤー、シード、又はロッドの形態であり得る。一般的に、セシウム、イリジウム、又はヨウ素が使用される。

【0337】

全身放射線療法は別な種類の放射線療法であり、血液中の放射性物質を使用するものである。全身放射線療法は、標的療法の一形態である。全身放射線療法において、患者は、典型的には、モノクローナル抗体に結合した放射性ヨウ素又は放射性物質などの放射性物質を摂取するか、又はその注射を受ける。

【0338】

本明細書に定義される「放射性医薬品」は、少なくとも1種の放射線を放出する放射性同位元素を含む医薬品を指す。放射性医薬品は、種々の疾病の診断及び／又は療法のために核医学において日常的に使用されている。放射線標識された医薬品、例えば、放射線標識された抗体は、放射線源として作用する放射性同位元素（R I）を含む。本明細書で企図される通り、用語「放射性同位元素」は、金属及び非金属の放射性同位元素を含む。放射性同位元素は、放射線標識された医薬品の医学的用途に基づいて選択される。放射性同位元素が金属放射性同位元素である場合、典型的にはキレート化剤が、金属放射性同位元素と分子の残りの部分との結合に利用される。放射性同位元素が非金属放射性同位元素である場合、非金属放射性同位元素は、典型的には、直接、又はリンカーを介して、分子の残りの部分に連結される。

【0339】

本明細書では、「金属放射性同位元素」は、インビボ又はインビトロで治療手技又は診断手順に有用な好適な金属放射性同位元素である。好適な金属放射性同位元素には、下記があるが、これらに限定されない：アクチニウム-225、アンチモン-124、アンチモン-125、ヒ素-74、バリウム-103、バリウム-140、ベリリウム-7、ビスマス-206、ビスマス-207、ビスマス212、ビスマス213、カドミウム-109、カドミウム-115m、カルシウム-45、セリウム-139、セリウム-141、セリウム-144、セシウム-137、クロム-51、コバルト-55、コバルト-56、コバルト-57、コバルト-58、コバルト-60、コバルト-64、銅-60、銅-62、銅-64、銅-67、エルビウム-169、ユウロピウム-152、ガリウム-64、ガリウム-67、ガリウム-68、ガドリニウム153、ガドリニウム-157、金-195、金-199、ハフニウム-175、ハフニウム-175-181、ホルミウム-166、インジウム-110、インジウム-111、イリジウム-192、鉄55、鉄-59、クリプトン85、鉛-203、鉛-210、ルテチウム-177、マンガン-54、水銀-197、水銀203、モリブデン-99、ネオジム-147、ネプツニウム-237、ニッケル-63、ニオブ95、オスミウム-185+191、パラジウム-103、パラジウム-109、白金-195m、プラセオジム-143、プロメチウム-147、プロメチウム-149、プロトアクチニウム-233、ラジウム-226、レニウム-186、レニウム-188、ルビジウム-86、ルテニウム-97、ルテニウム-103、ルテニウム-105、ルテニウム-106、サマリウム-153、スカンジウム-44、スカンジウム-46、スカンジウム-47、セレン-75、銀-110m、銀-111、ナトリウム-22、ストロンチウム-85、ストロンチウム-89、ストロンチウム-90、硫黄-35、タンタル-182、テクネチウム-99m、テルル-125、テルル-132、タリウム-204、トリウム-228、トリウム-232、タリウム-170、スズ-113、スズ-114、スズ-117m、チタン-44、タングステン-185、バナジウム-48、バナジウム-49、イッテルビウム-169、イットリウム-86、イットリウム-88、イットリウム-90、イットリウム-91、亜鉛-65、ジルコニウム-89、及びジルコニウム-95。

【0340】

本明細書では、「非金属放射性同位元素」は、インビボ又はインビトロで治療手技又は診断手順に有用な好適な非金属放射性同位元素（非金属放射性同位元素）である。好適な

10

20

30

40

50

非金属放射性同位元素には、ヨウ素-131、ヨウ素-125、ヨウ素-123、リン-32、アスタチン-211、フッ素-18、炭素-11、酸素-15、臭素-76、及び窒素-13があるが、これらに限定されない。

【0341】

放射線療法のために最適な同位元素を特定するには、種々の因子の慎重な検討が必要である。これらには、腫瘍取込み及び保持、血液クリアランス、放射線送達速度、放射性同位元素の半減期及び比放射能、並びに経済的な方法での放射性同位元素の大規模製造の実現可能性がある。治療用放射線医薬品の重要な点は、制御不可能な副作用を起こさず、必要な量の放射線量を腫瘍細胞に送達し、細胞傷害性又は殺腫瘍効果を達成することである。

10

【0342】

治療用放射性同位元素の物理学的半減期が、腫瘍部位での放射線医薬品の生物学的半減期に類似であることが好ましい。例えば、放射性同位元素の半減期が短すぎる場合、崩壊の多くが、放射線医薬品が最大の標的バックグラウンド比に達する前に起こるだろう。他方で、長すぎる半減期は正常な組織に不要な放射線量を起こすことがあるだろう。理想的には、放射性同位元素は、最低限の線量率を達成し、細胞周期の最も放射線に感受性のある期に間に全細胞を照射するのに充分長い半減期を持たなければならない。さらに、放射性同位元素の半減期は、製造、発売、及び輸送に充分な時間を見込むために充分に長くなくてはならない。

【0343】

腫瘍療法における所与の用途のために放射性同位元素を選択する際の他の実際的な検討事項は、利用可能性及び品質である。痕跡量の不純物が放射線医薬品の放射線標識純度及び放射化学純度に影響を与え得るので、純度は、充分で再現性が無ければならない。

20

【0344】

腫瘍中の標的受容体部位は、典型的には、数が限られている。したがって、放射性同位元素が高い比放射能を有することが好ましい。比放射能は、主として、製造法に依存する。痕跡の金属汚染物質は、キレート化剤をめぐって放射性同位元素と競合することが多く、その金属錯体は、受容体結合をめぐってキレート化された放射線標識薬剤と競合するので、痕跡の金属汚染物質は最低限にしておく必要がある。

【0345】

本発明の方法に使用するのに好適な放射線の種類は、様々であり得る。例えば、放射線は、本質的に、電磁気でも、粒子でもよい。本発明の実施に有用な電磁放射線には、X線及びガンマ線があるが、これらに限定されない。本発明の実施に有用な粒子放射線には、電子線（ベータ粒子）、陽子線、中性子線、アルファ粒子、及び負電荷のパイ中間子があるが、これらに限定されない。放射線は、従来の放射線医学的治療装置及び方法を利用して、術中及び定位法により送達できる。本発明の実施における使用に好適な放射線治療に関するさらなる議論は、Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders Company) の全体並びに特に13章及び14章に見出すことができる。放射線は、標的化送達などの他の方法、例えば、放射性の「シード」により、又は標的化放射性コンジュゲートの全身送達によっても送達できる。J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7: 347-357 (1981)。他の放射線送達方法は、本発明の実施に利用できる。

30

40

【0346】

腫瘍療法には、 α 及び β 粒子放射体の両方が研究されてきた。アルファ粒子は、多量のエネルギーを1又は2つの細胞直径内に散逸させるので、特に良好な細胞毒性剤である。

50

β粒子放射体は、エネルギーレベルに応じて、比較的長い透過範囲（組織中で2～12mm）を有する。長距離の透過は、不均一な血流及び／又は受容体発現を有する固形腫瘍にとって特に重要である。β粒子放射体は、標的組織内で不均一に分布する場合ですら、より均一な線量分布を生み出す。

【0347】

特定の実施形態において、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物及び組成物は、治療上有効な量の放射線療法と組み合わせて投与されて、癌（例えば、非小細胞肺癌などの肺癌）が治療される。必要な放射線の量は、特定の種類の癌のための公知の線量に基づいて、当業者により決定できる。例えば、Cancer Medicine 5th ed., Edited by R. C. Bast et al., July 2000, BC Deckerを参照されたい。

10

【0348】

上記の開示は、全般的に本発明を説明する。以下の具体的な実施例を参照して、より完全な理解が得られる。これらの実施例は、説明の目的にのみ記載され、本発明の範囲を限定しないものとする。状況が示唆するか又は好都合であり得る場合、形態の変化及び等価物の置換が企図される。特定の用語が本明細書に使用されてきたが、そのような用語は説明的な意味であり、限定目的ではないと意図される。

【実施例】

【0349】

略語

20

Ac アセチル

ACN アセトニトリル

Boc tert-ブトキシカルボニル

CI 化学イオン化

DIPA N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

dppf (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

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

30

EDTA エチレンジアミン四酢酸

EI 電子衝撃イオン化

equiv(s). 当量

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

Et エチル

g グラム

h 時間

HATU (ジメチルアミノ)-N, N-ジメチル(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート

40

HOBT 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

LAH 水素化アルミニウムリチウム

LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析法

LRMS 低分解能質量分析法

Me メチル

mg ミリグラム

min 分

mL ミリリットル

Ms メシチル又はメシル

NMR 核磁気共鳴

50

PBS リン酸緩衝食塩水

PEG ポリエチレングリコール

Ph フェニル

RT, rt, r. t. 室温

SDS-PAGE ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動

T3P プロピルホスホン酸無水物 (Archimica から利用可能)

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

t_R 保持時間

【0350】

そのようなプロセスの以下の記載全体を通して、適切な場合、好適な保護基が、有機合成の当業者に容易に理解されるだろう方法で、種々の反応物及び中間体に加えられ、その後除去されることが理解できよう。そのような保護基を使用する従来の手順並びに好適な保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999) に記載されている。化学操作による基又は置換基の別な基又は置換基への変換が、最終生成物へと向かう合成経路でどの中間体にも最終生成物にも実施でき、その場合、可能な変換の種類が、その段階で分子が有する他の官能基の、変換中に利用される条件又は試薬に対する固有な不適合性によってのみ制限されていることも理解されよう。そのような固有の不適合性並びに適切な変換及び合成工程を好適な順序で実施することによりそれらを回避する方法は、有機合成の当業者には容易に理解されるだろう。変換の例は以下に示され、記載される変換が、変換が例示される一般的な基又は置換基のみに限定されるわけではないことが理解できよう。他の好適な変換に関する参考文献及び説明は、“Comprehensive Organic Transformations—A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989) に与えられている。他の好適な反応の参考文献及び記載は、有機化学の成書、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992) 又は“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994) に記載されている。

【0351】

中間体及び最終生成物の精製の技法には、例えば、カラム又は回転板 (rotating plate) による順相 (straight) 及び逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、及び液液又は固液抽出があるが、それらは当業者により容易に理解されるだろう。置換基及び基の定義は、異なるように定義されていない限り、式 I にある通りである。用語「室温」及び「周囲温度」は、特記されない限り、16 から 25 °C の温度を意味するものとする。用語「還流」は、特記されない限り、利用される溶媒に関連して、指定された溶媒の沸点以上の温度を意味するものとする。

【0352】

合成された化合物を特性化するのに使用した典型的な LCMS 法を以下に記載する：
 移動相：A：水 (0.01% TFA)；B：CAN (0.01% TFA)
 勾配：5% B が 1.2 分以内に 100% B に増加、100% B で 1.3 分間
 流量：2.0 mL/分
 Column：SunFire C18、4.6 × 50 mm、3.5 μm
 カラム温度：50 °C
 検出：UV (214、254 nm) 及び MS (ESI、ポジティブモード、110–1000 amu)。
 特記されない限り、合成された化合物に報告される保持時間は、この LCMS 法を利用して得た。

【0353】

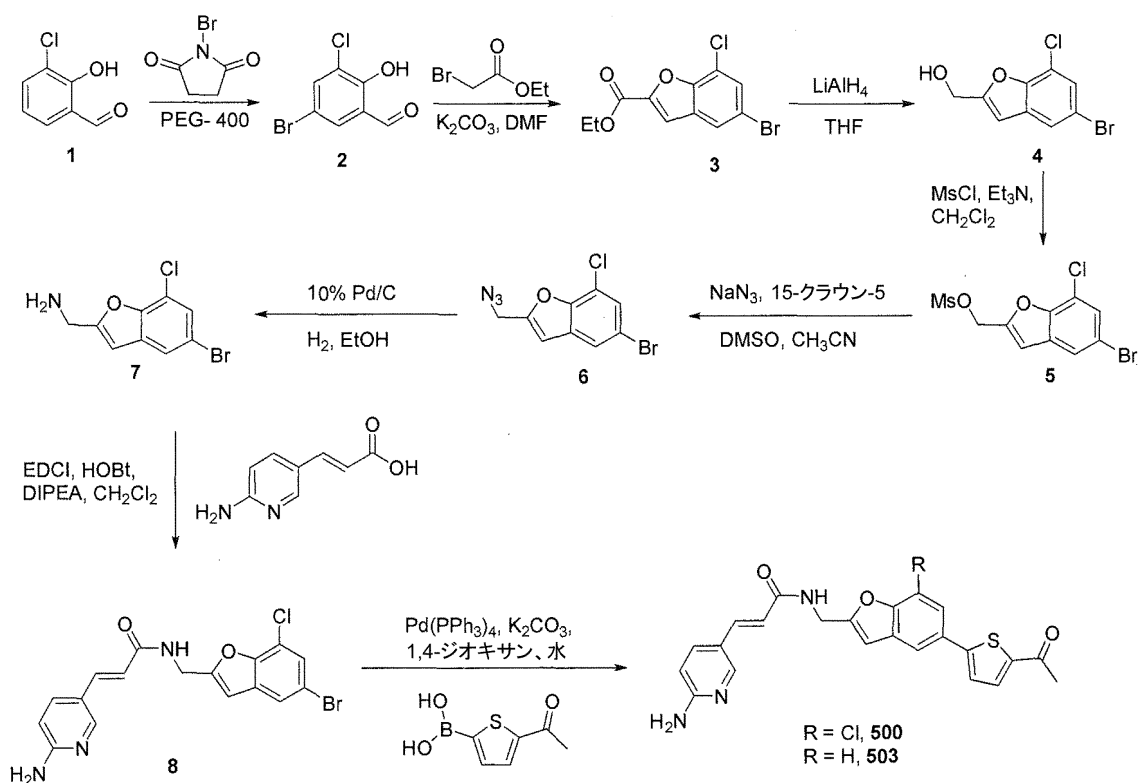
具体的な合成が示されていない化合物が、本明細書に開示される全般的な手順に従って製造できることが理解される。

【0354】

実施例1. 合成方法

(E)-N-(5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(500)及び(E)-N-(5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(503)の合成

【化18】



5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2)の合成: 3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1)(10g、63.87mmol)を、室温でPEG-400(50mL)に溶かした。N-ブロモスクシンイミド(11.94g、67.06mmol)を反応混合物に加え、2時間攪拌した。反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮すると5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2)を与え、さらに精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.84(s, 1H).

【0355】

エチル5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-カルボキシラート(3)の合成: 5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2)(13.90g、59.03mmol)を、室温でDMFに溶かした。エチル2-ブロモアセタート(10.19mL、88.55mmol)及び炭酸カリウム(20.40g、147.58mmol)を加え、反応混合物を120℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、氷水中に移し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し

10

20

30

40

50

、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（0–4%酢酸エチル/ n -ヘキサン）により精製すると、エチル5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-カルボキシレート（3）を得た。（収量：4.40 g、25%）。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.71–7.66（m, 1H）, 7.51（s, 1H）, 6.80（s, 1H）, 4.10–4.08（m, 2H）, 1.50–1.49（m, 3H）。

【0356】

（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタノール（4）の合成：エチル5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-カルボキシレート（3）（4.80 g、15.82 mmol）を室温でTHF（150 mL）に溶かした。反応混合物を−20℃に冷却し、THF中の1Mの水素化アルミニウムリチウム（11 mL、11 mmol）を滴加した。反応混合物を15分間攪拌し、氷冷水中に移し、酢酸エチル（3×250 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（0–15%酢酸エチル/ n -ヘキサン）により精製すると、（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタノール（4）を得た。（収量：3 g、73%）。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.84（s, 1H）, 7.63（s, 1H）, 6.86（s, 1H）, 5.66–5.63（m, 1H）, 4.62（d, $J=4\text{ Hz}$, 2H）。LCMS： m/z 262.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2.30\text{ min}$ 。

【0357】

（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルメタンスルホナート（5）の合成：（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタノール（4）（4 g、15.29 mmol）をジクロロメタン（40 mL）に溶かした。反応混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン（3.19 mL、22.94 mmol）を滴加し、それに続いてメタンスルホニルクロリド（1.44 mL、18.35 mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、ジクロロメタン（3×250 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、4.8 gの粗製（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルメタンスルホナート（5）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.96（s, 1H）, 7.76（s, 1H）, 7.25（s, 1H）, 5.50（s, 2H）, 3.33（s, 3H）。LCMS： m/z 339.56 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=2.78\text{ min}$ 。

【0358】

2-（アジドメチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（6）の合成：（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルメタンスルホナート（5）（4.8 g、14.13 mmol）を室温でアセトニトリル（48 mL）に溶かした。アジ化ナトリウム（1.83 g、28.26 mmol）、ジメチルスルホキシド（1.50 mL、21.20 mmol）、及び15-クラウン-5（0.48 g、2.12 mmol）を、室温で反応混合物に加え、次いで、反応混合物を90℃で30分間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水中に移し、酢酸エチル（3×250 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮すると、4 gの粗製2-（アジドメチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（6）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.91（s, 1H）, 7.70（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 4.75（s, 2H）。

【0359】

（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタンアミン（7）の合成：2-（アジドメチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（6）（4 g、13.96 mmol）を室温でエタノール（40 mL）に溶かした。反応混合物を N_2 ガスで脱気し、10%パラジウムカーボン（0.8 g）を加えた。反応混合物を H_2 ガスでパージし、2時

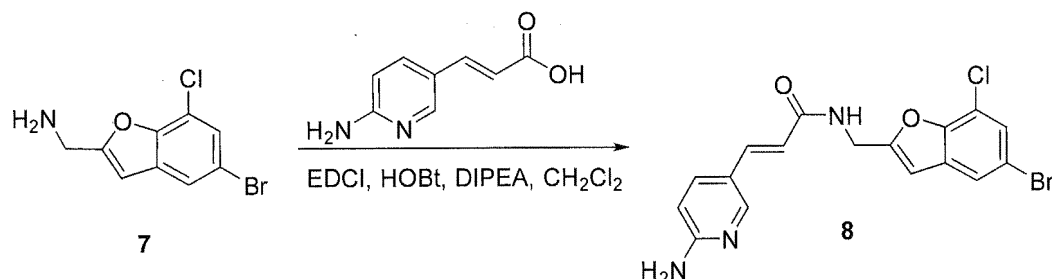
間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタン（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、 3.45 g の粗製（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタンアミン（7）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR（ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.81（s, 1H）, 7.58（s, 1H）, 6.79（s, 1H）, 3.86（s, 2H）, 2.02–1.94（m, 2H）。LCMS： m/z 262.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.80 \text{ min}$ 。

【0360】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（8）の合成：

全般的手順1：アミドカップリング

【化19】



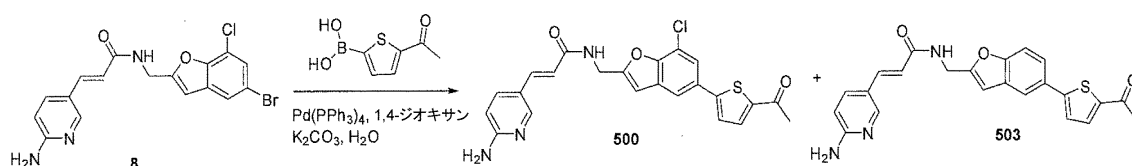
（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メタンアミン（7）（ 3.45 g 、 13.24 mmol ）をジクロロメタン（ 35 mL ）に溶かした。反応混合物を 0°C に冷却し、（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（ 3.25 g 、 19.86 mmol ）、EDCI（ 3.04 g 、 15.89 mmol ）、及びHOBT（ 2.14 g 、 15.89 mmol ）を加え、それに続いてDIPEA（ 6.80 mL 、 39.72 mmol ）を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、8時間攪拌した。反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチル（ $3 \times 250 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中 $0-5\% \text{ MeOH}$ ）により精製すると、（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（8）を得た。（収量： 5.14 g 、 95% ）。 ^1H NMR（ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.91（s, 1H）, 8.69–8.67（m, 1H）, 8.09（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.68–7.63（m, 2H）, 7.35（d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H）, 6.83（s, 1H）, 6.64（s, 2H）, 6.54–6.52（m, 1H）, 6.43（d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H）, 4.59–4.57（m, 1H）。LCMS： m/z 406.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2.04 \text{ min}$ 。

【0361】

（E）-N-（（5-（5-アセチルチオフエン-2-イル）-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチル）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリルアミド（500）及び（E）-N-（（5-（5-アセチルチオフエン-2-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリルアミド（503）の合成：

全般的手順2：クロスカップリング

【化20】



10

20

30

40

50

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(8)(0.23g、0.56mmol)を、室温で1,4-ジオキサン(3mL)に溶かし、N₂ガスで5分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.032g、0.02mmol)及び5-アセチルチオフェン-2-ボロン酸(0.14g、0.84mmol)を室温に加え、5分間攪拌した。K₂CO₃(0.12g、0.84mmol)の0.5mLの水中の脱気した溶液を加え、反応混合物を、マイクロ波下で、15分間80℃で照射した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0-6%MeOH)により精製すると、(E)-N-((5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(500)及び(E)-N-((5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(503)を得た。

【0362】

500のデータ：(収量：0.017g、6.65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.63(m, 1H), 8.09(s, 1H), 7.99-7.97(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.73(d, J=4Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.36(d, J=15.6Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.49-6.40(m, 4H), 4.60(d, J=5.6Hz, 2H), 2.55-2.50(m, 3H). LCMS: m/z 452.93 [M+H]⁺, t_R=2.06min.

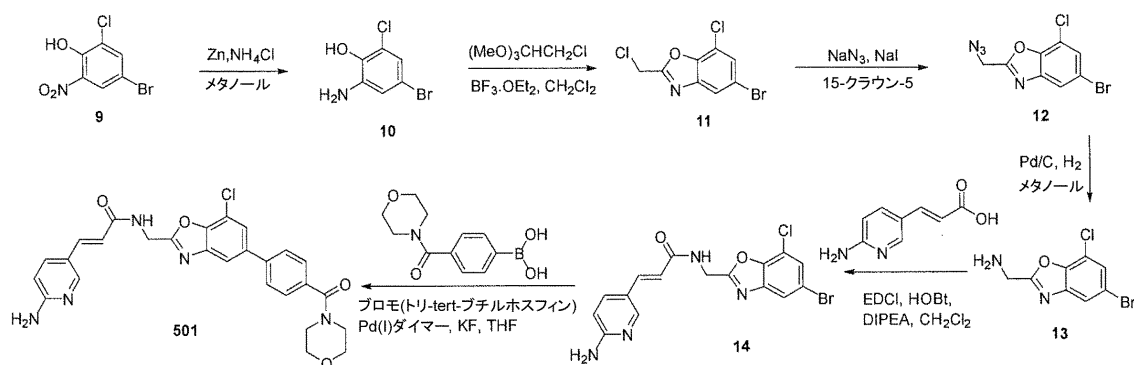
【0363】

503のデータ：(収量：0.02g、8%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.58(m, 1H), 8.08(d, J=2Hz, 1H), 8.02(d, J=1.2Hz, 1H), 7.95(d, J=3.6Hz, 1H), 7.69(dd, J₁=2Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 7.65-7.60(m, 3H), 7.35(d, J=16Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.49-6.40(m, 4H), 4.57(d, J=5.6Hz, 2H), 2.55-2.50(m, 3H). LCMS: m/z 418.48 [M+H]⁺, t_R=1.92min.

【0364】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)アクリルアミド(501)の合成：

【化21】



2-アミノ-4-ブromo-6-クロロフェノール(10)の合成：4-ブromo-2-クロロ-6-ニトロフェノール(9)(10g、39.61mmol)を室温でメタノール(100mL)に溶かした。亜鉛末(13g、198mmol)を反応混合物に加え、そ

れに続いて室温で飽和 NH_4Cl (100 mL) を滴加した (注意: 発熱反応が観察された)。添加が完了した後、反応混合物を 50°C で1時間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、濾過し、酢酸エチル ($3 \times 150\text{ mL}$) で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製の2-アミノ-4-ブロモ-6-クロロフェノール (10) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97–8.85 (bs, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.57–5.10 (bs, 2H)。

【0365】

5-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール (11) の合成: 2-クロロ-1, 1, 1-トリメトキシエタン (0.3 mL、2.04 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かし、 0°C に冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート (0.5 mL、4.09 mmol) を滴加し、それに続いて2-アミノ-4-ブロモ-6-クロロフェノール (10) (0.5 g、2.25 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液に移し、酢酸エチル ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0–20% 酢酸エチル/ n -ヘキサン) により精製すると、5-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール (11) を得た。(収量: 0.18 g、19%)。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H)。

【0366】

2-(アジドメチル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール (12) の合成: 5-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール (11) (0.1 g、0.35 mmol) を室温でアセトニトリル (2 mL) に溶かした。アジ化ナトリウム (0.03 g、0.42 mmol)、15-クラウン-5 (0.010 g)、及びヨウ化ナトリウム (0.03 g、0.177 mmol) を加え、反応混合物を 90°C で18時間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、0.13 gの粗製2-(アジドメチル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール (12) を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H)。

【0367】

(5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンアミン (13) の合成: 2-(アジドメチル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール (12) (0.3 g、1.04 mmol) を室温でメタノール (40 mL) に溶かした。反応混合物を N_2 ガスで脱気し、10%パラジウムカーボン (0.06 g) を加えた。反応混合物を H_2 ガスでパージし、2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタン ($3 \times 50\text{ mL}$) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、粗製の(5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンアミン (13) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: m/z 262.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.71\text{ min}$ 。

【0368】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)アクリルアミド (14) の合成: (5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メタンアミン (13) (0.5 g、1.91 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かした。反応混合物を 0°C に冷却し、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (0.37 g、2.29 mmol)、EDCI (0.43 g、2.29 mmol)、及びHOBt (0

． 31 g、2.29 mmol) を加え、それに続いて DIPEA (0.65 mL、3.82 mmol) を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、8 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0–5% MeOH) により精製すると、(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–ブロモ–7–クロロベンゾ[d]オキサゾール–2–イル)メチル)アクリルアミド (14) を得た。(収量: 0.14 g、18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8.80–8.77 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66–7.36 (m, 1H), 7.34 (d, J=16 Hz, 1H), 6.49–6.35 (m, 4H), 4.71 (d, J=5.6 Hz, 2H). LCMS: m/z 409.0 [M+H]⁺, t_R=1.89 min.

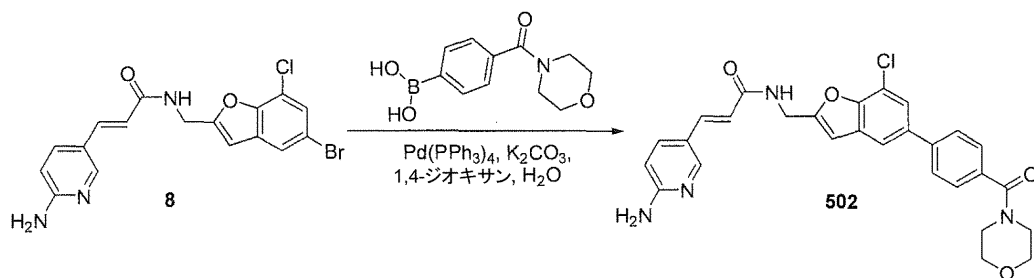
【0369】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–クロロ–5–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール–2–イル)メチル)アクリルアミド (501) の合成: (E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–ブロモ–7–クロロベンゾ[d]オキサゾール–2–イル)メチル)アクリルアミド (14) (0.02 g、0.049 mmol) を室温で THF (2 mL) に溶かし、N₂ ガスで 15 分間脱気した。プロモ(トリ–tert–ブチルホスフィン)Pd(I)ダイマー (1 mg) 及び 4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニル硼酸 (0.02 g、0.073 mmol) 及び KF (0.01 g、0.15 mmol) を、室温で加え、5 分間攪拌した。反応混合物を、マイクロ波下で、30 分間 100 °C で照射した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗製化合物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0–6% MeOH) により精製すると、(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–クロロ–5–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール–2–イル)メチル)アクリルアミド (501) を得た。(収量: 0.009 g、36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8.83–8.80 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86–7.83 (m, 3H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=16 Hz, 1H), 6.50–6.44 (m, 4H), 4.74 (d, J=6 Hz, 1H), 3.63–3.41 (m, 8H). LCMS: m/z 518.24 [M+H]⁺, t_R=1.82 min.

【0370】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–クロロ–5–(4–(モルホリン–4–カルボニル)フェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (502) の合成:

【化22】



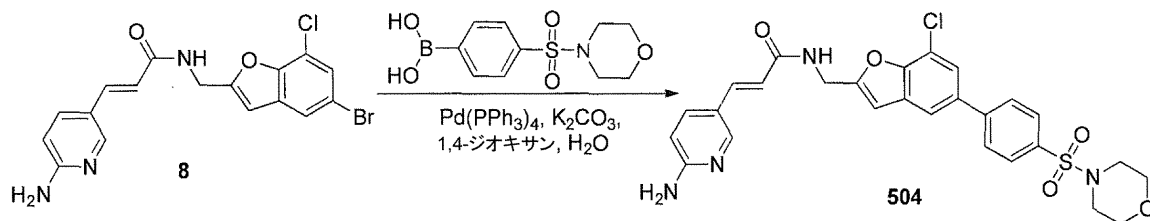
(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–ブロモ–7–クロロベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (0.20 g、0.49 mmol) (8

を室温で1, 4-ジオキサン (3 mL) に溶かし、N₂ ガスで5分間脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.028 g、0.02 mmol) 及び4-モルホリン-4-カルボニルフェニルボロン酸 (0.17 g、0.73 mmol) を室温に加え、5分間攪拌した。K₂CO₃ (0.10 g、0.73 mmol) の0.5 mLの水中の脱気した溶液を加え、反応混合物を、マイクロ波下で、1時間80℃で照射した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗製化合物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中0-6% MeOH) により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (502) を得た。(収量: 0.12 g、47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.63 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 8H). LCMS: m/z 517.98 [M+H]⁺, t_R=1.88 min.

【0371】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (504) の合成:

【化23】

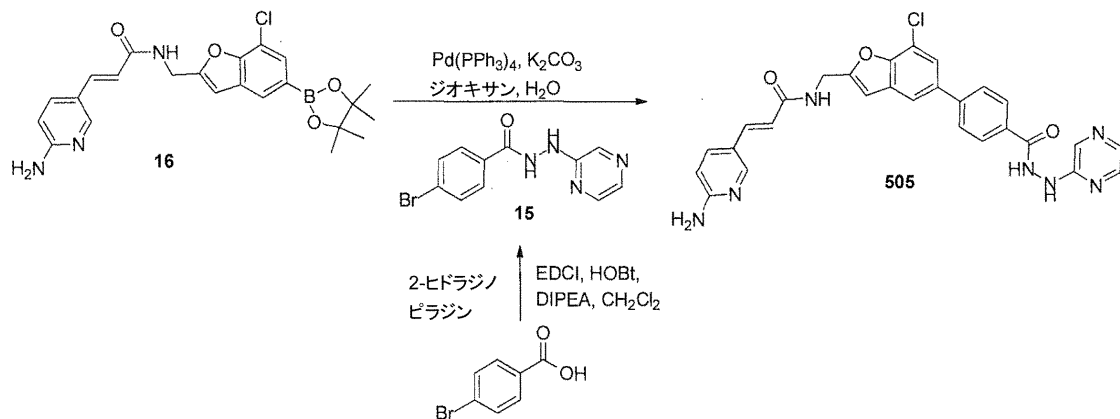


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (504) を、全般的手順2を利用して合成した。(収量: 10 mg、10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (d, J=4 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 3H), 7.82 (t, J=2 Hz, 3H), 7.62 (d, J=6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.42 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.65 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.92 (t, J=4.4 Hz, 4H). LCMS: m/z 553.4 [M+H]⁺, t_R=1.97 min.

【0372】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-(ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (505) の合成:

【化 2 4】



10

4-ブロモ-N'-(ピラジン-2-イル)ベンゾヒドラジド (15) の合成：4-ブ
 ロモ安息香酸 (0.5 g、2.4 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶かし、0
 °C に冷却した。2-ヒドラジニルピラジン (0.32 g、2.9 mmol)、EDCI (0.55 g、2.9 mmol)、HOBT (0.39 g、2.9 mmol)、及び DIPEA (0.96 g、7.4 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、4 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) 中に移し、CH₂Cl₂ (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減
 20 圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0-5% MeOH) により精製すると、4-ブロモ-N'-(ピラジン-2-イル)ベンゾヒドラジド (15) を得た。(収量：0.15 g、20%)。LCMS : m/z 295.18 [M+2], t_R = 1.8 min.

【0373】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-(ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (505) の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (16) (0.25 g、0.55 mmol) を室温で 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶かし、N₂ を使用して 5 分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (31 mg、20 mol%) 及び 4-ブロモ-N'-(ピラジン-2-イル)ベンゾヒドラジド (0.24 g、0.82 mmol) を加え、5 分間攪拌した。K₂CO₃ (0.15 g、1.1 mmol) の 2 mL の水中の脱気した溶液を加え、反応混合物を、マイクロ波
 30 下で、30 分間 100 °C で照射した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをクロマトグラフィーにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-(ピラジン-2-イル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (505) を得た。(収量：0.01 g、4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (dd, J₁, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H). LCMS : m/z 540.18 [M+H]⁺, t_R = 1.73 min.

40

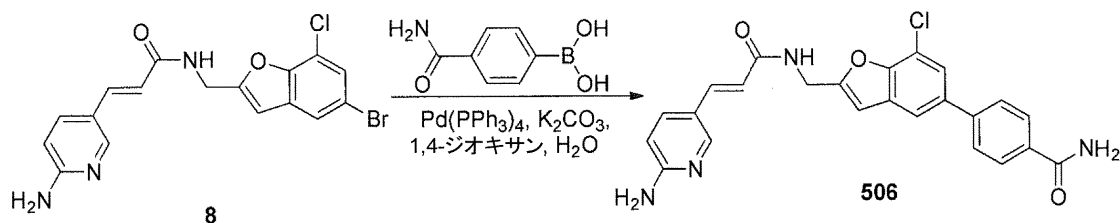
【0374】

(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル

50

) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンズアミド (506) の合成:

【化25】

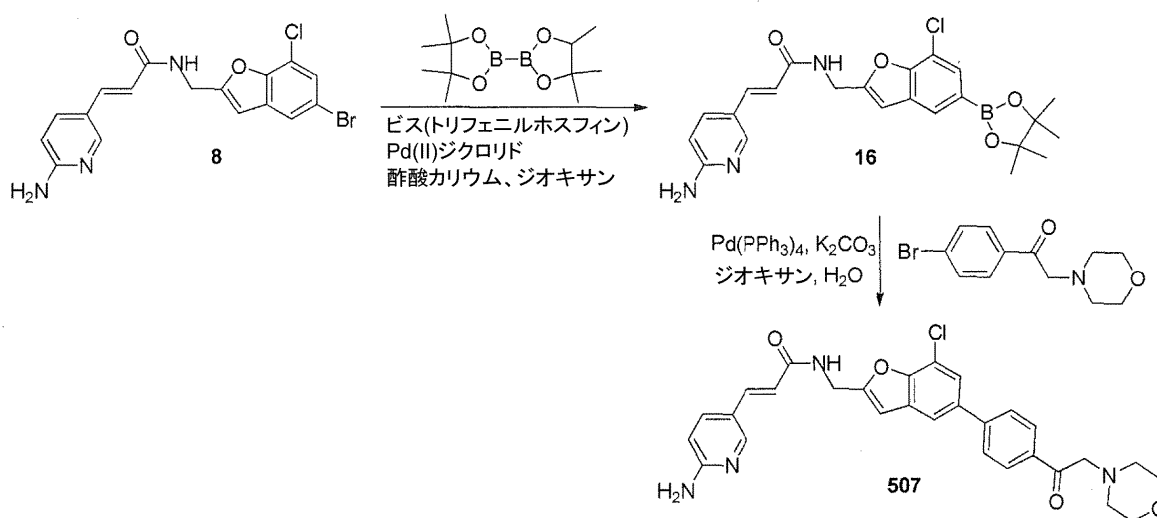


(E)-4-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンズアミド (506) を、全般的手順2を利用して合成した。(収量: 0.12 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 3H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H). LCMS: m/z 446.99 [M+H]⁺, t_R = 4.84 min.

【0375】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-モルホリノアセチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (507) の合成:

【化26】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (16) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (8) (0.5 g, 1.22 mmol) を室温で1,4-ジオキサンに溶かした。4,4,4',4',5,5,5'-ヘプタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.62 g, 2.44 mmol) 及び酢酸カリウム (0.24 g, 2.44 mmol) を加え、反応混合物を、N₂を使用して15分間脱気し、それに続いてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.08 g, 0.12 mmol) を加えた。反応混合物を、マイクロ波下で、40分間100℃で照射した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0-4% MeOH) により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロ

ロー５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（１６）を得た。（収量：０．３ｇ、５５％）。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ ８．６３（t，J＝５．８Hz，１H），８．０７（d，J＝２Hz，１H），７．９０（d，J＝０．８Hz，１H），７．６１（dd，J₁，J₂＝２．４Hz，１H），７．５３（d，J＝０．８Hz，１H），７．３４（d，J＝１６Hz，１H），６．８７（s，１H），６．４８－６．３９（m，４H），４．５８（d，J＝５．６Hz，２H），１．３３（s，１２H）。

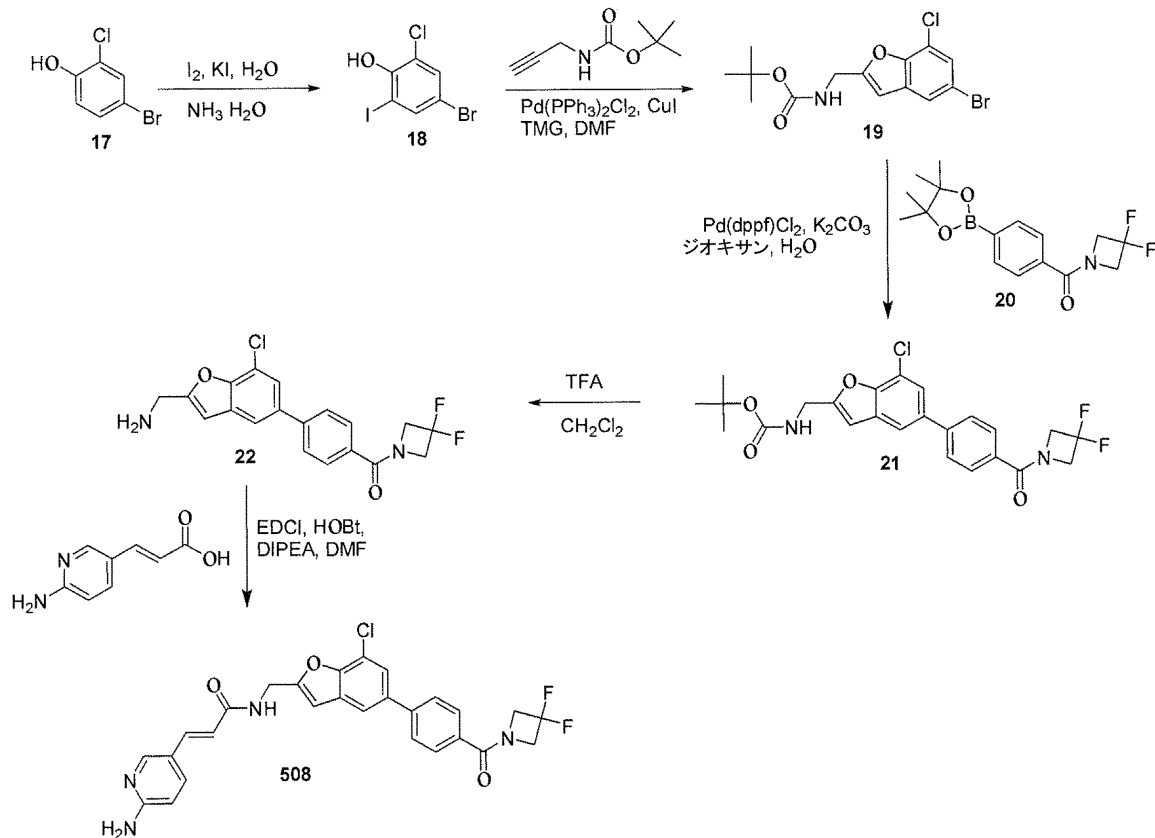
【０３７６】

（Ｅ）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（（７－クロロ－５－（４－（２－モルホリノアセチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（５０７）の合成：（Ｅ）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（（７－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（１６）（０．０５ｇ、０．１１mmol）を室温で１，４－ジオキサン（２mL）に溶かし、N₂を使用して５分間脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７mg、２０mol％）及び１－（４－ブロモフェニル）－２－モルホリノエタノン（０．４７ｇ、０．１６mmol）を室温に加え、５分間攪拌した。K₂CO₃（０．０３ｇ、０．２２mmol）の２mLの水中の脱気した溶液を加え、反応混合物を、マイクロ波下で、３０分間１００℃で照射した。反応混合物を室温に放冷し、水中に移し、酢酸エチル（３×５０mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中０－５％MeOH）により精製すると、（Ｅ）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（（７－クロロ－５－（４－（２－モルホリノアセチル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（５０７）を得た。（収量：０．０１ｇ、１０％）。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ ８．６３（t，J＝５．８ Hz， １H），８．０８（d，J＝４．４ Hz， ３H），７．９６（d，J＝１．６ Hz， １H），７．８７（d，J＝８．４ Hz， ２H），７．７７（d，J＝１．６ Hz， １H），７．６１（dd，J₁，J₂＝２．４ Hz， １H），７．３４（d，J＝１６ Hz， １H），６．９１（s， １H），６．４８－６．４０（m， ４H），４．６１（d，J＝５．６ Hz， ２H），３．８８（s， ２H） ３．６０－３．５８（m， ４H），３．３４－３．３２（m， ４H）。LCMS: m/z 531.4 [M+H]⁺，t_R＝１．６５ min。

【０３７７】

（Ｅ）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ－（（７－クロロ－５－（４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－カルボニル）フェニル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（５０８）の合成。

【化 27】



4-ブロモ-2-クロロ-6-ヨードフェノール (18) の合成：4-ブロモ-2-クロロフェノール (17) (2.06 g、10.0 mmol) をアンモニア (30 mL) に溶かした。5 mL の水中の KI (0.166 g、1.0 mmol) 及びヨウ素 (2.54 g、10.0 mmol) を 25℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、濃 HCl を使用して酸性化し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を得たが、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10-20% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、4-ブロモ-2-クロロ-6-ヨードフェノール (18) (2.3 g、70.0% 収率) を灰白色の固体として与えた。LCMS : m/z 332.1 [M+H]⁺, t_R = 1.92 min.

【0378】

tert-ブチル (5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (19) の合成：4-ブロモ-2-クロロ-6-ヨードフェノール (18) (500 mg、1.5 mmol) を DMF (10 mL) に溶かした。tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマート (233 mg、1.5 mmol) 及びテトラメチルグアニジン (TMG) (345 mg、3.0 mmol)、CuI (28.8 mg、0.15 mmol)、及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 mg、0.15 mmol) を 25℃ で、窒素雰囲気下に加え、40℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を得たが、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10-20% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (19) (240 mg、44.4% 収率) が得られた。LCMS : m/z 381.9 [M+Na]⁺, t_R = 2.05 min.

【0379】

）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗製のtert-ブチル（5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチルカルバマート（23）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS： m/z 305.0 [M-55]⁺， t_R = 1.87.

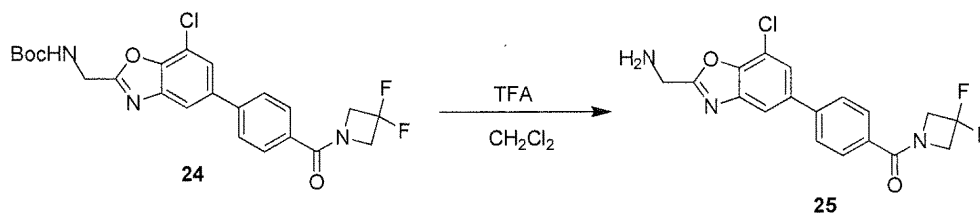
【0383】

tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチルカルバマート（24）の合成：tert-ブチル（5-ブロモ-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチルカルバマート（23）（310mg、0.86mmol）と、モルホリノ（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）フェニル）メタノン（20）（278mg、0.86mmol）と、Pd(dppf)Cl₂（63mg、0.086mmol）と、K₂CO₃（237mg、1.72mmol）の、15mLのジオキサンと3mLのH₂O中の混合物を、85℃で、窒素雰囲気下で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（20% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチルカルバマート（24）を黄色の固体として与えた（収量：180mg、44%）。LCMS： m/z 422 [M-55]⁺； t_R = 1.77min.

【0384】

（4-（2-（アミノメチル）-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）フェニル）（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）メタノン（25）の合成：
全般的手順3. Boc脱保護。

【化29】

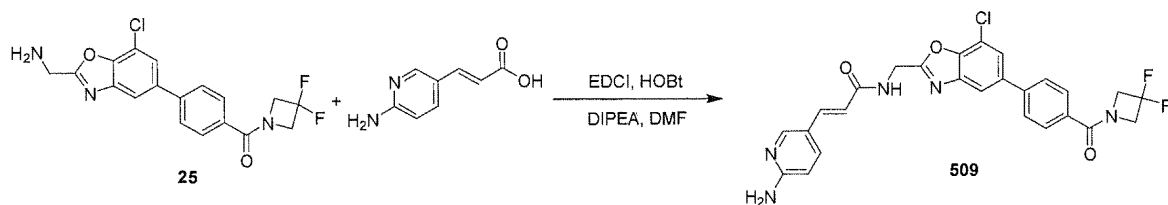


tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチルカルバマート（24）（100mg、0.21mmol）をCH₂Cl₂（10mL）に溶かした。TFA（3mL）を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると粗製の（4-（2-（アミノメチル）-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）フェニル）（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）メタノン（25）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率（100%）。LCMS： m/z 378.1 [M+H]⁺； t_R = 1.69min.

【0385】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（7-クロロ-5-（4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル）メチル）アクリルアミド（509）の合成：

【化 3 0】

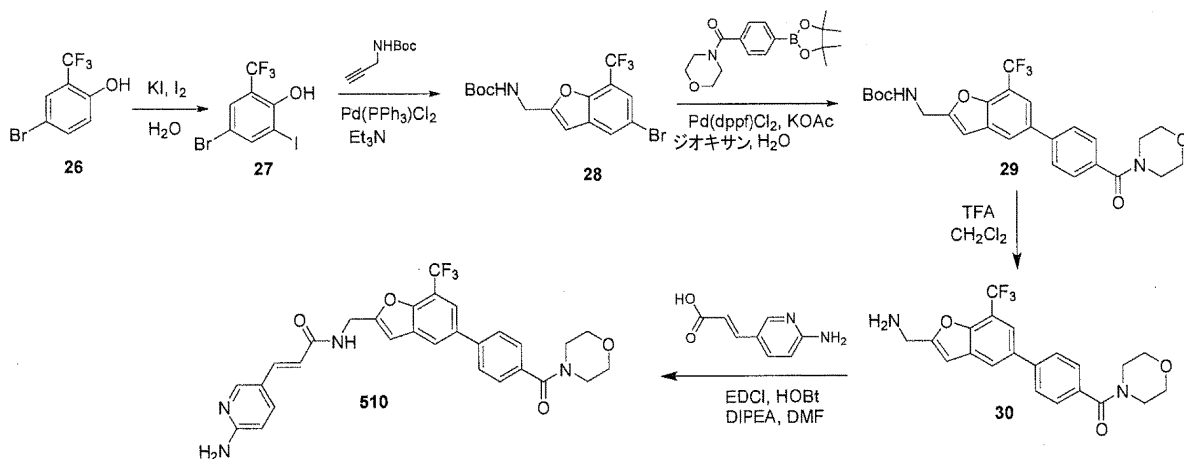


(4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン(25)(100mg、0.265mmol)をDMF(5mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(44mg、0.65mmol)を0℃で加えた。EDCI(100mg、0.53mmol)及びHOBT(72mg、0.53mmol)を0℃で加え、それに続いてDIPEA(68mg、0.53mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間撹拌した。反応混合物を氷冷水(20mL)中に移し、EtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをクロマトグラフィーにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)メチル)アクリルアミド(509)が得られた。収率(46mg、33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-8.08(m, 1H), 7.92(d, J=1.5Hz, 1H), 7.82-7.77(m, 6H), 7.5(d, J=15.6Hz, 1H), 6.63(d, J=8.9Hz, 1H), 6.54(d, J=15.7Hz, 1H), 4.85-4.83(m, 4H), 4.63-4.51(m, 2H). LCMS: m/z 524.2 [M+H]⁺; t_R=1.35min.

【0386】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(510)の合成：

【化 3 1】



4-ブromo-2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェノール(27)の合成：4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェノール(26)(8g、33.3mmol)と、KI(16g、99.9mmol)と、I₂(8.5g、33.3mmol)の、50mLのNH₃OHと50mLのH₂O中の混合物を、30℃で16時間撹拌した。HClを溶液に加えて7のpHに達した。反応混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮

すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（20% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、4-ブロモ-2-ヨード-6-（トリフルオロメチル）フェノール（27）を白色の固体として与えた（収量：8 g、67%）。LCMS： t_R = 1.53 min.

【0387】

tert-ブチル（5-ブロモ-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（28）の合成。4-ブロモ-2-ヨード-6-（トリフルオロメチル）フェノール（27）（1 g、2.7 mmol）と、tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマート（500 mg、3.24 mmol）と、Pd(PPh₃)Cl₂（118 mg、0.27 mmol）と、CuI（51 mg、0.27 mmol）の、20 mL のトリエチルアミン中の混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（20% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、tert-ブチル（5-ブロモ-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（28）を白色の固体として与えた（収量：600 mg、57%）。LCMS： m/z 417.9 [M+Na]⁺； t_R = 2.04 min.

【0388】

tert-ブチル（5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（29）の合成：tert-ブチル（5-ブロモ-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（28）（200 mg、0.51 mmol）と、モルホリン（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）フェニル）メタノン（193 mg、0.61 mmol）と、Pd(dppf)Cl₂（38 mg、0.051 mmol）と、KOAc（100 mg、1.02 mmol）の、8 mL のジオキサノと2 mL のH₂O中の混合物を、85℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。混合物をEtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（40% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、tert-ブチル（5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート7を白色の固体として与えた。（収量：150 mg、47%）。LCMS： m/z 505.0 [M+H]⁺； t_R = 1.85 min.

【0389】

（4-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）フェニル）（モルホリン）メタノン（30）の合成：tert-ブチル（5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート29（120 mg、0.24 mmol）をCH₂Cl₂（4 mL）に溶かした。TFA（1 mL）を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると粗製の（4-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）フェニル）（モルホリン）メタノン（30）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率（100%）。LCMS： m/z 405.0 [M+H]⁺； t_R = 1.316 min.

【0390】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（510）の合成：（4-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）フェニル）（モルホリン）メタノン（30）（先の工程からの粗生成物、0.24 mmol）を、DMF（3 mL）と（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（39 mg、0.24 mmol）に溶かした。反応混合物を0℃に冷却した。EDCI（55 mg、0.28 mmol）及びHOBt（

10

20

30

40

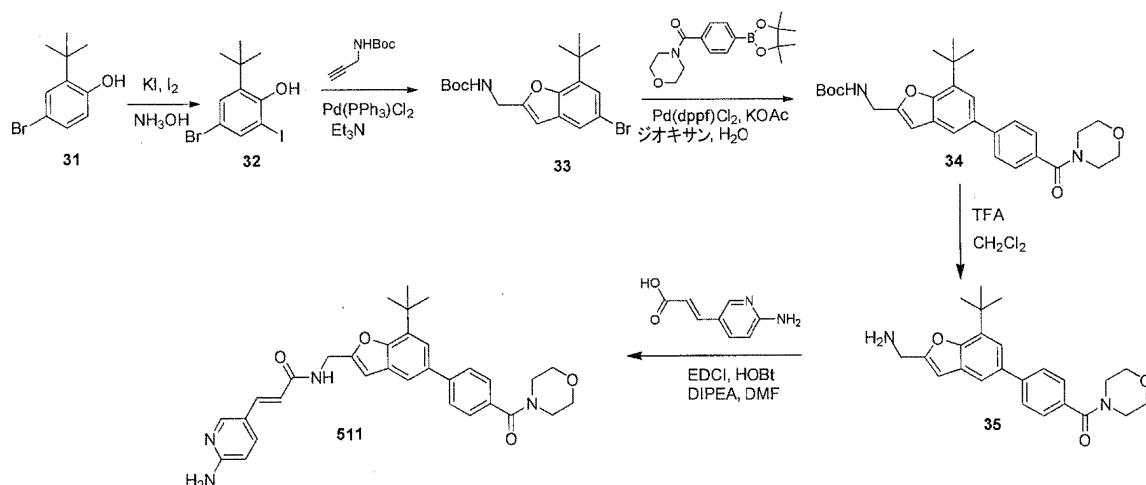
50

32 mg、0.24 mmol) を、0℃のこの反応混合物に加え、それに続いてDIPEA (93 mg、0.72 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL) 中に移し、EtOAc (25 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを分取HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミドが得られた(収量: 68 mg、52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.25-8.21 (m, 4H), 8.11 (dd, J=2.0 Hz, J=9.2 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.62 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.41-3.32 (m, 8H). LCMS: m/z 551.1 [M+H]⁺; t_R=1.423 min.

【0391】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-tert-ブチル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (511) の合成。

【化32】



4-ブロモ-2-tert-ブチル-6-ヨードフェノール (32) を、26から27への転化に関する上述の手順に従って合成した。収率 (37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0392】

tert-ブチル (5-ブロモ-7-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (33) を、27から28への転化に関する上述の手順に従って合成した。収率 (27%)。LCMS: t_R=1.427 min.

【0393】

tert-ブチル (7-tert-ブチル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (35) を、全般的手順2を利用して合成した。収率 (59%)。LCMS: m/z 493.2 [M+H]⁺; t_R=1.945 min.

【0394】

(4-(2-(アミノメチル)-7-tert-ブチルベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン35を、全般的手順3を利用して合成した。収率 (100%)。LCMS: m/z 393.1 [M+H]⁺; t_R=0.874 min.

【0395】

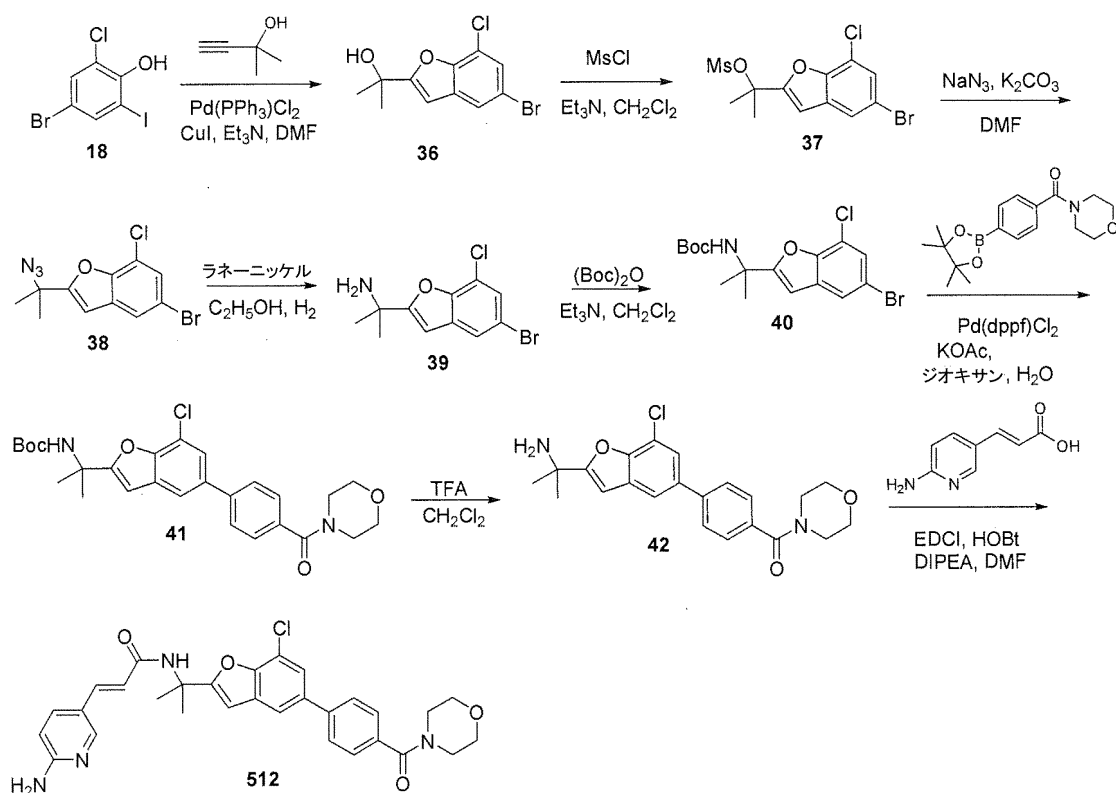
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-tert-ブチル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(511)を、全般的手順1を利用して合成した。収率(40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(t, J=6.2Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.15-8.08(m, 2H), 7.75-7.73(m, 3H), 7.51-7.44(m, 3H), 7.37(d, J=1.8Hz, 1H), 6.97(d, J=9.4Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.61(d, J=16Hz, 1H), 4.61(d, J=5.9Hz, 1H), 3.71-3.40(m, 8H), 1.50(s, 9H). LCMS: m/z 539.2 [M+H]⁺; t_R=1.47 min.

10

【0396】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イル)アクリルアミド(512)の合成。

【化33】



20

30

2-(5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール(36)の合成。2-(5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール(36)を、27から28への転化に関する上述の手順に従って合成した。収率(71%)。LCMS: m/z=271.0 [M-OH]⁺; t_R=1.192 min.

40

【0397】

2-(5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルメタンスルホナート(37)の合成。2-(5-ブromo-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール(36)(500mg, 1.74mmol)を、ジクロロメタン(15mL)に溶かした。メタンスルホニルクロリド(299mg, 2.08mmol)及びトリエチルアミン(263mg, 2.61mmol)を0℃で加え、反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、ジクロロメタン(20m

50

L×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製の2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルメタンスルホナート(37)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS:m/z 270.9 [M-OMs]⁺; t_R=1.38 min.
【0398】

2-(2-アジドプロパン-2-イル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン(38)の合成。2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルメタンスルホナート(37)(粗製、1.74 mmol)をDMF(5 mL)に溶かした。アジ化ナトリウム(226 mg、3.48 mmol)を室温に加えた。反応混合物を、80℃で2時間還流した。室温に冷却した後、混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、450 mgの粗製2-(2-アジドプロパン-2-イル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン(38)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS:m/z 270.9 [M-N₃]⁺; t_R=1.37 min.
【0399】

2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-アミン(39)の合成。2-(2-アジドプロパン-2-イル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン(38)(100 mg、0.32 mmol)を、メタノール(2 mL)に溶かした。ラネーニッケル(100 mg、湿潤)を水素雰囲気下に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、70 mgの粗製2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-アミン(39)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS:m/z 271 [M-NH₂]⁺; t_R=0.87 min.
【0400】

tert-ブチル2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルカルバマート(40)の合成。2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-アミン(39)(220 mg、0.77 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、二炭酸デ(tert)-ブチル(184 mg、0.847 mmol)を、0℃に加えた。トリエチルアミン(116 mg、1.15 mmol)を反応混合物に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、ジクロロメタン(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをクロマトグラフィー(0-10%酢酸エチル/n-ヘキサン)により精製すると、tert-ブチル2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルカルバマート57が得られた。収率(100 mg、87%)。LCMS:m/z 410.0 [M+Na]⁺; t_R=1.33 min.
【0401】

tert-ブチル2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルカルバマート(41)の合成。tert-ブチル2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イルカルバマート(41)を、全般的手順2を利用して合成した。収率(78%)。LCMS:m/z 499.1 [M+H]⁺, t_R=1.90 min.
【0402】

(4-(2-(2-アミノプロパン-2-イル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン(42)の合成。(4-(2-(2-アミノプロパン-2-イル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリン)メタノン(42)を、全般的手順3を利用して合成した。収率(100%)。LCMS:m/z 382.0 [M-NH₂]⁺, t_R=1.337 min.
【0403】

10

20

30

40

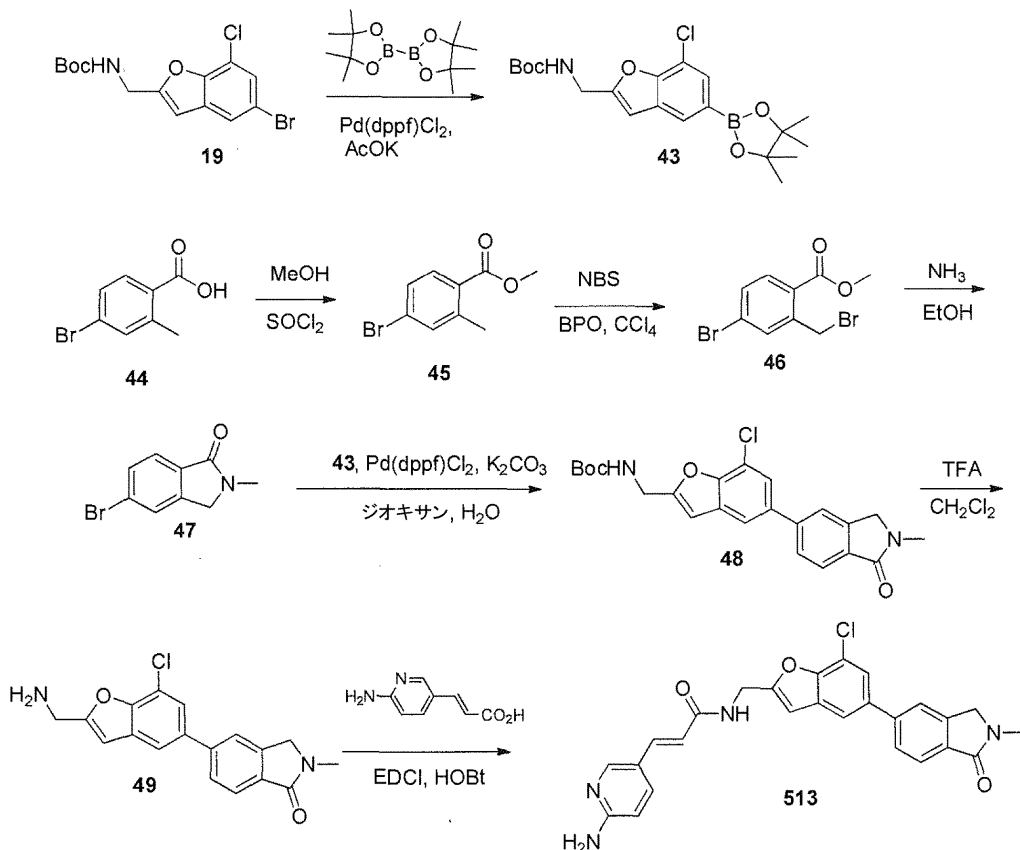
50

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イル)アクリルアミド (512) の合成。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イル)アクリルアミド (512) を、全般的手順 1 を利用して合成した。収率 (11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.9 Hz, 2H), 7.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 8H), 1.72 (s, 6H). LCMS: m/z 545.1 [M+H]⁺, t_R=1.498 min.

【0404】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (513) の合成。

【化34】



tert-ブチル ((7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)カルバマート (43) の合成。tert-ブチル ((7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)カルバマート (43) を、(tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)カルバマート (60) の合成に関して以下に記載される手順に従って合成した。

【0405】

メチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾアート (45) の合成: 4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (44) (2.5 g、11.6 mmol) をメタノール (30 mL) に溶かした。SOCl₂ (4069 mg、34.2 mmol) を 0℃ で加えた。添加後に、混合物を一晩還流した。混合物を濃縮すると、粗製のメチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾアート 45 を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率 (75.5%)。LCMS: m/z 229 [M+H]⁺, t_R = 1.91 min.

【0406】

メチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾアート (46) の合成: メチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾアート 45 (2000 mg、8.77 mmol) と、N-ブロモスクシンイミド (NBS) (3035 mg、17.54 mmol) と、過酸化ベンゾイル (BPO) (1061 mg、4.39 mmol) の CCl₄ (20 mL) 溶液を窒素雰囲気下で一晩還流した。室温に冷却した後、混合物をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (2-5% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、メチル 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾアート 46 を白色の固体として与えた (収量: 1.8 g、67%)。LCMS: m/z 308.7 [M+H]⁺; t_R = 1.88 min.

【0407】

5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン (47) の合成: 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾアート 46 (1000 mg、3.27 mmol) の、エタノール (10 mL) 中 30% アンモニア中の溶液を、一晩還流加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を 10 mL の水に注ぎ、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (30% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン 47 を白色の固体として与えた (収量: 400 mg、54%)。LCMS: m/z 226.7 [M+H]⁺; t_R = 1.49 min.

【0408】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (48) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (48) を、全般的手順 2 を利用して合成した。収率 (79%)。LCMS: m/z 427 [M+H]⁺, t_R = 1.20 min.

【0409】

5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オン (49) の合成: 5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オン (49) を、全般的手順 3 を利用して合成した。収率 (70%)。LCMS: m/z 327 [M+H]⁺; t_R = 1.17 min.

【0410】

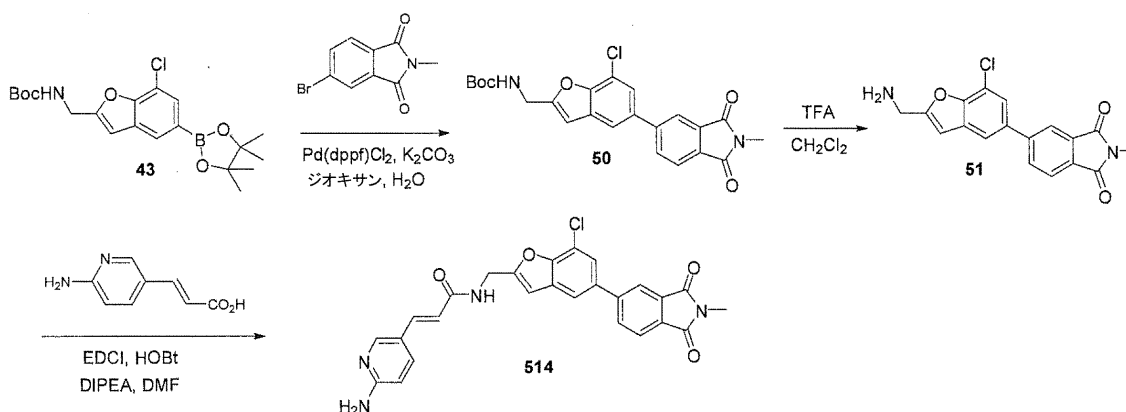
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (513) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (513) を、全般的手順 1 を利用して合成した。収率 (13.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67-8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.82-7.61 (m, 5H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 3H), 4.61-4.52 (m, 4H), 3.10 (s, 3H). LCMS: m/z 473.7 [M+H]⁺; t_R = 1.5

5 min.

【0411】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(514)の合成。

【化35】



10

tert-ブチル(7-クロロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(50)を、全般的手順2を利用して合成した。収率(63%)。LCMS: m/z 463.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 1.90 \text{ min}$.

【0412】

5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオン(51)を、全般的手順3を利用して合成した。収率(65%)。LCMS: m/z 324 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; $t_R = 1.22 \text{ min}$.

【0413】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(514)を、全般的手順1を利用して合成した。収率(35%)。 ^1H

30

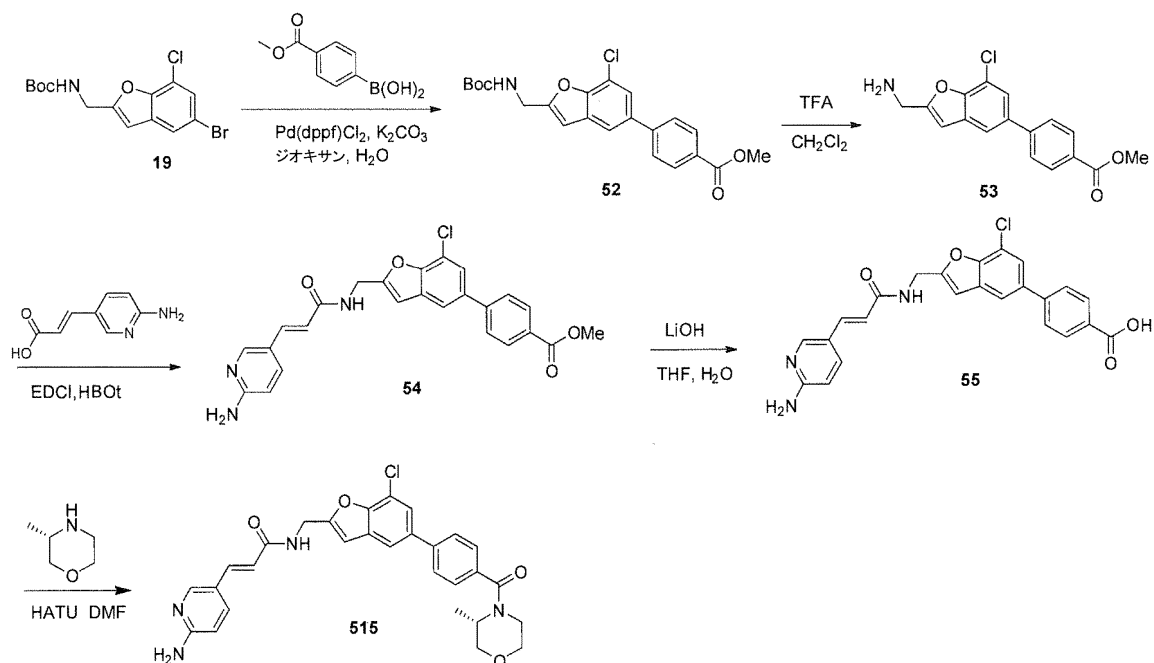
NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66-8.34 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.17-8.05 (m, 4H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 3H), 4.61 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.07 (s, 3H). LCMS: m/z 488.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.79 \text{ min}$.

【0414】

(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(515)の合成。

40

【化 3 6】



メチル 4- (2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (52) : メチル 4- (2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (52) を、全般的手順 2 を利用して合成した。収率 (60%)。LCMS : m/z : 438 $[M+Na]^+$, $t_R = 1.95 \text{ min}$.

【0415】

メチル 4- (2- (アミノメチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (53) : メチル 4- (2- (アミノメチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (53) を、全般的手順 3 を利用して合成した。収率 (79%)。LCMS : m/z : 299 $[M-NH_2]^+$; $t_R = 1.01 \text{ min}$.

【0416】

(E)-メチル 4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (54) : (E)-メチル 4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (54) を、全般的手順 1 を利用して合成した。収率 (47.8%)。LCMS : m/z : 462.7 $[M+H]^+$; $t_R = 1.35 \text{ min}$.

【0417】

(E)-4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) 安息香酸 (55) : (E)-メチル 4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (54) (350 mg, 0.759 mmol) を、5 mL の THF と 5 mL の H_2O に溶かした。LiOH (64 mg, 1.52 mmol) を 0℃ で加えた。次いで、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水中に移し、希 HCl (1N, pH 3 まで) で中和した。混合物を、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、(E)-4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) 安息香酸 (55) を得た。収量 (300 mg, 88%)。LCMS : m/z : 447.7 $[M+H]^+$; $t_R = 1.29 \text{ min}$.

【0418】

10

20

30

40

50

(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (515) の合成。(E) - 4 - (2 - ((3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド) メチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) 安息香酸 (55) (60 mg, 0.134 mmol) を DMF (2 mL) に溶かし、(S) - 2 - メチルモルホリン (16 mg, 0.161 mmol) を 0℃ で加えた。HATU (102 mg, 0.268 mmol) を、この反応混合物に 0℃ で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、一晩攪拌した。混合物を、直接クロマトグラフィーにより精製すると、(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (515) が得られた。収量 (12 mg, 14%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.08-7.34 (m, 9H), 6.89 (s, 1H), 6.41 (s, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.81-3.35 (m, 7H), 1.25 (s, 3H)。LCMS: m/z 531.2 [M+H]⁺; t_R = 1.72 min.

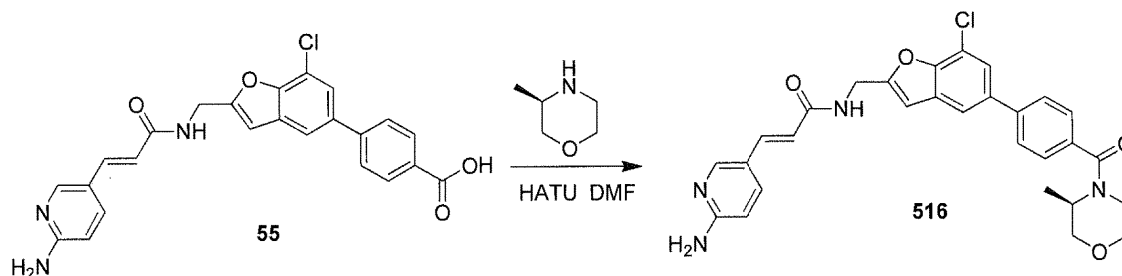
10

【0419】

(R, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (516) の合成。

【化37】

20



(R, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (516) を、(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (515) の合成に関する上述された手順に従って合成した。収率 (17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.80-3.31 (m, 7H), 1.27 (d, J = 7.20 Hz, 3H)。LCMS: m/z 531.2 [M+H]⁺; t_R = 1.74 min.

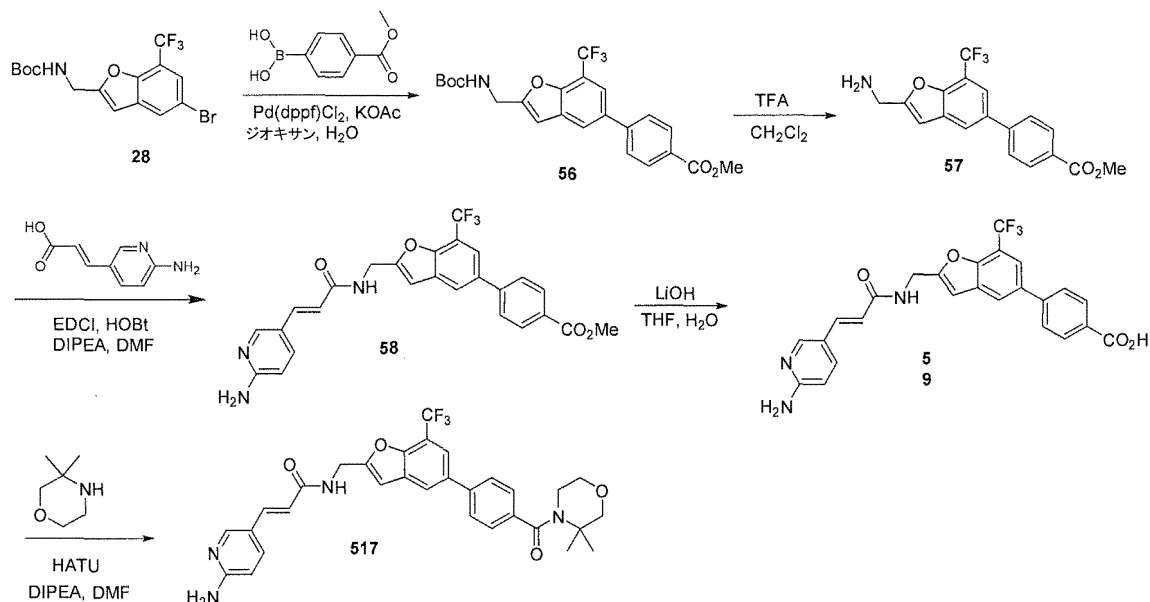
30

40

【0420】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3, 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (517) の合成。

【化 3 8】



10

メチル 4- (2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (56) の合成。tert-ブチル (5-ブロモ-7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (28) (3.5 g、8.9 mmol) と、4- (メトキシカルボニル) フェニルボロン酸 (2.0 g、10.7 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (679 mg、0.89 mmol) と、KOAc (1.8 g、17.8 mmol) の、20 mL のジオキサンと 1 mL の H₂O の中の混合物を、85℃で、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、メチル 4- (2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (56) を白色の固体として与えた。収量 (2.5 g、63%)。LCMS: m/z 472.0 [M+Na]⁺, t_R = 2.03 min.

20

30

【0421】

メチル 4- (2- (アミノメチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (57) の合成。メチル 4- (2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (56) (2.4 g、5.5 mmol) を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶かした。TFA (6 mL) を 0℃で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、粗製のメチル 4- (2- (アミノメチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (57) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率 (100%)。LCMS: m/z 367.0 [M+H]⁺; t_R = 0.71 min. 収率 (100%)。LCMS: m/z 333.0 [M-NH₂]⁺, t_R = 1.49 min.

40

【0422】

(E)-メチル 4- (2- (3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (58) の合成。粗製のメチル 4- (2- (アミノメチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (57) (先の工程からの粗製混合物、5.5 mmol) を DMF (20 mL) に溶かし、(E)-3- (6-アミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (918 mg、5.6 mmol) を 0℃で加えた。EDCI (1.3 g、6.7

50

mmol) 及び HOBt (756 mg、5.6 mmol) を、この反応混合物に 0℃で加え、それに続いて DIPEA (2.2 g、16.8 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4 時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに分取 HPLC により精製すると、(E)-メチル 4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート (58) が得られた。収量 (1.5 g、55%)。LCMS: m/z 496.0 [M+H]⁺, t_R = 0.99 min.

【0423】

(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) 安息香酸 (59) の合成。 10

(E)-メチル 4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾアート 5 (1.0 g、2 mmol) を THF (4 mL) に溶かし、LiOH (169 mg、4 mmol) 及び水 (1 mL) をこの混合物に加えた。混合物を室温で 8 時間攪拌し、次いで、1 N の HCl 溶液を加えて、pH を pH 6 に調整した。(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) 安息香酸 (59) を濾過により回収した。収量 (600 mg、83%)。LCMS: m/z 482.0 [M+H]⁺, t_R = 1.29 min.

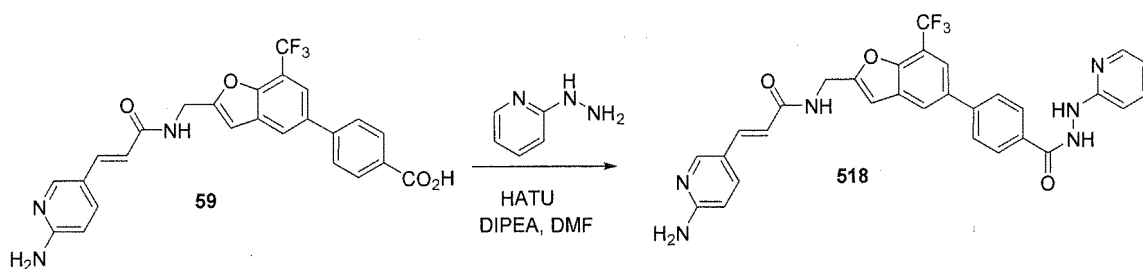
【0424】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (517) の合成。(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) 安息香酸 (59) (60 mg、0.12 mmol) を DMF (2 mL) に溶かし、3,3-ジメチルモルホリン (14 mg、0.12 mmol) を 0℃で加えた。HATU (57 mg、0.15 mmol) をこの反応混合物に 0℃で加え、それに続いて DIPEA (31 mg、0.24 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 中に移し、EtOAc (25 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを分取 HPLC により精製すると、(517) が得られた。(収量: 20 mg、27%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (dd, J = 2 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H)。LCMS: m/z 579.3 [M+H]⁺; t_R = 1.85 min. 20

【0425】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-(ピリジン-2-イル) ヒドラジンカルボニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (518) の合成。 40

【化 3 9】



10

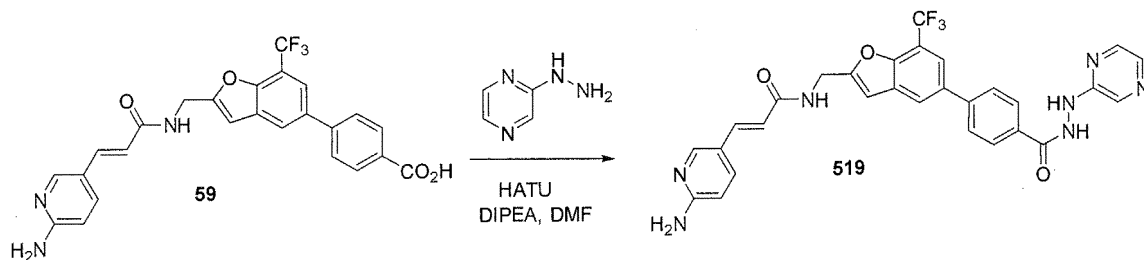
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-(ピリジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (518) を、示された試薬を使用し、全般的手順1に従って合成した。収率 (31%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.09–8.06 (m, 4H), 7.85–7.83 (m, 3H), 7.76 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.50 (d, $J=15.6\text{ Hz}$, 1H), 6.94–6.83 (m, 3H), 6.62–6.47 (m, 2H), 4.73 (s, 2H). LCMS: m/z 573.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1.70\text{ min}$.

20

【 0 4 2 6 】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-(ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (519) の合成。

【化 4 0】



30

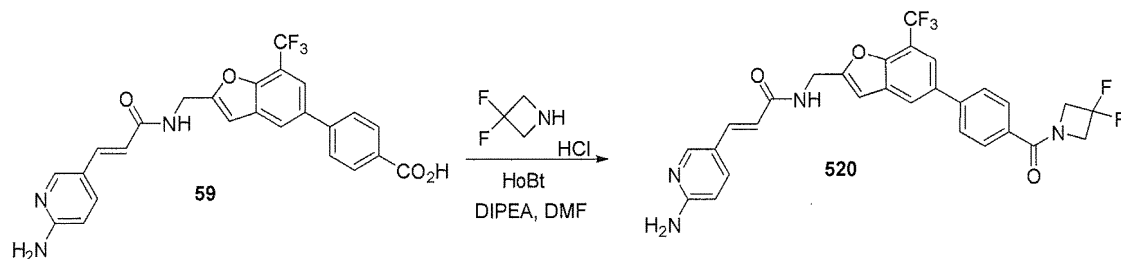
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-(ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (519) を、示された試薬を使用し、全般的手順 I に従って合成した。収率 (9.8%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 2H), 8.12–8.06 (m, 4H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87–7.77 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H). LCMS: m/z 574.2 [M+H]⁺; t_R = 1.63 min.

40

【 0 4 2 7 】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(520)の合成。

【化 4 1】



10

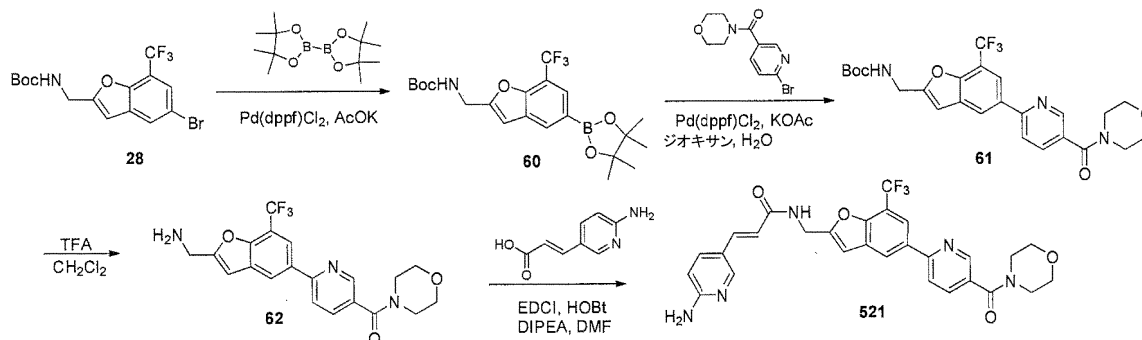
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (520) を、全般的手順1を利用して合成した。収率 (32%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 7H), 7.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J=16 Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 6H)。LCMS: m/z 557.2 [M+H]⁺; t_R=1.80 min。

【0428】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (521) の合成。

20

【化 4 2】



30

(tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (60) の合成: tert-ブチル (5-ブromo-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (28) (1.0 g, 2.5 mmol) と、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) (839 mg, 3 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (184 mg, 0.25 mmol) と、AcOK (485 mg, 5 mmol) の、20 mL のジオキサン中の混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (60) を白色の固体として与えた (収量: 1.0 g, 89%)。LCMS: m/z 386.0 [M-55]⁺, t_R=2.17 min。

40

【0429】

tert-ブチル (5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (61) の

50

合成。tert-ブチル（5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（61）を、全般的手順2を利用して合成した。収率（40%）。LCMS： m/z 506.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.127 \text{ min}$.

【0430】

（6-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（モルホリノ）メタノン（62）の合成。（6-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（モルホリノ）メタノン（62）を、全般的手順3を利用して合成した。収率（100%）。LCMS： m/z 406.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.13 \text{ min}$.

10

【0431】

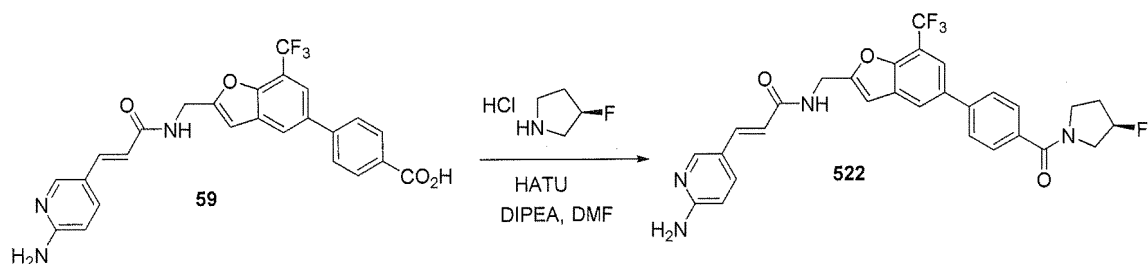
（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（521）の合成：（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（モルホリン-4-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（521）を、全般的手順1を利用して合成した。収率（5%）。 ^1H NMR（400 MHz, MeOD） δ 8.77-8.76 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 8H). LCMS： m/z 552.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.65 \text{ min}$.

20

【0432】

（R, E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（4-（3-フルオロピロリジン-1-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（522）の合成。

【化43】



30

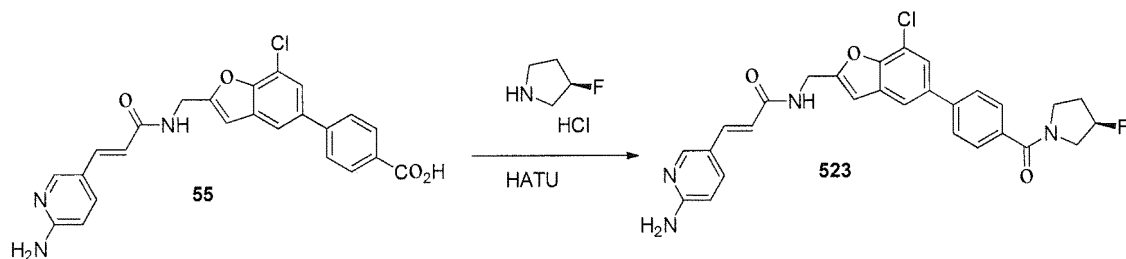
（R, E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（4-（3-フルオロピロリジン-1-カルボニル）フェニル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（522）を、示された試薬を使用し、全般的手順1に従って合成した。収率（15%）。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 8.06 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 2H), 7.78-7.64 (m, 6H), 7.48 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.44-5.31 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.90-3.67 (m, 4H), 2.29-2.04 (m, 2H). LCMS： m/z 553.3 $[M+H]^+$; $t_R = 1.76 \text{ min}$.

40

【0433】

（R, E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（7-クロロ-5-（4-（3-フルオロピロリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（523）の合成。

【化 4 4】



10

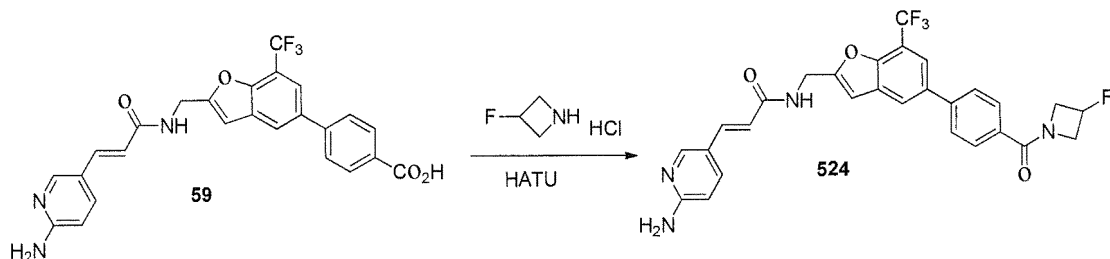
(R, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (523) を、示された試薬を使用し、全般的手順 1 に従って合成した。収率 (11%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₆) δ 8.15 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 3H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 2.33 - 2.178 (m, 2H). LCMS: m/z 519.7 [M+H]⁺; t_R = 1.61 min.

20

【0434】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (524) の合成。

【化 4 5】



30

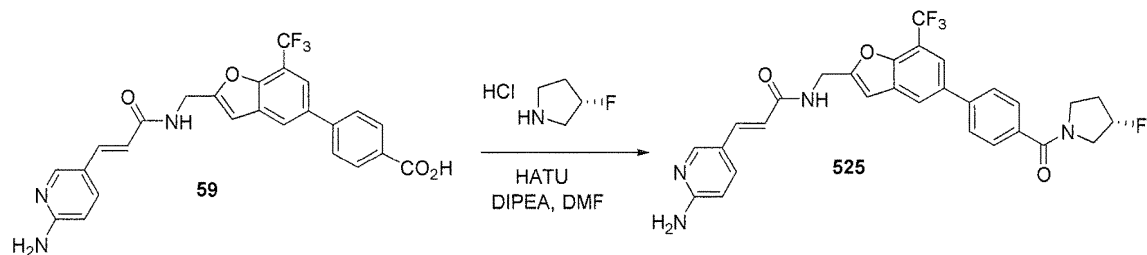
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (524) を、示された試薬を使用し、全般的手順 1 に従って合成した。収率 (34%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 6H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.72 - 4.23 (m, 4H). LCMS: m/z 539.3 [M+H]⁺; t_R = 1.75 min.

40

【0435】

(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (525) の合成。

【化 4 6】



10

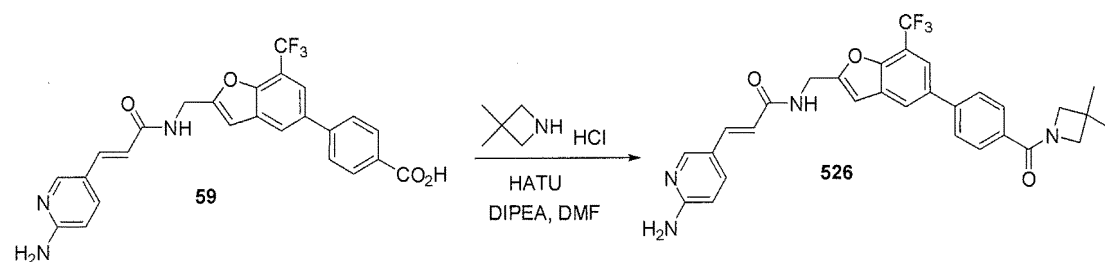
(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (525) を、示された試薬を使用し、全般的手順 1 に従って合成した。収率 (17%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 6H), 7.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.91 - 3.65 (m, 4H), 2.28 - 2.05 (m, 2H). LCMS: m/z 553.3 [M+H]⁺; t_R = 1.76 min.

【0436】

20

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (526) の合成。

【化 4 7】



30

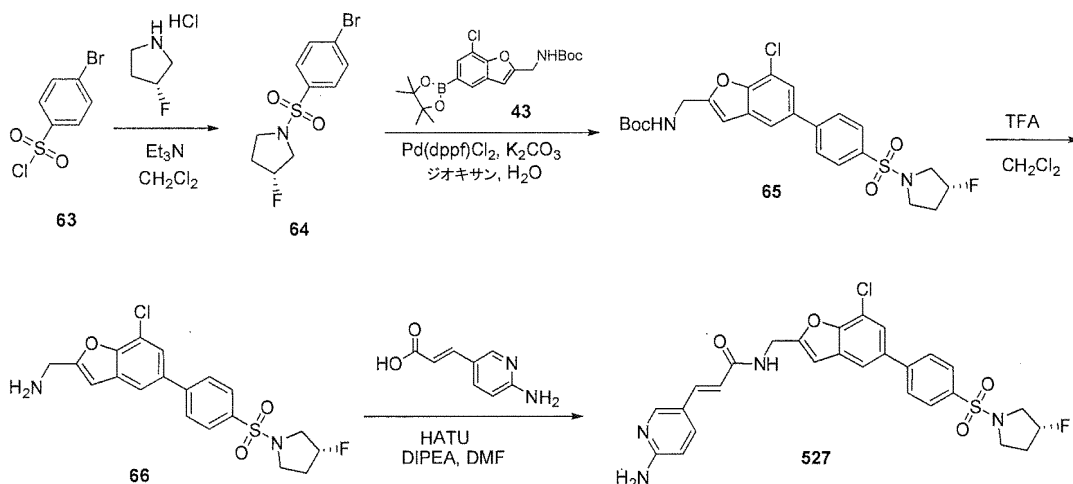
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (526) を、示された試薬を使用し、全般的手順 1 に従って合成した。収率 (28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 5H), 7.62 (dd, J = 2 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 3H), 4.61 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). LCMS: m/z 549.3 [M+H]⁺; t_R = 1.87 min.

40

【0437】

(R, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (527) の合成。

【化 4 8】



(R)-1-(4-bromophenylsulfonyl)-3-fluoropiperidine (64) の合成：(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (125 mg、1 mmol) を 10 mL の CH_2Cl_2 に溶かした。混合物を 0℃ に冷却し、この混合物に Et_3N (202 mg、2 mmol) 及び 4-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド (63) (255 mg、1 mmol) を加えた。生じた混合物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。混合物を H_2O (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮すると、308 mg の (R)-1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3-フルオロピロリジン (64) (100% 収率) を白色の固体として与えた。LCMS： m/z 307.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； t_R = 1.74 min.

【0438】

(R)-tert-butyl (7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (65) の合成：(R)-tert-butyl (7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (65) を、全般的手順 2 を利用して合成した。収率 (68%)。LCMS： m/z 509.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； t_R = 2.10 min.

【0439】

(R)-(7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methanamine (66) の合成。(R)-(7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methanamine (66) を、全般的手順 3 を利用して合成した。収率 (100%)。LCMS： m/z 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； t_R = 1.83 min.

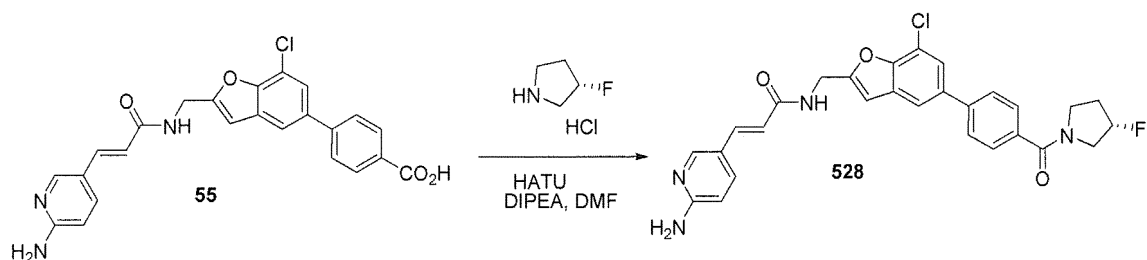
【0440】

(R, E)-3-(6-amino-3-pyridyl)-N-((7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methyl)acrylamide (527) の合成。(R, E)-3-(6-amino-3-pyridyl)-N-((7-chloro-5-(4-(3-fluoropiperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)benzofuran-2-yl)methyl)acrylamide (527) を、全般的手順 1 を利用して合成した。収率 (15%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19-7.88 (m, 8H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 2H). LCMS： m/z 555.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， t_R = 1.70 min.

【0441】

(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (528) の合成。

【化49】

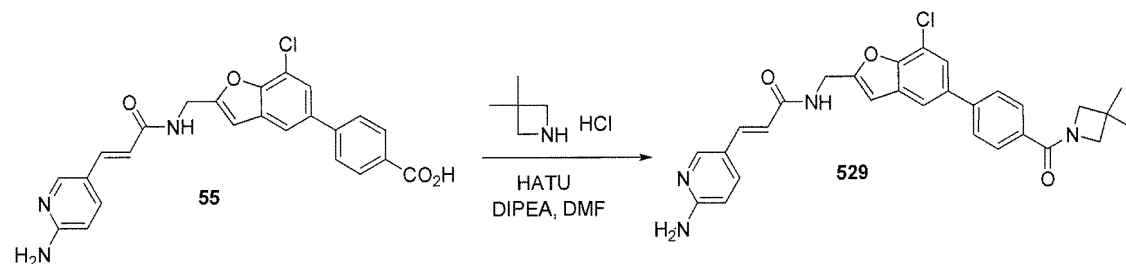


(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (528) を、示された試薬を使用し、全般的手順1に従って合成した。収率 (26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 4H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.56 (m, 4H), 2.16 - 2.03 (m, 2H). LCMS: m/z 519.7 [M+H]⁺; t_R = 1.63 min.

【0442】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (529) の合成。

【化50】



(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (529) を、示された試薬を使用し、全般的手順1に従って合成した。収率 (25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 6H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS: m/z 515.7 [M+H]⁺; t_R = 1.74 min.

【0443】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (530) の合成。

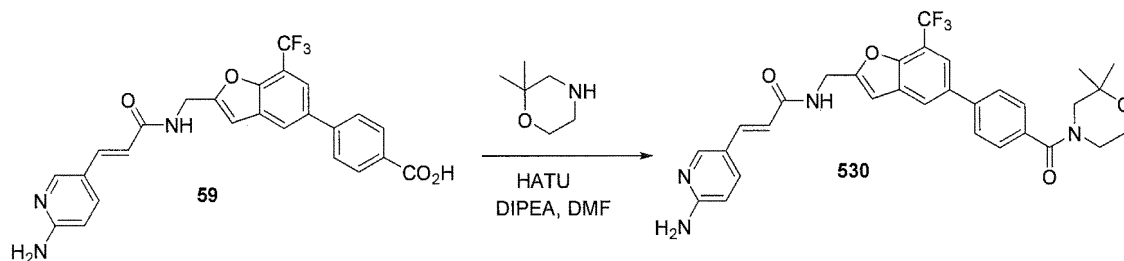
10

20

30

40

【化 5 1】

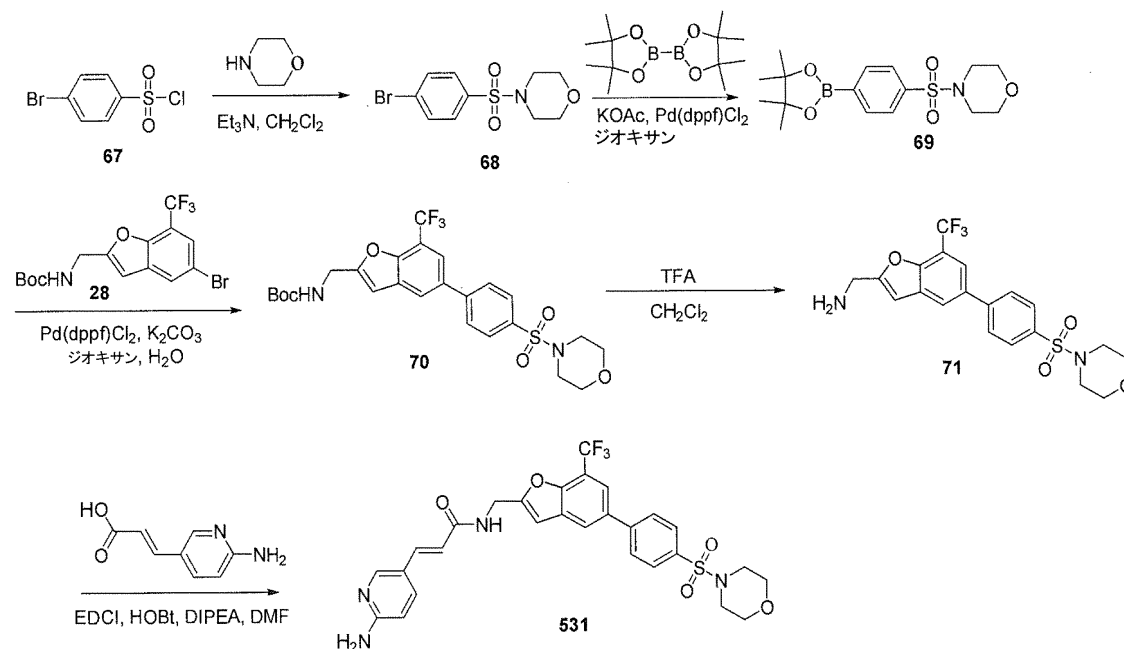


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (530) を、示された試薬を使用し、全般的手順1に従って合成した。収率 (27%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82-3.49 (m, 4H), 1.31-1.16 (s, 6H)。LCMS: m/z 579.2 [M+H]⁺; t_R = 1.68 min.

【0444】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (531) の合成。

【化 5 2】



4-(4-ブロモフェニルスルホニル)モルホリン (68) の合成。4-(4-ブロモフェニルスルホニル)モルホリン (68) を、(R)-1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3-フルオロピロリジン (64) の合成に関して上述された手順に従って合成した。収率 (100%)。LCMS: m/z 306.0 [M+H]⁺, t_R = 1.06 min.

【0445】

4-(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

10

20

30

40

50

ル) フェニルスルホニル) モルホリン (69) の合成: 4-(4-ブロモフェニルスルホニル) モルホリン (68) 6.0 g、19.7 mmol) と、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) (5.0 g、19.7 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (1.6 g、1.97 mmol) と、AcOK (3.8 g、39.4 mmol) の、100 mL のジオキサン中の混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、5.2 g の4-(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) フェニルスルホニル) モルホリン (69) を帯黄色の固体として与えた(収率: 75%)。LCMS: m/z 354.0 [M+H]⁺, t_R = 1.89 min.

10

【0446】

tert-ブチル(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (70) の合成: tert-ブチル(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (70) を、全般的手順2を利用して合成した。収率(47%)。LCMS: m/z 541.0 [M+H]⁺; t_R = 1.97 min.

【0447】

(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (71) の合成。(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (71) を、全般的手順3を利用して合成した。収率(88%)。LCMS: m/z 441.1 [M+H]⁺; t_R = 1.29 min.

20

【0448】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (531) の合成。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(モルホリノスルホニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (531) を、全般的手順1を利用して合成した。収率(77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06-7.95 (m, 5H), 7.85-7.36 (m, 5H), 6.83-6.35 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.63-6.22 (m, 4H), 2.92-2.90 (m, 4H). LCMS: m/z 587.0 [M+H]⁺; t_R = 1.47 min.

30

【0449】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) エチル) アクリルアミド (532) の合成。

【 0 4 5 0 】

【 0 4 5 1 】

2-(2-アジドエチル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン(74)の合成: 2-(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)エチルメタンスルホナート(73)(600mg、1.71mmol)をDMF(10mL)に溶かした。アジ化ナトリウム(222mg、3.42mmol)を室温に加えた。反応混合物を80℃で8時間攪拌

した。室温に冷却した後、混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、600 mgの粗生成物を与え、それをクロマトグラフィー（0–10%酢酸エチル／n-ヘキサン）により精製すると、2-（2-アジドエチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン93を得た（収量：400 mg、80%）。LCMS：m/z 300 [M+H]⁺, t_R = 1.96 min.

【0452】

2-（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）エタンアミン（75）の合成：2-（2-アジドエチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（74）（100 mg、0.34 mmol）をエタノール（8 mL）に溶かした。10% Pd/C（50%湿潤（10 mg））を加えて、反応フラスコを水素ガスでパージした。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、60 mgの粗製の2-（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）エタンアミン（75）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS：m/z 274 [M+H]⁺, t_R = 1.32 min.

【0453】

tert-ブチル2-（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）エチルカルバマート（76）の合成：（2-（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）エタンアミン（75）（250 mg、0.92 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル（400 mg、1.84 mmol）を0℃で加えた。次いで、トリエチルアミン（185 mg、1.84 mmol）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、ジクロロメタン（15 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、300 mgの粗製のtert-ブチル2-（5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル）エチルカルバマート（76）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS：m/z 395 [M+Na]⁺, t_R = 2.11.

【0454】

tert-ブチル2-（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）エチルカルバマート（77）の合成：tert-ブチル2-（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）エチルカルバマート（77）を、全般的手順2を利用して合成した。収率（77%）。LCMS：m/z 485 [M+H]⁺, t_R = 2.02.

【0455】

（4-（2-（2-アミノエチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン（78）の合成：（（4-（2-（2-アミノエチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン（78）を、全般的手順3を利用して合成した。収率（72%）、LCMS：m/z 385 [M+H]⁺, t_R = 1.28.

【0456】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（2-（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）エチル）アクリルアミド（532）の合成：（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（2-（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）エチル）アクリルアミド（532）を、全般的手順1を利用して合成した。収率（47%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（t, J = 5.6 Hz, 1H）, 8.05（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.86（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.78（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.67（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.58（dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.50（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.28（d, J = 15.6 Hz, 1H）, 6.84（s, 1H）, 6.46–6.30（m, 4H）, 3.60–3.55（m, 8H）, 3.04

10

20

30

40

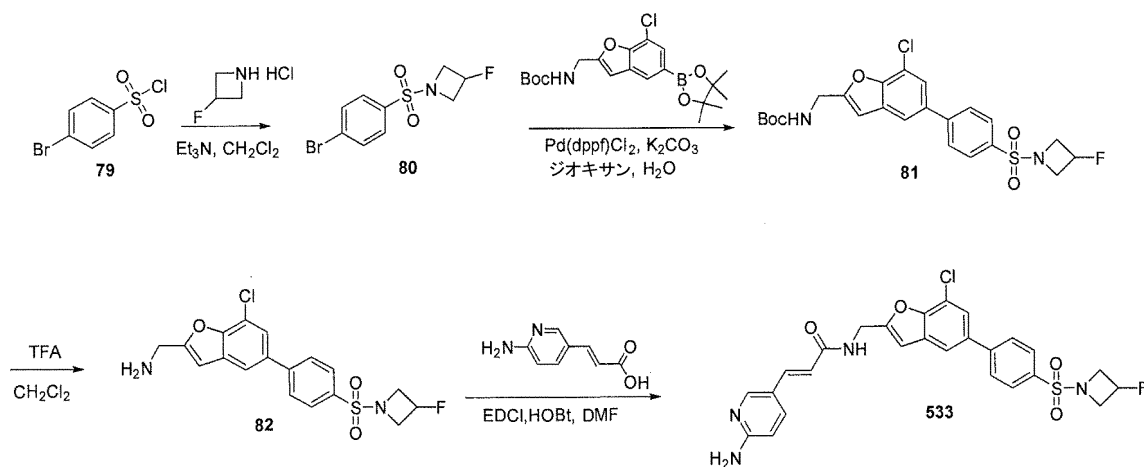
50

(t, J = 5.6 Hz, 2H). LCMS: m/z: 531.7 [M+H]⁺; t_R = 1.71 min.

【0457】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(533)の合成。

【化54】



1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3-フルオロアゼチジン(80)の合成: 1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3-フルオロアゼチジン(80)を、(R)-1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3-フルオロピロリジン(64)の合成に関する上述された手順に従って合成した。収率(90%)。LCMS: m/z 294.0 [M+H]⁺, t_R = 1.08 min.

【0458】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(81)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(81)を、全般的手順2を利用して合成した。収率(73%)。LCMS: m/z 517.0 [M+Na]⁺, t_R = 1.82 min.

【0459】

(7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(82)の合成。(7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(82)を、全般的手順3を利用して合成した。収率(100%)。LCMS: m/z 395.1 [M+H]⁺, t_R = 1.28 min.

【0460】

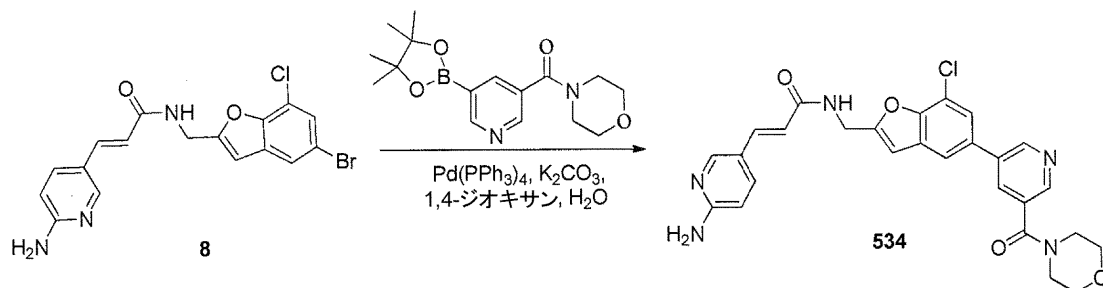
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(533)の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-I-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(533)を、全般的手順1を利用して合成した。収率(35%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.18(dd, J = 9.6 Hz, J = 2 Hz, 1H), 8.07(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97(s, 4H), 7.89(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51(d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.04(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.65(d, J = 15.6 Hz, 1H)

), 5.25–5.22 (m, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.18–4.09 (m, 2H), 3.91–3.82 (m, 2H). LCMS: m/z 541.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.48$ min.

【0461】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (534) の合成:

【化55】



10

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (534) を、全般的手順2を利用して合成した。(収量: 0.06 g、22%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.67–8.62 (m, 2H), 8.18 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J_1, J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.41 (s, 2H). LCMS: m/z 518.4 $[M+H]^+$, $t_R = 1.70$ min.

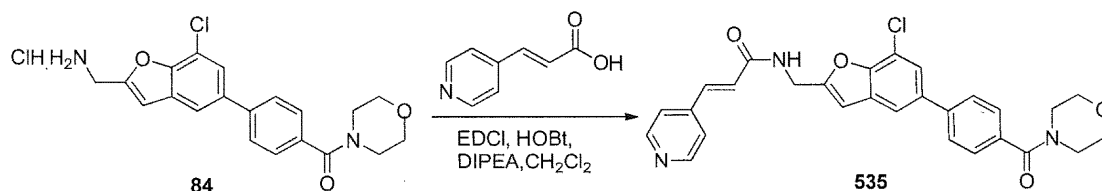
20

【0462】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)アクリルアミド (535) の合成:

30

【化56】



40

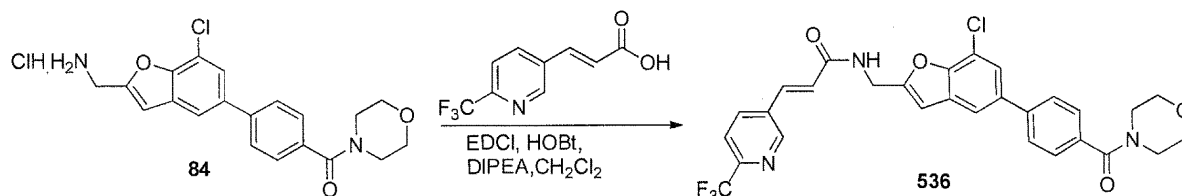
(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)アクリルアミド (535) を、全般の手順1を利用して合成した。(収量: 0.01 g、37%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 5H), 6.95–6.91 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.62–3.38 (m, 8H). LCMS: m/z 502.63 $[M+H]^+$, $t_R = 1.90$ min.

【0463】

50

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド(536)の合成:

【化57】



10

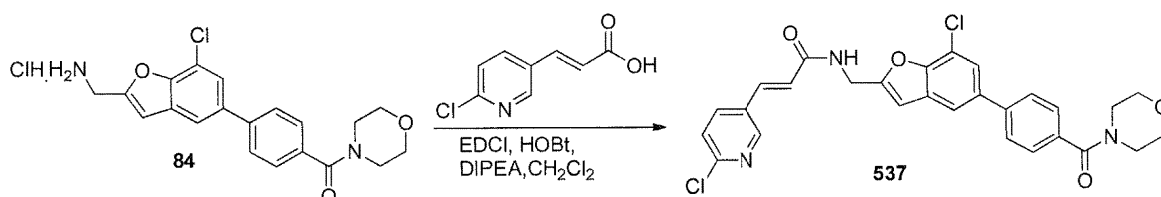
(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド(536)を、全般的手順1を利用して合成した。(収量:0.02g、13%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03-8.99(m, 2H), 8.31-8.28(m, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.50(s, 1H), 6.98-6.94(m, 2H), 4.66(s, 1H), 4.65(s, 1H), 3.76-3.62(m, 8H). LCMS: m/z 570.39 [M+H]⁺, t_R=2.32min.

20

【0464】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)アクリルアミド(537)の合成:

【化58】



30

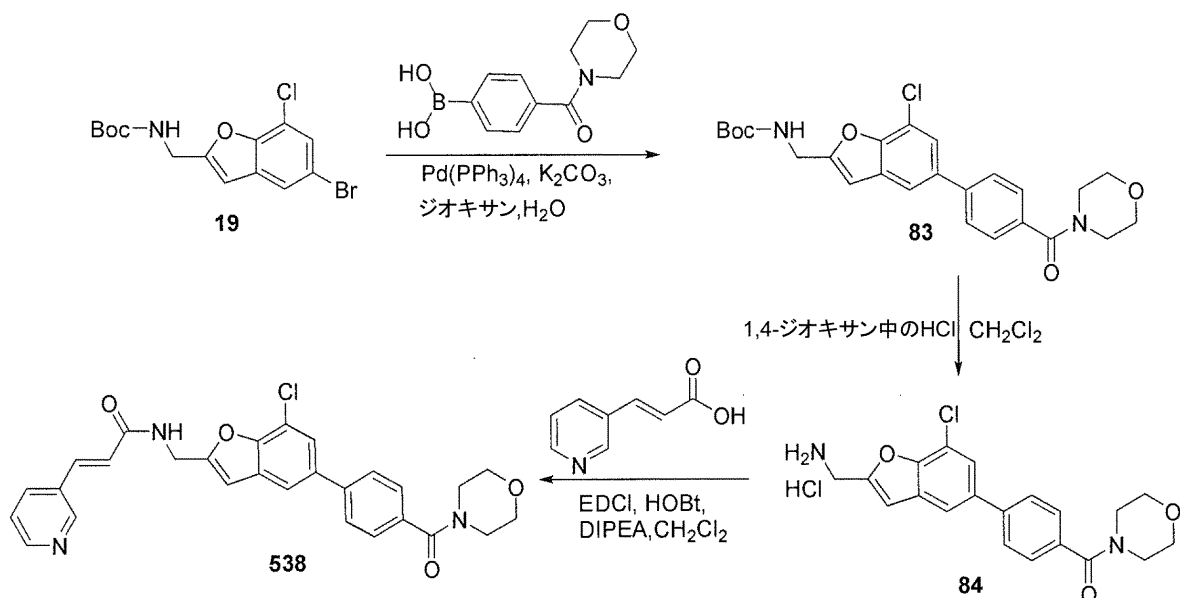
(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)アクリルアミド(537)を、全般的手順1を利用して合成した。(収量:0.01g、7%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93(t, J=5.6Hz, 1H), 8.64(d, J=2.4Hz, 1H), 8.09(dd, J₁, J₂=2.4Hz, 1H), 7.92(d, J=1.6Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.60-7.51(m, 4H), 6.94(s, 1H), 6.83(d, J=1.6Hz, 1H), 4.64(d, J=5.6Hz, 2H), 3.63-3.16(m, 8H). LCMS: m/z 536.20 [M]⁺, t_R=2.22min.

40

【0465】

((E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(538)の合成:

【化 5 9】



tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (83) の合成: tert-ブチル (5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (19) (0.85 g、2.35 mmol) を室温で1,4-ジオキサン (8 mL) に溶かし、N₂ ガスで5分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.25 g、0.21 mmol) 及び4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸 (0.83 g、3.55 mmol) を室温に加え、5分間撹拌した。K₂CO₃ (0.65 g、4.71 mmol) の水 (2 mL) 中の脱気された溶液を加え、反応混合物を、マイクロ波下で、30分間90℃で照射した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗製化合物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0-90 %酢酸エチル/n-ヘキサン) により精製すると、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (83) を得た。(収量: 0.50 g、45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 8H), 1.42 (s, 9H)。

【0466】

(4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン塩酸塩 (84) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (83) (0.5 g、1.06 mmol) を、室温でジクロロメタン (15 mL) に溶かした。反応混合物を0℃に冷却し、ジオキサン (5 mL) 中のHClを滴加した。反応混合物を、ゆっくりと放置して室温に温め、18時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をジエチルエーテルにより結晶化し、減圧下で乾燥させると、(4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン塩酸塩 (84) を得た。(収量: 0.33 g、85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (bs, 3H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.63-3.41 (m, 8H)。

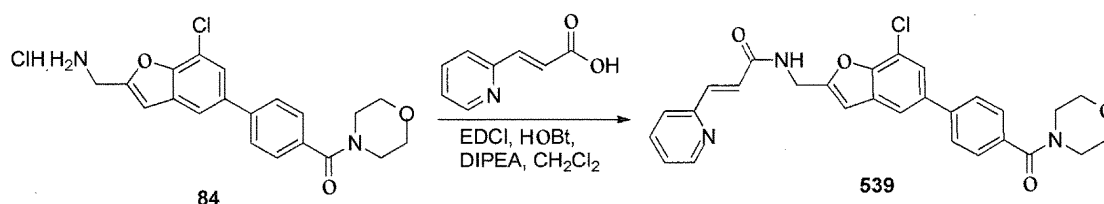
【0467】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (538) の合成: (4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン塩酸塩 (84) (0.1 g, 0.26 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした。反応混合物を 0℃ に冷却し、(E)-3-(ピリジン-3-イル)アクリル酸 (0.06 g, 0.40 mmol)、EDCI (0.077 g, 0.40 mmol)、及び HOBt (0.054 g, 0.4 mmol) を加え、それに続いて DIPEA (0.05 mL, 0.53 mmol) を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、3 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0-5% MeOH) により精製すると、(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (538) を得た。(収量: 0.01 g, 7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J₁=1.6 Hz, J₂=1.2 Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.63-3.49 (m, 8H). LCMS: m/z 502.63 [M+H]⁺, t_R=1.96 min.

【0468】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド (539) の合成:

【化60】

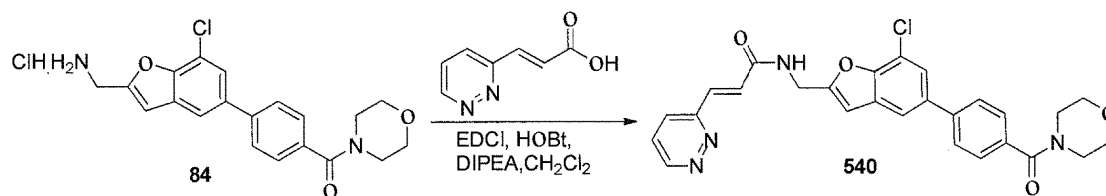


(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド (539) を、全般的手順1を利用して合成した。(収量: 0.015 g, 11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.73 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.16 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.62-3.38 (m, 8H). LCMS: m/z 502.38 [M+H]⁺, t_R=2.06 min.

【0469】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリダジン-3-イル)アクリルアミド (540) の合成:

【化 6 1】



(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリダジン-3-イル)アクリルアミド (540) を、全般の手順1を利用して合成した。(収量: 0.02 g、13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (dd, J₁, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.62-3.35 (m, 8H). LCMS: m/z 503.43 [M+H]⁺, t_R = 1.94 min.

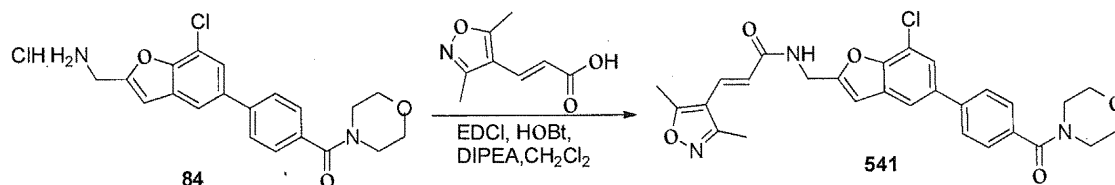
10

【0470】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アクリルアミド (541) の合成:

20

【化 6 2】



(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アクリルアミド (541) を、全般の手順1を利用して合成した。(収量: 0.012 g、9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.35 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). LCMS: m/z 520.4 [M+H]⁺, t_R = 2.19 min.

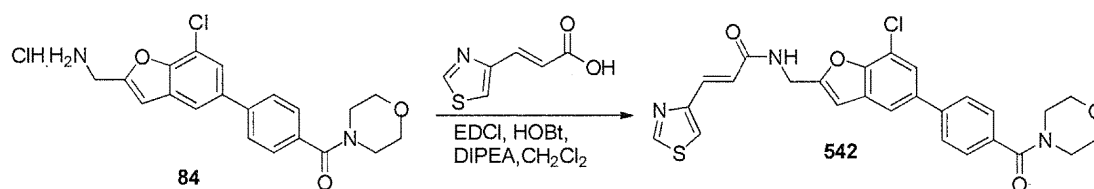
30

【0471】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(チアゾール-2-イル)アクリルアミド (542) の合成:

40

【化 6 3】

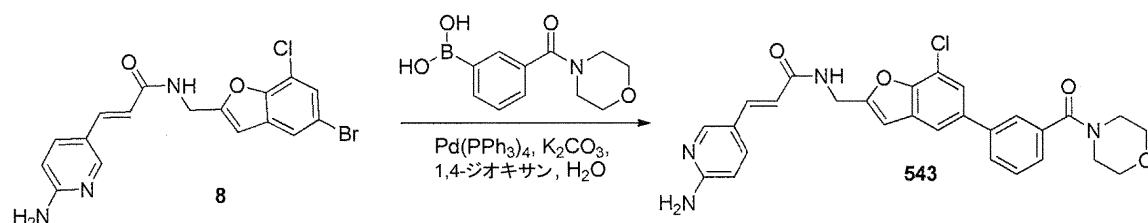


(E) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル)
ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) アクリルアミド (5
4 2) を、全般の手順 1 を利用して合成した。(収量 : 0 . 0 2 g、1 5 %) 。 ^1H N
MR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 9 . 1 8 (d , $J = 1 . 2 \text{Hz}$, 1 H) , 8
. 9 6 (t , $J = 1 0 . 4 \text{Hz}$, 1 H) , 8 . 0 2 (d , $J = 2 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 9 2
(d , $J = 1 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 7
3 (d , $J = 1 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 1 (m , 3 H) , 6 . 9 4 (d , J
 $= 1 4 . 4 \text{Hz}$, 2 H) , 4 . 6 3 (d , $J = 5 . 6 \text{Hz}$, 2 H) , 3 . 6 3 - 3 . 3 5
(m , 8 H) . LCMS : m/z 5 0 8 . 3 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2 . 0 7 \text{min}$.

【 0 4 7 2 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (3 - (モ
ルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミ
ド (5 4 3) の合成 :

【化 6 4】

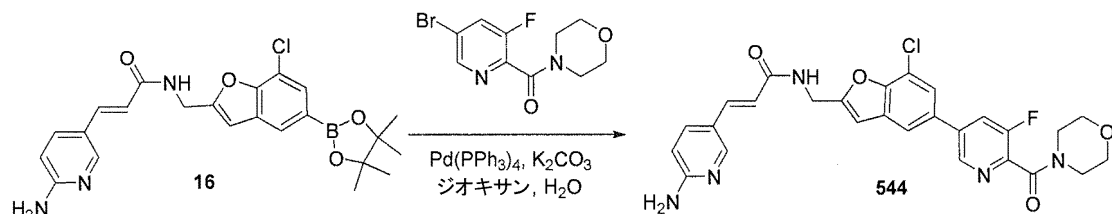


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (3 - (モ
ルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルア
ミド (5 4 3) を、全般の手順 2 を利用して合成した。(収量 : 0 . 0 5 g、2 0 %) 。 ^1H N
MR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 6 5 (t , $J = 6 \text{Hz}$, 1 H)
, 8 . 0 8 (d , $J = 4 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 9 1 (d , $J = 4 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 8 0 (d
d , $J_1, J_2 = 4 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 7 2 (d , $J = 4 \text{Hz}$, 2 H) , 7 . 6 1 (d
d , $J_1, J_2 = 4 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 5 4 (t , $J = 8 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 3 9 (d ,
 $J = 8 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 3 5 (d , $J = 1 6 \text{Hz}$, 1 H) , 6 . 8 9 (s , 1 H) , 6
. 4 7 (d , $J = 8 \text{Hz}$, 1 H) , 6 . 4 5 (s , 2 H) , 6 . 4 2 (d , $J = 1 6 \text{Hz}$
, 1 H) , 4 . 6 0 (d , $J = 4 \text{Hz}$, 2 H) , 3 . 6 5 - 3 . 3 8 (m , 8 H) . LC
MS : m/z 5 1 7 . 6 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1 . 8 4 \text{min}$.

【 0 4 7 3 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - フル
オロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イ
ル) メチル) アクリルアミド (5 4 4) の合成 :

【化 6 5】

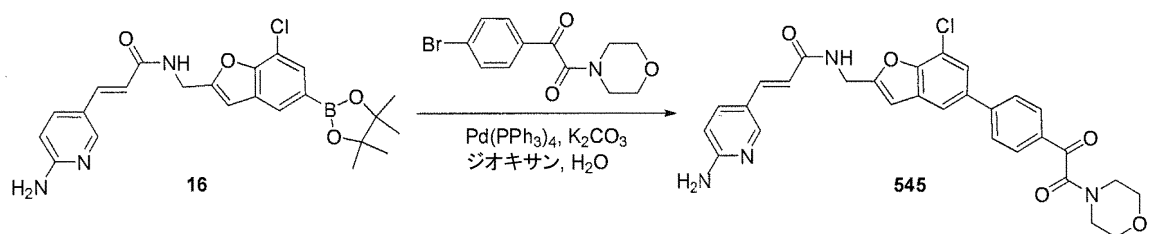


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - フルオロ - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 4) を、全般の手順 2 を利用して合成した。(収量: 0.02 g、18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J₁, J₂ = 4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (dd, J₁, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.69 - 3.29 (m, 8H). LCMS: m/z 536.43 [M+H]⁺, t_R = 1.77 min.

【0474】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソアセチル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 5) の合成:

【化 6 6】

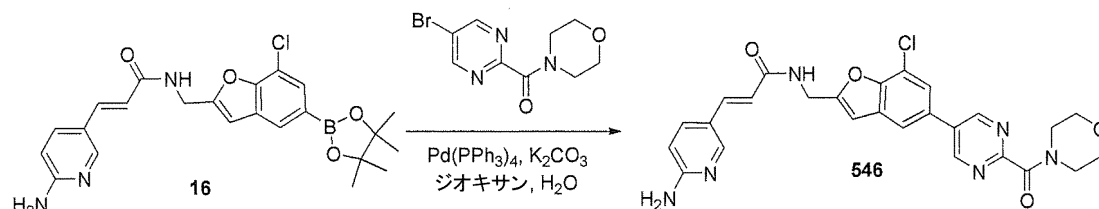


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソアセチル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 5) を、全般の手順 2 を利用して合成した。(収量: 0.02 g、12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 5H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H). LCMS: m/z 545.29 [M+H]⁺, t_R = 1.87 min.

【0475】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 6) の合成:

【化 6 7】

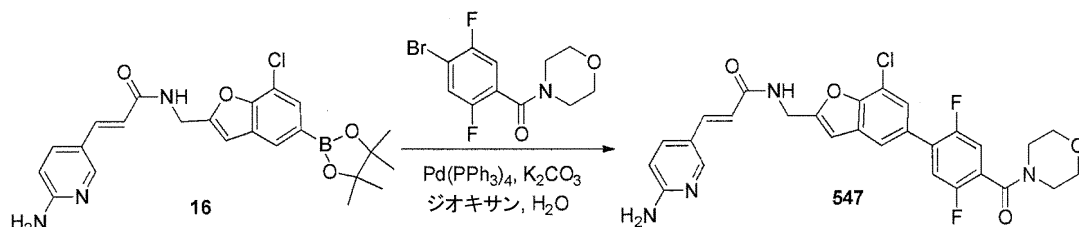


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(546)を、全般的手順2を利用して合成した。(収量:0.03g、17%), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.28(s, 2H), 8.66(s, 1H), 8.08(d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7.94(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.36(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.94(s, 1H), 6.48(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.46(s, 2H), 6.43(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.59(d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 3.67(s, 4H), 3.54(t, $J=4\text{Hz}$, 2H), 3.25(t, $J=4\text{Hz}$, 2H). LCMS: m/z 519.03 [$M+H$] $^+$, $t_R=1.69\text{min}$.

【0476】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(547)の合成:

【化 6 8】

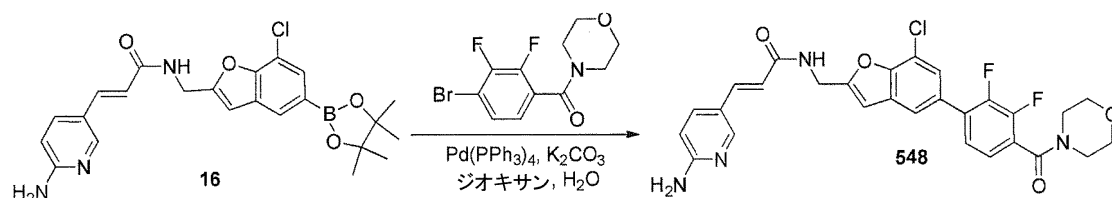


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(547)を、全般の手順2を利用して合成した。(収量:0.02g、11%), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.08(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65-7.62(m, 3H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.36(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.92(s, 1H), 6.48(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.46(s, 2H), 6.43(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.61(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.66(s, 4H), 3.57(s, 2H), 3.34(s, 2H). LCMS: m/z 553.39 [$M+H$] $^+$, $t_R=1.89\text{min}$.

【0477】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2,3-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(548)の合成:

【化 6 9】

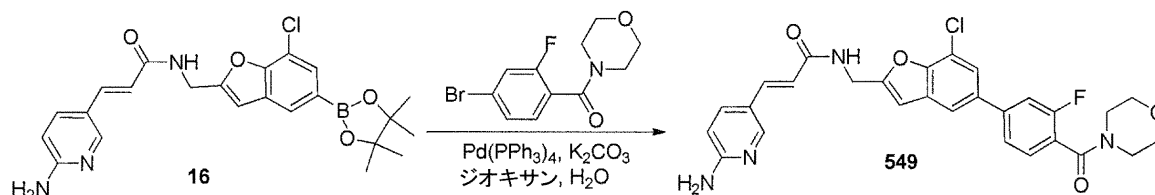


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 8) を、全般的手順 2 を利用して合成した。(収量 : 0 . 0 2 g、1 1 %)。 ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 6 5 (t , $J = 5 . 8 \text{Hz}$, 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 4 0 (m , 4 H) , 4 . 6 1 (d , $J = 5 . 6 \text{Hz}$, 2 H) , 3 . 6 7 (s , 4 H) 3 . 5 6 - 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 2 (m , 2 H) . LCMS : m/z 5 5 4 . 2 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, $t_R = 1 . 8 6 \text{min}$.

【 0 4 7 8 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 9) の合成 :

【化 7 0】

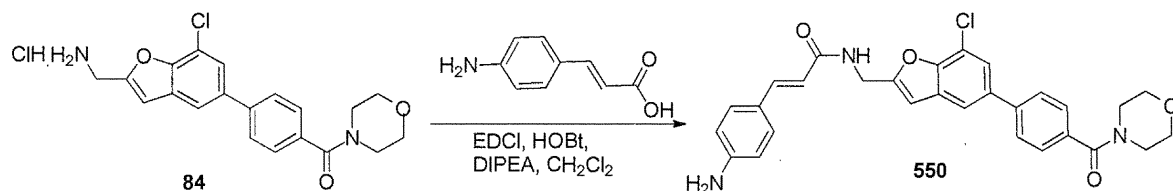


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 4 9) を、全般的手順 2 を利用して合成した。(収量 : 0 . 0 2 g、1 2 %)。 ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 6 4 (t , $J = 6 . 0 \text{Hz}$, 1 H) , 8 . 0 8 (d , $J = 1 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 9 6 (d , $J = 1 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 7 9 (d , $J = 1 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 6 1 (m , 3 H) , 7 . 6 1 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (d , $J = 1 5 . 6 \text{Hz}$, 1 H) , 6 . 9 0 (s , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 4 0 (m , 4 H) , 4 . 6 1 (d , $J = 5 . 2 \text{Hz}$, 2 H) , 3 . 6 7 (s , 4 H) , 3 . 5 6 - 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 8 (m , 2 H) . LCMS : m/z 5 3 5 . 1 3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, $t_R = 1 . 8 5 \text{min}$.

【 0 4 7 9 】

(E) - 3 - (4 - アミノフェニル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 5 0) の合成 :

【化 7 1】



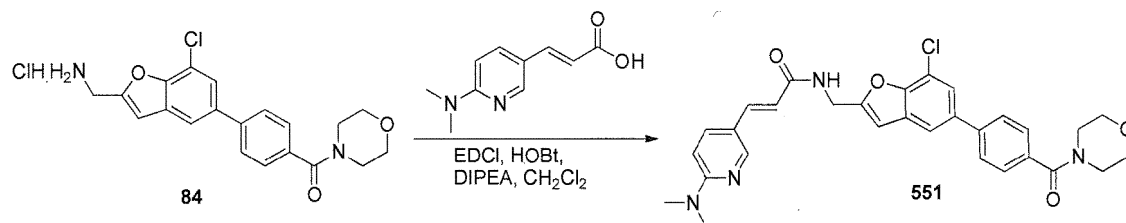
(E)-3-(4-アミノフェニル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (550) を、全般の手順1を利用して合成した。(収量: 0.012 g、9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.59 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.68-3.41 (m, 8H). LCMS: m/z 516.18 [M+H]⁺, t_R=2.08 min.

10

【0480】

(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アクリルアミド (551) の合成:

【化 7 2】



30

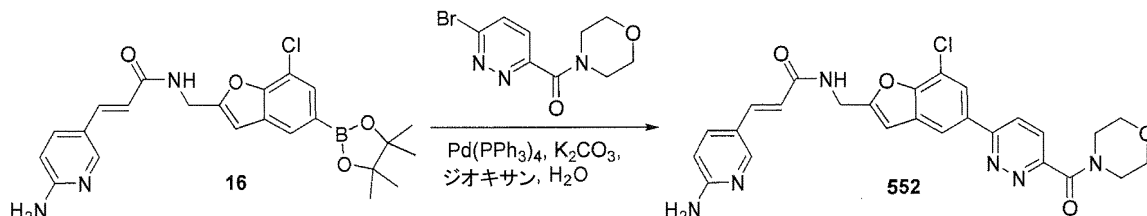
(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アクリルアミド (551) を、全般の手順1を利用して合成した。(収量: 0.02 g、14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.71 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.62-3.47 (m, 8H), 3.02 (s, 6H). LCMS: m/z 545.44 [M]⁺, t_R=1.90 min.

40

【0481】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリダジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (552) の合成。

【化 7 3】

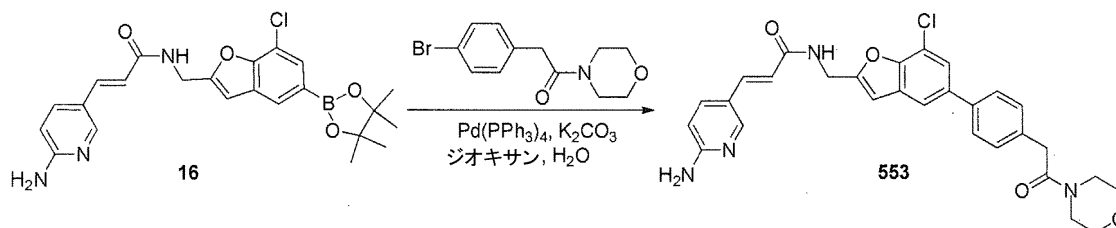


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリダジン - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (552) を、全般の手順 2 を利用して合成した。(収量: 0.012 g、7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.62 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 4 Hz, 2H)。LCMS: m/z 519.28 [M+H]⁺, t_R = 1.69 min.

【0482】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (2 - モルホリノ - 2 - オキシエチル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (553) の合成:

【化 7 4】

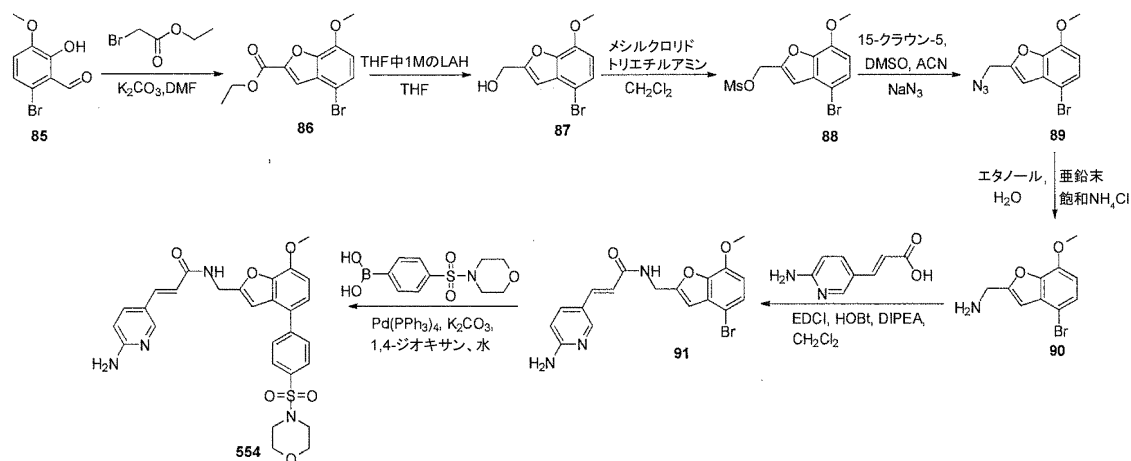


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - (2 - モルホリノ - 2 - オキシエチル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (553) を、全般の手順 2 を利用して合成した。(収量: 0.01 g、4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 4H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 3.30 (m, 4H)。LCMS: m/z 531.28 [M]⁺, t_R = 1.87 min.

【0483】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - メトキシ - 4 - (4 - (モルホリンスルホニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (554) の合成:

【化 7 5】



10

エチル 4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキシレート (86) の合成 : 6-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (85) (10 g、43.2 mmol) を室温で DMF (100 mL) に溶かした。K₂CO₃ (14.92 g、108.0 mmol) 及びエチルブロモアセテート (7.47 mL、64.9 mmol) を加え、反応混合物を 100℃ で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0-5% 酢酸エチル) により精製すると、エチル 4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキシレート (86) を得た。(収量 : 6.7 g、52%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.40 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 3H)。LCMS : m/z 299.12 [M]⁺, t_R = 2.72 min.

20

【0484】

(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メタノール (87) の合成 : エチル 4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキシレート (86) (1.7 g、5.6 mmol) を室温で THF (40 mL) に溶かした。反応混合物を 0℃ に冷却し、THF 中 1 M の LAH (3.9 mL、0.02 mmol) を同じ温度で滴加し、15 分間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを、n-ペンタンを使用して結晶化すると、(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メタノール (87) を得た。(収量 : 1.40 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

30

40

【0485】

(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メチルメタンスルホナート (88) の合成 : (4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メタノール (87) (1.48 g、5.7 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かした。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホニルクロリド (0.54 mL、6.9 mmol) を滴加し、それに続いてトリエチルアミン (1.19 mL、8.5 mmol) を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、CH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製の (4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラ

50

ン-2-イル)メチルメタンスルホナート(88)を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0486】

2-(アジドメチル)-4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン(89)の合成：(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルメタンスルホナート(88)(1.55g、4.6mmol)を室温でアセトニトリル(ACN)(20mL)に溶かした。アジ化ナトリウム(0.60g、9.2mmol)、DMSO(0.48mL、6.9mmol)、及び15-クラウン-5(0.15g、0.70mmol)を反応混合物に加え、それを95℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、氷冷水中に移し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製の2-(アジドメチル)-4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン(89)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

【0487】

(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(90)の合成：2-(アジドメチル)-4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン(89)(1.4g、4.96mmol)を、室温で、エタノール(15mL)及び水(7mL)に溶かした。塩化アンモニウム(0.618g、115.6mmol)及び亜鉛末(0.42g、6.50mmol)を反応混合物に加え、それを90℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に放冷し、酢酸エチル(20mLと0.2mLアンモニアの溶液)中に移した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、粗製の(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(90)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 6.85(d, J=8.4Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.80(s, 2H)。

20

【0488】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-ブロモ-7-tert-ブチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(91)の合成：(4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(90)(1.05g、4.09mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(1.00g、6.14mmol)、EDCI(0.94g、4.91mmol)、HOBt(0.66g、4.91mmol)、及びDIPEA(2.1mL、12.2mmol)を0℃で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌し、氷冷水中に移し、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0-3%MeOH)により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(91)を得た(収量：1.5g、91%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(t, J=5.8Hz, 1H), 8.08(d, J=2Hz, 1H), 7.65(dd, J₁=2.4Hz, J₂=2Hz, 1H), 7.36(d, J=8.8Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 6.90(d, J=8.8Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.60(bs, 2H), 6.52(d, J=8.8Hz, 1H), 6.43(d, J=16Hz, 1H), 4.54(d, J=5.6Hz, 2H), 3.89(s, 3H)。LCMSm/z 403.24[M+H]⁺, t_R=1.87min。

30

40

【0489】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-4-(4-(モルホリンスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(554)の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-ブロ

50

10

20

【化 7 6】



40

50

LCMS: m/z 405.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.95 \text{ min}$.

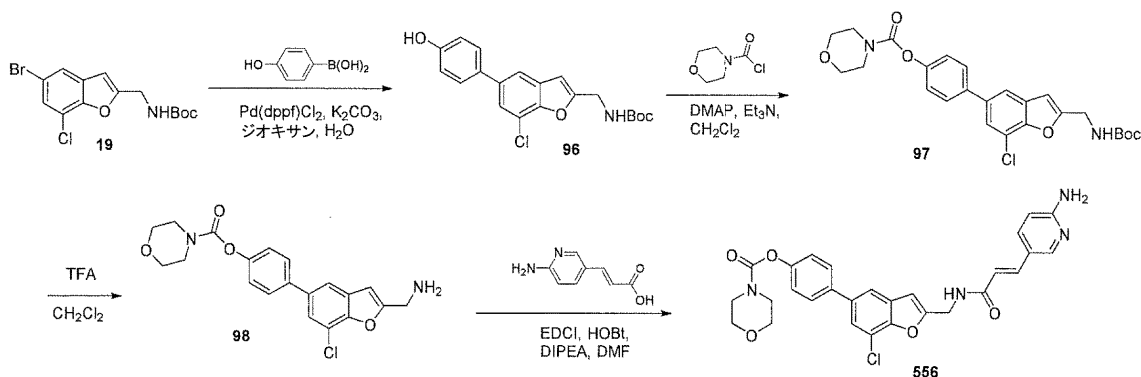
【0492】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(555)の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(555)を、全般的手順1を利用して合成した。収率(31%)。H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07(s, 1H), 7.97-7.88(m, 5H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.50(d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.89(s, 1H), 6.60(d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.48(d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.71(s, 2H), 3.50(s, 4H), 1.07(s, 6H). LCMS: m/z 551.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.92 \text{ min}$.

【0493】

(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(556)の合成。

【化77】



tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(96)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(96)を、全般的手順2を利用して合成した。収率(92%)。LCMS: m/z 396.0 $[M+Na]^+$; $t_R = 1.88 \text{ min}$.

【0494】

4-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(97)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(96)(311 mg, 0.83 mmol)を20 mLの CH_2Cl_2 に溶かした。N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(97 mg, 0.83 mmol)、 Et_3N (167 mg, 1.66 mmol)、及びモルホリン-4-カルボニルクロリド(148 mg, 1 mmol)を連続的に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチし、 CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮(concentrated)乾固すると、298 mgの4-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(97)を与え、それをさらに精製せずに直接使用した。収率(74%)。LCM

S : m/z 487.0 [M+H]⁺; t_R = 1.98 min.

【0495】

4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(98)の合成: 4-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(98)を、全般的手順3を利用して合成した。収率(100%)。LCMS: m/z 387.0 [M+H]⁺; t_R = 1.29 min.

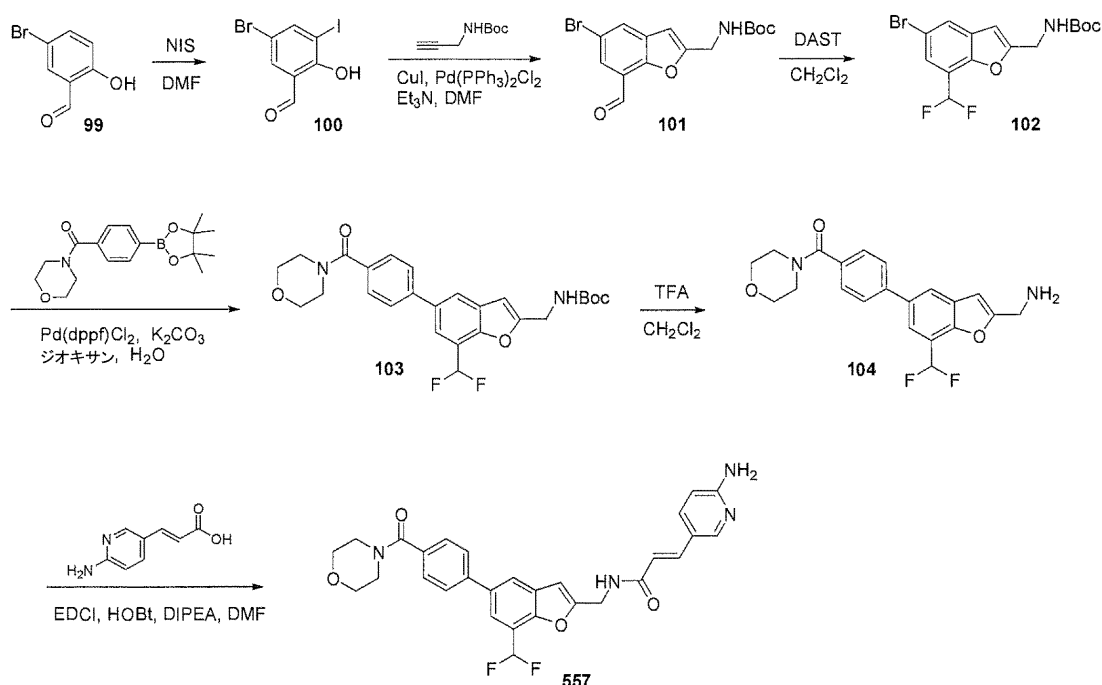
【0496】

(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(556)の合成: (E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート(556)を、全般的手順1を利用して合成した。収率(51%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 6.69-6.59(m, 1H), 8.05(d, J=2 Hz, 1H), 7.75-7.45(m, 5H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.04(d, J=9 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.65(d, J=16 Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 3.82-3.52(m, 8H). LCMS: m/z 533.2 [M+H]⁺; t_R = 1.31 min.

【0497】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(557)の合成。

【化78】



5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンズアルデヒド(100)の合成: 5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(99)(10 g, 50 mmol)をDMF(100 mL)に溶かした。NIS(11 g, 50 mmol)を室温に加え、反応混合物を48時間撹拌した。反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、14 gの5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンズアルデヒド(100)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(85%収率)。LCMS: t_R = 1

10

20

30

40

50

. 93分。

【0498】

tert-ブチル(5-ブロモ-7-ホルミルベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(101)の合成: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンズアルデヒド(100)(3.3g、10mmol)と、tert-ブチルプロパー-2-イニルカルバマート(1.6g、10mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(700mg、1mmol)と、CuI(191mg、1mmol)の、3mLのEt₃Nと20mLのDMF中の混合物を脱気し、80℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を20mLの水で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、2.2gのtert-ブチル(5-ブロモ-7-ホルミルベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(101)を黄色の固体として与えた(収率: 63%)。LCMS: m/z 378.0 [M+H]⁺; t_R = 1.18min.

10

【0499】

tert-ブチル(5-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(102)の合成: tert-ブチル(5-ブロモ-7-ホルミルベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(101)(353mg、1mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした。DAST(386mg、2.4mmol)を0℃で(氷浴)加えた。反応混合物を放置して室温に温め、それを2時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に移し、ジクロロメタン(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(15%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、200mgのtert-ブチル(5-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(102)が得られた(53%収率)。LCMS: m/z 375.9 [M+H]⁺, t_R = 1.89min.

20

【0500】

tert-ブチル(7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(103)の合成: tert-ブチル(5-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(102)(375mg、1mmol)及びモルホリノ(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)フェニル)メタノン(317mg、1mmol)をジオキサン(10mL)に溶かし、5分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂(82mg、0.1mmol)、K₂CO₃(276mg、2mmol)、及び1mLの水を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。反応混合物を水(20mL)中に移し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(10-20%酢酸エチル/石油)により精製すると、tert-ブチル(7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート103(200mg、41%収率)を帯黄色の固体として与えた。LCMS: m/z 487.2 [M+1]⁺, t_R = 1.73min.

30

40

【0501】

(4-(2-(アミノメチル)-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(104)の合成: tert-ブチル(7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(103)(200mg、0.41mmol)をCH₂Cl₂(6mL)に溶かした。TFA(1mL)を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の(4-(2-(アミノメチル)-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(104)を与え、さらに精製せずに次の工程に使用した。(1

50

20 mg、76%収率)。LCMS： m/z 387.2 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.20 min.

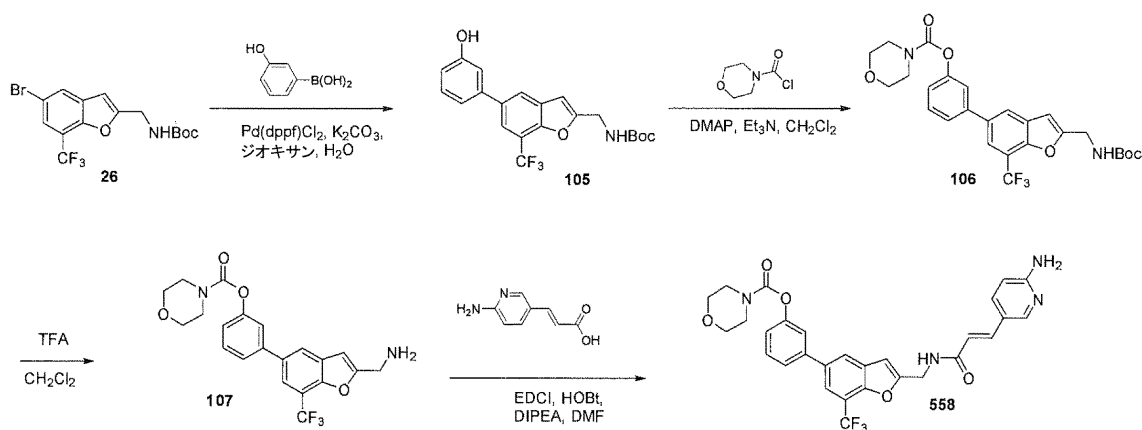
【0502】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(557)の合成：(4-(2-(アミノメチル)-7-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(104)(120 mg、0.31 mmol)をDMF(5 mL)に加え、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(51 mg、0.31 mmol)を0℃で加えた。EDCI(60 mg、0.31 mmol)及びHOBt水和物(42 mg、0.31 mmol)を加え、それに続いてDIPEA(80 mg、0.62 mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(557)を白色の固体として与えた(80 mg、49%収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.46–8.19 (m, 2H), 8.15–8.09 (m, 2H), 7.84–7.76 (m, 3H), 7.58–7.37 (m, 4H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.68–3.43 (m, 9H). LCMS： m/z 533.3 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.29 min.

【0503】

(E)-3-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシレート(558)の合成

【化79】



tert-ブチル(5-(3-ヒドロキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(105)の合成：tert-ブチル(5-(3-ヒドロキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(105)を、全般的手順2を利用して合成した。収率(96%)。LCMS： m/z 430.1 $[M+Na]^+$ ； t_R = 1.80 min.

【0504】

3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシレート(106)の合成：tert-ブチル(5-(3-ヒドロキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(105)(268 mg、0.66 mmol)を20 mLのCH₂Cl₂に溶かした。N,N-ジメチルピリジン-4-アミ

ン (80 mg、0.66 mmol)、Et₃N (132 mg、1.32 mmol)、及び
 モルホリン-4-カルボニルクロリド (196 mg、1.31 mmol) を連続的に加え
 た。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2
 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂
 SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固すると、279 mg の3-(2-(tert-ブトキシ
 カルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フ
 ェニルモルホリン-4-カルボキシラート (106) を与え、それをさらに精製せずに直
 接使用した。収率 (82%)。LCMS: m/z 521.1 [M+H]⁺; t_R = 1.2
 6 min.

【0505】

3-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)
 フェニルモルホリン-4-カルボキシラート (107) の合成: 3-(2-(アミノメチ
 ル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-
 カルボキシラート (107) を、全般的手順3を利用して合成した。収率 (100%)。
 LCMS: m/z 421.3 [M+H]⁺; t_R = 1.27 min.

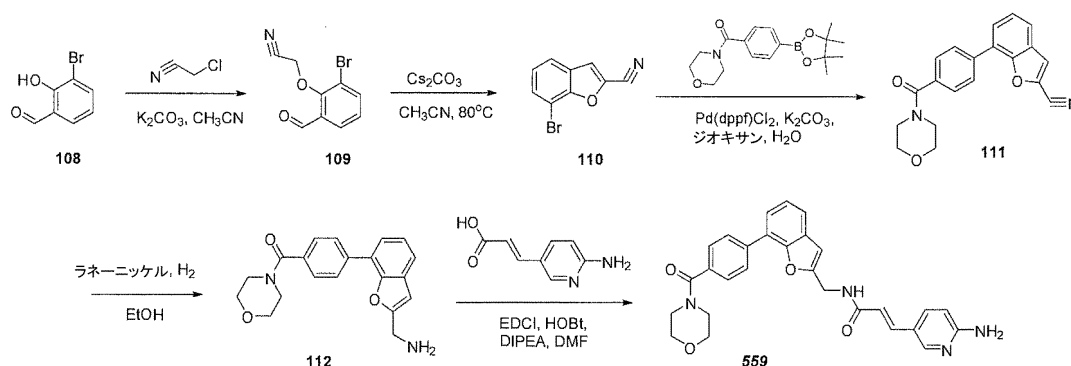
【0506】

(E)-3-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチ
 ル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-
 カルボキシラート (558) の合成: (E)-3-(2-(3-(6-アミノピリジン
 -3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5
 -イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシラート (558) を、全般的手順1を利用
 して合成した。収率 (60%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.2
 0 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 13 Hz, 2H), 7.79 (s, 1
 H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05
 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (d, J = 16 Hz, 1H)
 , 4.73 (s, 2H), 3.80-3.55 (m, 8H). LCMS: m/z 567
 .2 [M+H]⁺; t_R = 1.35 min.

【0507】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(4-(モルホリン-4
 -カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (559)
 の合成。

【化80】



2-(2-ブロモ-6-ホルミルフェノキシ)アセトニトリル (109) の合成: 3-
 ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (108) (1.2 g、6 mmol) を 30 mL
 のCH₃CNに溶かした。2-クロロアセトニトリル (450 mg、6 mmol) 及び
 K₂CO₃ (1.66 g、12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し
 た。完了後、30 mL のH₂Oをこの混合物に加えた。混合物をEtOAc (40 mL ×
 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂
 SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/石油エーテル)

10

20

30

40

50

により精製すると、1.28 gの2-(2-ブロモ-6-ホルミルフェノキシ)アセトニトリル(109)が得られた。収率(91%)。LCMS: m/z 239.9 $[M+H]^+$; $t_R = 1.56 \text{ min.}$

【0508】

7-ブロモベンゾフラン-2-カルボニトリル(110)の合成: 2-(2-ブロモ-6-ホルミルフェノキシ)アセトニトリル(109)を CH_3CN に溶かした。 Cs_2CO_3 (5.7 g、17.6 mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、30 mLの H_2O を加え、反応混合物をEtOAc(40 mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、210 mgの7-ブロモベンゾフラン-2-カルボニトリル(110)が得られた。収率(11%)。LCMS: $t_R = 1.78 \text{ min.}$

【0509】

7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(111)の合成: モルホリノ(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)フェニル)メタノン(301 mg、0.95 mmol)と、7-ブロモベンゾフラン-2-カルボニトリル(110)(210 mg、0.95 mmol)と、Pd(dppf) Cl_2 (73 mg、0.1 mmol)と、 K_2CO_3 (262 mg、1.95 mmol)の、10 mLのジオキサンと2 mLの H_2O 中の混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で3時間攪拌した。混合物をEtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(30% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、185 mgの7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(111)が得られた。収率(58%)。LCMS: m/z 333.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.62 \text{ min.}$

【0510】

(4-(2-(アミノメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(112)の合成: 7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(111)(154 mg、0.46 mmol)を15 mLのEtOHに溶かした。100 mgのラネーニッケルを加えた。混合物を H_2 雰囲気下で20分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、Prep-TLC(50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、132 mgの(4-(2-(アミノメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(112)が得られた。収率(85%)。LCMS: m/z 337.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.83 \text{ min.}$

【0511】

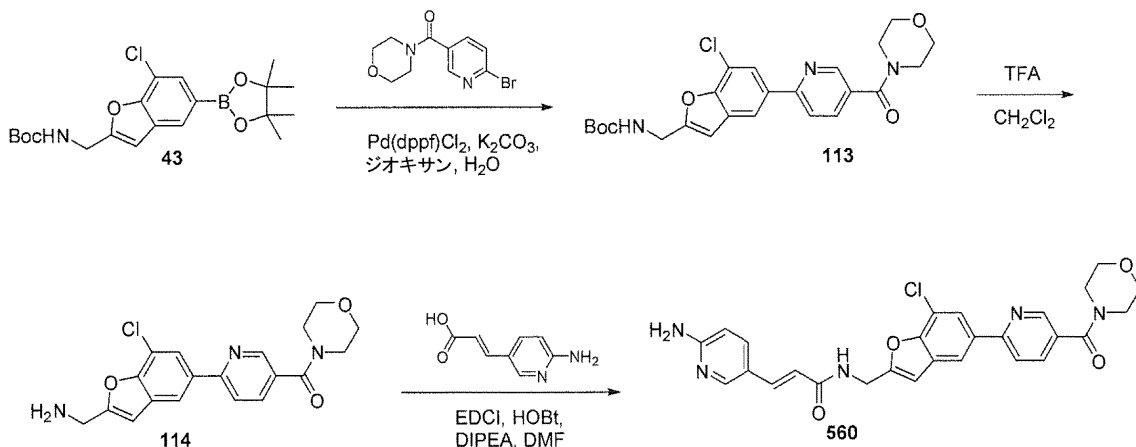
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(559)の合成: (4-(2-(アミノメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン(112; 100 mg、0.3 mmol)をDMF(5 mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(49 mg、0.3 mmol)を0℃で加えた。EDCI(84 mg、0.44 mmol)及びHOBt(59 mg、0.44 mmol)をこの反応混合物に0℃で加えて、それに続いてDIPEA(77 mg、0.6 mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに4時間攪拌した。反応混合物を水中(20 mL)に移し、EtOAc(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPrep-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(559)が得られた(43 mg、収率: 30%)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.18(m, 1H), 8.07-7.99(m, 3H), 7.61-7.46(m, 5H), 7.

3.8–7.32 (m, 1H), 7.05 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.83–3.53 (m, 8H). LCMS: m/z 483.1 $[M+H]^+$; $t_R=1.22$ min.

【0512】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (560) の合成。

【化81】



tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (113) の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (113) を、全般的手順2を利用して合成した。収率(69%)。LCMS: m/z : 472.0 $[M+H]^+$, $t_R=1.70$ min.

【0513】

(6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン (114) の合成: (6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン (114) を、全般的手順3を利用して合成した。収率(100%)。LCMS: m/z : 372.0 $[M+H]^+$, $t_R=0.78$ min.

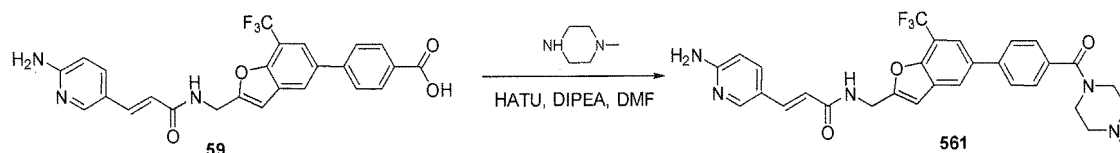
【0514】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (560) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (560) を、全般的手順1を利用して合成した。収率(69%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.27–7.92 (m, 7H), 7.44 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.01–6.93 (m, 2H), 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.78–3.36 (m, 8H). LCMS: m/z 518.2 $[M+H]^+$; $t_R=1.26$ min.

【0515】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (561) の合成。

【化 8 2】



(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 6 1) の合成。

全般的手順 4 : H A T U を使用するアミドカップリング。

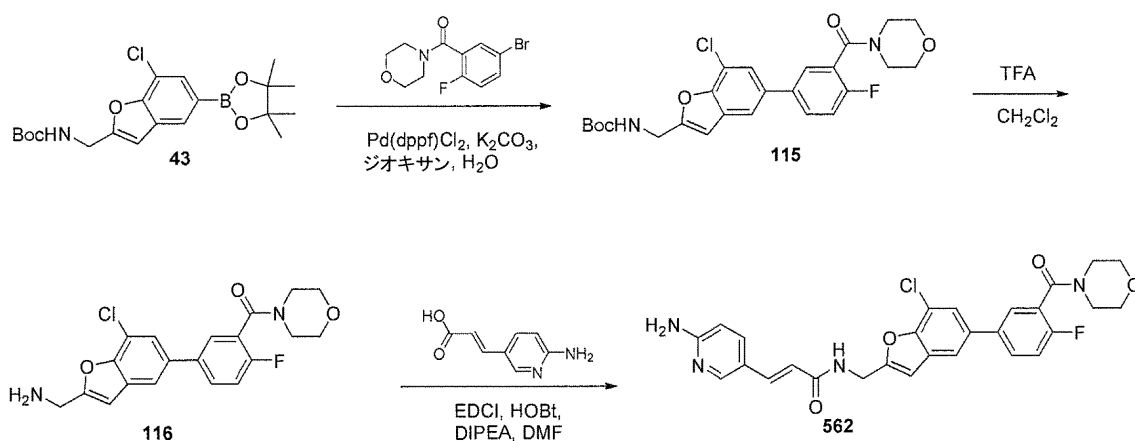
【 0 5 1 6 】

(E) - 4 - (2 - ((3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド) メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) 安息香酸 (5 9) (6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を D M F (2 m L) に加え、1 - メチルピペラジン (1 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を 0 ° C で加えた。H A T U (6 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) をこの反応混合物に 0 ° C で加え、それに続いて D I P E A (3 1 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4 時間撹拌した。反応混合物を水 (2 0 m L) 中に移し、E t O A c (2 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを P r e p - H P L C により精製すると、(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 6 1) が得られた。収率 (9 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 0 3 - 7 . 9 3 (m , 3 H) , 7 . 7 3 - 7 . 6 1 (m , 5 H) , 7 . 4 9 - 7 . 3 5 (m , 4 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 6 . 5 0 (d , J = 9 H z , 1 H) , 6 . 3 7 (d , J = 1 6 H z , 1 H) , 4 . 6 1 (s , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 5 1 - 2 . 3 0 (m , 4 H) . L C M S : m / z 5 6 4 . 3 [M + H] ⁺ ; t _R = 1 . 7 1 m i n .

【 0 5 1 7 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (4 - フルオロ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (5 6 2) の合成。

【化 8 3】



t e r t - ブチル (7 - クロロ - 5 - (4 - フルオロ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (1 1 5) の合成 : t e r t - ブチル (7 - クロロ - 5 - (4 - フルオロ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル)

フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (115) を、全般的手順2を利用して合成した。収率 (60%)。LCMS: m/z : 489.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.72 \text{ min}$.

【0518】

(5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロフェニル) (モルホリノ) メタノン (116) の合成: (5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロフェニル) (モルホリノ) メタノン (116) を、全般的手順3を利用して合成した。収率 (100%)。LCMS: $t_R = 1.26 \text{ min}$.

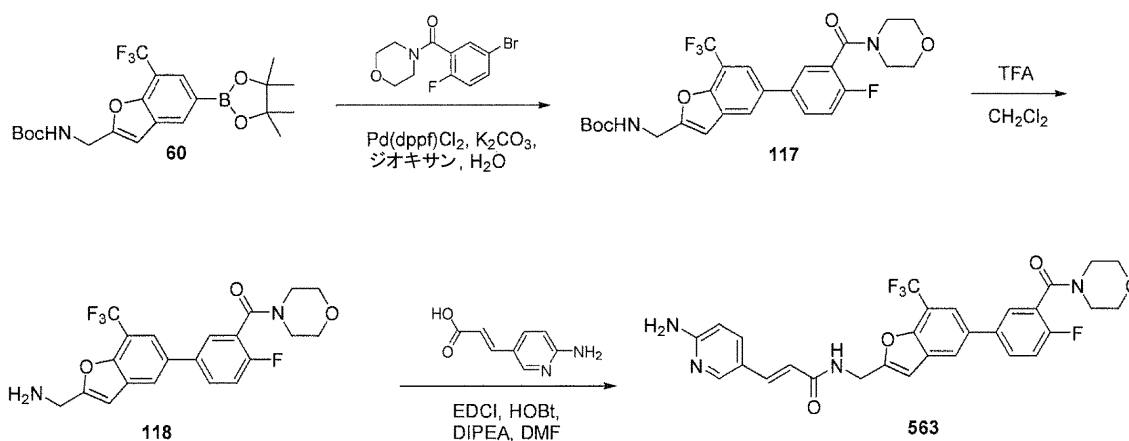
【0519】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (562) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (562) を、全般的手順1を利用して合成した。収率 (23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.34 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.95 (d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.75-3.52 (m, 6H), 3.36-3.29 (m, 2H). LCMS: m/z 535.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.73 \text{ min}$.

【0520】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (563) の合成。

【化84】



tert-ブチル (5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (117) の合成: tert-ブチル (5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (117) を、全般的手順2を利用して合成した。収率 (70%)。LCMS: m/z : 523.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.91 \text{ min}$.

【0521】

(5-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロフェニル) (モルホリノ) メタノン (118) の合成: (5-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロ

フェニル) (モルホリノ) メタノン (118) を、全般的手順3を利用して合成した。収率 (100%)。LCMS: m/z : 423.0 $[M+H]^+$, $t_R = 0.90 \text{ min}$.

【0522】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (563) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (563) を、全般的手順1を利用して合成した。収率 (23%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.85-7.69 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H). LCMS: m/z 569.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.66 \text{ min}$.

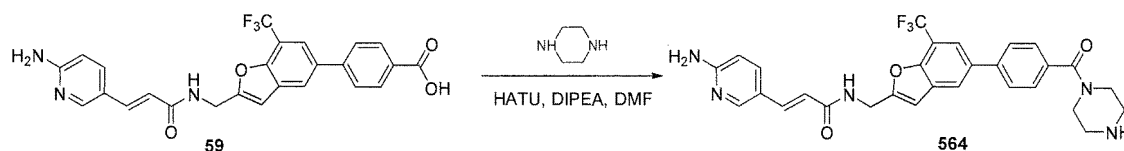
10

【0523】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (564) の合成。

【化85】

20



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (564) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (564) を、全般的手順4を利用して合成した。収率 (9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 4H). LCMS: m/z 550.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.51 \text{ min}$.

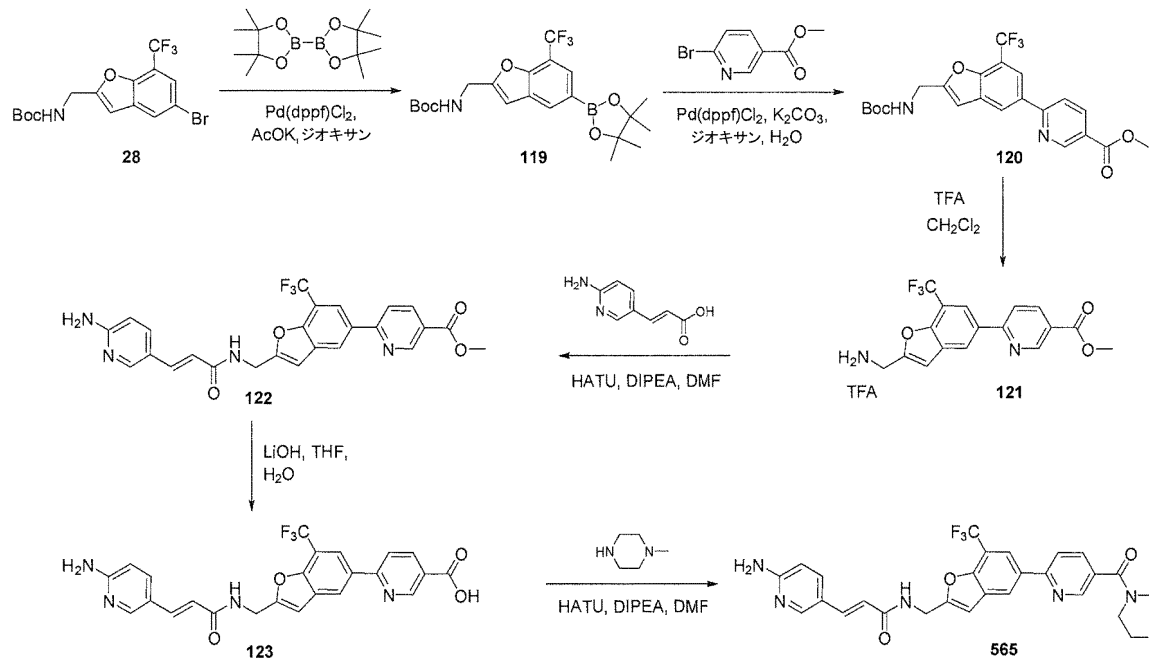
30

【0524】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (565) の合成。

40

【化 8 6】



10

20

tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (119) の合成: tert-ブチル (5-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (28) (140 g、356 mmol)、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) (100 g、392 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (30 g、36 mmol)、及び酢酸カリウム (70 g、712 mmol) を、1.5 L のジオキサンに加えて、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で6時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (5-20% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、143 g の tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (119) を黄色の固体として与えた (90% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (s, 12H). LCMS: m/z 464.1 [M+Na]⁺, t_R = 2.05 min.

30

【0525】

メチル6-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ニコチナート (120) の合成: tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (119) (2.4 g、5.52 mmol) と、メチル6-ブロモニコチナート (1 g、4.6 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (337 mg、0.46 mmol) と、K₂CO₃ (1.26 g、9.2 mmol) の、20 mL のジオキサンと4 mL のH₂O中の混合物を、85℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。混合物をEtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (40% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、2 g のメチル6-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ニコチ

40

50

ナート（１２０）を黄色の固体として与えた。収率（９６％）。LCMS： m/z 451.1 $[M+H]^+$, $t_R=1.88\text{ min}$.

【０５２６】

メチル６－（２－（アミノメチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２１）の合成：メチル６－（２－（tert-ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２０）（２g、４.４mmol）を CH_2Cl_2 （２０mL）に溶かした。TFA（６mL）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、粗製のメチル６－（２－（アミノメチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２１）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率（１００％）。LCMS： m/z 351.0 $[M+H]^+$; $t_R=0.89\text{ min}$.

10

【０５２７】

（E）－メチル６－（２－（（３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリルアミド）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２２）の合成：粗製のメチル６－（２－（アミノメチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２１）（先の工程からの粗製混合物、４.４mmol）をDMF（８mL）に溶かし、（E）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリル酸（７２２mg、４.４mmol）を０℃で加えた。HATU（２.５g、６.６mmol）をこの反応混合物に０℃で加え、それに続いてDIPEA（１.１３g、８.８mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、４時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、８００mgの（E）－メチル６－（２－（（３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリルアミド）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２２）が得られた。収率（３６％）。LCMS： m/z 497.1 $[M+H]^+$, $t_R=1.38\text{ min}$.

20

【０５２８】

（E）－６－（２－（（３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリルアミド）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチン酸（１２３）の合成：（E）－メチル６－（２－（（３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリルアミド）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチナート（１２２）（８００mg、１.６mmol）をTHF（１０mL）に溶かした。LiOH（９８mg、２.４mmol）及び水（２mL）をこの混合物に加えた。混合物を室温で８時間攪拌し、１NのHCl溶液を加えて、pH約６に調整した。７００mgの（E）－６－（２－（（３－（６－アミノピリジン－３－イル）アクリルアミド）メチル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）ニコチン酸（１２３）を濾過により回収し、真空中で乾燥させた。収率（９０％）。LCMS： m/z 483.1 $[M+H]^+$, $t_R=1.34\text{ min}$.

30

【０５２９】

（E）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－N－（（５－（５－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）ピリジン－２－イル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（５６５）の合成：（E）－３－（６－アミノピリジン－３－イル）－N－（（５－（５－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）ピリジン－２－イル）－７－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－２－イル）メチル）アクリルアミド（５６５）を、示された試薬を使用して、全般的手順４に従って合成した。（１０mg；収率：１４％）。 ^1H NMR（４００MHz, CD_3OD ） δ 8.74–8.73 (m, 1H), 8.49 (d, $J=1\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07–8.06 (m, 2H), 7.98–7.95 (m, 1H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.49 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.56–2.49 (m, 4

40

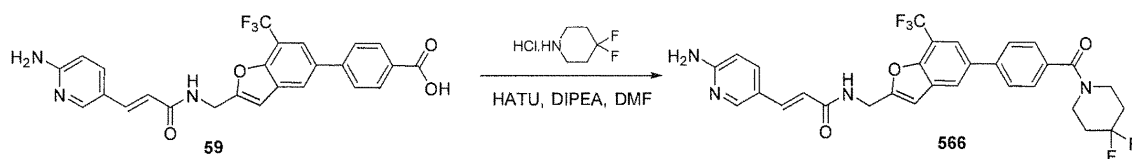
50

H), 2.35 (s, 3H). LCMS: m/z 565. 2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.53$ min.

【0530】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (566) の合成。

【化87】



10

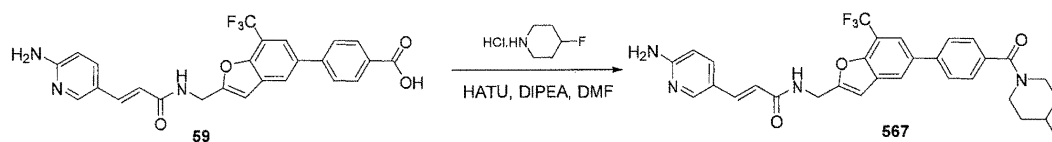
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (566) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (77%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24–8.18 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76–7.47 (m, 7H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.34–6.20 (m, 2H), 4.77 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.98–3.49 (m, 4H), 2.15–1.92 (m, 4H). LCMS: m/z 585. 3 $[M+H]^+$; $t_R = 1.81$ min.

20

【0531】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (567) の合成。

【化88】



30

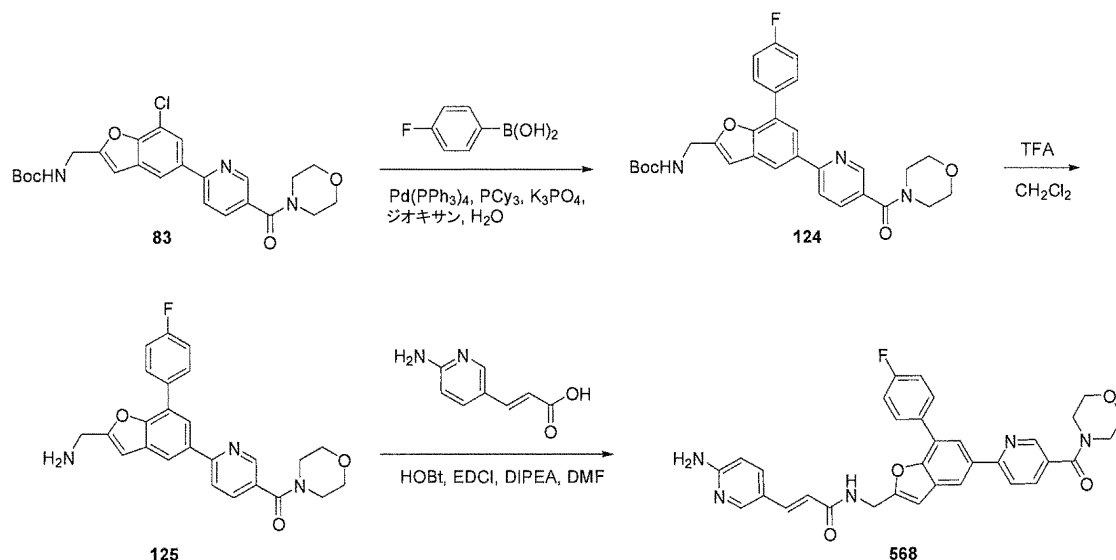
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (567) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (55%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.66 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49–6.41 (m, 4H), 5.00–4.85 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.68–3.47 (m, 4H), 1.96–1.75 (m, 4H). LCMS: m/z 567. 2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.70$ min.

40

【0532】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (568) の合成。

【化 8 9】



10

tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (124) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (83) (140 mg、0.3 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (125 mg、0.9 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35 mg、0.03 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (17 mg、0.06 mmol)、及び K_3PO_4 (201 mg、0.9 mmol) を、10 mL のジオキサンと 1 mL の水に加えた。反応混合物を脱気し、130℃で、窒素雰囲気下で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、5 mL の水に注ぎ、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (124) を白色の固体として与えた (100 mg、63% 収率)。LCMS: m/z 532.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 1.78 min.

20

30

【0533】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン (125) の合成: tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (124) (110 mg、0.21 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を0℃で滴加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン (125) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (80 mg、89% 収率)。LCMS: m/z 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R = 0.87 min.

40

【0534】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (568) の合成: (6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン (125) (80 mg、0.2 mmol)、(E)-3-(6-アミノピ

50

リジン-3-イル) アクリル酸 (35 mg、0.2 mmol)、HOBt 水和物 (40 mg、0.3 mmol)、EDCI (55 mg、0.3 mmol)、及び DIPEA (74 mg、0.6 mmol) を室温で DMF (6 mL) に加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを Pre-HPLC により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (568) (36 mg、34% 収率) を白色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26-7.94 (m, 9H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 4.62 (d, J=5 Hz, 2H), 3.94-3.42 (m, 8H). LCMS: m/z 578.2 [M+H]⁺, t_R=1.32 min.

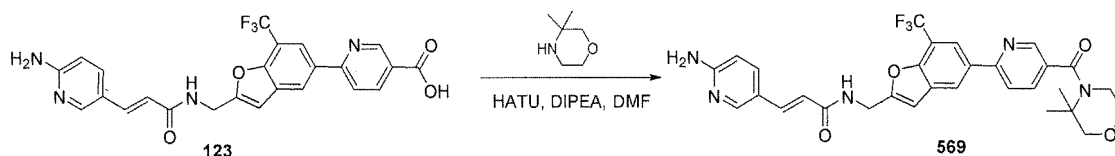
10

【0535】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (569) の合成。

【化90】

20



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (569) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73-8.66 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J=8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48-6.41 (m, 4H), 4.62 (d, J=6 Hz, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.44 (s, 6H). LCMS: m/z 580.0 [M+H]⁺; t_R=1.37 min.

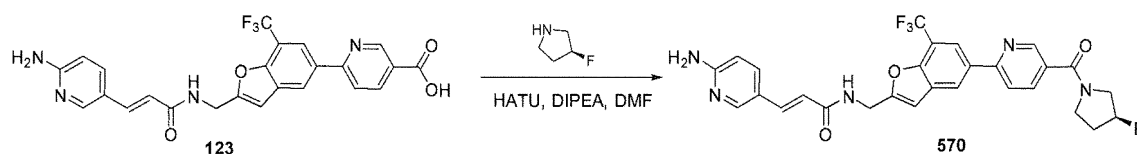
30

【0536】

(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (570) の合成。

【化91】

40



(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (570) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (22%)。¹H NMR (400 MHz, D

50

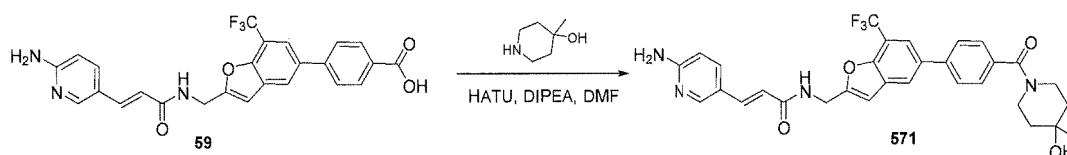
MSO- d_6) δ 8.89–8.85 (m, 1H), 8.70–8.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.22–8.08 (m, 3H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.36 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.49–6.41 (m, 4H), 5.48–5.29 (m, 1H), 4.62 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.80–3.60 (m, 4H), 2.19–2.17 (m, 2H). LCMS: m/z 554.2 $[M+H]^+$; $t_R=1.31$ min.

【0537】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (571) の合成。

10

【化92】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (571) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (45%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98–7.94 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 4H), 7.43–7.36 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, $J=5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.67–4.51 (m, 2H), 4.17–4.14 (m, 1H), 3.43–3.21 (m, 3H), 1.60–1.47 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: m/z 579.3 $[M+H]^+$; $t_R=1.69$ min.

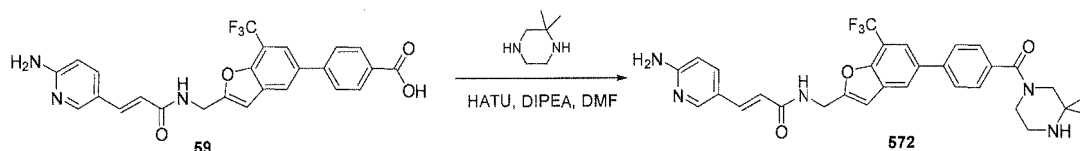
20

【0538】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (572) の合成。

30

【化93】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (572) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (52%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 4H), 7.54–7.48 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.72–4.64 (m, 4H), 3.74–3.45 (m, 2H), 2.85–2.76 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). LCMS: m/z 578.3 $[M+H]^+$; $t_R=1.63$ min.

40

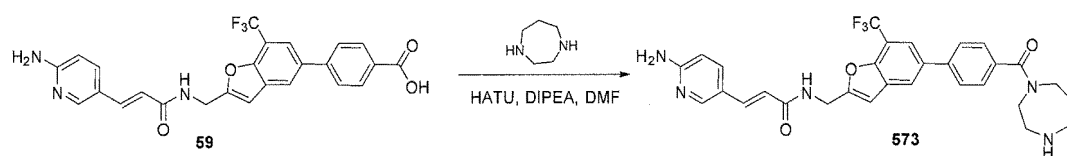
【0539】

(E)-N-((5-(4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン

50

－3－イル) アクリルアミド (573) の合成。

【化94】

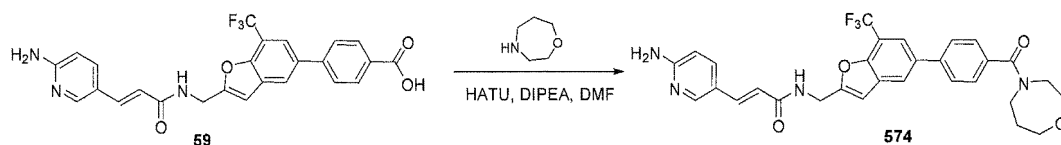


(E)－N－((5－(4－(1, 4－ジアゼパン－1－カルボニル) フェニル)－7－(トリフルオロメチル) ベンゾフラン－2－イル) メチル)－3－(6－アミノピリジン－3－イル) アクリルアミド (573) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (24%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12–8.04 (m, 2H), 7.84–7.74 (m, 4H), 7.61–7.46 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, J=9 Hz, 1H), 6.49 (d, J=16 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.63–3.53 (m, 2H), 3.13–2.87 (m, 4H), 2.00–1.78 (m, 2H). LCMS: m/z 564.2 [M+H]⁺, t_R=1.19 min.

【0540】

(E)－N－((5－(4－(1, 4－オキサゼパン－4－カルボニル) フェニル)－7－(トリフルオロメチル) ベンゾフラン－2－イル) メチル)－3－(6－アミノピリジン－3－イル) アクリルアミド (574) の合成。

【化95】

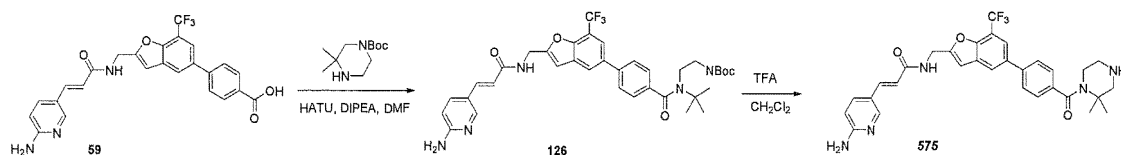


(E)－N－((5－(4－(1, 4－オキサゼパン－4－カルボニル) フェニル)－7－(トリフルオロメチル) ベンゾフラン－2－イル) メチル)－3－(6－アミノピリジン－3－イル) アクリルアミド (574) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J=2 Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 3H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.51 (d, J=8 Hz, 2H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.50–6.41 (m, 4H), 4.61 (d, J=5 Hz, 2H), 3.75–3.59 (m, 8H), 1.91–1.73 (m, 2H). LCMS: m/z 565.2 [M+H]⁺; t_R=1.62 min.

【0541】

(E)－3－(6－アミノピリジン－3－イル)－N－((5－(4－(2, 2－ジメチルピペラジン－1－カルボニル) フェニル)－7－(トリフルオロメチル) ベンゾフラン－2－イル) メチル) アクリルアミド (575) の合成。

【化96】



(E)－tert－ブチル 4－(4－(2－((3－(6－アミノピリジン－3－イル) アクリルアミド) メチル)－7－(トリフルオロメチル) ベンゾフラン－5－イル) ペ

ンゾイル) - 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (126) の合成: (E) - tert-ブチル 4-(4-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ベンゾイル) - 3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (126) を、全般的手順 4 を利用して合成した。収率 (35%)。LCMS: m/z 678.3 [M+H]⁺; t_R = 1.86 min.

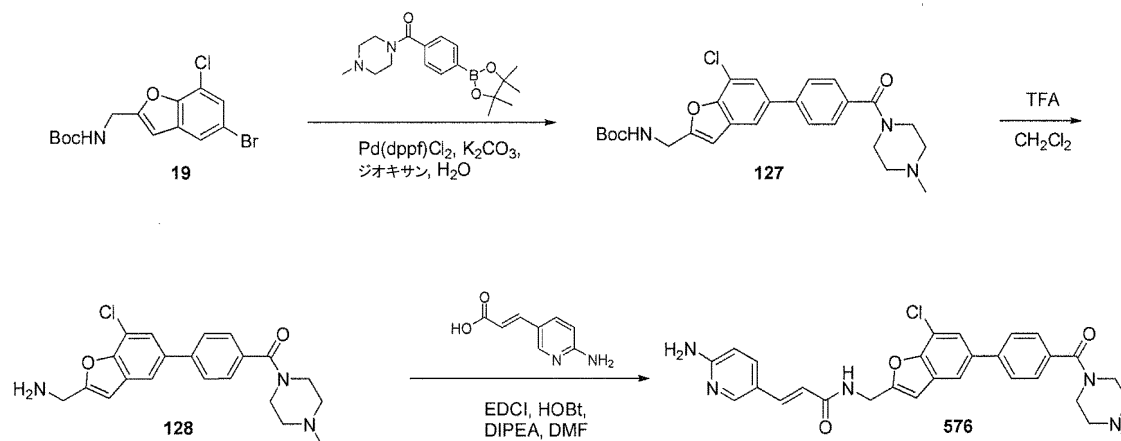
【0542】

(E) - 3-(6-アミノピリジン-3-イル) -N-((5-(4-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (575) の合成: (E) - 3-(6-アミノピリジン-3-イル) -N-((5-(4-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (575) を、示された試薬を使用して、全般の手順 3 に従って合成した。収率 (14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.26-8.08 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.55-6.31 (m, 5H), 5.80 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。LCMS: m/z 578.3 [M+H]⁺, t_R = 1.59 min.

【0543】

(E) - 3-(6-アミノピリジン-3-イル) -N-((7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (576) の合成。

【化97】



tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (127) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (127) を、示された試薬を使用して、全般の手順 2 に従って合成した。収率 (87%)。LCMS: m/z 484.1 [M+H]⁺; t_R = 1.39 min.

【0544】

(4-(2-(アミノメチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) フェニル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン (128) の合成: (4-(2-(アミノメチル) -7-クロロベンゾフラン-5-イル) フェニル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン (128) を、示された試薬を使用して、全般の手順 3 に従って合成した。収率 (100%)。LCMS: m/z 385.2 [M+H]⁺; t_R = 1.54 min.

【0545】

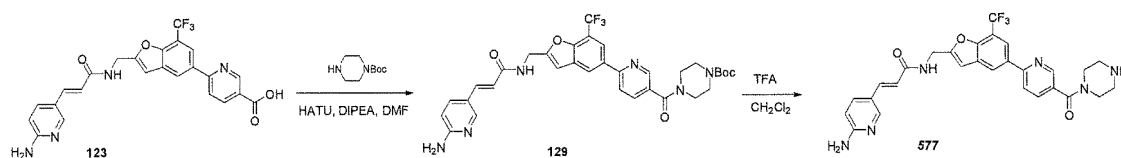
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(576)の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(576)を、示された試薬を使用して、全般的手順1に従って合成した。収率(100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(t, J=6Hz, 1H), 8.08-7.61(m, 6H), 7.48(d, J=8.0Hz, 2H), 7.36(d, J=16Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.49-6.41(m, 4H), 4.61-4.59(m, 2H), 3.78-3.54(m, 4H), 2.34-2.33(m, 4H), 2.20(s, 3H). LCMS: m/z 530.2 [M+H]⁺; t_R=1.54min.

10

【0546】

(S, E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(577)の合成。

【化98】



20

(E)-tert-ブチル4-(6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(129)の合成：(E)-tert-ブチル4-(6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(136)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。(52%収率)。LCMS: m/z 651.2 [M+H]⁺; t_R=1.73min.

30

【0547】

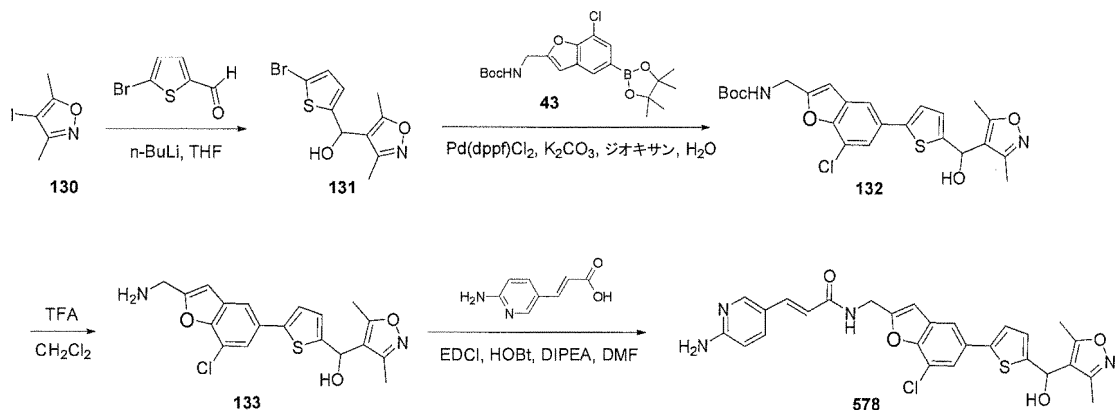
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(577)の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(577)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収率(50%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.74(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10-7.93(m, 4H), 7.50(d, J=16Hz, 1H), 6.95(d, J=13Hz, 1H), 6.66-6.51(m, 1H), 6.47-6.37(m, 1H), 4.73-4.67(m, 2H), 3.79-3.50(m, 4H), 2.94-2.86(m, 4H). LCMS: m/z 551.2 [M+H]⁺; t_R=1.45min.

40

【0548】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(578)の合成。

【化 9 9】



(5-ブロモチオフェン-2-イル) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メタノール (131) の合成: 4-ヨード-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (130) (3.35 g、15 mmol) を 45 mL の THF に溶かした。混合物を脱気し、 -78°C に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ (6.6 mL、16.5 mmol、ヘキサン中 2.5 N) をゆっくりと加えた。 -78°C で 1 時間攪拌した後、5-ブロモチオフェン-2-カルボアルデヒド (3.15 g、16.5 mmol) を加えた。混合物を -78°C でさらに 1 時間攪拌し、次いで放置してゆっくりと 0°C に温めた。10 mL の NH_4Cl 水溶液を加えて反応物をクエンチし、混合物を EtOAc (35 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (10%–20% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、455 mg の (5-ブロモチオフェン-2-イル) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メタノール (131) を黄色の油として与えた (収率: 8%)。LCMS: m/z 290.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.66 \text{ min}$.

【0549】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) (ヒドロキシ) メチル) チオフェン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (132) の合成: (5-ブロモチオフェン-2-イル) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メタノール (131) (160 mg、0.55 mmol) 及び tert-ブチル (7-クロロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (203 mg、0.5 mmol) を、ジオキサン (6 mL) に溶かし、脱気した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40 mg、0.05 mmol)、 K_2CO_3 (138 mg、1 mmol)、及び 0.6 mL の水を加えた。反応混合物を、 100°C で 2 時間加熱した。反応混合物を水中に移し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをクロマトグラフィー (20–30% 酢酸エチル / 石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) (ヒドロキシ) メチル) チオフェン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (132) (160 mg、66% 収率) を帯黄色の固体として与えた。LCMS: m/z 489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.85 \text{ min}$.

【0550】

(5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル) チオフェン-2-イル) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メタノール (133) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) (ヒドロキシ) メチル) チオフェン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (132) (80 mg、0.16 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0°C (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温

10

20

30

40

50

め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の(5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)チオフェン-2-イル)(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メタノール(133)を与え、さらに精製せずに次の工程に使用した。(80mg、収量:100%)。LCMS:m/z 371.1 [M+H]⁺; t_R=1.38min.

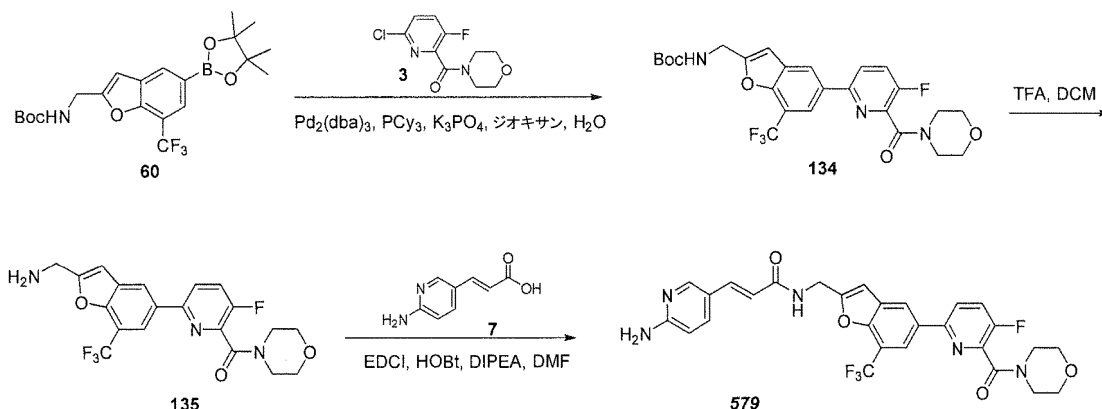
【0551】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(578)の合成: (5-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)チオフェン-2-イル)(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メタノール(133)(80mg、0.16mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(32mg、0.19mmol)を0℃で加えた。EDCI(37mg、0.19mmol)及びHOBt(26mg、0.19mmol)をこの反応混合物に0℃で加えて、それに続いてDIPEA(41mg、0.32mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、18時間攪拌した。粗製の混合物をPrep-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(578)(6mg、7%収率)が得られた。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.07(d, J=2Hz, 1H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.27(d, J=4Hz, 1H), 6.88(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.48(d, J=16Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 4.68(s, 2H), 2.43(s, 3H), 2.21(s, 3H). LCMS:m/z 535.0 [M+H]⁺, t_R=1.64min.

【0552】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(579)の合成。

【化100】



tert-ブチル(5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(134)の合成: (5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(134)を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収量:68%。LCMS:m/z 524.2 [M+H]⁺; t_R=1.78min.

【0553】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル

10

20

30

40

50

)-3-フルオロピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン(135)の合成:(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン(135)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収量:75%。LCMS:m/z 424.0 [M+H]⁺; t_R = 1.22 min.

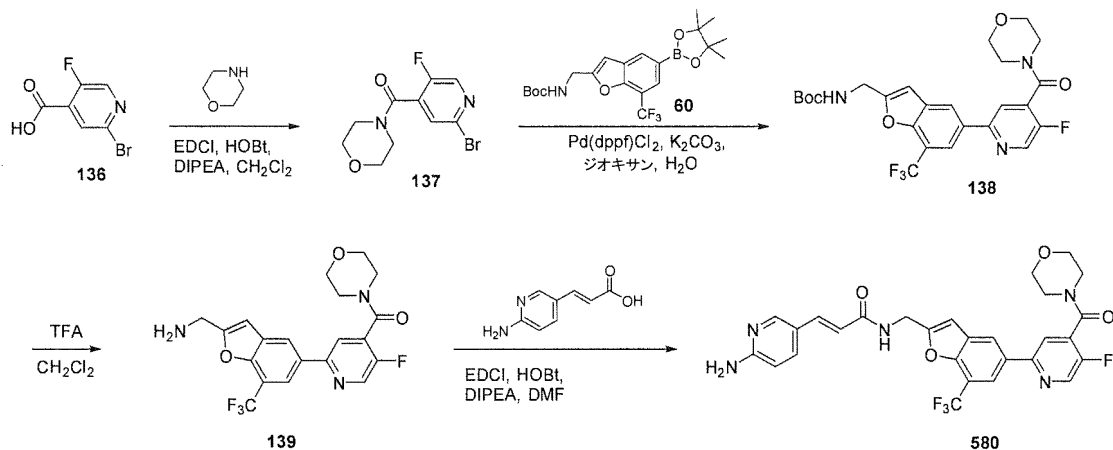
【0554】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(579)の合成:(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(579)を、示された試薬を使用して、全般的手順1に従って合成した。収量:38%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86(t, J=6 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.34-7.98(m, 7H), 7.44(d, J=16 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.94(d, J=9 Hz, 1H), 6.60(d, J=16 Hz, 1H), 4.64(d, J=6 Hz, 2H), 3.75-3.56(m, 8H). LCMS:m/z 570.2 [M+H]⁺, t_R = 1.32 min.

【0555】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(580)の合成。

【化101】



(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン(137)の合成:2-ブロモ-5-フルオロイソニコチン酸(136)(1.0g、4.6mmol)をDCM(20mL)に溶かし、モルホリン(0.4g、4.6mmol)を0℃で加えた。EDCI(1.3g、6.8mmol)及びHOBT水和物(0.9g、6.8mmol)をこの反応混合物に加え、それに続いてDIPEA(1.2g、9.0mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに4時間攪拌した。反応混合物を、水(10mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルコラマタグラフィー(chromatography)(15%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1.2gの(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン(137)が得られた。収率(90%)。LCMS:m/z 289.0 [M+H]⁺, t_R = 1.50 min

【0556】

tert-ブチル(5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマ

ート (138) の合成: (2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン (137) (100 mg、0.34 mmol) と、tert-ブチル (7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (60) (150 mg、0.34 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (25 mg、0.034 mmol) と、K₂CO₃ (94 mg、0.68 mmol) の、5 mL のジオキサンと 1 mL の H₂O 中の混合物を脱気した。反応混合物を、85℃で、窒素雰囲気下で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを prep-TLC (30% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、124 mg の tert-ブチル (5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (138) を白色の固体として与えた。収率 (70%)。LCMS: m/z 524.2 [M+H]⁺, t_R = 1.89 min.

10

【0557】

(2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン (139) の合成: tert-ブチル (5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (138) (90 mg、0.17 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0℃ (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、75 mg の粗製の (2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン (139) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率 (100%)。LCMS: m/z 424.0 [M+H]⁺; t_R = 1.63 min.

20

【0558】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (580) の合成: (2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン (139) (75 mg、0.17 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (31 mg、0.19 mmol) を 0℃ (氷浴) で加えた。EDCI (54 mg、0.28 mmol) 及び HOBt 水和物 (38 mg、0.28 mmol) をこの反応混合物に 0℃で加えて、それに続いて DIPEA (49 mg、0.38 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに 4 時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに Prep-HPLC により精製すると、23 mg の (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (580) が得られた。収率 (20%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.64 (d, J=9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H). LCMS: m/z 570.2 [M+H]⁺, t_R = 1.63 min.

30

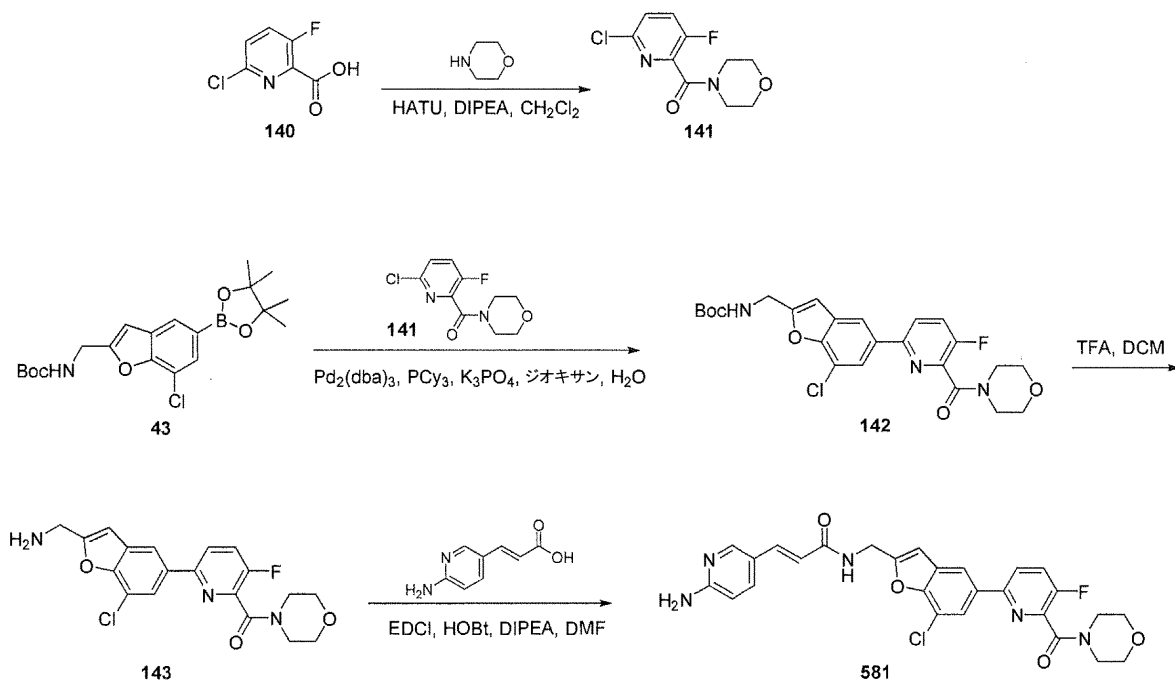
40

【0559】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル) ピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (581) の合成。

50

【化 102】



(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (141) の合成：6-クロロ-3-フルオロピコリン酸 (140) (700mg、4.0mmol) を DCM (20mL) に溶かした。モルホリン (348mg、4.0mmol)、HATU (1.5g、4.0mmol)、及び DIPEA (774mg、6.0mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を、水 (20mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、694mg の (6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (141) を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率 (60%)。LCMS: m/z 245.1 [M+H]⁺; t_R = 1.56min.

【0560】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (142) の合成：tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43) (322mg、0.79mmol) と、(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (141) (193mg、0.79mmol) と、Pd₂(dba)₃ (56mg、0.08mmol) と、PCy₃ (45mg、0.16mmol) と、K₃PO₄ (335mg、1.58mmol) の、8mL のジオキサソランと 2mL の H₂O 中の混合物を脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (25% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、160mg の tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (142) を油として与えた。収率 (70%)。LCMS: m/z 490.2 [M+H]⁺, t_R = 1.85min.

【0561】

(6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (143) の合成：tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (142) (160mg、0.33m

10

20

30

40

50

mol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした。TFA (0.5 mL) を 0°C (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の (6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (143) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収量 (130 mg, 100%)。LCMS: m/z 390.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.29 \text{ min}$.

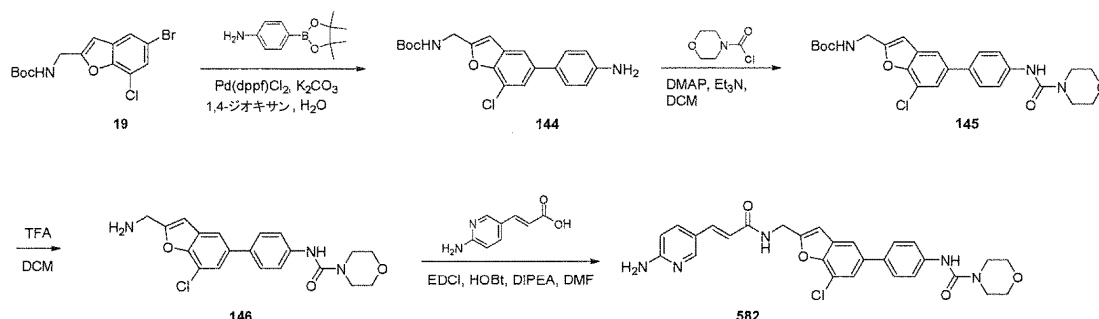
【0562】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (581) の合成: (6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノン (143) (370 mg, 0.95 mmol) を DMF (8 mL) に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (7; 156 mg, 0.95 mmol) を 0°C (氷浴) で加えた。EDCI (274 mg, 1.42 mmol) 及び HOBt 水和物 (192 mg, 1.42 mmol) をこの反応混合物に加え、それに続いて DIPEA (245 mg, 1.9 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを Pre-HPLC により精製すると、33 mg の (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (581) を白色の固体として与えた。収率 (83%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8.31-7.94 (m, 8H), 7.43 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H). LCMS: m/z 536.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1.21 \text{ min}$.

【0563】

(E)-N-(4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド (582) の合成。

【化103】



tert-ブチル (5-(4-アミノフェニル)-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (144) の合成: tert-ブチル (5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (19) (360 mg, 1 mmol) と、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)ベンゼンアミン (219 mg, 1 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.1 mmol) と、K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) の、10 mL のジオキサンと 1 mL の H₂O 中の混合物を脱気した。反応混合物を、 100°C で、窒素雰囲気下で 1 時間加熱

した。室温に冷却した後、混合物を氷水（10 mL）に注ぎ、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（25% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、300 mgのtert-ブチル（5-（4-アミノフェニル）-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（144）を黄色の固体として与えた。収量：（81%）。LCMS：m/z 373.1 [M+H]⁺, t_R = 1.66 min.

【0564】

tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボキサミド）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（145）の合成：tert-ブチル（5-（4-アミノフェニル）-7-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（144）（300 mg、0.8 mmol）の混合物を15 mLのCH₂Cl₂に溶かした。モルホリン-4-カルボニルクロリド（120 mg、0.8 mmol）、DMA P（98 mg、0.8 mmol）、及びEt₃N（162 mg、1.6 mmol）を室温で加えた。反応混合物を48時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を、H₂O（15 mL）、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（50% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、280 mgのtert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボキサミド）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（145）を黄色の固体として与えた。収量：（72%）。LCMS：m/z 486.2 [M+H]⁺, t_R = 2.30 min.

【0565】

N-（4-（2-（アミノメチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキサミド（146）の合成：tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（モルホリン-4-カルボキサミド）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（145）（280 mg、0.58 mmol）をCH₂Cl₂（10 mL）に溶かした。TFA（1 mL）を0℃（氷浴）で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、230 mgの粗製のN-（4-（2-（アミノメチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキサミド（146）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収量：（100%）。LCMS：m/z 386.1 [M+H]⁺; t_R = 1.22 min.

【0566】

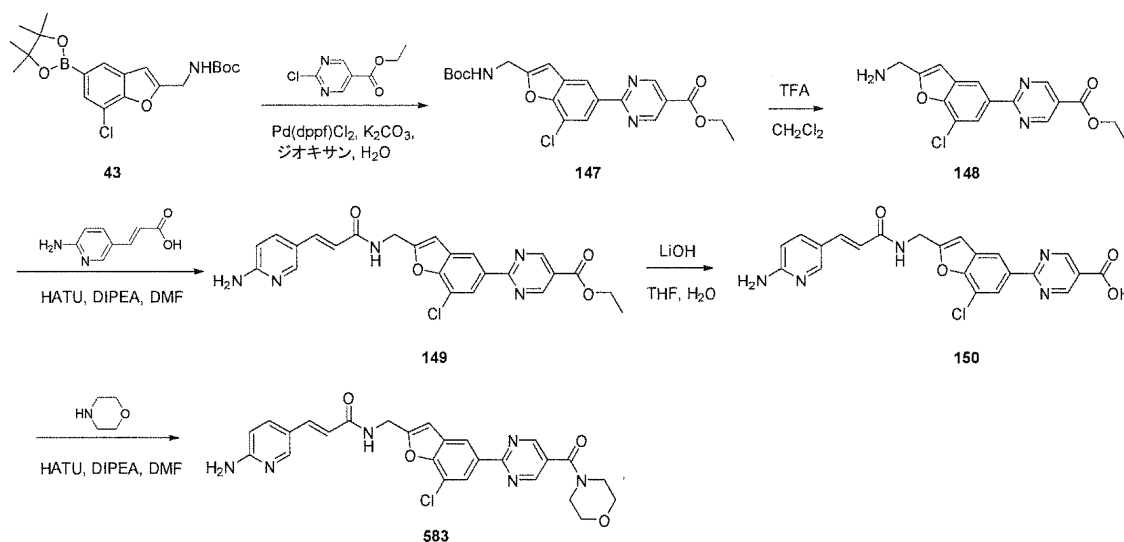
(E)-N-（4-（2-（（3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリルアミド）メチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキサミド（582）の合成：N-（4-（2-（アミノメチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキサミド（146）（220 mg、0.57 mmol）をDMF（8 mL）に溶かし、(E)-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（94 mg、0.57 mmol）を0℃（氷浴）で加えた。EDCI（163 mg、0.85 mmol）及びHOBt水和物（115 mg、0.85 mmol）をこの反応混合物に加え、それに続いてDIPEA（147 mg、1.14 mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。混合物を水（20 mL）に注ぎ、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをprep-HPLCにより精製すると、53 mgの(E)-N-（4-（2-（（3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリルアミド）メチル）-7-クロロベンゾフラン-5-イル）フェニル）モルホリン-4-カルボキサミド（582）を白色固体として与えた。収量：（17%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.85（t, J = 6 Hz, 1H）, 8.67（s, 1H）, 8.35-8.06（m, 4H）, 7.81（s, 1H）, 7.67-7.56（m, 5H）, 7.44（d, J = 16 Hz, 1H）, 6.

9.9 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3.67–3.58 (m, 4H), 3.48–3.41 (m, 4H). LCMS: m/z 532.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.23$ min.

【0567】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (583) の合成。

【化104】



エチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (147) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43) (1.2 g、2.9 mmol)、エチル 2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (460 mg、2.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (190 mg、0.25 mmol)、及び K₂CO₃ (680 mg、4.9 mmol) を、ジオキサン (10 mL) と H₂O (1 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、90 °C で、窒素雰囲気下で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、370 mg のエチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (147) を白色の固体として与えた。収率 (35%)。LCMS: m/z 432.1 $[M+H]^+$, $t_R = 2.02$ min.

【0568】

エチル 2-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (148) の合成: エチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (147) (370 mg、0.86 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした。TFA (0.5 mL) を 0 °C (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製のエチル 2-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート (148) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収量 (290 mg、100%)。LCMS: m/z 332.0 $[M+H]^+$; $t_R = 1.98$ min.

【0569】

(E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート(149)の合成: エチル 2-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート(148)(150mg、0.34mmol)をDMF(5mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(55mg、0.34mmol)を0℃(氷浴)で加えた。HATU(155mg、0.41mmol)を加え、それに続いてDIPEA(87mg、0.68mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を氷-水(10mL)に注ぎ、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(50%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、120mgの(E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート(149)が得られた。収率(75%)。LCMS: m/z 478.2 [M+H]⁺, t_R = 1.92min.

10

【0570】

(E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(150)の合成: (E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート(149)(120mg、0.25mmol)をTHF(4mL)に溶かした。LiOH(32mg、0.75mmol)及び水(1mL)を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃(氷浴)に冷却し、2NのHCl水溶液を加え、pH=6に調整した。混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、100mgの(E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(150)が得られた。収率(89%)。LCMS: m/z 450.1 [M+H]⁺, t_R = 1.28min.

20

【0571】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(583)の合成: (E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(150)(50mg、0.11mmol)をDMF(3mL)に溶かした。モルホリン(10mg、0.11mmol)、HATU(84mg、0.22mmol)、及びDIPEA(28mg、0.22mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。15mLのEtOAc及び10mLのH₂Oを加えた。有機相を分離し、水相をEtOAc(15mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、Prep-HPLCにより精製すると、15mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(583)が得られた。収率(26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02-8.97(m, 2H), 8.65(t, J=4Hz, 2H), 8.39(d, J=2Hz, 1H), 8.08(d, J=2Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 1H), 7.36(d, J=16Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.50-6.39(m, 4H), 4.61(d, J=6Hz, 2H), 3.73-3.43(m, 8H). LCMS: m/z 519.2 [M+H]⁺, t_R = 1.62min.

30

40

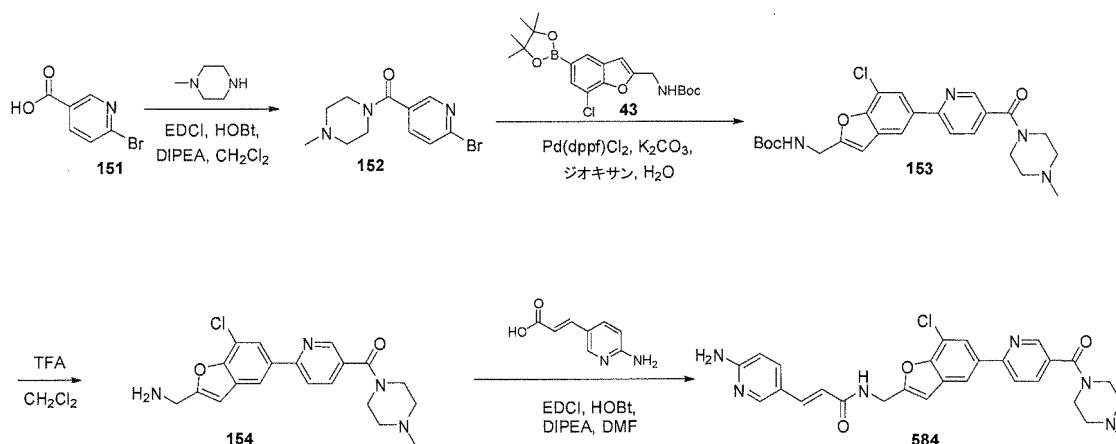
【0572】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4

50

ーメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(584)の合成。

【化105】



(6-ブロモピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(152)の合成：6-ブロモニコチン酸(151)(500mg、2.5mmol)をCH₂Cl₂(15mL)に溶かし、1-メチルピペラジン(274mg、2.7mmol)を0℃で加えた。EDCI(573mg、3mmol)及びHOBT(402mg、3mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(642mg、5mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)に移し、CH₂Cl₂(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、(6-ブロモピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(152)が得られた。収量(400mg、52%)。LCMS：m/z 285.1[M+H]⁺；t_R=1.35min.

【0573】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(153)の合成：tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(153)を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収率(47%)。LCMS：m/z 485.2[M+H]⁺；t_R=1.26min.

【0574】

(6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(154)の合成：(6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(154)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収率(100%)。LCMS：m/z 385.1[M+H]⁺；t_R=1.45min.

【0575】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(584)の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(584)を、示された試薬を使用して、全般的手順1に従って合成した。収率(52%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 8.72-8.64(m, 2H), 8.35(s

10

20

30

40

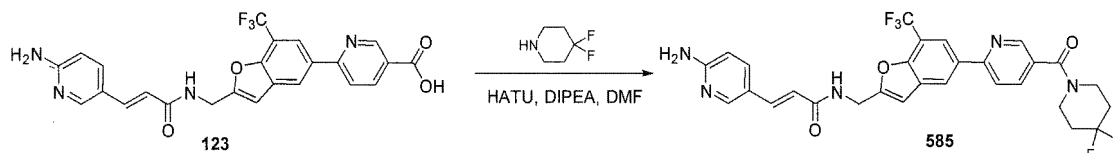
50

, 1H), 8.19–8.07 (m, 3H), 7.97–7.90 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51–6.39 (m, 4H), 4.60 (d, J=6 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.41–2.29 (m, 4H), 2.20 (s, 3H). LCMS: m/z 531.2 [M+H]⁺, t_R=1.05 min

【0576】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (585) の合成。

【化106】

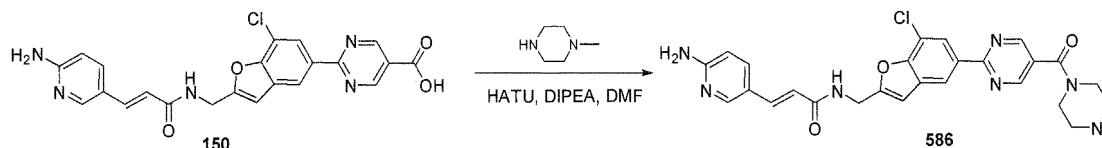


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (585) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率 (28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10–8.00 (m, 3H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.50 (d, J=16 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (d, J=9 Hz, 1H), 6.49 (d, J=16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91–3.65 (m, 4H), 2.17–2.03 (m, 4H). LCMS: m/z 586.2 [M+H]⁺; t_R=1.81 min.

【0577】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (586) の合成。

【化107】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (586) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率: 17%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52–6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J=5 Hz, 2H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.49–3.42 (m, 2H), 2.42–2.29 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). LCMS: m/z 532.3 [M+H]⁺, t_R=1.61 min.

【0578】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (587) の合成。

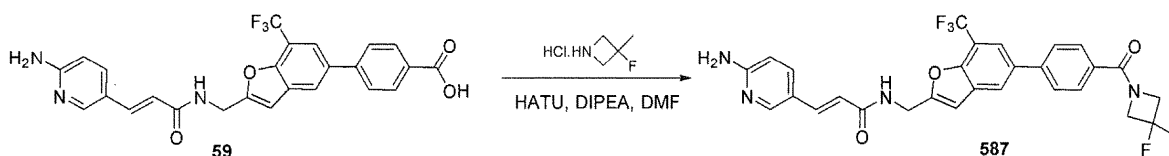
10

20

30

40

【化 1 0 8】

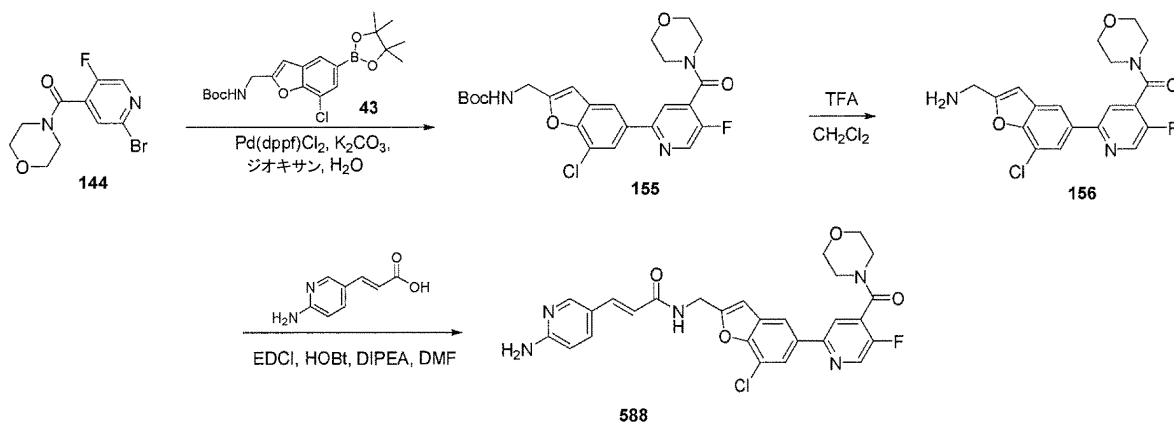


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (587) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (18%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91–7.75 (m, 5H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.36 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51–6.39 (m, 4H), 4.62 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 4.57–4.07 (m, 4H), 1.61 (d, $J=22\text{ Hz}$, 3H). LCMS: m/z 553.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1.39\text{ min}$.

【 0 5 7 9 】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (588) の合成。

【化 1 0 9】



tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(155)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(155)を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収量: 44%。LCMS: m/z 490.2 [M+H]⁺, t_R = 1.85 min.

【 0 5 8 0 】

(2-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン(156)の合成。(2-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン(156)を、示された試薬を使用して、全般的手順(P o r c e d u r e)3に従って合成した。収量:100%。LCMS:m/z 390. 1 [M+H]⁺; t_R=1. 30 min.

【 0 5 8 1 】

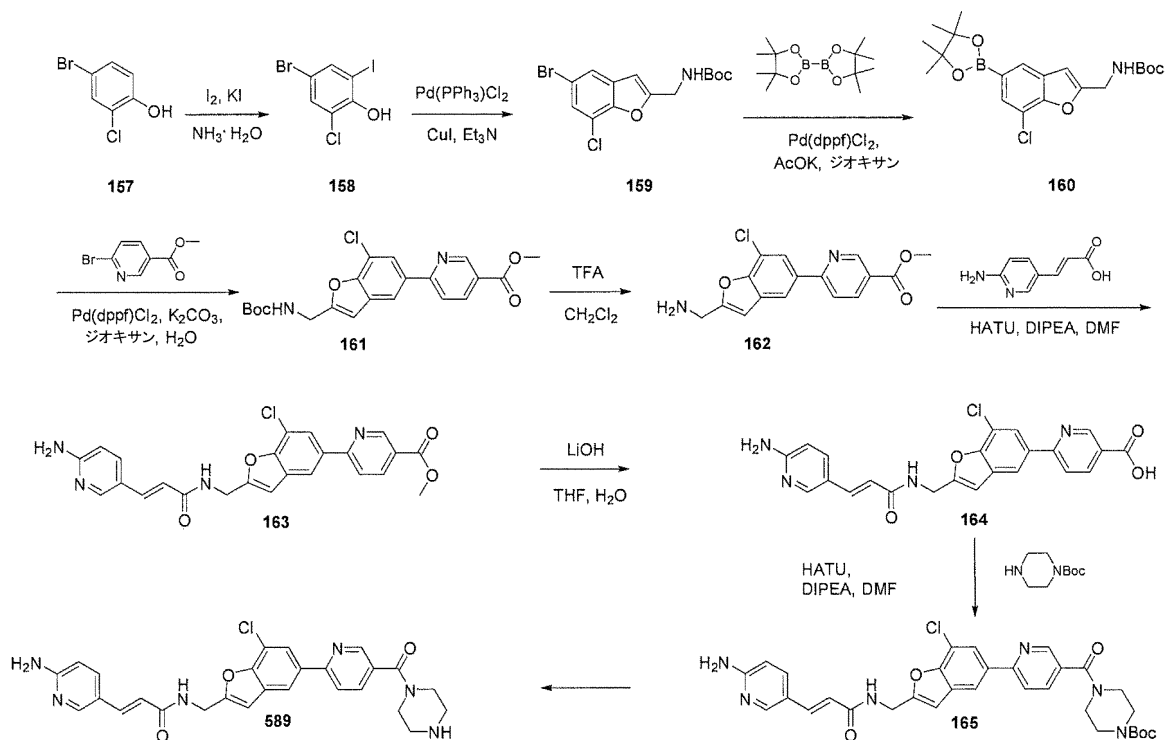
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-

イル) メチル) アクリルアミド (588) の合成: (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (588) を、示された試薬を使用して、全般的手順 1 に従って合成した。収量: 23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 - 8.06 (m, 7H), 7.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.61 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.78 - 3.48 (m, 8H). LCMS: m/z 536.1 [M+H]⁺, t_R = 1.28 min.

【0582】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (589) の合成。

【化110】



4 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヨードフェノール (158) の合成: 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヨードフェノール (158) を、示された試薬、中間体 (18) の類似の手順を利用して合成した。収率 (63%)。

【0583】

tert - ブチル (5 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (159) の合成: tert - ブチル (5 - ブロモ - 7 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (159) を、中間体 (19) の類似の手順を利用して合成した。収率 (75%)。LCMS: m/z 306.0 [M - 55]⁺; t_R = 2.07 min.

【0584】

tert - ブチル (7 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (160) の合成: tert - ブチル (7 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (160) を、示された試薬、中間体 (20) の類似の手順を利用して合成した。収率 (92

10

20

30

40

50

%)。LCMS: m/z 352.1 $[M-55]^+$; $t_R = 2.15 \text{ min.}$

【0585】

メチル6-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(161)の合成: メチル6-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(161)を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収率(96%)。LCMS: m/z 417.1 $[M+H]^+$; $t_R = 2.16 \text{ min.}$

【0586】

メチル6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(162)の合成: メチル6-(2-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(162)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収率(100%)。LCMS: m/z 317.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.83 \text{ min.}$

【0587】

(E)-メチル6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(163)の合成: (E)-メチル6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチナート(163)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(89%)。LCMS: m/z 463.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.81 \text{ min.}$

【0588】

(E)-6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチン酸(164)の合成: (E)-6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチン酸(164)を、示された試薬を使用して、中間体(55)の類似の手順に従って合成した。収率(78%)。LCMS: m/z 449.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.25 \text{ min.}$

【0589】

(E)-tert-ブチル4-(6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(165)の合成: (E)-tert-ブチル4-(6-(2-(3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ニコチノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(165)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(37%)。LCMS: m/z 617.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.70 \text{ min.}$

【0590】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(589)の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(589)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収率(61%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68-8.62 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 4H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 4H), 4.60 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 6H)。LCMS: m/z 517.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.50 \text{ min.}$

【0591】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1

10

20

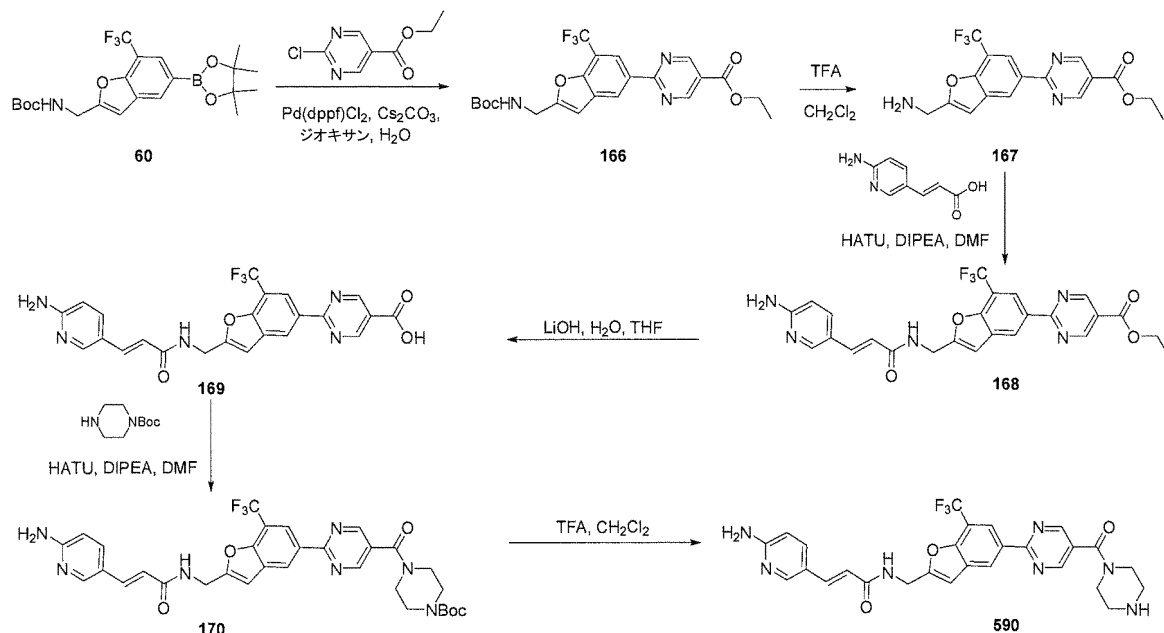
30

40

50

ーカルボニル) ピリミジン-2-イル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (590) の合成。

【化111】



エチル 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (166) の合成: tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (60) (3.0 g、6.8 mmol)、エチル 2-クロロピリミジン-5-カルボキシラート (1.5 g、38.2 mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (450 mg、0.6 mmol)、及び Cs_2CO_3 (4.4 g、13.6 mmol) を、ジオキサン (50 mL) と H_2O (5 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc /石油エーテル) により精製すると、2.8 g のエチル 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (166) を黄色の固体として与えた。収率 (81%)。LCMS: m/z 466.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, t_R = 1.97 min.

【0592】

エチル 2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (167) の合成: エチル 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (166) (0.75 g、1.6 mmol) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶かした。TFA (5 mL) を 0℃ (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製のエチル 2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシラート (167) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した、収率 (0.6 g、100%)。LCMS: m/z 366.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; t_R = 1.31 min.

【0593】

10

20

30

40

50

(E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボキシラート (168) の合成: エチル 2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボキシラート (167) (0.6 g, 1.6 mmol) を DMF (15 mL) に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (0.3 g, 1.8 mmol) を 0℃ (氷浴) で加えた。HATU (0.71 g, 1.8 mmol) を加え、それに続いて DIPEA (0.4 g, 3.1 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、700 mg の (E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボキシラート (168) が得られた。収率 (88%)。LCMS: m/z 512.2 [M+H]⁺, t_R=1.36 min.

【0594】

(E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボン酸 (169) の合成: (E)-エチル 2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボキシラート (168) (630 mg, 1.2 mmol) を THF (10 mL) に溶かした。LiOH (150 mg, 3 mmol) 及び水 (2.5 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ (氷浴) に冷却し、2 N の HCl 溶液を加え、pH=6 に調整した。混合物を EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、550 mg の (E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボン酸 (169) が得られた。収率 (92%)。LCMS: m/z 484.1 [M+H]⁺, t_R=1.22 min.

【0595】

(E)-tert-ブチル 4-(2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシラート (170) の合成: (E)-2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボン酸 (169) (20 mg, 0.04 mmol) を DMF (3 mL) に溶かした。tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート (8 mg, 0.04 mmol)、HATU (30 mg, 0.08 mmol)、及び DIPEA (10 mg, 0.08 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに Prep-HPLC により精製すると、20 mg の (E)-tert-ブチル 4-(2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシラート (170) が得られた。収率 (60%)。LCMS: m/z 652.7 [M+H]⁺, t_R=1.89 min.

【0596】

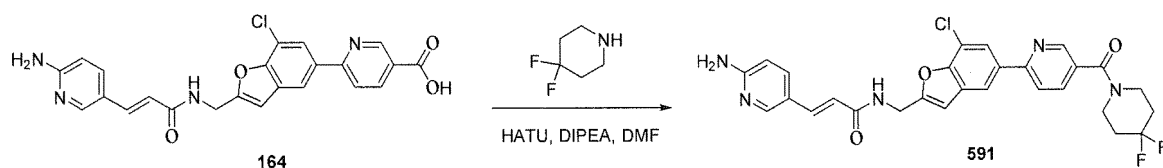
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル) ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (590) の合成: (E)-tert-ブチル 4-(2-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリルアミド) メチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-カルボニル) ピペラ

ジン-1-カルボキシラート (170) (20 mg、0.03 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0°C (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを Prep-HPLC により精製すると、18 mg の (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (590) を白色の固体として与えた。(90%収率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07–8.97 (m, 4H), 8.65–8.67 (m, 3H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50–6.39 (m, 3H), 4.67–4.59 (m, 2H), 3.16–3.09 (m, 4H), 1.35–1.13 (m, 4H). LCMS: m/z 552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.48 \text{ min}$.

【0597】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (591) の合成。

【化112】

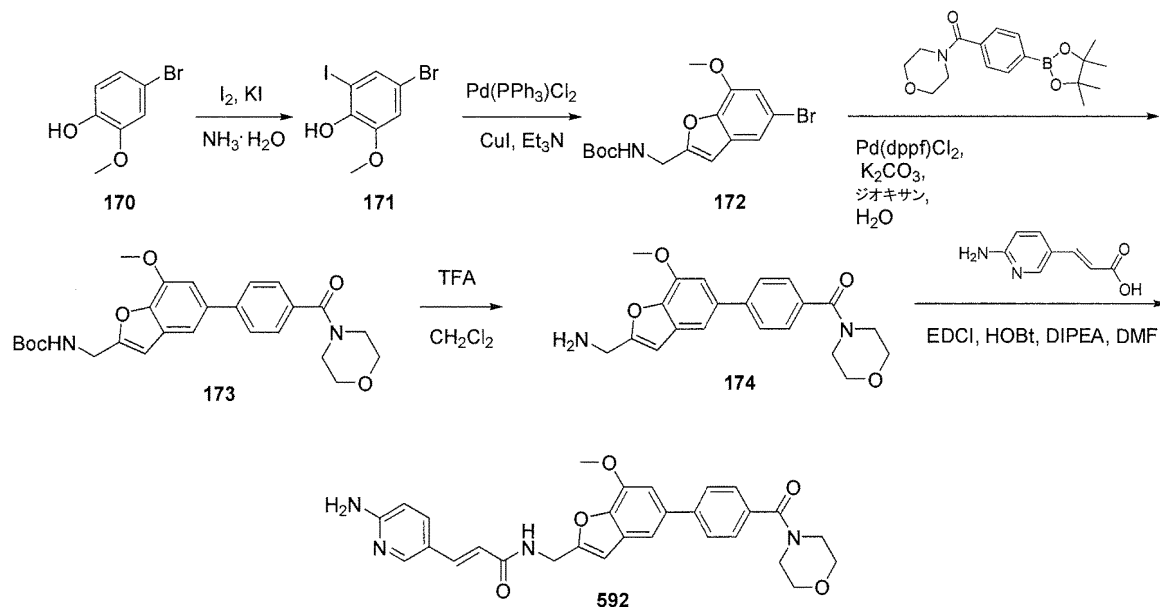


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (591) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率 (16%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.66–8.63 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.17–8.03 (m, 3H), 8.01–7.98 (m, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49–6.41 (m, 4H), 4.61 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 3.75–3.49 (m, 4H), 2.08–2.07 (m, 4H). LCMS: m/z 552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.65 \text{ min}$.

【0598】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (592) の合成。

【化 1 1 3】



10

4-ブロモ-2-ヨード-6-メトキシフェノール (171) の合成：4-ブロモ-2-
 メトキシフェノール (1 ; 14.5 g, 71.8 mmol) を 500 mL の NH_4OH
 に溶かした。KI (36.0 g, 220 mmol) と I_2 (18.2 g, 71.8 mmol)
 の 120 mL の H_2O 中の溶液をこの混合物に加え、反応混合物を 30℃で 4 時間攪
 拌した。HCl を、pH = 7 まで反応混合物に加えた。混合物を EtOAc (200 mL
 × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、
 減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% Et
 OAc / 石油エーテル) により精製すると、12.0 g の 4-ブロモ-2-ヨード-6-
 メトキシフェノール (171) を黄色の固体として与えた (収率：52%)。LCMS：
 $t_R = 1.83 \text{ min}$.

20

【0599】

tert-ブチル (5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メチルカルバ
 マート (172) の合成：4-ブロモ-2-ヨード-6-メトキシフェノール (171)
 (12.0 g, 36.6 mmol) と、tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマ
 ト (6.84 g, 44.1 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.56 g, 3.
 66 mmol) と、CuI (695 mg, 3.66 mmol) の 100 mL の、 Et_3N
 中の混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を
 氷水に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗
 浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカ
 ゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、6.7
 g の tert-ブチル (5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メチルカル
 バマート (172) を白色の固体として与えた (収率：51%)。LCMS： m/z 38
 0.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, $t_R = 1.92 \text{ min}$.

30

40

【0600】

tert-ブチル (7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニ
 ル)ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (173) の合成：tert-ブチル
 (5-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (172) (
 200 mg, 0.56 mmol) と、モルホリン (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)フェニル)メタノン (213 mg, 0.6
 7 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (44 mg, 0.06 mmol) と、 K_2CO_3
 (155 g, 1.1 mmol) の、6 mL のジオキサンと 0.6 mL の H_2O 中の混合

50

物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。混合物をEtOAc (15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (25%–50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、140mgのtert-ブチル (7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (173)を黄色の固体として与えた。収率 (95%)。LCMS : m/z 467.1 [M+H]⁺, t_R = 1.68 min.

【0601】

(4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン (174)の合成: tert-ブチル (7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (173) (140mg, 0.3mmol)をCH₂Cl₂ (5mL)に溶かした。TFA (1mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、減圧下で濃縮すると、粗製の(4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン (174)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率 (100%)。LCMS : m/z 367.2 [M+H]⁺; t_R = 1.17 min.

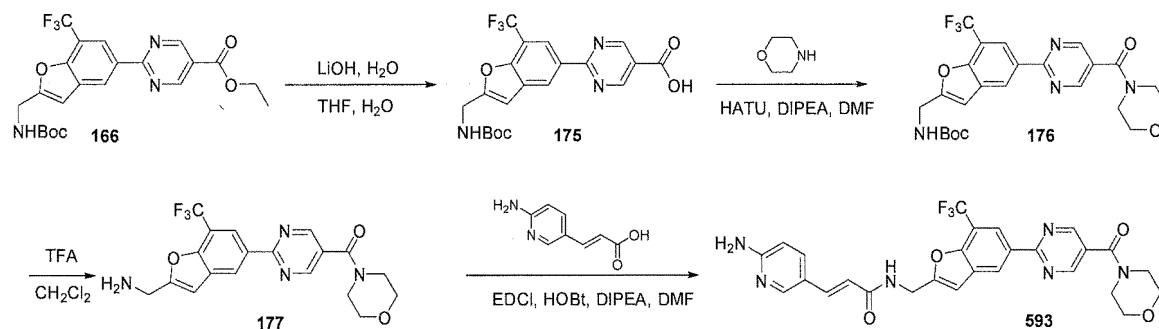
【0602】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (592)の合成: (4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン (174) (110mg, 0.3mmol)をDMF (3mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (74mg, 0.45mmol)を0℃で加えた。EDCI (86mg, 0.45mmol)及びHOBt (61mg, 0.45mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA (77mg, 0.6mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、18時間撹拌した。粗製の混合物をPrep-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (592)が得られた (5mg, 収率: 3%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, J = 9Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8Hz, 2H), 7.55–7.42 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, J = 16Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82–3.53 (m, 8H). LCMS : m/z 513.2 [M+H]⁺, t_R = 1.18 min.

【0603】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (593)の合成。

【化 1 1 4】



10

2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-carboxylic acid (175) の合成：エチル 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-carboxylate (166) (300 mg、0.82 mmol) を THF (6 mL) に溶かし、LiOH (103 mg、2.46 mmol) 及び水 (1.5 mL) をこの混合物に加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。1 N の HCl 溶液を加えて、pH = 3 に調整した。250 mg の 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-carboxylic acid (175) を濾過により回収した (90 % 収率)。LCMS: m/z 438.1 [M+H]⁺; t_R = 1.3 min.

20

【0604】

tert-butyl (5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (176) の合成：2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-carboxylic acid (175) (200 mg、0.46 mmol) を DMF (3 mL) に溶かした。Morpholine (40 mg、0.46 mmol)、HATU (348 mg、0.92 mmol)、及び DIPEA (119 mg、0.92 mmol) を室温に加えた。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。15 mL の EtOAc 及び 10 mL の H₂O を加えた。有機相を分離し、水相を EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (50 % EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、70 mg の tert-butyl (5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (176) が得られた。収率 (30 %)。LCMS: m/z 507.1 [M+H]⁺, t_R = 1.84 min.

30

【0605】

(2-((2-(aminomethyl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-yl)morpholino)methanon (177) の合成：tert-butyl (5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (176) (70 mg、0.14 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0 °C で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の (2-((2-(aminomethyl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)pyrimidin-5-yl)morpholino)methanon (177) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (80 mg)。収率 (100 %)。LCMS: m/z 407.1 [M+H]⁺, t_R = 1.55 min.

40

【0606】

(E)-3-(6-aminopyrimidin-3-yl)-N-((5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methyl)carbamate (593) の合成：tert-butyl (5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methylcarbamate (176) (70 mg、0.14 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0 °C で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の (E)-3-(6-aminopyrimidin-3-yl)-N-((5-(5-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-7-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methyl)carbamate (593) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (80 mg)。収率 (100 %)。LCMS: m/z 593.2 [M+H]⁺, t_R = 1.84 min.

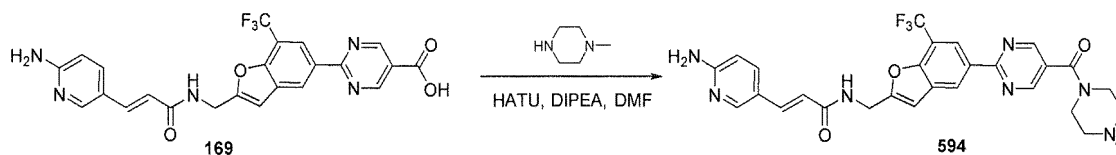
50

4-カルボニル) ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (593) の合成: (2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリミジン-5-イル) (モルホリノ) メタノン (177) (20 mg、0.05 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (9 mg、0.05 mmol) を 0℃ で加えた。EDCI (14 mg、0.075 mmol) 及び HOBt (10 mg、0.075 mmol) をこの反応混合物に 0℃ で加え、それに続いて DIPEA (13 mg、0.10 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに 18 時間攪拌した。反応混合物を後処理せずに Prep-HPLC により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(モルホリン-4-カルボニル) ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (593) が得られた (10 mg、収率: 36%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.88-8.84 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72-3.46 (m, 8H). LCMS: m/z 553.2 [M+H]⁺, t_R=1.57 min.

【0607】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (594) の合成。

【化115】

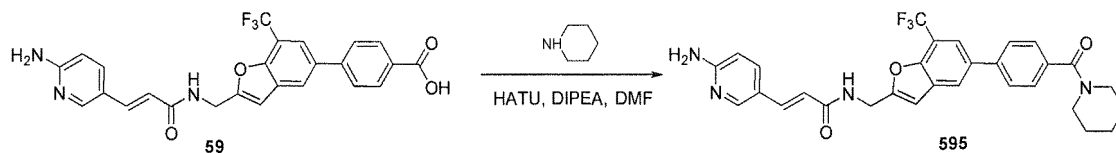


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル) ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (594) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (50%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75-3.46 (m, 4H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LCMS: m/z 566.2 [M+H]⁺, t_R=1.55 min.

【0608】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (595) の合成。

【化116】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペリジン-

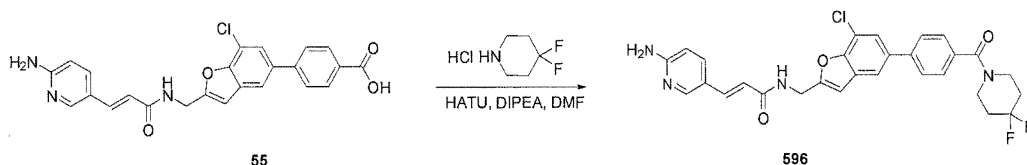
1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(595)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(79%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86(t, J=6Hz, 1H), 8.30-7.77(m, 8H), 7.55-7.39(m, 3H), 7.01-6.90(m, 2H), 6.60(d, J=15.8Hz, 1H), 4.64(d, J=6Hz, 2H), 3.65-3.54(m, 4H), 1.69-1.45(m, 6H)。LCMS: m/z 549.3 [M+H]⁺; t_R=1.33m

【0609】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(596)の合成。

10

【化117】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(596)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(37mg、43%収率)白色の固体として。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(t, J=6Hz, 1H), 8.34-8.07(m, 4H), 7.92(d, J=2Hz, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.74(d, J=2Hz, 1H), 7.56(d, J=8Hz, 2H), 7.45(d, J=16Hz, 1H), 6.99(d, J=9Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.62(d, J=16Hz, 1H), 4.63(d, J=6Hz, 2H), 3.82-3.66(m, 4H), 2.14-1.97(m, 4H)。LCMS: m/z 551.2 [M+H]⁺; t_R=1.31min。

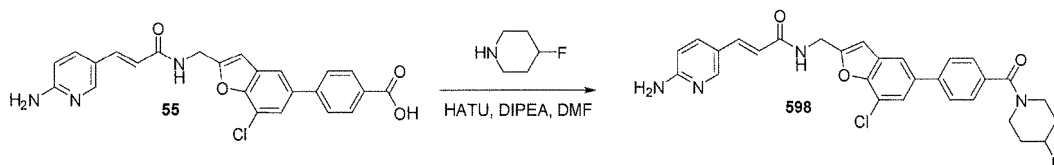
20

【0610】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(598)の合成。

30

【化118】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(598)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(32%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(t, J=6Hz, 1H), 8.36-8.06(m, 4H), 7.94-7.70(m, 4H), 7.56-7.40(m, 3H), 7.03-6.89(m, 2H), 6.62(d, J=16Hz, 1H), 5.04-4.83(m, 1H), 4.64(t, J=9Hz, 2H), 3.75-3.64(m, 4H), 2.02-1.64(m, 4H)。LCMS: m/z 533.2 [M+H]⁺; t_R=1.28min。

40

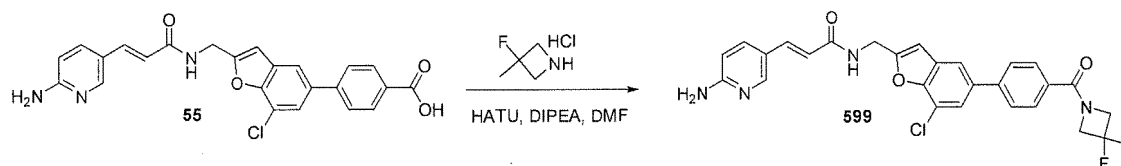
【0611】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3

50

ーフルオロー3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(599)の合成。

【化119】

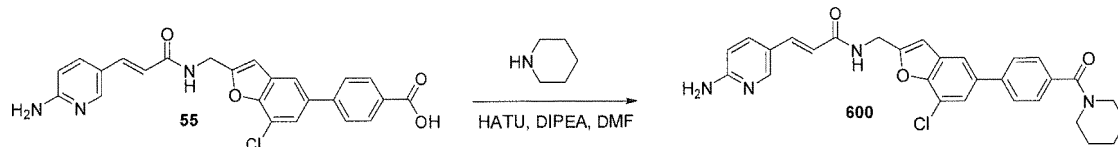


(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(599)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(10%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(t, J=6Hz, 1H), 8.10-8.08(m, 1H), 7.96-7.92(m, 1H), 7.84-7.73(m, 6H), 7.66-7.59(m, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.49-6.40(m, 3H), 4.60(d, J=6Hz, 2H), 4.54-4.40(m, 2H), 4.20-4.11(m, 2H), 1.61(d, J=22Hz, 3H). LCMS:m/z 519.3 [M+H]⁺, t_R=1.65min.

【0612】

(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(600)の合成。

【化120】

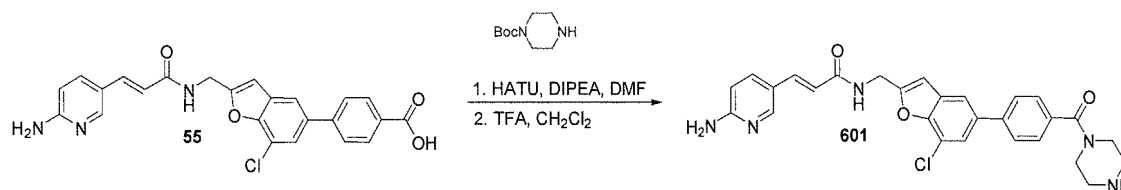


(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(600)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84(t, J=6Hz, 1H), 8.24-7.97(m, 4H), 7.91(d, J=2Hz, 1H), 7.81-7.70(m, 3H), 7.50-7.39(m, 3H), 6.97-6.89(m, 2H), 6.60(d, J=16Hz, 1H), 4.62(d, J=6Hz, 2H), 3.64-3.55(m, 4H), 1.68-1.42(m, 6H). LCMS:m/z 515.2 [M+H]⁺; t_R=1.31min.

【0613】

(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(601)の合成。

【化121】



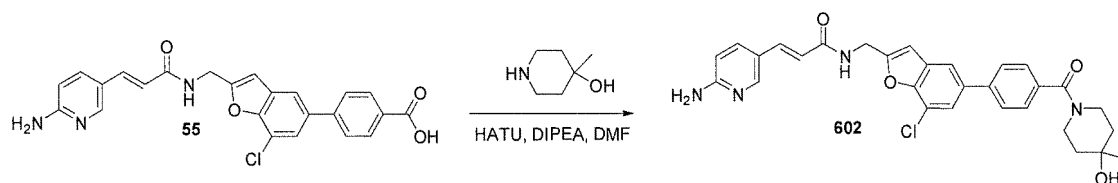
(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(601)の合成。

1-カルボニル) フェニル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (601) を、示された試薬を使用して、全般的手順4及び3に従って合成した。収率 (90%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96-7.91 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76-3.34 (m, 4H), 2.92-2.71 (m, 4H). LCMS: m/z 516.3 [M+H]⁺, t_R = 1.17 min.

【0614】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (602) の合成。

【化122】

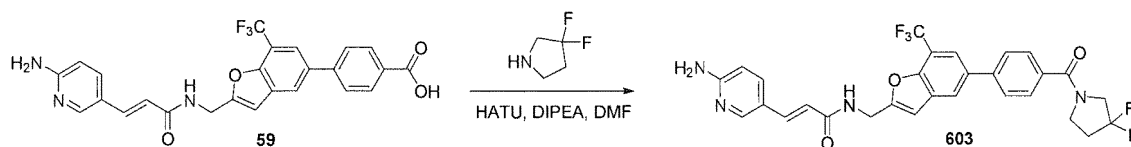


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル) フェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (602) を、全般的手順4に従って合成した。収率 (47%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13-8.04 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, J=2 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.93 (d, J=9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, J=16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 3H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: m/z 545.2 [M+H]⁺; t_R = 1.21 min.

【0615】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル) フェニル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (603) の合成。

【化123】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル) フェニル) -7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (603) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (49%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13-7.90 (m, 3H), 7.74-7.52 (m, 5H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.94-3.65 (m, 4H), 2.47-2.28 (m, 2H). LCMS: m/z 571.2 [M+H]⁺; t_R = 1.32 min.

【0616】

10

20

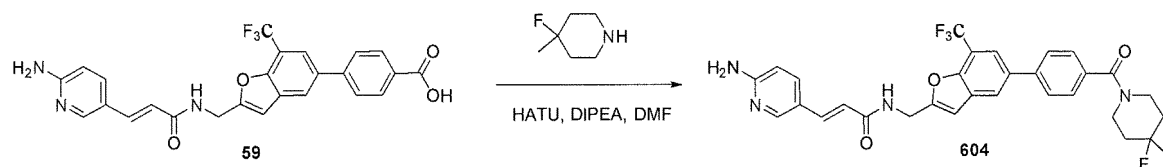
30

40

50

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4 - フルオロ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (604) の合成。

【化124】



10

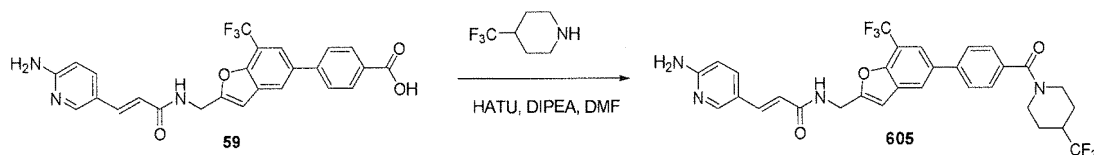
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4 - フルオロ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (604) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率(4%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 - 7.91 (m, 3H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.41 - 3.27 (m, 4H), 2.09 - 1.50 (m, 4H), 1.36 - 1.15 (m, 3H). LCMS: m/z 581.2 [M+H]⁺; t_R = 1.07 min.

【0617】

20

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (605) の合成。

【化125】



30

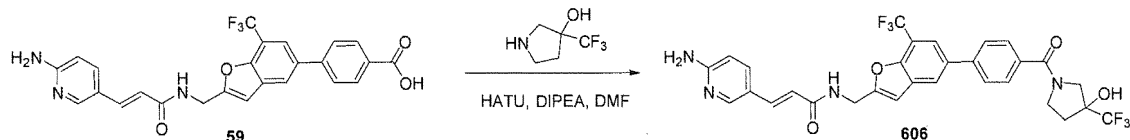
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (605) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率(46%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 2H). LCMS: m/z 617.3 [M+H]⁺; t_R = 1.94 min.

40

【0618】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (606) の合成。

【化 1 2 6】

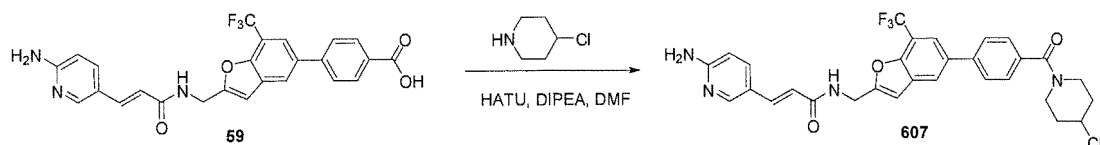


(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(606)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(42%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.14-7.90(m, 3H), 7.76-7.53(m, 5H), 7.38(d, J=16Hz, 1H), 6.95(d, J=9Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.55(d, J=16Hz, 1H), 4.62(s, 2H), 3.87-3.41(m, 4H), 2.34-1.92(m, 2H). LCMS: m/z 619.2 [M+H]⁺; t_R=1.30min.

【0619】

(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(607)の合成。

【化 1 2 7】

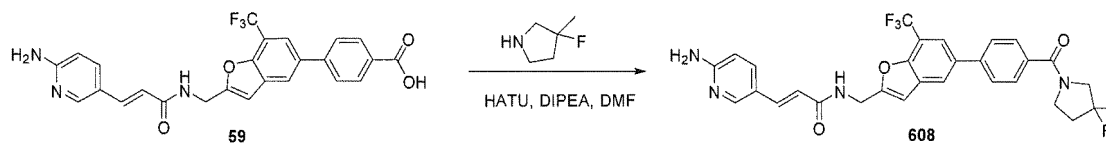


(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(607)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(52%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.10-7.94(m, 3H), 7.70-7.36(m, 6H), 6.95-6.53(m, 3H), 4.62(s, 2H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.97-3.20(m, 4H), 2.10-1.70(m, 4H). LCMS: m/z 583.2 [M+H]⁺; t_R=1.46min.

【0620】

(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(608)の合成。

【化 1 2 8】



(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(608)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(8%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.03-7.93(m, 2H), 7.74-7.50(m, 6H), 7.3

10

20

30

40

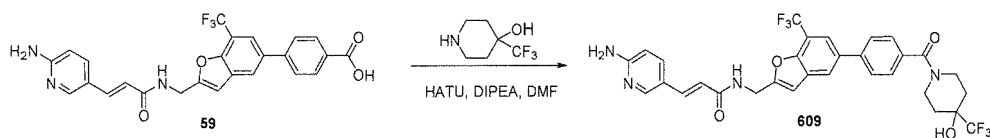
50

8 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.82–3.48 (m, 4H), 2.21–1.95 (m, 2H), 1.56–1.35 (m, 3H). LCMS: m/z 567.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.83 \text{ min}$.

【0621】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(4–ヒドロキシ–4–(トリフルオロメチル)ピペリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (609) の合成。

【化129】

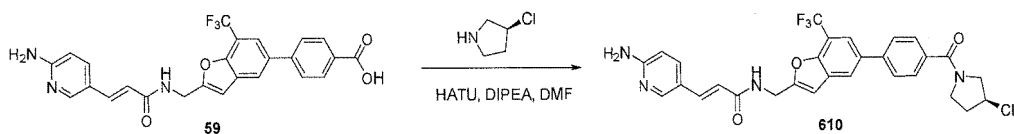


(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(4–ヒドロキシ–4–(トリフルオロメチル)ピペリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (609) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率 (39%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.94–7.71 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 7.03–6.93 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 4.54–4.42 (m, 1H), 3.68–3.52 (m, 1H), 3.23–2.93 (m, 2H), 1.84–1.58 (m, 4H). LCMS: m/z 633.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.70 \text{ min}$.

【0622】

(S, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(3–クロロピロリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (610) の合成。

【化130】



(S, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(3–クロロピロリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (610) を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収率 (21%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_6$) δ 7.99–7.90 (m, 2H), 7.71–7.49 (m, 6H), 7.36 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.68–4.48 (m, 3H), 3.95–3.46 (m, 4H), 2.43–2.07 (m, 2H). LCMS: m/z 569.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.83 \text{ min}$.

【0623】

(E)–N–((5–(4–(2–オキサ–6–アザスピロ[3.3]ヘプタン–6–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)アクリルアミド (611) の合成。

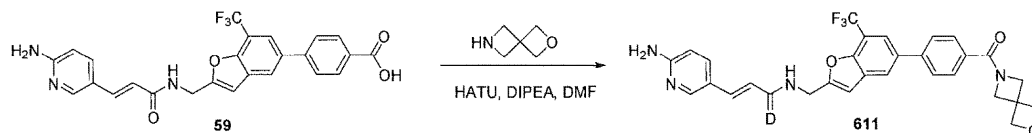
10

20

30

40

【化 1 3 1】

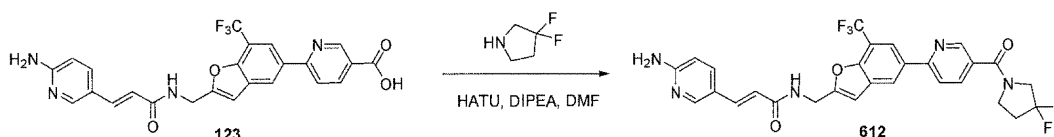


(E)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(611)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量：24%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.83(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.12-8.04(m, 3H), 7.92-7.81(m, 3H), 7.73(d, J=8Hz, 2H), 7.45(d, J=16Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 2H), 6.60(d, J=16Hz, 1H), 4.70(s, 4H), 4.64(d, J=6Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 4.24(s, 2H). LCMS: m/z 563.2 [M+H]⁺, t_R=1.33min.

【0624】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(612)の合成。

【化 1 3 2】

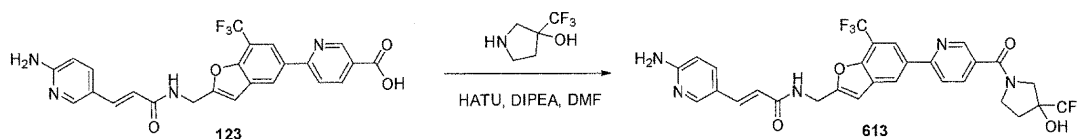


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(612)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(42%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.75-8.07(m, 3H), 7.98-7.92(m, 4H), 7.39-6.53(m, 4H), 4.62(s, 2H), 3.93-3.74(m, 4H), 2.41-2.37(m, 2H). LCMS: m/z 572.1 [M+H]⁺; t_R=1.28min.

【0625】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(613)の合成。

【化 1 3 3】



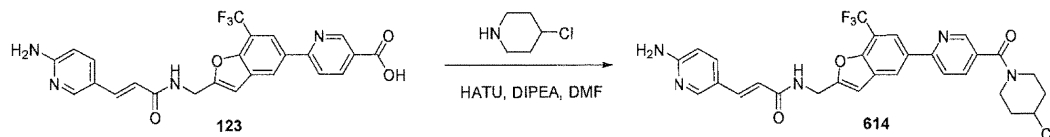
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(613)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(48%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.81-8.71(m, 1H), 8.41

(s, 1H), 8.24–7.87 (m, 4H), 7.38 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.96–3.44 (m, 4H), 2.32–1.94 (m, 2H). LCMS: m/z 620.1 $[M+H]^+$; $t_R=1.26$ min.

【0626】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(614)の合成。

【化134】

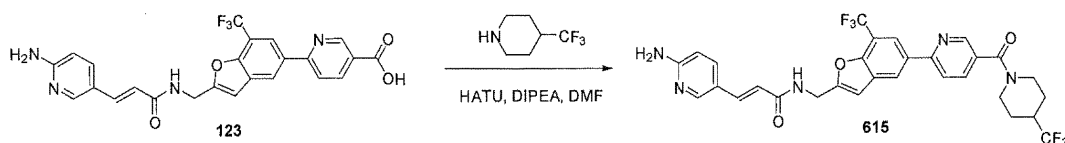


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(614)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(33%)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.64–8.09 (m, 4H), 7.98–7.86 (m, 3H), 7.40–6.53 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.33–4.28 (m, 1H), 3.96–3.20 (m, 4H), 2.11–1.77 (m, 4H). LCMS: m/z 584.1 $[M+H]^+$; $t_R=1.40$ min.

【0627】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(トリフルオロメチル)-5-(5-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(615)の合成。

【化135】

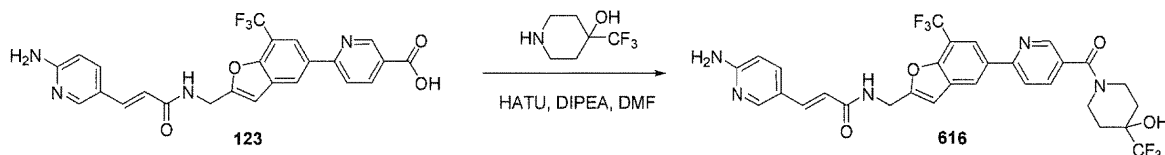


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(トリフルオロメチル)-5-(5-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(615)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(16%)。 ^1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.77–8.61 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.03–7.95 (m, 1H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.36 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.52–6.39 (m, 4H), 4.69–4.53 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.24–3.14 (m, 1H), 2.94–2.60 (m, 2H), 2.00–1.72 (m, 2H), 1.55–1.40 (m, 2H). LCMS: m/z 618.3 $[M+H]^+$; $t_R=1.87$ min.

【0628】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(616)の合成。

【化 1 3 6】

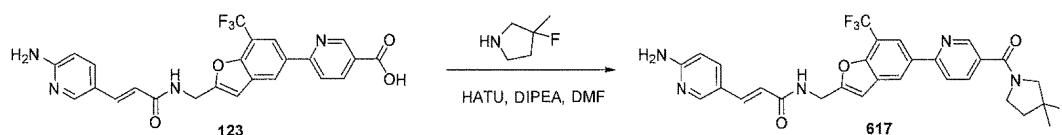


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 1 1) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収率 (2 3 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 8 3 - 8 . 6 0 (m , 3 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 2 4 - 7 . 9 7 (m , 3 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 1 5 . 7 \text{Hz}, 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 6 . 5 5 - 6 . 3 9 (m , 4 H) , 6 . 2 1 (s , 1 H) , 4 . 7 0 - 4 . 4 2 (m , 3 H) , 3 . 7 1 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 2 2 - 2 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 5 7 (m , 4 H) . LCMS : m/z 6 3 4 . 2 [M + H] ^ + ; t_R = 1 . 6 2 \text{min} .

【 0 6 2 9 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 1 7) の合成。

【化 1 3 7】

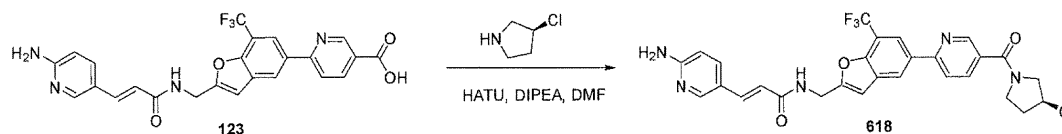


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - フルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 1 7) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収率 (1 4 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) δ 8 . 7 4 (d , J = 8 \text{Hz}, 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 0 3 - 7 . 9 0 (m , 3 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 1 6 \text{Hz}, 1 H) , 6 . 8 6 - 6 . 8 2 (m , 1 H) , 6 . 5 1 (d , J = 9 \text{Hz}, 1 H) , 6 . 3 8 (d , J = 1 6 \text{Hz}, 1 H) , 4 . 6 1 (s , 2 H) , 3 . 8 5 - 3 . 4 7 (m , 4 H) , 2 . 2 0 - 1 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 5 5 - 1 . 3 8 (m , 3 H) . LCMS : m/z 5 6 8 . 2 [M + H] ^ + ; t_R = 1 . 7 6 \text{min} .

【 0 6 3 0 】

(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - クロロピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 1 8) の合成。

【化 1 3 8】



(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - クロロピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 1 8) を、示された試薬を使用して

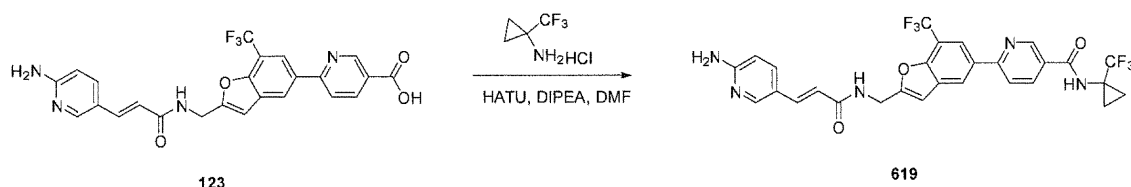
、全般的手順4に従って (a c c o e d i n g) 合成した。収率 (7%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, J=16 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06–7.91 (m, 3H), 7.68–7.59 (m, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.70–4.54 (m, 3H), 4.02–3.56 (m, 4H), 2.45–2.08 (m, 2H). LCMS: m/z 570.2 [M+H]⁺; t_R=1.65 min.

【0631】

(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチンアミド (619) の合成。

10

【化139】



(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチンアミド (619) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (28%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (d, J=2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39–8.31 (m, 2H), 8.25 (dd, J=9 Hz, 2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J=16 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, J=16 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.43 (t, J=7 Hz, 2H), 1.30–1.25 (m, 2H). LCMS: m/z 590.2 [M+H]⁺, t_R=1.26 min.

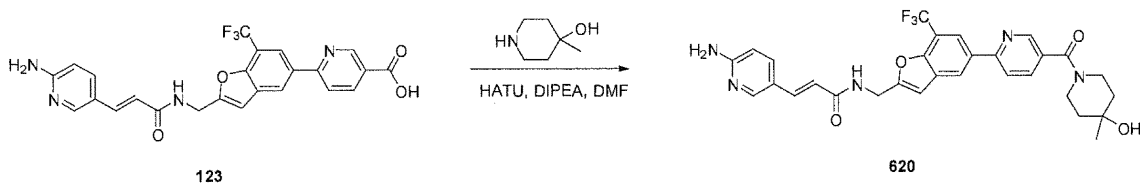
20

【0632】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (620) の合成。

30

【化140】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (620) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (30%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J=6 Hz, 1H), 8.73–8.67 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.25–8.16 (m, 4H), 8.11 (d, J=9 Hz, 1H), 7.99–7.93 (m, 1H), 7.45 (d, J=16 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J=9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=16 Hz, 1H), 4.65 (d, J=6 Hz, 2H), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.42–3.20 (m, 4H), 1.62–1.39 (m, 4H), 1.17 (s, 3H). LCMS: m/z 580.3 [M+H]⁺, t_R=1.26 min.

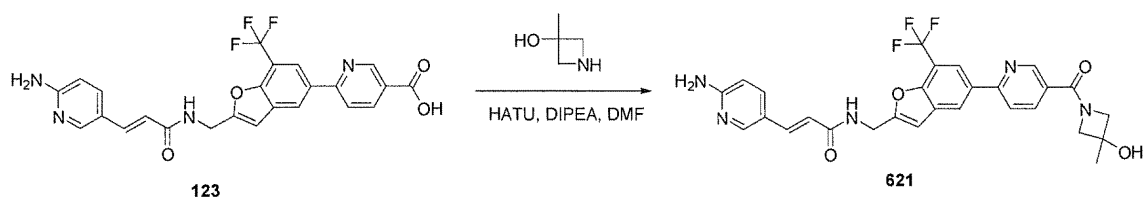
40

50

【0633】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (621) の合成。

【化141】



10

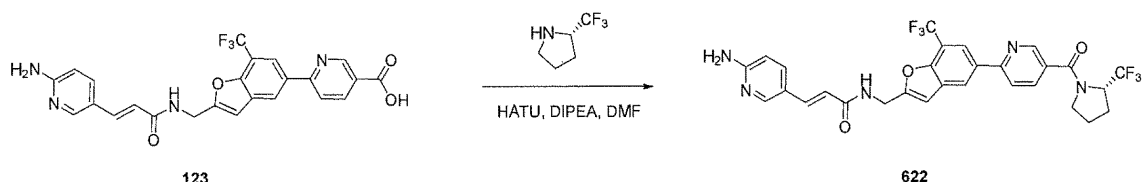
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (621) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (6%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 - 8.02 (m, 4H), 7.50 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 6.67 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.40 - 4.06 (m, 4H), 1.55 (s, 3H). LCMS: m/z 552.2 [M+H]⁺, t_R = 1.36 min.

20

【0634】

(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (622) の合成。

【化142】



30

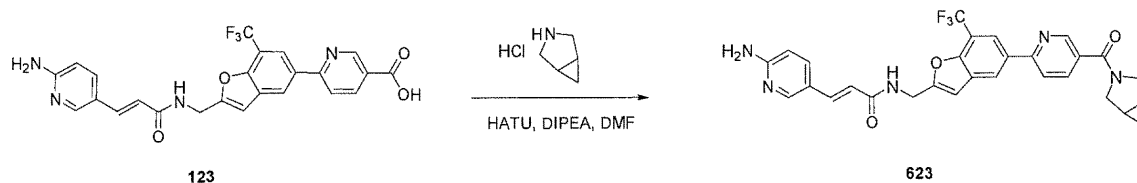
(S, E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (622) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51 - 6.42 (m, 4H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.77 - 3.47 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 3H). LCMS: m/z 604.2 [M+H]⁺, t_R = 1.80 min.

40

【0635】

(E) - N - ((5 - (5 - (3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (623) の合成。

【化 1 4 3】

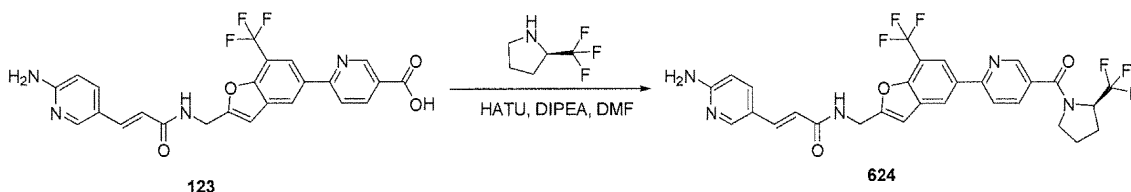


(E) - N - ((5 - (5 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (6 2 3) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収率 (8 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 8 . 8 3 (d , $J = 2$ Hz , 1 H) , 8 . 7 7 - 8 . 7 0 (m , 2 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (d , $J = 8$ Hz , 1 H) , 8 . 1 4 (d , $J = 2$ Hz , 1 H) , 8 . 0 7 (dd , $J = 8$ Hz , 2 Hz , 1 H) , 7 . 6 8 (dd , $J = 8$ Hz , 2 Hz , 1 H) , 7 . 4 1 (d , $J = 16$ Hz , 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 6 . 5 6 - 6 . 3 6 (m , 4 H) , 4 . 6 7 (d , $J = 6$ Hz , 2 H) , 4 . 0 0 (d , $J = 12$ Hz , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 7 8 (m , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 4 3 (m , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 0 . 7 2 (dd , $J = 12$ Hz , 7 Hz , 1 H) , 0 . 2 5 - 0 . 1 8 (m , 1 H) . LCMS : m/z 5 4 8 . 3 [$M+H$] $^+$, $t_R = 1 . 7 3$ min .

【 0 6 3 6 】

(R , E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 2 4) の合成。

【化 1 4 4】

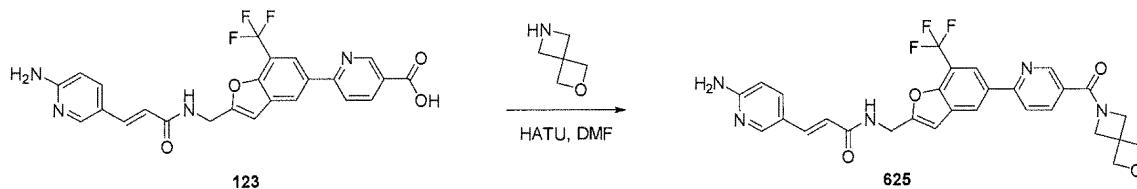


(R , E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (トリフルオロメチル) - 5 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 2 4) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収率 (1 7 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ 8 . 8 7 (s , 1 H) , 8 . 7 4 - 8 . 6 6 (m , 2 H) , 8 . 3 9 (d , $J = 16$ Hz , 1 H) , 8 . 2 3 (d , $J = 8$ Hz , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 6 3 (dd , $J_1 = 9$ Hz , $J_2 = 2$ Hz , 1 H) , 7 . 3 7 (d , $J = 16$ Hz , 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 6 . 5 1 - 6 . 4 0 (m , 4 H) , 5 . 1 7 - 5 . 0 2 (m , 1 H) , 4 . 6 3 (d , $J = 6$ Hz , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 8 4 (m , 3 H) . LCMS : m/z 6 0 4 . 2 [$M+H$] $^+$, $t_R = 1 . 3 9$ min .

【 0 6 3 7 】

(E) - N - ((5 - (5 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (6 2 5) の合成。

【化 1 4 5】

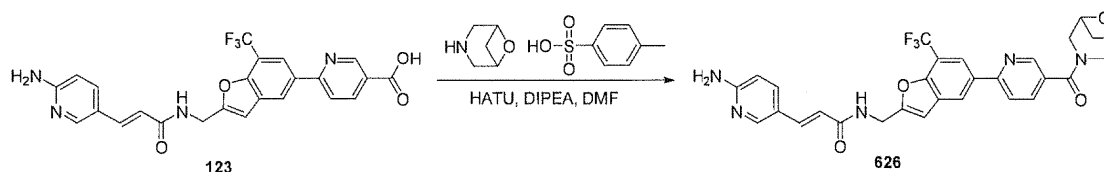


(E)-N-((5-((5-(2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(625)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(36%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=2 Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J=8 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.63 (dd, J₁=9 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51-6.40 (m, 4H), 4.70 (q, J=7 Hz, 4H), 4.62 (d, J=6 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). LCMS: m/z 564.2 [M+H]⁺; t_R=1.25 min.

【0638】

(E)-N-((5-((5-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(626)の合成。

【化 1 4 6】

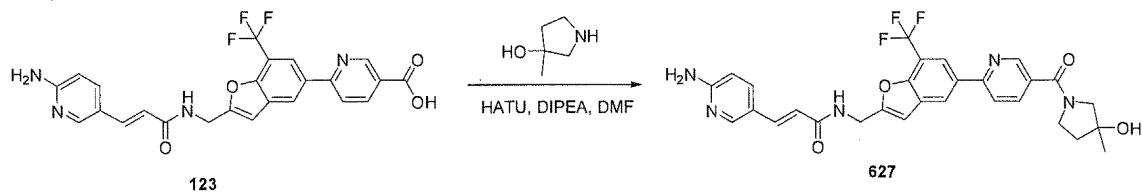


(E)-N-((5-((5-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド(626)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(42%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.74-8.65 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, J=8 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.52-6.31 (m, 4H), 4.70-4.47 (m, 4H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H). LCMS: m/z 563.9 [M+H]⁺; t_R=1.77 min.

【0639】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-((5-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(627)の合成。

【化 1 4 7】

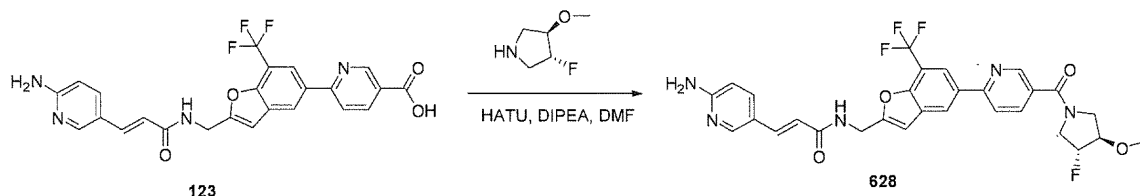


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 2 7) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収率 (1 6 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz, CD_3OD) δ 8 . 7 7 - 8 . 6 9 (m , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 0 0 - 7 . 9 2 (m , 3 H) , 7 . 6 3 (d d , $J_1 = 9 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 8 (d , $J = 1 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 6 . 4 9 (d , $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 3 7 (d , $J = 1 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 6 1 (s , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 4 8 (m , 3 H) , 3 . 3 5 (d d , $J_1 = 4 3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 7 (m , 3 H) . LCMS : m/z 5 6 6 . 2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $t_R = 1 . 2 3 \text{ min}$.

【 0 6 4 0 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 2 8) の合成。

【化 1 4 8】

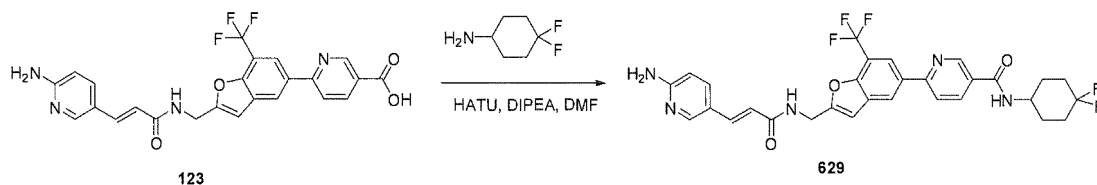


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (6 2 8) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収量 (5 0 mg 、 1 7 % 収率) 。 ^1H NMR (5 0 0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8 . 9 3 - 8 . 8 5 (m , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (t , $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 2 4 - 8 . 0 6 (m , 3 H) , 7 . 6 3 (d , $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 7 (d , $J = 1 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 6 . 5 2 - 6 . 3 9 (m , 4 H) , 5 . 2 8 (d d , $J_1 = 5 0 \text{ Hz}$, $J_2 = 3 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 6 3 (d , $J = 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 1 5 - 3 . 5 3 (m , 5 H) , 3 . 3 8 (s , 3 H) . LCMS : m/z 5 8 4 . 2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $t_R = 1 . 3 2 \text{ min}$.

【 0 6 4 1 】

(E) - 6 - (2 - ((3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド) メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) - N - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ニコチンアミド (6 2 9) の合成。

【化 1 4 9】

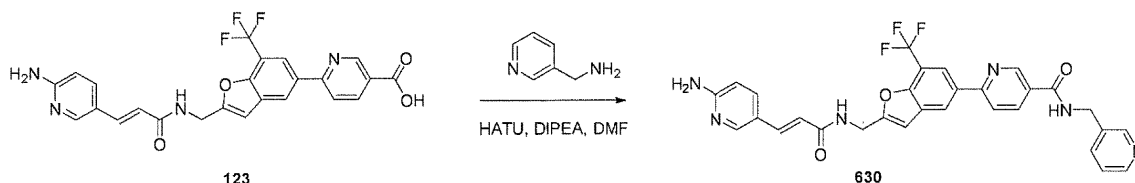


(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ニコチンアミド (629) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収率 (40%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J=2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (t, J=6 Hz, 1H), 8.56 (d, J=6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (dd, J=8 Hz, 2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 4H), 4.63 (d, J=6 Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 6H), 1.73-1.61 (m, 2H). LCMS: m/z 600.2 [M+H]⁺; t_R=1.74 min.

【0642】

(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ニコチンアミド (630) の合成。

【化 1 5 0】

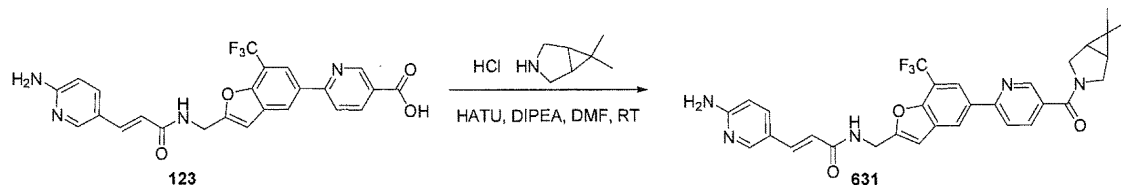


(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ニコチンアミド (630) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収率 (26%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48-9.40 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.93-8.84 (m, 1H), 8.79-8.70 (m, 2H), 8.68-8.61 (m, 1H), 8.44-8.34 (m, 3H), 8.29-8.18 (m, 3H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.46 (d, J=16 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J=9 Hz, 1H), 6.62 (d, J=16 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 4H). LCMS: m/z 573.3 [M+H]⁺; t_R=1.63 min.

【0643】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (631) の合成

【化 1 5 1】

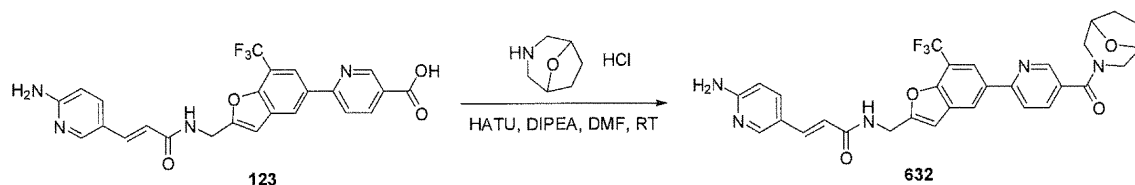


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (6, 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (631) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収量 (35 mg、38% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 4H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.27 (d, J = 11 Hz, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). LCMS: m/z 576.3 [M+H]⁺, t_R = 1.86 min.

【0644】

(E) - N - ((5 - (5 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (632) の合成。

【化 1 5 2】



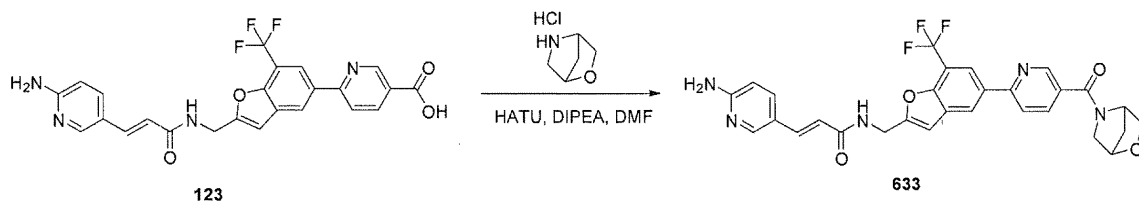
(E) - N - ((5 - (5 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (632) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収率 (54%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 4H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 1.89 - 1.60 (m, 4H). LCMS: m/z 578.2 [M+H]⁺; t_R = 1.67 min.

【0645】

(E) - N - ((5 - (5 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2

－イル) メチル) － 3 － (6 － アミノピリジン － 3 － イル) アクリルアミド (6 3 3) の合成。

【化 1 5 3】



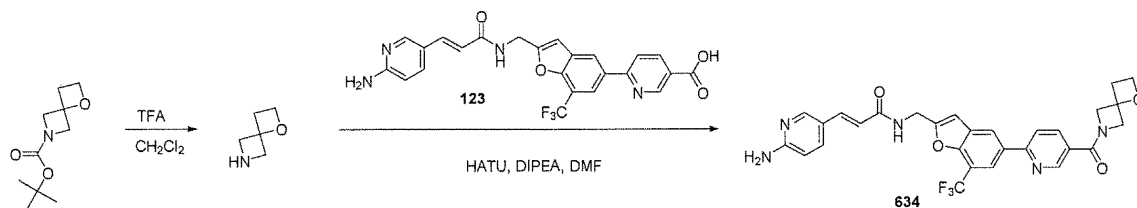
10

(E) － N － ((5 － (5 － (2 － オキサ － 5 － アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン － 5 － カルボニル) ピリジン － 2 － イル) － 7 － (トリフルオロメチル) ベンゾフラン － 2 － イル) メチル) － 3 － (6 － アミノピリジン － 3 － イル) アクリルアミド (6 3 3) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収率 (9 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 8 8 － 8 . 8 2 (m , 1 \text{H}) , 8 . 7 2 － 8 . 6 4 (m , 2 \text{H}) , 8 . 4 1 (d , J = 6 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 8 . 2 2 (t , J = 9 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 8 . 1 4 － 8 . 0 2 (m , 2 \text{H}) , 7 . 6 3 (d d , J_1 = 9 \text{Hz} , J_2 = 2 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 7 . 3 6 (d , J = 1 6 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 7 . 0 1 (s , 1 \text{H}) , 6 . 5 3 － 6 . 3 7 (m , 4 \text{H}) , 4 . 9 2 － 4 . 4 5 (m , 4 \text{H}) , 4 . 0 0 － 3 . 5 2 (m , 4 \text{H}) , 1 . 9 8 － 1 . 7 5 (m , 2 \text{H}) . \text{LCMS} : m/z 5 6 4 . 3 [\text{M} + \text{H}] ^ + ; t_R = 1 . 6 2 \text{min} .

20

【 0 6 4 6 】

(E) － N － ((5 － (5 － (1 － オキサ － 6 － アザスピロ [3 . 3] ヘプタン － 6 － カルボニル) ピリジン － 2 － イル) － 7 － (トリフルオロメチル) ベンゾフラン － 2 － イル) メチル) － 3 － (6 － アミノピリジン － 3 － イル) アクリルアミド (6 3 4) の合成。
【化 1 5 4】



30

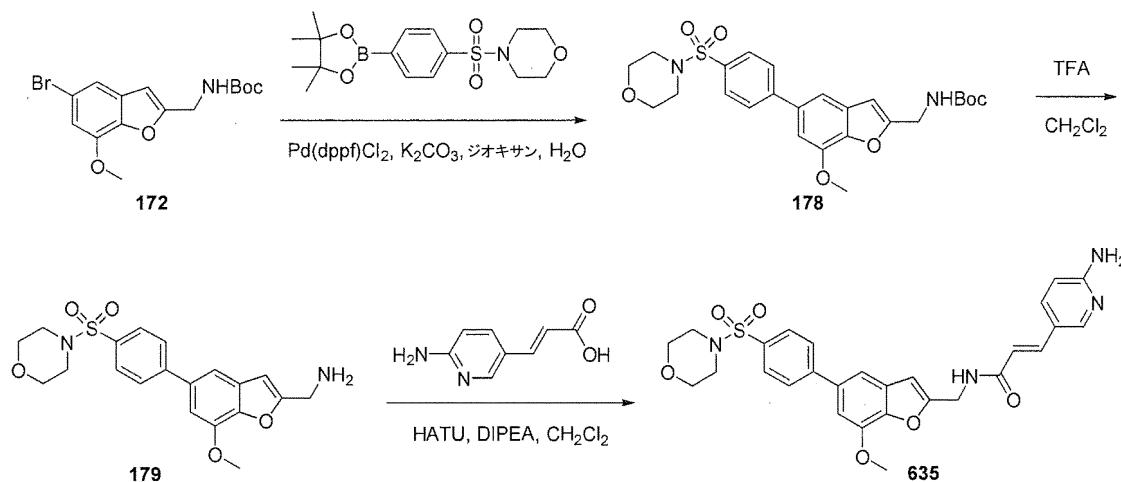
(E) － N － ((5 － (5 － (1 － オキサ － 6 － アザスピロ [3 . 3] ヘプタン － 6 － カルボニル) ピリジン － 2 － イル) － 7 － (トリフルオロメチル) ベンゾフラン － 2 － イル) メチル) － 3 － (6 － アミノピリジン － 3 － イル) アクリルアミド (6 3 4) を、示された試薬を使用して、全般的手順 3 及び 4 に従って合成した。収率 (2 1 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) δ 8 . 9 2 (d , J = 2 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 8 . 7 1 (s , 1 \text{H}) , 8 . 6 7 (t , J = 6 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 8 . 4 1 (s , 1 \text{H}) , 8 . 2 1 (d , J = 8 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 8 . 1 7 － 8 . 1 2 (m , 1 \text{H}) , 8 . 0 9 (d , J = 2 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 7 . 6 6 － 7 . 5 9 (m , 1 \text{H}) , 7 . 3 6 (d , J = 1 6 \text{Hz} , 1 \text{H}) , 7 . 0 0 (s , 1 \text{H}) , 6 . 5 1 － 6 . 3 9 (m , 4 \text{H}) , 4 . 6 7 － 4 . 5 4 (m , 4 \text{H}) , 4 . 4 7 － 4 . 3 3 (m , 3 \text{H}) , 4 . 2 1 － 4 . 1 2 (m , 1 \text{H}) , 2 . 8 6 (t , J = 8 \text{Hz} , 2 \text{H}) . \text{LCMS} : m/z 5 6 4 . 3 [\text{M} + \text{H}] ^ + ; t_R = 1 . 6 5 \text{min} .

40

【 0 6 4 7 】

(E) － 3 － (6 － アミノピリジン － 3 － イル) － N － ((7 － メトキシ － 5 － (4 － (モルホリノスルホニル) フェニル) ベンゾフラン － 2 － イル) メチル) アクリルアミド (6 3 5) の合成。

【化 1 5 5】



tert-ブチル (7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (178) の合成: tert-ブチル (7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (178) を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収率 (54%)。LCMS: m/z 503.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.70 \text{ min}$

【0648】

(7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (179) の合成: (7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (179) を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って、合成した (synthesized)。収率 (100%)。LCMS: m/z 403.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.10 \text{ min}$ 。

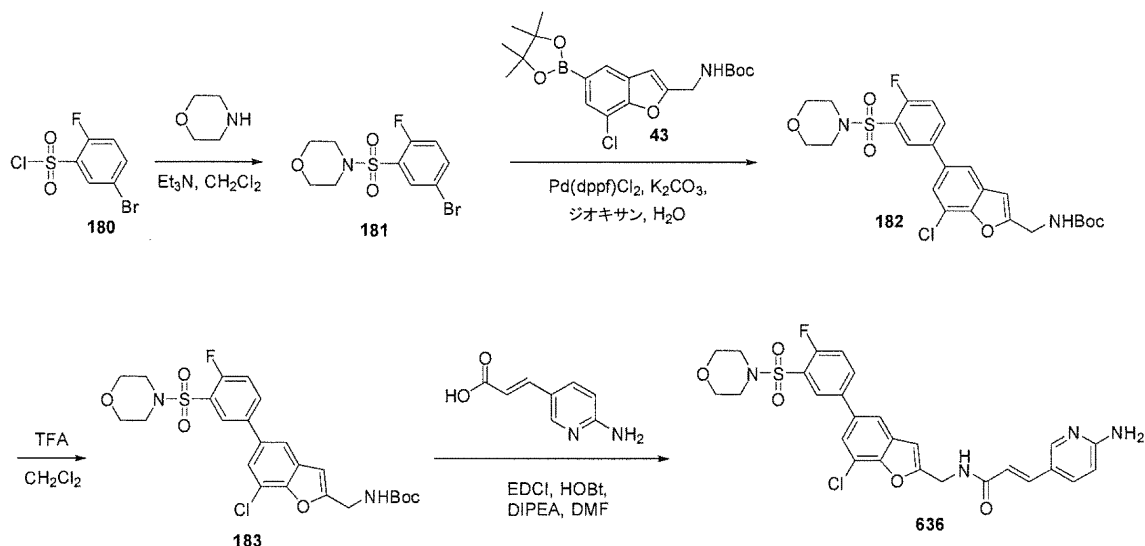
【0649】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (635) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (635) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率 (4%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.20 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.07-3.04 (m, 4H)。LCMS: m/z 549.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.32 \text{ min}$ 。

【0650】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (636) の合成。

【化 1 5 6】



4-(5-ブromo-2-フルオロフェニルスルホニル)モルホリン(181)の合成:
 モルホリン(0.64g、7.3mmol)を20mLの CH_2Cl_2 に溶かした。 Et_3N (0.74g、7.3mmol)及び5-ブromo-2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.0g、3.67mmol)を0℃で加えた。混合物を放置して室温
 に温め、3時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、 CH_2Cl_2 (10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、4-(5-ブromo-2-フルオロフェニルスルホニル)モルホリン(181)を白色の固体として与えた(1.18g、収量:100%)。LCMS: m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.63\text{min}$.

【0651】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(182)の合成:tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(182)を、示された試薬を使用して、全
 般的手順2に従って合成した。収率(77%)。LCMS: m/z 547.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $t_R=1.78\text{min}$.

【0652】

(7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(183)の合成:(7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(183):を、示された試薬を使用して、全般の手順3に従って合成した。収率(100%)。LCMS: m/z 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.72\text{min}$.

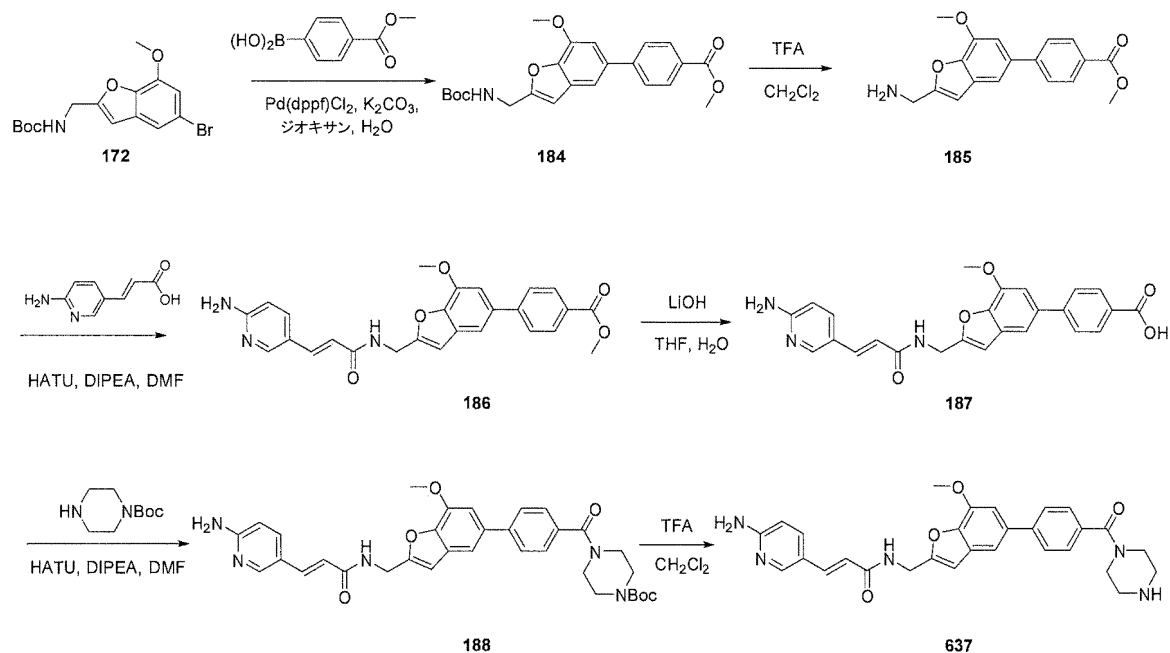
【0653】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(636)の合成:(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(636):を、示された試薬を使用して、全般の手順1に従って合成した。収率(31%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.08(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.81(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.48-7.30(m, 3H), 6.94(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.76(s, 1H), 6.54(d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.60(s, 2H), 3.66-3.58(m, 4H), 3.12-3.03(m, 4H). LCMS: m/z 571.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R=1.40\text{min}$.

【0654】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(637)の合成。

【化157】



メチル4-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(184)の合成。tert-ブチル(5-ブromo-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(172)(2.0g、5.6mmol)と、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(1.2g、6.7mmol)と、 Pd(dppf)Cl_2 (0.37g、0.84mmol)と、 K_2CO_3 (1.56g、11.2mmol)の、40mLのジオキサンと4mLの H_2O 中の混合物を、 100°C で、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、2.3gのメチル4-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(184)を黄色の固体として与えた(収率：97%)。LCMS： m/z 434.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $t_R = 1.79\text{ min}$.

【0655】

メチル4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(185)の合成。メチル4-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(184)；(2.3g、5.6mmol)を CH_2Cl_2 (50mL)に溶かした。TFA(10mL)を 0°C で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮すると、粗製のメチル4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(185)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率(100%)。LCMS： m/z 334.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ； $t_R = 1.23\text{ min}$.

【0656】

(E)-メチル4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(186)の合成：粗製のメチルメチル4-(2-(アミノメチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(185)；先の工程からの粗製の混合物、5.6mmol)をDMF(50mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(1.1

g、6.6 mmol)を0℃で加えた。HATU(2.5 g、6.6 mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIP EA(1.4 g、11.2 mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、1.64 gの粗生成物を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率(64%)。LCMS: t_R=1.30 min.

【0657】

(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)安息香酸(187)の合成: (E)-メチル4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾアート(186); (200 mg、0.44 mmol)をTHF(10 mL)に溶かした。LiOH(30 mg、1.3 mmol)及び水(2.5 mL)をこの混合物に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、1 NのHCl溶液を加えて、pH=6に調整した。180 mgの(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)安息香酸(187)を濾過により回収した。収率(90%)。LCMS: m/z 444.3 [M+H]⁺, t_R=1.17 min.

【0658】

(E)-tert-ブチル4-(4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(188)の合成: (E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)安息香酸(187); (180 mg、0.4 mmol)をDMF(10 mL)に溶かし、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(89 mg、0.48 mmol)を0℃で加えた。HATU(180 mg、0.48 mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIP EA(31 mg、0.22 mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)中に移し、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、200 mgの粗生成物を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率(81%)。LCMS: m/z 612.3 [M+H]⁺, t_R=1.33 min.

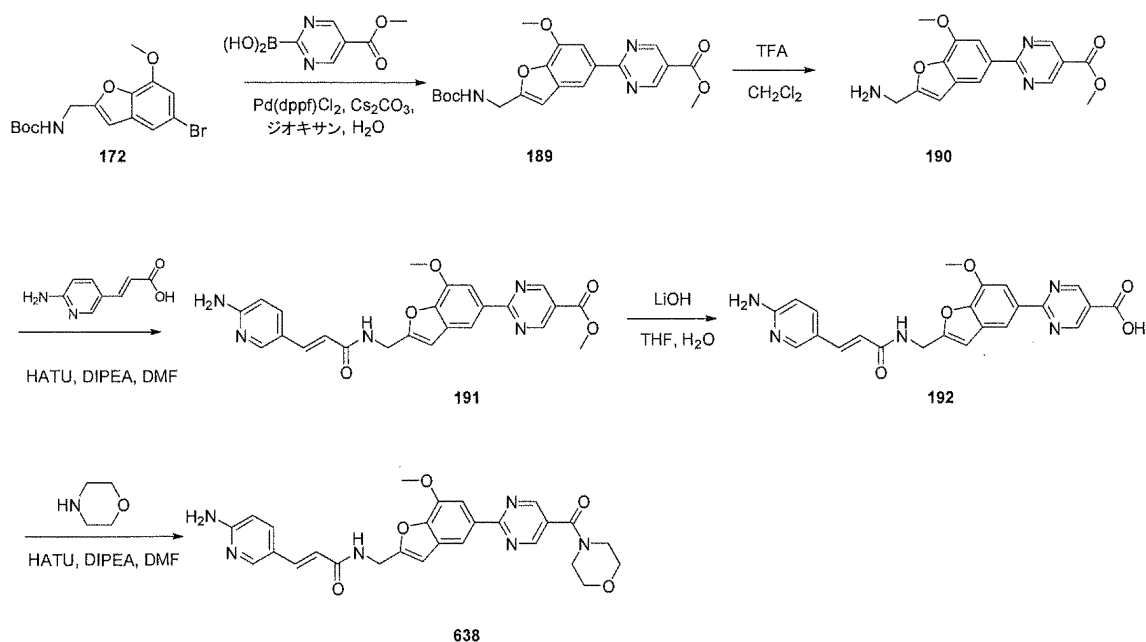
【0659】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(637)の合成: (E)-tert-ブチル4-(4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-メトキシベンゾフラン-5-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(188); (0.2 g、0.33 mmol)をCH₂Cl₂(10 mL)に溶かした。TFA(2 mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、16 mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(637)が得られた。収率(10%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.07-8.00(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.67(d, J=8 Hz, 2H), 7.47(d, J=8 Hz, 2H), 7.37(d, J=16 Hz, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.89(d, J=9 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.52(d, J=16 Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.90-3.67(m, 4H), 3.27-3.22(m, 4H). LCMS: m/z 512.3 [M+H]⁺, t_R=1.06 min.

【0660】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(638)の合成。

【化158】

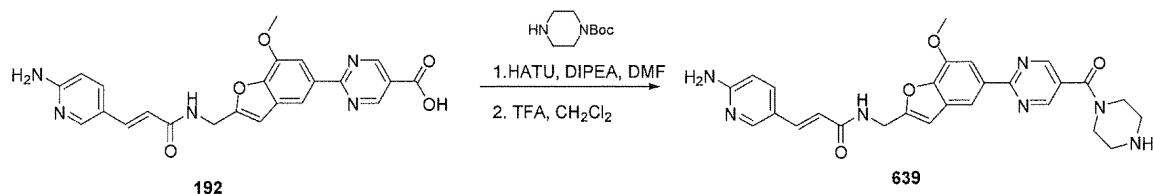


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(638)を、実施例637に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。収率(10%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.82(s, 2H), 8.23(s, 1H), 8.12-8.05(m, 1H), 7.97-7.91(m, 2H), 7.37(d, J=16Hz, 1H), 6.94(d, J=9Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.53(d, J=16Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.76-3.44(m, 8H). LCMS: m/z 515.2 [M+H]⁺, t_R=1.14min.

【0661】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(639)の合成。

【化159】



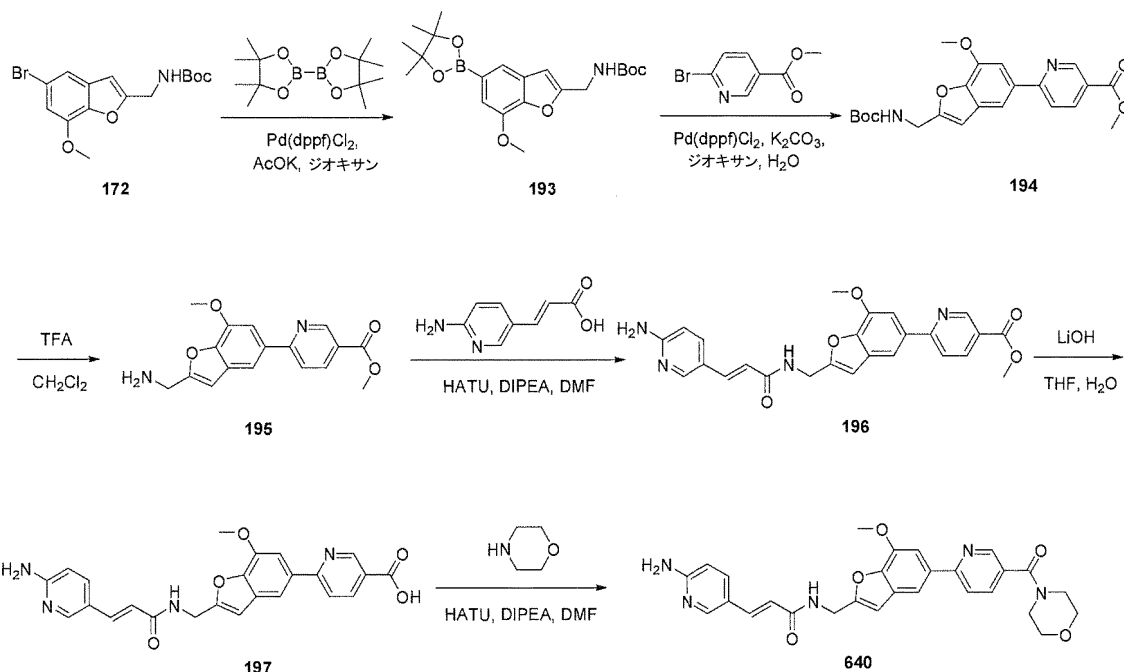
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(639)を、示された試薬を使用して、全般的手順2及び3に従って合成した。収率(31%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.83(s, 2H), 8.19(s, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 7.91-7.87(m, 2H), 7.34(d, J=16Hz, 1H), 6.92(d, J=9Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.52(d, J=16Hz, 1H), 4.57(s

, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.92–3.76 (m, 4 H), 3.31–3.23 (m, 4 H). LCMS: m/z 514.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.04$ min.

【0662】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–メトキシ–5–(5–(モルホリン–4–カルボニル)ピリジン–2–イル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(640)の合成。

【化160】

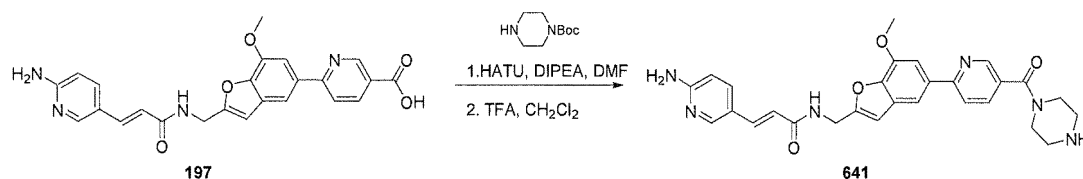


(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–メトキシ–5–(5–(モルホリン–4–カルボニル)ピリジン–2–イル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(640)を、実施例565に類似な方法で、示された試薬を使用して調製した。収率(50%)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1 H), 8.10–7.87 (m, 4 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.34 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.51 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76–3.39 (m, 8 H). LCMS: m/z 514.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.15$ min.

【0663】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–メトキシ–5–(5–(ピペラジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(641)の合成。

【化161】



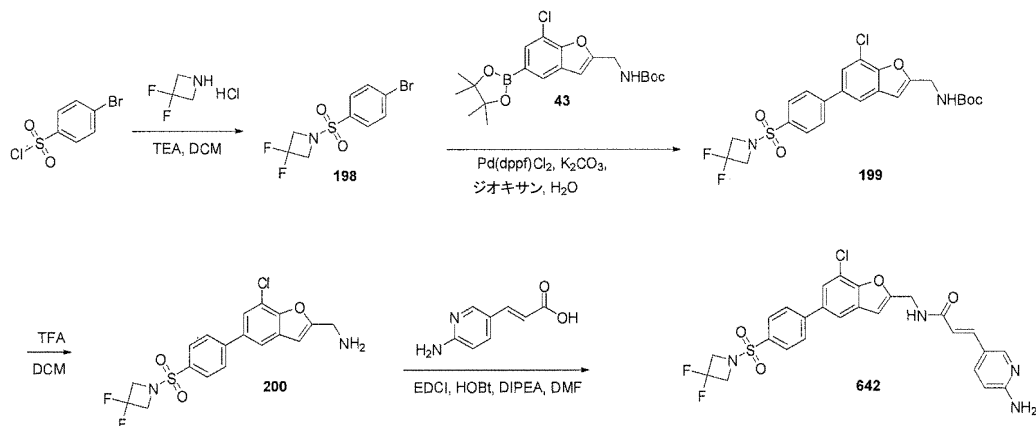
(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–メトキシ–5–(5–(ピペラジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(641)を、示された試薬を使用して、全般的手順2及び3に従って合成した。収率(50%)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (

s, 1H), 8.08 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.96–7.87 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91–3.70 (m, 4H), 3.30–3.22 (m, 4H). LCMS: m/z 513.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.05$ min.

【0664】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (642) の合成。

【化162】



1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン (198) の合成: 1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン (198) を、中間体 (199) の類似手順を利用して合成した。収率 (92%)。LCMS: m/z 311.9 $[M+H]^+$, $t_R=1.85$ min.

【0665】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (199) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (199) の合成を、全般的手順2を利用して合成した。収率 (53%)。LCMS: m/z 513.0 $[M+H]^+$, $t_R=1.98$ min.

【0666】

(7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (200) の合成: (7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (200) を、全般的手順3を利用して合成した。収率 (100%)。LCMS: m/z 413.7 $[M+H]^+$, $t_R=1.29$ min.

【0667】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (642) の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (642) を、全般的手順4を利用して合成した。収率 (25%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.91–7.84 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6

10

20

30

40

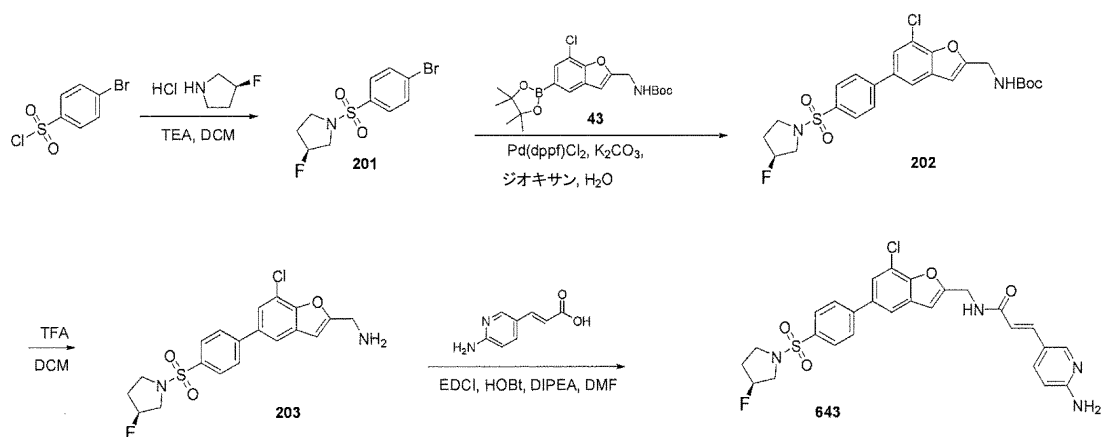
50

. 3.7 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 12$ Hz, 4H). LCMS: m/z 559.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.85$ min.

【0668】

(S, E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (643) の合成。

【化163】

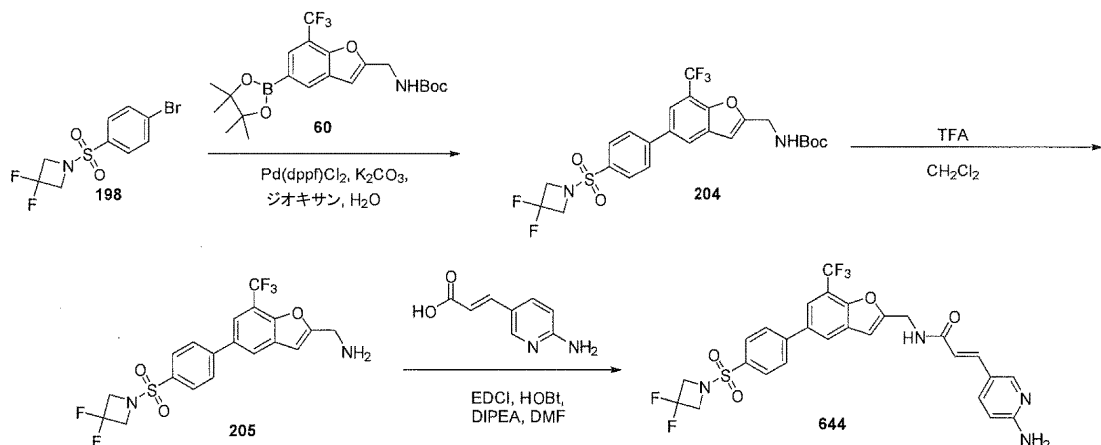


(S, E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (643) を、実施例 642 に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。収率 (12%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.97–7.84 (m, 5H), 7.78–7.73 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65–3.43 (m, 4H), 2.19–1.90 (m, 2H). LCMS: m/z 555.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.81$ min.

【0669】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (644) の合成。

【化164】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベン

10

20

30

40

50

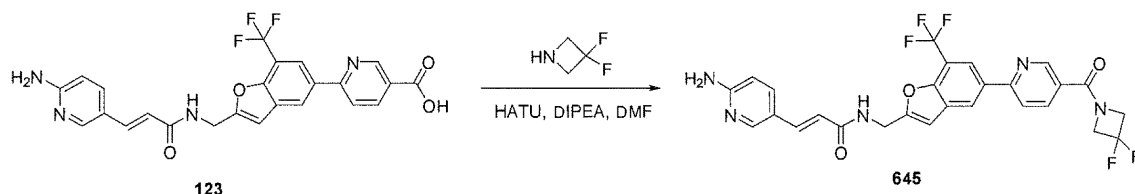
ゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(644)を、実施例(643)に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。収率(27%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.21(s, 1H), 8.07-8.06(m, 5H), 7.89(s, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.50(d, J=16Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.62(d, J=9Hz, 1H), 6.49(d, J=16Hz, 1H), 4.77-4.73(m, 2H), 4.28-4.22(m, 4H). LCMS: m/z 593.2 [M+H]⁺; t_R=1.89min.

【0670】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(645)の合成。

10

【化165】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(645)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(43%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.99(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23-8.20(m, 1H), 8.12-8.07(m, 2H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.50(d, J=16Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.49(d, J=16Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 4.61(s, 4H). LCMS: m/z 558.2 [M+H]⁺; t_R=1.78min.

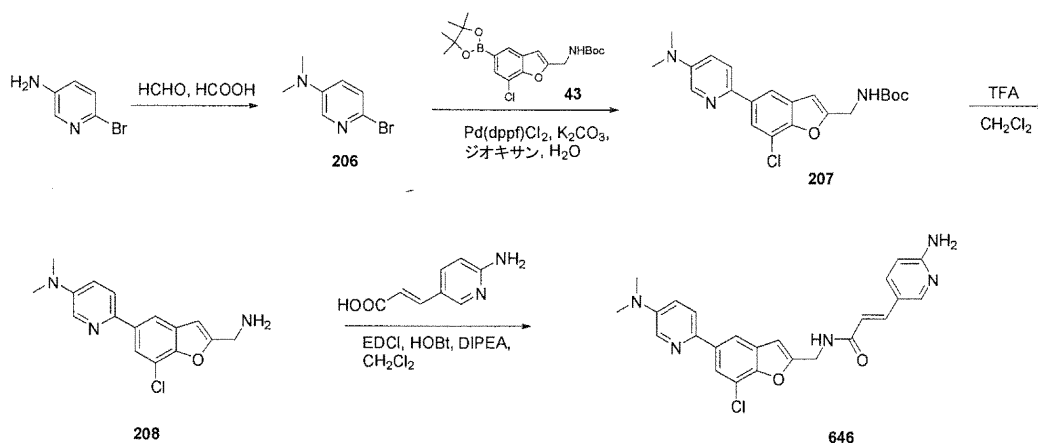
20

【0671】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(646)の合成。

30

【化166】



40

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(646)の合成: 実施例(644)に類似な方法で、示された試薬を使用した(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ジメチル

50

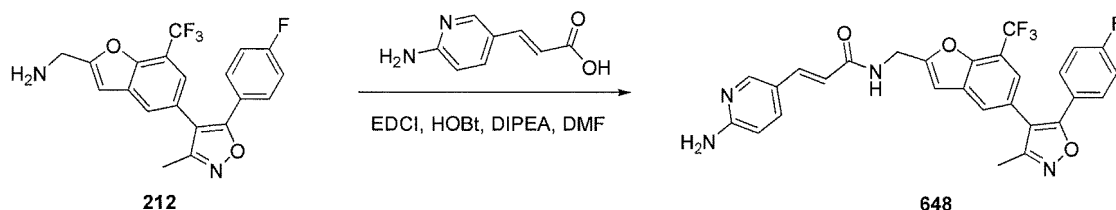
アミノ) ピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (646)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (t, J=6 Hz, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J=9 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.35 (d, J=16 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.51-6.36 (m, 4H), 4.58 (d, J=6 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H). LCMS: m/z 448.2 [M+H]⁺, t_R=1.70 min.

【0672】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (648) の合成。

10

【化167】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (648) を、示された試薬を使用して、全般的手順1に従って合成した。収量: 41%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (d, J=9 Hz, 1H), 6.41-6.29 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). LCMS: m/z 537.2 [M+H]⁺, t_R=1.83 min.

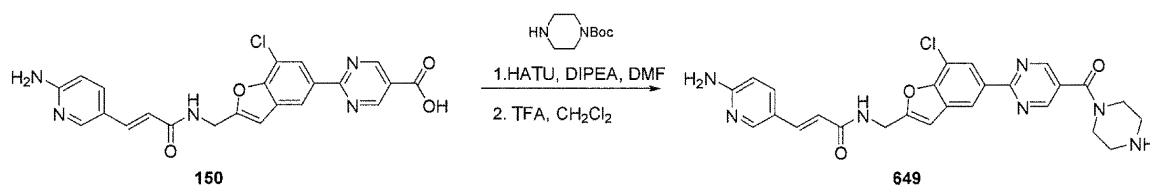
20

【0673】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (649) の合成。

30

【化168】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (649) を、示された試薬を使用して、全般的手順4及び3に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.04-8.96 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, J=16 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, J=16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 4H). LCMS: m/z 518.2 [M+H]⁺, t_R=1.14 min.

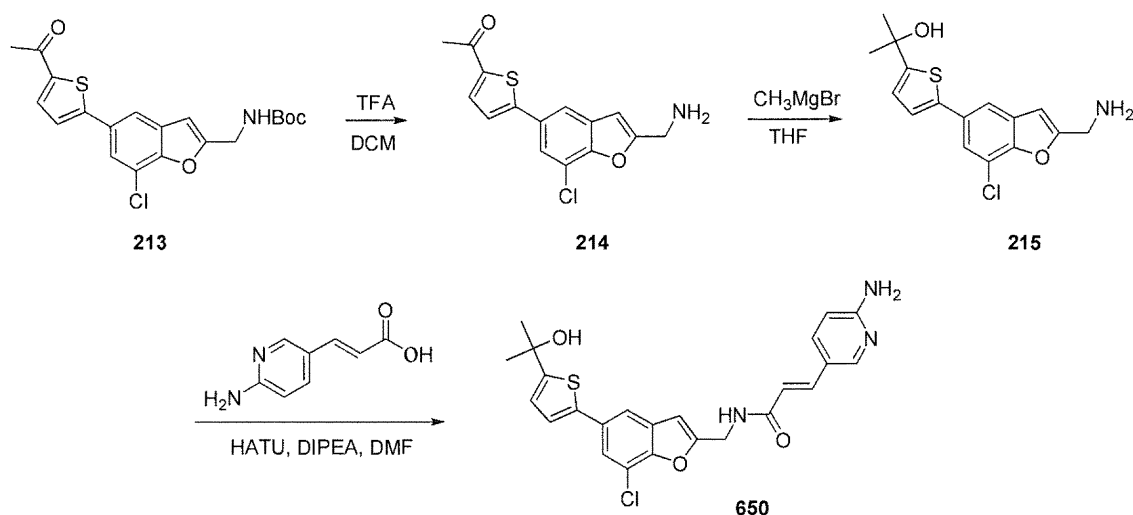
40

【0674】

50

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (650) の合成。

【化 169】



10

1 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エタノン (214) の合成: tert - ブチル (5 - (5 - アセチルチオフェン - 2 - イル) - 7 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (213; 200 mg, 0.49 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かし、TFA (1 mL) を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを Prep - TLC (5% MeOH / DCM) により精製すると、120 mg の 1 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エタノン (214) が得られた (80% 収率)。LCMS: m/z 306.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $t_R = 0.97 \text{ min}$.

20

【0675】

2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (215) の合成: 1 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エタノン (214); (200 mg, 0.65 mmol) を THF (10 mL) に溶かし、 CH_3MgBr (1.8 mL, 5.2 mmol, THF 中 3 M) を、0℃で (氷浴) 滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、3時間攪拌した。反応混合物を0℃ (氷浴) に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を反応混合物に加え、ジクロロメタン (15 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それを Prep - HPLC により精製すると、100 mg の 2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (215) が得られた (48% 収率)。LCMS: m/z 344.9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; $t_R = 1.34 \text{ min}$.

30

40

【0676】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (650) の合成。2 - (5 - (2 - (アミノメチル) - 7 - クロロベンゾフラン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (215); (100 mg, 0.3 mmol) を DMF (2 mL) に溶かし、(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (49 mg, 0.3 mmol)、HATU (136 mg, 0.36 mmol)、DIPEA (77 mg, 0.6 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、後処理せずに Prep - HPLC により精製すると

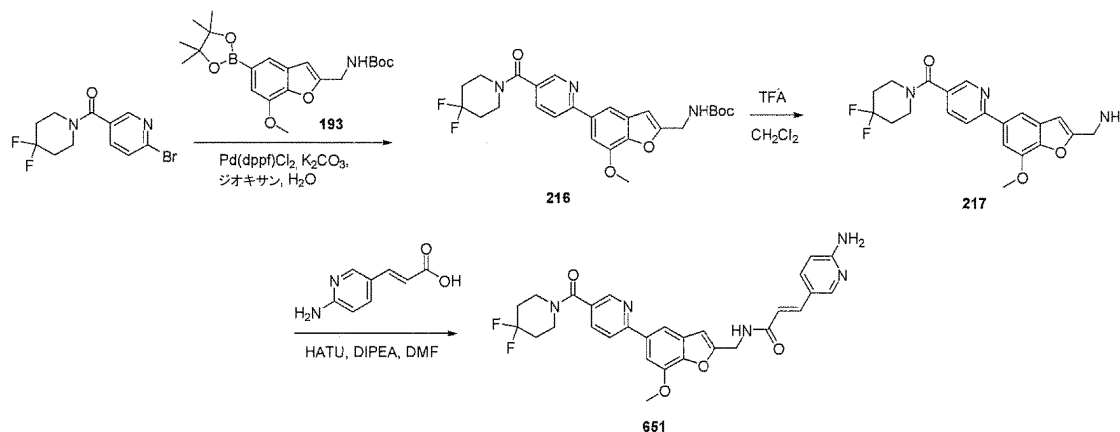
50

、9 mg の (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - クロロ - 5 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (650) が得られた。収率 6 %。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 1.65 (s, 6H)。LCMS: m/z 468.0 [M+H]⁺, t_R = 1.74 min.

【0677】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (651) の合成。

【化170】

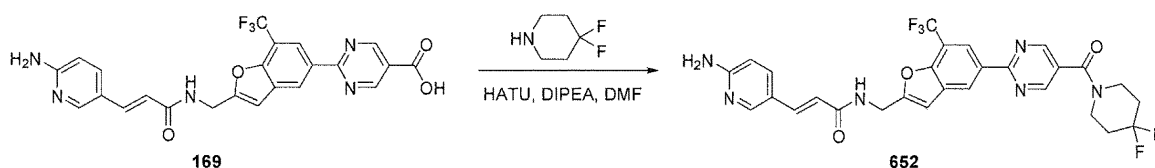


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (トリジュウテロメトキシ) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (651) を、実施例 (640) と類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.83 - 3.43 (m, 4H), 2.18 - 2.00 (m, 4H)。LCMS: m/z 548.0 [M+H]⁺, t_R = 1.37 min.

【0678】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ピリミジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (652) の合成。

【化171】



(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ピリミジン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (652) を、示された試薬を使

10

20

30

40

50

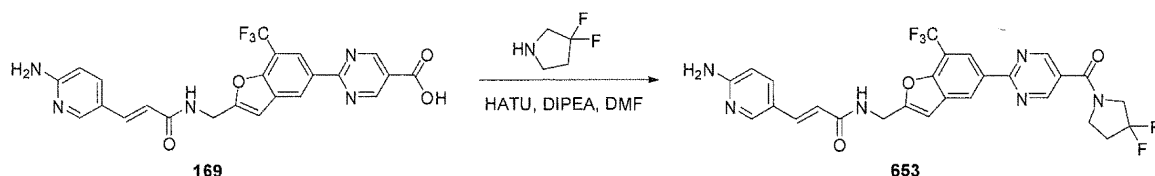
用して、全般的手順4に従って合成した。収率83%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.91–8.82 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J=9 Hz, 1H), 7.97–7.91 (m, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (d, J=16 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.90–3.50 (m, 4H), 2.11–1.94 (m, 4H). LCMS: m/z 587.1 [M+H]⁺, t_R=1.30 min.

【0679】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(653)の合成。

10

【化172】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(652)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率50%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.38 (d, J=16 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (d, J=9 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75–3.46 (m, 4H), 2.50–2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LCMS: m/z 566.2 [M+H]⁺, t_R=1.55 min.

20

【0680】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(617)のキラル分割。

30

120 mgの化合物617を、以下のキラルHPLC条件下で分割すると、シーストランス異性体654と656の粗製の混合物及びシーストランス異性体655と657の粗製の混合物が得られた:

Column: AD-H (250×4.6 mm×5 μm)

移動相: n-ヘキサン (0.1% DEA) : EtOH (0.1% DEA) = 10 : 90

流量: 1.0 mL/分

温度: 40 °C

波長: 214 nm及び254 nm

40

装置: SHIMADZU。

シス、単一エナンチオマー656はトランス、単一エナンチオマー654の濃縮の間に形成され、シス、単一エナンチオマー657は、トランス、単一エナンチオマー655の濃縮の間に形成された。654及び656を、その後に、分取TLC (6% MeOH/CH₂Cl₂)により互いから分離すると、トランス (又はE)、単一エナンチオマー654及びシス (又はZ)、単一エナンチオマー656を与えた。10 mgの654及び10 mgの656を得た。655と657も、分取TLC (6% MeOH/CH₂Cl₂)により互いから分離すると、トランス、単一エナンチオマー655及びシス、単一エナンチオマー657を与えた。7 mgの655及び11 mgの657を得た。

【0681】

50

化合物 654、655、656、及び 657 の絶対配置を決定した。したがって、特定の化合物に関連して本明細書で使用される場合、654、655、656、及び 657 のそれぞれは、化合物 617 のキラル分割に関して上述されたキラル分取 HPLC 法に示された分析データ及び示された保持時間を有する化合物を指す。化合物 654、655、656、及び 657 のそれぞれの分析データ及び保持時間を、以下に示す。

【0682】

(654) (t_R = 19.46 分、キラル分取 HPLC による)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77–8.69 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01–7.89 (m, 3H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85–3.49 (m, 4H), 2.23–1.92 (m, 2H), 1.55–1.37 (m, 3H). LCMS: m/z 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1.27 min.

10

【0683】

(655) (t_R = 30.74 分、キラル分取 HPLC による)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94–8.78 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13–8.05 (m, 3H), 7.79–7.69 (m, 1H), 7.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.98–3.60 (m, 4H), 2.31–2.06 (m, 2H), 1.67–1.48 (m, 3H). LCMS: m/z 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1.31 min.

20

【0684】

(657) (t_R = 7.51 分、キラル分取 HPLC による)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76–8.70 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03–7.94 (m, 3H), 7.87–7.79 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86–3.48 (m, 4H), 2.23–1.89 (m, 2H), 1.55–1.35 (m, 3H). LCMS: m/z 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1.26 min.

【0685】

30

(656) (t_R = 8.16 分、キラル分取 HPLC による)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78–8.67 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.89 (m, 3H), 7.86–7.79 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (d, J = 13 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84–3.49 (m, 4H), 2.21–1.91 (m, 2H), 1.55–1.36 (m, 3H). LCMS: m/z 568.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R = 1.30 min.

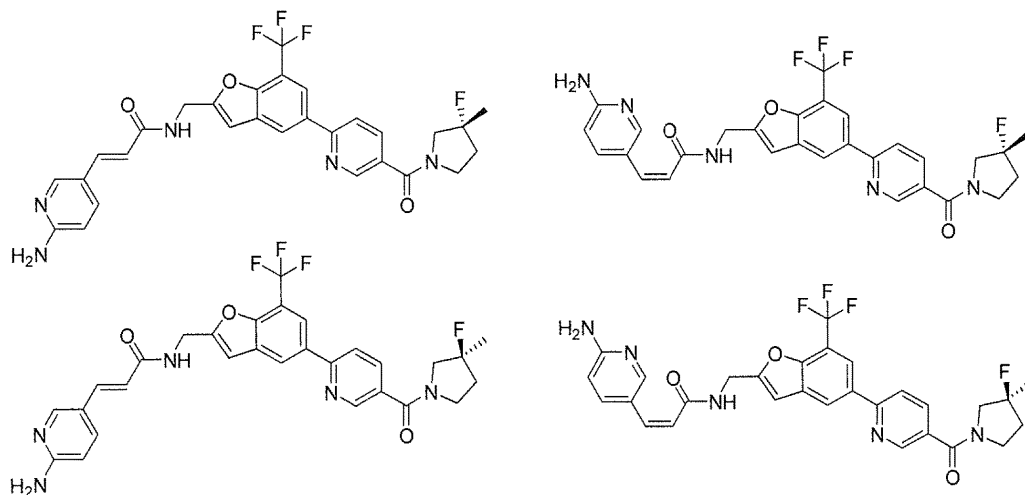
【0686】

(R, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(5–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド、(R, Z)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(5–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド、及び (S, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(5–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド、及び (S, Z)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(5–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)ピリジン–2–イル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミドは、それぞれ、以下の通り描くことができる。

40

50

【化 1 7 3】



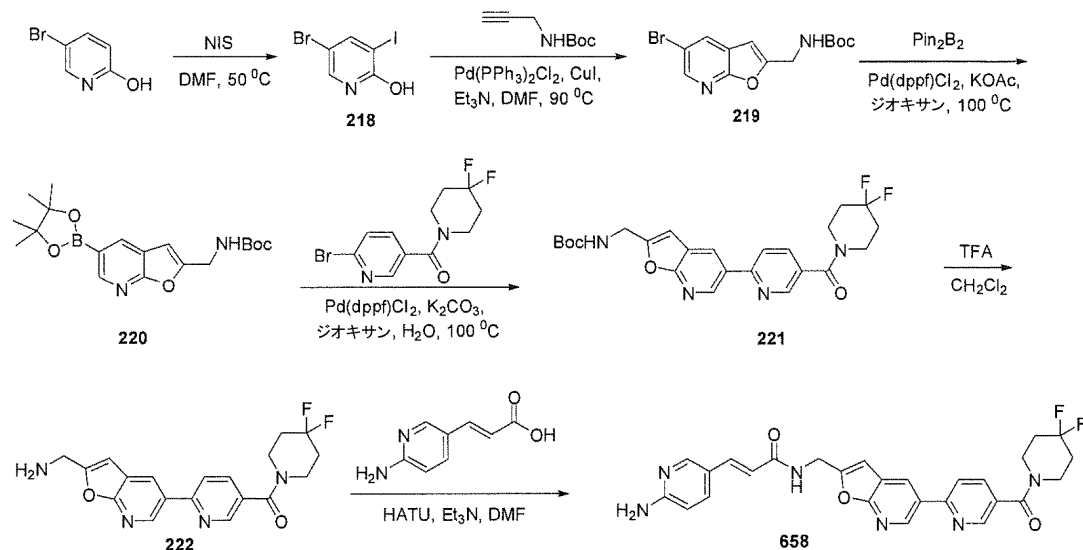
10

【0 6 8 7】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド(658)の合成。

【化 1 7 4】

20



30

5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-オール(218)の合成: 5-ブロモピリジン-2-オール(1.74 g、10 mmol)をDMF(40 mL)に溶かし、NIS(2.7 g、12 mmol)を室温で加えた。反応混合物を50℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、50 mLの水に注ぎ、EtOAc(60 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-オール(218)を黄色の固体として与えた(1.0 g、33%収率)。LCMS: m/z 301.9 [M+H]⁺; t_R = 1.34 min.

40

【0 6 8 8】

tert-ブチル(5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチルカルバマート(219)の合成: 5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-オール(218); (200 mg、0.67 mmol)、tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマート(104 mg、0.67 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(47 mg、0.07 mmol)、CuI(13 mg、0.07 mmol)、及びトリエチルアミン(135 mg、

50

1. 34 mmol) を 10 mL の DMF に加え、脱気した。反応混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、150 mg の tert-ブチル (5-ブromoフロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (219) が黄色の固体として生じた (69% 収率)。LCMS: m/z 329.0 [M+H]⁺; t_R = 1.76 min.

【0689】

tert-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (220) の合成: tert-ブチル (5-ブromoフロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (219); (600 mg、1.8 mmol)、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) (460 mg、1.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (147 mg、0.18 mmol)、及び酢酸カリウム (353 mg、3.6 mmol) を 10 mL のジオキサンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (5-20% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、300 mg の tert-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (220) が黄色の固体として生じた (45% 収率)。LCMS: m/z 375.2 [M+H]⁺, t_R = 1.36 min.

【0690】

tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (221) の合成: (6-ブromoピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (83 mg、0.27 mmol)、tert-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (220); (100 mg、0.27 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (22 mg、0.03 mmol)、及び K₂CO₃ (75 mg、0.54 mmol) を、(10:1) ジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。回収した固体を酢酸エチルですすぎ、廃棄した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、100 mg の tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (221) が灰白色の固体として生じた (収率 39%)。LCMS: m/z 473.2 [M+H]⁺, t_R = 1.65 min.

【0691】

(6-(2-(アミノメチル) フロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) ピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (222) の合成: tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) フロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチルカルバマート (221); (47.2 mg、0.1 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を 0℃で滴加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(6-(2-(アミノメチル) フロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) ピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (222) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (35 mg、収率 85%)。LCMS: m/z 373.2 [M+H]⁺; t_R = 1.21 min.

【0692】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド(658)の合成:(6-(2-(アミノメチル)フロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(222);(37.2mg、0.1mmol)、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(16.4mg、0.1mmol)、HATU(38mg、0.1mmol)、及びトリエチルアミン(21mg、0.2mmol)を、室温でDMF(5mL)に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPre-HP LCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド(658)が得られた(30mg、収率57%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00(t, J=2Hz, 1H), 8.83-7.98(m, 6H), 7.67-7.31(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.58-5.77(m, 5H), 4.65-4.52(m, 2H), 3.83-3.48(m, 4H), 2.18-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 519.2 [M+H]⁺, t_R=1.50min.

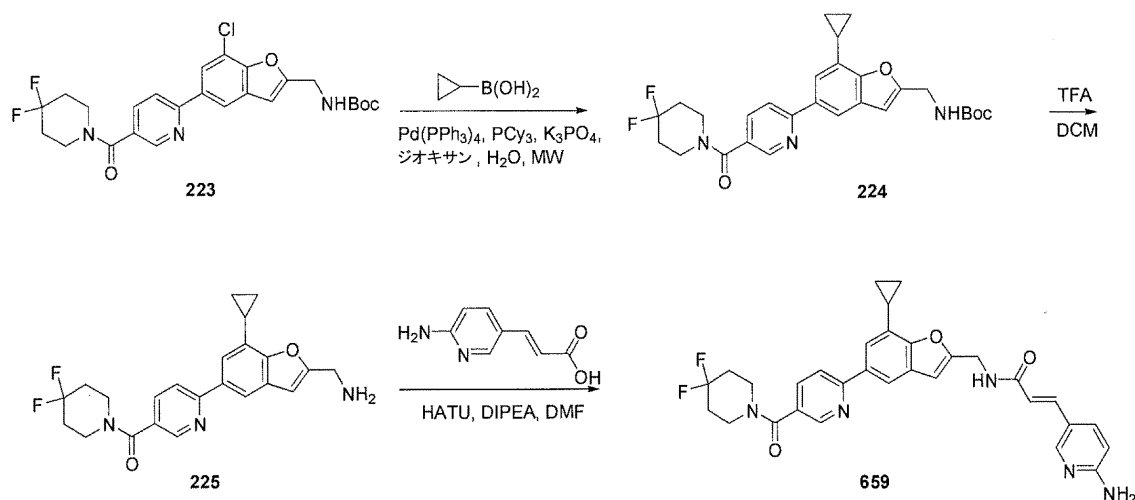
10

【0693】

20

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(659)の合成。

【化175】



30

tert-ブチル(7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(224)の合成。tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(223);(300mg、0.6mmol)、シクロプロピルboron酸(155mg、1.8mmol)、Pd(PPh₃)₄(70mg、0.06mmol)、PCy₃(40mg、0.12mmol)、及びリン酸カリウム(407mg、1.8mmol)を、ジオキサン(5mL)とH₂O(0.5mL)の混合物に加えて、脱気した。反応混合物を、140℃で、マイクロ波条件下で、1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、150mgのtert-

40

50

tert-ブチル (7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (224) が白色の固体として生じた (50%収率)。LCMS: m/z 512.3 $[M+H]^+$, $t_R = 1.84 \text{ min}$.

【0694】

(6-(2-(アミノメチル)-7-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (225) の合成: tert-ブチル (7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (224); (100 mg, 0.2 mmol) を CH_2Cl_2 (12 mL) に溶かした。TFA (2 mL) を 0℃ で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(6-(2-(アミノメチル)-7-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (225) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (80 mg, 100%収率)。LCMS: m/z 412.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.35 \text{ min}$.

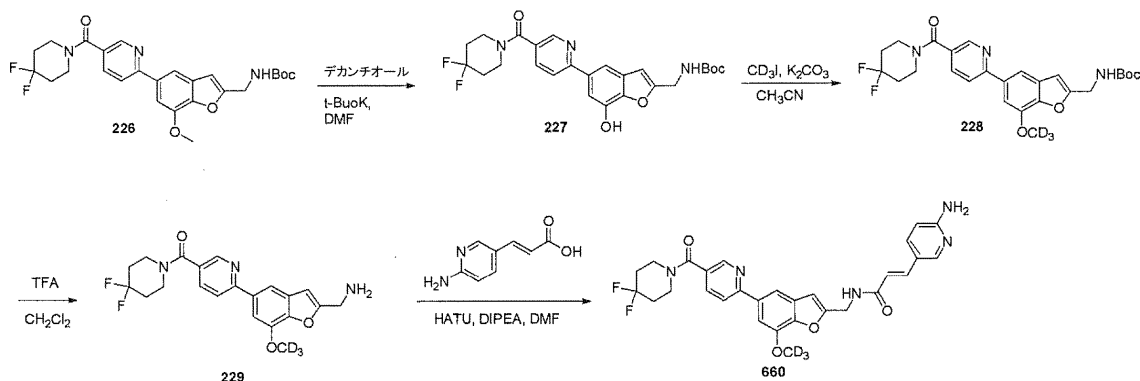
【0695】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (659) の合成。(6-(2-(アミノメチル)-7-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (225); (80 mg, 0.19 mmol) を DMF (3 mL) に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (34 mg, 0.21 mmol) を 0℃ で加えた。HATU (87 mg, 0.23 mmol) をこの反応混合物に 0℃ で加え、それに続いて DIPEA (74 mg, 0.57 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を Prep-HPLC により精製すると、40 mg の (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (659) が得られた (38%収率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.33-8.05 (m, 6H), 7.95 (dd, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 3.83-3.42 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.12-0.96 (m, 4H). LCMS: m/z 558.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.32 \text{ min}$.

【0696】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(メトキシ-d3)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (660) の合成。

【化 176】



10

tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (227) の合成: tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (226); (1 g, 2 mmol) を 15 mL の DMF に溶かした。デカンチオール (521 mg, 3 mmol) 及び t-BuOK (336 mg, 3 mmol) をこの混合物に加えた。混合物を 110 °C に加熱し、1.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を 20 mL の H₂O に注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10-20% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、300 mg の tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (227) が得られた (31% 収率)。LCMS: m/z 488.1 [M+H]⁺; t_R = 1.58 min.

20

【0697】

tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリジュウテロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (228) の合成。tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (5; 20 mg, 0.05 mmol) を 5 mL の CH₃CN に溶かした。K₂CO₃ (14 mg, 0.1 mmol) 及び CD₃I (15 mg, 0.1 mmol) を室温で加えた。混合物を、室温で 18 時間攪拌した。3 mL の H₂O を加え、混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、10 mg の tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリジュウテロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (228) が得られた (50% 収率)。LCMS: m/z 505.1 [M+H]⁺; t_R = 1.68 min.

30

40

【0698】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリジュウテロメトキシ)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (229) の合成: tert-ブチル (5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリジュウテロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (228); (100 mg, 0.2 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かし、TFA (1 mL) を室温で滴加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (60 mg, 75% 収率)。LCMS: m/z 405.2 [M+H]⁺;

50

$t_R = 1.28 \text{ min.}$

【0699】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(メトキシ-d3)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(660)の合成：(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリジュウテロメトキシ)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(229)；(60mg、0.15mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(25mg、0.15mmol)、HATU(113mg、0.3mmol)、DIPEA(39mg、0.3mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、30mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(メトキシ-d3)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(660)が得られた。収率(37%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.49-8.07(m, 5H), 8.03-7.93(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.46(d, J=16Hz, 1H), 7.03(d, J=9Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.61(d, J=16Hz, 1H), 4.59(d, J=5Hz, 2H), 3.82-3.43(m, 4H), 2.14-2.02(m, 4H). LCMS: m/z 551.2 [M+H]⁺, $t_R = 1.82 \text{ min.}$

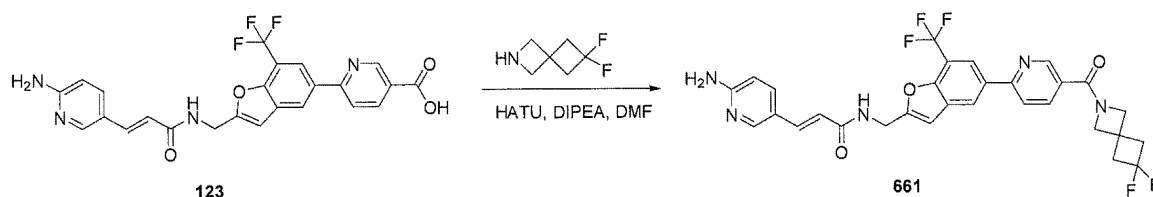
10

20

【0700】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(661)の合成。

【化177】



30

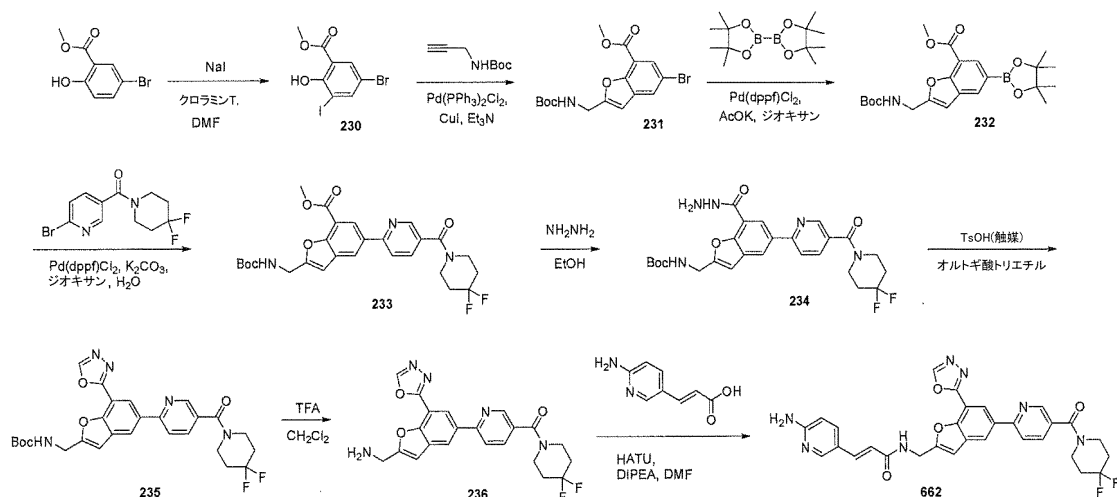
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(661)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.82(d, J=2Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.07-8.03(m, 1H), 7.99-7.93(m, 2H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.38(d, J=16Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.49(d, J=9Hz, 1H), 6.37(d, J=16Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.78-2.73(m, 4H). LCMS: m/z 598.2 [M+H]⁺; $t_R = 1.25 \text{ min.}$

40

【0701】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(662)の合成。

【化 178】



メチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾアート (230) の合成：メチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾアート (10 g、43.3 mmol) 及び NaI (7.8 g、52 mmol) を 200 mL の DMF に加えた。混合物を 0℃ に冷却し、クロラミン T 水和物 (14.7 g、52 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 5 時間攪拌し、200 mL の H₂O でクエンチし、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和亜硫酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、8.6 g のメチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾアート (230) が得られた (55% 収率)。LCMS : m/z 356.2 [M-55]⁺; t_R = 1.95 min.

【0702】

メチル 5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-カルボキシレート (231) の合成：メチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ヨードベンゾアート (230) (7.5 g、21 mmol) と、tert-ブチルプロパー-2-イニルカルバマート (3.6 g、23 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.5 g、2.1 mmol) と、CuI (800 mg、4.2 mmol) の、80 mL の Et₃N 中の混合物を、90℃ で、窒素雰囲気下で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (33%-59% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、6.1 g のメチル 5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-カルボキシレート (231) を帯黄色の固体として与えた (76% 収率)。LCMS : m/z 408.0 [M+Na]⁺; t_R = 1.82 min.

【0703】

メチル 2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシレート (232) の合成：メチル 5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-カルボキシレート (231) (5 g、13 mmol) と、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) (4.6 g、18 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (913 mg、1.3 mmol) と、AcOK (2.6 g、26 mmol) の、50 mL のジオキササン中の混合物を脱気し、100℃ で、窒素雰囲気下で 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、4.65 g のメチル 2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシレート (232) が得られた (76% 収率)。LCMS : m/z 556.2 [M-55]⁺; t_R = 1.95 min.

10

20

30

40

50

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-7-カルボキシラート (232) を黄色の固体として与えた (83%収率)。LCMS: m/z 453.9 $[M+Na]^+$, $t_R = 2.12$ min.

【0704】

メチル2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシラート (233) の合成: (6-ブロモピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (3.1 g, 10 mmol) と、メチル2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシラート (232) (4.3 g, 10 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (702 mg, 1 mmol) と、K₂CO₃ (2.8 g, 20 mmol) の、50 mL のジオキサンと 5 mL の H₂O 中の混合物を脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で6時間加熱し、室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して溶媒のほとんどを除去し、50 mL の水を加えた。生じた混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50%–70% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、3.2 g のメチル2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシラート (233) を黄色の固体として与えた。(60%収率)。LCMS: m/z 530.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.92$ min.

【0705】

tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ヒドラジンカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (234) の合成: メチル2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-7-カルボキシラート (233); (1 g, 1.9 mmol) を 9 mL の EtOH に溶かした。抱水ヒドラジン (3 mL) を室温に加えた。反応混合物を、100℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させると、0.81 g の tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ヒドラジンカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (234) が得られた。(68%収率)。LCMS: m/z 530.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.71$ min.

【0706】

tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (235) の合成: tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ヒドラジンカルボニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (234); (423 mg, 0.8 mmol) を 26 mL のオルトギ酸トリエチルに加えた。4-メチルベンゼンスルホン酸 (7 mg, 0.04 mmol) を加えた。反応混合物を、125℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、215 mg の tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (235) が得られた (50%収率)。LCMS: m/z 540.3 $[M+H]^+$, $t_R = 1.83$ min.

【0707】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イ

ル)メタノン(236)の合成:tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(235);(162mg、0.3mmol)をCH₂Cl₂(4mL)に溶かした。TFA(1mL)を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、167mgの粗製の(6-(2-(アミノメチル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(236)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。(100%収率)。LCMS:m/z440.2[M+H]⁺; t_R=1.54min.

10

【0708】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(662)の合成。

(6-(2-(アミノメチル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(236)(167mg、0.3mmol)をDMF(4mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(59mg、0.36mmol)を0℃で加えた。HATU(148mg、0.39mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(77mg、0.6mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。20mLのEtOAc及び10mLの水をこの混合物に加えた。水相を分離し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(50%EtOAc/石油エーテルから5%MeOH/EtOAcに)により精製すると、40mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(662)を黄色の固体として与えた(23%収率)。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 9.20(s, 1H), 8.80(d, J=2Hz, 1H), 8.73(d, J=2Hz, 1H), 8.52(d, J=2Hz, 1H), 8.11(d, J=8Hz, 1H), 8.07-8.02(m, 2H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.50(d, J=16Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.50(d, J=16Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 3.99-3.63(m, 4H), 2.23-2.05(m, 4H). LCMS:m/z586.2[M+H]⁺, t_R=1.23min.

20

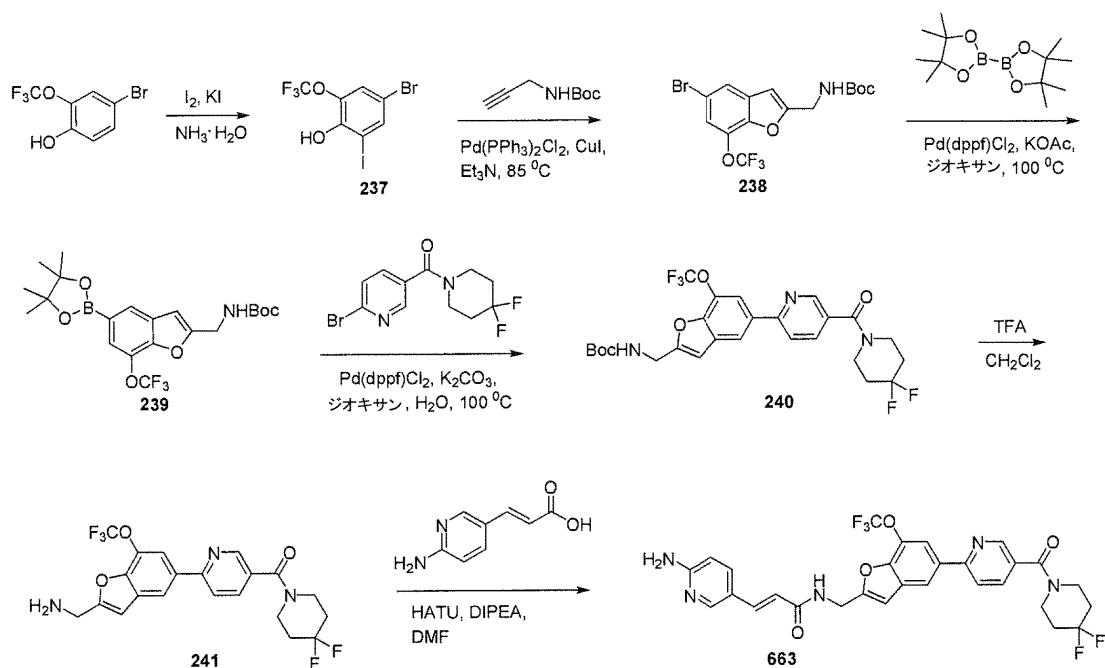
30

【0709】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(663)の合成。

40

【化 179】



4-ブロモ-2-ヨード-6-(トリフルオロメトキシ)フェノール (237) の合成 : 4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェノール (3.2 g、12 mmol) を 100 mL の NH_4OH に溶かした。KI (6.2 g、37 mmol) と I_2 (3.3 g、13 mmol) の、50 mL の H_2O 中の溶液を反応混合物に加え、室温で5時間まで攪拌した。反応混合物を 0°C (氷浴) に冷却し、(濃) HCl で pH 約 6~7 まで中和し、 EtOAc (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、4 g の 4-ブロモ-2-ヨード-6-(トリフルオロメトキシ)フェノール (237) を黄色の固体として与えた (85% 収率)。LCMS : $t_R = 1.79 \text{ min}$.

【0710】

tert-ブチル (5-ブロモ-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (238) の合成 : 4-ブロモ-2-ヨード-6-(トリフルオロメトキシ)フェノール (237) (4 g、15.7 mmol)、tert-ブチルプロパー-2-イニルカルバマート (2.9 g、18.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.73 g、1.6 mmol)、CuI (0.6 g、3.1 mmol) を 50 mL のトリエチルアミンに加え、脱気した。反応混合物を、 85°C で、窒素雰囲気下で2時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (5% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、3.6 g の tert-ブチル (5-ブロモ-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (238) が薄黄色の固体として生じた (82% 収率)。LCMS : m/z 354.0 $[\text{M}-55]^+$, $t_R = 1.88 \text{ min}$.

【0711】

tert-ブチル (5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (239) の合成 : tert-ブチル (5-ブロモ-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (238) (4.7 g、11 mmol)、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) (5.8 g、22 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.9 g、1.2 mmol)、及び酢酸カリウム (2.3 g、22 mmol) を 50 mL のジオ

10

20

30

40

50

キサンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、5.1gのtert-ブチル（5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（239）が白色の固体として生じた（96%収率）。LCMS：m/z 480.2 [M+Na]⁺, t_R = 1.93 min.

【0712】

tert-ブチル（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（240）の合成：tert-ブチル（5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（239）（5g, 11mmol）、（6-ブromoピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（3.7g, 12mmol）、Pd(dppf)Cl₂（0.8g, 1.1mmol）、及びK₂CO₃（3g, 22mmol）を、ジオキサン（50mL）と水（5mL）の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（50% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、4.7gのtert-ブチル（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（240）が白色の固体として生じた（収率78%）。LCMS：m/z 556.2 [M+H]⁺, t_R = 2.06 min.

【0713】

（6-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（241）の合成：tert-ブチル（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（240）（3.7g, 6.7mmol）をCH₂Cl₂（30mL）に溶かした。TFA（3mL）を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の（6-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（241）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した（3g, 100%収率）。LCMS：m/z 456.1 [M+H]⁺, t_R = 1.83 min.

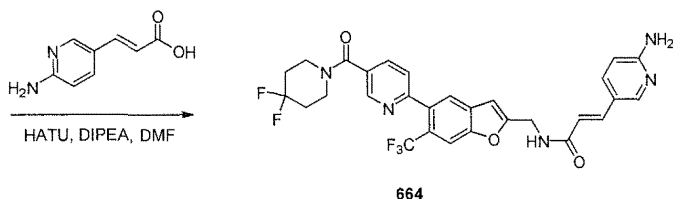
【0714】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（663）の合成。（6-（2-（アミノメチル）-7-（トリフルオロメトキシ）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（241）（2.2g, 4.8mmol）をDMF（40mL）に溶かし、（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（0.9g, 5.3mmol）を0℃で加えた。HATU（3.7g, 9.7mmol）をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA（12g, 96mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに4時間撹拌した。反応混合物を氷水（100mL）に注ぎ、EtOAc（100mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（10% MeOH／EtOAc）により精製すると、1gの（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-7-

【 0 7 1 5 】

10

【化 1 8 0】



40

【 0 7 1 6 】

50

すると、2. 2 g の *tert*-ブチル (5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (243) が薄黄色の固体として生じた (95% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.47 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). LCMS: m/z 339.9 [M-55]⁺; t_R = 1.95 min.

【0717】

tert-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (244) の合成: *tert*-ブチル (5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (243) (1 g, 2.5 mmol)、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) (2.8 g, 11 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g, 0.42 mmol)、及び酢酸カリウム (1.1 g, 11 mmol) を 50 mL のジオキサンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、240 mg の *tert*-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (244) が白色の固体として生じた (22% 収率)。LCMS: t_R = 2.02 min.

【0718】

tert-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (245) の合成: *tert*-ブチル (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (244) (200 mg, 0.45 mmol)、(6-ブロモピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (130 mg, 0.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0.05 mmol)、及び K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol) を、ジオキサン (10 mL) と水 (1 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、135 mg の *tert*-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (245) が白色の固体として生じた (収率 56%)。LCMS: m/z 540.2 [M+H]⁺, t_R = 1.33 min.

【0719】

(6-(2-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (246) の合成: *tert*-ブチル (5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (245) (135 mg, 0.25 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かした。TFA (1.5 mL) を室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の (6-(2-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (246) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (110 mg, 100% 収率)。LCMS: m/z 440.1 [M+H]⁺, t_R = 1.36 min.

【0720】

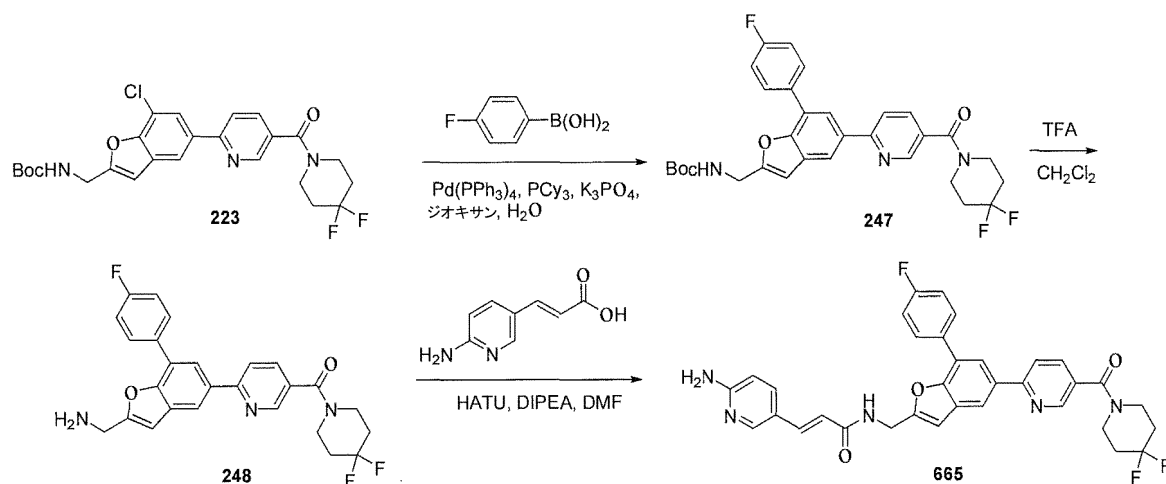
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4, 4-ジフ

ルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(664)の合成。(6-(2-(アミノメチル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(246)(50mg、0.10mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(18mg、0.10mmol)を0℃で加えた。HATU(46mg、0.12mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(65mg、0.50mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、15mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(664)が得られた(26%収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75-8.71(m, 1H), 8.68-8.62(m, 1H), 8.12(s, 1H), 8.08(d, J=2Hz, 1H), 8.02-7.98(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.36(d, J=16Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.49-6.39(m, 4H), 4.63(d, J=6Hz, 2H), 3.82-3.70(m, 2H), 3.53-3.44(m, 2H), 2.19-2.03(m, 4H). LCMS:m/z 586.2 [M+H]⁺, t_R=1.63min.

【0721】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(665)の合成。

【化181】



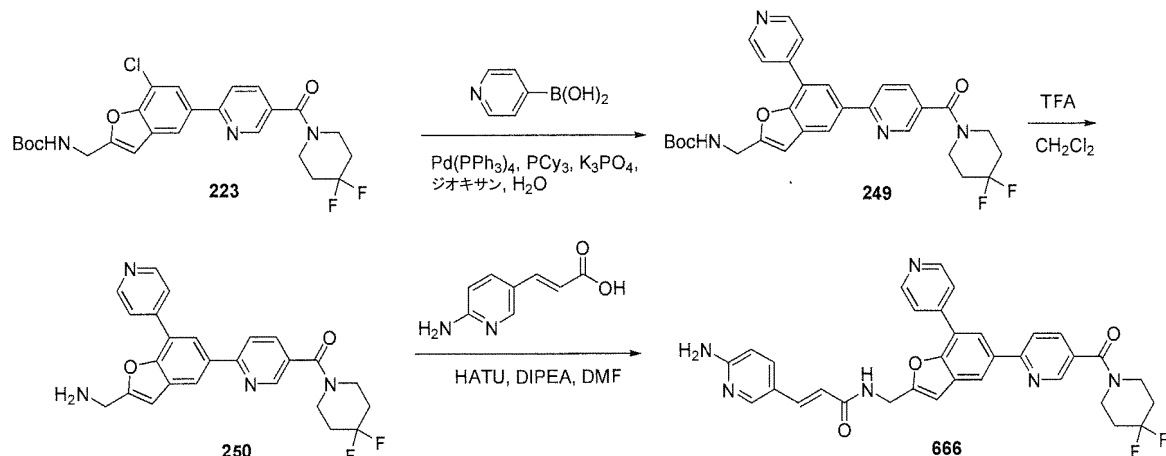
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(665)を、実施例(659)に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86-8.79(m, 1H), 8.76(d, J=2Hz, 1H), 8.38(d, J=2Hz, 1H), 8.28-8.16(m, 3H), 8.08-7.97(m, 4H), 7.48-7.35(m, 3H), 7.30-6.89(m, 4H), 6.64-6.54(m, 1H), 4.62(d, J=6Hz, 2H), 3.82-3.68(m, 4H), 2.15-2.03(m, 4H). LCMS:m/z 612.2 [M+H]⁺; t_R=1.44min.

【0722】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフル

オロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(666)の合成。

【化182】



10

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(666)を、実施例(659)に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91-8.83(m, 3H), 8.79(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35-8.18(m, 6H), 8.12(d, J=8 Hz, 1H), 8.04(d, J=10 Hz, 1H), 7.48(d, J=16 Hz, 1H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.62(d, J=16 Hz, 1H), 4.67(d, J=6 Hz, 2H), 3.84-3.43(m, 4H), 2.17-2.02(m, 4H). LCMS: m/z 595.2 [M+H]⁺, t_R=1.65 min.

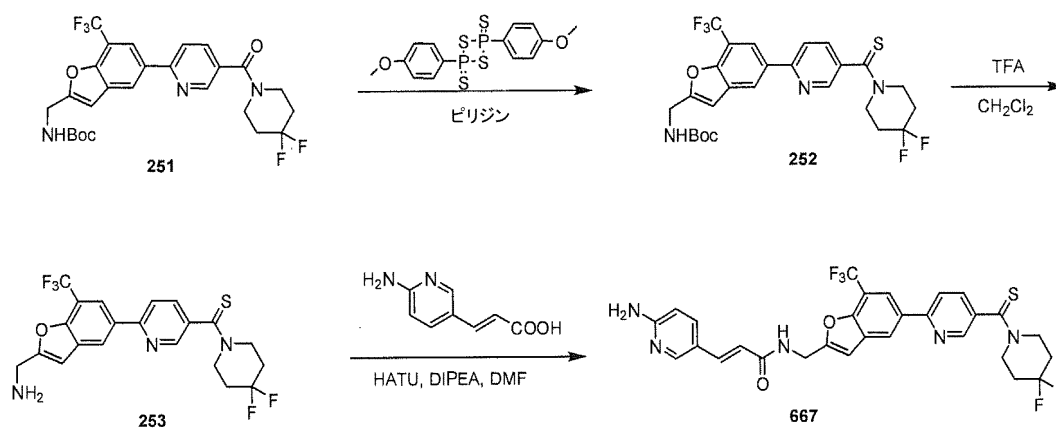
20

【0723】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(667)の合成。

30

【化183】



40

tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(252)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(251)(200 mg, 0.37 mmol)及びローソン試薬(105 mg, 0.26 mmol)を10 mLのピリジンに加えた。反

50

応混合物を、80℃で12時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPrep-HPLCにより精製すると、55mgのtert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(252)を薄黄色の固体として与えた(27%収率)。)。LCMS:m/z 556.2 [M+H]⁺; t_R=1.82min.

【0724】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン(253)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(252)(55mg、0.10mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶かした。TFA(1.5mL)を0℃で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製の(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン(253)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(45mg、100%収率)。LCMS:m/z 456.1 [M+H]⁺; t_R=1.37min.

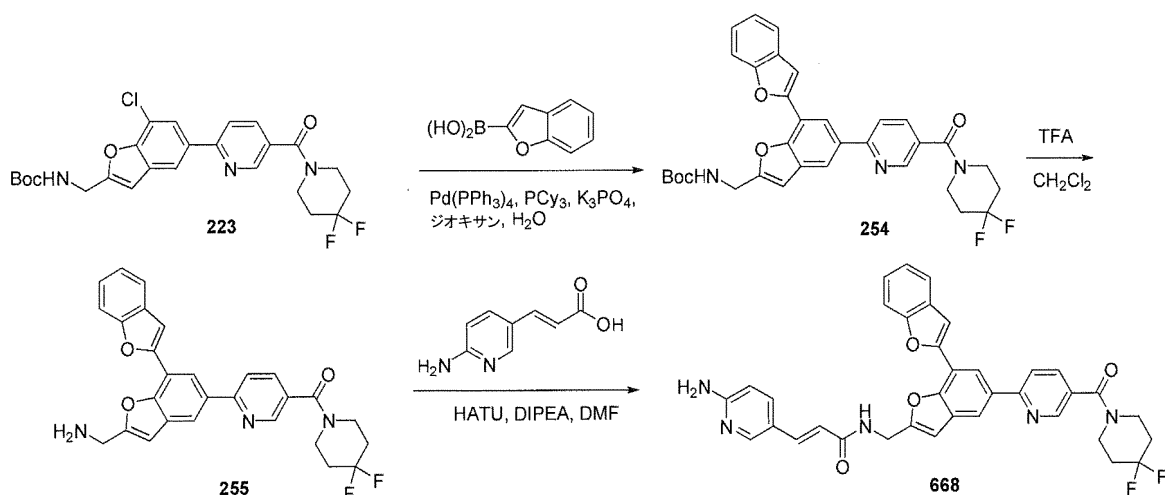
【0725】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(667)の合成: (6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン(253); (45mg、0.10mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(Z)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(16mg、0.10mmol)を0℃で加えた。HATU(46mg、0.15mmol)を0℃で加え、それに続いてDIPEA(39mg、0.30mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、25mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(667)が得られた(収率: 42%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.84(m, 1H), 8.72-8.66(m, 2H), 8.38(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H), 8.12-8.05(m, 1H), 7.93(dd, J=8Hz, 2Hz, 1H), 7.46(d, J=16Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 6.60(d, J=16Hz, 1H), 4.65(d, J=5Hz, 2H), 4.48-4.41(m, 2H), 3.75-3.70(m, 2H), 2.32-2.11(m, 4H). LCMS:m/z 602.2 [M+H]⁺; t_R=1.46min.

【0726】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5'-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-2,7'-ビベンゾフラン-2'-イル)メチル)アクリルアミド(668)の合成。

【化 1 8 4】



10

(E)-3-(6-amino-3-pyridyl)-N-((5'-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-2,7'-biphenyl-2'-yl)methyl)acrylamide (668) を、実施例(659)に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.64 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.51-6.41 (m, 4H), 4.71 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.86-3.44 (m, 4H), 2.17-2.03 (m, 4H). LCMS: m/z 634.5 [M+H]⁺; t_R = 1.86 min.

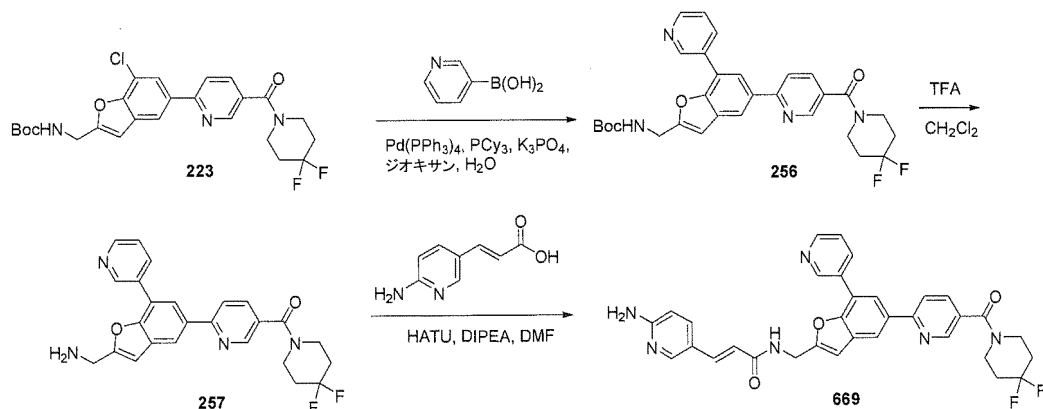
20

【0727】

(E)-3-(6-amino-3-pyridyl)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-7-(3-pyridyl)benzophenyl-2-yl)methyl)acrylamide (669) の合成。

30

【化 1 8 5】



40

(E)-3-(6-amino-3-pyridyl)-N-((5-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-7-(3-pyridyl)benzophenyl-2-yl)methyl)acrylamide (669) を、実施例(659)に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMS

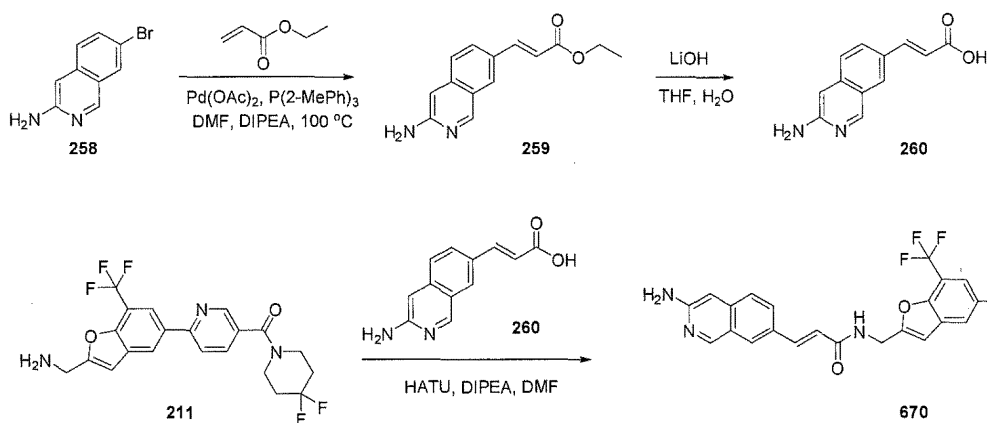
50

O-d₆) δ 9.24-9.14 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.43-7.95 (m, 6H), 7.66-7.53 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.56-6.36 (m, 3H), 6.36-6.26 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 4H). LCMS: m/z 595.6 [M+H]⁺; t_R = 1.66 min.

【0728】

(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(670)の合成。

【化186】



(E)-エチル 3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリラート(259)の合成: 7-ブロモイソキノリン-3-アミン(258)(450mg、2.0mmol)、エチルアクリラート(300mg、3.0mmol)、Pd(OAc)₂(45mg、0.2mmol)、トリオートリルホスフィン(122mg、0.4mmol)、及びDIPEA(516mg、4.0mmol)をDMF(4mL)に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、3時間窒素雰囲気下で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水(20mL)に注ぎ、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、(E)-エチル 3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリラート(259)を白色の固体として与えた(400mg、83%収率)。LCMS: m/z 243.2 [M+H]⁺; t_R = 1.34 min.

【0729】

(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリル酸(260)の合成: (E)-エチル 3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリラート(259); (400mg、1.7mmol)及びLiOH(200mg、8.3mmol)を、THF(10mL)とH₂O(1mL)の混合物に、室温で加えた。反応混合物を70℃で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、水(10mL)で希釈し、2NのHClでpH=3まで中和し、CH₂Cl₂(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、200mgの(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリル酸(260)を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(57%収率)。LCMS: m/z 215.1 [M+H]⁺; t_R = 1.09 min.

【0730】

(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメ

10

20

30

40

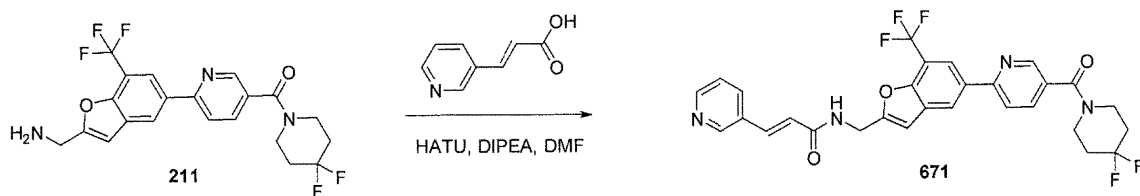
50

チル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(670)の合成:(6-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(211)(75mg、0.17mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)アクリル酸(260)(35mg、0.16mmol)を0℃で加えた。HATU(122mg、0.32mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(62mg、0.48mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、53mgの(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(670)が得られた(52%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.93(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.81-8.69(m, 4H), 8.41(s, 1H), 8.23(d, J=8Hz, 1H), 8.06-8.01(m, 2H), 7.77(d, J=9Hz, 1H), 7.65(d, J=9Hz, 1H), 7.58(d, J=16Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.86-6.80(m, 1H), 6.75(d, J=16Hz, 1H), 4.67(d, J=5Hz, 2H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.55-3.44(m, 2H), 2.15-2.03(m, 4H). LCMS: m/z 636.2 [M+H]⁺; t_R=1.46min.

【0731】

(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(671)の合成。

【化187】

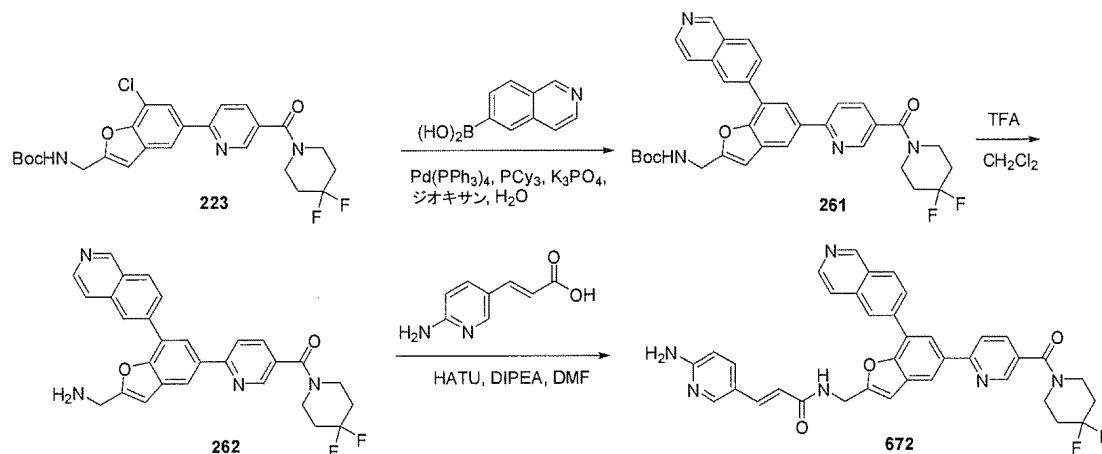


(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(671)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量:75%。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.79(s, 1H), 8.67(d, J=2Hz, 1H), 8.56(d, J=5Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.31(d, J=8Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.01-7.88(m, 2H), 7.69-7.62(m, 1H), 7.58(d, J=16Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.80(d, J=16Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 3.87-3.49(m, 4H), 2.11-1.91(m, 4H). LCMS: m/z 571.2 [M+H]⁺, t_R=1.50min.

【0732】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(イソキノリン-6-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(672)の合成。

【化 1 8 8】



10

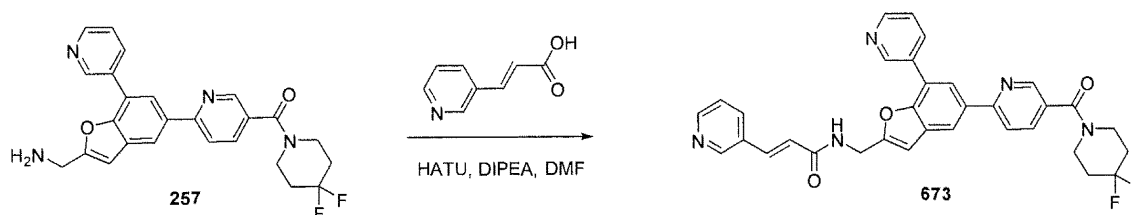
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(イソキノリン-6-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(672)を、実施例(658)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67-9.59(m, 1H), 8.89-8.73(m, 3H), 8.68-8.61(m, 1H), 8.54-8.42(m, 5H), 8.30-8.00(m, 6H), 7.48(d, J=16Hz, 1H), 7.02-6.95(m, 2H), 6.62(d, J=16Hz, 1H), 4.68(d, J=5Hz, 2H), 3.82-3.46(m, 4H), 2.18-2.03(m, 4H). LCMS: m/z 645.3 [M+H]⁺; t_R = 1.70 min.

20

【0733】

(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(673)の合成。

【化 1 8 9】



30

(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(673)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量: 17%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.21(d, J=2Hz, 1H), 8.91(d, J=5Hz, 1H), 8.81-8.75(m, 2H), 8.69-8.64(m, 1H), 8.59-8.53(m, 1H), 8.46(d, J=2Hz, 1H), 8.38(d, J=8Hz, 1H), 8.32(d, J=2Hz, 1H), 8.26(d, J=8Hz, 1H), 8.05-7.96(m, 2H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.55(d, J=16Hz, 1H), 7.49-7.42(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.82(d, J=16Hz, 1H), 4.65(d, J=5Hz, 2H), 3.81-3.46(m, 4H), 2.17-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 580.2 [M+H]⁺, t_R

40

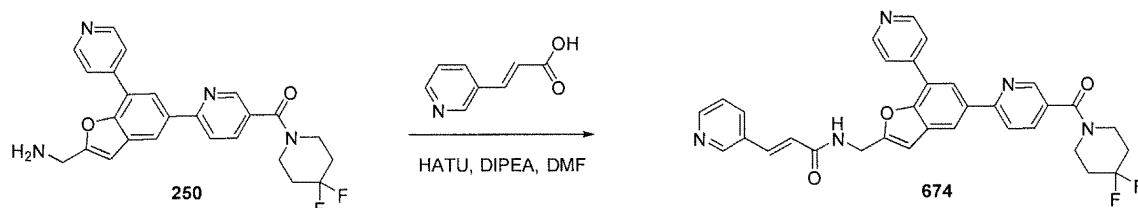
50

= 1.71 min.

【0734】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(674)の合成。

【化190】



10

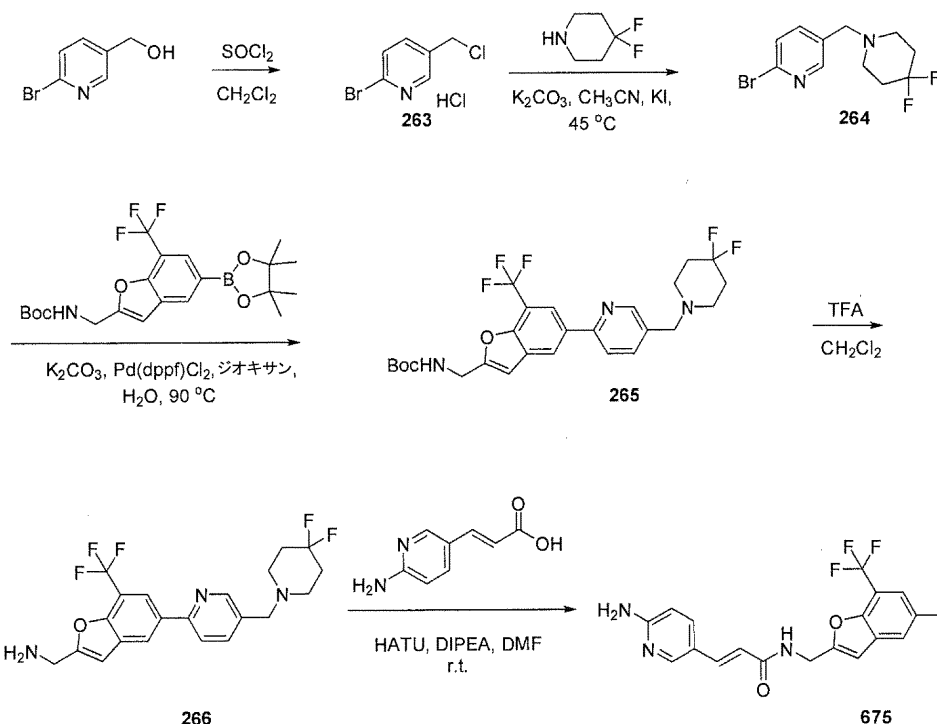
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(674)を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収量：10%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94-8.88(m, 1H), 8.81-8.73(m, 4H), 8.60-8.47(m, 2H), 8.40(s, 1H), 8.26(d, J=8 Hz, 1H), 8.08-7.96(m, 4H), 7.56(d, J=16 Hz, 1H), 7.50-7.41(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.83(d, J=16 Hz, 1H), 4.67(d, J=6 Hz, 2H), 3.82-3.45(m, 4H), 2.09(s, 4H). LCMS: m/z 580.2 [M+H]⁺, t_R=1.70 min.

20

【0735】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(675)の合成。

【化191】



30

40

2-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(264)の合成：(6-ブロモピリジン-3-イル)メタノール(1)(1.0 g、5.3 mmol)をCH₂Cl₂(1

50

5 mL) に溶かし、 SOCl_2 (3 mL、42 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、2-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(263)を白色の固体として与えた(1.3 g、98%収率)。LCMS: m/z 205.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.78 \text{ min}$.

【0736】

2-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン(264)の合成: 2-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(263)(1.3 g、5.2 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン(692 mg、5.7 mmol)、 K_2CO_3 (3.6 g、26 mmol)、及びKI(86 mg、0.52 mmol)を CH_3CN (15 mL)に加えた。反応混合物を、45℃で6時間加熱した。LC-MS分析は、反応の完了を示した。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、 H_2O (100 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、2-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン(264)を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(1.3 g、85%収率)。LCMS: m/z 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.77 \text{ min}$.

【0737】

tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(265)の合成: 2-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン(264) 190 mg、0.65 mmol、tert-ブチル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(300 mg、0.68 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (48 mg、0.065 mmol)、及び K_2CO_3 (180 mg、1.3 mmol)を、ジオキサン(15 mL)と H_2O (0.3 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で16時間加熱した。LC-MS分析は、反応の完了を示した。室温に冷却した後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(265)を白色の固体として与えた(40 mg、24%収率)。LCMS: m/z 526.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.48 \text{ min}$.

【0738】

(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(266)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(264)(40 mg、0.076 mmol)を CH_2Cl_2 (3 mL)に溶かし、TFA(1 mL)を室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは、反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(266)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(35 mg、99%収率)。LCMS: m/z 426.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.81 \text{ min}$.

【0739】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(675)の合成:(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(266)(35mg、0.076mmol)、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(16mg、0.1mmol)、HATU(0.11mol)、及びDIPEA(59mg、0.46mmol)をDMF(2mL)に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(675)を白色の固体として与えた(10mg、23%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.60(m, 3H), 8.34(s, 1H), 8.11-8.06(m, 2H), 7.86(d, J=8Hz, 1H), 7.63(d, J=9Hz, 1H), 7.36(d, J=16Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.51-6.40(m, 4H), 4.62(d, J=6Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.56-2.51(m, 4H), 2.03-1.92(m, 4H). LCMS: m/z 572.5 [M+H]⁺; t_R=1.90min.

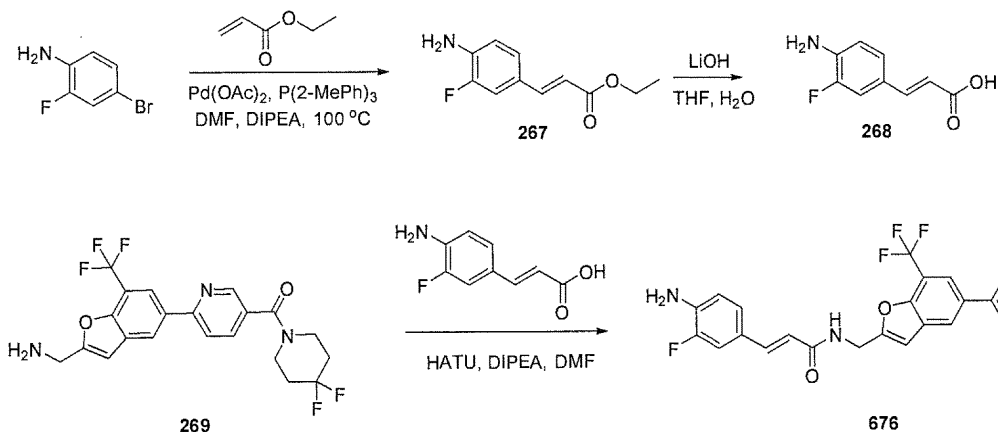
10

【0740】

(E)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(676)の合成。

20

【化192】



30

(E)-エチル 3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)アクリラート(267)の合成:(E)-エチル 3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)アクリラート(267)を中間体(259)に類似な方法で合成した。収量:95%。LCMS: m/z 210.2 [M+H]⁺; t_R=1.59min.

【0741】

(E)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)アクリル酸(268)の合成:(E)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)アクリル酸(268)を、中間体(260)に類似な方法で合成した。収量:87%。LCMS: m/z 182.1 [M+H]⁺; t_R=1.30min.

40

【0742】

(E)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(676)の合成:(E)-3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(676)を、示された試薬を使用して、全

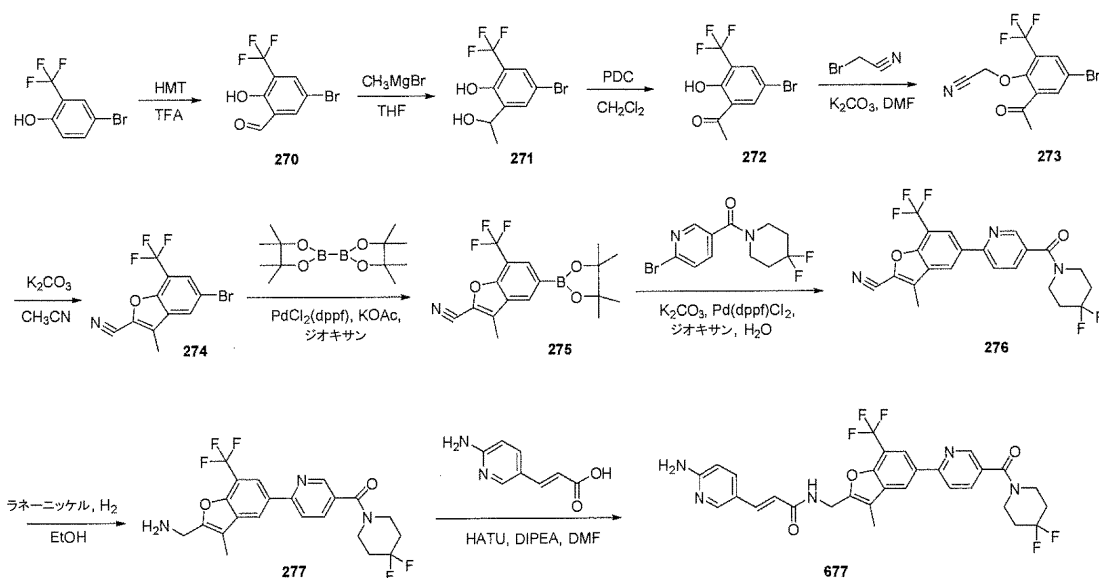
50

般の手順4に従って合成した。収量：6%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J=2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (t, J=6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J=8 Hz, 1H), 8.05–8.01 (m, 1H), 7.34 (d, J=16 Hz, 1H), 7.24 (d, J=11 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (t, J=9 Hz, 1H), 6.43 (d, J=16 Hz, 1H), 4.62 (d, J=6 Hz, 2H), 3.80–3.72 (m, 2H), 3.53–3.44 (m, 2H), 2.14–2.04 (m, 4H). LCMS: m/z 603.3 [M+H]⁺; t_R = 1.90 min.

【0743】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(677)の合成。

【化193】



5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(270)の合成：4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノール(20 g、83 mmol)をCF₃CO₂H(100 mL)に溶かし、ヘキサメチレンテトラミン(23.2 g、166 mmol)を少量ずつ10分かけて加えた。混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。H₂O(100 mL)を加え、それに続いて50% H₂SO₄(60 mL)を加え、混合物を2時間攪拌した。H₂O(100 mL)を加え、生じた沈殿物を濾過により回収すると、粗製の5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(270)を黄色の固体として与え(12.5 g、56%収率)、それを直接使用した。LCMS: m/z 271.1 [M+H]⁺; t_R = 1.58 min.

【0744】

4-ブロモ-2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)フェノール(271)の合成：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(270)(12.5 g、46 mmol)をTHF(100 mL)に溶かし、CH₃MgBr(38.3 mL、115 mmol、ジエチルエーテル中3M)を、0℃で、窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NH₄Cl水溶液(100 mL)でクエンチし、EtOAc(200 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(6% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、4-ブロモ-2-(1-ヒドロキシエチル)-

6-(トリフルオロメチル)フェノール(271)を黄色の固体として与えた(7.5g、57%収率)。LCMS:m/z 269.2 [M-OH]⁺; t_R=1.70 min.

【0745】

1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(272)の合成: PDC(11.8g、315 mmol)を、4-ブロモ-2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)フェノール(271)(6.0g、21 mmol)のCH₂Cl₂(260 mL)中の撹拌されている溶液に加え、混合物を室温で2時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(6% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(272)を白色の固体として与えた(300 mg、6%収率)。LCMS:m/z 285.0 [M+H]⁺; t_R=1.70 min.

10

【0746】

2-(2-アセチル-4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトニトリル(273)の合成: 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(271); (300 mg、1.06 mmol)をDMF(4 mL)に溶かした。K₂CO₃(293 mg、2.1 mmol)及び2-ブロモアセトニトリル(0.1 mL、1.4 mmol)を加えた。混合物を、40℃で、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。混合物を水(10 mL)に注ぎ、EtOAc(50 mL×2)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(6% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、2-(2-アセチル-4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトニトリル(268)を白色の固体として与えた(150 mg、収率44%)。LCMS:m/z 322.0 [M+H]⁺; t_R=1.66 min.

20

【0747】

5-ブロモ-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(274)の合成: 2-(2-アセチル-4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトニトリル(273); (150 mg、0.46 mmol)をCH₃CN(4 mL)に溶かした。K₂CO₃(254 mg、1.84 mmol)を加えた。混合物を、95℃で18時間撹拌し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(6% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、5-ブロモ-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(274)を白色の固体として与えた(60 mg、43%収率)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(s, 1H), 8.17(s, 1H), 2.48(s, 3H).

30

【0748】

3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(275)の合成: 5-ブロモ-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(274); (60 mg、0.2 mmol)、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)(76 mg、0.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(15 mg、0.02 mmol)、及び酢酸カリウム(39 mg、0.4 mmol)を3 mLのジオキササンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で3時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、60 mgの3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-カルボニトリル(275)が白色の固体として生じた(85%収率)。LCMS:m/z 352.1 [M+H]⁺; t_R=2.01 min.

40

【0749】

5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)

50

ー3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-カルボニトリル（276）の合成：3-メチルー5-（4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-カルボニトリル（275）（60 mg、0.17 mmol）、（6-ブロモピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（61 mg、0.2 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（13 mg、0.02 mmol）、及びK₂CO₃（47 mg、0.34 mmol）を、ジオキサン（3 mL）と水（0.2 mL）の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、40 mgの5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-カルボニトリル（276）が白色の固体として生じた（収率53%）。LCMS：m/z 450.1 [M+H]⁺；t_R = 1.81 min.

10

【0750】

（6-（2-（アミノメチル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタドン（277）の合成：5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-カルボニトリル（276）（40 mg、0.09 mmol）、ラネーニッケル（5 mg）のC₂H₅OH（5 mL）中の溶液を、水素雰囲気下で、室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、（6-（2-（アミノメチル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタドン（277）を白色の固体として与えた（20 mg、収率50%）。LCMS：m/z 454.2 [M+H]⁺；t_R = 1.83 min.

20

【0751】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（677）の合成：（6-（2-（アミノメチル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタドン（277）（20 mg、0.04 mmol）をDMF（3 mL）に溶かし、（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（8 mg、0.05 mmol）を0℃で加えた。HATU（23 mg、0.06 mmol）をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPPA（8 mg、0.08 mmol）を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、5 mgの（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-3-メチルー7-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（677）が得られた。収率：21%。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 8.83-8.76（m, 2H）, 8.68（s, 1H）, 8.42（s, 1H）, 8.31（d, J = 8 Hz, 1H）, 8.17（s, 1H）, 8.07-8.01（m, 2H）, 7.42（d, J = 16 Hz, 1H）, 6.93（d, J = 9 Hz, 1H）, 6.54（d, J = 16 Hz, 1H）, 4.60（d, J = 6 Hz, 2H）, 3.80-3.72（m, 2H）, 3.53-3.44（m, 2H）, 2.37（s, 3H）, 2.15-2.03（m, 4H）。LCMS：m/z 600.2 [M+H]⁺；t_R = 1.43 min.

30

40

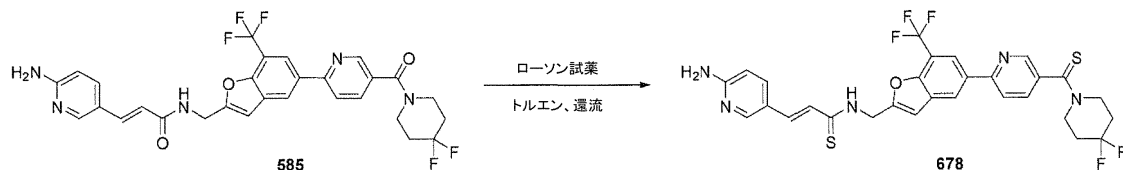
【0752】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル）ピリジン-2-イル）-7-（トリフルオロメ

50

チル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) プロパー-2-エンチオアミド (678) の合成。

【化194】



10

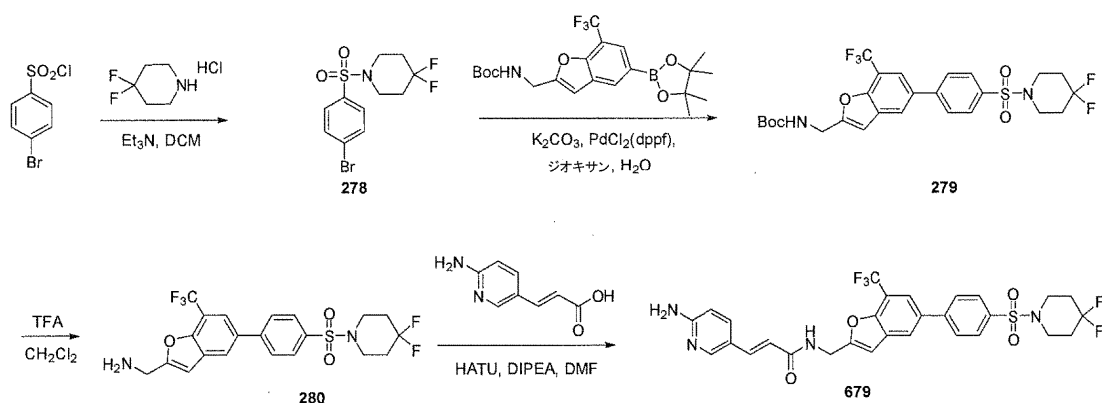
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (585) (293 mg、0.5 mmol) 及びローソン試薬 (404 mg、1 mmol) をトルエン (10 mL) に溶かした。反応混合物を16時間還流に加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、それをPrep-HPLCにより精製すると、3 mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)プロパー-2-エンチオアミド (678) が得られた。収量：1%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67-7.34 (m, 8H), 7.01-5.97 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.55-4.87 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 2.34-2.01 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H). LCMS: m/z 618.2 [M+H]⁺, t_R = 2.00 min.

20

【0753】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (679) の合成。

【化195】



30

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-4,4-ジフルオロピペリジン (278) の合成：4-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド (2.5 g、10 mmol) をDCM (30 mL) に溶かし、トリエチルアミン (3 g、30 mmol) を加えた。4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.8 g、12 mmol) を0℃ (氷浴) で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物をDCM (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、2.9 gの1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-4,4-ジフルオロピペリジン (278) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (87%収率)。LCMS: m/z 340.0 [M+H]⁺, t_R = 1.73 min.

【0754】

40

50

tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(279)の合成: 1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-4,4-ジフルオロピペリジン(278)(1.5g、4.4mmol)、tert-ブチル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(2.1g、4.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.36g、0.44mmol)、及びK₂CO₃(1.8g、13.2mmol)を、ジオキサン(30mL)と水(6mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、90℃で、窒素雰囲気下で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10-30% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1.5gのtert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(279)が白色の固体として生じた(58%収率)。LCMS:m/z 575.1 [M+H]⁺, t_R=1.86min.

10

【0755】

(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(280)の合成: tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(279) 1g、3.1mmol)をCH₂Cl₂(20mL)に溶かした。TFA(5mL)を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(280)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(580mg、70%収率)。LCMS:m/z 475.1 [M+H]⁺, t_R=1.44min.

20

【0756】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(679)の合成: (5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(280)(250mg、0.53mmol)をDMF(4mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(95mg、0.58mmol)を0℃で加えた。HATU(222mg、0.58mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(205mg、1.6mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、70mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(679)(21%収率)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88-8.82(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09-7.84(m, 8H), 7.45(d, J=16Hz, 1H), 7.02-6.90(m, 2H), 6.60(d, J=16Hz, 1H), 4.68-4.61(m, 2H), 3.19-3.07(m, 4H), 2.16-2.03(m, 4H). LCMS:m/z 621.2 [M+H]⁺, t_R=1.91min.

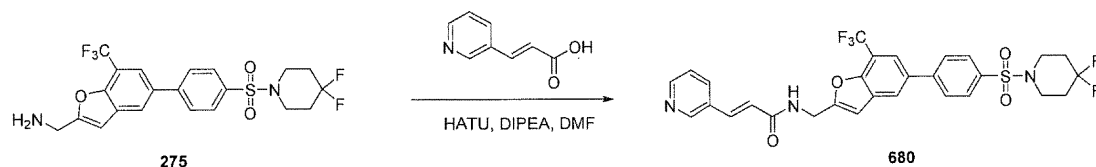
30

40

【0757】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(680)の合成。

【化 1 9 6】

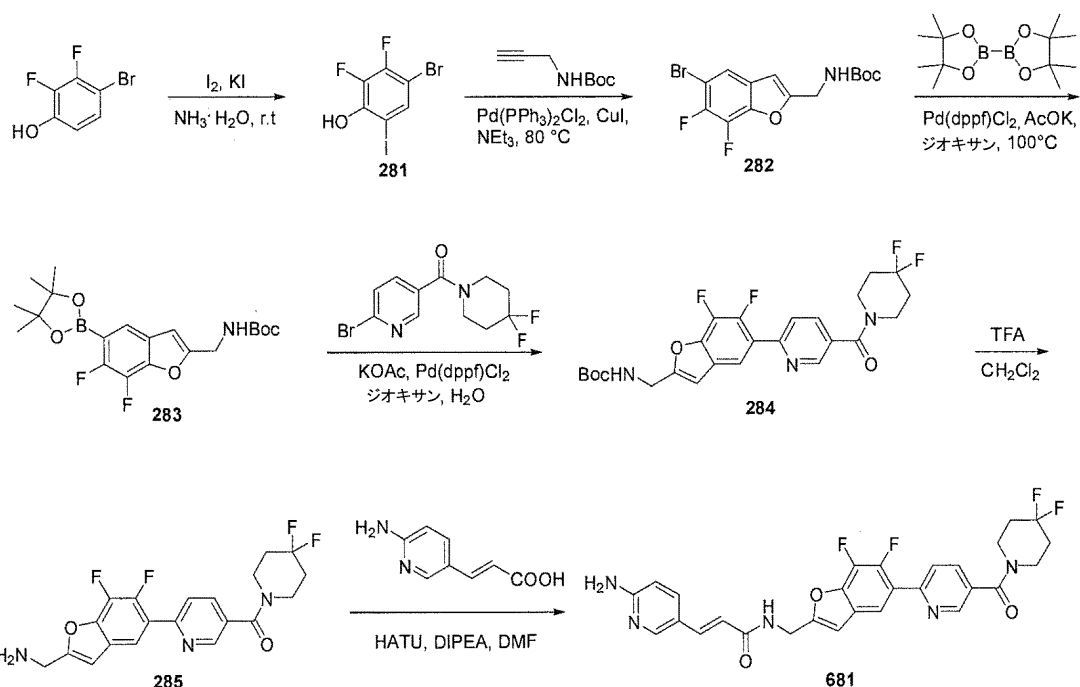


(E)-N-(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(680)を、実施例(677)に類似な方法で合成した。収量：24%。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99-8.94(m, 1H), 8.86(s, 1H), 8.68-8.60(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.20-8.14(m, 1H), 8.10-8.03(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.87(d, J=16Hz, 1H), 4.68(d, J=5Hz, 2H), 3.18-3.11(m, 4H), 2.14-2.06(m, 4H). LCMS: m/z 606.2 [M+H]⁺, t_R=1.96min.

【0758】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(681)の合成。

【化 1 9 7】



4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-ヨードフェノール(281)の合成：4-ブromo-2,3-ジフルオロフェノール(2g, 9.7mmol)を100mLのNH₄OHに溶かした。KI(4.8g, 29mmol)とI₂(2.5g, 9.7mmol)の50mLのH₂Oの溶液を反応混合物に加え、室温で1時間まで攪拌した。反応混合物を0℃(氷浴)に冷却し、(濃)HClでpH約6~7まで中和し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、2.8gの4-ブromo-2,3-ジフルオロ-6-ヨードフェノール(281)を黄色の固体として与えた(85%収率)。LCMS: m/z t_R=1.31min.

10

20

30

40

50

【0759】

tert-ブチル(5-ブロモ-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(282)の合成: 4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ-6-ヨードフェノール(281)(2 g, 5.9 mmol)、tert-ブチルプロパ-2-イニルカルバマート(1.1 g, 7.1 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.6 g, 0.9 mmol)、CuI(0.17 g, 0.9 mmol)を30 mLのトリエチルアミンに加え、脱気した。反応混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で2時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(5% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1.7 gのtert-ブチル(5-ブロモ-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(282)が薄黄色の固体として生じた(80%収率)。LCMS: m/z 384.3 [M+Na]⁺, t_R = 2.13 min.

10

【0760】

tert-ブチル(6, 7-ジフルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(283)の合成: tert-ブチル(5-ブロモ-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(282)(500 mg, 1.4 mmol)、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)(534 mg, 2.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(190 mg, 0.2 mmol)、及び酢酸カリウム(280 mg, 2.8 mmol)を10 mLのジオキサンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、0.4 gのtert-ブチル(6, 7-ジフルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(283)が白色の固体として生じた(70%収率)。LCMS: m/z t_R = 1.87 min.

20

【0761】

tert-ブチル(5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(284)の合成: tert-ブチル(6, 7-ジフルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(283)(0.4 g, 0.96 mmol)、(6-ブロモピリジン-3-イル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(0.29 g, 0.96 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.11 g, 0.14 mmol)、及びK₂CO₃(0.26 g, 1.92 mmol)を、ジオキサン(10 mL)と水(1 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、0.38 gのtert-ブチル(5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(284)が白色の固体として生じた(収率80%)。LCMS: m/z 508.1 [M+H]⁺, t_R = 1.96 min.

30

40

【0762】

(6-(2-(アミノメチル)-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(285)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(284)(100 mg, 0.2 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶かした。TFA(1 mL)を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧

50

下で濃縮すると、粗製の(6-(2-(アミノメチル)-6,7-ジフルオロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(285)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(81mg、100%収率)。LCMS:m/z 408.1 [M+H]⁺, t_R=1.22min.

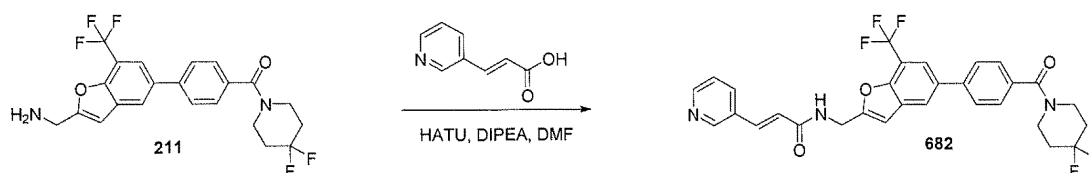
【0763】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(681)の合成:(6-(2-(アミノメチル)-6,7-ジフルオロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(285)(81mg、0.2mmol)をDMF(2mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(33mg、0.2mmol)を0℃で加えた。HATU(152mg、0.4mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(52mg、0.4mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、23mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(681)が得られた(20%収率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.96-8.76(m, 2H), 8.32-7.82(m, 7H), 7.45(d, J=16Hz, 1H), 7.08-6.89(m, 2H), 6.60(d, J=16Hz, 1H), 4.68-4.58(m, 2H), 3.82-3.71(m, 2H), 3.56-3.42(m, 2H), 2.15-2.02(m, 4H). LCMS:m/z 554.2 [M+H]⁺; t_R=1.71min.

【0764】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(682)の合成。

【化198】



(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(682)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量:31%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(t, J=6Hz, 1H), 8.79(d, J=2Hz, 1H), 8.62-8.53(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06-8.00(m, 1H), 7.91-7.81(m, 3H), 7.61-7.52(m, 3H), 7.49-7.43(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.84(d, J=16Hz, 1H), 4.66(d, J=6Hz, 2H), 3.78-3.43(m, 4H), 2.16-1.96(m, 4H). LCMS:m/z 569.9 [M+H]⁺, t_R=2.03min.

【0765】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(683)の合成。

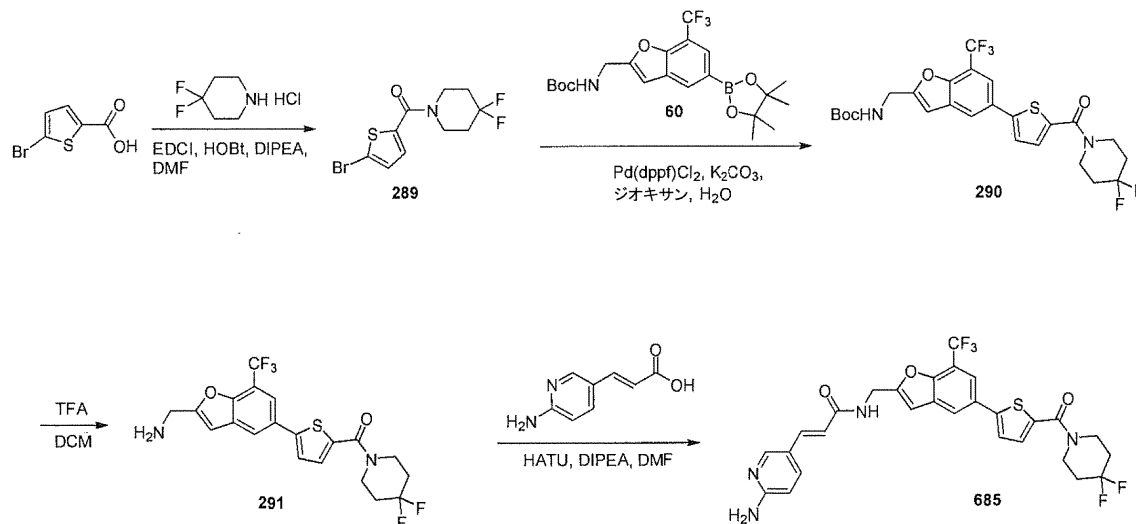
10

(E)-N-(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (684) の合成。

20

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)チオフェン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(685)の合成。

【化 2 0 1】



10

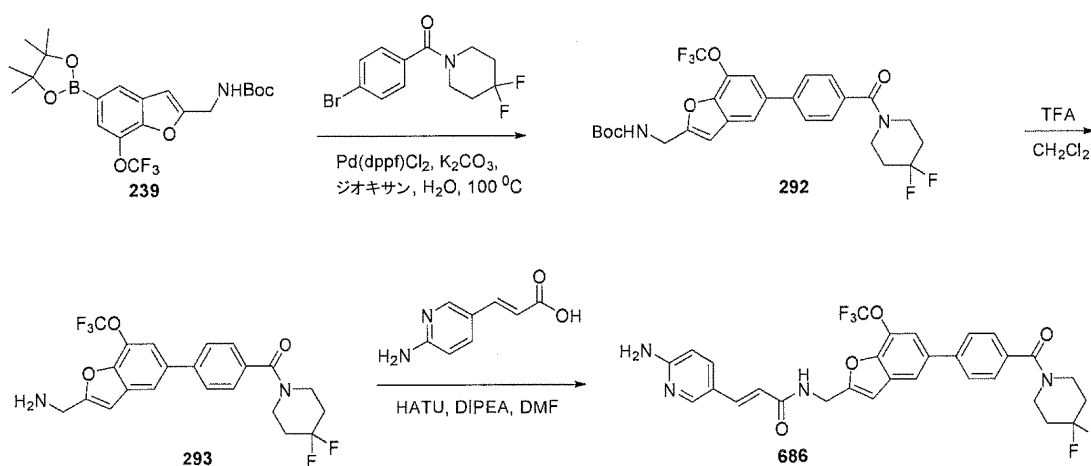
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)チオフェン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (685) を、実施例 (521) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95–3.89 (m, 4H), 2.18–2.07 (m, 4H). LCMS: m/z 591.2 [M+H]⁺, t_R = 1.84 min.

20

【0768】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (686) の合成。

【化 2 0 2】



30

40

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (688) を、実施例 (663) に類似な方法で、示された試薬を使用して合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 7.68–7.54 (

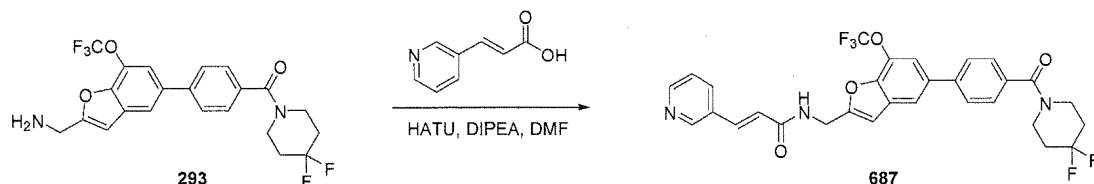
50

m, 4H), 7.35 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.53–6.31 (m, 4H), 4.60 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 3.79–3.42 (m, 4H), 2.13–1.98 (m, 4H). LCMS: m/z 601.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.84\text{ min}$.

【0769】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(687)の合成。

【化203】



10

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(687)を、示された試薬を使用し、全般的(General)手順4に従って合成した。収量: 27%。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.60–8.53 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 2H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60–7.43 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 3.79–3.41 (m, 4H), 2.14–1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 586.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.88\text{ min}$.

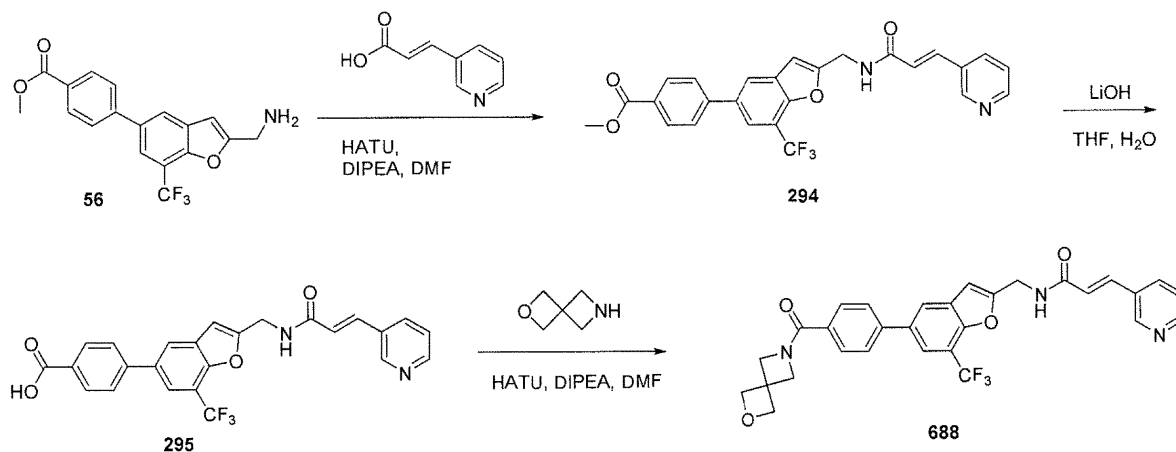
20

【0770】

(E)-N-((5-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(688)の合成。

30

【化204】



40

(E)-N-((5-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(688)を、示された試薬を使用して、実施例(517)に類似な方法で合成した。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03–8.85 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.30–8.18 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.73

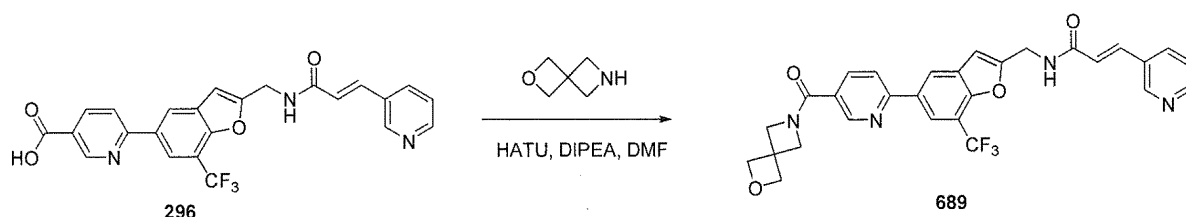
50

(d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.68–7.55 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.75–4.63 (m, 6H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (s, 2H). LCMS: m/z 548.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.39 \text{ min}$.

【0771】

(E)-N-(5-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(689)の合成。

【化205】

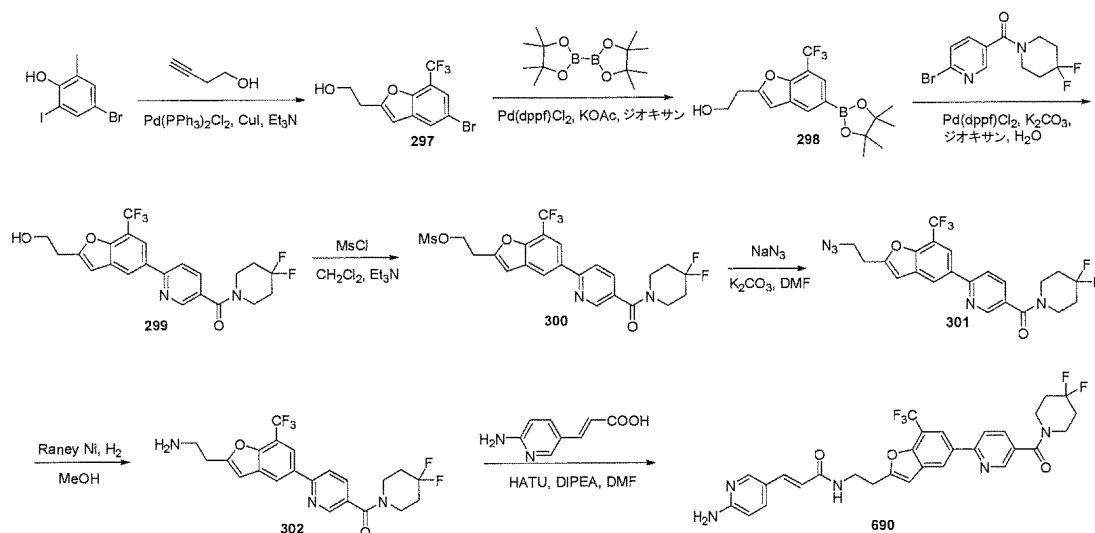


(E)-N-(5-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(689)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収率(22%)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98–8.88 (m, 2H), 8.79 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60–8.53 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 8.14–8.10 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.75–4.62 (m, 6H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). LCMS: m/z 549.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1.61 \text{ min}$.

【0772】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド(690)の合成。

【化206】



2-(5-ブromo-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エタノール(297)の合成: 4-ブromo-2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)フェノール(20 g、55 mmol)、ブタ-3-イン-1-オール(3.9 g、55 mmol)、P

10

20

30

40

50

d (PPh₃)₂Cl₂ (3.9 g、5.5 mmol)、CuI (1.1 g、5.5 mmol) を 400 mL のトリエチルアミンに加え、脱気した。反応混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で2時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、13.5 g の 2- (5-ブromo-7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エタノール (297) が薄黄色の固体として生じた (80% 収率)。LCMS: t_R = 1.94 min.

【0773】

2- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エタノール (298) の合成: 2- (5-ブromo-7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エタノール (297) (10 g、32.5 mmol)、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) (12.4 g、48.8 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (2.4 g、3.3 mmol)、及び酢酸カリウム (6.4 g、65 mmol) を 200 mL のジオキサンに加え、脱気した。反応混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、9 g の 2- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エタノール (298) が白色の固体として生じた (80% 収率)。LCMS: m/z 357.1, t_R = 1.86 min.

【0774】

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (6- (2- (2-ヒドロキシエチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリジン-3-イル) メタノン (299) の合成: 2- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エタノール (298) (8 g、22.5 mmol)、(6-ブromoピリジン-3-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (6.9 g、22.5 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (1.6 g、2.3 mmol)、及びK₂CO₃ (3.5 g、25 mmol) を、ジオキサン (150 mL) と水 (15 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、80℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、9 g の (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (6- (2- (2-ヒドロキシエチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリジン-3-イル) メタノン (299) が白色の固体として生じた (収率90%)。LCMS: m/z 455.1 [M+H]⁺, t_R = 1.82 min.

【0775】

2- (5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エチルメタンスルホナート (300) の合成: (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (6- (2- (2-ヒドロキシエチル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) ピリジン-3-イル) メタノン (299) ; (3 g、6.6 mmol) を DCM (50 mL) に溶かし、トリエチルアミン (1.3 g、13.2 mmol) を加えた。メタンスルホニルクロリド (0.75 g、6.6 mmol) を、0℃ (氷浴) で10分かけて滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、3.3 g の 2- (5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) エチルメタンスルホナート (300) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (95% 収率)。L

CMS : m/z 533.1 [M+H]⁺, t_R = 1.67 min.

【0776】

(6-(2-(2-アジドエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(301)の合成: 2-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチルメタンスルホナート(300; 1g, 1.9mmol)を20mLのDMFに溶かした。NaN₃(0.4g, 5.7mmol)及びK₂CO₃(0.5g, 3.7mmol)を加えた。反応混合物を、60℃で2時間加熱し、室温に冷却し、氷水(50mL)に注ぎ、EtOAc(50mL×3)で抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、0.8gの(6-(2-(2-アジドエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(301)を黄色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(90%収率)。LCMS : m/z 480.1 [M+H]⁺; t_R = 1.80 min.

10

【0777】

(6-(2-(2-アミノエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(302)の合成: (6-(2-(2-アジドエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(301; 200mg, 0.42mmol)をメタノール(10mL)に溶かした。10%ラネーニッケル(50%湿潤)(0.3g)を加え、水素ガスを室温で1時間バージした。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、170mgの(6-(2-(2-アミノエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(302)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(90%収率)。LCMS : m/z 454.1 [M+H]⁺; t_R = 1.33 min.

20

【0778】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド(690)の合成。(6-(2-(2-アミノエチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(302; 50mg, 0.11mmol)をDMF(2mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(18mg, 0.11mmol)を0℃で加えた。HATU(84mg, 0.22mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(28mg, 0.22mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、38mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド(690)が得られた(58%収率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.82-8.76(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(d, J=9Hz, 1H), 8.13-8.00(m, 3H), 7.43(d, J=16Hz, 1H), 7.06(d, J=9Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.57(d, J=16Hz, 1H), 4.00-3.87(m, 2H), 3.77(t, J=7Hz, 2H), 3.71-3.61(m, 2H), 3.19(t, J=7Hz, 2H), 2.21-2.03(m, 4H). LCMS : m/z 600.1 [M+H]⁺, t_R = 1.40 min.

30

40

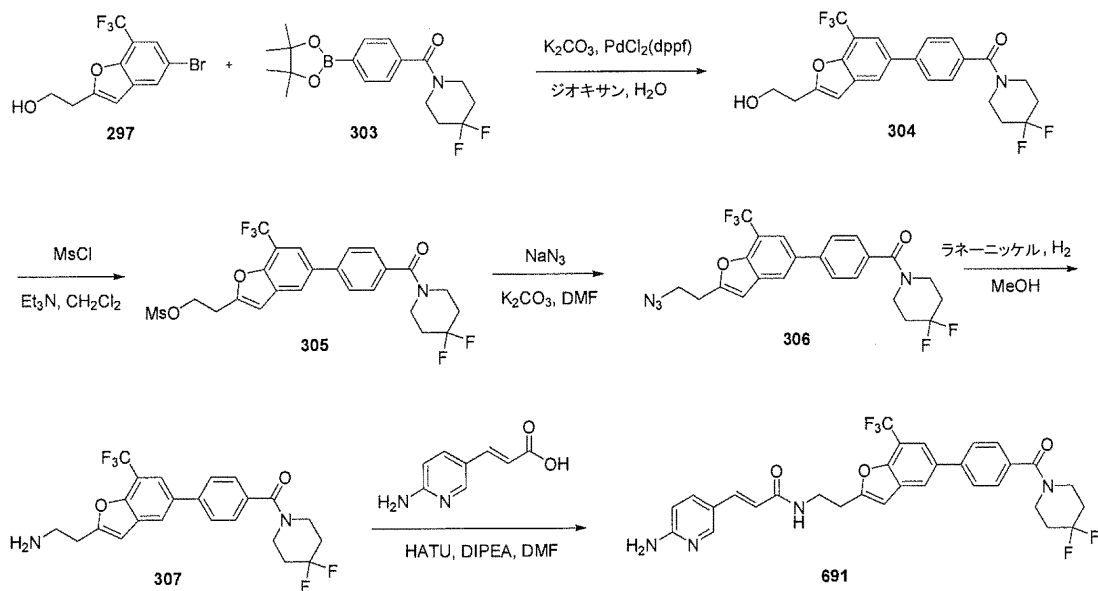
【0779】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(5-(4-(4,4-ジ

50

フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド(691)の合成。

【化207】

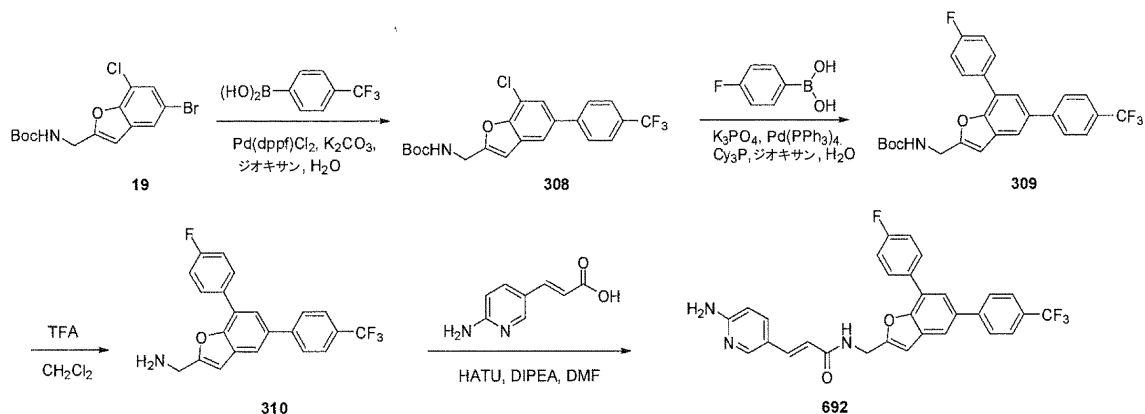


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド(691)を、示された試薬を使用して、実施例(690)に類似な方法で調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41-8.15(m, 5H), 8.09(d, J=9Hz, 1H), 7.87-7.79(m, 3H), 7.58(d, J=8Hz, 2H), 7.38(d, J=16Hz, 1H), 6.99(d, J=9Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.51(d, J=16Hz, 1H), 3.80-3.45(m, 6H), 3.08(t, J=7Hz, 2H), 2.15-1.98(m, 4H). LCMS: m/z 599.1 [M+H]⁺, t_R=1.47min.

【0780】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(692)の合成。

【化208】



tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(308)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカル

バマート (308) を、全般的手順2を利用して合成した。収量：91%。LCMS： m/z 448.1 $[M+Na]^+$, $t_R = 1.95 \text{ min}$.

【0781】

tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (309) の合成：tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (309) を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した、収量：61%。LCMS： m/z 508.1 $[M+Na]^+$, $t_R = 1.99 \text{ min}$.

【0782】

(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (310) の合成：(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (310) を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収量：98%。LCMS： m/z 369.0 $[M-NH_2]^+$, $t_R = 1.56 \text{ min}$.

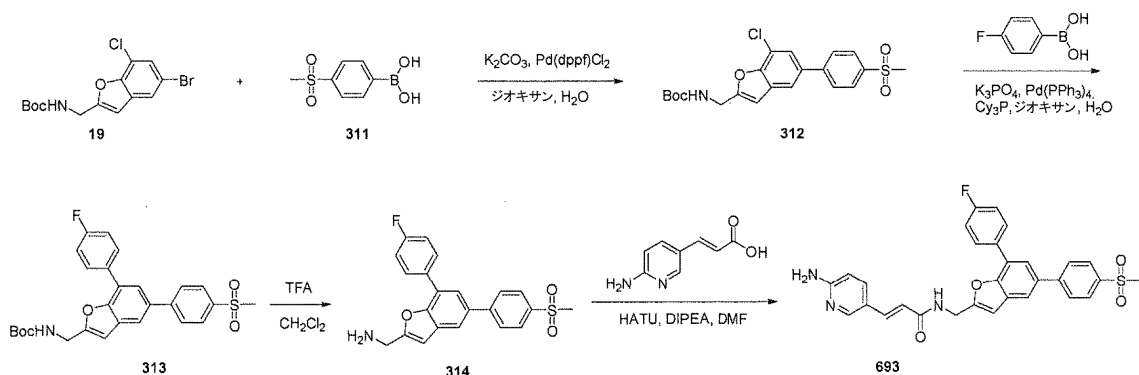
【0783】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (692) の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (692) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量：45%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8.11-7.99 (m, 5H), 7.96 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 4H), 4.60 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H). LCMS： m/z 532.2 $[M+H]^+$, $t_R = 2.05 \text{ min}$.

【0784】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (693) の合成。

【化209】



tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (312) の合成：tert-ブチル (5-プロモ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (19、500 mg、1.9 mmol)、4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (311、460 mg、2.3 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (163 mg、0.2 mmol)、及び K_2CO_3 (787 mg、5.7 mmol) を、ジオキサン (30 mL) と H_2O (6 mL) の混合物に加えた。反応混合物を、95℃で、窒素雰囲気下で12時間攪拌した。LCMSは、

10

20

30

40

50

反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0–30% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (312) (450 mg、54% 収率 (yield)) を帯黄色の固体として与えた。LCMS: m/z 458.0 [M+23]⁺, t_R = 1.73 min.

【0785】

tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (313) の合成: ジオキサン (2 mL) と H₂O (0.2 mL) の混合物中の、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (312、220 mg、0.5 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (84 mg、0.6 mmol)、Pd(PhP₃)₄ (58 mg、0.05 mmol)、PCy₃ (14 mg、0.05 mmol)、及び K₃PO₄ (320 mg、1.5 mmol)。混合物を、マイクロ波下で、1.5 時間 140 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0–20% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (313)、(200 mg、80% 収率) を灰白色の固体として与えた。LCMS: m/z 518.0 [M+23]⁺, t_R = 1.79 min.

【0786】

(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (314) の合成: tert-ブチル (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (313、200 mg、0.4 mmol) を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶かした。TFA (4 mL) を 0 °C で加えた。反応混合物を、15 °C で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、粗製の (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (314)、(160 mg、100% 収率) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: m/z 396.1 [M+H]⁺; t_R = 1.33 min.

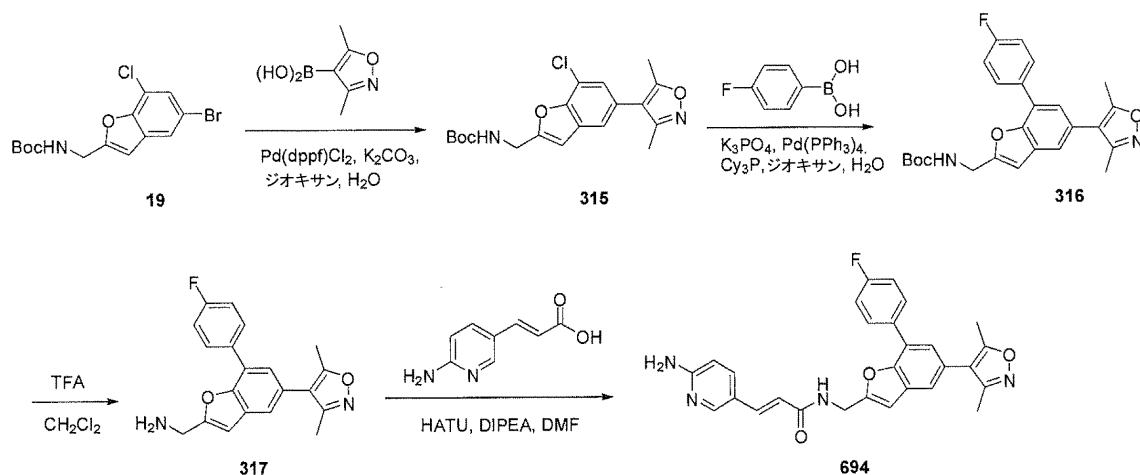
【0787】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (693) の合成: (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (314、80 mg、0.20 mmol)、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (36 mg、0.22 mmol)、及び HATU (84 mg、0.22 mmol) を DMF (3 mL) に溶かし、DIPEA (78 mg、0.60 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を、20 °C で 2 時間攪拌した。混合物を Pre-HPLC により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (693) を白色の固体として与えた (40 mg、37% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11–7.96 (m, 10H), 7.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48–7.36 (m, 3H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H). LCMS: m/z 542.2 [M+H]⁺, t_R = 1.40 min.

【0788】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(694)の合成。

【化210】



10

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(694)を、示された試薬を使用して、実施例(693)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07(s, 1H), 8.01-7.84(m, 4H), 7.65(d, J=9Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.46-7.20(m, 5H), 6.87-6.77(m, 1H), 6.53-6.37(m, 2H), 4.57(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.24(s, 3H). LCMS: m/z 483.2 [M+H]⁺, t_R=1.84min.

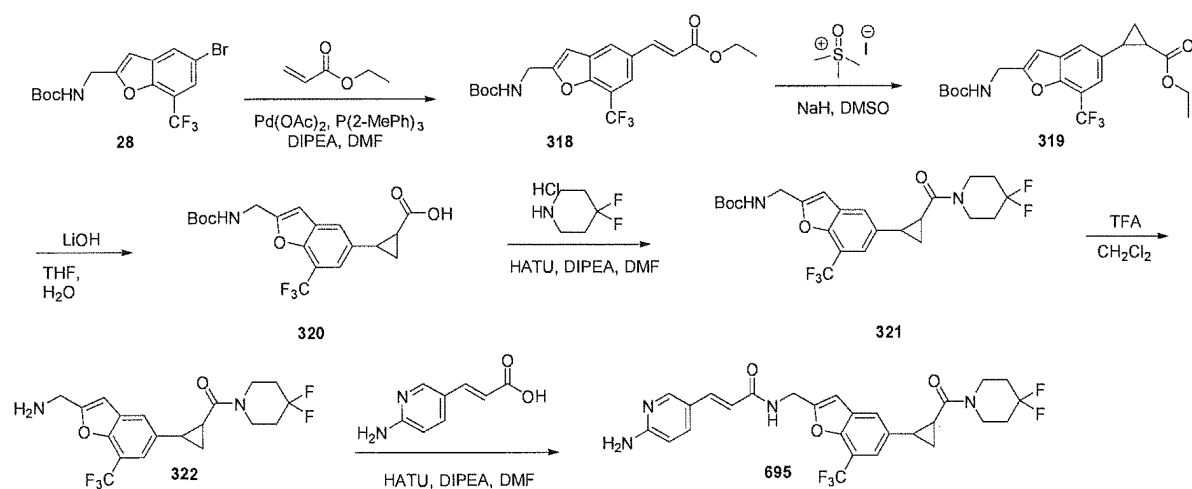
20

【0789】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(695)の合成。

30

【化211】



40

(E)-エチル3-(2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)アクリレート(318)の合成: tert-ブチル(5-ブromo-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(28; 2.0g, 5.1mmol)と、エチルアクリレート(1.02

50

g、10.2 mmol)と、Pd(OAc)₂ (228 mg、1.02 mmol)と、トリートリルホスフィン (620 mg、2.04 mmol)と、DIPEA (1.32 g、10.2 mmol)の、30 mLのDMF中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で16時間撹拌した。混合物をEtOAc (50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、0.7 gの(E)-エチル3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)アクリラート (318)を黄色の液体として与えた。収量: 30%。LCMS: m/z 357.9 [M-55]⁺, t_R = 2.29 min.

10

【0790】

エチル2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキシラート (319)の合成: 水素化ナトリウム (20 mg、0.5 mmol、鉱油中60%)を、トリメチルスルホキシニウムヨージド (198 mg、0.86 mmol)の0℃の10 mLのDMSO中の撹拌している溶液に加えた。混合物を、0℃で1時間撹拌した。2 mLのDMSOと2 mLのTHF中の(E)-エチル3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)アクリラート (318; 206 mg、0.5 mmol)を、反応混合物に加えた。反応の完了後、1 NのHClを加え、反応混合物を酢酸エチル (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、50 mgのエチル2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキシラート (319)を黄色の液体として与えた。収量: 23%。LCMS: m/z 450.1 [M+Na]⁺, t_R = 1.71 min.

20

【0791】

2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (320)の合成: エチル2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボキシラート (319; 150 mg、0.35 mmol)をTHF (5 mL)に溶かした。LiOH (30 mg、0.7 mmol)及び水 (2 mL)をこの混合物に加えた。混合物を室温で16時間撹拌し、1 NのHCl溶液を加えてpH約6に調整した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、110 mgの2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (320)を帯黄色の固体として与えた。収量: 79%。LCMS: m/z 422.1 [M+Na]⁺, t_R = 1.66 min.

30

【0792】

tert-ブチル (5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (321)の合成: 2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (320; 40 mg、0.1 mmol)及び4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (16 mg、0.1 mmol)を0℃でDMF (5 mL)に溶かした。HATU (38 mg、0.1 mmol)をこの反応混合物に加え、それに続いてDIPEA (26 mg、0.2 mmol)を加えた。反応混合物を4時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL)中に移し、酢酸エチル (20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、30 mgのtert-ブチル (5-(2-(4

40

50

、4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(321)を与え、それを精製せずに次の工程に直接使用した。収量：60%。LCMS： m/z 503.1 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.77\text{ min}$ 。

【0793】

(2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロピル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(322)の合成：tert-ブチル(5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(321；50mg、0.1mmol)を CH_2Cl_2 (6mL)に溶かした。TFA(1mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、40mgの(2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロピル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(322)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収量：99%。LCMS： m/z 403.1 $[M+H]^+$ ； $t_R=1.30\text{ min}$ 。

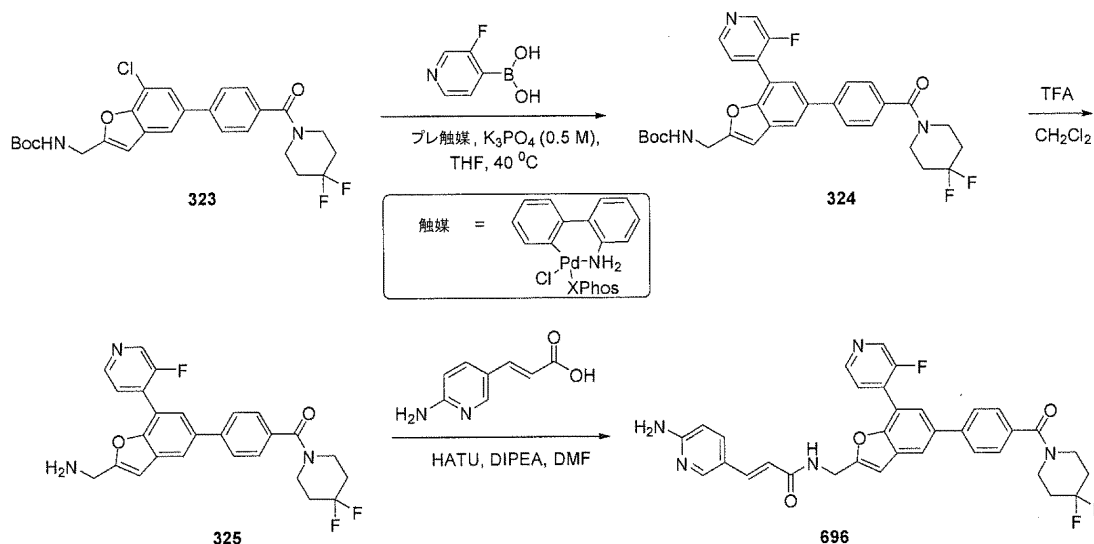
【0794】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(695)の合成：(2-(2-(アミノメチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロピル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(322；40mg、0.1mmol)及び(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(16.4mg、0.1mmol)を0℃でDMF(5mL)に溶かした。HATU(38mg、0.1mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(26mg、0.2mmol)を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)中に移し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPrep-HPLCにより精製すると、30mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(695)が得られた。収量：55%。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.37(d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 6.95(d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.70(s, 1H), 6.53(d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.57(s, 2H), 3.78-3.57(m, 4H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.29-2.22(m, 1H), 1.98-1.80(m, 4H), 1.52-1.45(m, 1H), 1.36-1.28(m, 1H)。LCMS： m/z 549.1 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.38\text{ min}$ 。

【0795】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(696)の合成。

【化 2 1 2】



tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(324)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(323; 200 mg, 0.4 mmol)、3-フルオロピリジン-4-イルボロン酸(85 mg, 0.6 mmol)、触媒(31 mg, 0.04 mmol)、及びK₃PO₄(2 mL, 1 mmol, 0.5 M)をTHF(4 mL)に加え、脱気した。反応混合物を、40℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(324)が得られた(200 mg, 88%収率)。LCMS: m/z 566.2 [M+H]⁺; t_R=1.97 min.

【 0 7 9 6 】

(4-(2-(アミノメチル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(325)の合成: tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(324; 200mg、0.35mmol)をCH₂Cl₂(5mL)に溶かした。TFA(1mL)を0℃(氷浴)で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(4-(2-(アミノメチル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(325)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(200mg、100%収率)。LCMS:m/z 466.1 [M+H]⁺; t_R=1.74min.

【 0 7 9 7 】

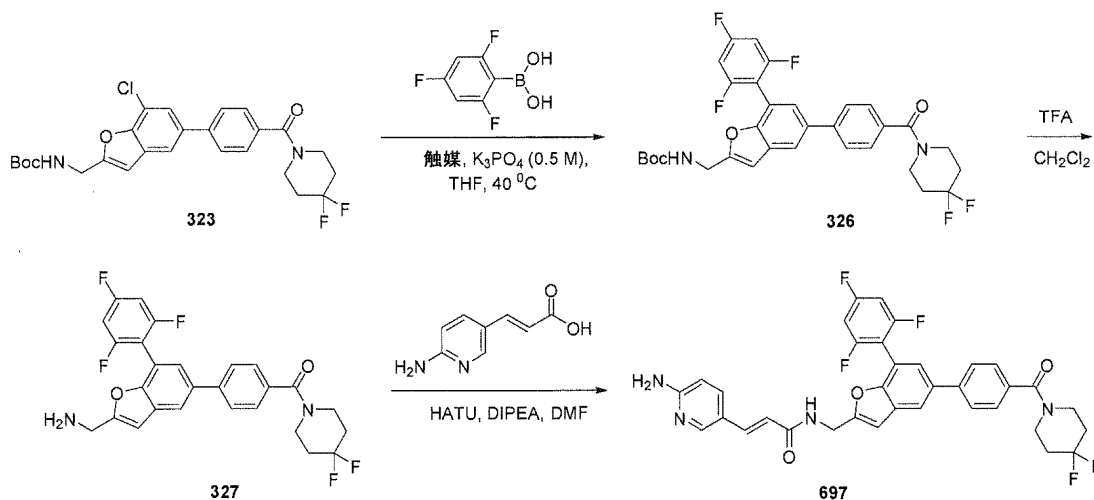
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (696) の合成: (4-(2-(アミノメチル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (325; 200 mg、0.34 mmol) を DMF (2 mL) に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジ

ン-3-イル) アクリル酸 (85 mg、0.52 mmol)、HATU (260 mg、0.68 mmol)、及び DIPEA (220 mg、1.7 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (696) (75 mg、36% 収率) を白色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84-8.74 (m, 2H), 8.61 (d, J=5 Hz, 1H), 8.37-8.01 (m, 5H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, J=16 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J=16 Hz, 1H), 4.58 (d, J=5 Hz, 2H), 3.78-3.47 (m, 4H), 2.15-1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 612.3 [M+H]⁺; t_R = 1.38 min.

【0798】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (697) の合成。

【化213】

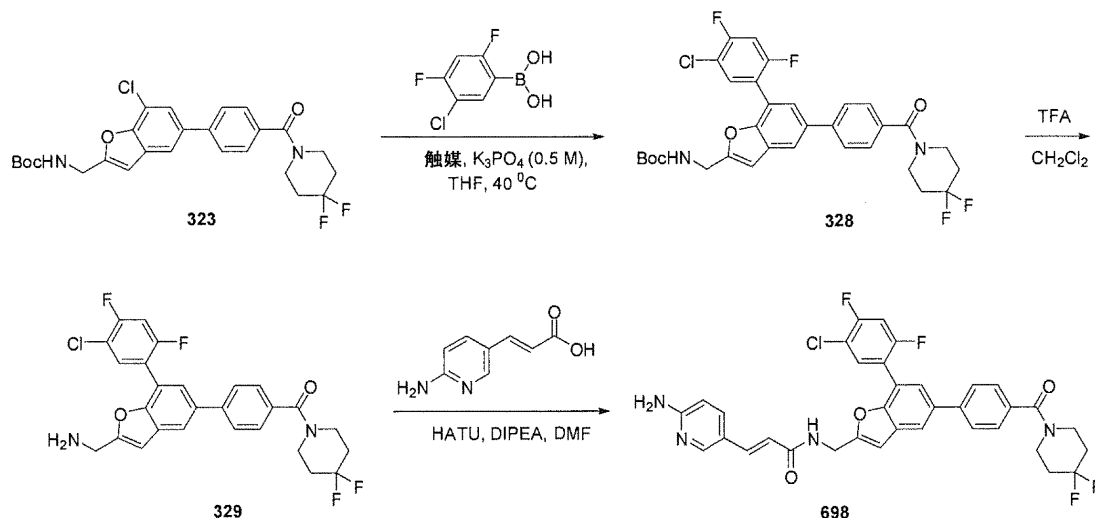


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (697) を、示された試薬を使用して、実施例 (696) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62-8.53 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.80 (d, J=8 Hz, 2H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.43 (t, J=9 Hz, 2H), 7.33 (d, J=16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50-6.35 (m, 4H), 4.52 (d, J=6 Hz, 2H), 3.77-3.45 (m, 4H), 2.15-1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 647.3 [M+H]⁺; t_R = 1.86 min.

【0799】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (698) の合成。

【化 2 1 4】

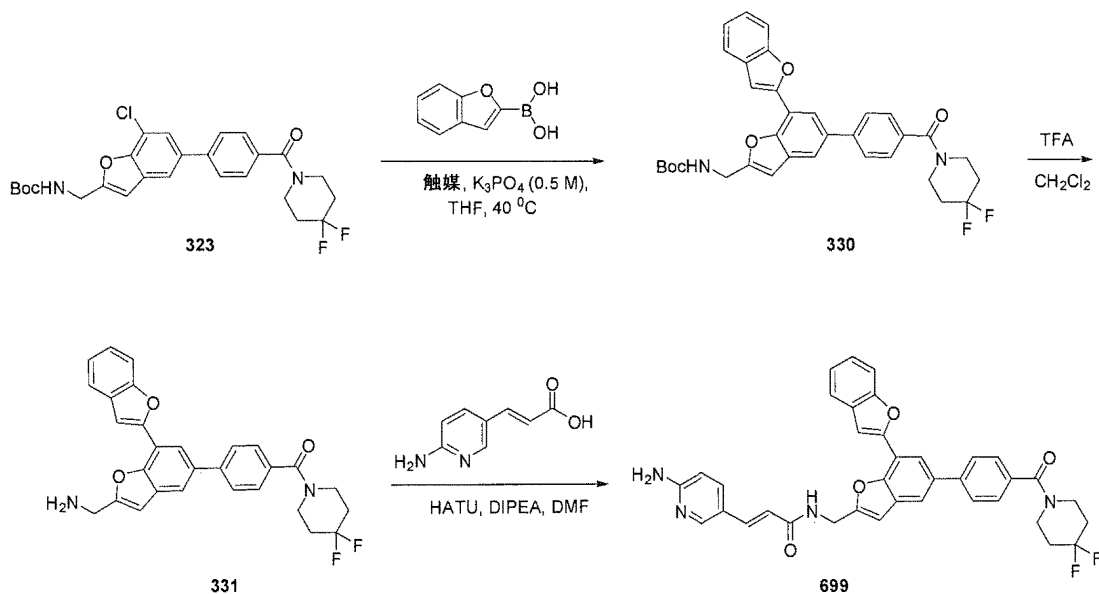


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (698) を、示された試薬を使用して、実施例 (696) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.58 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 3H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 - 6.36 (m, 4H), 4.54 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.75 - 3.46 (m, 4H), 2.14 - 1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 663.2 [M+H]⁺; t_R = 1.91 min.

【0800】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5' - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2, 7' - ビベンゾフラン - 2' - イル) メチル) アクリルアミド (699) の合成。

【化 2 1 5】



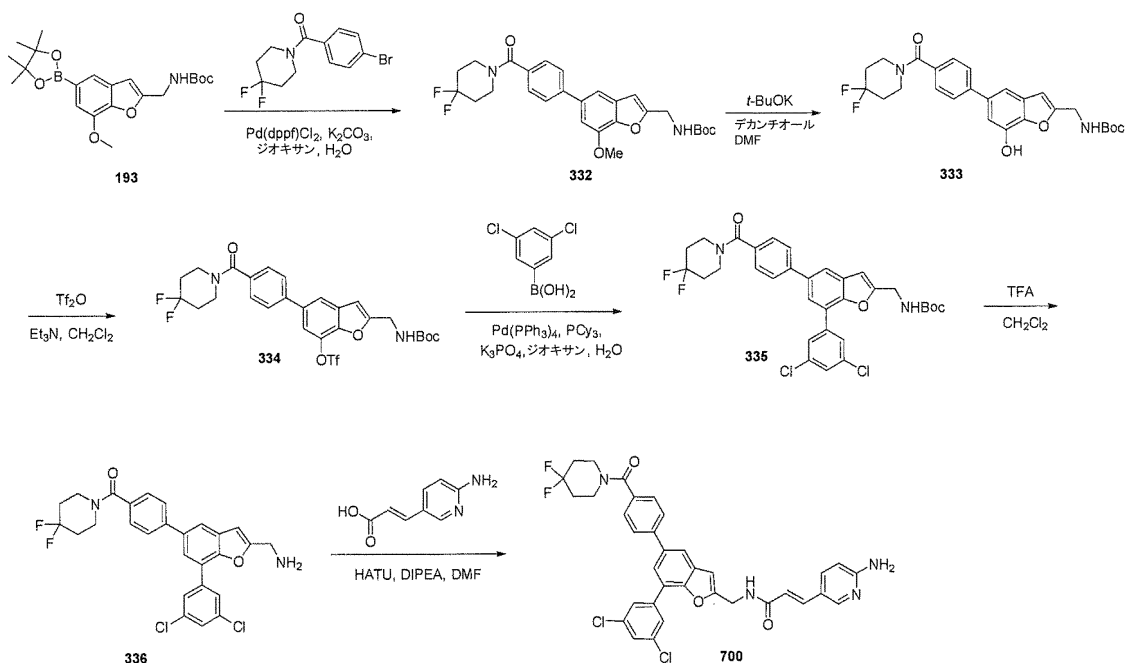
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5' - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2, 7' - ビベンゾフラン - 2' - イル) メチル) アクリルアミド (699) を、示された試薬を使用して、実施例 (696)

に類似な方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20–8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91–7.84 (m, 3H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.66–7.59 (m, 3H), 7.56 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.39–7.26 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.62 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.96–3.64 (m, 4H), 2.21–2.01 (m, 4H). LCMS: m/z 633.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.94\text{ min}$.

【0801】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (700) の合成。

【化216】



tert-ブチル (5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (332) の合成。
 : (4-ブロモフェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (4.1 g, 14.6 mmol) と、tert-ブチル (7-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (193; 5 g, 12.4 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (0.91 g, 1.2 mmol) と、K₂CO₃ (3.4 g, 24.8 mmol) の、50 mL のジオキサソと 5 mL の H₂O 中の混合物を、90 °C で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (50 mL) 中に移し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0–50% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、1.75 g の tert-ブチル (5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (332) が得られた (30% 収率)。LCMS: m/z 501.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.72\text{ min}$.

【0802】

tert-ブチル (5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (333) の合成: tert-ブチル (5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (332; 1 g

、2 mmol) を20 mLのDMFに溶かした。デカンチオール(521 mg、3 mmol) 及びt-BuOK(336 mg、3 mmol) をこの混合物に加えた。混合物を110℃に加熱し、4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を20 mLのH₂Oに注ぎ、酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(10-20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、500 mgのtert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(333)(31%収率)が得られた。LCMS:m/z 487.1 [M+H]⁺; t_R=1.63 min.

【0803】

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート(334)の合成: tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-ヒドロキシベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(333; 500 mg、1.03 mmol)を、20 mLのCH₂Cl₂に溶かした(solved)。Et₃N(312 mg、3.1 mmol)及びTf₂O(348 mg、1.23 mmol)を0℃に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、20 mLのH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、210 mgの2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート(334)が生じた。収量: 40%。LCMS:m/z 619.1 [M+H]⁺; t_R=1.80 min.

【0804】

tert-ブチル(7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(335)の合成: 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート(334; 40 mg、0.07 mmol)、3,5-ジクロロフェニルボロン酸(37 mg、0.19 mmol)、Pd(PPh₃)₄(8 mg、0.007 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(5 mg、0.02 mmol)、及びK₃PO₄(28 mg、0.13 mmol)を、ジオキサン(2 mL)と水(0.2 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、5 mLの水に注ぎ、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPrep-TLC(50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(335)を白色の固体として与えた(30 mg、75%収率)。LCMS:m/z 615.1 [M+H]⁺; t_R=1.93 min.

【0805】

(4-(2-(アミノメチル)-7-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(336)の合成: tert-ブチル(7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(335; 30 mg、0.05 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶かした。TFA(1 mL)を0℃で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(4-(2-(アミノメチル)-7-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4,4-ジフルオロピペリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル)メタノン(336)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(25mg、100%収率)。LCMS: m/z 515.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.50 min.

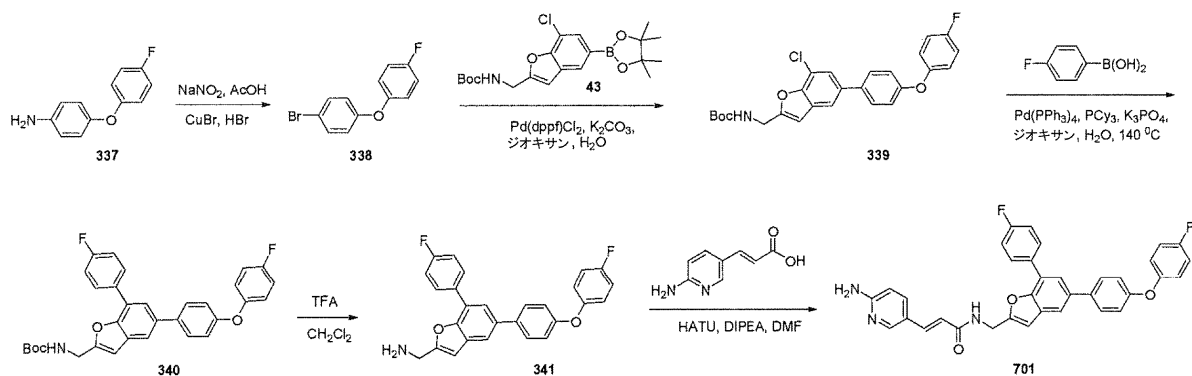
【0806】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(700)の合成:(4-(2-(アミノメチル)-7-(3,5-ジクロロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(336; 25mg、0.05mmol)をDMF(3mL)に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(10mg、0.06mmol)、HATU(37mg、0.1mmol)、及びDIPEA(13mg、0.1mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗製の混合物をPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(700)(3mg、10%収率)を白色の固体として与えた。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.11(d, J = 9Hz, 1H), 7.94-7.83(m, 6H), 7.75(s, 1H), 7.60-7.50(m, 5H), 6.90(s, 1H), 6.61(d, J = 16Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 3.99-3.60(m, 4H), 2.18-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 661.0 $[M+H]^+$; t_R = 1.57 min.

【0807】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(701)の合成。

【化217】



1-ブロモ-4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼン(338)の合成: 4-(4-フルオロフェノキシ)アニリン(337; 200mg、1mmol)を10mLのAcOHに溶かし、混合物を0℃に冷却し、脱気した。 $NaNO_2$ (76mg、1.1mmol)を加えた。0.5時間攪拌した後、 $CuBr$ (240mg、1.5mmol)及びHBr水溶液(5mL)を加えた。混合物を、70℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を20mLの H_2O で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、200mgの1-ブロモ-4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼン(338)を白色の固体として与えた。収量: 80%。LCMS: t_R = 1.86 min.

【0808】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(339)の合成: 1-ブロモ-4-(4-

フルオロフェノキシ)ベンゼン(338; 300mg、1.12mmol)と、tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(456mg、1.12mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(82mg、0.12mmol)と、K₂CO₃(309mg、2.24mmol)の、10mLのジオキサンと1mLのH₂O中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(40% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、400mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(339)を白色の固体として与えた。収率(80%)。LCMS:m/z 490.1 [M+Na]⁺, t_R=2.3min.

10

【0809】

tert-ブチル(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(340)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(339; 150mg、0.32mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(90mg、0.64mmol)、Pd(PPh₃)₄(70mg、0.06mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(27mg、0.1mmol)、及びK₃PO₄(136mg、0.64mmol)を、ジオキサン(5mL)と水(0.5mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、5mLの水に注ぎ、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(17-50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(340)を白色の固体として与えた(130mg、80%収率)。LCMS:m/z 550.1 [M+H]⁺; t_R=1.99min.

20

【0810】

(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(341)の合成: tert-ブチル(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(340; 100mg、0.19mmol)をCH₂Cl₂(5mL)に溶かした。TFA(2mL)を0℃で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(341)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(80mg、100%収率)。LCMS:m/z 411.0 [M-NH₂]⁺; t_R=1.56min.

30

【0811】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(701)の合成: (5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(341; 80mg、0.19mmol)をDMF(3mL)に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(46mg、0.28mmol)、HATU(108mg、0.28mmol)、及びDIPEA(49mg、3.8mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずにPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン

40

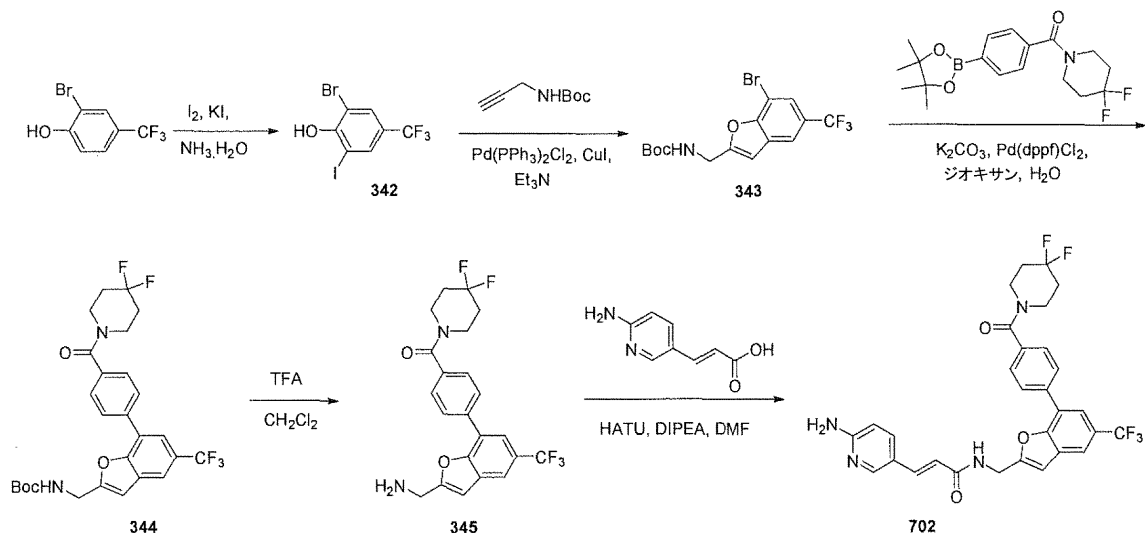
50

ー2-イル)メチル)アクリルアミド(701)(5mg、5%収率)を黄色の固体として与えた。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.06(s, 1H), 8.01–7.89(m, 2H), 7.80–7.62(m, 5H), 7.50(d, J=16.0Hz, 1H), 7.30–7.02(m, 8H), 6.83(s, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.48(d, J=16Hz, 1H), 4.70(s, 2H). LCMS: m/z 574.2 [M+H]⁺; t_R=2.18min.

【0812】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(702)の合成。

【化218】



2-ブロモ-6-ヨード-4-(トリフルオロメチル)フェノール(342)の合成: 2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(3g、12.4mmol)を100mLのNH₄OHに溶かした。KI(6g、37.2mmol)とI₂(3.2g、12.4mmol)の200mLのH₂O中の溶液をこの混合物に加え、反応混合物を、20℃で6時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、pH=7まで(濃)HClを反応混合物に加えた。混合物をEtOAc(300mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和亜硫酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、2-ブロモ-6-ヨード-4-(トリフルオロメチル)フェノール(342)、(4.5g、99%収率)を、黄色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: t_R=1.76min.

【0813】

tert-ブチル(7-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(343)の合成: 2-ブロモ-6-ヨード-4-(トリフルオロメチル)フェノール(342、4.5g、12.3mmol)と、tert-ブチルプロパー-2-イニルカルバマート(2.1g、13.5mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(882mg、1.2mmol)と、CuI(228mg、1.2mmol)の、100mLのトリエチルアミン中の混合物を、70℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル0~15%)により精製すると、tert-ブチル(7-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(343)、(1.7g、35%収率)を橙色の固体として与えた。LCMS: m/z 340 [M-55]⁺; t_R=1.86min.

【0814】

tert-ブチル(7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フ

10

20

30

40

50

フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (344) の合成: tert-ブチル (7-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (343、420 mg、1.1 mmol)、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (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) フェニル) メタノン (420 mg、1.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (82 mg、0.1 mmol)、及びK₂CO₃ (455 mg、3.3 mmol) を、ジオキサン (20 mL) とH₂O (4 mL) の混合物に加えた。反応混合物を、95℃で、窒素雰囲気下で16時間撹拌した。LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0-30% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (344)、(480 mg、85% 収率) を白色の固体として与えた。LCMS: m/z 483.1 [M-55]⁺, t_R = 1.81 min.

10

【0815】

(4-(2-(アミノメチル)-5-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (345) の合成: (7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (344、95 mg、0.18 mmol) をCH₂Cl₂ (10 mL) に溶かした。TFA (1 mL) を0℃で加えた。反応混合物を、15℃で3時間撹拌し、減圧下で濃縮すると、粗製の(4-(2-(アミノメチル)-5-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (345)、(77 mg、100% 収率) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: m/z 439.1 [M+H]⁺; t_R = 1.41 min.

20

【0816】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (702) の合成: (4-(2-(アミノメチル)-5-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (345、95 mg、0.18 mmol)、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル) アクリル酸 (33 mg、0.2 mmol)、及びHATU (76 mg、0.2 mmol) をDMF (3 mL) に溶かし、DIPEA (70 mg、0.54 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を、20℃で2時間撹拌した。混合物をPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (702) を白色の固体として与えた (40 mg、39% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88-8.79 (m, 1H), 8.22-7.96 (m, 7H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.89-3.38 (m, 4H), 2.20-1.92 (m, 4H). LCMS: m/z 584.8 [M+H]⁺, t_R = 2.02 min.

30

40

【0817】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロベンゾイル) ピリジン-2-イル) - 7 - (4-フルオロフェニル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アクリルアミド (703) 及び (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル) - 5 - (5-(4-フルオロフェニル)

50

【化 2 1 9】



30

40

50

tert-ブチル(5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(350)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(349; 200 mg, 0.42 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(175 mg, 1.25 mmol)、Pd(PPh₃)₄(50 mg, 0.04 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(35 mg, 0.08 mmol)、及びCs₂CO₃(410 mg, 1.25 mmol)を、ジオキサン(5 mL)と水(0.5 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10 mLの水に注ぎ、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(50% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(350)を白色の固体として与えた(120 mg, 54%収率)。LCMS: m/z 541.2 [M+H]⁺; t_R = 2.21 min.

【0820】

(6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン(351)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(350; 120 mg, 0.22 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶かした。TFA(1 mL)を0℃(氷浴)で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン(351)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(70 mg, 72%収率)。LCMS: m/z 441.2 [M+H]⁺; t_R = 2.21 min.

【0821】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(703)の合成: (6-(2-(アミノメチル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン(351; 70 mg, 0.18 mmol)をDMF(5 mL)に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(30 mg, 0.18 mmol)及びHATU(116 mg, 0.31 mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(703)(60 mg, 57%収率)を白色の固体として与えた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(s, 1H), 8.66-8.59(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.37-8.28(m, 2H), 8.26-8.18(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.06-7.91(m, 4H), 7.62(d, J=10 Hz, 1H), 7.50-7.33(m, 6H), 6.94(s, 1H), 6.51-6.38(m, 3H), 4.61(d, J=5 Hz, 2H). LCMS: m/z 587.2 [M+H]⁺; t_R = 1.97 min.

【0822】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(704)の合成: (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロベンゾイル)ピ

10

20

30

40

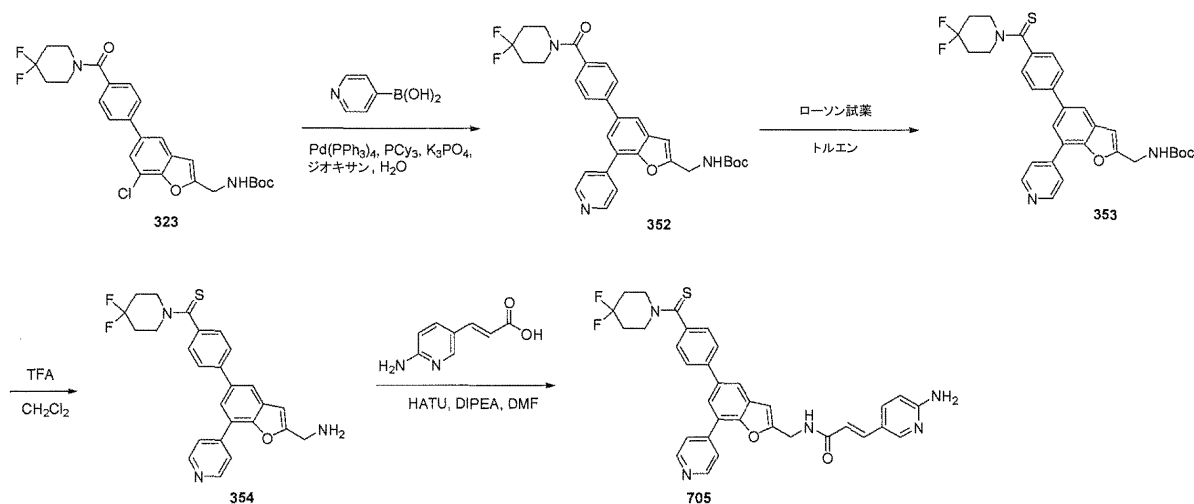
50

リジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(703; 40 mg、0.07 mmol)をTHF(5 mL)とMeOH(5 mL)に溶かした。水素化ホウ素ナトリウム(5 mg、0.14 mmol)を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(704)が得られた。(5 mg、12%収率)白色の固体として。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.62(s, 1H), 8.12-7.99(m, 4H), 7.96-7.85(m, 4H), 7.43-7.34(m, 3H), 7.16(t, J=9 Hz, 2H), 7.02(t, J=9 Hz, 2H), 6.94(d, J=9 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.53(d, J=16 Hz, 1H), 5.89(s, 1H), 4.62(s, 2H). LCMS: m/z 589.0 [M+H]⁺; t_R=1.44 min.

【0823】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(705)の合成。

【化220】



tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(352)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(323; 250 mg、0.5 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(183 mg、1.5 mmol)、Pd(PPh₃)₄(57 mg、0.05 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(42 mg、0.15 mmol)、及びK₃PO₄(210 mg、1 mmol)を、ジオキサン(3 mL)と水(0.3 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、5 mLの水に注ぎ、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(17-20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(352)を白色の固体として与えた(209 mg、71%収率)。LCMS: m/z 548.3 [M+H]⁺; t_R=1.92 min.

【0824】

tert-ブチル (5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (353) の合成: tert-ブチル (5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (352; 209 mg, 0.38 mmol) 及びローソン試薬 (170 mg, 0.42 mmol) を 30 mL のトルエンに加えた。反応混合物を、100℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10-25% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、145 mg の tert-ブチル (5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (353) を黄色の固体として与えた。収量: 67%。LCMS: m/z 564.3 [M+H]⁺; t_R = 2.04 min.

10

【0825】

(4-(2-(アミノメチル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン (354) の合成: tert-ブチル (5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (353; 159 mg, 0.28 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かした。TFA (2 mL) を 0℃で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、4時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(4-(2-(アミノメチル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン (354) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (168 mg, 100% 収率)。LCMS: m/z 464.2 [M+H]⁺; t_R = 1.82 min.

20

【0826】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (705) の合成。

(4-(2-(アミノメチル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタンチオン (354; 138 mg, 0.30 mmol) を DMF (3 mL) に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸 (49 mg, 0.3 mmol)、HATU (110 mg, 0.36 mmol)、及び DIPEA (192 mg, 1.49 mmol) を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。粗製の混合物を後処理せずに Pre-HPLC により精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (705) (22 mg, 11% 収率) を黄色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.64 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 4H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52-6.37 (m, 4H), 4.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H). LCMS: m/z 610.2 [M+H]⁺; t_R = 1.81 min.

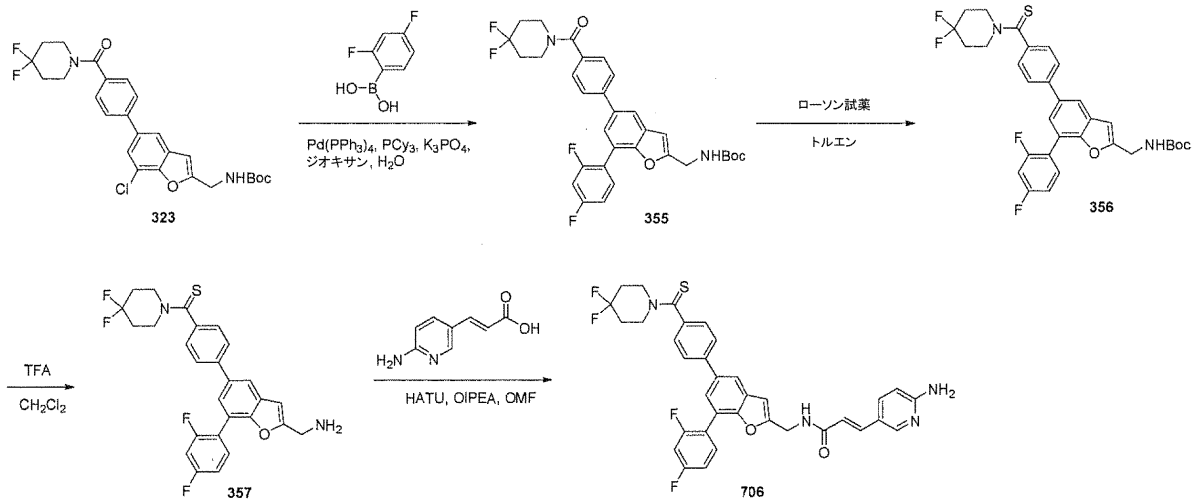
30

40

【0827】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (706) の合成

【化 2 2 1】

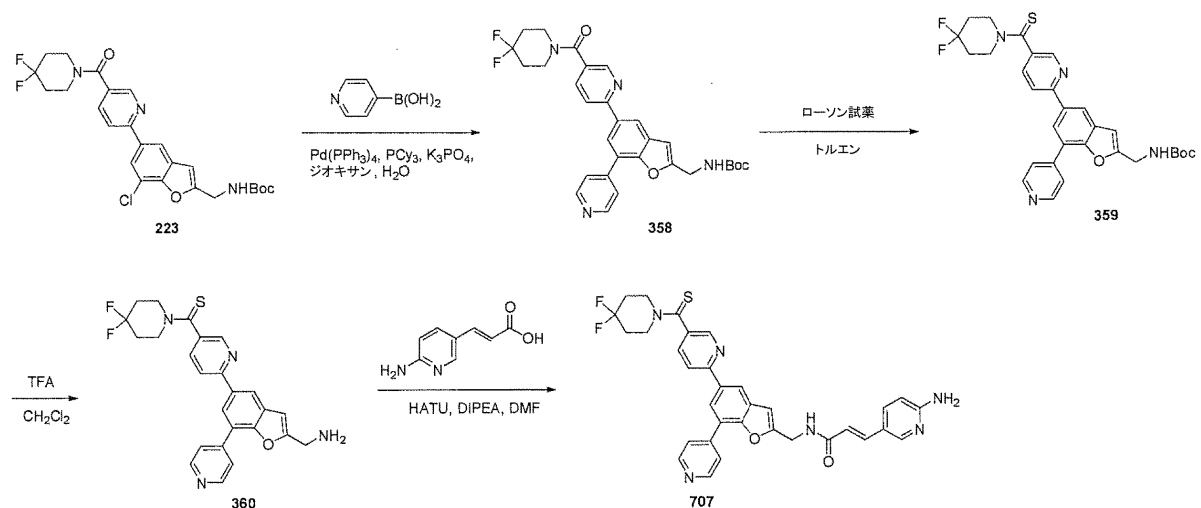


(E)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-N-((7-(2,4-difluorophenyl)-5-(4-(4,4-difluorophenyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-pyridin-3-yl)phenyl)benzofuran-2-yl)methyl acrylamide (706) を、示された試薬を使用して、実施例(705)に類似な方法で合成した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (t, J=6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.55-6.34 (m, 4H), 4.59-4.39 (m, 4H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 4H). LCMS: m/z 645.3 [M+H]⁺, t_R = 1.98 min.

【0828】

(E)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-N-((5-(5-(4,4-difluorophenyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-7-(pyridin-4-yl)benzofuran-2-yl)methyl acrylamide (707) の合成。

【化 2 2 2】



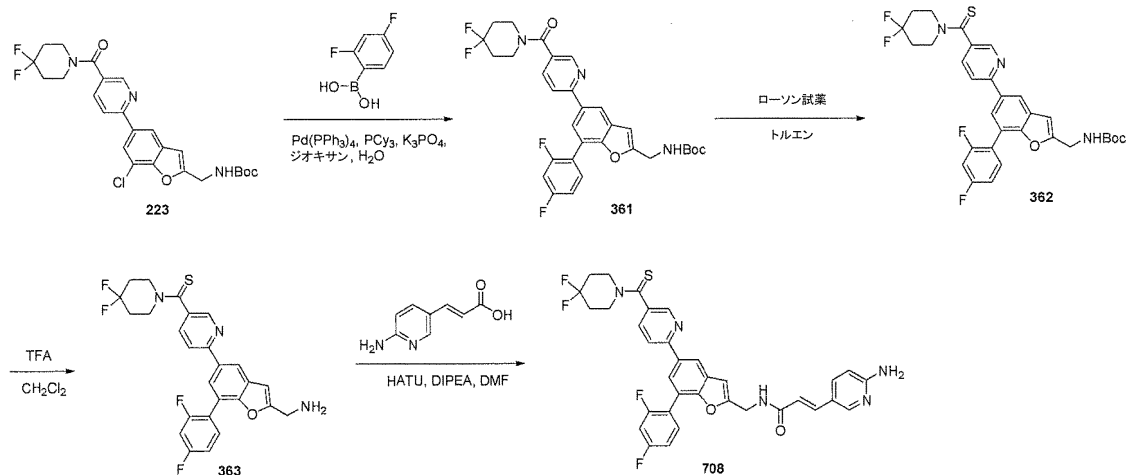
(E)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-N-((5-(5-(4,4-difluorophenyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-7-(pyridin-4-yl)benzofuran-2-yl)methyl acrylamide (707) を、示された試薬を使用して、実施例(705)に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61-8.54 (m, 3H), 8.26-8.20 (m, 2H),

8.02–7.89 (m, 4H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.40 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.48–4.38 (m, 2H), 3.77–3.70 (m, 2H), 2.23–1.96 (m, 4H). LCMS: m/z 611.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.90\text{ min}$.

【0829】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボチオイル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(708)の合成。

【化223】

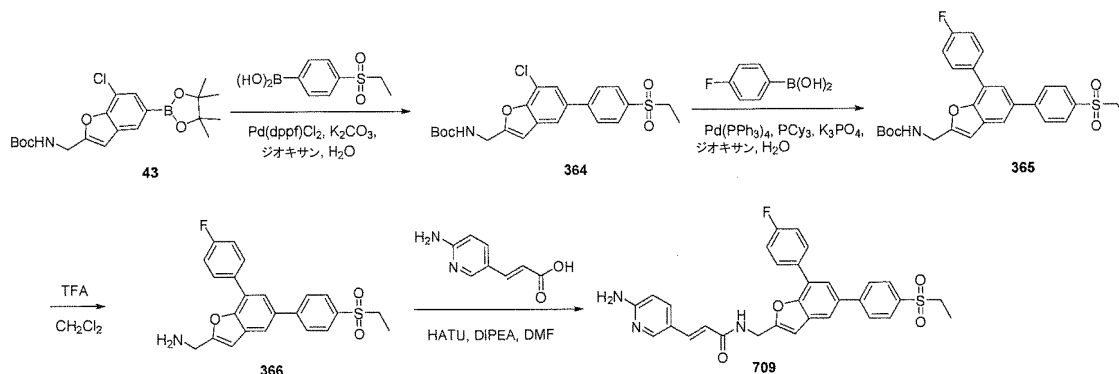


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボチオイル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(708)を、示された試薬を使用して、実施例(706)に類似な方法で合成した。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14–8.05 (m, 3H), 7.91–7.75 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.37–7.26 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.51–6.35 (m, 4H), 4.54 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 4.47–4.39 (s, 2H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.31–2.11 (m, 4H). LCMS: m/z 646.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.91\text{ min}$.

【0830】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(709)の合成。

【化 2 2 4】



10

tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (364) の合成: 4-(エチルスルホニル)フェニルボロン酸 (300 mg、1.4 mmol) と、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43) (500 mg、1.4 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (100 mg、0.14 mmol) と、 K_2CO_3 (380 mg、2.8 mmol) の、20 mL のジオキサンと 1 mL の H_2O 中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、600 mg の tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (364) を白色の固体として与えた。収率 (96%)。LCMS: m/z 394.0 [$\text{M}-55$]⁺, $t_R = 2.01 \text{ min}$.

20

【0831】

tert-ブチル (5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (365) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (364; 200 mg、0.44 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (187 mg、1.32 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 mg、0.05 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (25 mg、0.10 mmol)、及び K_3PO_4 (280 mg、1.32 mmol) を、ジオキサン (3 mL) と水 (0.3 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、5 mL の水に注ぎ、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、220 mg の tert-ブチル (5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (365) を白色の固体として与えた (98% 収率)。LCMS: m/z 410.1 [$\text{M}+\text{H}-100$]⁺; $t_R = 2.08 \text{ min}$.

30

40

【0832】

(5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (366) の合成: tert-ブチル (5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (365; 220 mg、0.43 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした。TFA (5 mL) を 0℃ (氷浴) で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (366) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (175 mg、10

50

0%収率)。LCMS: m/z 410.2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.86 \text{ min}$.

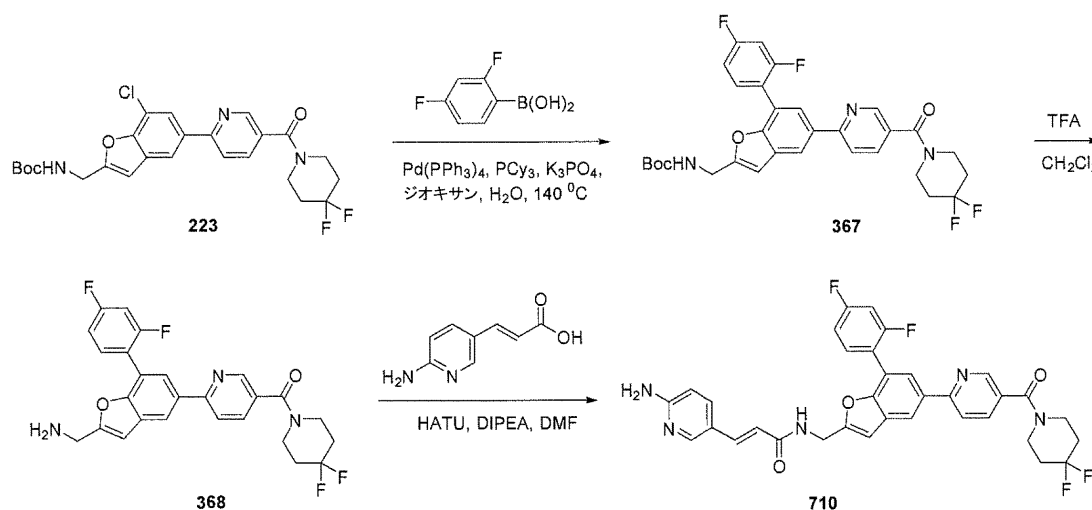
【0833】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(709)の合成: (5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(366; 175 mg、0.43 mmol)をDMF(5 mL)に溶かした。(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(78 mg、0.48 mmol)、HATU(245 mg、0.64 mmol)、及びDIPEA(166 mg、1.30 mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をPre-HP LCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(709)(120 mg、50%収率)を白色の固体として与えた。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20(d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 8.07-7.93(m, 7H), 7.88(d, $J=2 \text{ Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.49(d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H), 7.26(t, $J=9 \text{ Hz}$, 2H), 7.05(d, $J=9 \text{ Hz}$, 1H), 6.89(s, 1H), 6.65(d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H), 4.73(s, 2H), 3.27(q, $J=7 \text{ Hz}$, 2H), 1.28(t, $J=7 \text{ Hz}$, 3H). LCMS: m/z 556.1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.42 \text{ min}$.

【0834】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(710)の合成。

【化225】

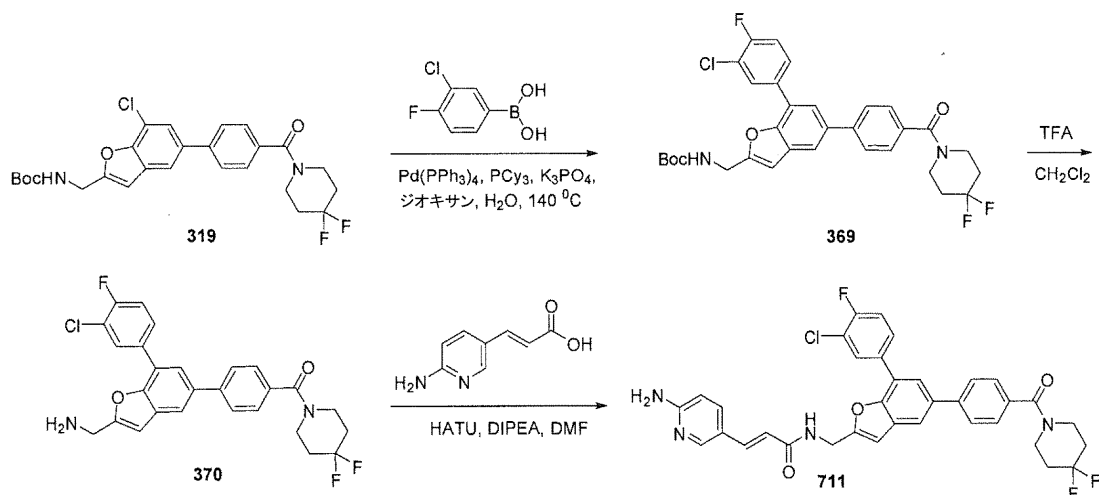


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(710)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84-8.78(m, 1H), 8.75(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.36-8.08(m, 6H), 7.99(d, $J=6 \text{ Hz}$, 1H), 7.82-7.73(m, 1H), 7.53-7.39(m, 2H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.01(d, $J=10 \text{ Hz}$, 1H), 6.92(s, 1H), 6.59(d, $J=16 \text{ Hz}$, 1H), 4.57(d, $J=5 \text{ Hz}$, 2H), 3.80-3.44(m, 4H), 2.15-2.02(m, 4H). LCMS: m/z 630.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.41 \text{ min}$.

【0835】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(711)の合成。

【化226】



10

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(711)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(t, J=5 Hz, 1H), 8.25-8.20(m, 1H), 8.11-8.00(m, 2H), 7.97-7.79(m, 4H), 7.65-7.52(m, 4H), 7.36(d, J=16 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.50-6.38(m, 4H), 4.60(d, J=5 Hz, 2H), 3.77-3.42(m, 4H), 2.14-1.98(m, 4H). LCMS: m/z 645.3 [M+H]⁺; t_R=1.91 min.

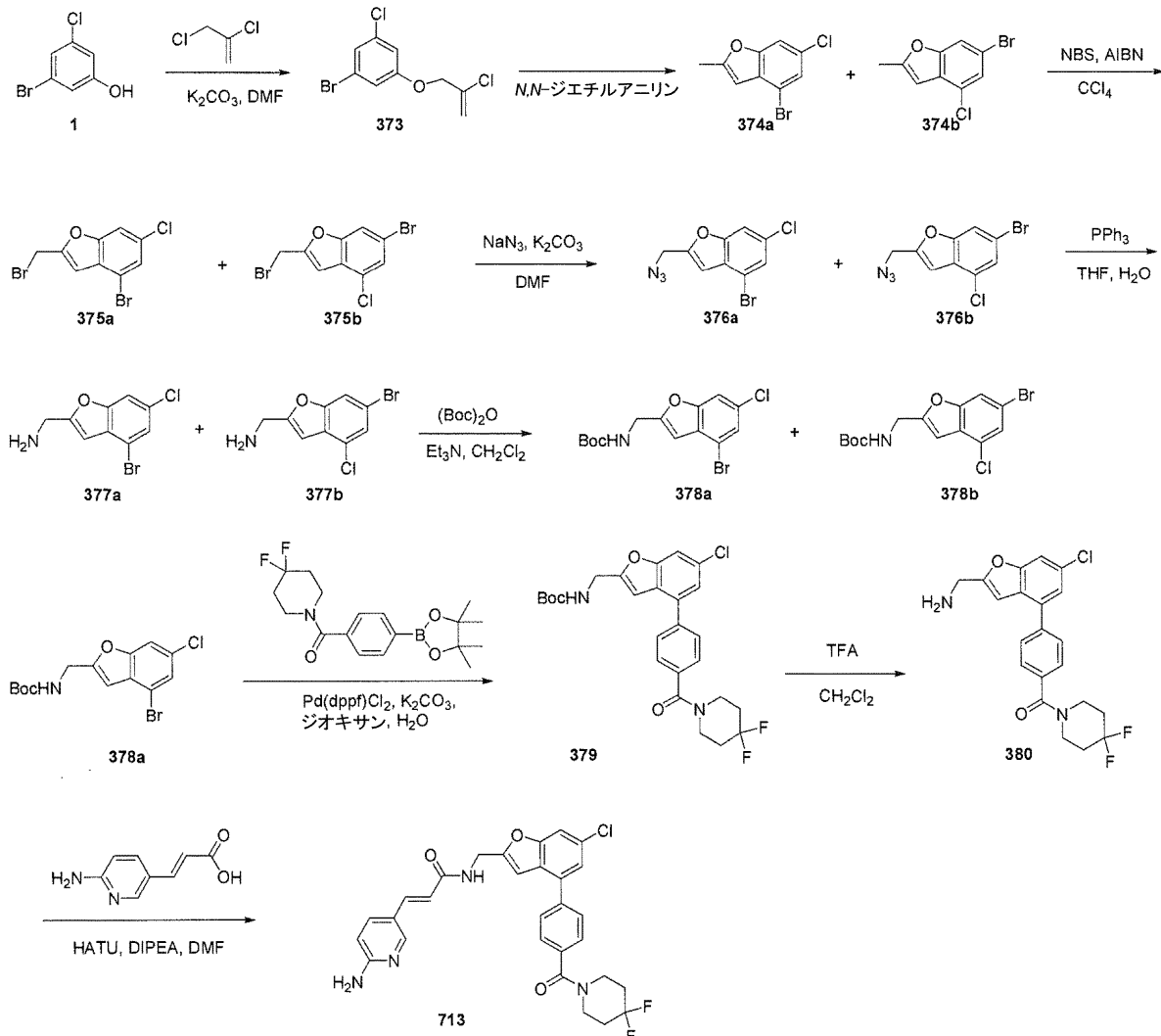
20

【0836】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((6-クロロ-4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(713)の合成。

30

【化 2 2 7】



1-ブロモ-3-クロロ-5-(2-クロロアリルオキシ)ベンゼン (373) の合成 : 3-ブロモ-5-クロロフェノール (13.4 g、64.6 mmol) を 100 mL の DMF に溶かした。2,3-ジクロロプロパン-1-エン (14.4 g、129.2 mmol)、及び K_2CO_3 (17.8 g、129.2 mmol) を加えた。混合物を、110 °C で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機溶媒を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル) により精製すると、15.5 g の 1-ブロモ-3-クロロ-5-(2-クロロアリルオキシ)ベンゼン (373) を無色の液体として与えた。収率 (85%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17–7.16 (m, 1H), 7.01–7.00 (m, 1H), 6.89–6.88 (m, 1H), 5.57–5.56 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.57 (s, 2H)。

【0837】

4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374a) 及び 6-ブロモ-4-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374b) の合成 : 1-ブロモ-3-クロロ-5-(2-クロロアリルオキシ)ベンゼン (373; 22 g、78 mmol) を 100 mL の N,N -ジエチルアニリンに溶かした。混合物を、220 °C で 32 時間加熱した。室温に冷却した後、500 mL の EtOAc を加えた。混合物を、2 N の HCl 水溶液 (200 mL $\times$ 3)、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル) により精製すると、1.4 g の混合物 4-ブ

ロモ-6-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374a) 及び6-ブロモ-4-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374b) を白色の固体として与えた。収率 (7%)。LCMS: $t_R = 2.01 \text{ min.}$

【0838】

4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロベンゾフラン (375a) 及び6-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾフラン (375b) の合成。4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374a) 及び6-ブロモ-4-クロロ-2-メチルベンゾフラン (374b) (500mg、2mmol) を20mLのCCl₄に溶かした。NBS (399mg、2.2mmol) 及びAIBN (66mg、0.4mmol) を加えた。混合物を脱気し、5時間攪拌し、室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮すると、650mgの4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロベンゾフラン (375a) 及び6-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾフラン (375b) を与え、それを次の工程に直接使用した。収率 (98%)。LCMS: $t_R = 1.95 \text{ min.}$

10

【0839】

2-(アジドメチル)-4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン (376a) 及び2-(アジドメチル)-6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン (376b) の合成: 4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロベンゾフラン (375a) 及び6-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾフラン (375b) (650mg、2mmol) を10mLのDMFに溶かした。NaN₃ (195mg、3mmol) 及びK₂CO₃ (553mg、4mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、H₂O (20mL) で希釈し、EtOAc (10mL×3) で抽出し、ブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮すると、550mgの2-(アジドメチル)-4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン (376a) 及び2-(アジドメチル)-6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン (376b) を黄色の固体として与え、それを直接使用した。収率 (96%)。LCMS: $t_R = 1.91 \text{ min.}$

20

【0840】

(4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377a) 及び(6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377b) の合成: 2-(アジドメチル)-4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン (376a) 及び2-(アジドメチル)-6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン (376b) (500mg、1.7mmol) を20mLのTHFに溶かした。PPh₃ (668mg、2.5mmol) を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、H₂O (10mL) を加えた。混合物を、60℃で4時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) により精製すると、360mgの(4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377a) 及び(6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377b) が得られた。収率 (62%)。LCMS: m/z 244.9 [M-NH₂]⁺; $t_R = 1.27 \text{ min.}$

30

【0841】

tert-ブチル (4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (378a) 及びtert-ブチル (6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (378b) の合成: (4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377a) 及び(6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル) メタンアミン (377b) (310mg、1.2mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶かした。二炭酸ジ-tert-ブチル (523mg、2.4mmol) 及びトリエチルアミン (364mg、3.6mmol) を0℃で加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、360mgのtert-ブチル (4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (378a) 及びtert-ブチル (6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル) メチルカルバマート (378b)

40

50

が得られた（84%収率）。LCMS： m/z 388.9.7 $[M+Na]^+$ ； $t_R=1.87\text{ min}$ 。2つの化合物を、キラルHPLC（AD-Hカラム）により互いから分離すると、100mgのtert-ブチル（4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート374a及び100mgのtert-ブチル（6-ブロモ-4-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート374bが得られた。

【0842】

tert-ブチル（6-クロロ-4-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（375）の合成：tert-ブチル（4-ブロモ-6-クロロベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（378a；50mg、0.14mmol）と、（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）（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）フェニル）メタノン（73mg、0.21mmol）と、Pd(dppf)Cl₂（10mg、0.01mmol）と、K₂CO₃（38g、0.28mmol）の、10mLのジオキサンと2mLのH₂O中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、Prep-TLC（33%EtOAc/石油エーテル）により精製すると、60mgのtert-ブチル（6-クロロ-4-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（379）を白色の固体として与えた。収率（83%）。¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 7.72（d, J=8Hz, 2H）, 7.62（d, J=8Hz, 2H）, 7.54（s, 1H）, 7.36（s, 1H）, 6.78（s, 1H）, 4.39（s, 2H）, 3.92-3.54（m, 4H）, 2.01-2.20（m, 4H）, 1.47（s, 9H）。LCMS： m/z 449.0 $[M-55]^+$, $t_R=1.82\text{ min}$ 。

【0843】

（4-（2-（アミノメチル）-6-クロロベンゾフラン-4-イル）フェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（380）の合成：tert-ブチル（6-クロロ-4-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（379；60mg、0.1mmol）をCH₂Cl₂（10mL）に溶かした。TFA（2mL）を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、減圧下で濃縮すると、47mgの（4-（2-（アミノメチル）-6-クロロベンゾフラン-4-イル）フェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（380）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率（98%）。LCMS： m/z 405.1 $[M+H]^+$ ； $t_R=1.37\text{ min}$ 。

【0844】

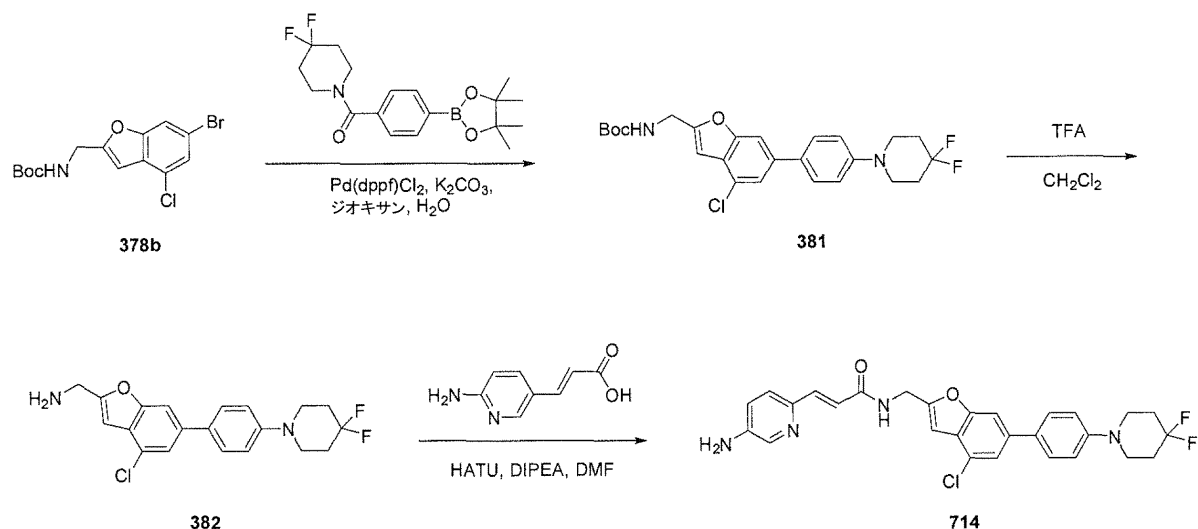
（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（6-クロロ-4-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（713）の合成：（4-（2-（アミノメチル）-6-クロロベンゾフラン-4-イル）フェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（380；47mg、0.1mmol）をDMF（2mL）に溶かし、（E）-3-（ピリジン-3-イル）アクリル酸（25mg、0.15mmol）を0℃で加えた。HATU（57mg、0.15mmol）をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA（38mg、0.3mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間撹拌した。粗製の混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、25mgの（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（6-クロロ-4-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）フェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（713）が生じた。収率（39%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 8.56（t, J=6Hz, 1H）, 8.07（s, 1H）, 7.81（s, 1H）, 7.73（d, J=8Hz, 2H）, 7.64-7.57（m, 3H）, 7.46（d, J=2Hz, 1H）, 7.33（d, J=16Hz, 1H）, 6.91（s, 1H）, 6.50-6.34（m, 4H）, 4.58（d,

$J = 5 \text{ Hz}$, 2 H), $3.82 - 3.44 \text{ (m, 4 H)}$, $2.19 - 1.97 \text{ (m, 4 H)}$. LCMS: m/z 551.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.85 \text{ min}$.

【0845】

(E)-3-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-((4-クロロ-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (714) の合成。

【化228】



(E)-3-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-((4-クロロ-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (714) を、示された試薬を使用して、実施例 (713) に類似な方法で合成した。収率 (16%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.66-7.53 (m, 3 H), 7.36 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.55-6.34 (m, 4 H), 4.67-4.56 (m, 2 H), 3.83-3.39 (m, 4 H), 2.20-1.95 (m, 4 H). LCMS: m/z 551.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.79 \text{ min}$.

【0846】

化合物 (608) のキラル分割。

200 mg の化合物 (608) を以下の条件を利用して分割すると、27 mg の単一のエナンチオマー 715 及び 40 mg の単一のエナンチオマー 716 が得られた：

カラム：As-H (250 × 4.6 mm, 5 μM)

移動相；ヘキサン：メタノール (0.1% DEA) (70 : 30)

流量：3 mL / 分

温度 40 °C

波長：214 nm 及び 254 nm。

これらのキラル HPLC 条件下で、化合物 715 の保持時間は 5.09 分であり、化合物 716 の保持時間は 5.99 分であった。

【0847】

化合物 715 及び 716 の絶対配置は決定されなかった。したがって、特定の化合物に関連して本明細書で利用される場合、715 は、化合物 608 のキラル分割に関して上述されたキラル HPLC 法において、示された分析データ及び 5.09 分の保持時間を有する化合物を指す。特定の化合物に関連して本明細書で利用される場合は、716 は、化合物 608 のキラル分割に関して上述されたキラル HPLC 法において、示される分析データ及び 5.99 分の保持時間を有する化合物を指す。化合物 715 及び 716 の分析デー

10

20

30

40

50

タを以下に示す。

【0848】

715: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84–7.64 (m, 6H), 7.50 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.93–3.59 (m, 4H), 2.34–2.01 (m, 2H), 1.67–1.48 (m, 3H). LCMS: m/z 567.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.38\text{ min}$.

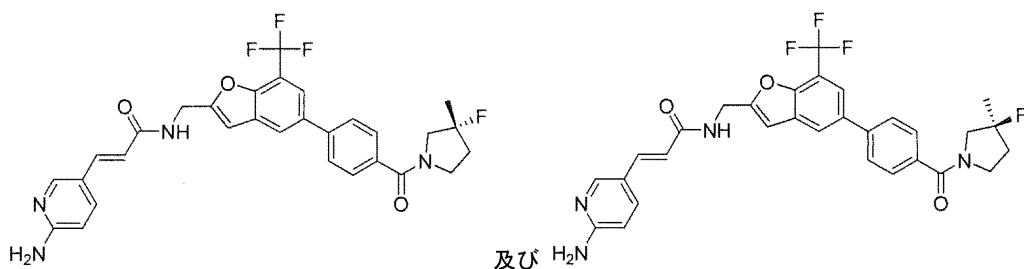
【0849】

716: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.83–7.64 (m, 6H), 7.50 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.94–3.60 (m, 4H), 2.35–2.01 (m, 2H), 1.66–1.48 (m, 3H). LCMS: m/z 567.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1.38\text{ min}$.

【0850】

(R, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド及び (S, E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(3–フルオロ–3–メチルピロリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミドは、それぞれ以下の通り描くことができる。

【化229】



【0851】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(3–(モルホリン–4–カルボニル)フェニル)–7–(トリフルオロメチル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド (717) の合成。

10

20

30

The synthesis of compound **717** proceeds in three steps:

- Compound **28** (2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)-7-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)furan-3-yl)phenyl 4-morpholin-4-ylbenzoate) reacts with 4-(hydroxydiphenylmethyl)morpholine in the presence of Pd(dppf)Cl_2 , K_2CO_3 , and water to form intermediate **383** (2-(2-(4-(hydroxydiphenylmethyl)morpholin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)furan).
- Intermediate **383** is treated with TFA in CH_2Cl_2 to remove the Boc protecting group, yielding intermediate **384** (2-(2-(4-(hydroxydiphenylmethyl)morpholin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-aminofuran).
- Intermediate **384** reacts with 2-amino-4-oxo-2-(pyridin-4-yl)but-3-enoic acid in the presence of EDCl, HOBT, DIPEA, and DMF to form the final product **717** (2-(2-(4-(hydroxydiphenylmethyl)morpholin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-((2-aminophenyl)imino)acryloyl)furan).

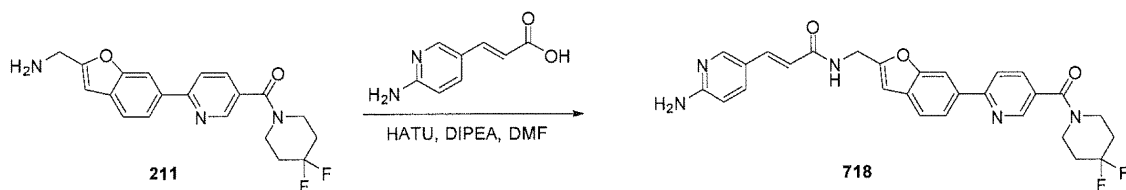
10

20

30

40

【化 2 3 1】

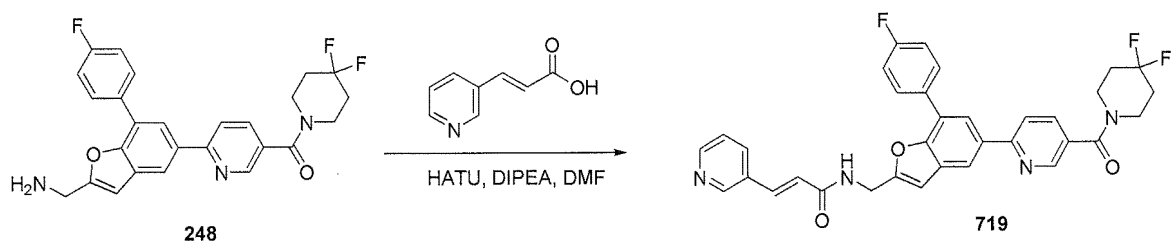


(E)-3-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(718)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量：46%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(t, J=6Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.41-8.20(m, 4H), 8.17-8.04(m, 3H), 7.98(dd, J=8Hz, 2Hz, 1H), 7.71(d, J=8Hz, 1H), 7.45(d, J=16Hz, 1H), 7.02(d, J=9Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.62(d, J=16Hz, 1H), 4.61(d, J=5Hz, 2H), 3.81-3.45(m, 4H), 2.15-2.02(m, 4H). LCMS: m/z 518.2 [M+H]⁺, t_R=1.27min.

【0855】

(E)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(719)の合成。

【化 2 3 2】

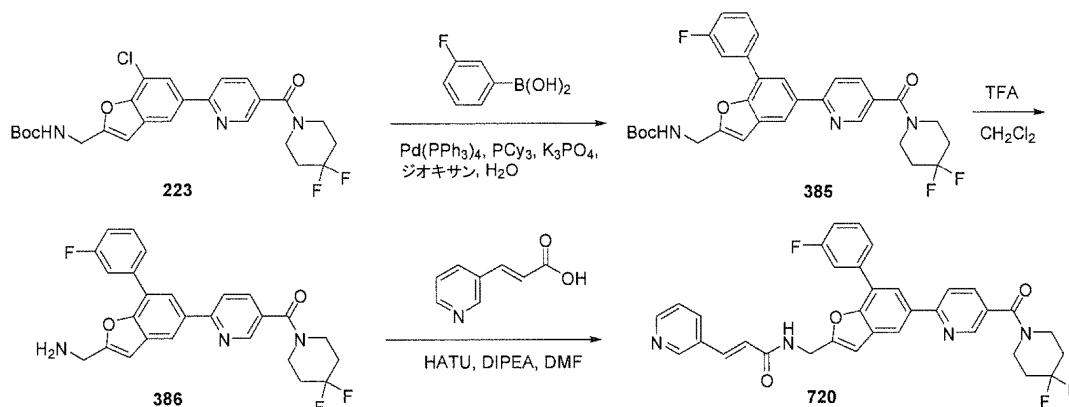


(E)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(719)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量：18%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94-8.87(m, 1H), 8.83(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.64-8.56(m, 1H), 8.39(s, 1H), 8.27-7.95(m, 6H), 7.62-7.49(m, 2H), 7.44-7.35(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.84(d, J=16Hz, 1H), 4.64(d, J=5Hz, 2H), 3.81-3.46(m, 4H), 2.18-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 597.2 [M+H]⁺, t_R=1.53min.

【0856】

(E)-N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(720)の合成。

【化 2 3 3】



10

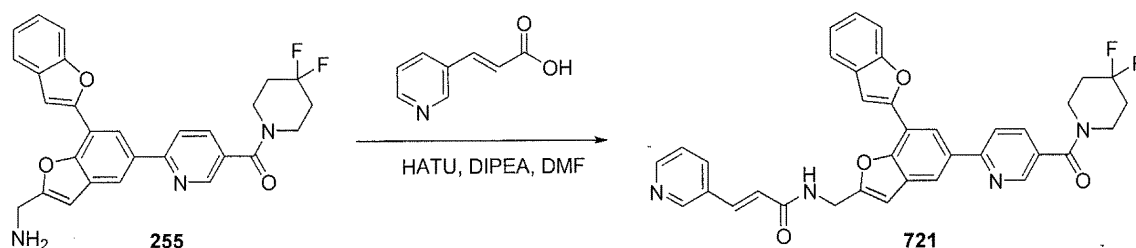
(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (720) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。収量：52%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97-8.90 (m, 1H), 8.90-8.85 (m, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32-8.16 (m, 3H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J=16 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 3.82-3.45 (m, 4H), 2.16-2.02 (m, 4H). LCMS: m/z 597.2 [M+H]⁺, t_R=1.53 min.

20

【0857】

(E)-N-((5'-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-[2,7'-ビベンゾフラン]-2'-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (721) の合成。

【化 2 3 4】



30

(E)-N-((5'-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-[2,7'-ビベンゾフラン]-2'-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (721) を、示された試薬を使用して、全般の手順 4 に従って合成した。収量：40%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76-8.68 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J=8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.00-3.63 (m, 4H), 2.22-2.05 (m, 4H). LCMS: m/z 619.2 [M+H]⁺, t_R=1.61 min.

40

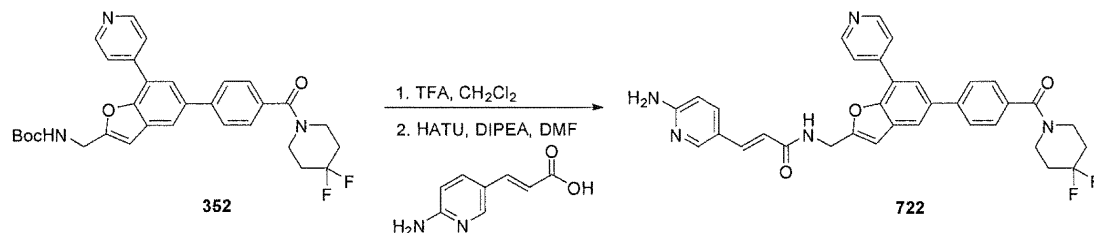
【0858】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフル

50

オロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(722)の合成。

【化235】



10

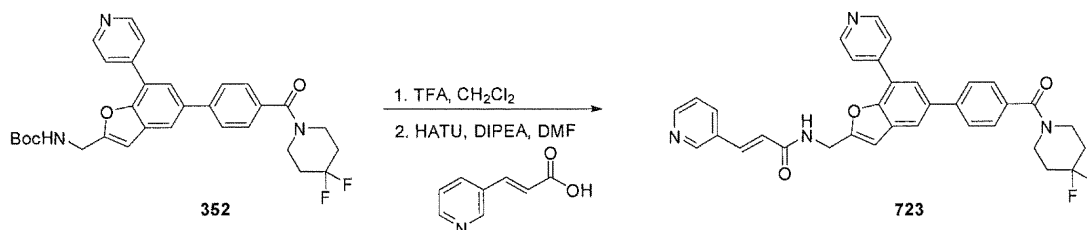
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(722)を、示された試薬を使用して、全般的手順3及び4に従って合成した。収量：40%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73(d, J=6Hz, 2H), 8.63(t, J=6Hz, 1H), 8.11-8.01(m, 4H), 7.96-7.86(m, 3H), 7.65-7.54(m, 3H), 7.37(d, J=16Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.53-6.38(m, 4H), 4.62(d, J=5Hz, 2H), 3.78-3.44(m, 4H), 2.14-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 594.2 [M+H]⁺, t_R=1.68min.

20

【0859】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(723)の合成。

【化236】



30

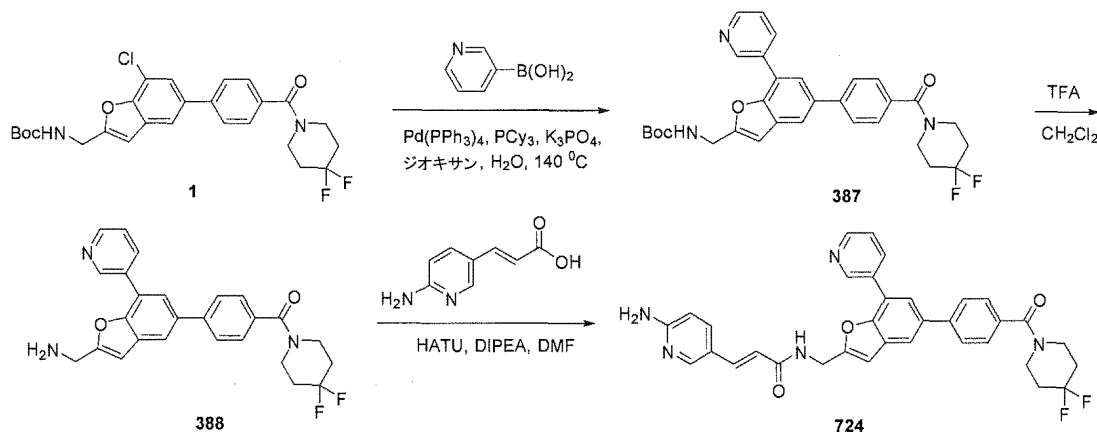
(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(723)を、示された試薬を使用して、全般的手順3及び4に従って合成した。収量：48%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(t, J=6Hz, 1H), 8.82-8.71(m, 3H), 8.57(d, J=4Hz, 1H), 8.09-7.99(m, 4H), 7.97-7.86(m, 3H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.49-7.42(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.83(d, J=16Hz, 1H), 4.66(d, J=5Hz, 2H), 3.79-3.43(m, 4H), 2.14-1.99(m, 4H). LCMS: m/z 579.2 [M+H]⁺, t_R=1.72min.

40

【0860】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(724)の合成。

【化 2 3 7】



10

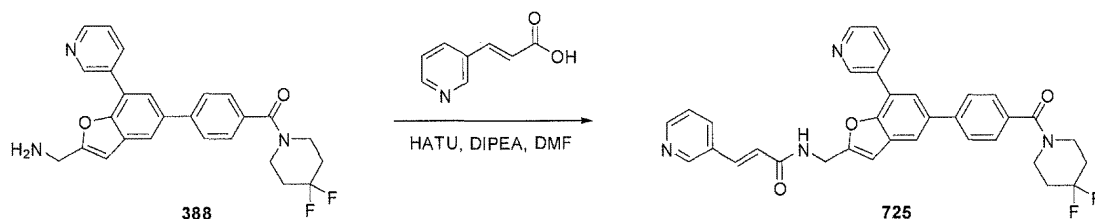
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (724) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, J=16 Hz, 1H), 4.63 (d, J=5 Hz, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 4H). LCMS: m/z 594.2 [M+H]⁺, t_R=1.34 min.

20

【0861】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (725) の合成。

【化 2 3 8】



30

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (725) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。収量: 20%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (d, J=2 Hz, 1H), 8.93 (t, J=6 Hz, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.67-8.60 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.03 (d, J=2 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, J=16 Hz, 1H), 4.66 (d, J=6 Hz, 2H), 3.78-3.45 (m, 4H), 2.13-1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 579.2 [M+H]⁺, t_R=1.74 min.

40

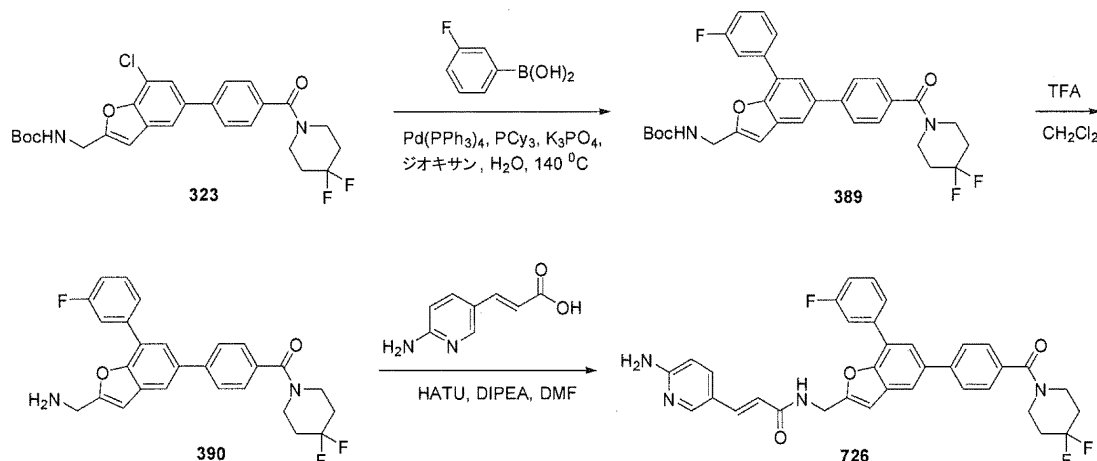
【0862】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフ

50

ラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(726)の合成。

【化239】

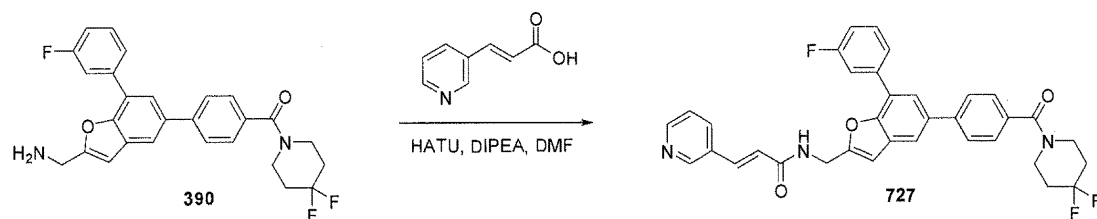


(E)-3-((6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(726)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81(t, J=6Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10-8.03(m, 1H), 7.96(d, J=2Hz, 1H), 7.92-7.81(m, 6H), 7.63-7.54(m, 4H), 7.44(d, J=16Hz, 1H), 7.33-7.24(m, 1H), 6.95(d, J=9Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 6.59(d, J=16Hz, 1H), 4.63(d, J=6Hz, 2H), 3.81-3.60(m, 4H), 2.15-2.01(m, 4H). LCMS: m/z 611.3 [M+H]⁺, t_R=1.79min.

【0863】

(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(727)の合成。

【化240】

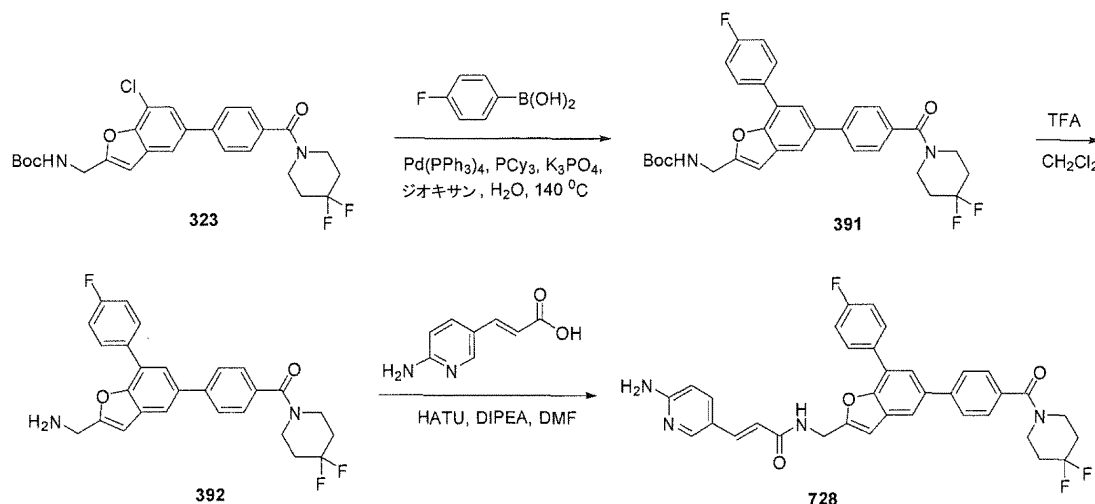


(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド(727)を、示された試薬を使用して、全般の手順4に従って合成した。収量: 39%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(t, J=6Hz, 1H), 8.78(d, J=2Hz, 1H), 8.59-8.53(m, 1H), 8.01(d, J=8Hz, 1H), 7.96(d, J=2Hz, 1H), 7.93-7.81(m, 5H), 7.63-7.51(m, 4H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.82(d, J=16Hz, 1H), 4.65(d, J=6Hz, 2H), 3.81-3.44(m, 4H), 2.14-2.00(m, 4H). LCMS: m/z 596.3 [M+H]⁺, t_R=2.11min.

【0864】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(728)の合成。

【化241】



10

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(728)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83(t, J=6 Hz, 1H), 8.27-8.15(m, 2H), 8.13-8.00(m, 3H), 7.92(d, J=2 Hz, 1H), 7.87(d, J=8 Hz, 2H), 7.82-7.71(m, 2H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.49-7.33(m, 3H), 6.99(d, J=9 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.60(d, J=16 Hz, 1H), 4.62(d, J=6 Hz, 2H), 3.80-3.40(m, 4H), 2.14-1.98(m, 4H). LCMS: m/z 611.3 [M+H]⁺, t_R=1.88 min.

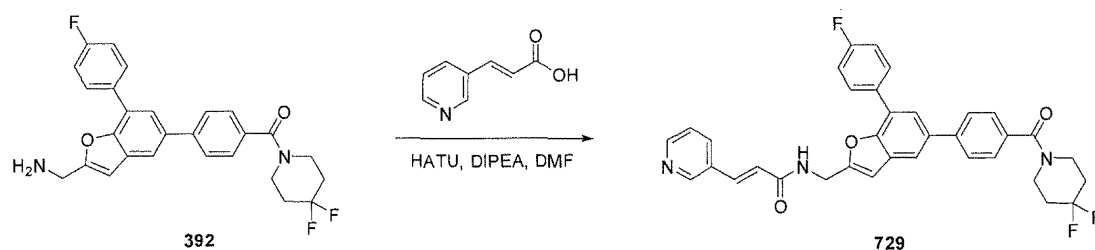
20

30

【0865】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(729)の合成。

【化242】



40

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(729)を、示された(indicated)試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量: 19%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(t, J=6 Hz, 1H), 8.78(d, J=2 Hz, 1H), 8.59-8.54(m, 1H), 8.08-7.98(m, 3H), 7.93(d, J=2 Hz, 1H), 7.87(d, J=8 Hz, 2H), 7.77(

50

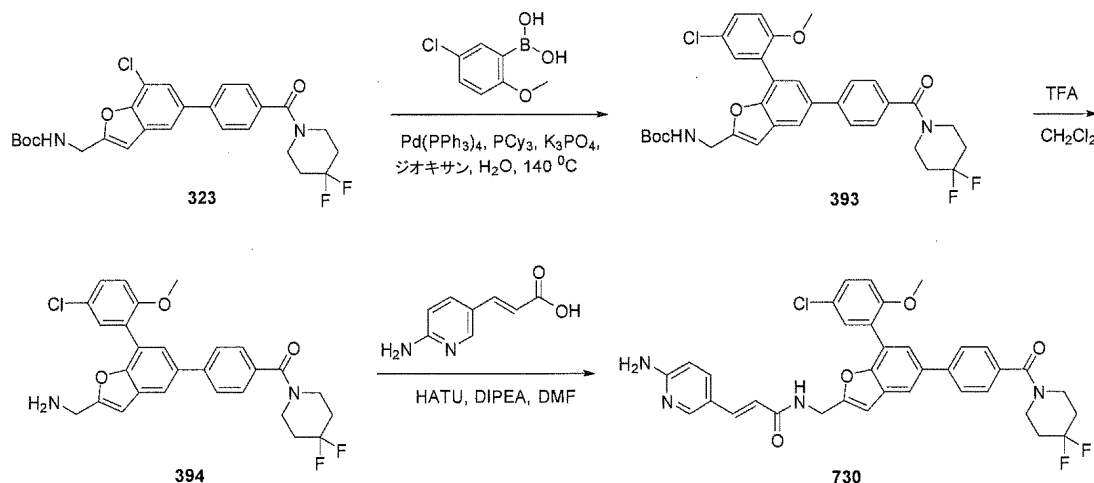
d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.60–7.51 (m, 3H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 3.79–3.44 (m, 4H), 2.14–2.01 (m, 4H). LCMS: m/z 596.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.92\text{ min}$.

【0866】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–(5–クロロ–2–メトキシフェニル)–5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)フェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(730)の合成。

【化243】

10



20

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–(5–クロロ–2–メトキシフェニル)–5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)フェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(730)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.62–7.46 (m, 6H), 7.33 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.49–6.36 (m, 4H), 4.52 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72–3.44 (m, 4H), 2.13–1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 657.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.89\text{ min}$.

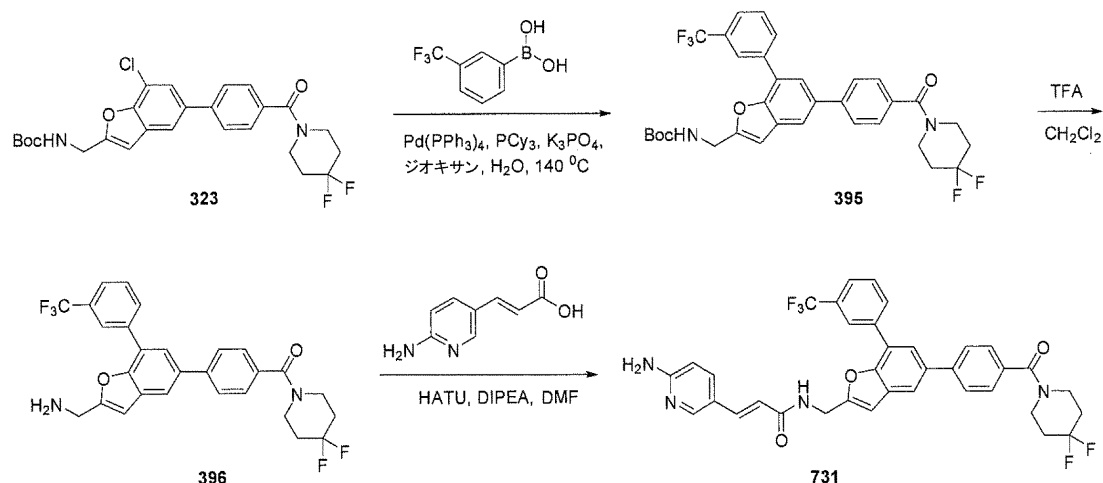
30

【0867】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)フェニル)–7–(3–(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(731)の合成。

40

【化 2 4 4】



10

(E)-3-(6-((4-((4-(4,4-difluorophenyl)phenyl)-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxolan-5-yl)methyl)amino)pyridin-3-yl)-N-((E)-3-((4-aminophenyl)vinyl)acrylamid)benzofuran-5-yl)methyl)acrylamide (731) を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (t, J=6 Hz, 1H), 8.34-8.06 (m, 6H), 7.99 (d, J=2 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J=8 Hz, 2H), 7.45 (d, J=16 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, J=16 Hz, 1H), 4.63 (d, J=6 Hz, 2H), 3.79-3.42 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 661.2 [M+H]⁺, t_R=1.54 min.

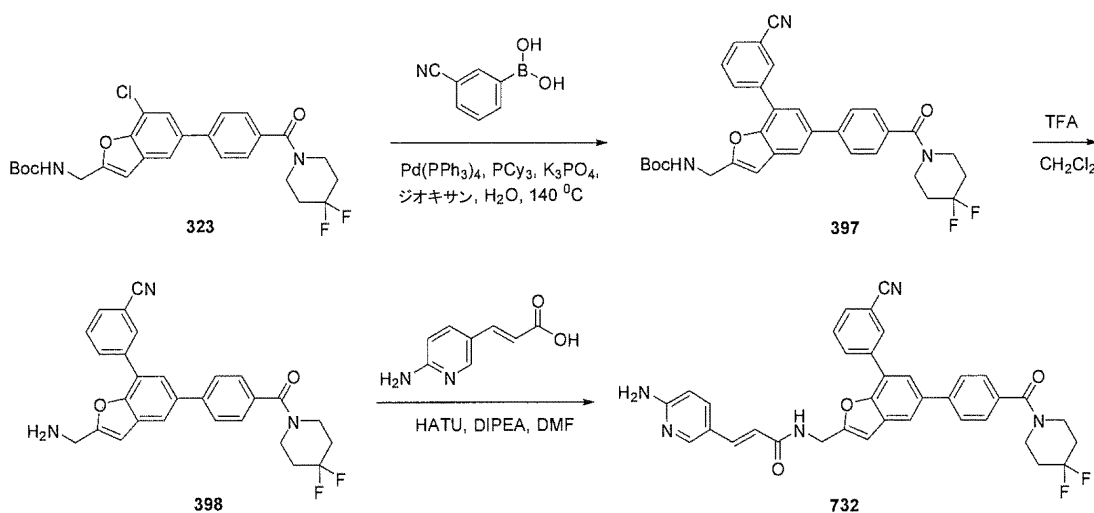
20

【0868】

(E)-3-(6-((4-((4-(4,4-difluorophenyl)phenyl)-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxolan-5-yl)methyl)amino)pyridin-3-yl)-N-((7-(3-cyanophenyl)-5-((4-((4-(4,4-difluorophenyl)phenyl)-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxolan-5-yl)methyl)amino)pyridin-3-yl)vinyl)acrylamid)benzofuran-5-yl)methyl)acrylamide (732) の合成。

30

【化 2 4 5】



40

(E)-3-(6-((4-((4-(4,4-difluorophenyl)phenyl)-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxolan-5-yl)methyl)amino)pyridin-3-yl)-N-((7-(3-cyanophenyl)-5-((4-((4-(4,4-difluorophenyl)phenyl)-2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-benzoxolan-5-yl)methyl)amino)pyridin-3-yl)vinyl)acrylamid)benzofuran-5-yl)methyl)acrylamide (732)。¹H NMR (400 MHz, D

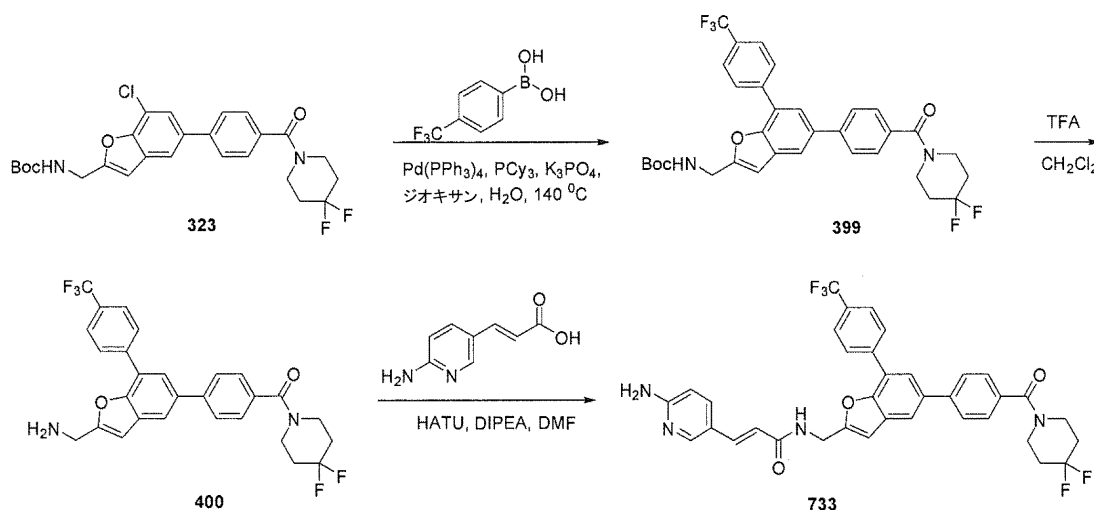
50

MSO- d_6) δ 8.66–8.59 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.10–8.06 (m, 1H), 8.01–7.96 (m, 1H), 7.96–7.87 (m, 4H), 7.76 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 3H), 7.37 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54–6.38 (m, 4H), 4.61 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.81–3.46 (m, 4H), 2.16–1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 618.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.81$ min.

【0869】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (733) の合成。

【化246】

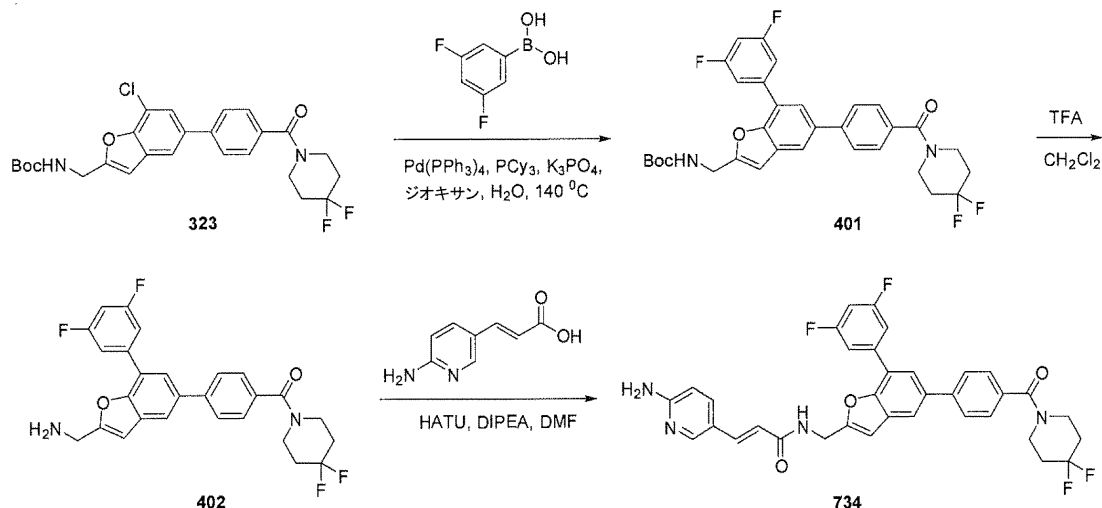


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (733) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95–7.83 (m, 5H), 7.64–7.53 (m, 3H), 7.36 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49–6.30 (m, 4H), 4.60 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.80–3.43 (m, 4H), 2.13–1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 616.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.93$ min.

【0870】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (734) の合成。

【化 2 4 7】

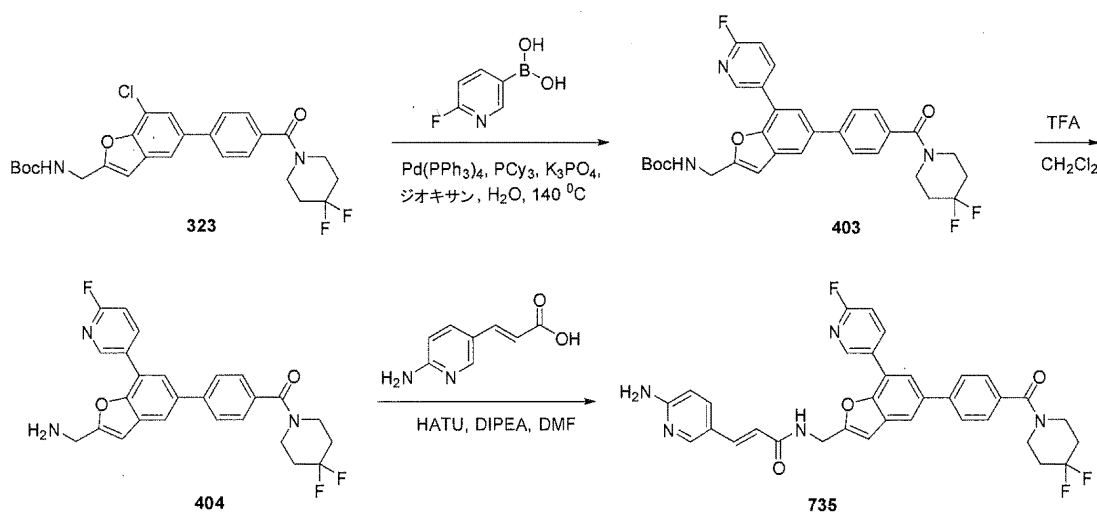


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(734)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(t, J=5Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.94-7.87(m, 3H), 7.84-7.77(m, 2H), 7.65-7.53(m, 3H), 7.41-7.29(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 6.50-6.32(m, 4H), 4.62(d, J=5Hz, 2H), 3.80-3.44(m, 4H), 2.15-2.01(m, 4H). LCMS:m/z 629.3 [M+H]⁺, t_R=1.89min.

【0871】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(735)の合成。

【化 2 4 8】



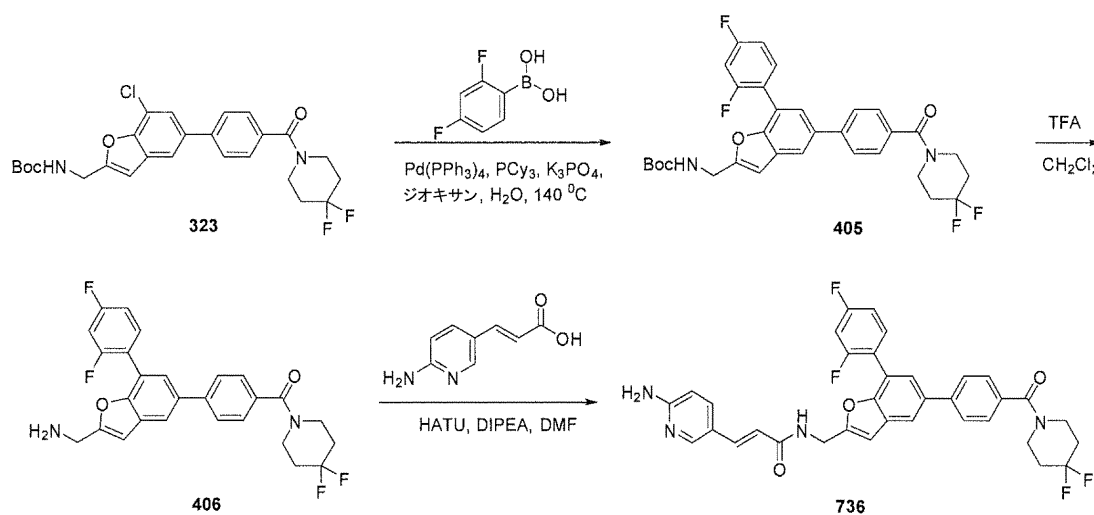
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(735)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, DM

SO- d_6) δ 8.90 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.84 (t, $J=5$ Hz, 1H), 8.65–8.58 (m, 1H), 8.23–8.03 (m, 4H), 7.99 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.93–7.86 (m, 3H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.48–7.37 (m, 2H), 6.96 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.59 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3.80–3.45 (m, 4H), 2.15–1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 612.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.78$ min.

【0872】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (736) の合成。

【化249】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (736) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63–8.57 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85–7.76 (m, 3H), 7.64–7.43 (m, 5H), 7.37–7.25 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.50–6.36 (m, 4H), 4.53 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.80–3.43 (m, 4H), 2.13–1.98 (m, 4H). LCMS: m/z 628.9 $[M+H]^+$, $t_R=2.02$ min.

【0873】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (737) の合成。

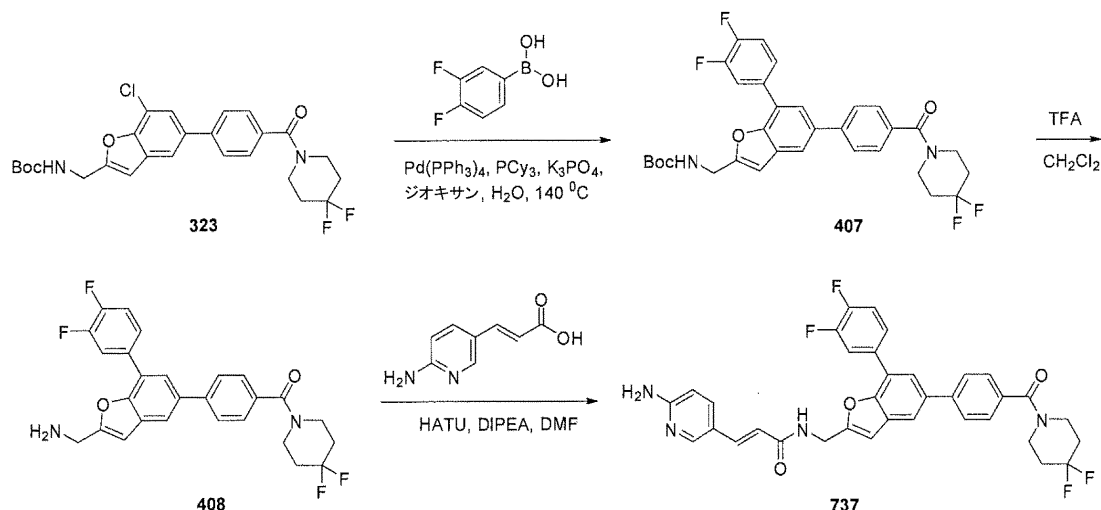
10

20

30

40

【化 2 5 0】

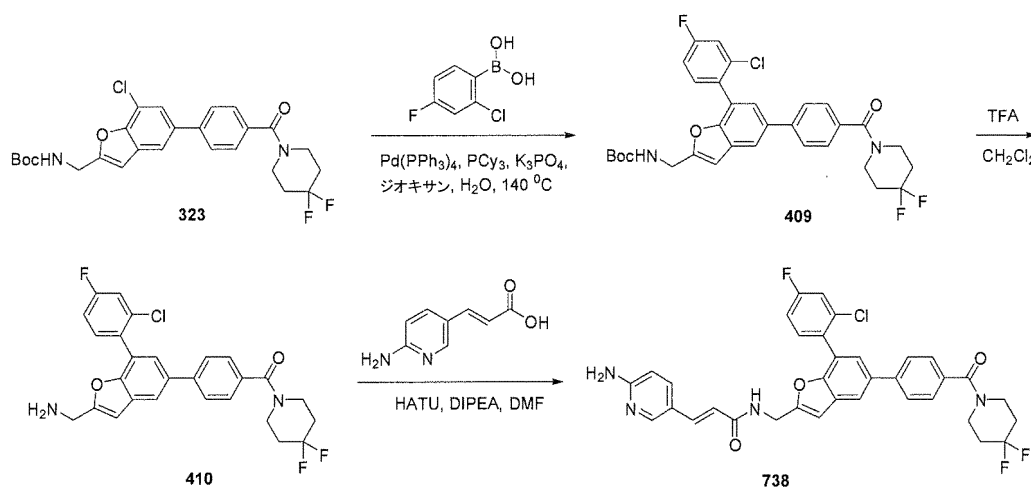


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (737)) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (t, J=6 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.97-7.79 (m, 5H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.36 (d, J=16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50-6.39 (m, 4H), 4.61 (d, J=6 Hz, 2H), 3.80-3.42 (m, 4H), 2.16-1.96 (m, 4H). LCMS: m/z 629.3 [M+H]⁺, t_R=1.88 min.

【 0 8 7 4 】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (738) の合成。

【化 2 5 1】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (738) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.

10

20

30

40

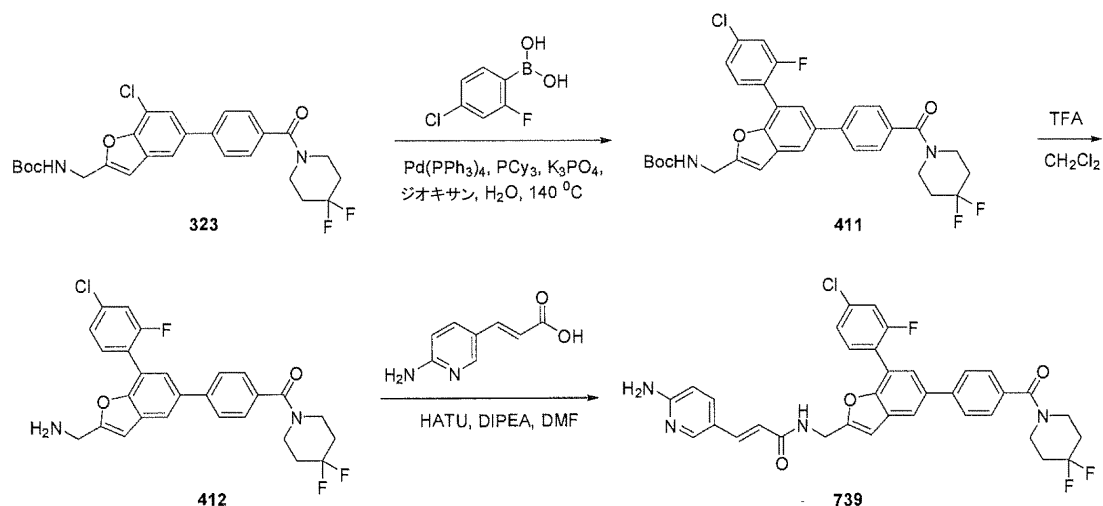
50

4.27 (m, 3H), 7.16–7.08 (m, 1H), 6.94 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.85–3.45 (m, 4H), 2.09–1.84 (m, 4H). LCMS: m/z 645.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.50$ min.

【0875】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(739)の合成。

【化252】



(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(739)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.84–7.55 (m, 9H), 7.47 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.07 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.94–3.60 (m, 4H), 2.19–1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 645.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.92$ min.

【0876】

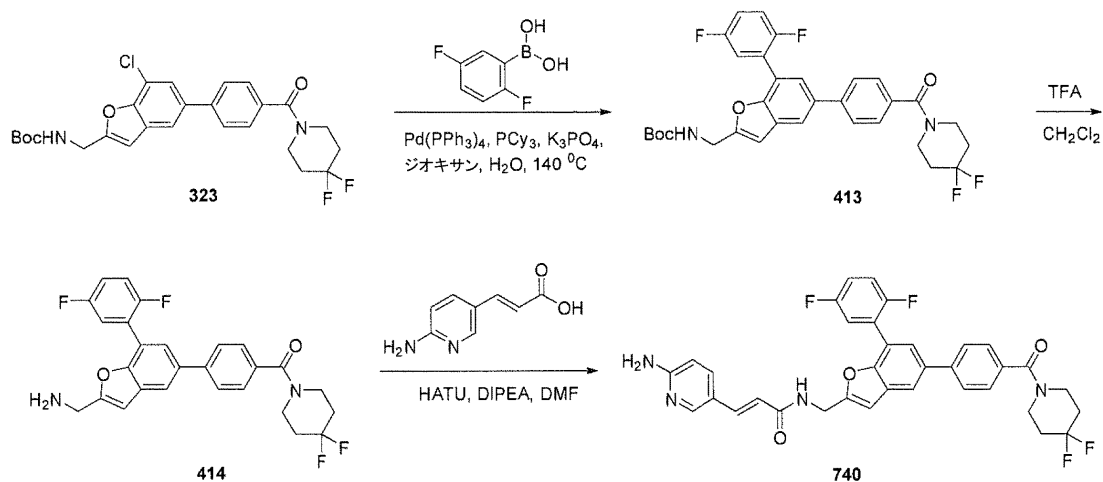
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(740)の合成。

10

20

30

【化 2 5 3】



10

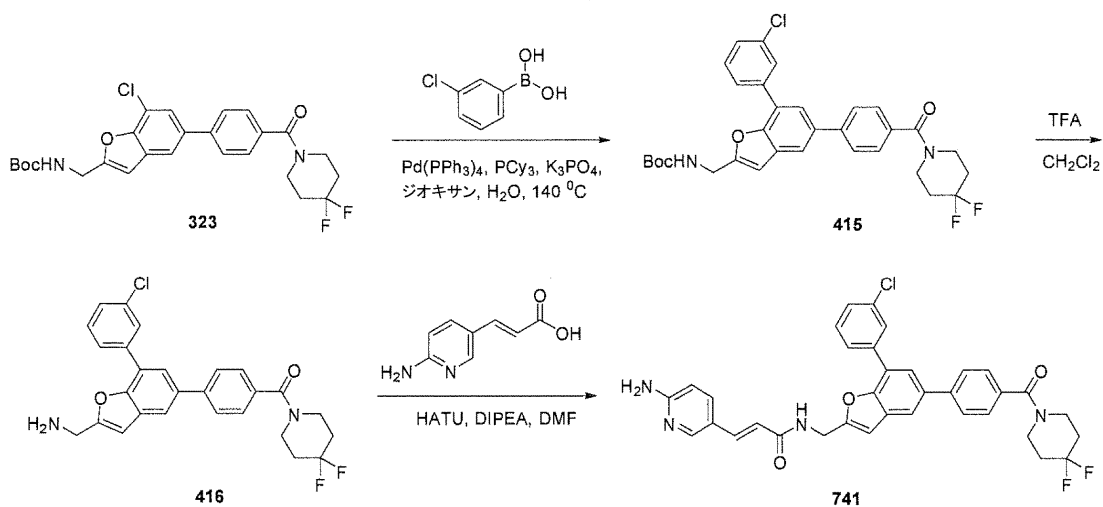
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (740) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.59 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.09 - 7.97 (m, 2 H), 7.87 - 7.82 (m, 2 H), 7.72 - 7.28 (m, 8 H), 6.86 (s, 1 H), 6.56 - 6.31 (m, 4 H), 4.60 - 4.49 (m, 2 H), 3.84 - 3.41 (m, 4 H), 2.18 - 1.94 (m, 4 H). LCMS: m/z 629.3 [M+H]⁺, t_R = 1.88 min.

20

【0877】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (741) の合成。

【化 2 5 4】



30

40

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (741) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.65 - 8.56 (m, 1 H), 8.13 - 7.77 (m, 7 H), 7.70 - 7.48 (m, 5 H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6

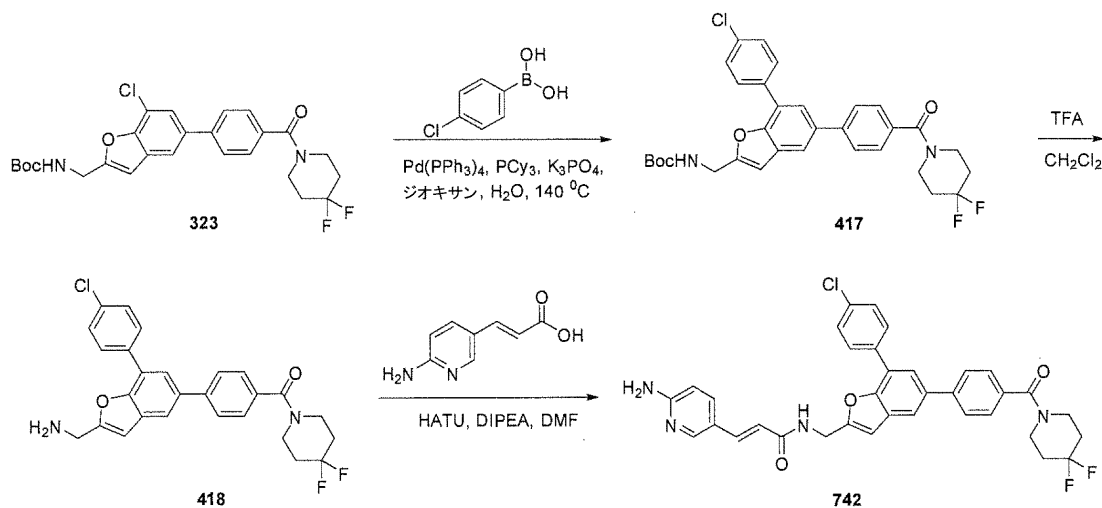
50

. 56-6.36 (m, 4H), 4.70-4.48 (m, 2H), 3.84-3.40 (m, 4H), 2.18-1.96 (m, 4H). LCMS: m/z 627.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.91 \text{ min}$.

【0878】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (742) の合成。

【化255】

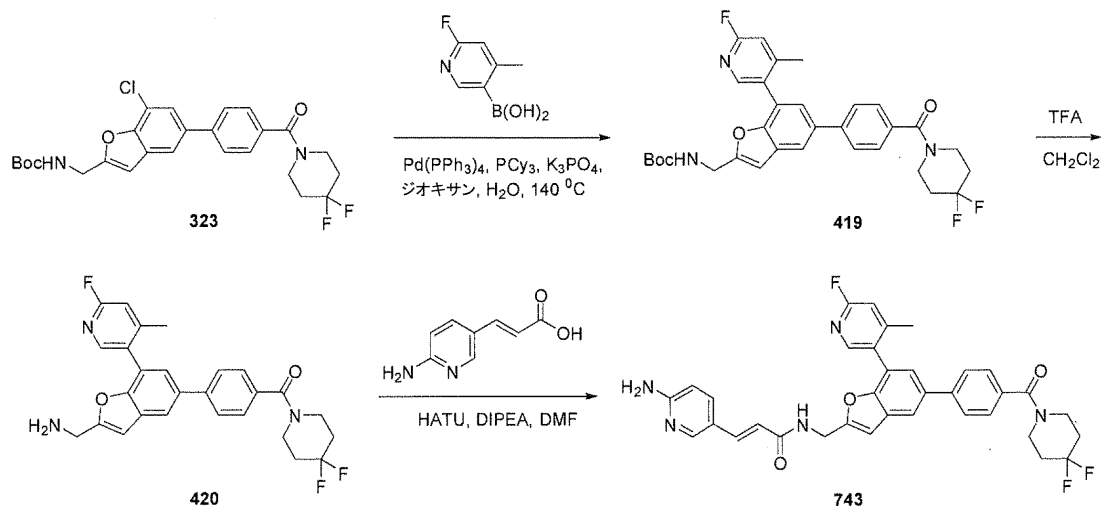


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (742) を、示された試薬を使用して、実施例 (699) に類似な方法で合成した。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66-8.58 (m, 1H), 8.13-7.51 (m, 12H), 7.36 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57-6.31 (m, 4H), 4.68-4.51 (m, 2H), 3.85-3.42 (m, 4H), 2.19-1.96 (m, 4H). LCMS: m/z 627.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.94 \text{ min}$.

【0879】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (743) の合成。

【化 2 5 6】



10

(E)-3-(6-amino-3-pyridinyl)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)phenyl)-7-(6-fluoro-4-methylpyridin-3-yl)benzofuran-2-yl)methyl)acrylamide (743) を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82-8.76 (m, 1H), 8.30-8.00 (m, 5H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 4H), 7.42 (d, J=16 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, J=16 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5 Hz, 2H), 3.77-3.44 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H). LCMS: m/z 626.2 [M+H]⁺, t_R=1.41 min.

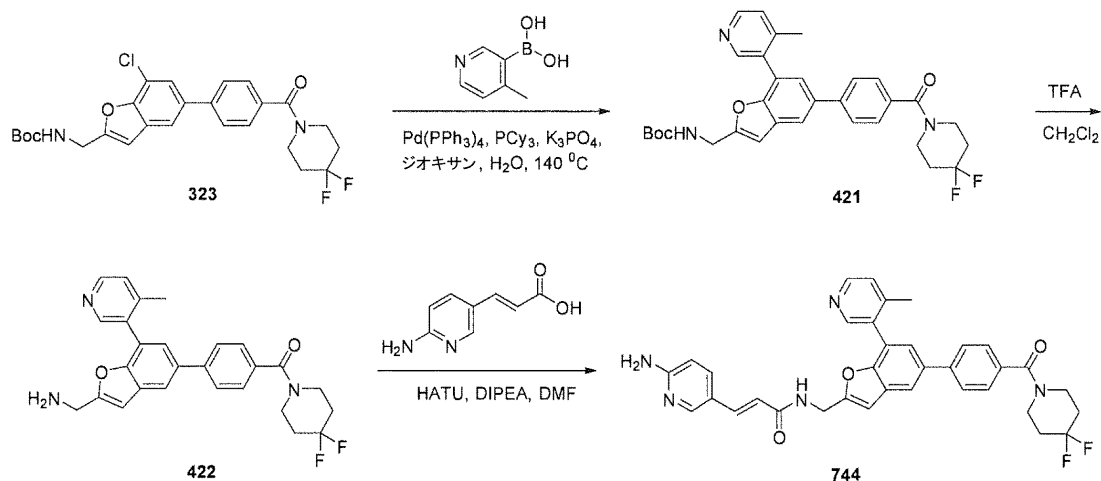
20

【0880】

(E)-3-(6-amino-3-pyridinyl)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)phenyl)-7-(4-methylpyridin-3-yl)benzofuran-2-yl)methyl)acrylamide (744) の合成。

30

【化 2 5 7】



40

(E)-3-(6-amino-3-pyridinyl)-N-((5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonyl)phenyl)-7-(4-methylpyridin-3-yl)benzofuran-2-yl)methyl)acrylamide (744) を、示された試薬を使用

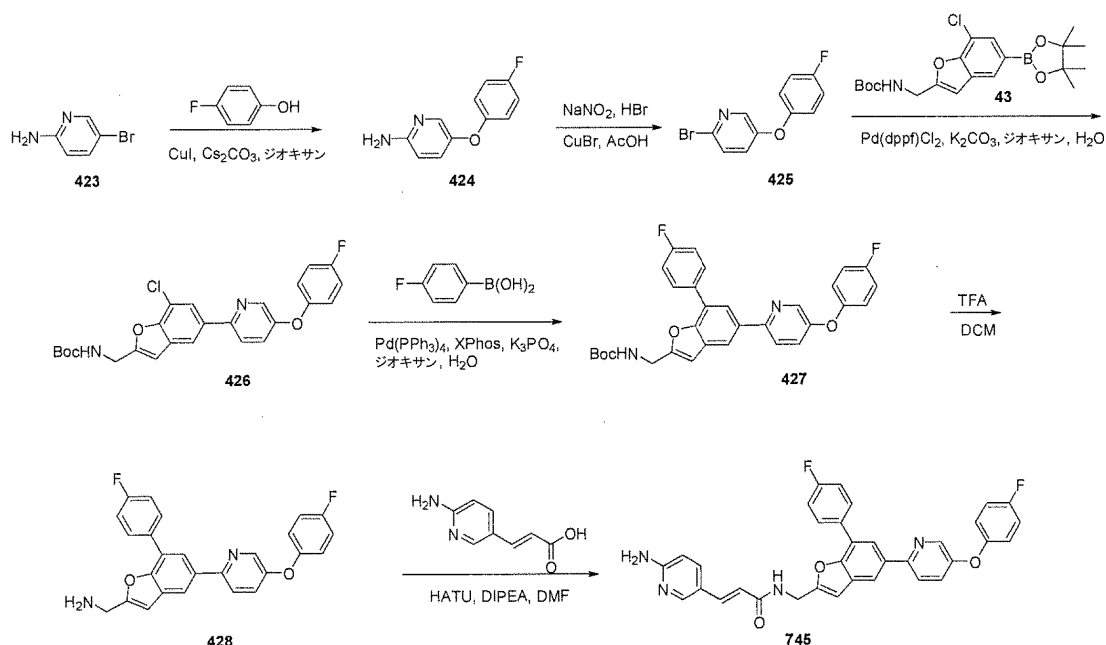
50

して、実施例(699)に類似な方法で合成した。収量：51%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84–8.69(m, 3H), 8.39–8.04(m, 5H), 7.88–7.54(m, 6H), 7.42(d, J=16 Hz, 1H), 7.00(d, J=9 Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.58(d, J=16 Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 3.84–3.38(m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.14–1.99(m, 4H). LCMS: m/z 608.1 [M+H]⁺, t_R = 1.30 min.

【0881】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(745)の合成。

【化258】



5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(424)の合成：5-ブロモピリジン-2-アミン(423; 1 g, 5.8 mmol)をジオキサン(20 mL)に溶かした。4-フルオロフェノール(0.7 g, 5.8 mmol)、CuI(0.1 g, 0.6 mmol)、及びCs₂CO₃(3.8 g, 11.6 mmol)を25℃で加えた。反応混合物を、110℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、150 mgの5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(424)を白色の固体として与えた(13%収率)。LCMS: m/z 205.1 [M+H]⁺; t_R = 1.23 min.

【0882】

2-ブロモ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン(3)の合成：5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-アミン(424; 200 mg, 1 mmol)を5 mLのAcOHに溶かし、混合物を0℃に冷却し、脱気した。NaNO₂(76 mg, 1.2 mmol)を加えた。0.5時間攪拌した後、CuBr(170 mg, 1.2 mmol)及びHBr水溶液(2 mL)を加えた。混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を20 mLのH₂Oで希釈し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、100 mgの2-ブ

ロモ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン(425)を白色の固体として与えた(37%収率)。LCMS:m/z 270.0 [M+H]⁺; t_R=1.73 min.

【0883】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(426)の合成: 2-ブロモ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン(425; 135 mg、0.5 mmol)と、tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(203 mg、0.5 mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(41 mg、0.05 mmol)と、K₂CO₃(138 mg、1 mmol)の、5 mLのジオキサンと0.5 mLのH₂O中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(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で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、170 mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(426)を白色の固体として与えた(71%収率)。LCMS:m/z 469.1 [M+H]⁺, t_R=1.89 min.

【0884】

tert-ブチル(5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(427)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(426; 180 mg、0.4 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(60 mg、0.4 mmol)、Pd(PPh₃)₄(42 mg、0.04 mmol)、XPhos(36 mg、0.08 mmol)、及びK₃PO₄(170 mg、0.8 mmol)を、ジオキサン(5 mL)と水(0.5 mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、110℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(30% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、100 mgのtert-ブチル(5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(427)を白色の固体として与えた(47%収率)。LCMS:m/z 529.2 [M+H]⁺; t_R=1.92 min.

【0885】

(5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(428)の合成: tert-ブチル(5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(427; 100 mg、0.19 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶かした。TFA(1 mL)を0℃で滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(428)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(80 mg、100%収率)。LCMS:m/z 429.1 [M+H]⁺; t_R=1.49 min.

【0886】

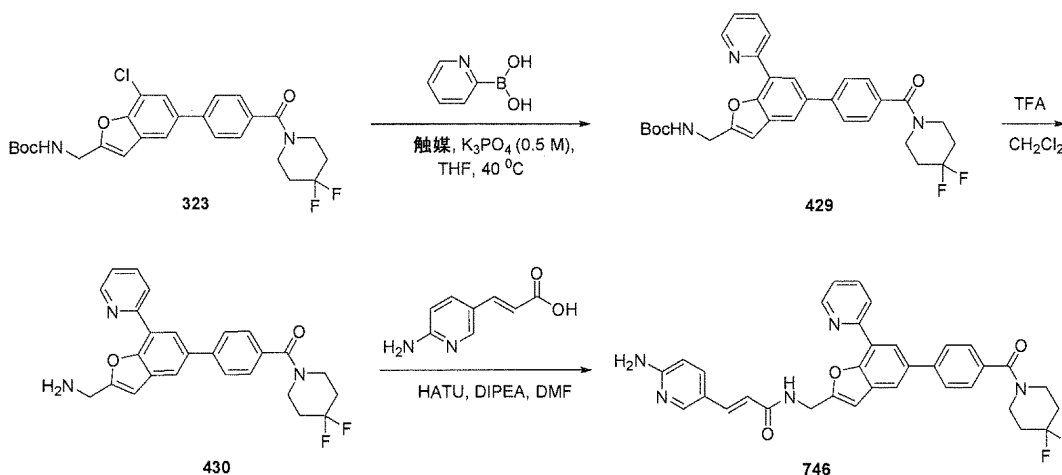
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(745)の合成: (5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(428; 80 mg、0.19 mmol)をDMF(3 mL)に溶かした。(

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(31mg、0.19mmol)、HATU(72mg、0.19mmol)、及びDIPEA(50mg、0.38mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずにPre-HPLCにより精製すると、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(745)(45mg、41%収率)を白色の固体として与えた。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.23(d, J=3Hz, 1H), 7.94-7.76(m, 6H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.15-6.99(m, 6H), 6.72(s, 1H), 6.48(d, J=9Hz, 1H), 6.35(d, J=16Hz, 1H), 4.57(s, 2H). LCMS: m/z 575.2 [M+H]⁺, t_R=2.01min.

【0887】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(746)の合成。

【化259】

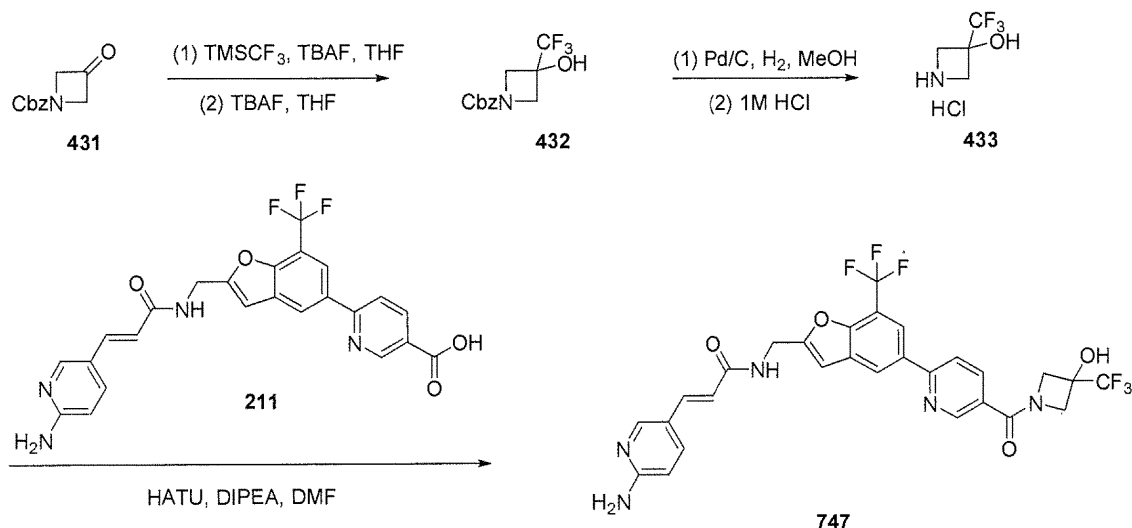


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(746)を、示された試薬を使用して、実施例(699)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.76-8.69(m, 1H), 8.40-8.34(m, 1H), 8.25(d, J=2Hz, 1H), 8.09-7.98(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.90-7.85(m, 2H), 7.75(d, J=9Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.54-7.42(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.49(d, J=16Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 3.95-3.61(m, 4H), 2.18-2.04(m, 4H). LCMS: m/z 594.2 [M+H]⁺; t_R=1.74min.

【0888】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(747)の合成。

【化 260】



ベンジル 3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (432) の合成：ベンジル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (431、1.0 g、6.1 mmol) を THF (20 mL) に溶かした。TMSCF₃ (2.2 g、9.1 mmol) を、0℃で (氷浴) 5 分かけて滴加し、それに続いて TBAF (156 mg、0.6 mmol) を滴加した。反応混合物を、0℃で 20 分攪拌した。TBAF (1.6 g、6.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液を 0℃で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、15 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、ベンジル 3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (432) (1.1 g、82% 収率) を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.50–7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 2H).

【0889】

3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩 (433) の合成：ベンジル 3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (432、500 mg、1.9 mmol) をメタノール (40 mL) に溶かした。パラジウムカーボン (10% Pd、100 mg) を加えた。反応混合物を、H₂ 雰囲気下で、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を HCl (2 mL、1 N 水溶液) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩 (433) (340 mg、100% 収率) を与え、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0890】

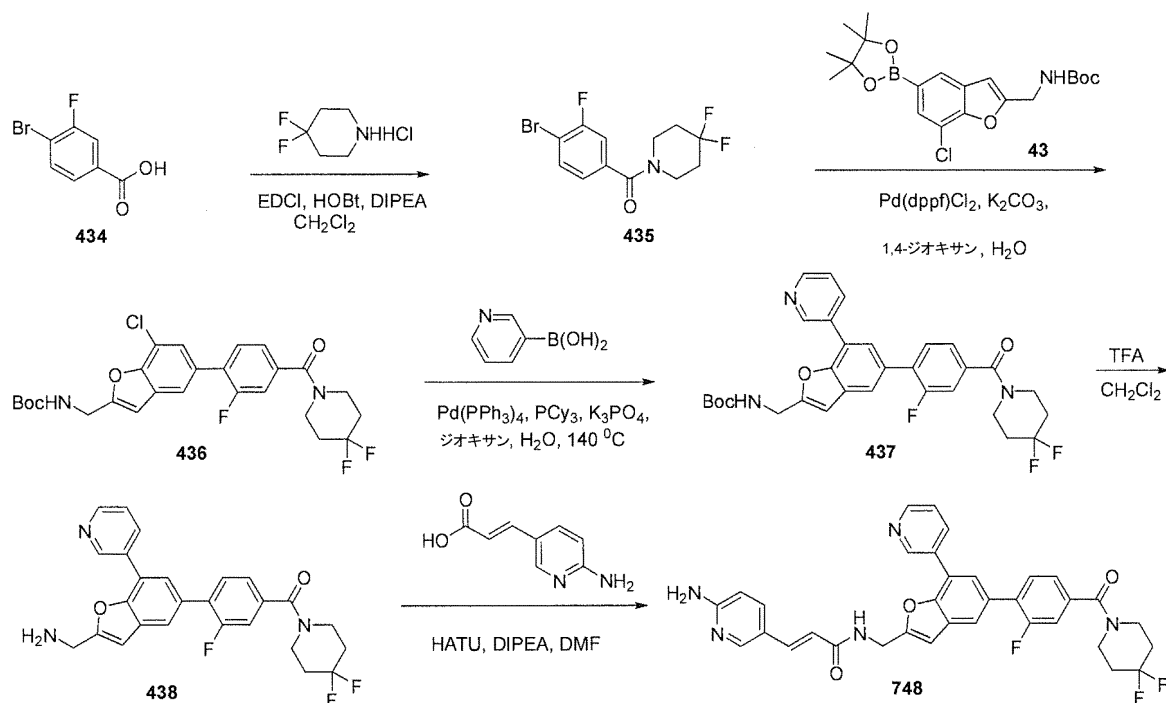
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (747) の合成：(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (747) を、示された試薬を使用して、全般的手順 4 に従って合成した。(50 mg、22% 収率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.92–8.86 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27–8.17 (m, 4H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 2H), 6.

6.2 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 4.41 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 4.34 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 2.93 (s, 1H). LCMS: m/z 606.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.40 \text{ min}$.

【0891】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (748) の合成。

【化261】



(4-ブロモ-3-フルオロフェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (435) の合成。

4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 (434; 2.2 g, 10 mmol) を CH_2Cl_2 (40 mL) に溶かし、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.6 g, 10 mmol) を 0°C (氷浴) で加えた。EDCI (2.3 g, 12 mmol) 及び HOBT 水和物 (1.6 g, 12 mmol) をこの反応混合物に 0°C で加え、それに続いて DIPEA (2.6 g, 20 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに2時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、水 (50 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、(4-ブロモ-3-フルオロフェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (435) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (3 g, 93% 収率)。LCMS: m/z 322.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.63 \text{ min}$.

【0892】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (436) の合成: (4-ブロモ-3-フルオロフェニル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (435; 786 mg, 2.45 mmol)、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43; 1 g, 2.45 mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (204 mg, 0.25 mmol)、及び K_2CO_3 (676 mg, 4.9 mmol) を、ジオキサン (20 mL) と水 (2 mL) の混合物に加え、

脱気した。反応混合物を、95℃で、窒素雰囲気下で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（20% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、1.0gのtert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（436）が白色の固体として生じた（78%収率）。LCMS：m/z 523.1 [M+H]⁺, t_R = 2.06 min.

【0893】

tert-ブチル（5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（437）の合成：tert-ブチル（7-クロロ-5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（436；500mg、0.96mmol）、ピリジン-3-イルボロン酸（177mg、1.4mmol）、Pd(PPh₃)₄（222mg、0.19mmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（81mg、0.29mmol）、及びK₃PO₄（248mg、1.9mmol）を、ジオキサン（10mL）と水（2mL）の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、140℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10mLの水に注ぎ、EtOAc（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（50% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、tert-ブチル（5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（437）を白色の固体として与えた（240mg、44%収率）。LCMS：m/z 566.2 [M+H]⁺；t_R = 1.59 min.

【0894】

（4-（2-（アミノメチル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-5-イル）-3-フルオロフェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（438）の合成：tert-ブチル（5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（437；240mg、0.43mmol）をCH₂Cl₂（5mL）に溶かした。TFA（1mL）を室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、（4-（2-（アミノメチル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-5-イル）-3-フルオロフェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（438）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した（250mg、100%収率）。LCMS：m/z 466.1 [M+H]⁺, t_R = 1.56 min.

【0895】

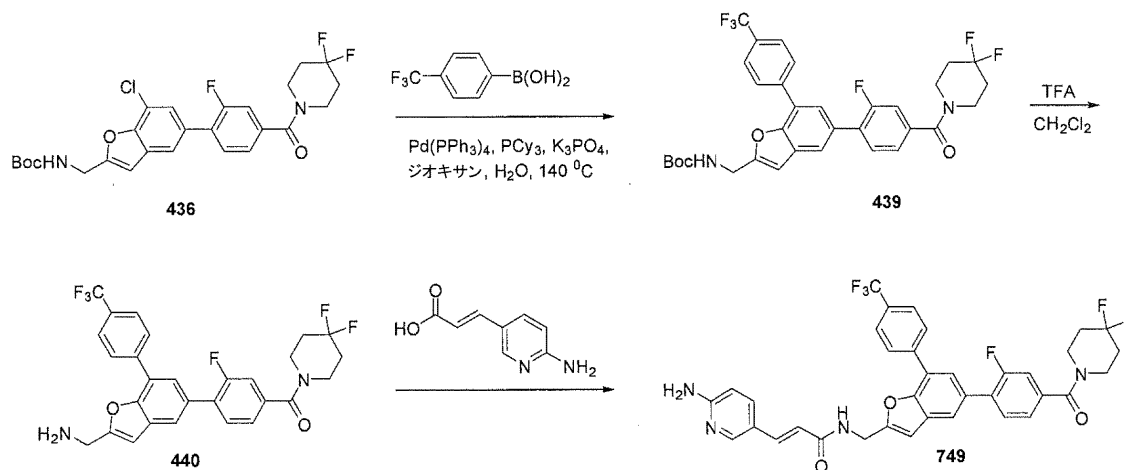
（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（748）の合成：（4-（2-（アミノメチル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-5-イル）-3-フルオロフェニル）（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（438；250mg、0.43mmol）をDMF（4mL）に溶かし、（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）アクリル酸（84mg、0.51mmol）を0℃で加えた。HATU（194mg、0.51mmol）をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA（111mg、0.86mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、38mgの（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（5-（4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-2-フルオロフェニル）-7-（ピリジン-3-イル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（748）が得られた（15%収率）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.18（d, J = 2Hz,

1 H), 8.69–8.59 (m, 2 H), 8.38–8.30 (m, 1 H), 8.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.81–7.71 (m, 2 H), 7.64–7.54 (m, 2 H), 7.48 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.51–6.36 (m, 4 H), 4.61 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 3.82–3.64 (m, 2 H), 3.58–3.40 (m, 2 H), 2.14–2.00 (m, 4 H). LCMS: m/z 612.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.72$ min.

【0896】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (749) の合成。

【化262】

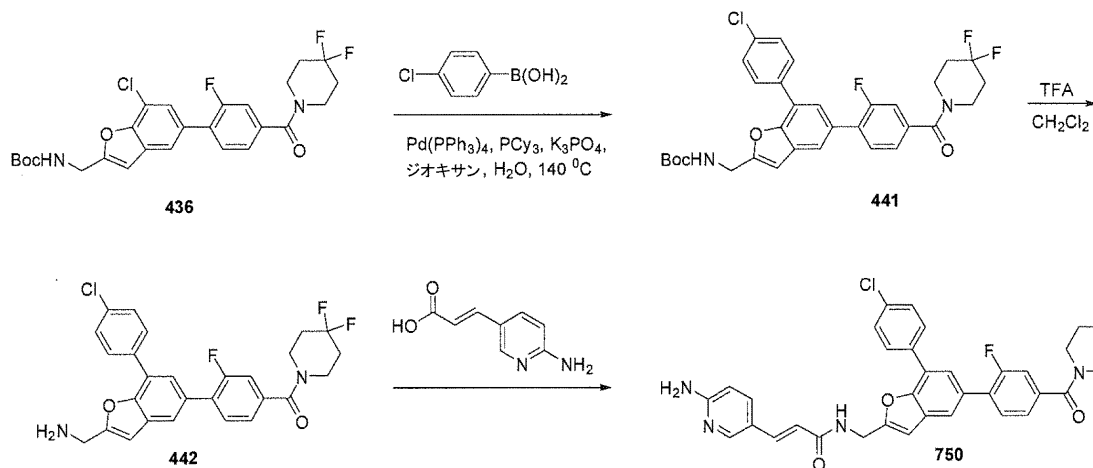


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (749) を、示された試薬を使用して、実施例 (748) に類似な方法で合成した。収量: 43%。
 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.62 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.22–8.14 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93–7.85 (m, 3 H), 7.80–7.71 (m, 2 H), 7.65–7.59 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7.44–7.33 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.52–6.38 (m, 4 H), 4.61 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 3.79–3.43 (m, 4 H), 2.16–1.99 (m, 4 H). LCMS: m/z 679.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.95$ min.

【0897】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (750) の合成。

【化 2 6 3】

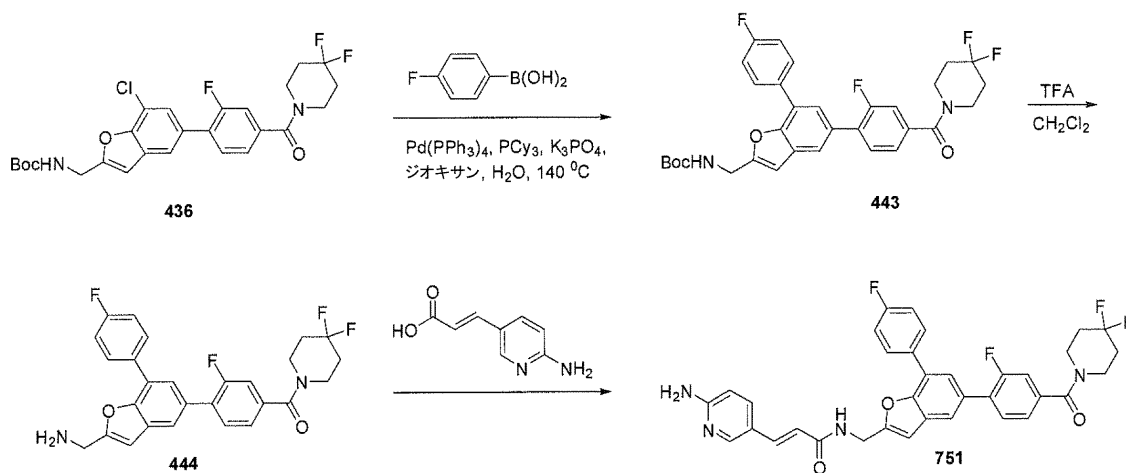


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(750)を、示された試薬を使用して、実施例(748)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(t, J=6 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.02-7.95(m, 2H), 7.83(s, 1H), 7.75(t, J=8 Hz, 1H), 7.68-7.56(m, 4H), 7.48(d, J=11 Hz, 1H), 7.44-7.32(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.51-6.39(m, 4H), 4.59(d, J=6 Hz, 2H), 3.79-3.42(m, 4H), 2.15-2.00(m, 4H). LCMS: m/z 645.2 [M+H]⁺, t_R=1.51 min.

【0898】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(751)の合成。

【化 2 6 4】



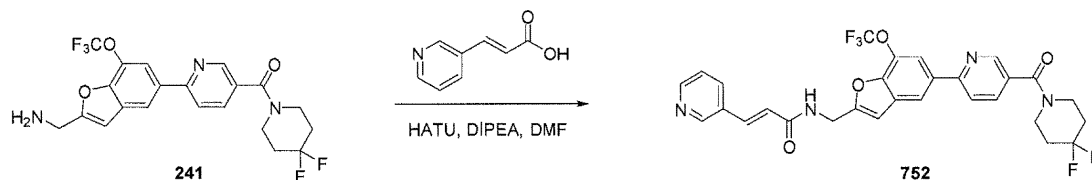
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(751)を、示された試薬を使用して、実施例(748)に類似な方法で合成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(t, J=6 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.

0.2–7.95 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.68–7.56 (m, 4H), 7.48 (d, $J=11$ Hz, 1H), 7.44–7.32 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.51–6.39 (m, 4H), 4.59 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.79–3.42 (m, 4H), 2.15–2.00 (m, 4H). LCMS: m/z 645.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.51$ min.

【0899】

(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (752) の合成。

【化265】

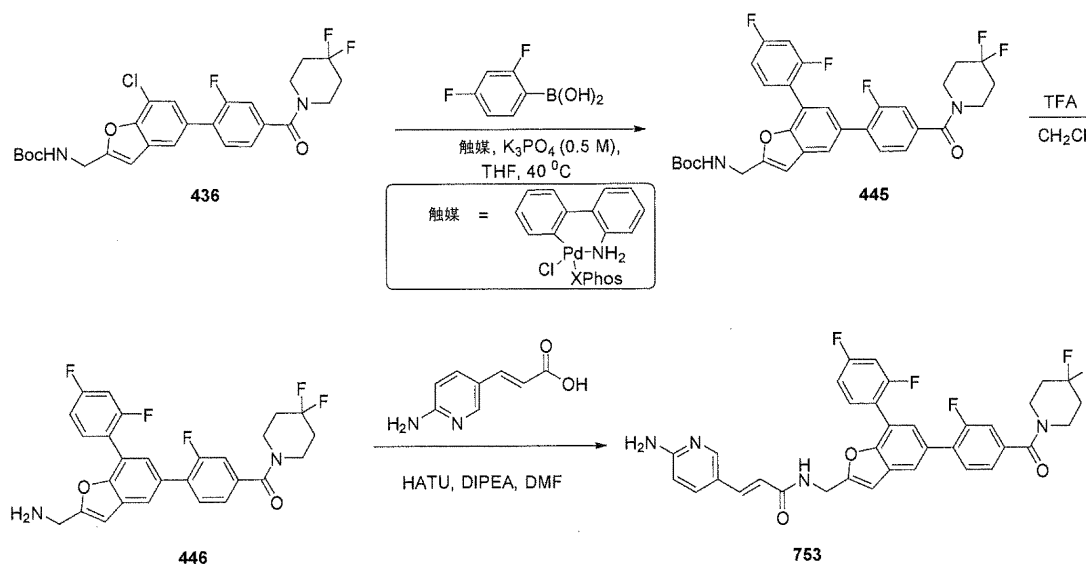


(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド (752) を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量：27%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.81–8.74 (m, 2H), 8.60–8.54 (m, 1H), 8.45 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.20–8.11 (m, 2H), 8.05–7.98 (m, 2H), 7.55 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.79–3.44 (m, 4H), 2.15–2.02 (m, 4H). LCMS: m/z 587.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.82$ min.

【0900】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (753) の合成。

【化266】



tert-ブチル (7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル

メチルカルバマート (445) の合成: *tert*-ブチル (7-クロロ-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (436; 150 mg, 0.29 mmol)、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸 (68 mg, 0.43 mmol)、触媒 (23 mg, 0.03 mmol)、及び K_3PO_4 (1.2 mL, 0.6 mmol, 0.5 M) を THF (4 mL) に加え、脱気した。反応混合物を、40℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0-30% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、*tert*-ブチル (7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (445) (160 mg, 92% 収率) が得られた。LCMS: m/z 601.2 $[M+H]^+$; t_R = 1.82 min.

10

【0901】

(4-(2-(アミノメチル)-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロフェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (446) の合成: *tert*-ブチル (7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (445; 160 mg, 0.27 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした。TFA (3 mL) を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、133 mg の (4-(2-(アミノメチル)-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロフェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (446) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (100% 収率)。LCMS: m/z 501.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.27 min.

20

【0902】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (753) の合成: (4-(2-(アミノメチル)-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)-3-フルオロフェニル)(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (446; 130 mg, 0.25 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、(E)-3-(ピリジン-3-イル)アクリル酸 (46 mg, 0.28 mmol) を0℃で加えた。HATU (148 mg, 0.39 mmol) をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いて DIPEA (100 mg, 0.78 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに Prep-HPLC により精製すると、60 mg の (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (753) が生じた。収率 (36%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.95-3.58 (m, 4H), 2.20-1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 647.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.88 min.

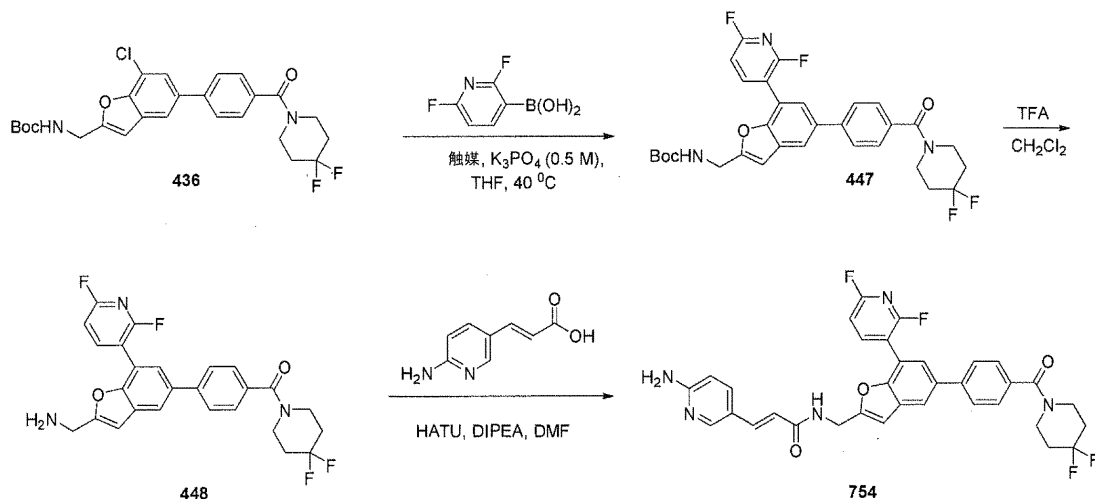
30

40

【0903】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(2, 6-ジフルオロピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (754) の合成。

【化 2 6 7】

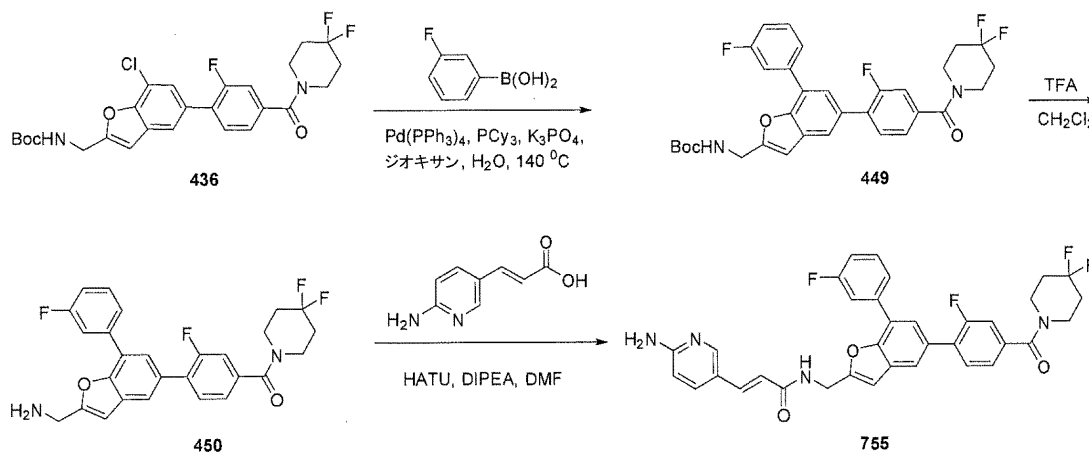


(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 7 - (2, 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (754) を、示された試薬を使用して、実施例 (753) に類似な方法で合成した。収量：28%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62–8.51 (m, 2H), 8.09–8.00 (m, 2H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50–6.36 (m, 4H), 4.55 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.77–3.41 (m, 4H), 2.14–1.97 (m, 4H). LCMS: m/z 630.3 [M+H]⁺, t_R = 1.81 min.

【0904】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (755) の合成。

【化 2 6 8】



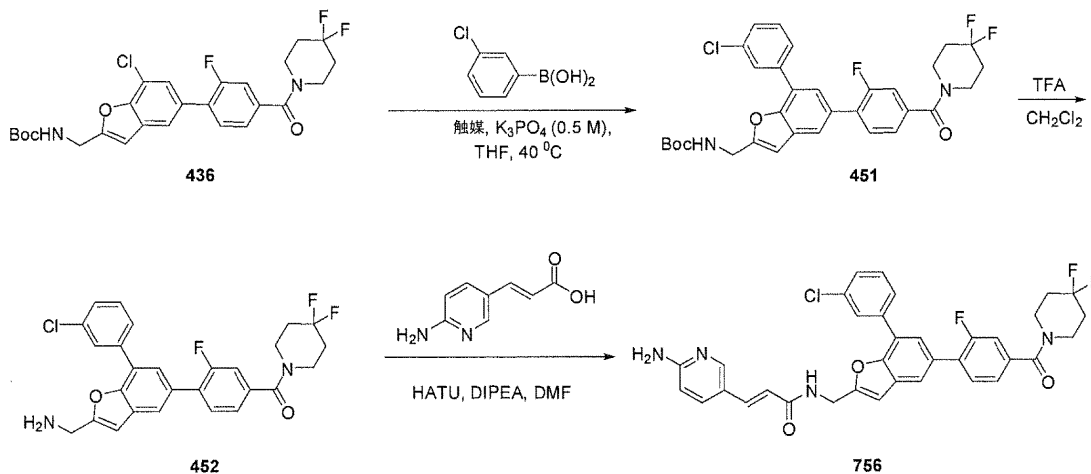
(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (755) を、示された試薬を使用して、実施例 (753) に類似な方法で合成した。収量：34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.24–8.03 (m, 4H), 7.86–7.38 (m, 9H), 7.29 (t, J = 9 Hz, 1

H), 6.96 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.77–3.44 (m, 4H), 2.15–2.00 (m, 4H). LCMS: m/z 629.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.47$ min.

【0905】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–(3–クロロフェニル)–5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)–2–フルオロフェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(756)の合成。

【化269】



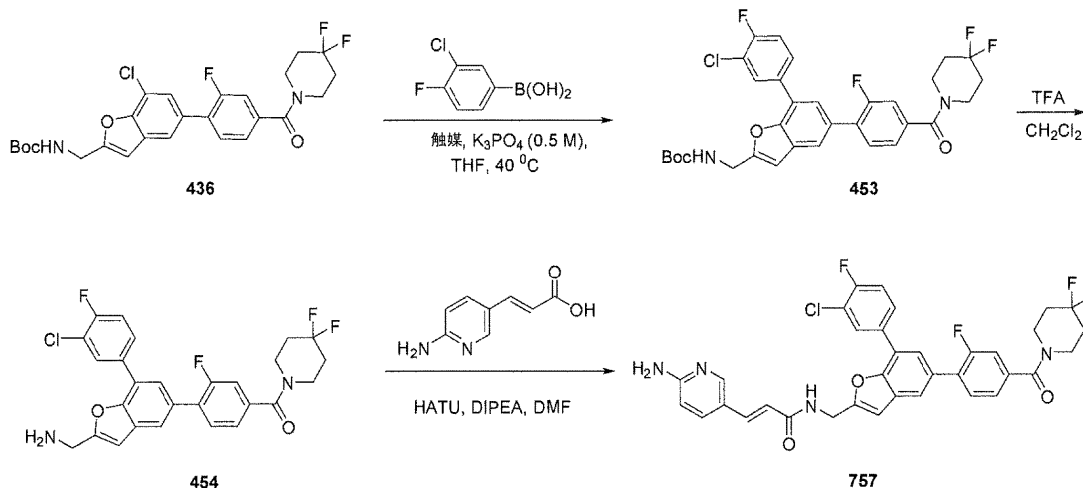
(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–(3–クロロフェニル)–5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)–2–フルオロフェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(756)を、示された試薬を使用して、実施例(753)に類似な方法で合成した。収量：15%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08–8.05 (m, 1H), 7.95–7.92 (m, 1H), 7.85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.77–7.69 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.54–7.47 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.94–3.60 (m, 4H), 2.20–2.03 (m, 4H). LCMS: m/z 645.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.93$ min.

【0906】

(E)–3–(6–アミノピリジン–3–イル)–N–((7–(3–クロロ–4–フルオロフェニル)–5–(4–(4,4–ジフルオロピペリジン–1–カルボニル)–2–フルオロフェニル)ベンゾフラン–2–イル)メチル)アクリルアミド(757)の合成。

。

【化 2 7 0】

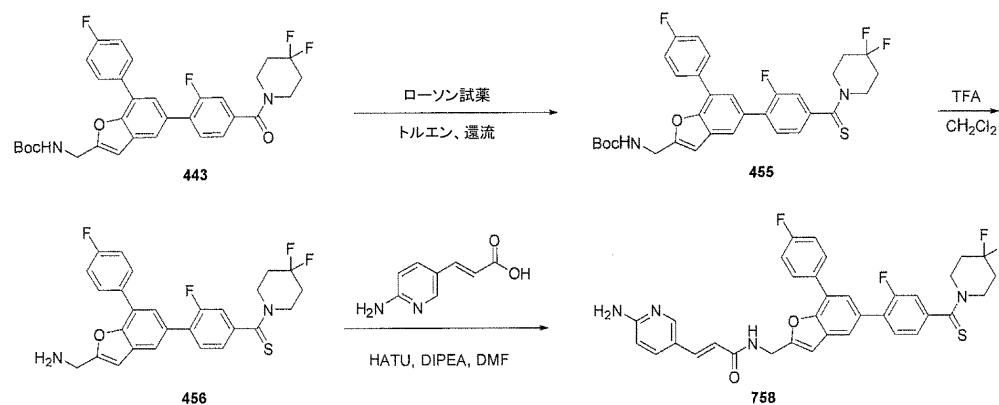


(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (757) を、示された試薬を使用して、実施例 (753) に類似な方法で合成した。収量：8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.20–8.14 (m, 1H), 8.10–8.05 (m, 1H), 8.03–7.96 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.47 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49–6.38 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.79–3.43 (m, 4H), 2.15–1.99 (m, 4H). LCMS: m/z 663.2 [M+H]⁺, t_R = 1.90 min.

【0907】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (758) の合成。

【化 2 7 1】



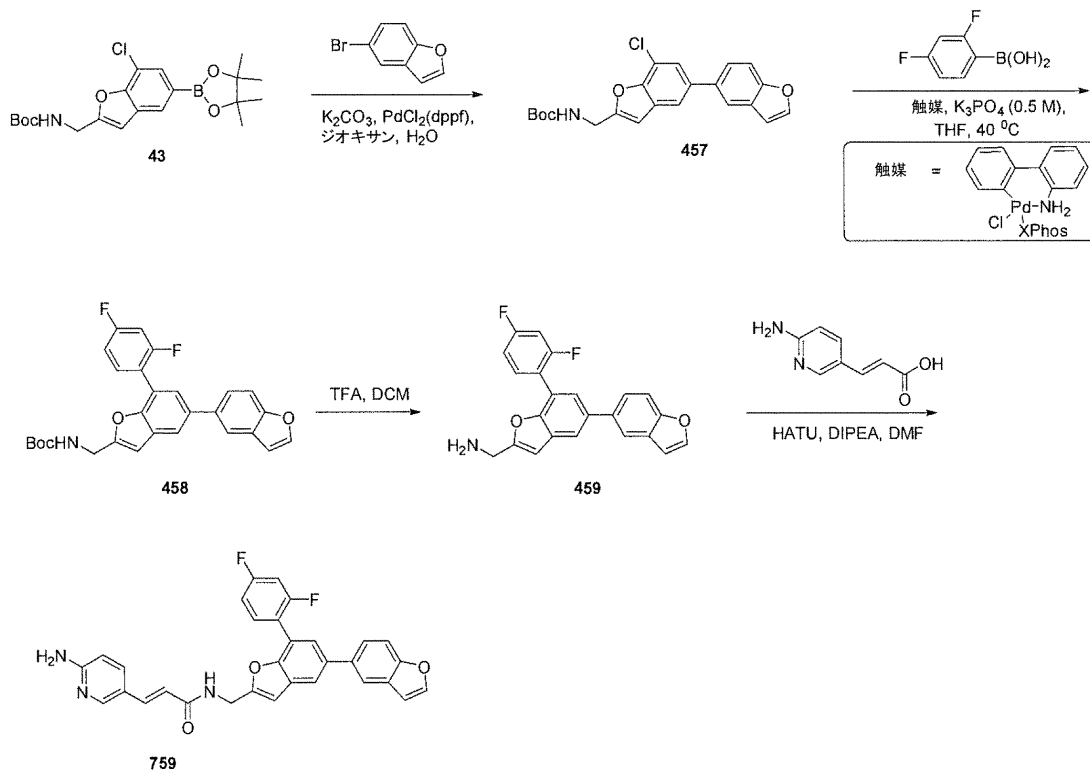
(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (758) を、示された試薬を使用して、実施例 (705) に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)

, 8.04–7.96 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.42–7.27 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.52–6.38 (m, 4H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.48–4.38 (m, 2H), 3.76–3.66 (m, 2H), 2.33–2.09 (m, 4H). LCMS: m/z 645.3 [M+H]⁺, t_R = 1.99 min.

【0908】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,5'-ビベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (759) の合成。

【化272】



tert-ブチル (7-クロロ-5,5'-ビベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (457) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43; 1.2 g, 3 mmol)、5-ブロモベンゾフラン (500 mg, 2.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (200 mg, 0.25 mmol)、及び K₂CO₃ (1 g, 7.5 mmol) を、(10:1) ジオキサン (20 mL) と水 (2 mL) の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、90 °C で、窒素雰囲気下で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、720 mg の tert-ブチル (7-クロロ-5,5'-ビベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (457) が無色の油として生じた (収率 71%)。LCMS: m/z 420.0 [M+Na]⁺, t_R = 1.91 min.

【0909】

tert-ブチル (7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,5'-ビベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (458) の合成: tert-ブチル (7-クロロ-5,5'-ビベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (457; 500 mg, 1.3 mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (300 mg, 1.9 mmol)、触媒 (76 mg, 0.13 mmol)、及び K₃PO₄ (7.6 mL, 3.8 mmol, 0

10

20

30

40

50

． 5 M) を T H F (2 0 m L) に加え、脱気した。反応混合物を、4 0 ° C で 1 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 1 0 % E t O A c / 石油エーテル) により精製すると、t e r t - ブチル (7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (4 5 8) が得られた (4 7 0 m g 、 5 6 % 収率) 。 L C M S : m / z 4 9 8 . 0 [M + N a] ⁺ ; t _R = 1 . 9 2 m i n .

【 0 9 1 0 】

(7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メタンアミン (4 5 9) の合成 : t e r t - ブチル (7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (4 5 8 ; 1 5 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) に溶かした。T F A (2 m L) を 0 ° C (氷浴) で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、1 1 8 m g の (7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メタンアミン (4 5 9) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (1 0 0 % 収率) 。 L C M S : m / z 3 5 9 . 0 [M - N H ₂] ⁺ ; t _R = 1 . 4 5 m i n .

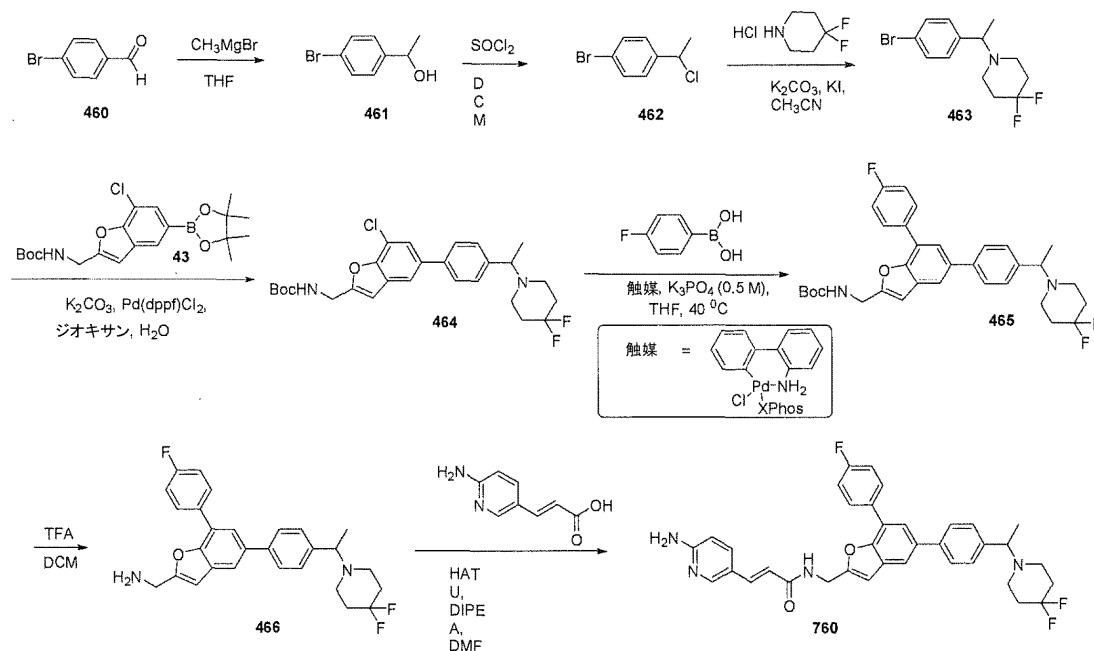
【 0 9 1 1 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (7 5 9) の合成 : (7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メタンアミン (4 5 9 ; 1 1 8 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を D M F (3 m L) に溶かし、(E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (5 6 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を 0 ° C で加えた。H A T U (1 3 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) をこの反応混合物に 0 ° C で加え、それに続いて D I P E A (1 2 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに P r e p - H P L C により精製すると、4 5 m g の (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 5 ' - ビベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (7 5 9) が生じた。収率 (2 7 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 5 6 (t , J = 5 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (d , J = 2 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 7 (m , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 5 7 (m , 4 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 1 6 H z , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 2 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (s , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 3 6 (m , 4 H) , 4 . 5 4 (d , J = 5 H z , 2 H) . L C M S : m / z 5 2 2 . 2 [M + H] ⁺ , t _R = 1 . 9 9 m i n .

【 0 9 1 2 】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (4 - (1 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エチル) フェニル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (7 6 0) の合成。

【化 2 7 3】



10

1-(4-ブロモフェニル)エタノール(461)の合成：4-ブロモベンズアルデヒド(460；3g、16.2mmol)をTHF(100mL)に溶かした。混合物を0℃(氷浴)に冷却した。メチルマグネシウムブロミド(8.1mL、24.3mmol、エーテル中3M)を30分かけて滴加した。反応混合物を、0℃で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液(20mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-20%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、2.6gの1-(4-ブロモフェニル)エタノール(461)を無色の油として与えた(80%収率)。

20

【0913】

1-ブロモ-4-(1-クロロエチル)ベンゼン(462)の合成：1-(4-ブロモフェニル)エタノール(461；1.1g、5.5mmol)をCH₂Cl₂(50mL)に溶かした。混合物を0℃(氷浴)に冷却した。SOCl₂(10mL)を、10分かけて滴加した。反応物を放置して室温に温め、次いで50℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると残渣を与え、それをEtOAc(150mL)に溶かした。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(100mL)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、940mgの1-ブロモ-4-(1-クロロエチル)ベンゼン(462)を無色の油として与えた(78%収率)。

30

【0914】

1-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4,4-ジフルオロピペリジン(463)の合成：1-ブロモ-4-(1-クロロエチル)ベンゼン(462；1.4g、6.2mmol)をアセトニトリル(80mL)に溶かした。4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(1.2g、7.4mmol)、K₂CO₃(2.6g、18.6mmol)、及びKI(100mg、0.6mmol)を、25℃で加えた。反応混合物を、80℃で6時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水(60mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-10%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1.5gの1-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4,4-ジフルオロピペリジン(463)を無色の油として与えた(79%収率)。LCMS：m/z 304.0 [M+H]⁺, t_R=1.29min.

40

【0915】

50

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(464)の合成: 1-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4,4-ジフルオロピペリジン(463; 740mg、2.4mmol)と、tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(43; 1.2g、2.9mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(195mg、0.2mmol)と、K₂CO₃(1g、7.2mmol)の、20mLのジオキサンと2mLのH₂O中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-30%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、800mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(464)を無色の油として与えた(65%収率)。LCMS:m/z 505.1 [M+H]⁺, t_R=1.53min.

【0916】

tert-ブチル(5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(465)の合成: tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(464; 320mg、0.63mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(132mg、0.95mmol)、触媒(35mg、0.06mmol)、及びK₃PO₄(3.8mL、1.9mmol、0.5M)をTHF(10mL)に加え、脱気した。反応混合物を、40℃で1時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-30%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(465)が得られた(350mg、98%収率)。LCMS:m/z 444.2 [M-120]⁺; t_R=2.37min.

【0917】

(5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(466)の合成: tert-ブチル(5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(465; 140mg、0.25mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶かした。TFA(2mL)を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、115mgの(5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(466)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(100%収率)。LCMS:m/z 344.1 [M-120]⁺; t_R=1.27min.

【0918】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(760)の合成: (5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(466; 115mg、0.25mmol)をDMF(3mL)に溶かし、(E)-3-(ピリジン-3-イル)アクリル酸(46mg、0.28mmol)を0℃で加えた。HATU(110mg、0.28mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(97mg、0.75mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、12mgの(E)-3-

10

20

30

40

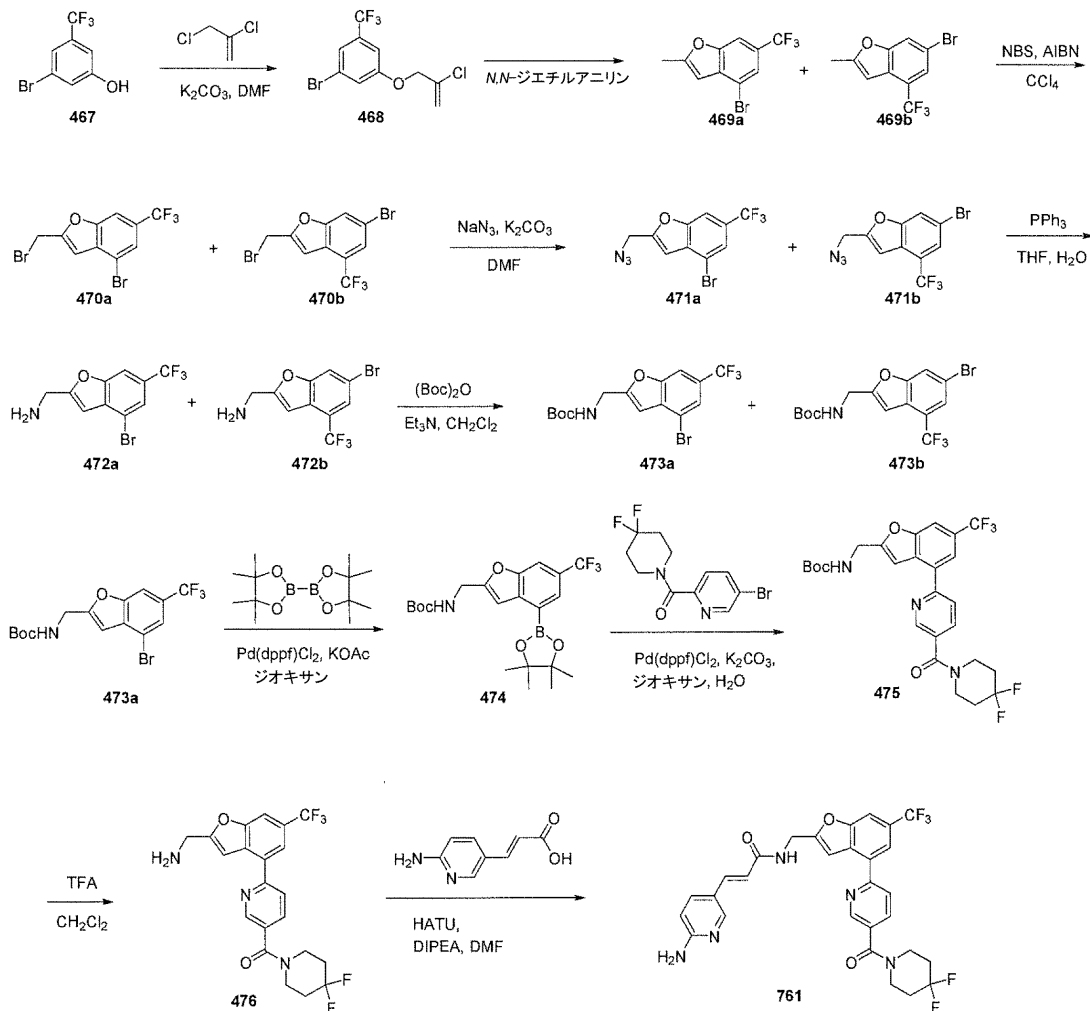
50

(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(760)が生じた。収率(7%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.06(s, 1H), 8.00-7.93(m, 2H), 7.80-7.63(m, 5H), 7.53-7.41(m, 3H), 7.25(t, J=8Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 6.48(d, J=16Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.64(q, J=6Hz, 1H), 2.71-2.54(m, 4H), 2.07-1.91(m, 4H), 1.47(d, J=6Hz, 3H). LCMS:m/z 611.3 [M+H]⁺, t_R=2.11min.

【0919】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(761)の合成。

【化274】



1-ブromo-3-(2-クロロアリロキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(468)の合成: 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェノール(467; 5g、20.7mmol)を50mLのDMFに溶かした。2,3-ジクロロプロパン-1-エン(4.6g、41.4mmol)及びK₂CO₃(5.7g、41.4mmol)を加えた。反応混合物を、100℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

ー（石油エーテル）により精製すると、6.4 gの1-ブロモ-3-（2-クロロアリルオキシ）-5-（トリフルオロメチル）ベンゼン（468）を無色の液体として与えた。収率（98%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.42（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 7.12（s, 1H）, 5.58（s, 1H）, 5.52（s, 1H）, 4.63（s, 2H）。

【0920】

4-ブロモ-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469a）及び6-ブロモ-2-メチル-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469b）の合成：1-ブロモ-3-（2-クロロアリルオキシ）-5-（トリフルオロメチル）ベンゼン（468；6.4 g、20.3 mmol）を20 mLのN,N-ジエチルアニリンに溶かし、220℃で15時間加熱した。室温に冷却した後、100 mLのEtOAcを加えた。混合物を、2NのHCl水溶液（100 mL×3）、ブライン（60 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製すると、4-ブロモ-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469a）と6-ブロモ-2-メチル-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469b）の混合物を白色の固体として与えた（2.8 g、49%収率）。LCMS：t_R = 1.95 min.

【0921】

4-ブロモ-2-（ブロモメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470a）及び6-ブロモ-2-（ブロモメチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470b）の合成：4-ブロモ-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469a）と6-ブロモ-2-メチル-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（469b）の混合物（1 g、3.6 mmol）を、40 mLのCCl₄に溶かした。NBS（770 mg、4.3 mmol）及びAIBN（118 mg、0.7 mmol）を加えた。反応混合物を脱気し、80℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、4-ブロモ-2-（ブロモメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470a）と6-ブロモ-2-（ブロモメチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470b）の混合物を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した（1.2 g、86%収率）。LCMS：t_R = 1.92 min.

【0922】

2-（アジドメチル）-4-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471a）及び2-（アジドメチル）-6-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471b）の合成：4-ブロモ-2-（ブロモメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470a）と6-ブロモ-2-（ブロモメチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（470b）の混合物（1.2 g、3.3 mmol）を、50 mLのDMFに溶かした。NaN₃（325 mg、5 mmol）及びK₂CO₃（926 mg、6.7 mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、H₂O（100 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出し、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、2-（アジドメチル）-4-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471a）と2-（アジドメチル）-6-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471b）の混合物を、黄色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した（950 mg、88%収率）。LCMS：t_R = 1.89 min.

【0923】

（4-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メタンアミン（472a）及び（6-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メタンアミン（472b）の合成：2-（アジドメチル）-4-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471a）及び2-（アジドメチル）-6-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン（471b）（950 mg、2.9 mmol）を、30 mLのTHFに溶かした。PPh₃（1.1 g、4.4 mmol）を加えた。混合物を、

室温で1時間攪拌し、 H_2O (10 mL)を加えた。反応混合物を、60℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc)により精製すると、(4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (472a)と(6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (472b)の混合物が得られた (800 mg、91%収率)。LCMS: m/z 277.0 $[M-55]^+$; t_R = 1.91 min.

【0924】

tert-ブチル (4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473a)及びtert-ブチル (6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473b)の合成。

10

【0925】

(4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (472a)及び(6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン (472b) (800 mg、2.7 mmol)をジクロロメタン (40 mL)に溶かした。二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2 g、5.4 mmol)及びトリエチルアミン (819 mg、8.1 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル (4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473a)とtert-ブチル (6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473b)の混合物が得られた (900 mg、84%収率)。LCMS: m/z 338.0 $[M+Na]^+$; t_R = 2.18 min. 2つの化合物を、キラルHPLC ((R, R)-Whelk-O1カラム)により互いから分離すると、290 mgのtert-ブチル (4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473a)及び270 mgのtert-ブチル (6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473b)が得られた。

20

【0926】

tert-ブチル (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)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (474)の合成: tert-ブチル (4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (473a; 200 mg、0.5 mmol)、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) (190 mg、0.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (37 mg、0.05 mmol)、及び酢酸カリウム (98 mg、1 mmol)を、20 mLのジオキサンに加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で6時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (15% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、200 mgのtert-ブチル (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)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (474)が黄色の固体として生じた (85%収率)。LCMS: m/z 464.1 $[M+Na]^+$, t_R = 1.94 min.

30

40

【0927】

tert-ブチル (4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (475)の合成: tert-ブチル (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)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (474; 200 mg、0.45 mmol)と、(6-ブロモピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (213 mg、0.7 mmol)と、Pd(dppf)Cl₂ (37 mg、0.05 mmol)

50

）と、 K_2CO_3 （124mg、0.9mmol）の、30mLのジオキサンと5mLの H_2O 中の混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で4時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Prep-TLC（33% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、110mgのtert-ブチル（4-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（475）を白色の固体として与えた。収率（45%）。 ^1H NMR（400MHz, CD_3OD ） δ 8.84（s, 1H）, 8.06-8.01（m, 3H）, 7.87（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 4.46（s, 2H）, 3.92-3.61（m, 4H）, 2.11（s, 4H）, 1.20（s, 9H）。LCMS： m/z 540.2 $[M+H]^+$, t_R = 2.01min.

10

【0928】

（6-（2-（アミノメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-4-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（476）の合成：tert-ブチル（4-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチルカルバマート（475；60mg、0.15mmol）を CH_2Cl_2 （10mL）に溶かした。TFA（2mL）を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、46mgの（6-（2-（アミノメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-4-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（476）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。収率（94%）。LCMS： m/z 440.1 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.83min.

20

【0929】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（4-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（761）の合成：（6-（2-（アミノメチル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-4-イル）ピリジン-3-イル）（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メタノン（476；46mg、0.1mmol）をDMF（2mL）に溶かし、（E）-3-（ピリジン-3-イル）アクリル酸（25mg、0.15mmol）を0℃で加えた。HATU（57mg、0.15mmol）をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA（38mg、0.3mmol）を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、6mgの（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（4-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（761）が生じた。収率（10%）。 ^1H NMR（400MHz, $DMSO-d_6$ ） δ 8.90-8.82（m, 1H）, 8.67（t, J = 6Hz, 1H）, 8.21-8.03（m, 5H）, 7.66-7.58（m, 1H）, 7.43（s, 1H）, 7.35（d, J = 16Hz, 1H）, 6.52-6.38（m, 4H）, 4.66（d, J = 6Hz, 2H）, 3.82-3.48（m, 4H）, 2.18-2.00（m, 4H）。LCMS： m/z 586.2 $[M+H]^+$, t_R = 1.96min.

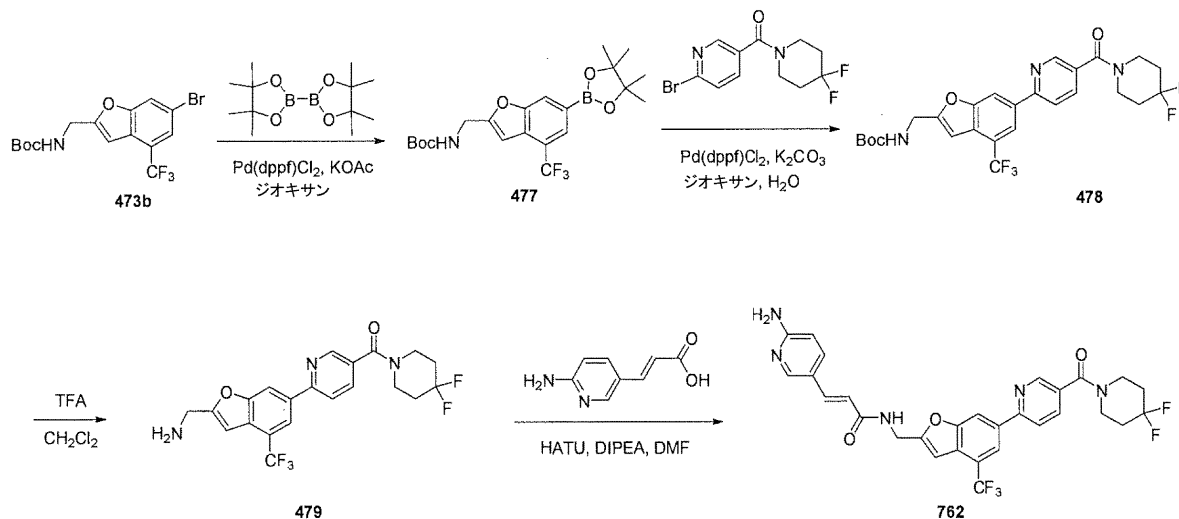
30

40

【0930】

（E）-3-（6-アミノピリジン-3-イル）-N-（（6-（5-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-2-イル）メチル）アクリルアミド（762）の合成。

【化 2 7 5】

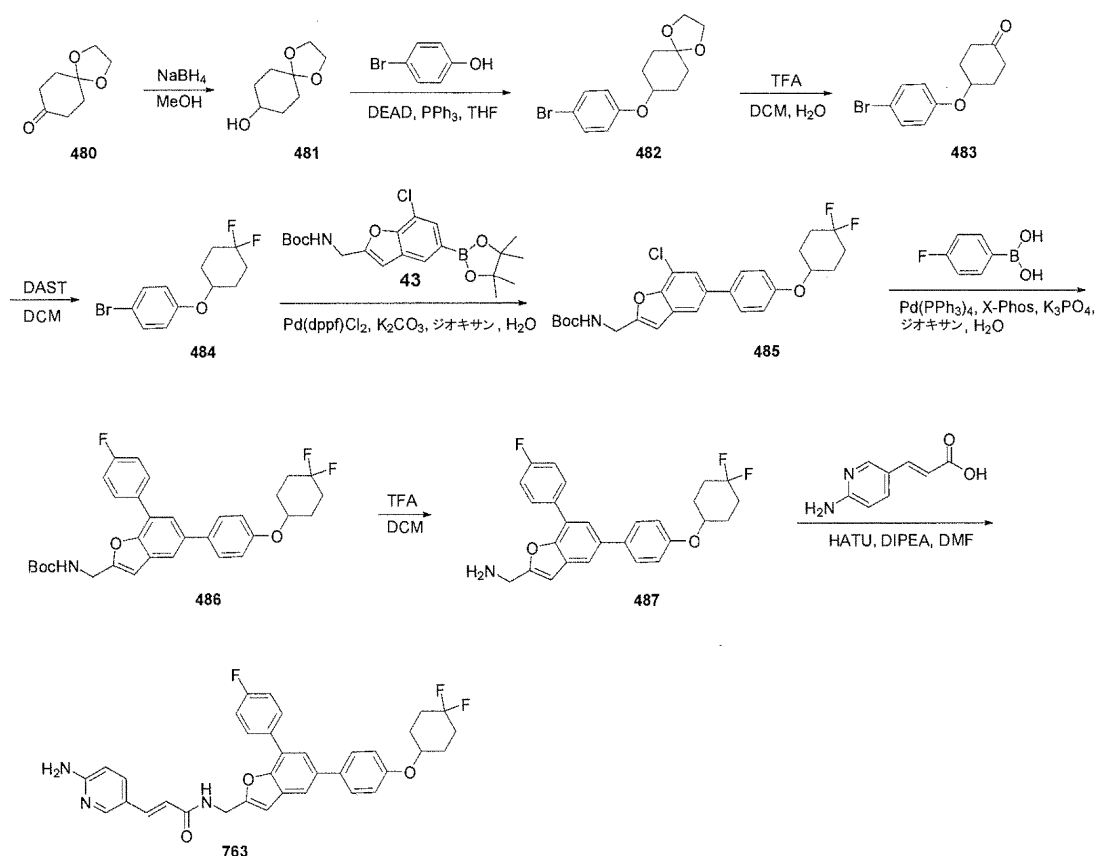


(E)-3-(6-amino-3-pyridinyl)-N-((6-(5-(4,4-difluorophenyl)-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)benzofuran-2-yl)methyl acrylamide (762) を、示された試薬を使用して、実施例(761)に類似な方法で合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.69–8.61 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50–6.38 (m, 4H), 4.66 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.80–3.45 (m, 4H), 2.16–2.01 (m, 4H). LCMS: m/z 586.2 [M+H]⁺, t_R = 1.94 min.

【0931】

(E)-3-(6-amino-3-pyridinyl)-N-((5-(4-(4,4-difluorocyclohexyl)oxy)phenyl)-7-(4-fluorophenyl)benzofuran-2-yl)methyl acrylamide (763) の合成。

【化 2 7 6】



1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オール (481) の合成: 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オン (480; 10 g、64 mmol) を MeOH (200 mL) に溶かした。混合物を 0℃ (氷浴) に冷却した。NaBH₄ (7.3 g、192 mmol) を、少量ずつ加えた。反応混合物を放置して 25℃ に温め、2 時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、9.2 g の 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オール (481) を無色の油として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (91% 収率)。LCMS: m/z 159.2 [M+H]⁺, t_R = 1.18 min.

【0932】

8-(4-ブロモフェノキシ)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン (482) の合成: 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オール (481; 4 g、25 mmol) を THF (100 mL) に溶かした。4-ブロモフェノール (5.3 g、30 mmol)、DEAD (6.1 g、30 mmol)、及び PPh₃ (7.9 g、30 mmol) を、25℃ で加え、2 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5-10% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、4.2 g の 8-(4-ブロモフェノキシ)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン (482) を白色の固体として与えた (54% 収率)。LCMS: m/z 315.0 [M+H]⁺, t_R = 1.83 min.

【0933】

4-(4-ブロモフェノキシ)シクロヘキサノン (483) の合成: 8-(4-ブロモフェノキシ)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン (482; 1.8 g、5.8 mmol) を、DCM (10 mL) に溶かした。TFA (1 mL) 及び水 (1 mL) を加え

30

40

50

た。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、1.4 gの4-(4-ブロモフェノキシ)シクロヘキサノン(483)を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(90%収率)。LCMS:m/z 269.0 [M+H]⁺, t_R=1.71 min.

【0934】

1-ブロモ-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)ベンゼン(484)の合成: 4-(4-ブロモフェノキシ)シクロヘキサノン(483; 1.6 g, 6 mmol)をDCM(20 mL)に溶かした。混合物を0℃に冷却し、DAST(1.9 g, 12 mmol)を加えた。反応混合物を放置して25℃に温め、1時間攪拌した。反応混合物をDCM(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-5% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、1 gの1-ブロモ-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)ベンゼン(484)を白色の固体として与えた(60%収率)。LCMS:m/z 検出せず, t_R=1.87 min.

【0935】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(485): (7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(485)を、示された試薬を使用して、全般的手順2に従って合成した。収量: 45%。LCMS:m/z 514.1 [M+Na]⁺, t_R=1.90 min.

【0936】

tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(486): tert-ブチル(5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(486)を、示された試薬を使用して、中間体(445)に類似な方法で合成した。収量: 90%。LCMS:m/z 574.1 [M+Na]⁺, t_R=1.96 min.

【0937】

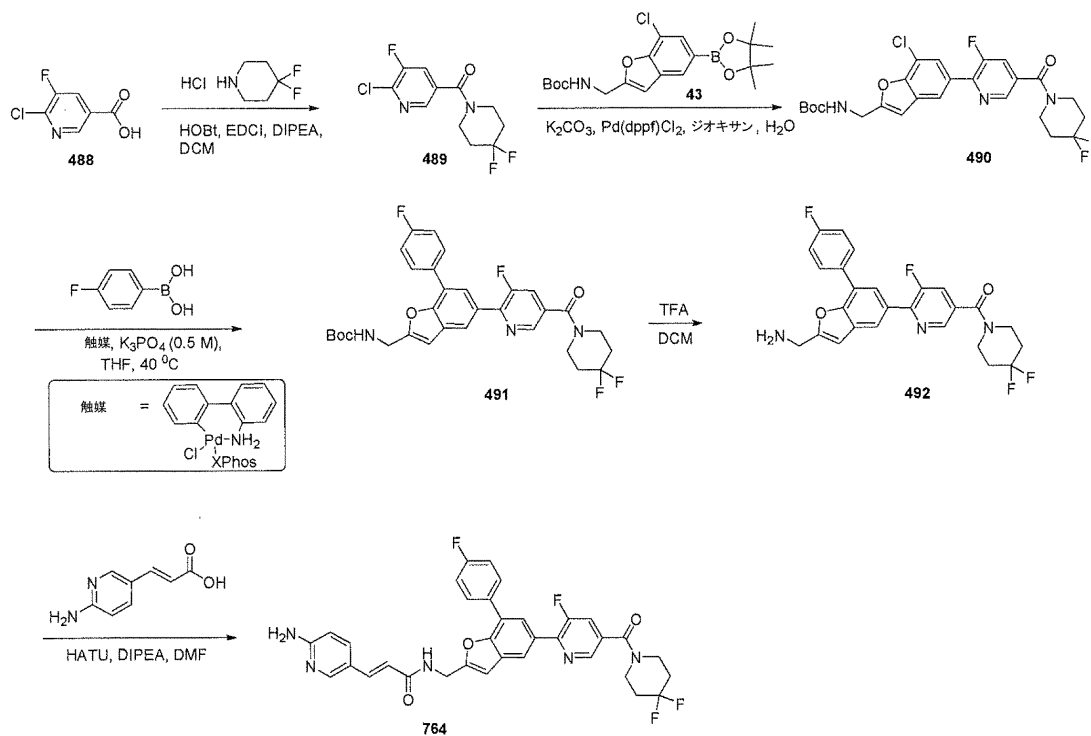
(5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(487): (5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(487)を、示された試薬を使用して、全般的手順3に従って合成した。収量: 100%。LCMS:m/z 474.1 [M+Na]⁺, t_R=1.51 min.

【0938】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(763): (E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(763)を、示された試薬を使用して、全般的手順4に従って合成した。収量: 20%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(t, J=5 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05-7.98(m, 2H), 7.79(s, 1H), 7.73-7.57(m, 4H), 7.41-7.31(m, 3H), 7.10(d, J=9 Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 6.51-6.35(m, 4H), 4.72-4.62(m, 1H), 4.58(d, J=5 Hz, 2H), 2.17-1.79(m, 8H). LCMS:m/z 598.2 [M+H]⁺, t_R=2.09 min.

【0939】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド (764) の合成。
【化277】



(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (489) の合成：6-クロロ-5-フルオロニコチン酸 (488；875 mg、5 mmol) を DCM (20 mL) に溶かし、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (942 mg、6 mmol) を加えた。EDCI (1.2 g、6 mmol)、HOBT 水和物 (810 mg、6 mmol)、及び DIPEA (2 g、15 mmol) を加えた。反応混合物を、25 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0-30 % EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、790 mg の (6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (489) を無色の油として与えた (57 % 収率)。LCMS : m/z 279.0 [M+H]⁺, t_R = 1.51 min.

【0940】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (490) の合成：(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (489；790 mg、2.8 mmol) と、tert-ブチル (7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (43、1.4 g、3.4 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂ (245 mg、0.3 mmol) と、K₂CO₃ (1.2 g、8.4 mmol) の、20 mL のジオキサンと 2 mL の H₂O 中の混合物を、100 °C で、窒素雰囲気下で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0-50 % EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、1.2 g の tert-ブチル (7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボ

ニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (490) を白色の固体として与えた (81% 収率)。LCMS: m/z 524. 1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.74 \text{ min}$.

【0941】

tert-ブチル (5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (491) の合成: tert-ブチル (7 - クロロ - 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (490; 320 mg, 0.6 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (125 mg, 0.9 mmol)、触媒 (48 mg、0.06 mmol)、及び K_3PO_4 (3.6 mL, 1.8 mmol, 0.5 M) を THF (10 mL) に加え、脱気した。反応混合物を、40°C で 1 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / 石油エーテル) により精製すると、tert-ブチル (5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (491) が得られた (330 mg, 94% 収率)。LCMS: m/z 584. 2 $[M+H]^+$; $t_R = 1.78 \text{ min}$.

【0942】

(6 - (2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン (492) の合成: tert-ブチル (5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチルカルバマート (491; 330 mg, 0.57 mmol) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶かした。TFA (3 mL) を 0°C (氷浴) で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると、270 mg の (6 - (2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン (492) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (100% 収率)。LCMS: m/z 484. 1 $[M+H]^+$; $t_R = 1.36 \text{ min}$.

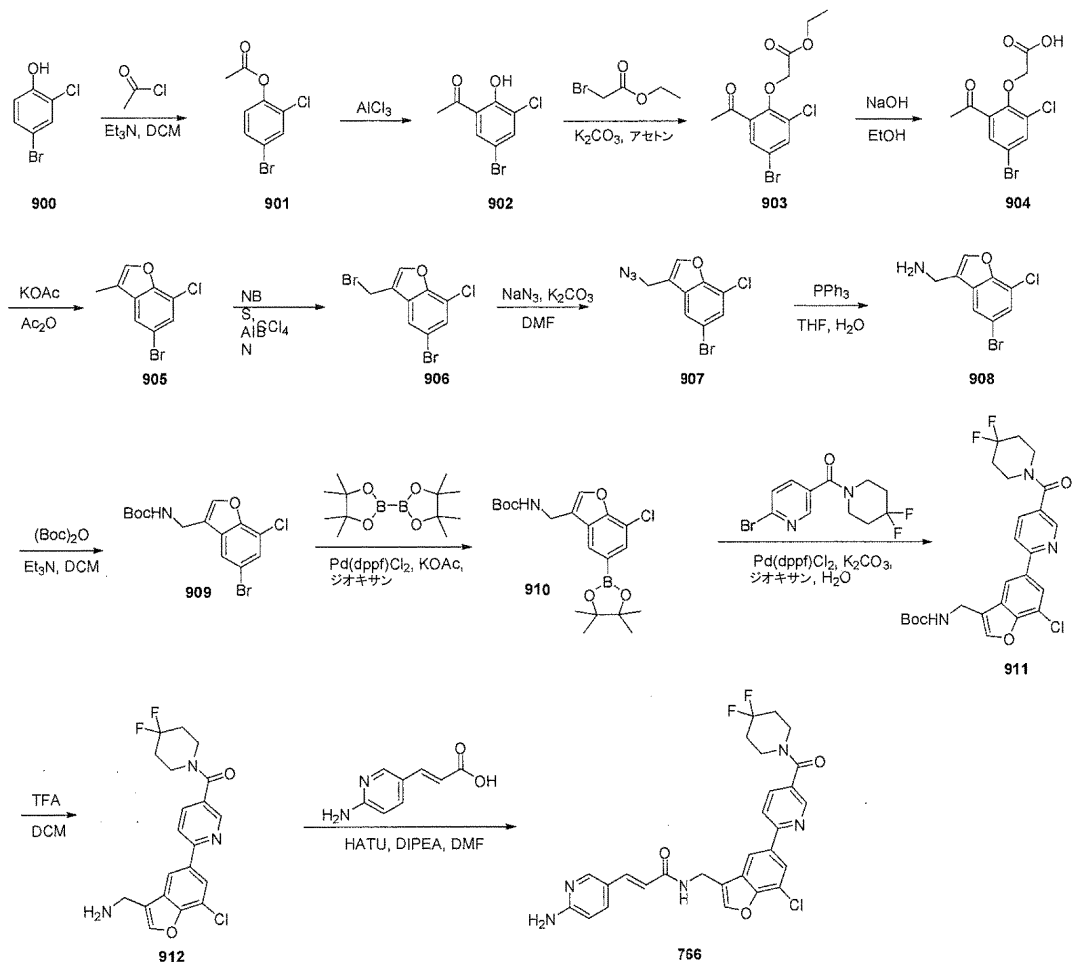
【0943】

(E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (764) の合成: (6 - (2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン (492; 270 mg, 0.56 mmol) を DMF (3 mL) に溶かし、(E) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (102 mg, 0.62 mmol) を 0°C で加えた。HATU (240 mg, 0.62 mmol) をこの反応混合物に 0°C で加え、それに続いて DIPEA (220 mg, 1.7 mmol) を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。粗製の混合物を後処理せずに Prep-HPLC により精製すると、70 mg の (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - ((5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (4 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アクリルアミド (764) が生じた。収率 (20%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 4H), 4.61 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 3.82 - 3.47 (m, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 4H). LCMS: m/z 630. 5 $[M+H]^+$, $t_R = 1.83 \text{ min}$

【0944】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチル)アクリルアミド(766)の合成。

【化278】



4-ブロモ-2-クロロフェニルアセタート(901)の合成：4-ブロモ-2-クロロフェノール(900；15g、73mmol)をDCM(300mL)に溶かし、トリエチルアミン(15g、145mmol)を加えた。混合物を0℃(氷浴)に冷却し、アセチルクロリド(8.5g、109mmol)を滴加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで1NのHCl(100mL)でクエンチした。反応混合物をDCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、16.5gの4-ブロモ-2-クロロフェニルアセタート(901)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(92%収率)。LCMS：
t_R=1.79min.

【0945】

1-(5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(902)の合成：4-ブロモ-2-クロロフェニルアセタート(901；14.5g、58mmol)とAlCl₃(12g、88mmol)の混合物を、160℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、希HCl水溶液(1N、100mL)に注いだ。混合物をDCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、5.1gの1-(5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(902)を与え、それをさ

10

20

30

40

50

らに精製せずに次の工程に使用した（35%収率）。LCMS： m/z 250.9 $[M+H]^+$, $t_R = 1.76 \text{ min.}$

【0946】

エチル 2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）アセタート（903）の合成：1-（5-ブロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）エタノン（902；6 g、24 mmol）をアセトン（150 mL）に溶かし、 K_2CO_3 （3.3 g、24 mmol）を加え、それに続いてエチル 2-ブロモアセタート（4 g、24 mmol）を加えた。反応混合物を3時間還流加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0-10% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、5.1 gのエチル 2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）アセタート（903）を白色の固体として与えた（63%収率）。LCMS： m/z 337.0 $[M+H]^+$, $t_R = 1.76 \text{ min.}$

10

【0947】

2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）酢酸（904）の合成：エチル 2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）アセタート（903；6.2 g、18.5 mmol）をEtOH（150 mL）に溶かし、NaOH（1.5 g、37 mmol）の H_2O （50 mL）溶液を加えた。反応混合物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、HCl（6 N）でpH=5~6に中和し、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、5.2 gの2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）酢酸（904）を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した（90%収率）。LCMS： m/z 308.9 $[M+H]^+$, $t_R = 1.53 \text{ min.}$

20

【0948】

5-ブロモ-7-クロロ-3-メチルベンゾフラン（905）の合成：2-（2-アセチル-4-ブロモ-6-クロロフェノキシ）酢酸（904；5.1 g、16.6 mmol）とKOAc（9.8 g、100 mmol）の、50 mLの Ac_2O 中の混合物を150℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0-10% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、760 mgの5-ブロモ-7-クロロ-3-メチルベンゾフラン（905）が得られた（19%収率）。LCMS： $t_R = 2.24 \text{ min.}$

30

【0949】

5-ブロモ-3-（ブロモメチル）-7-クロロベンゾフラン（906）の合成：5-ブロモ-7-クロロ-3-メチルベンゾフラン（905；760 mg、3.1 mmol）を30 mLの CCl_4 に溶かした。NBS（830 mg、4.6 mmol）及びAIBN（50 mg、0.3 mmol）を加えた。反応混合物を脱気し、80℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮すると、600 mgの粗製の5-ブロモ-3-（ブロモメチル）-7-クロロベンゾフラン（906）を与え、それを次の工程に直接使用した（60%収率）。LCMS： $t_R = 1.88 \text{ min.}$

40

【0950】

3-（アジドメチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（907）の合成：5-ブロモ-3-（ブロモメチル）-7-クロロベンゾフラン（906；600 mg、1.9 mmol）を10 mLのDMFに溶かした。 NaN_3 （240 mg、3.7 mmol）及び K_2CO_3 （510 mg、3.7 mmol）を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱し、室温に冷却し、氷水（50 mL）に注ぎ、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（10% EtOAc／石油エーテル）により精製すると、450 mgの3-（アジドメチル）-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン（907）が得られた（85%収率）。LCMS： $t_R = 1.74 \text{ min.}$

50

【0951】

(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メタンアミン(908)の合成：3-(アジドメチル)-5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン(907、450mg、1.6mmol)をTHF(10mL)及びPPh₃(825mg、3.2mmol)に溶かし、水(2mL)を加えた。反応混合物を60℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-100%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、330mgの(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メタンアミン(908)を薄黄色の固体として与えた(84%収率)。LCMS:m/z 262.0 [M+H]⁺; t_R = 1.83min.

10

【0952】

tert-ブチル(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(909)の合成：(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メタンアミン(908; 330mg、1.3mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶かした。二炭酸ジ-tert-ブチル(550mg、2.5mmol)及びトリエチルアミン(260mg、2.5mmol)を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を放置して室温に温め、12時間攪拌した。反応混合物を氷水中に移し、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-10%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、460mgのtert-ブチル(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(909)が得られた(100%収率)。LCMS:m/z 306.0 [M-55]⁺; t_R = 2.19min.

20

【0953】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(910)の合成：tert-ブチル(5-ブロモ-7-クロロベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(909; 200mg、0.55mmol)をジオキサン(10mL)に溶かし、脱気した。Pd(dppf)Cl₂(44mg、0.06mmol)、KOAc(108mg、1.1mmol)、及び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)(211mg、0.83mmol)を室温で加えた。反応混合物を100℃で5時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、170mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(910)を白色の固体として与えた(76%収率)。LCMS:m/z 352.0 [M-55]⁺; t_R = 2.28min.

30

【0954】

tert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(911)の合成：tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(910; 176mg、0.43mmol)、(6-ブロモピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(132mg、0.43mmol)、Pd(dppf)Cl₂(13mg、0.04mmol)、及びK₂CO₃(120mg、0.86mmol)を、(10:1)ジオキサン(10mL)と水(1mL)の混合物に加え、脱気した。反応混合物を、100℃で、窒素雰囲気下で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-10%EtOAc/石油エーテル)により精製すると、120mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロ

40

50

ピペリジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル) ベンゾフラン-3-イル) メチルカルバマート (911) が白色の固体として生じた (55% 収率)。LCMS: m/z 506.2 $[M+H]^+$, $t_R = 2.03 \text{ min}$.

【0955】

(6-(3-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(912)の合成: *tert*-ブチル(7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチルカルバマート(911; 120 mg、0.24 mmol)を CH_2Cl_2 (10 mL)に溶かした。TFA(2 mL)を室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、(6-(3-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(912)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(90 mg、93% 収率)。LCMS: m/z 406.1 $[M+H]^+$, $t_R = 1.32 \text{ min}$.

10

【0956】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチル)アクリルアミド(766)の合成: (6-(3-(アミノメチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(912; 90 mg、0.22 mmol)をDMF(4 mL)に溶かし、(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリル酸(40 mg、0.24 mmol)を0℃で加えた。HATU(99 mg、0.26 mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(85 mg、0.66 mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物をPrep-HPLCにより精製すると、27 mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチル)アクリルアミド(766)が得られた(22% 収率)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.69(m, 1H), 8.38-8.29(m, 1H), 8.19-8.11(m, 1H), 8.09-7.89(m, 4H), 7.76-7.64(m, 1H), 7.56-7.43(m, 1H), 6.63-6.53(m, 1H), 6.49-6.37(m, 1H), 4.69(s, 2H), 3.99-3.57(m, 4H), 2.24-1.97(m, 4H). LCMS: m/z 552.2 $[M+H]^+$, $t_R = 1.75 \text{ min}$.

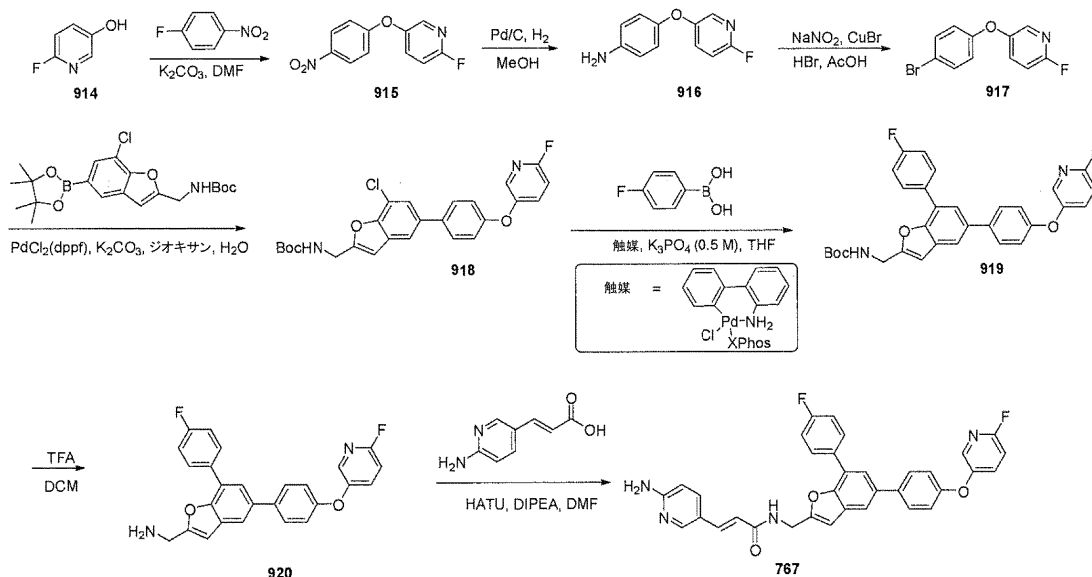
20

30

【0957】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(767)の合成。

【化 279】



10

2-フルオロ-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (915) の合成：6-フルオロピリジン-3-オール (914；2 g、17.7 mmol) を DMF (20 mL) に溶かし、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2.5 g、17.7 mmol) 及び K_2CO_3 (4.9 g、35.4 mmol) を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、4 g の 2-フルオロ-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (915) (97% 収率) を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS： m/z 235.1 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.60 min.

20

【0958】

4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)アニリン (916) の合成：2-フルオロ-5-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (915；4 g、17.1 mmol) を MeOH (50 mL) に溶かし、Pd/C (400 mg、10%) を加えた。反応混合物を、 H_2 雰囲気下で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、3.4 g の 4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)アニリン (916) を白色の固体として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (98% 収率)。LCMS： m/z 205.1 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.33 min.

30

【0959】

5-(4-ブロモフェノキシ)-2-フルオロピリジン (917) の合成：4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)アニリン (916；3.4 g、16.7 mmol) を、HBr の AcOH 溶液 (50 mL、33% w/w) に加えた。混合物を0℃に冷却し、 $NaNO_2$ (1.7 g、25 mmol) を加えた。0℃で0.5時間攪拌した後、CuBr (2.9 g、20 mmol) を加えた。反応混合物を放置して室温に温め、80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、50 mL の H_2O で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0-30% EtOAc/石油エーテル) により精製すると、2.7 g の 5-(4-ブロモフェノキシ)-2-フルオロピリジン (917) を黄色の固体として与えた (60% 収率)。LCMS： m/z 268.0 $[M+H]^+$ ； t_R = 1.77 min.

40

【0960】

tert-ブチル (7-クロロ-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート (918) の合成：5-(4

50

ーブロモフェノキシ)ー2-フルオロピリジン(917; 500mg、1.8mmol)と、tert-ブチル(7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(760mg、1.8mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(150mg、0.2mmol)と、K₂CO₃(520mg、3.7mmol)の、ジオキサン(10mL)と水(1mL)中の混合物を脱気し、90℃で5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、500mgのtert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(918)の白色の固体として与えた(57%収率)。LCMS: m/z 469.1 [M+H]⁺, t_R = 2.22min.

10

【0961】

tert-ブチル(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(919)の合成。tert-ブチル(7-クロロ-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(918; 200mg、0.43mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(90mg、0.64mmol)、触媒(32mg、0.04mmol)、及びK₃PO₄(1.8mL、0.9mmol、0.5M)をTHF(10mL)に加え、脱気した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると粗生成物を与え、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0-30% EtOAc/石油エーテル)により精製すると、tert-ブチル(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(919)が得られた(150mg、66%収率)。LCMS: m/z 551.2 [M+Na]⁺; t_R = 1.93min.

20

【0962】

(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(920)の合成: tert-ブチル(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチルカルバマート(919; 150mg、0.28mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶かした。TFA(2mL)を0℃(氷浴)で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮すると、120mgの(7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(920)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した(100%収率)。LCMS: m/z 428.1 [M+H]⁺; t_R = 1.20min.

30

【0963】

(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(767)の合成: (7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メタンアミン(920; 120mg、0.28mmol)をDMF(4mL)に溶かし、(E)-3-(ピリジン-3-イル)アクリル酸(51mg、0.31mmol)を0℃で加えた。HATU(128mg、0.34mmol)をこの反応混合物に0℃で加え、それに続いてDIPEA(109mg、0.84mmol)を滴加した。反応混合物を放置して室温に温め、さらに1時間撹拌した。粗製の混合物を後処理せずにPrep-HPLCにより精製すると、40mgの(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド(767)が生じた。収率(25%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.06(s

40

50

, 1H), 8.01–7.92 (m, 3H), 7.78–7.61 (m, 6H), 7.49 (d, J=16 Hz, 1H), 7.24 (t, J=9 Hz, 2H), 7.18–7.09 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, J=9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=16 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H). LCMS: m/z 575.2 [M+H]⁺; t_R=2.00 min.

【0964】

実施例2. MTT細胞増殖アッセイ

MTT細胞増殖アッセイを利用して、化合物の細胞傷害性を試験した。少し修正を加えたRoche Molecular Biochemicalsにより記載されている方法に従ってアッセイを実施した。アッセイは、電子結合試薬の存在下でのテトラゾリウム塩、MTTの開裂に基づいている。産生された水に不溶性のホルマザン塩は、追加の工程で可溶化されなければならない。96ウェル組織培養プレートで増殖させた細胞を、MTT溶液と共におよそ4時間インキュベートした。このインキュベーション期間の後に、水に不溶性のホルマザン染料が形成した。可溶化の後、走査型マルチウェル分光光度計 (ELISAリーダー) を使用してホルマザン染料を定量化した。明らかになった吸光度は、細胞数と直接相関する。細胞を、96ウェルプレートの各ウェルに5,000~10,000細胞で、100 μLの新鮮な培地に播種し、一晩接着させた。化合物のストック溶液を、100 μL細胞培地に希釈して、1 nMから30 μMの範囲の各被験化合物の8種の濃度を得た。およそ64~72時間のインキュベーションの後、20 μLのCell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega、G358B) を各ウェルに加え、対照細胞で1.5の絶対ODに達するまでプレートをインキュベーター (37℃; 5% CO₂) に戻した。Vmax Kinetic Microplate Reader (Molecular Devices) を使用して、全光学濃度を490 nMで測定した。ほとんどの場合、アッセイを二連で行い、結果を、陰性対照に対する平均阻害パーセント±SEとして表した。以下の式を利用して、阻害のパーセントを計算した: 阻害 (%) = (1 - (OD₀/OD)) × 100。

【0965】

化合物を、MS751、Z138、及び3T3細胞に対して試験した。MS751細胞系は、子宮頸部の扁平上皮癌と診断された患者由来のヒト子宮頸部のリンパ節への転移から誘導されている。Z138細胞系は、慢性リンパ球性白血病の患者から誘導された成熟B細胞急性リンパ芽球性白血病細胞系である。3T3細胞は、標準線維芽細胞であり、元々Swissマウス胚組織から単離された。

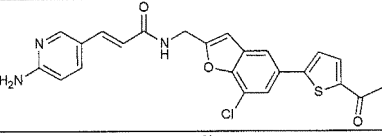
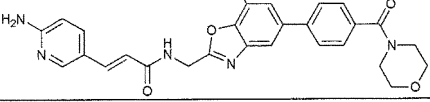
【0966】

MTTアッセイの結果を表1に報告する。

【0967】

【表1】

表1.MTTアッセイ(IC₅₀:A=<100nM;B=100nMから<5μM;C=5μMから10μM;D=>10μM)

化合物番号	化合物構造	MS-751	Z138	3T3	化合物名
500		B	B	D	(E)-N-((5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-7-クロベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
501		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【0968】

【表 2】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
502		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
503		B	D	D	(E)-N-((5-(5-アセチルチオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
504		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
505		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-ピラジン-2-イル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
506		C	B	D	(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド
507		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-モルホリノアセチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
508		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
509		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
510		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
511		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(tert-ブチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
512		D	D	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 3】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
513		D	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
514		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソインドリン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
515		B	B	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
516		B	B	D	(R,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-メチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
517		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
518		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-ピリジン-2-イル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
519		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2-ピラジン-2-イル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
520		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
521		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
522		B	B	D	(R,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 4】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					2-イル)メチル)アクリルアミド
523		D	D	D	(R,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
524		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
525		B	B	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
526		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
527		B	B	D	(R,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
528		D	D	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
529		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
530		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
531		A	B	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 5】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
532		A	A	A	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(2-(7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド
533		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
534		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
535		D	D	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-4-イル)アクリルアミド
536		D	C	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド
537		D	D	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)アクリルアミド
538		B	B	B	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
539		B	B	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリルアミド
540		C	C	C	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリダジン-3-イル)アクリルアミド
541		B	B	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)アクリルアミド

【表 6】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					イル)アクリルアミド
542		B	B	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(チアゾール-4-イル)アクリルアミド
543		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
544		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
545		B	B	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
546		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-5-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
547		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
548		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(2,3-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
549		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(3-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
550		D	D	D	(E)-3-(4-アミノフェニル)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
551		D	D	D	(E)-N-((7-クロロ-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アクリルアミド

【表 7】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					イル)アクリルアミド
552		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリダジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
553		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
554		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-4-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
555		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)スルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
556		B	B	D	(E)-4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシレート
557		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(ジフルオロメチル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
558		D	D	D	(E)-3-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)フェニルモルホリン-4-カルボキシレート
559		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
560		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 8】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
561		A	A	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
562		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
563		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
564		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
565		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
566		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
567		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
568		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
569		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 9】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
570		B	A	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
571		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
572		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
573		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-ジアゼパン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
574		B	B	D	(E)-N-((5-(4-(1,4-オキサゼパン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
575		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
576		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
577		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
578		C	C	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【0976】

【表 10】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
579		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
580		A	A	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-フルオロ-4-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
581		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
582		C	C	D	(E)-N-(4-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-クロロベンゾフラン-5-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド
583		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
584		A	A	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
585		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
586		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
587		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 1 1】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
588		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)- N-((7-クロロ-5-(5-フルオロ-4- (モルホリン-4-カルボニル)ピリジン- 2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル) アクリルアミド
589		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)- N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1- カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾ フラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
590		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)- N-((5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロ メチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル) アクリルアミド
591		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペ リジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-イル)メチル) アクリルアミド
592		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)- N-((7-メキシ-5-(4-(モルホリン-4- カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2- イル)メチル)アクリルアミド
593		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリ ミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル) ベンゾフラン-2-イル)メチル) アクリルアミド
594		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((5-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボ ニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロ メチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル) アクリルアミド
595		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾ フラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
596		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((7-クロロ-5-(4-(4,4-ジフルオロピペ リジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾ フラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
598		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N- ((7-クロロ-5-(4-(4-フルオロピペリジ ン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾ フラン- フラン-

【表 1 2】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					2-イル)メチル)アクリルアミド
599		B	B	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
600		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
601		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
602		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
603		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
604		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
605		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
606		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
607		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 13】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
608		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
609		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
610		B	B	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-クロロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
611		A	A	D	(E)-N-((5-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
612		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
613		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
614		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-クロロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
615		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(トリフルオロメチル)-5-(5-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
616		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 15】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
625		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
626		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
627		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
628		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-((3R,4R)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
629		B	B	D	(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ニコチンアミド
630		A	A	B	(E)-6-(2-((3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ニコチンアミド
631		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
632		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド

【表 16】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
633		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
634		B	B	D	(E)-N-((5-(5-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)アクリルアミド
635		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
636		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-フルオロ-3-(モルホリノスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
637		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
638		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
639		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
640		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
641		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-メトキシ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
642		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)フェニル)ベンゾフラン-

【表 17】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					2-イル)メチル)アクリルアミド
643		B	B	D	(S,E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(4-((3-フルオロピリジン-1-イル)スルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
644		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
645		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
646		D	D	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
648		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4-フルオロフェニル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
649		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
650		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
651		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-メトキシベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
652		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【0984】

【表 18】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
653		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
654	エナンチオマー 1 $t_R = 19.46$ 分 (キラルHPLC)	A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
655	エナンチオマー 2 $t_R = 30.74$ 分 (キラルHPLC)	B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
656	エナンチオマー 1 $t_R = 8.16$ 分 (キラルHPLC)	C	B	D	(Z)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
657	エナンチオマー 2 $t_R = 7.51$ 分 (キラルHPLC)	B	B	D	(Z)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
658		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド
659		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-シクロプロピル-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ペンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 19】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
660		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(メトキシ-d3)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
661		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(6,6-ジフルオロヘプタン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
662		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
663		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
664		D	D	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
665		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
666		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
667		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 20】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
668		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-[2,7-ベンゾフラン]-2'-イル)メチル)アクリルアミド
669		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
670		D	D	D	(E)-3-(3-アミノイソキノリン-7-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
671		B	B	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
672		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
673		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
674		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
675		D	D	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジリデン)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(2,7-ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 2 2】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
					イル)アクリルアミド
685		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)チオフェン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
686		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
687		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
688		B	B	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
689		A	A	B	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
690		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド
691		B	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)エチル)アクリルアミド
692		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 2 3】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
693		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
694		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
695		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロピル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
696		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
697		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
698		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
699		A	A	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5'-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-[2,7'-ビベンゾフラン]-2'-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 2 4】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
700		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロフェニル)-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
701		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
702		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-(4,4-ジフルオロフェニル)-1-カルボニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
703		B	A	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
704		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
705		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロフェニル)-1-カルボノチロイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
706		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロフェニル)-1-カルボノチロイル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 2 5】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
707		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
708		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
709		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
710		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
711		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
713		B	B	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((6-クロロ-4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
714		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-クロロ-6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

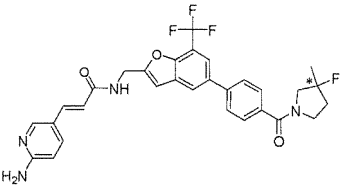
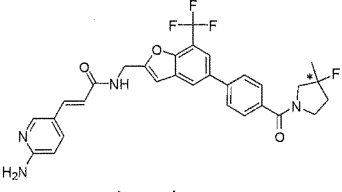
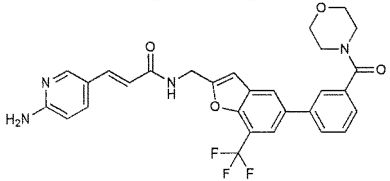
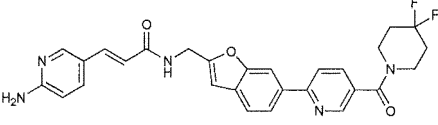
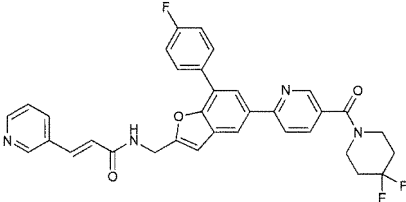
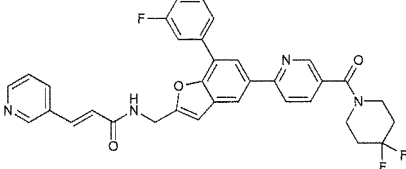
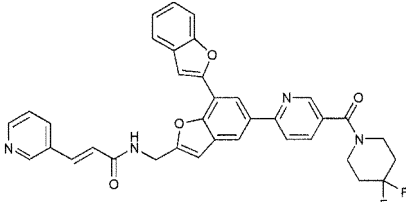
10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
715	 エナンチオマー 1 $t_R = 5.09$ 分 (キラル HPLC)	B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
716	 エナンチオマー 2 $t_R = 5.99$ 分 (キラル HPLC)	B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(3-フルオロ-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
717		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
718		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((6-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
719		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
720		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
721		A	A	A	(E)-N-((5'-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-[2,7'-ビベンゾフラン]-2'-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド

【表 27】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
722		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
723		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
724		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
725		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
726		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
727		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド
728		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
729		A	A	A	(E)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド

【表 28】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
730		A	A	A	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
731		B	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
732		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-シアノフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
733		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
734		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
735		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
736		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【0995】

10

20

30

40

【表 29】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
737		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
738		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
739		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
740		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
741		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
742		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
743		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
744		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 30】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
745		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
746		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
747		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
748		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
749		D	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
750		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
751		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
752		A	A	A	(E)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)-3-(4-(4,4-ジフルオロベンジル)-1-カルボニル)アクリルアミド

【表 3 1】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
753		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
754		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(2,6-ジフルオロピペリジン-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
755		B	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-7-(3-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
756		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
757		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
758		A	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
759		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(2,4-ジフルオロフェニル)-[5,5'-ビベンゾフラン]-2-イル)メチル)アクリルアミド
760		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【表 3 2】

化合物 番号	化合物構造	MS- 751	Z138	3T3	化合物名
761		D	D	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((4-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
762		C	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((6-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
763		B	B	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(4-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)フェニル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
764		A	A	B	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((5-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-7-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド
766		B	B	C	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロビペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-3-イル)メチル)アクリルアミド
767		B	A	D	(E)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-((7-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アクリルアミド

【0999】

選択された化合物を、表 2 に列記した細胞系に対して MTT 細胞増殖アッセイでさらに試験した。M24 細胞系は、ヒトメラノーマ細胞から誘導されたものである。U2OS 細胞系は、野生型 p53 及び Rb を発現するが p16 を欠くヒト骨肉腫細胞系である。MM1S 細胞系は多発性骨髄腫細胞系であり、親細胞系、MM. 1 は、ステロイド系療法に抵抗性になった多発性骨髄腫患者の末梢血から確立された。RPMI 8226 細胞系は、ヒト B リンパ球細胞から誘導されたものである。NHDF 細胞は、正常ヒト皮膚線維芽細胞である。MRC-5 細胞系は、男性胎児の正常肺組織から誘導されたものである。PC3 細胞系は、ヒト前立腺癌細胞系である。DU-145 細胞系は、ヒト前立腺癌細胞系である。MDA-MB-231 細胞系は、ヒト乳癌細胞系である。MDA-MB-468 細胞系は、ヒト乳癌細胞系である。HL-60 細胞は、ヒト前骨髄球性白血病細胞である。Hep G2 細胞は、ヒト肝細胞癌細胞である。HEP 3B 細胞は、ヒト肝細胞癌細胞である。DLD-1 細胞系は、結腸直腸腺癌細胞系である。HCT-15 細胞系は、ヒト結腸癌腫細胞系である。Colo-205 細胞系は、ヒトの結腸腺癌から誘導されたものである。LoVo 細胞系は、ヒト結腸腺癌細胞系である。

【1000】

MTTアッセイのさらなる結果を表2に報告する。

【1001】

【表33】

表2.MTT アッセイ(IC₅₀:A=<100nM;B=100nM から<5μM;C=5μM から 30μM;D=>30μM;NT=試験せず)

	化合物番号					
細胞系	502	504	510	517	521	525
M24	NT	B	B	NT	NT	NT
U2OS	NT	A	A	NT	NT	NT
MM1S	NT	B	A	NT	NT	B
RPMI8226	NT	NT	NT	NT	NT	B
NHDF	NT	A	A	NT	NT	NT
MRC-5	B	A	A	NT	NT	NT
PC3	NT	A	NT	NT	NT	NT
DU-145	NT	A	B	NT	NT	NT
MDA-MB-231	NT	B	B	B	B	NT
MDA-MB-468	NT	B	A	NT	NT	NT
HL-60	NT	NT	NT	NT	NT	B
Hep G2	B	NT	NT	NT	NT	NT
HEP 3B	B	NT	NT	NT	NT	NT
DLD-1	NT	B	B	NT	NT	NT
HCT-15	NT	A	B	NT	NT	NT
Colo-205	NT	A	B	NT	NT	NT
LoVo	NT	B	B	NT	NT	NT

【1002】

化合物504、510、525、及び585を、選択された固形癌及び血液系癌細胞系並びに選択された正常細胞系に対して、72時間MTT細胞増殖アッセイでさらに試験した。化合物504及び510のMTTアッセイのさらなる結果を表3に報告する。化合物525のMTTアッセイのさらなる結果を表4に報告する。化合物585のMTTアッセイのさらなる結果を表5に報告する。

【1003】

【表 3 4】

表3.化合物504及び510のMTTアッセイ

細胞系	化合物504(μ M)	細胞系	化合物510(μ M)
Z-138 MTT	0.01	U2OS MTT	0.008
MRC-5 MTT	0.02	PC3 MTT	0.02
MS751 MTT	0.03	MDA-MB-468 MTT	0.03
U2OS MTT	0.04	MRC-5 MTT	0.05
M24 MTT	0.05	NHDF MTT	0.08
PC3 MTT	0.05	MM1S MTT	0.09
NHDF MTT	0.06	MS751 MTT	0.1
DU-145 MTT	0.08	Z-138 MTT	0.1
HCT-15 MTT	0.08	Colo-205 MTT	0.16
Colo-205 MTT	0.08	LoVo MTT	0.23
DLD-1 MTT	0.11	M24 MTT	0.29
LoVo MTT	0.18	DLD-1 MTT	0.95
MDA-MB-231 MTT	0.22	HCT-15 MTT	1.27
MM1S MTT	0.29	MDA-MB-231 MTT	1.41
3T3 MTT	0.35	DU-145 MTT	1.47
HT-29 MTT	0.48	HT-29 MTT	9.31
MDA-MB-468 MTT	1	3T3 MTT	>10

【1004】

【表 3 5】

表4.化合物525のMTTアッセイ

細胞系	化合物525(μ M)
Z-138 MTT	0.1
MS751 MTT	0.3
MM1S MTT	0.31
RPM18226 MTT	0.43
HL-60 MTT	1.06
3T3 MTT	>10

10

20

【1005】

【表 3 6】

表5.化合物585のMTTアッセイ

細胞系	化合物585(μM)	細胞系	化合物585(μM)	細胞系	化合物585(μM)
RWPE-1 MTT	0.004	MV-4-11 MTT	0.09	HT1080 MTT	0.21
Z-138 MTT	0.02	HH MTT	0.09	SHP-77 MTT	0.21
NCI-H520 MTT	0.02	Raji MTT	0.09	RL MTT	0.21
THP1 MTT	0.02	DU-4475 MTT	0.09	HCC-1143 MTT	0.21
MO7e MTT	0.02	CAPAN-1 MTT	0.09	HL-60 MTT	0.21
AML-193 MTT	0.03	MS751 MTT	0.1	WI-38 MTT	0.22
MOLT4 MTT	0.04	MINO MTT	0.11	MSTO-211H MTT	0.25
Jurkat MTT	0.04	Tera-1 MTT	0.12	Hs578T MTT	0.25
T47D MTT	0.04	SHSY5Y MTT	0.12	U-937 MTT	0.26
Daudi MTT	0.04	HEL.92.17 MTT	0.12	LoVo MTT	0.26
U118MG MTT	0.05	MRC-5 MTT	0.13	HCT-15 MTT	0.27
OCIAML6 MTT	0.05	PC3 MTT	0.14	DB MTT	0.29
Toledo MTT	0.05	AU-565 MTT	0.14	NCI-H2030 MTT	0.3
RKO MTT	0.05	MCF-10A MTT	0.14	BL-40 MTT	0.3
HeLa MTT	0.06	SW-620 MTT	0.14	U-266 MTT	0.31
U2OS MTT	0.06	RPMI8226 MTT	0.15	Calu-3 MTT	0.33
NCI-H889 MTT	0.06	KG-1 MTT	0.15	Calu-6 MTT	0.35
TF-1 MTT	0.06	LS-180 MTT	0.15	MCF-12A MTT	0.38
HuCC1-1 MTT	0.06	Hep G2 MTT	0.16	SW-403 MTT	0.38
NCI-H187 MTT	0.07	Colo-205 MTT	0.17	HPAC MTT	0.38
Farage MTT	0.07	SW-48 MTT	0.17	NCI-H1563 MTT	0.39
HEP 3B MTT	0.07	BL-2 MTT	0.18	Hs738.st MTT	0.45
L3.6pl MTT	0.07	MM1R MTT	0.19	PATU-8988S MTT	0.47
NCI-H69 MTT	0.08	NCI-H1299 MTT	0.19	SW-480 MTT	0.48
Pflieder MTT	0.08	NCI-H29 MTT	0.2	PATU-8902 MTT	0.51
MM1S MTT	0.09	HS- Sultan MTT	0.2	NCI-H1650 MTT	0.53
DoHH-2 MTT	0.09	MDA-MB-468 MTT	0.2	BT-20 MTT	0.54

【1006】

10

20

30

【表 3 7】

細胞系	化合物585(μM)
PATU-8988T MTT	0.54
HPAF-II MTT	0.55
Colo-201 MTT	0.56
A 549 MTT	0.57
NCI-H747 MTT	0.59
SW-837 MTT	0.6
MCF7 MTT	0.7
HCC-4006 MTT	0.74
HCC-827 MTT	0.78
ARPE-19 MTT	0.78
NCI-H358 MTT	0.8
Panc-1 MTT	0.84
PANC-10.05 MTT	0.87
MiaPaCa-2 MTT	0.88
SW-948 MTT	0.91
NCI-H929 MTT	0.93
DLD-1 MTT	0.94
SW-1116 MTT	0.97
ANBL-6 MTT	1.01
PL-45 MTT	1.01
MDA-MB-415 MTT	1.02
TFK-1 MTT	1.03
CAMA-1 MTT	1.06
K562 MTT	1.09
MDA-MB-231 MTT	1.12
SK-CO-1 MTT	1.19
NCI-H2170 MTT	1.26
SW-1417 MTT	1.27

細胞系	化合物585(μM)
NCI-H508 MTT	1.46
BT-549 MTT	1.53
LN18 MTT	1.66
HCC-202 MTT	1.69
PBMC MTT	2.2
CaOV3 MTT	2.22
NCI-H820 MTT	2.84
IMR-90 MTT	4
HCC-2935 MTT	4.39
HCC-1428 MTT	4.4
SNU-398 MTT	4.42
DU-145 MTT	4.9
NCI-H2122 MTT	5.81
NHDF MTT	5.82
BT-474 MTT	6.47
NCI-H226 MTT	6.78
LS-174T MTT	8.8
HCT116 MTT	9.82
NHEK MTT	10.36
3T3 MTT	>10
SW-900 MTT	>10
NCI-H1993 MTT	>10
HCT116.1 MTT	>10
C6 MTT	>10
MDA-MB-175 MTT	>10
MDA-MB-361 MTT	>10
MHCC97H MTT	>10
SKOV3 MTT	>10
HTB-38 MTT	>10

【1007】

表5は、化合物585が、試験した癌細胞系の72% (91/126) で1 μM未満のIC₅₀を有したことを示す。化合物585は、試験した血液系癌細胞系の91% (30/33) で500 nM未満のIC₅₀を有し、試験した固形癌細胞系の45% (42/93) で500 nM未満のIC₅₀を有した。試験した血液系癌細胞系には、MOLT-4、Z-138、THP-1、MO7E、AML-193、Jurkat、Daudi、Toledo、AML-5、TF-1、Farage、DOHH-2、Pfeiffer、HH、MV-4-11、MM1S、Raji、MINO、HEL. 92. 1. 7、KG-1、RPMI 8226、BL-2、MM1R、HS-Sultan、HL-60、RL、U-937、DB、BL-40、U-266、NCI-H929、ANBL-6、及びK562があった。試験した固形癌細胞系には、NCI-H520、RKO、U118MG、HeLa、HuCC-1、CAPAN-1、U2OS、NCI-H889、NCI-H187、L3. 6pl、HEP 3B、MS751、NCI-H69、DU-4475、AU-565、SHSY 5Y、Tera-1、SW-620、PC3、LS-180、HepG2、SW-48、NCI-H1299、Colo-205、NCI-H28、HCC-1143、HT1080、SHP-77、MDA-MB-468、MSTO-211H、LoVo、HCT-15、NCI-H2030、Calu-6、SW-403、HPAC、NCI-H1563、PATU-8988S、A549、HPAF-II、C

10

20

30

40

50

o l o-201、NCI-H747、SW-837、HCC-4006、NCI-H358、HCC-827、Panc-1、PANC-10.05、MiaPaCa-2、SW-948、DLD-1、SW-1116、MDA-MB-231、NCI-H508、BT-549、MCF7、LN-18、HCC-202、CaOV3、NCI-H820、HCC-2935、SNU-398、DU145、NCI-H2122、BT-474、NCI-H226、LS-174T、NCT116、MDA-MB-175、MDA-MB-361、SW-900、NCI-H1993、HCT116.1、C6、HTB-38、MHC97H、及びSKOV3があった。

【1008】

表6は、化合物585が正常細胞を阻害しなかった（ $n=10$ ）ことも示す。試験した正常細胞系には、NHDF、3T3、NHEK、IMR-90、PBMC、ARPE-19、HS738.st、WI-38、MRC-5、及びRWPE-1があった。

【1009】

実施例3. 標的特定

特定の理論には拘束されないが、本明細書に記載される化合物が、1種以上のp21活性化キナーゼ（PAK）、例えば、PAK1～6の1つ以上を調節（例えば、阻害）できると考えられる。より具体的には、特定の理論には拘束されないが、本明細書に記載される化合物が、1種以上のPAKに結合し、1種以上のPAKのアロステリック調節因子として機能できると考えられる。例えば、本明細書に記載される化合物は、1種以上のPAKに結合して不安定にするか、又は1種以上のPAKの分解の一因になり、それにより、1種以上のPAKの下流の1種以上のタンパク質、例えば、Akt、ERK1/2、p90RSK、 β -カテニン、コフィリン、p21、及びサイクリンD1などの成長シグナル伝達タンパク質に対する1種以上のPAKの作用を調節する（例えば、阻害する）ことにより、1種以上のPAKに対するその調節作用を発揮できる。

【1010】

特定の実施形態において、1種以上のグループIのPAK（例えば、PAK1、PAK2、PAK3）が調節される。例えば、PAK1が調節され、PAK2が調節され、PAK3が調節され、或いは、PAK1とPAK2、PAK1とPAK3、PAK2とPAK3、又はPAK1と、PAK2と、PAK3などのPAK1と、PAK2と、PAK3の組み合わせが調節される。特定の実施形態において、1種以上のグループIIのPAK（例えば、PAK4、PAK5、PAK6）が調節される。例えば、PAK4が調節され、PAK5が調節され、PAK6が調節され、或いは、PAK4とPAK5、PAK4とPAK6、PAK5とPAK6、又はPAK4と、PAK5と、PAK6などのPAK4と、PAK5と、PAK6の組み合わせが調節される。したがって、本明細書に記載される化合物は、PAK媒介性の疾患を治療するのに有用であり得る。

【1011】

別な特定の実施形態において、1種以上のグループIのPAK（例えば、PAK1、PAK2、PAK3）が阻害される。例えば、PAK1が阻害され、PAK2が阻害され、PAK3が阻害され、或いは、PAK1とPAK2、PAK1とPAK3、PAK2とPAK3、又はPAK1と、PAK2と、PAK3などのPAK1と、PAK2と、PAK3の組み合わせが阻害される。特定の実施形態において、1種以上のグループIIのPAK（例えば、PAK4、PAK5、PAK6）が阻害される。例えば、PAK4が阻害され、PAK5が阻害され、PAK6が阻害され、或いは、PAK4とPAK5、PAK4とPAK6、PAK5とPAK6、又はPAK4と、PAK5と、PAK6などのPAK4と、PAK5と、PAK6の組み合わせが阻害される。したがって、本明細書に記載される化合物は、PAK媒介性の疾患を治療するのに有用であり得る。

【1012】

PAKは、多数の細胞内シグナル伝達経路に関与するセリン/スレオニンキナーゼのファミリーである。現在までに、6種のヒトPAKが特定されてきた（PAK1～6）。PAKは、ドメイン構造、配列相同性、及び制御に基づいて2つのサブファミリーに分類で

10

20

30

40

50

きる：PAK 1～3を含むグループ1及びPAK 4～6を含むグループ2（1）。

【1013】

グループIのPAKは、自己抑制ドメイン（AID）と重複する保存されているp21結合ドメイン（PBD）を含むN末端領域及びC末端キナーゼドメインにより特徴づけられる。グループIのPAKは、正常な細胞活動の制御に関与することが知られており、疾病進行に役割を果たし得る。例えば、PAK 1は、細胞骨格動態、細胞の接着、移動、増殖、アポトーシス、有糸分裂、及び小胞媒介性輸送プロセスにおいて重要な役割を果たしており、乳癌、卵巣癌、及び甲状腺癌で上方調節されていることが示された。PAK 1活性が、アルツハイマー病患者から得た脳ライセートにおいて抑制されていることも示された。PAK 2は、細胞骨格制御、細胞運動性、細胞周期進行、アポトーシス、及び増殖を含む、種々の異なるシグナル伝達経路において役割を果たす。PAK 3は、細胞骨格制御、細胞遊走、及び細胞周期制御に役割を果たす。

10

【1014】

グループIIのPAKは、N末端PBD及びC末端キナーゼドメインにより特徴づけられるが、グループIのPAKに存在する他のモチーフを欠いている。PAK 4は、細胞の運動性及びモルホロジー、増殖、胚発生、細胞の生存、免疫防御、並びに発癌性形質転換を媒介することが知られている多能性キナーゼであり（2）、Rasが主導する腫瘍形成に必要なことが示された、Rho GTPaseファミリーのサブセットであるCdc42の主要なエフェクターである（3）。PAK 5は、PAKファミリーの中で独特であり、その理由は、構造的にミトコンドリアに局在しており、その局在化がキナーゼ活性及びCdc42結合に依存しないからである。PAK 5のミトコンドリア局在は、それがその抗アポトーシス作用を発揮し、細胞の生存を促進するために必要である。ある報告は、PAK 5が結腸直腸癌において過剰発現され、癌細胞浸潤を促進することを示唆している。PAK 4とPAK 5はどちらも、神経突起伸長の制御に関与している。PAK 5が神経突起伸長を誘起するのに対し、PAK 4は神経突起伸長を阻害する。PAK 4及びPAK 5の神経発達との関連は、PAK 4及びPAK 5がパーキンソン病、認知症、及び脳萎縮などの神経疾患の進行に関与し得ることを示唆する。PAK 6は、アンドロゲン受容体（AR）及びエストロゲン受容体 α （ER α ）に特異的に結合することが見出されており、アンドロゲンに反応してARと共に核内に共移行する。成体組織でのPAK 6発現は、主に、前立腺（prostate）及び精巣に限定されている。しかし、PAK 6は、多くの癌細胞系、特に乳癌及び前立腺癌において過剰発現していることが見出された。

20

30

【1015】

PAK、とりわけPAK 4はシグナリングカスケードの重要な中心であるので、その機能の阻害は、本明細書に記載される癌、神経変性疾患、及び免疫系疾患の治療に有益になり得る。

【1016】

SILAC（細胞中のアミノ酸の安定同位元素標識）を利用する標的特定

MS751細胞タンパク質を、7から8の倍加の間、非放射性の重いリジン（L-リジン-2HCl、 $^{13}\text{C}_6$ 、 $^{15}\text{N}_2$ ）及びアルギニン（L-アルギニン-HCl、 $^{13}\text{C}_6$ 、 $^{15}\text{N}_4$ ）で標識する。重い同位元素は効率よく組み込まれ、95%超の重いタンパク質がLC-MSにより同定される。別なプレートの細胞を軽いアミノ酸中に維持する。図1は、SILAC実験の概略図であり、実験計画を示す。

40

【1017】

同位元素標識が成功した後、MS751細胞の重いプレート及び軽いプレートを回収し、ModRIPA緩衝液（50mMトリス-HCl、pH7.8、150mM NaCl、1%NP-40、0.1%デオキシコル酸ナトリウム、1mM EDTA）中で溶解させ、Pierce660試薬を使用して、タンパク質を定量化する。2ミリグラムの軽い全タンパク質を、50倍過剰の可溶性競合物質（例えば、本発明の化合物又はペグ化された本発明の化合物）と混合する一方で、2ミリグラムの重いタンパク質ライセートを等量のビヒクル（DMSO）と混合する。第2の反復実験において、重いタンパク質と軽い

50

タンパク質を入れ替える。混合物を、常に回転させながら、4℃で1時間インキュベートする。30μLのスラリー（例えば、15μLのPBS中の樹脂に固定化された12.5%ペグ化された本発明の化合物15μL）を、DMSO又は可溶性競合物質とのタンパク質混合物と共に、別なチューブに加え、16から24時間、常に回転させながらインキュベートする。

【1018】

翌日、急速な遠心分離によりビーズを回収し、上清を除去する。樹脂を、ModRIPA緩衝液中で別々に2回、洗浄後に回転しながら洗浄する。軽い（ペグ化された本発明の化合物）樹脂と重い（DMSO）樹脂を混合し、次いで、ModRIPAで2回、洗浄後に回転しながら洗浄し、SDS-PAGEの準備をする。

10

【1019】

ライセートを勾配SDS-PAGEゲルにかけ、クマシーブルーで染色する。各反復実験から6本のバンドをゲルから切り出し、トリプシンにより消化し、脱塩し、LC-MSプロテオミクスの準備をする。

【1020】

試料をQ-Exactivにかけ、重いペプチドと軽いペプチドを、統計分析のためにMaxQuan及びRModeratedT検定を利用して同定した。統計分析は、可溶性競合物質試料に比べてDMSO試料中のPAK4の濃縮を示す。

【1021】

固定化された阻害剤を使用するタンパク質のプルダウン

20

MS751、U2OS、又はHeLa細胞を集め、ModRIPA緩衝液中で溶解させ、Pierce660試薬を使用して、タンパク質含量を定量化する。2ミリグラムの全タンパク質を、50倍過剰の可溶性競合物質（例えば、本発明の化合物又はペグ化された本発明の化合物）又は等量のDMSOと、3つの別々なチューブ中で混合する。混合物を、常に回転させながら、4℃で1時間インキュベートする。30μLのスラリー（例えば、15μLのPBS中の樹脂に固定された12.5%ペグ化された本発明の化合物15μL）を、別なチューブに、DMSO又は可溶性競合物質とのタンパク質混合物と共に加え、常に回転させながら16から24時間インキュベートする。

【1022】

翌日、急速な遠心分離によりビーズを回収し、上清を除去する。樹脂を、ModRIPA緩衝液中で、各洗浄後に回転しながら、別々に3回洗浄する。各試料を、インプットライセートとともにSDS-PAGE用に準備する。

30

【1023】

試料をボイルし、4~20%SDS-PAGEゲルにかけ、ウェスタンブロッティングのためにニトロセルロースメンブレンに移す。抗PAK4一次抗体をメンブレン上で一晚インキュベートし、蛍光二次抗体により検出する。ウェスタンブロットは、PAK4がDMSOにより事前処理された樹脂には結合するが、可溶性競合物質により事前処理された試料に対応する樹脂には結合しないことを示す。

【1024】

実施例4. 化合物585はオートファジーを誘発する。

40

U2OS細胞を、6ウェルプレートに一晚播種した。翌日、細胞を、1μM又は10μMの化合物585により48時間処理し、次いで回収し、RIPA緩衝液に溶解させた。ライセートをSDS-PAGEにかけ、PAK4、PUMA、CHOP、p21、サイクリンD、MLH1、p-AMPK、AMPK、及びLC3のウェスタンブロットを実施した。

【1025】

図2は、ウェスタンブロットの画像であり、増加する濃度の化合物585による48時間処理の、U2OS細胞中のpAMPK、AMPK、及びLC3などのオートファジーのマーカーのレベルに対する作用を示す。化合物585による48時間の処理は、AMPKリン酸化の増加及び短い形態のLC3リソソームマーカーの存在により証明される通り、

50

ストレス応答及びオートファジーのマーカーを誘起した。化合物585による処理はまた、細胞周期タンパク質、p21及びサイクリンD1を減少させた。

【1026】

実施例5. PAK4シグナリングは正常細胞系で変化しない。

正常ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)及び正常肺細胞(IMR-90)を、化合物585により72時間処理し、その時点でRIPA緩衝液に溶解させた。ライセートをSDS-PAGEにかけ、ホスホPAK4、PAK4、ホスホコフィリン、コフィリン、ホスホβ-カテニン、β-カテニン、PARP、及びカスパーゼ3のウェスタンブロットを実施した。

【1027】

10

図3は、ウェスタンブロットの画像であり、ホスホPAK4、PAK4、ホスホコフィリン、コフィリン、ホスホβ-カテニン、β-カテニン、PARP、及びカスパーゼ3のレベルにより示される通り、増加する濃度の化合物585による72時間処理が、2つの正常細胞系、NHDF及びIMR-90において、PAK4シグナリングにほとんど又は全く影響を与えなかったことを示す。

【1028】

実施例6. 化合物585は、β-カテニン及びコフィリンシグナルを減少させ、ストレスファイバーを増加させる。

U2OS細胞をカバーガラス上で成長させ、DMSO又は1μMの化合物585により48時間処理し、その時点で細胞を固定化し染色した。細胞を、ホスホ又は総β-カテニン抗体；ホスホ又は総コフィリン抗体；又はALEXA-FLUOR（登録商標）488ファロイジンにより標識した。ホスホ及び総β-カテニンはどちらも、化合物585による処理により減少した。ホスホ及び総コフィリンはどちらも、化合物585による処理により減少した。ALEXA-FLUOR（登録商標）488ファロイジンを使用してF-アクチンを染色した。化合物585は、ストレスファイバー形成の増加を起こした。

20

【1029】

実施例7. 化合物585は細胞周期の変化を起こす。

U2OS細胞を、DMSO又は1μMの化合物585により、1、2、又は3日間処理した。各時点で、細胞を10μMのBrdUにより2時間処理し、次いでトリプシン処理により回収した。その後に、細胞を洗浄し、固定化し、BrdU及び総DNA用に染色した(7-AAD)。BrdU取込み及び細胞周期分析を、BD Fortessa Analyserでフローサイトメトリーを利用して実施した。次いで、FACS Express 4ソフトウェアを利用して、データを分析した。

30

【1030】

図4は、1μMの化合物585による、1、2、又は3日間のU2OS細胞の処理時に観察された細胞周期変化のグラフ表示である。化合物585による処理は、48〜72時間でS期の喪失及びG2期の増加を起こした。サブG1期は48〜72時間付近で現れ始めた。

【1031】

40

実施例8. SCIDマウス中のMDA-MB-468異種移植片

化合物504及び化合物510の腫瘍学的影響を、CB-17 SCIDマウス中のMDA-MB-468（トリプルネガティブ乳癌）異種移植片モデルを使用して試験した。MDA-MB-468（ATCC番号HTB-102）乳腺癌細胞を、ATCCから得た。細胞を、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン及びストレプトマイシン、並びに2mMのL-グルタミンを補った高グルコースDMEM中で成長させた。細胞を、1:4の比で希釈して継代培養した。MDA-MB-468細胞を、トリプシン処理により収集し、血球計を使用して計数した。細胞を、mLあたり 4×10^8 細胞でPBSに再懸濁させた。細胞を氷上に置き、等体積のMatrigel（BD Biosciences CB-40234）と混合した。32匹のCB-17 SCIDマウスの左脇腹に、 4×10^7

50

のMDA-MB-468細胞を皮下接種した。腫瘍が平均体積約 100 mm^3 に達すると、処置を開始した。各群の平均腫瘍体積が約 100 mm^3 であるように、マウスを8匹のマウスの4群に割り当てた。マウスを、ビヒクル、標準治療／陽性対照薬物（パクリタキセル）、化合物504又は化合物510により処置した。化合物504（ 15 mg/kg ）及び化合物510（ 15 mg/kg ）は、各週の月曜日から金曜日まで1日1回経口で（PO）与えた。動物の体重及び状態を毎日記録し、腫瘍を、月曜日、水曜日、及び金曜日に測定した。

【1032】

図5は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、CB-17 SCIDマウス中のMDA-MB-468異種移植片の体積に対する化合物504及び510の作用を示す。モデルは、重い毒性（ 200 mg/kg 1日量まで、副作用又は体重減少が最小限又は全く無い）なしに腫瘍成長阻害を表した。

10

【1033】

MDA-MB-468腫瘍を有するマウスを、3週間、 30 mg/kg の化合物525により経口的に毎日処置した。腫瘍をマウスから切除し、緩衝ホルマリン中に固定化し、パラフィンブロックにした。ブロックを薄片にし、Ki67、Apotag、c-Myc、p-S473-Akt1、又はp-S450-Akt1に対する抗体で染色した。細胞を、ニコン顕微鏡により画像化した。

【1034】

化合物525による処置時に、増殖（Ki67）の減少及びアポトーシス（Apotag）の増加があった。Akt（ホスホ-Akt1）を介する、c-Myc及びPAK4経路シグナリングの全体的な減少もあった。

20

【1035】

実施例9. SCIDマウス中のZ-138異種移植片

化合物585の腫瘍成長に対する影響を、SCIDマウス中のZ-138マントル細胞リンパ腫癌異種移植片モデルを使用して試験した。Z-138（ATCC番号CRL-3001）マントル細胞リンパ腫細胞を、ATCCから得た。これらの細胞を、10%ウマ血清、1%ペニシリン及びストレプトマイシン、並びに2mMのL-グルタミンを補ったIMEM培地中で成長させた。細胞を、1:5から1:10の比で希釈して継代培養した。Z-138細胞を遠心分離により収集し、血球計を使用して計数した。細胞を、mLあたり 2×10^8 細胞でPBSに再懸濁させた。細胞を氷上に置き、等体積のMatrigel（BD Biosciences CB-40234）と混合した。この混合物を氷上に保ち、マウスの左脇腹に、マウスあたり 2×10^7 細胞に等しい体積0.2mLで注射した。40匹のCB-17 SCIDマウスの左脇腹に、 2×10^7 のZ-138細胞を皮下接種した。腫瘍が平均体積 125.2 mm^3 に達すると処置を開始した。各群の平均腫瘍体積が 106.5 から 138.8 mm^3 の範囲内であるように、マウスを、8匹のマウスの5群に割り当てた。マウスを、ビヒクル、標準治療／陽性対照薬物（シクロホスファミド）、又は化合物585で処置した。化合物585（10、30、又は 60 mg/kg ）を、第1日に始まり毎日経口的に与えた（PO）。動物の体重及び状態を毎日記録し、腫瘍を、月曜日、水曜日、及び金曜日に測定した。

30

40

【1036】

図6は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、SCIDマウス中のZ-138異種移植片の体積に対する、様々な濃度の化合物585の作用を示す。モデルは、重い毒性（ 200 mg/kg 1日量まで、副作用又は体重減少が最小限又は全く無い）なしに腫瘍成長阻害を表し、腫瘍退縮すら表した。

【1037】

実施例10. SCIDマウス中のHep3B異種移植片

化合物585の効果を、SCIDマウス中のHep3B肝細胞癌異種移植片モデルを使用して腫瘍成長に関して評価した。Hep3B（ATCC番号HTB-8064）肝細胞癌細胞をATCCから得た。これらの細胞を、10%ウシ胎児血清並びに1%ペニシリン

50

及びストレプトマイシンを補ったDMEM培地中で成長させた。細胞を、1：4の比で希釈して継代培養した。Hep 3 B細胞を遠心分離により収集し、血球計を使用して計数した。細胞を、mLあたり 5×10^7 細胞でPBSに再懸濁させた。細胞を氷上に配置し、次いで等体積のMatrigel（商標）（BD Biosciences CB-40234）と混合した。この混合物を氷上に保ち、マウスの左脇腹に、マウスあたり 5×10^6 細胞に等しい体積0.2 mLで注射した。32匹のSCIDマウスの左脇腹に、 5×10^6 のHep 3 B細胞を皮下接種した。腫瘍が平均体積 103.7 mm^3 （標準偏差 $\pm 30 \text{ mm}^3$ 、範囲 $17 - 183 \text{ mm}^3$ ）に達すると処置を開始した。各群の平均腫瘍体積が95から 104 mm^3 の範囲であるように、マウスを、8匹のマウスの4群に割り当てた。マウスを、ビヒクル、標準治療対照（ドキシソルビン）、又は化合物585で処置した。ドキシソルビン（IPで与えた）以外、全化合物を強制経口投与により与えた。化合物585（20又は 60 mg/kg ）を、毎日経口的に（PO）与えた。動物の体重及び状態を毎日記録し、腫瘍を、月曜日、水曜日、及び金曜日に測定した。

【1038】

図7は、時間の関数としての平均腫瘍体積のグラフであり、SCIDマウス中のHep 3 B異種移植片の体積に対する、様々な濃度の化合物585の作用を示す。モデルは、重い毒性（ 200 mg/kg 1日量まで副作用又は体重減少が最低限又は全く無い）なしに腫瘍成長阻害を表した。

【1039】

実施例 11. SCIDマウス中のMOLT-4異種移植片

本試験において、SCIDマウス中のMolt-4 T-ALL癌異種移植片モデルを使用して、腫瘍成長に対する化合物667及び728の影響を試験した。MOLT-4（CRL-1582）急性リンパ芽球性白血病細胞をATCCから得た。これらの細胞を、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン及びストレプトマイシンを補ったRPMI-1640培地中で成長させた。細胞を、1：4の比で継代培養する前に、浮遊細胞を新しいフラスコに移し、接着細胞をトリプシン処理することにより、継代培養した。Molt-4細胞を遠心分離により収集し、血球計を使用して計数した。細胞を、mLあたり 5×10^7 細胞でPBSに再懸濁させた。細胞を氷上に置き、等体積のMatrigel（BD Biosciences CB-40234）と混合した。この混合物を氷上に保ち、マウスの左脇腹に、マウスあたり 5×10^6 細胞に等しい体積0.2 mLで注射した。24匹のCB-17 SCIDマウスの左脇腹に、Molt-4細胞を皮下接種した。腫瘍がおおよそ 100 mm^3 の平均体積に達すると、処置を開始した。マウスを、8匹のマウスの3群に割り当てた。マウスを、ビヒクル、化合物667、又は化合物728で処置した。化合物667及び728（ 100 mg/kg ）を、第1日に始めて1日2回（BID）経口的に（PO）与えた。動物の体重及び状態を毎日記録し、腫瘍を、月曜日、水曜日、及び金曜日に測定した。

【1040】

図8は、時間の関数としての腫瘍体積中央値（投与前の腫瘍体積のパーセンテージとして）のグラフであり、SCIDマウス中のMolt-4異種移植片の体積に対する化合物667及び化合物728の作用を示す。モデルは、腫瘍成長阻害を表した。

【1041】

参考文献

1. Arias-Romano, L. E. ; Chernoff, J. Biol. Cell , 2008, 100, 97-108.
2. a) Dart, A. E. ; Wells, C. M. European Journal of Cell Biology, 2013, 92, 129-138. b) Clairvoyant, F. ; Zhu, S. et al. J Biol Chem, 2002, 277, 550-8. c) Cammarano, M. S. et al. Mol Cell Biol., 2005, 21, 9532-42. d) Wells, C. M. et al , J Cell Sci. , 2010, 123, 1663-73. d) Siu, M. K.

et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107 (43), 18622-7.

3. a) Guo, C. et al. ; J. Med. Chem. , 2012, 55, 4728-4739 b) Deacon, S. W. et al. Chemistry & Biology, 2008, 15, 322-331 c) Wells, C. M. ; Jones, G. E. Biochem. J. , 2010, 425, 465-473.

【1042】

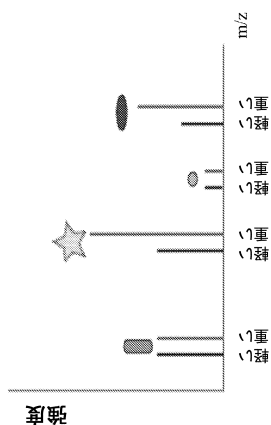
本明細書に引用された全特許、公開された出願、及び参照文献の教示は、引用により全体として組み込まれる。

【1043】

本発明は、その例の実施形態を参照して、詳細に示され記載されてきたが、形態及び詳細の種々の変更が、添付される特許請求の範囲により包含される本発明の範囲から逸脱せずになされ得ることが、当業者により理解されるだろう。

10

【図1】



【図2】

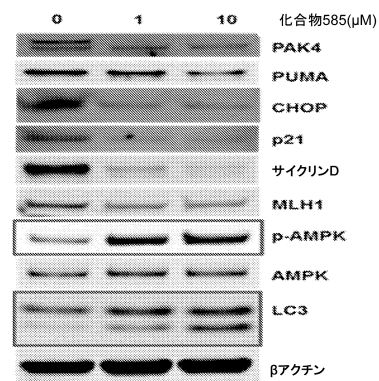
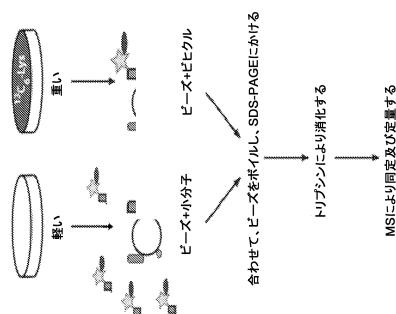


図1

図2



【図 3】

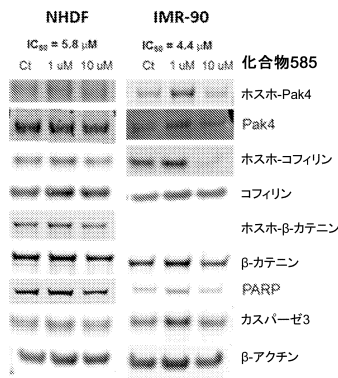


図 3

【図 4】

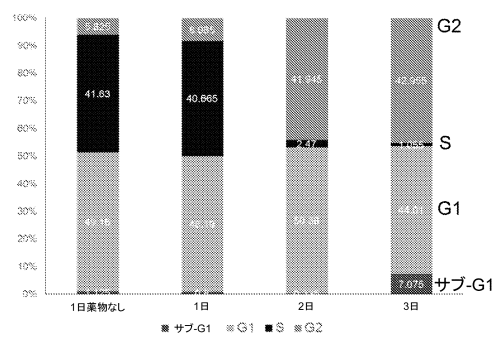


図 4

【図 5】

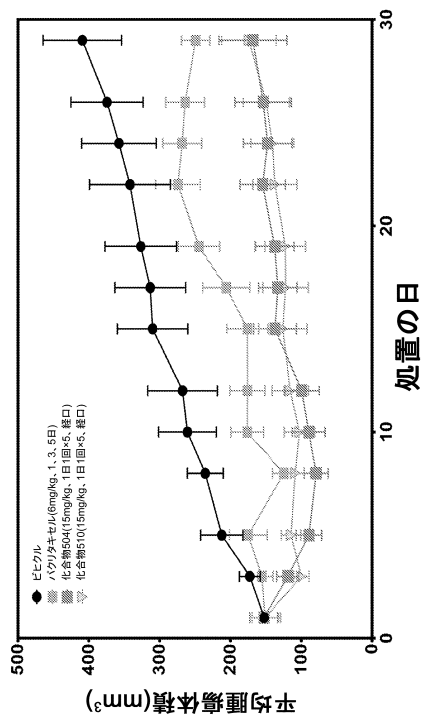


図 5

【図 6】

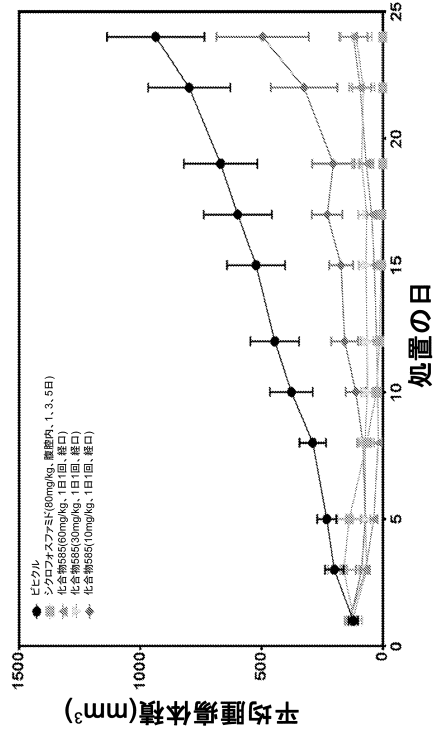
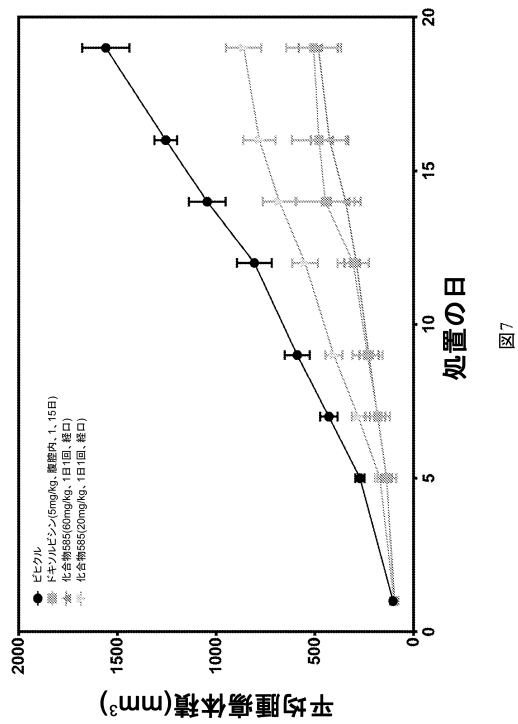
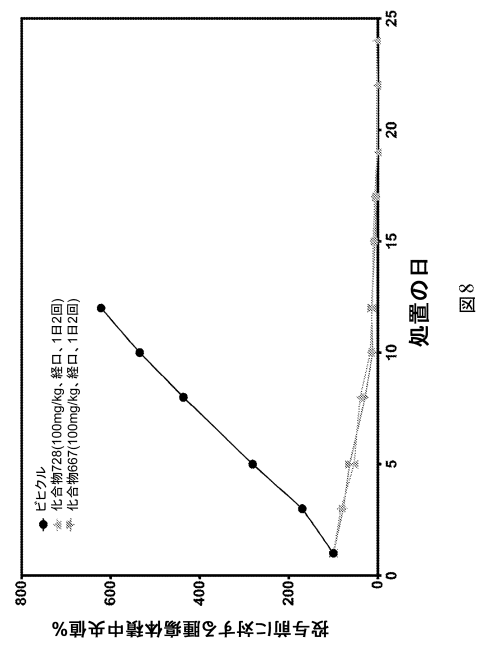


図 6

【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 491/08 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 491/08
 C 0 7 D 491/048
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
	A 6 1 P 1/02	
	A 6 1 P 25/18	

(31)優先権主張番号 61/975,171

(32)優先日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/879,070

(32)優先日 平成25年9月17日(2013.9.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 シャチャム, シャロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459 ニュートン, ハーゲン ロード 145

(72)発明者 セナペディス, ウィリアム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02054 ミリス, ティンバーライン ロード 34

(72)発明者 マッコリー, ジララ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02476 アーリントン, ブラントウッド ロード 49

(72)発明者 ランデスマン, ヨセフ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02445 ブルックリン, タッパン ストリート 260

(72)発明者 ゴラン, ガリ

イスラエル国 99770 メシラ シオン ハル イーラ ストリート 192

(72)発明者 カリド, オリ

イスラエル国 37025 パルデス ハンナ ドロール 30/2

(72)発明者 シェクター, シャロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01810 アンドーバー, アイビー レーン 18

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 特表2002-541197 (JP, A)

特表2013-514991 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/81

C07D 405/12

C07D 405/14

C07D 409/14

C07D 413/12

C07D 413/14

C07D 417/12

C07D 491/048

C07D 491/08

C07D 491/107

CAplus/REGISTRY (STN)