

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7624690号

(P7624690)

(45)発行日 令和7年1月31日(2025.1.31)

(24)登録日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 207/14 (2006.01)

C 0 7 D 207/14

C S P

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 16 (全976頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-546618(P2018-546618)

(86)(22)出願日 平成29年3月1日(2017.3.1)

(65)公表番号 特表2019-512482(P2019-512482
A)

(43)公表日 令和1年5月16日(2019.5.16)

(86)国際出願番号 PCT/CA2017/050269

(87)国際公開番号 WO2017/147700

(87)国際公開日 平成29年9月8日(2017.9.8)

審査請求日 令和2年2月28日(2020.2.28)

審判番号 不服2022-2885(P2022-2885/J1)

審判請求日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(31)優先権主張番号 62/301,673

(32)優先日 平成28年3月1日(2016.3.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518310020

プロペロン セラピューティクス インコ
ーポレイテッドカナダ国, オンタリオ州 エム5ジュー 0
エー3, トロント, スイート 510,
661 ユニバーシティ アベニュー

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 アル - アワ, リマ

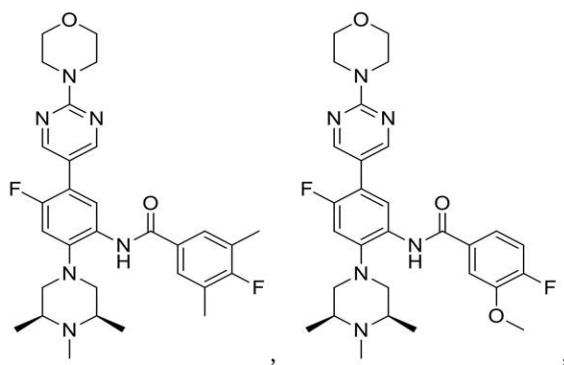
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 WDR5タンパク質 - タンパク質結合の阻害剤

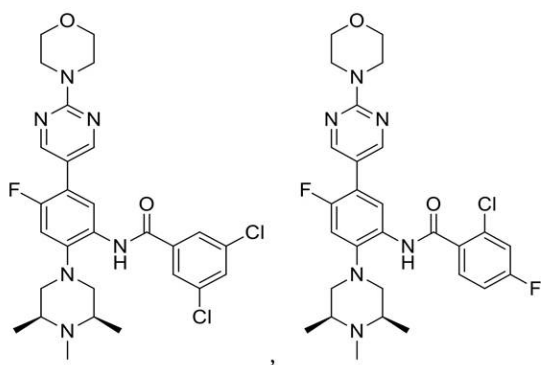
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

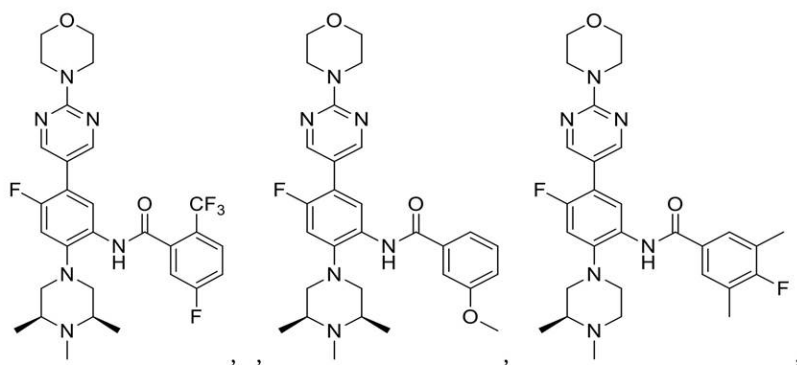
【化 1】



10



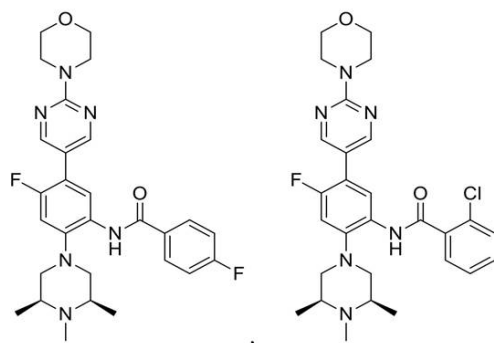
20



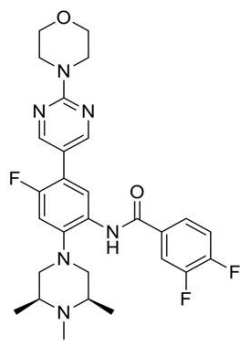
30

40

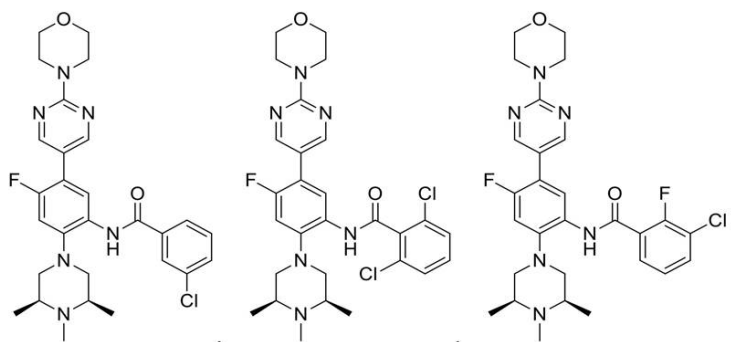
50



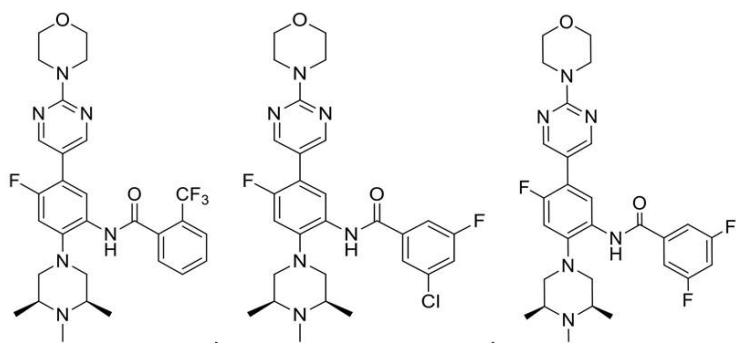
10



20

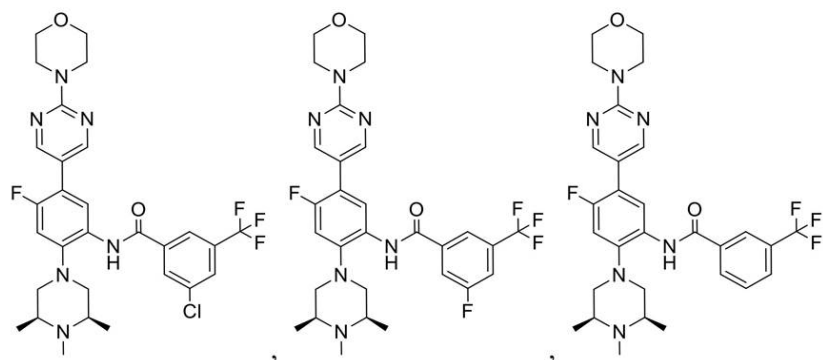


30

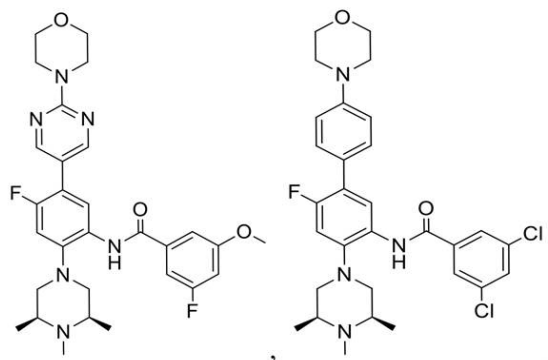


40

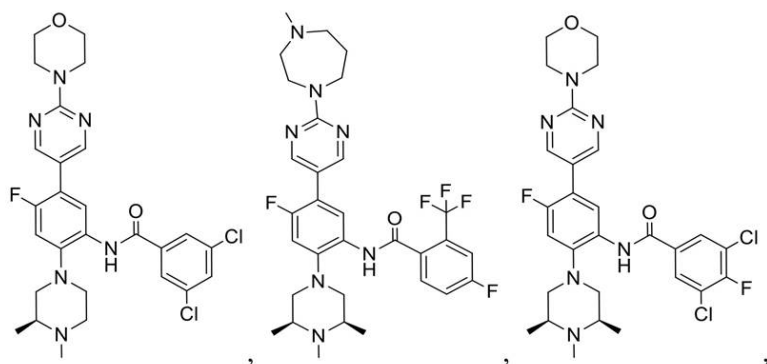
50



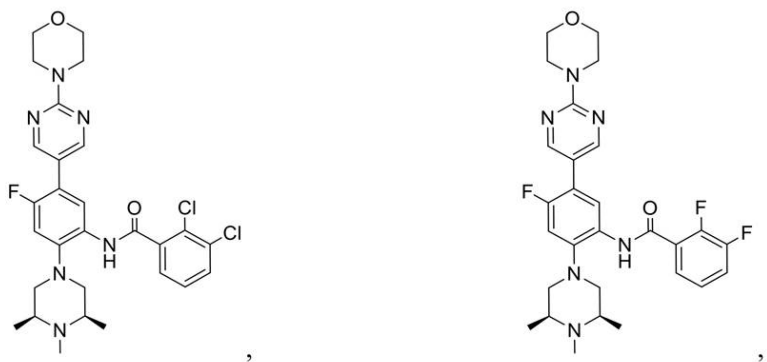
10



20

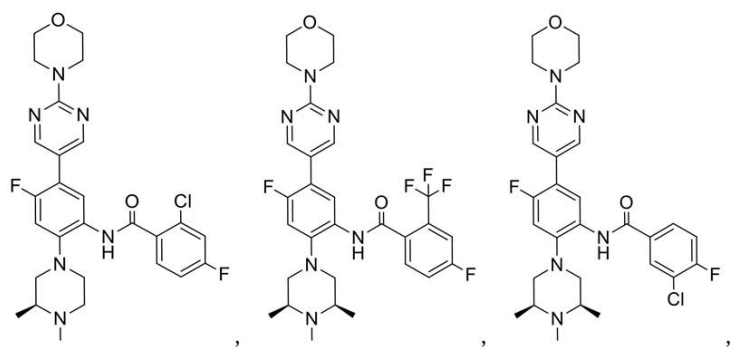


30

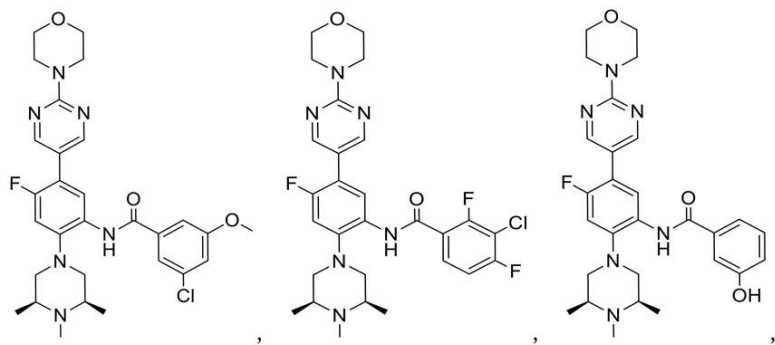


40

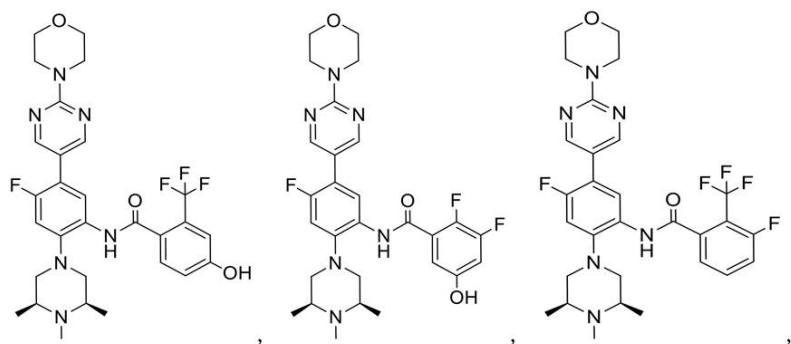
50



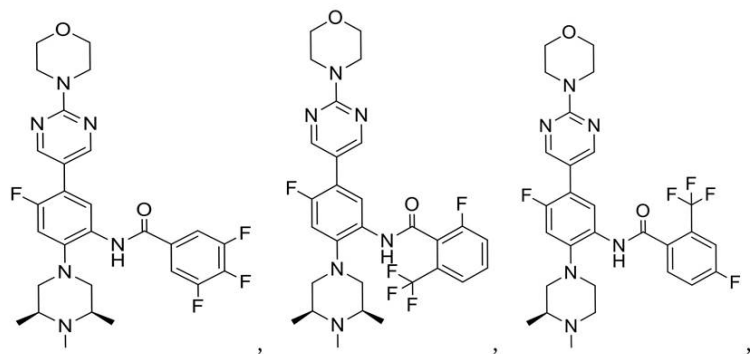
10



20

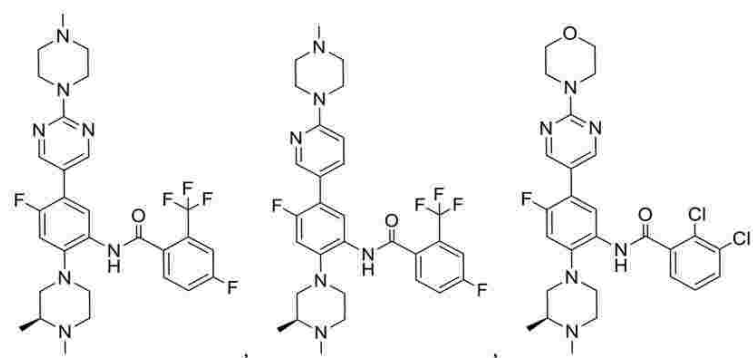


30

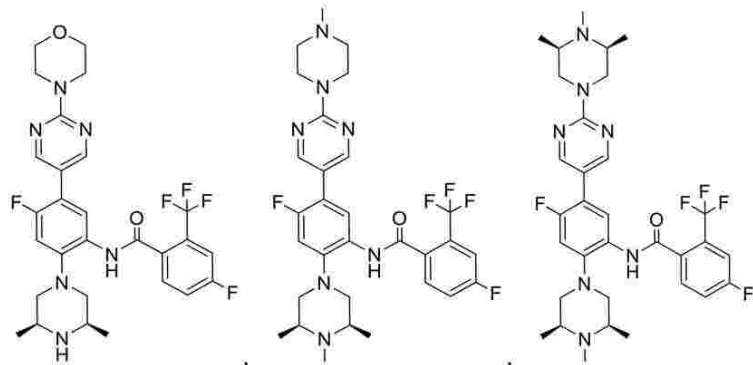


40

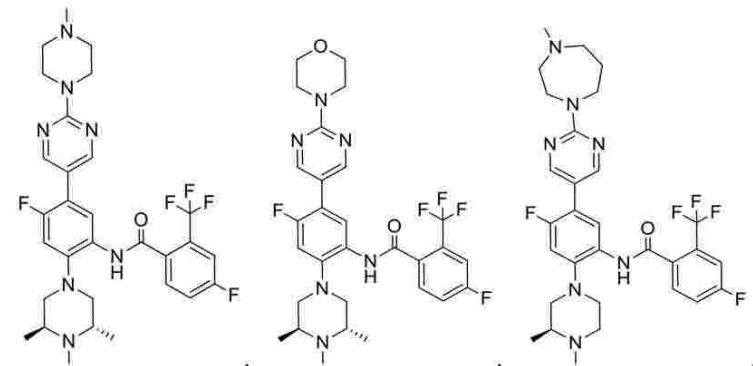
50



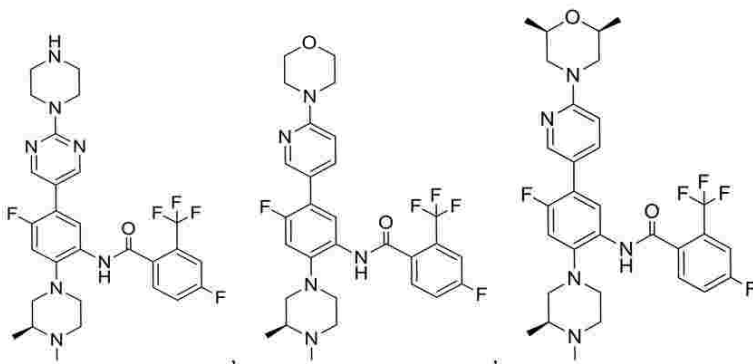
10



20

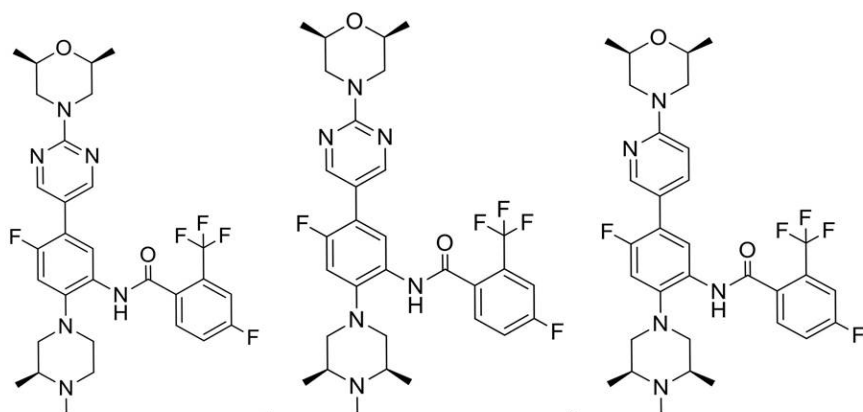


30

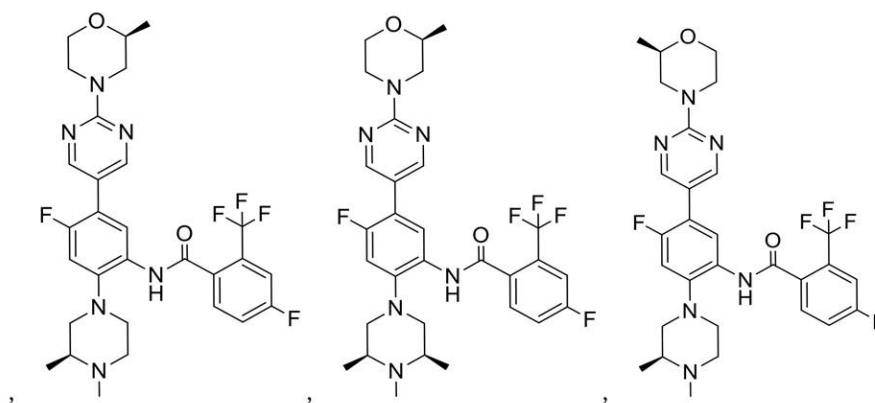


40

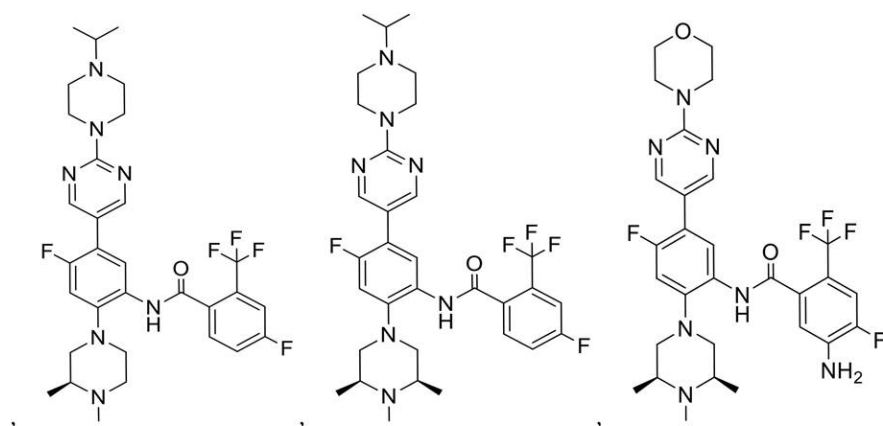
50



10



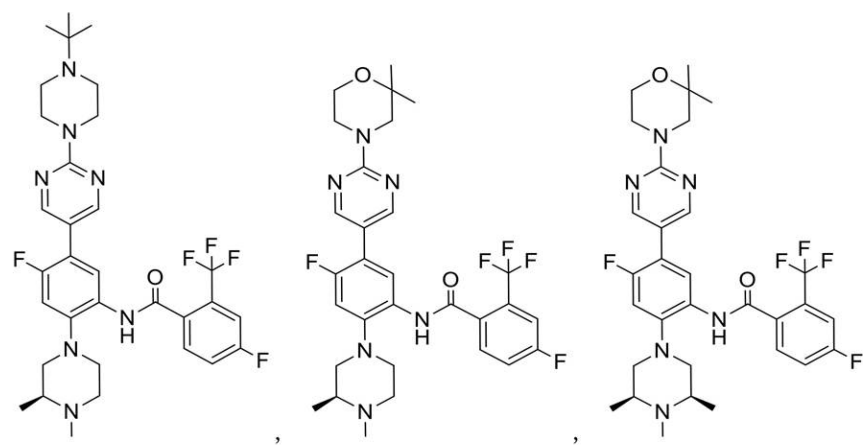
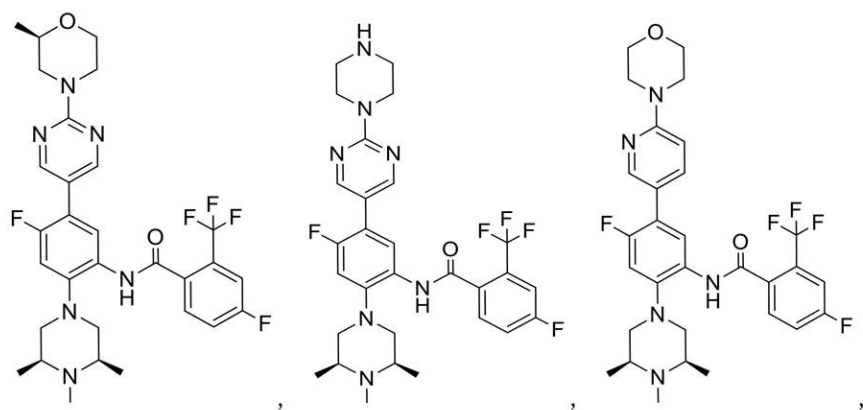
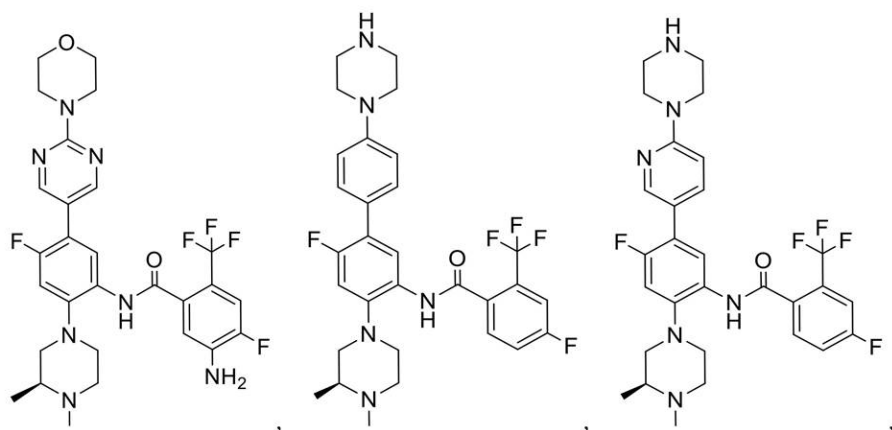
20



30

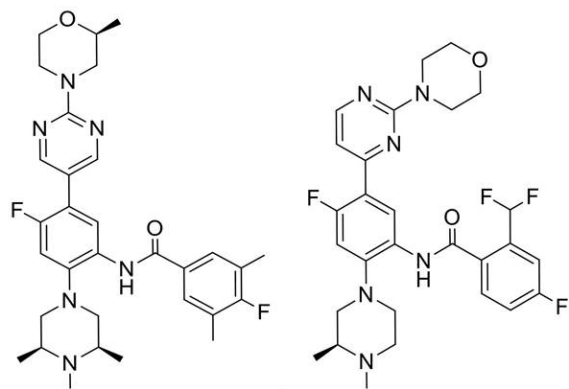
40

50

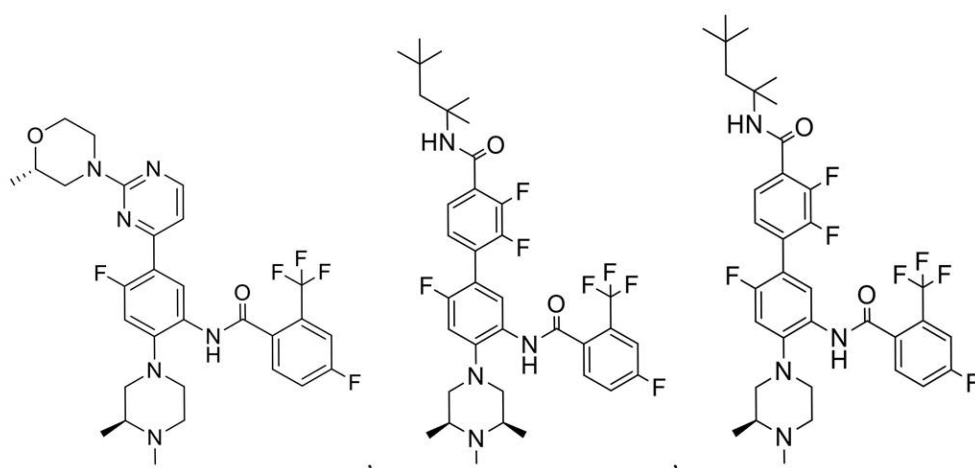


40

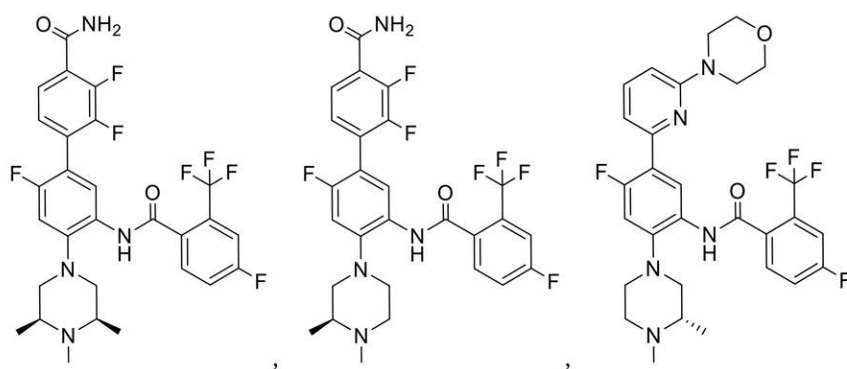
50



10



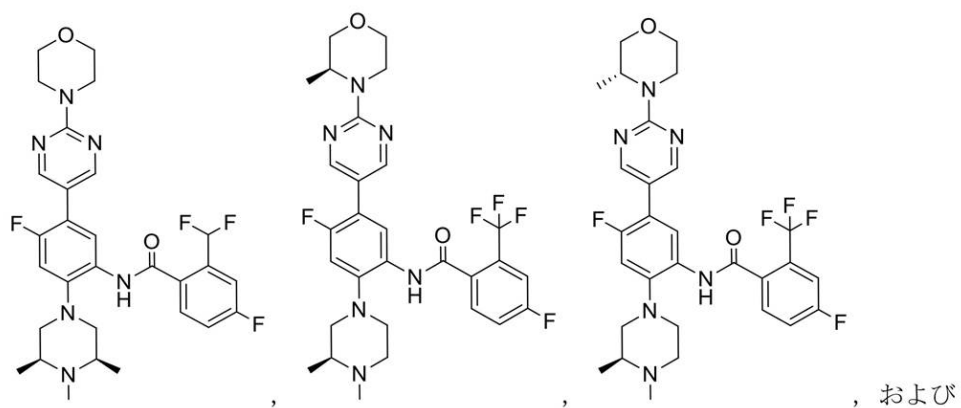
20



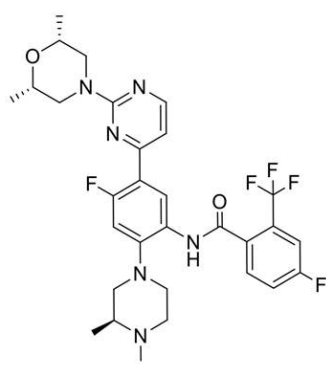
30

40

50



10



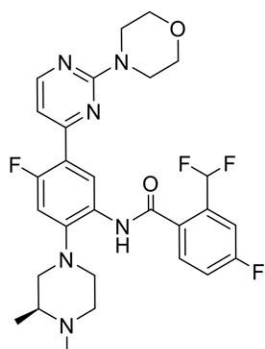
20

からなる群より選択される化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

前記化合物が、

【化 2】



30

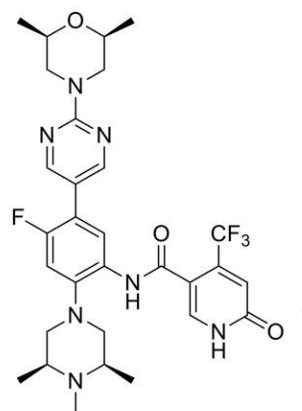
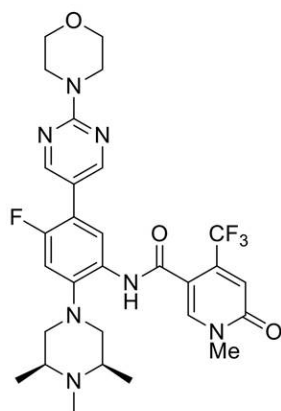
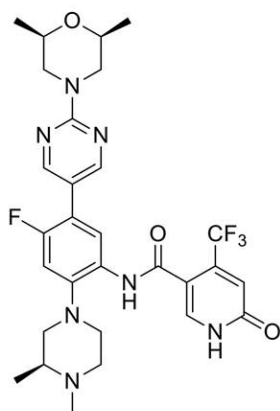
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

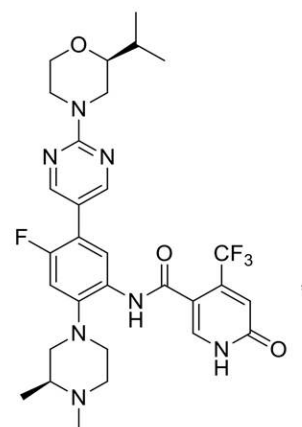
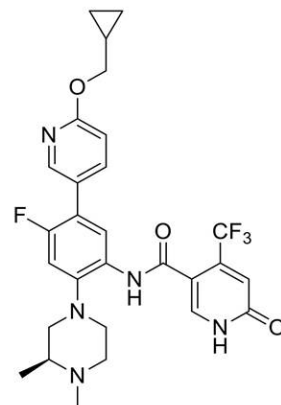
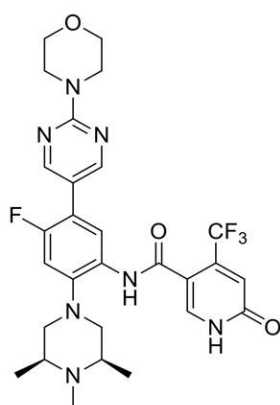
40

50

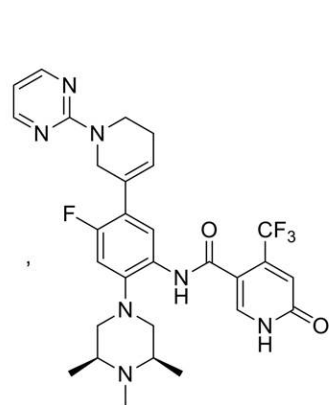
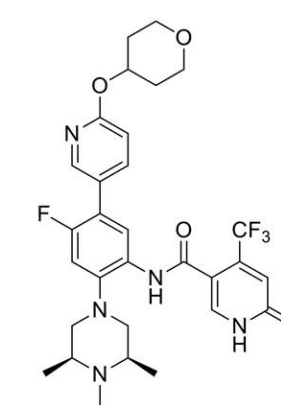
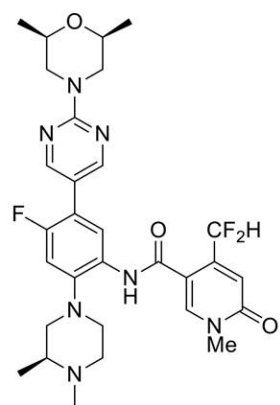
【化 3】



10



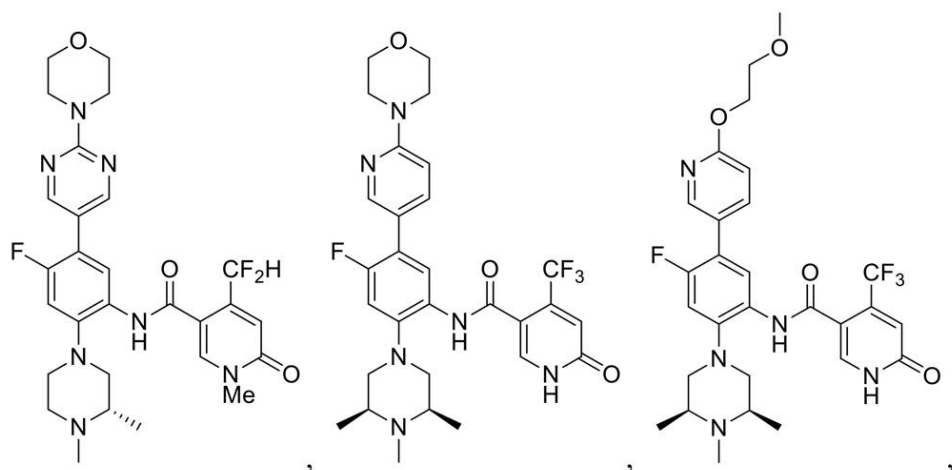
20



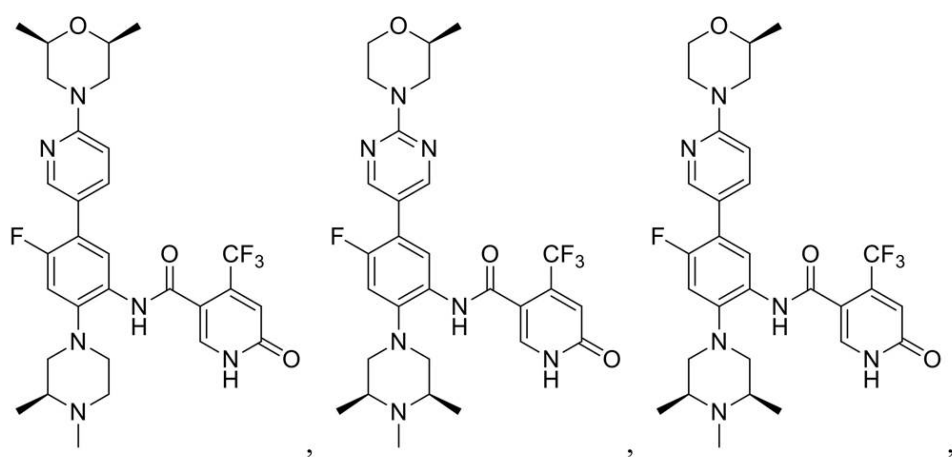
30

40

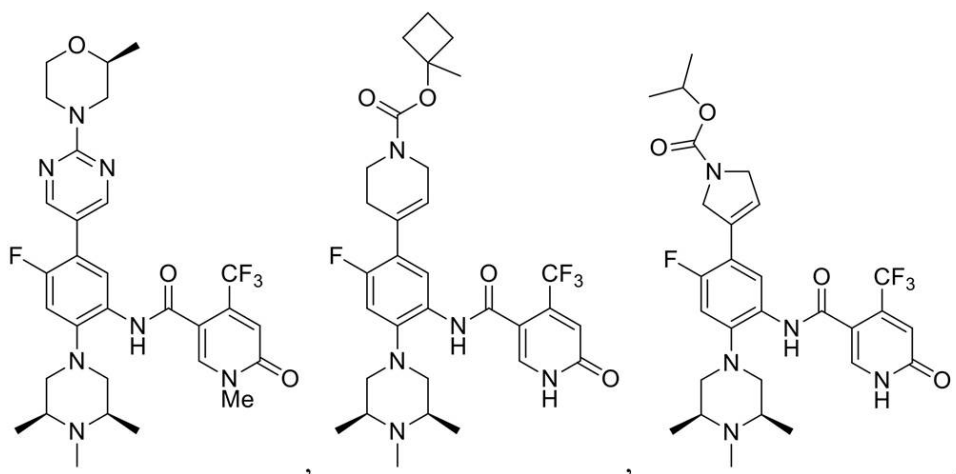
50



10



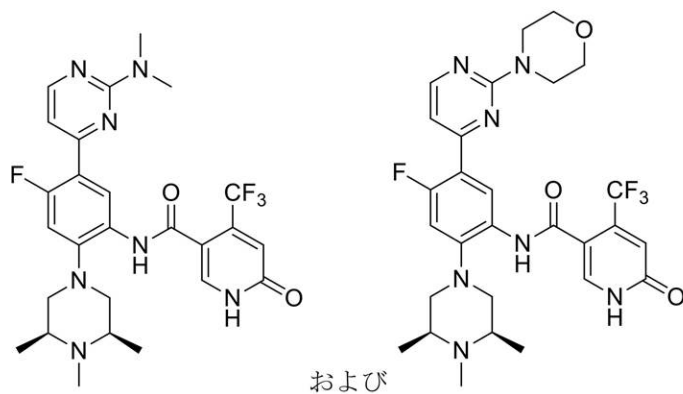
20



30

40

50

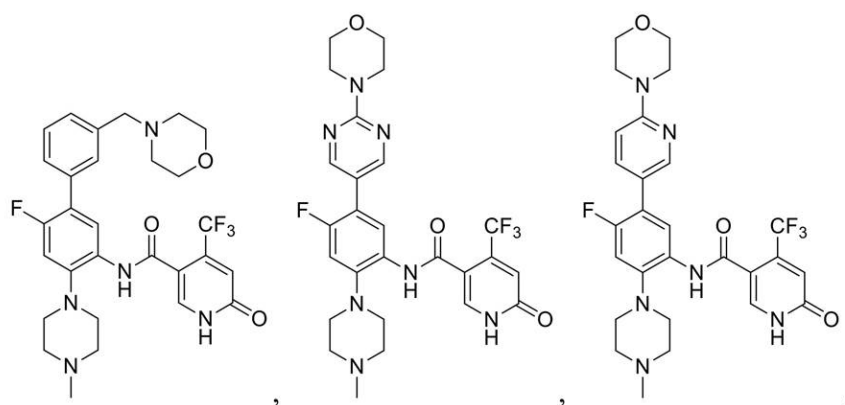


10

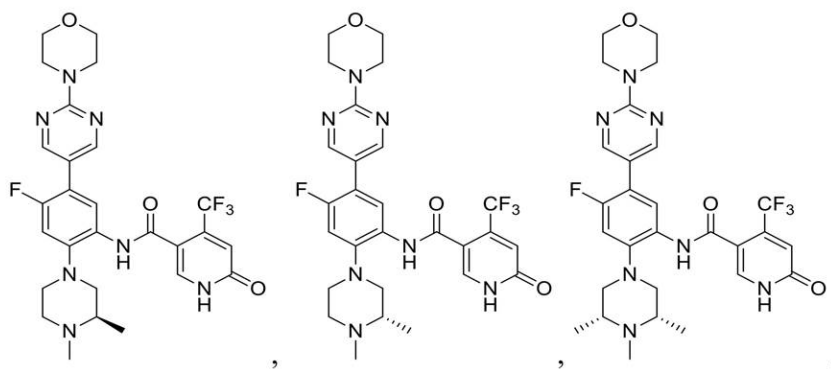
からなる群より選択される化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

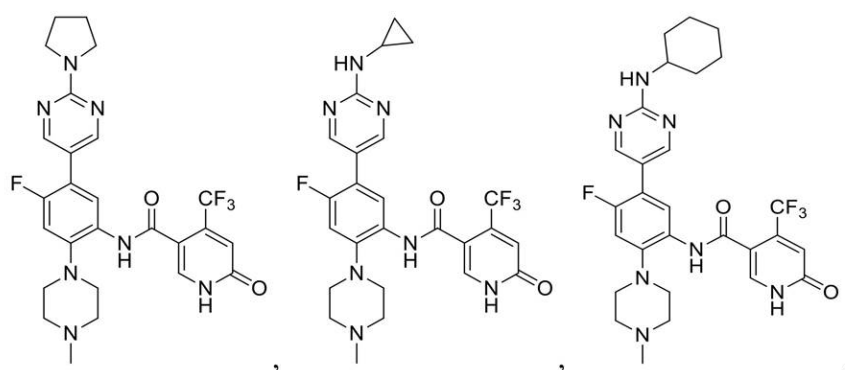
【化 4】



20

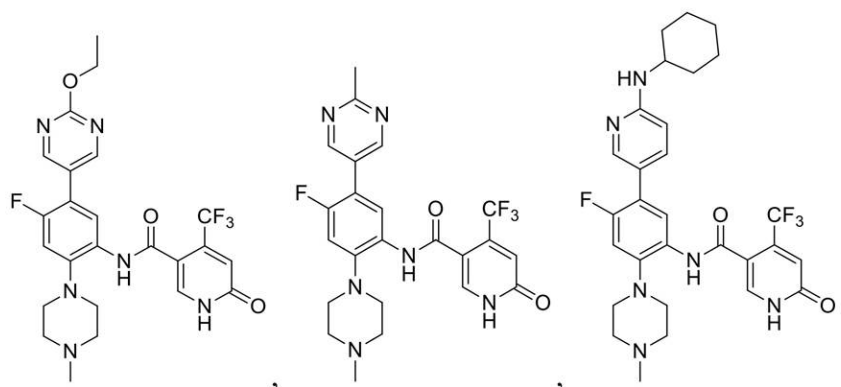


30

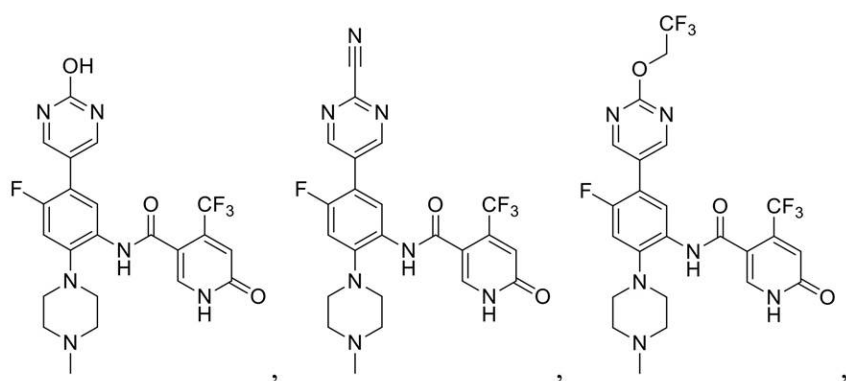


40

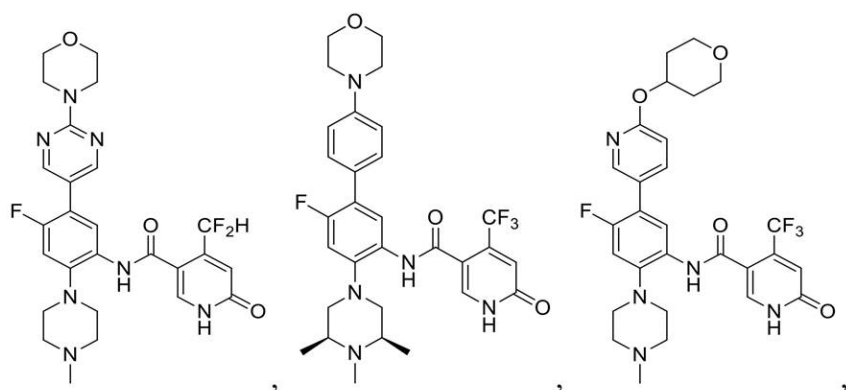
50



10



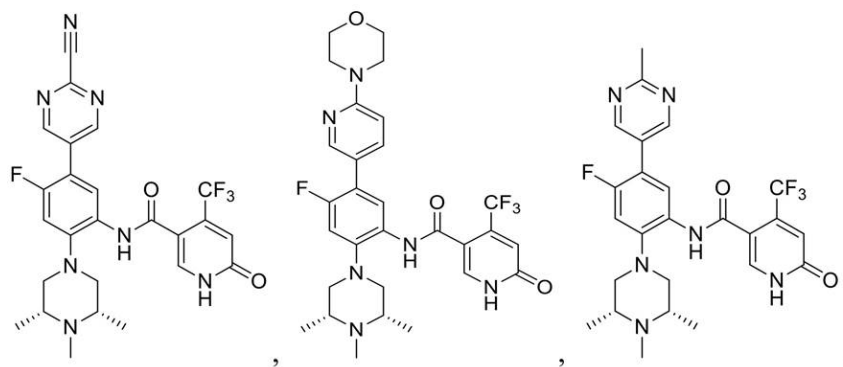
20



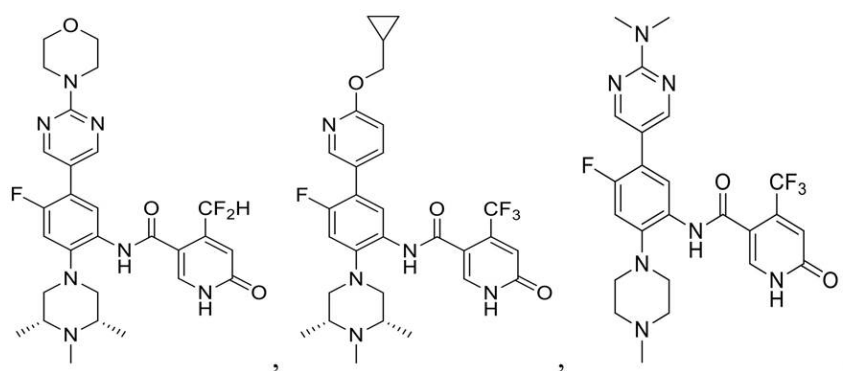
30

40

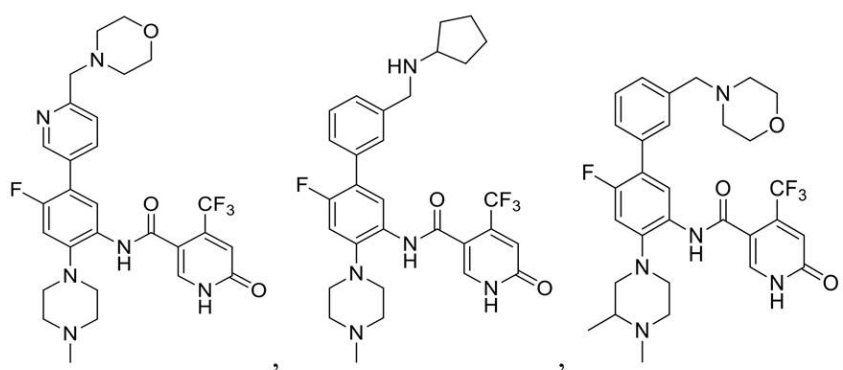
50



10



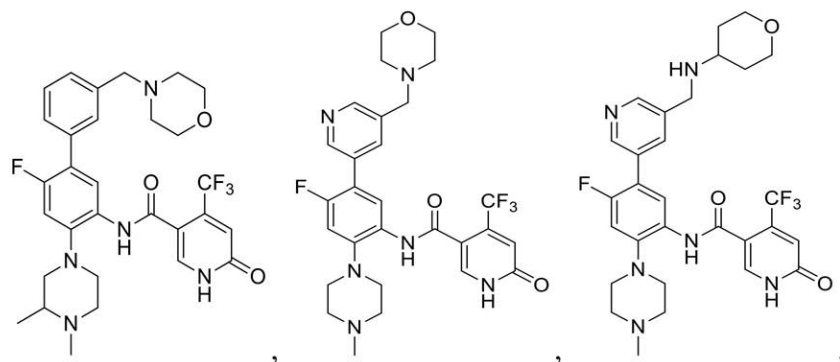
20



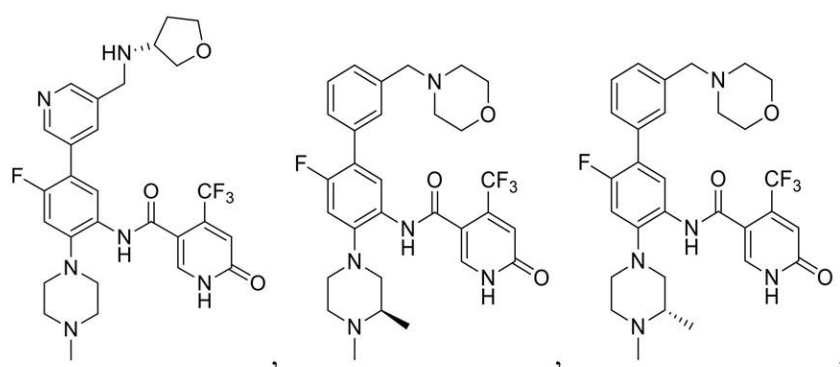
30

40

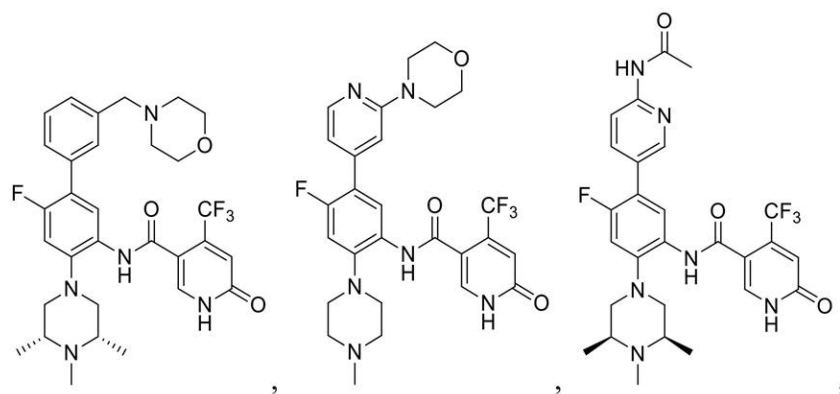
50



10



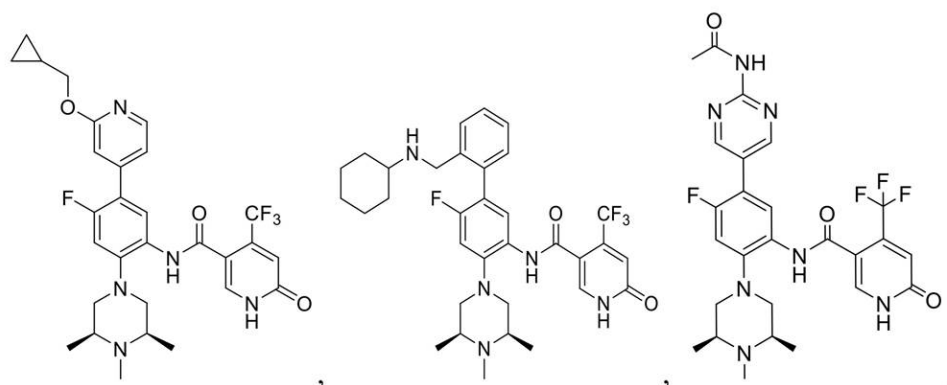
20



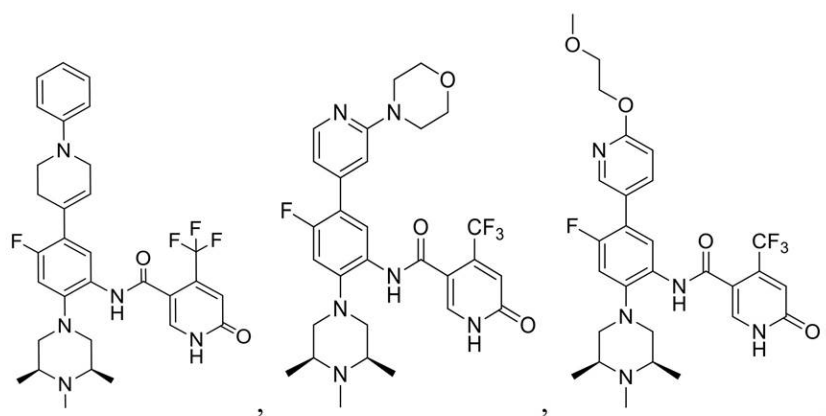
30

40

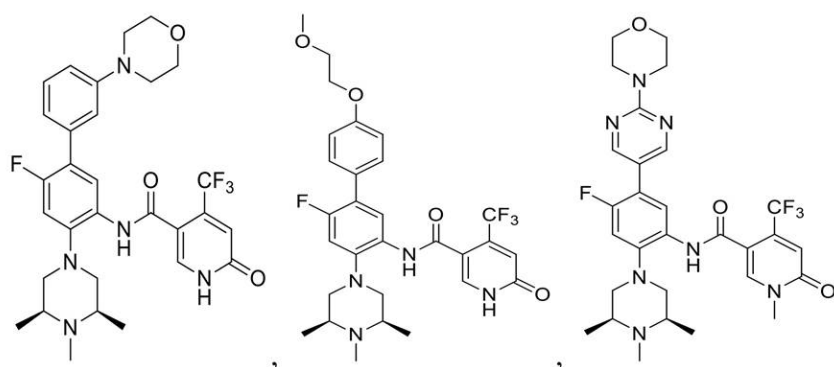
50



10



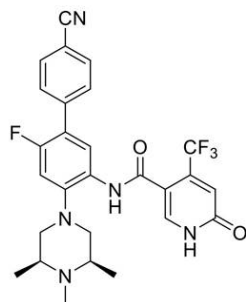
20



30

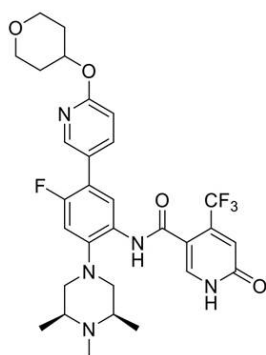
40

50

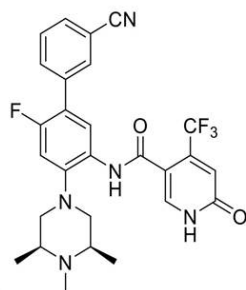


,

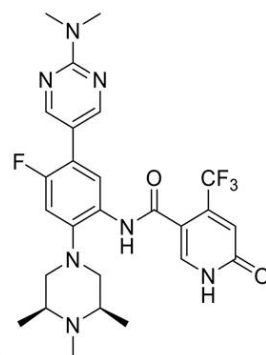
10



,

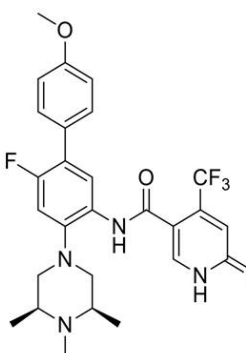


,

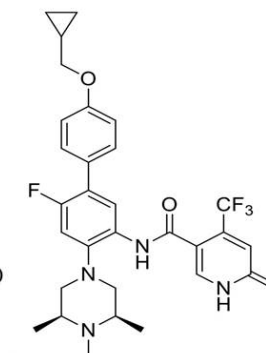


,

20

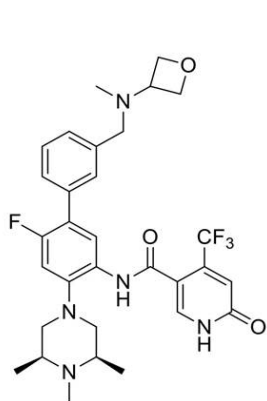


,

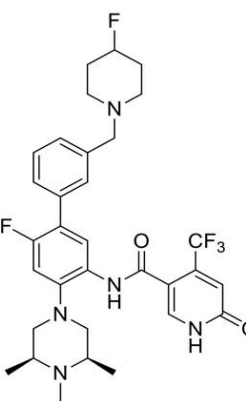


,

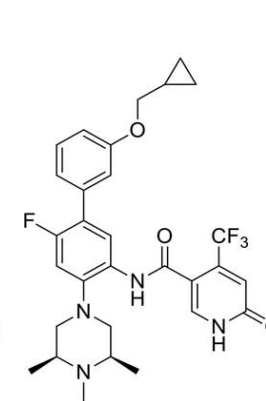
30



,



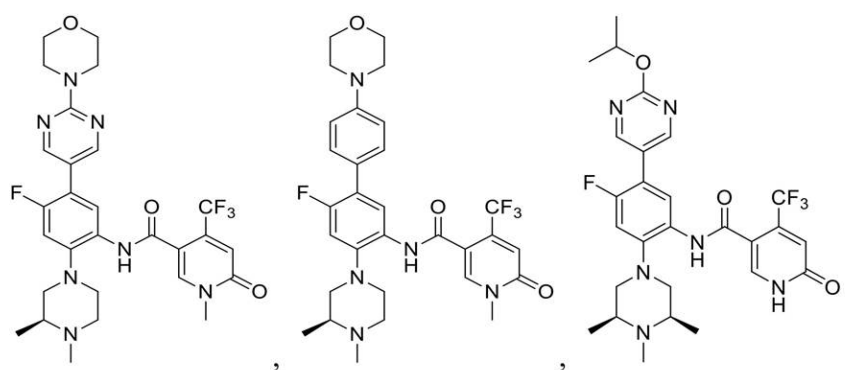
,



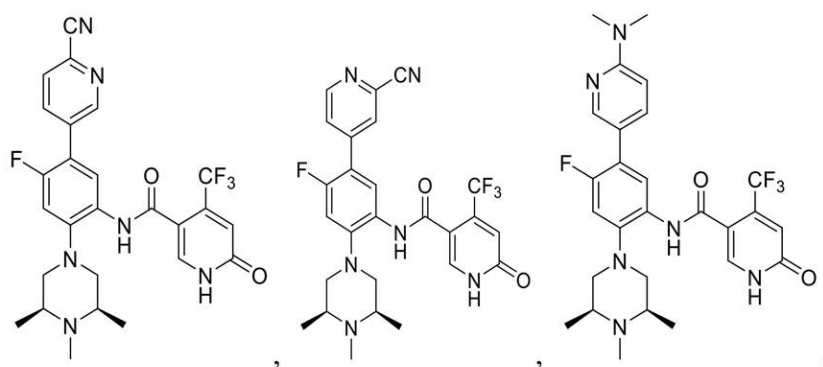
,

40

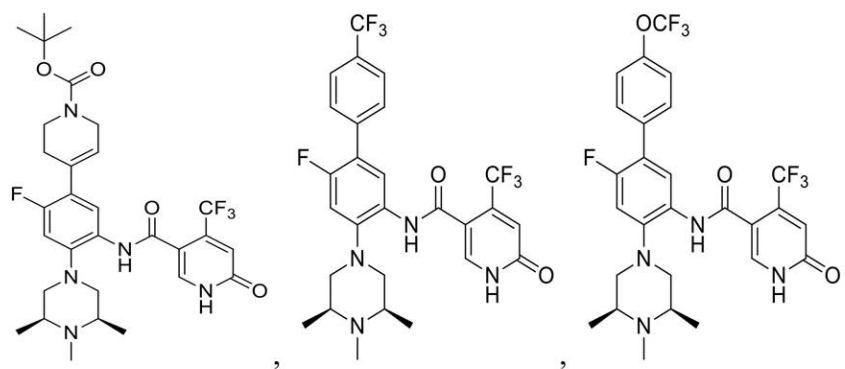
50



10



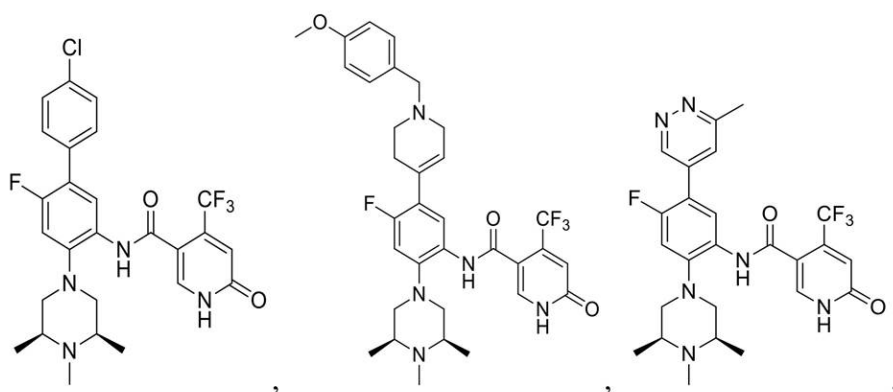
20



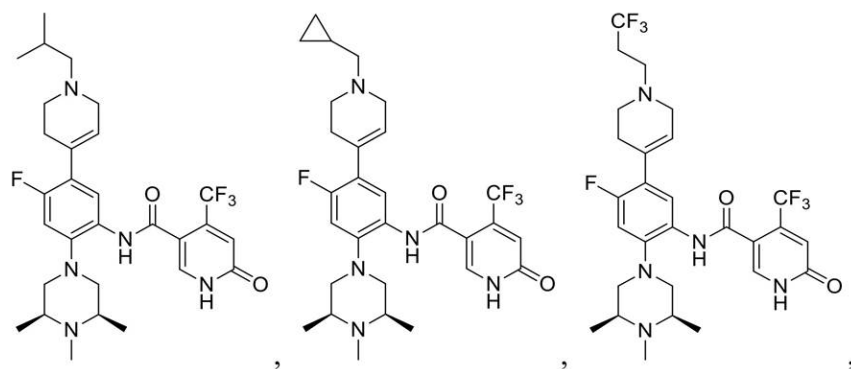
30

40

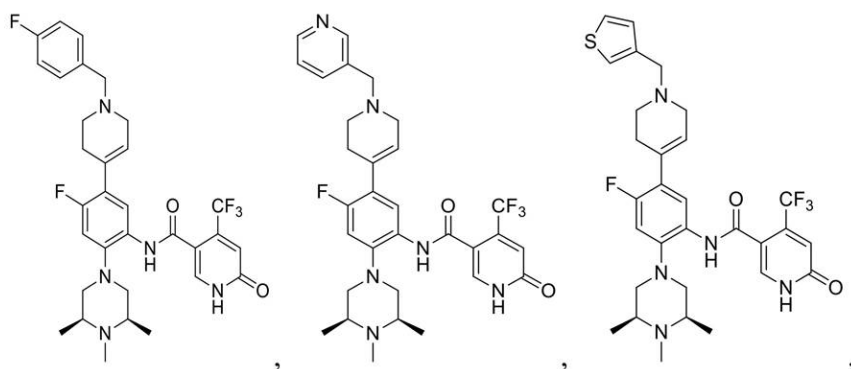
50



10



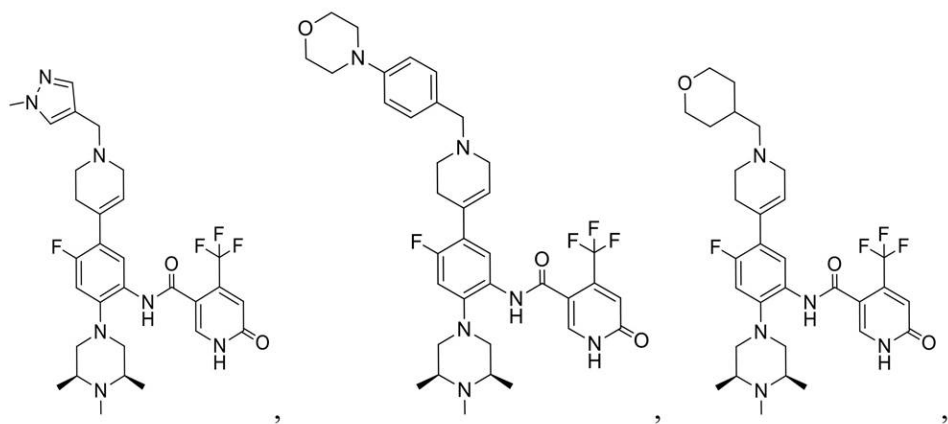
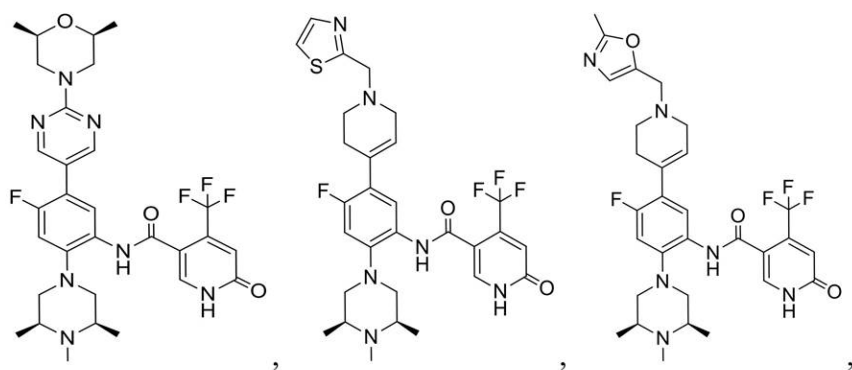
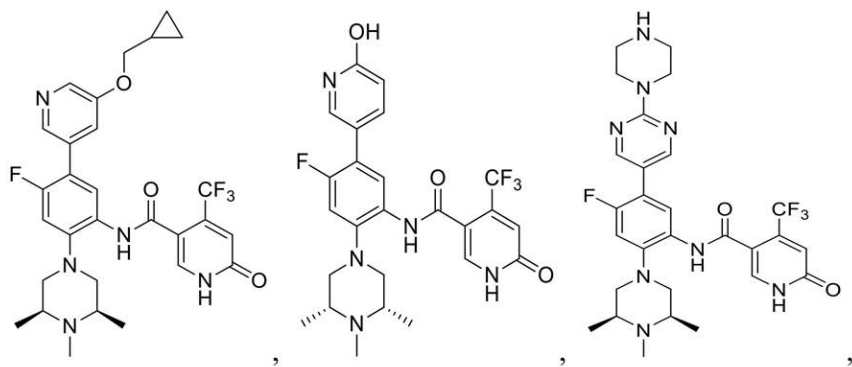
20



30

40

50



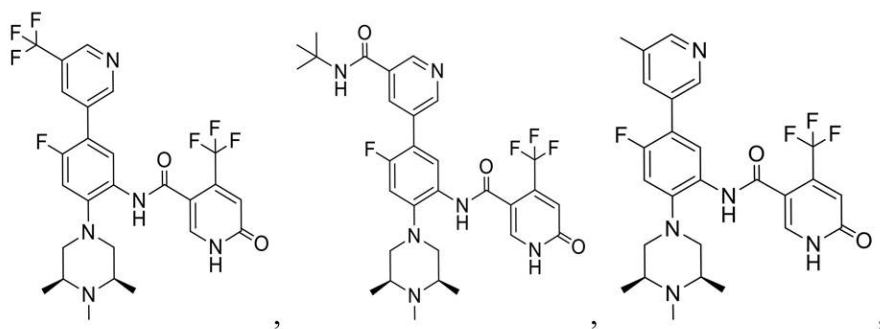
10

20

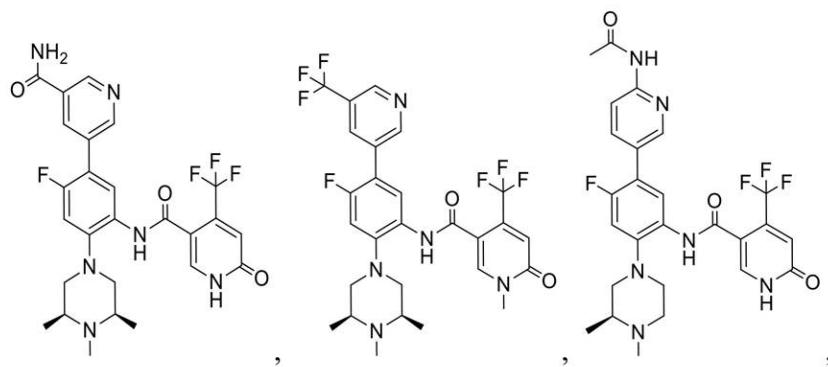
30

40

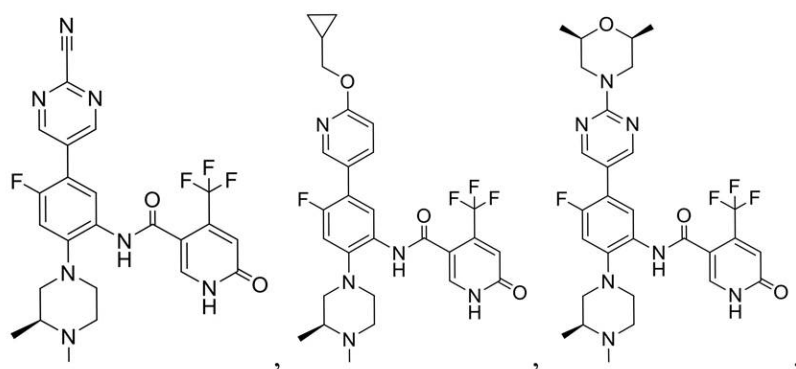
50



10



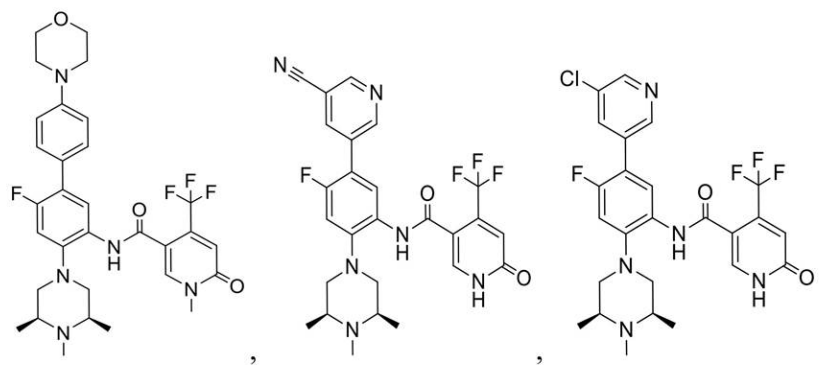
20



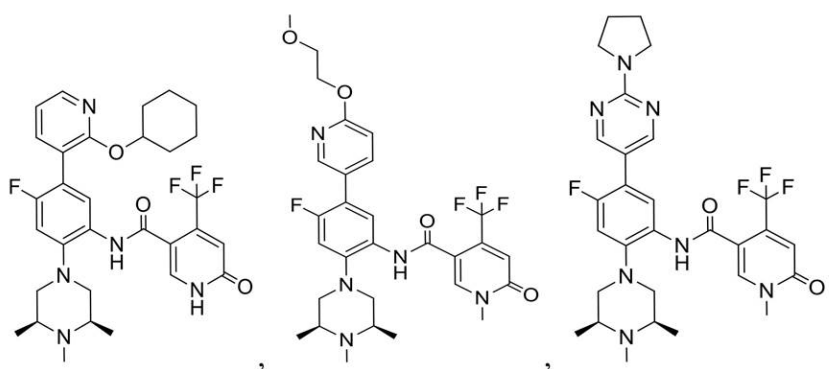
30

40

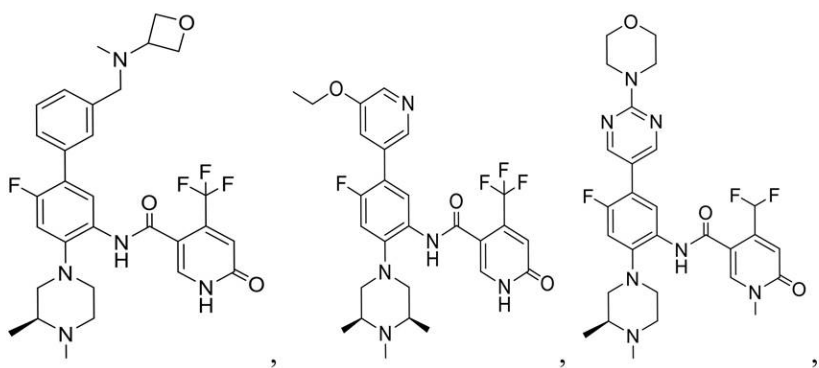
50



10



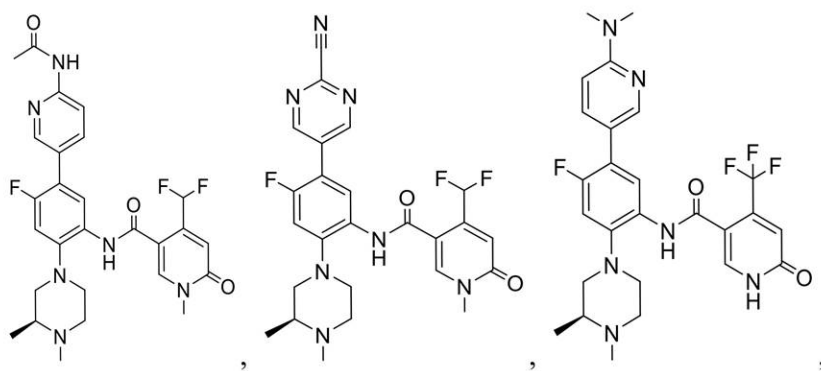
20



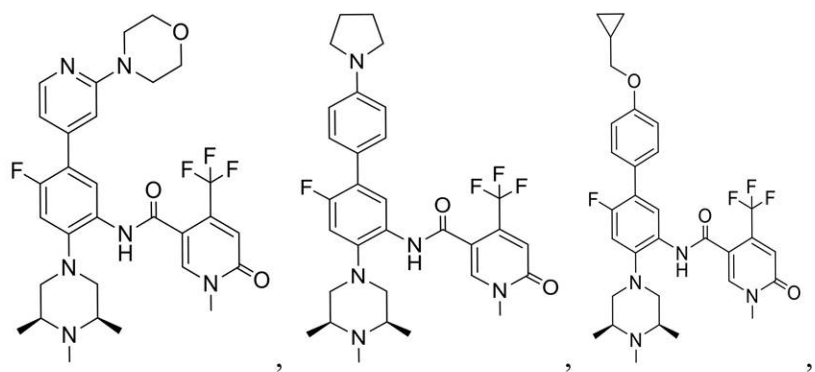
30

40

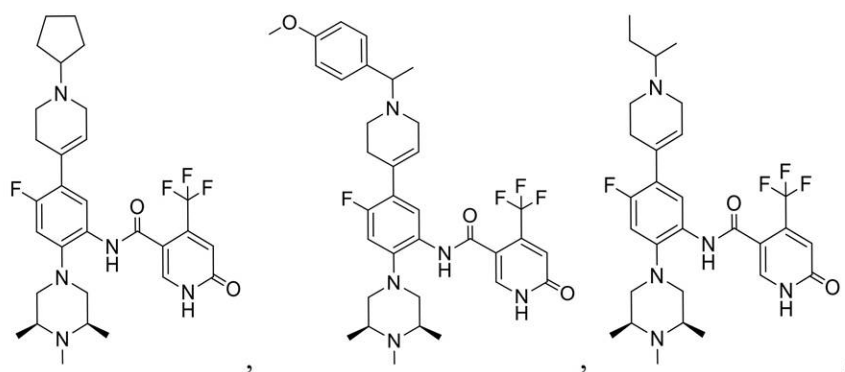
50



10



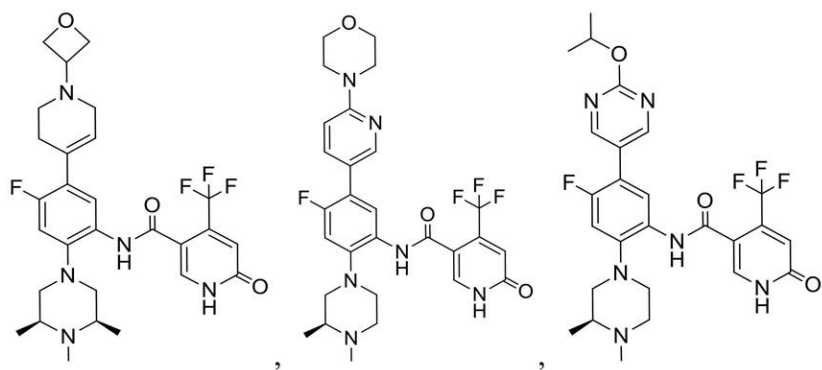
20



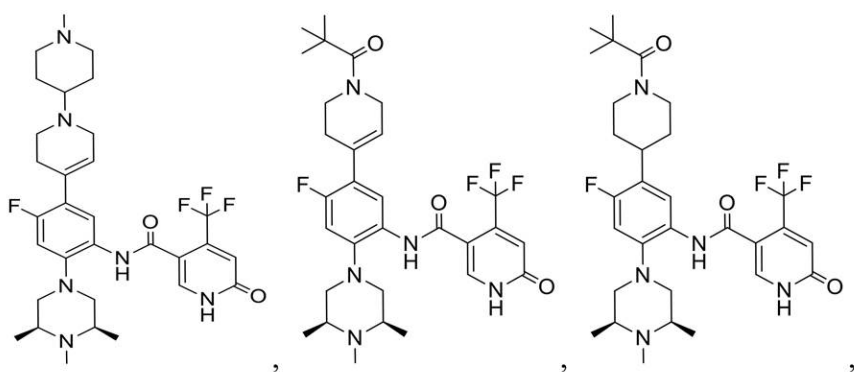
30

40

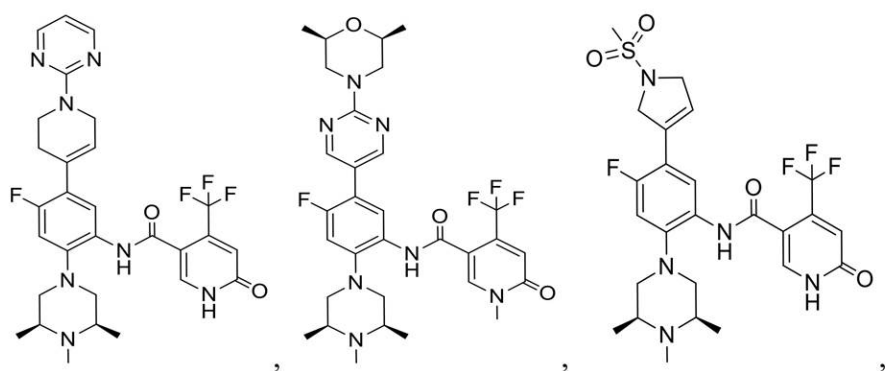
50



10



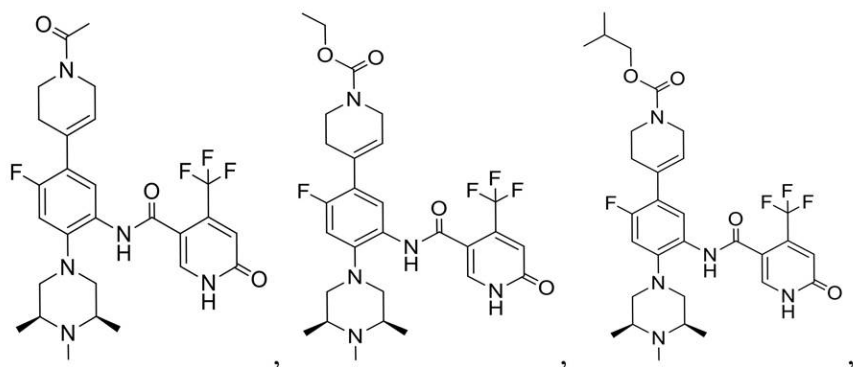
20



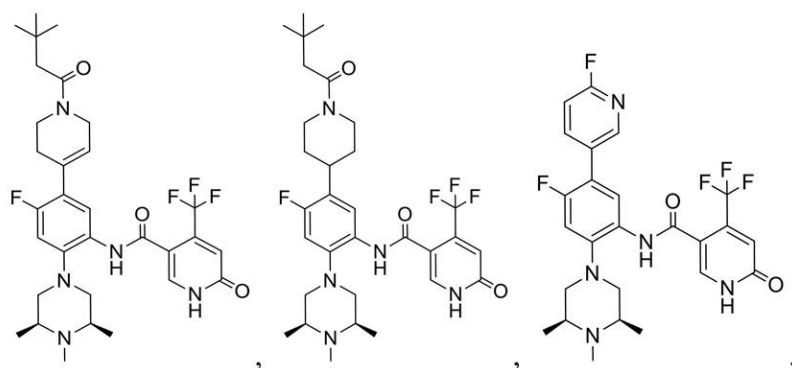
30

40

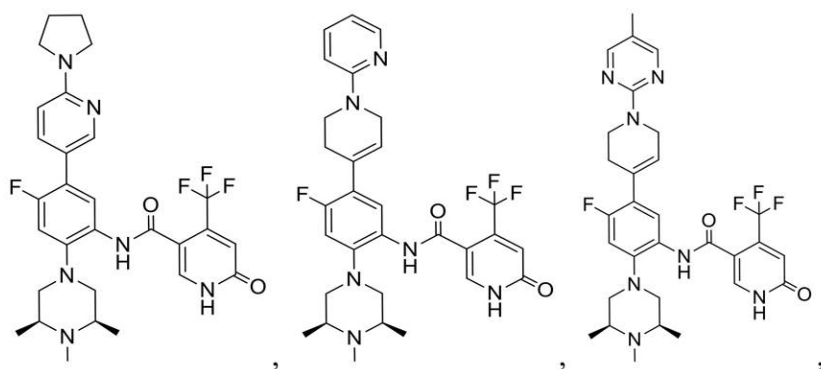
50



10



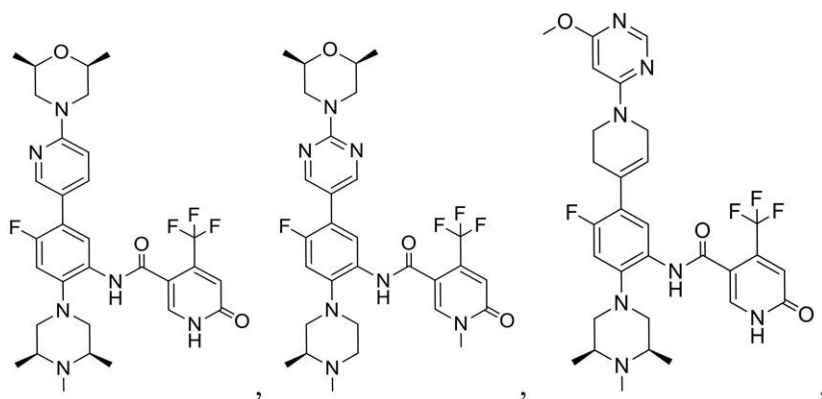
20



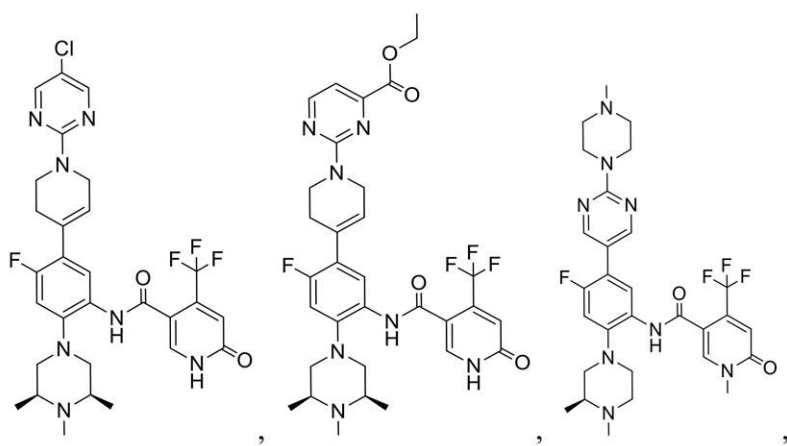
30

40

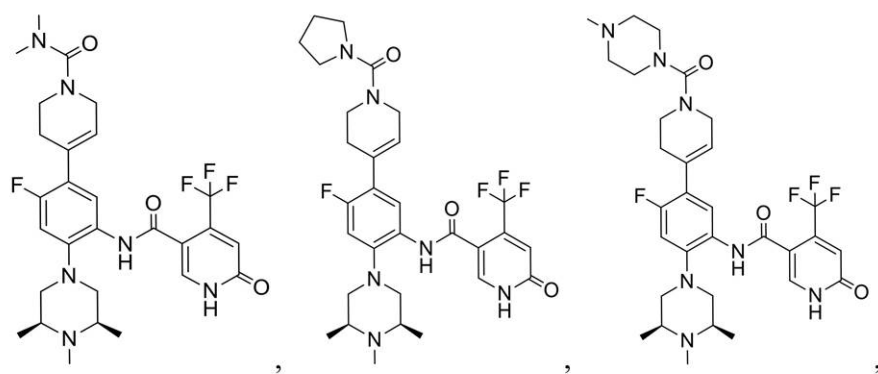
50



10



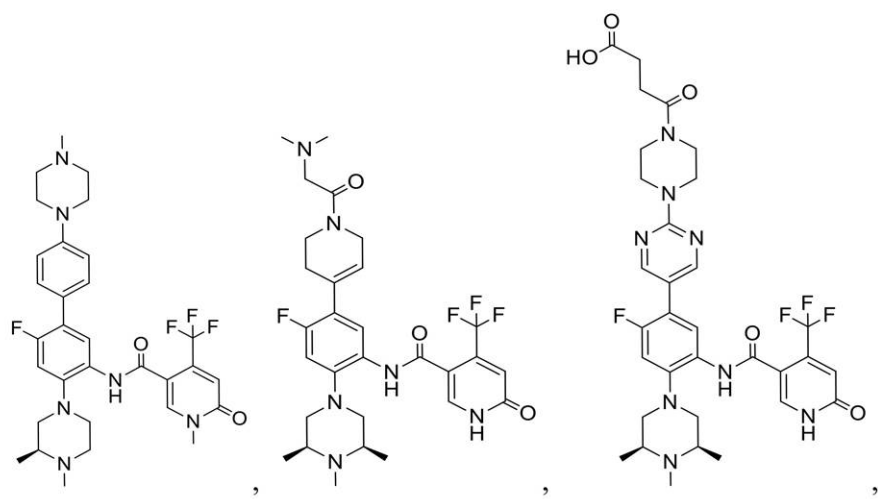
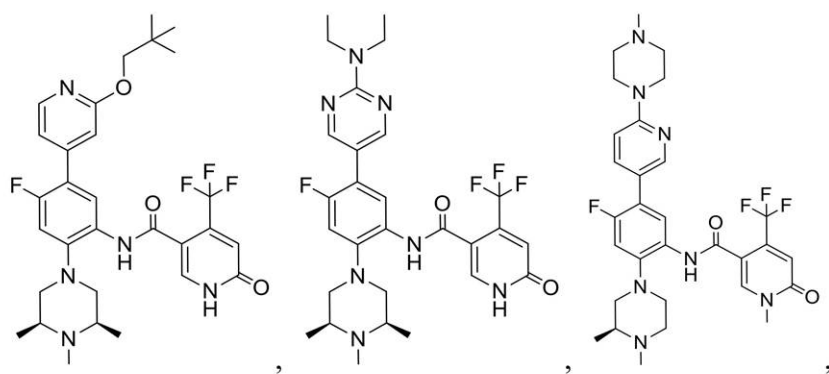
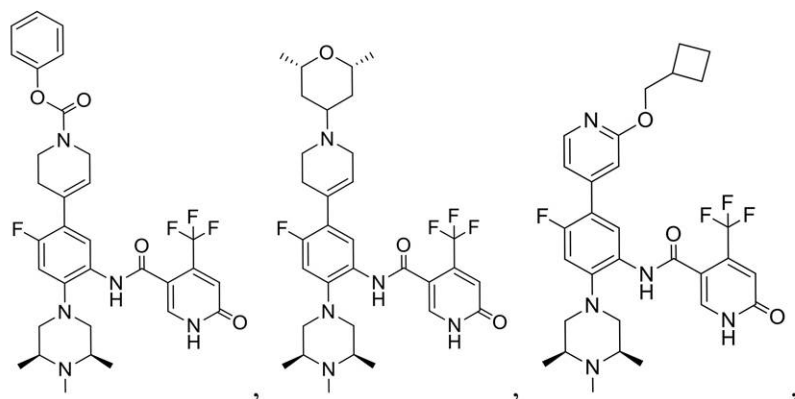
20



30

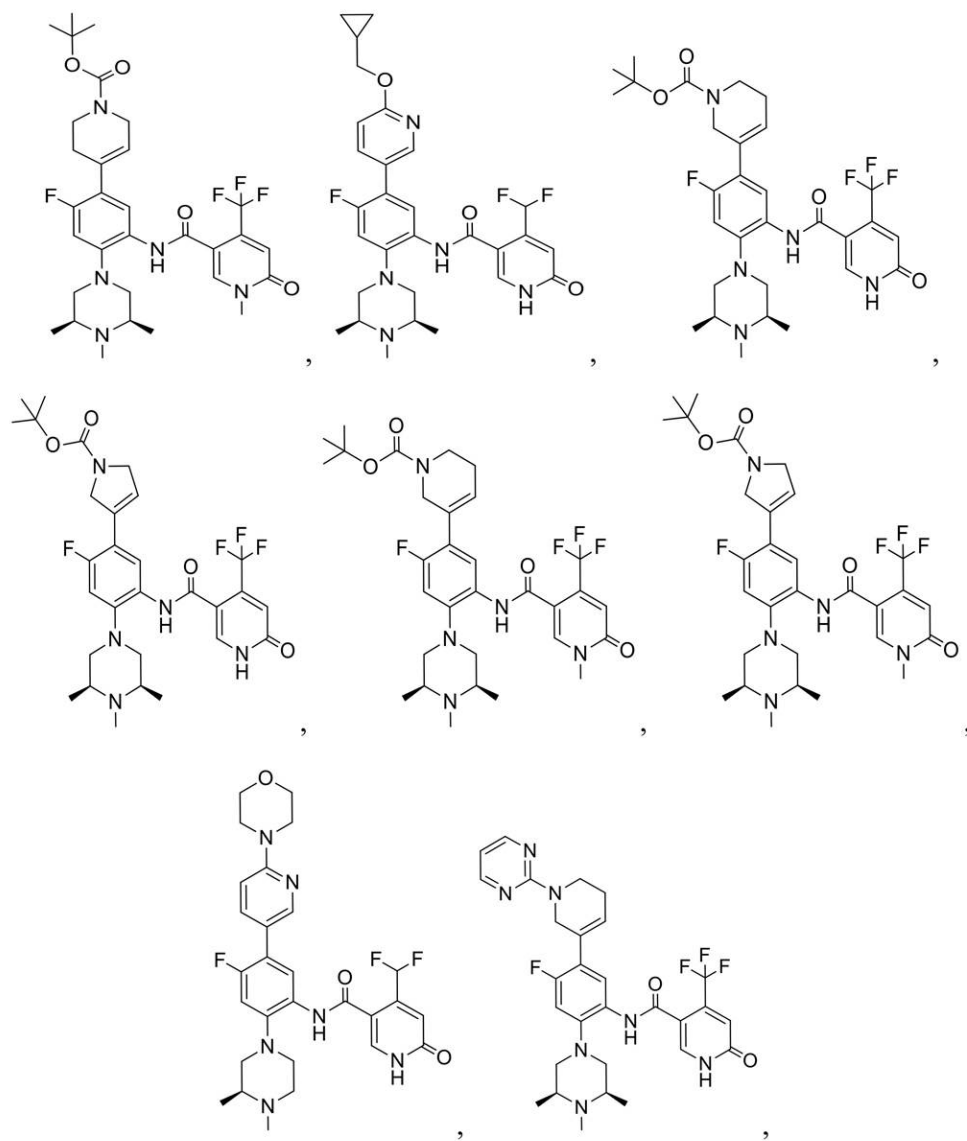
40

50



40

50



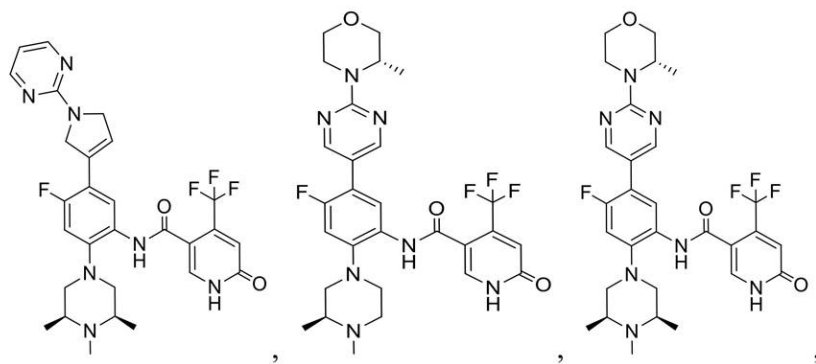
10

20

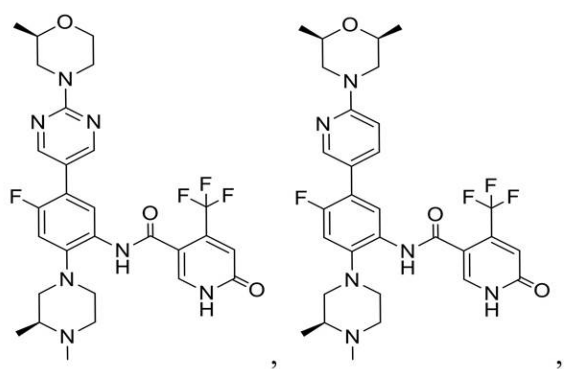
30

40

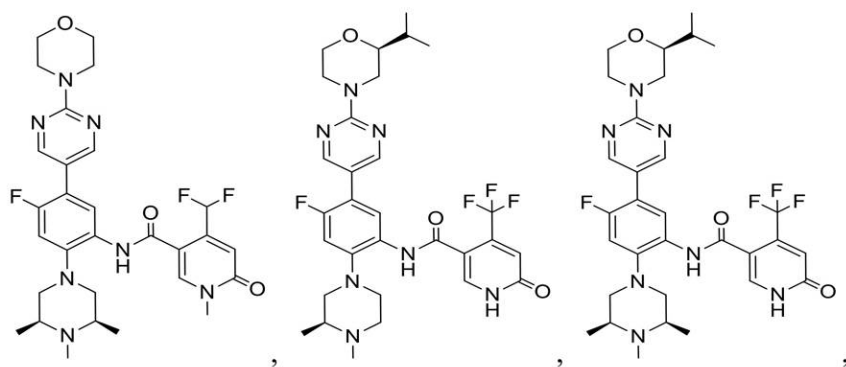
50



10



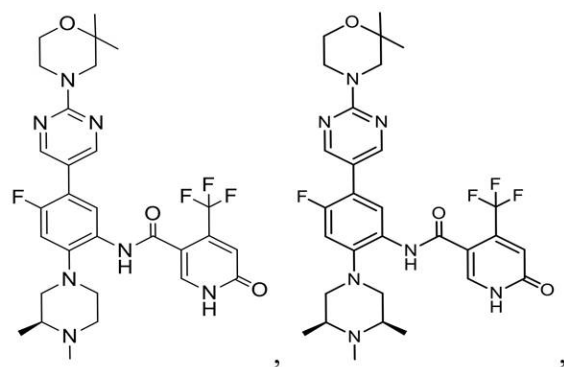
20



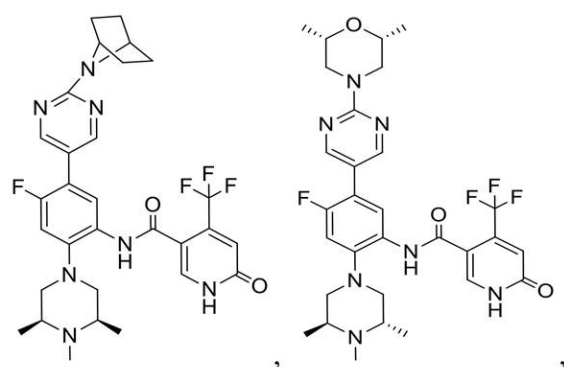
30

40

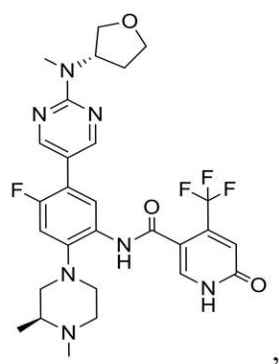
50



10



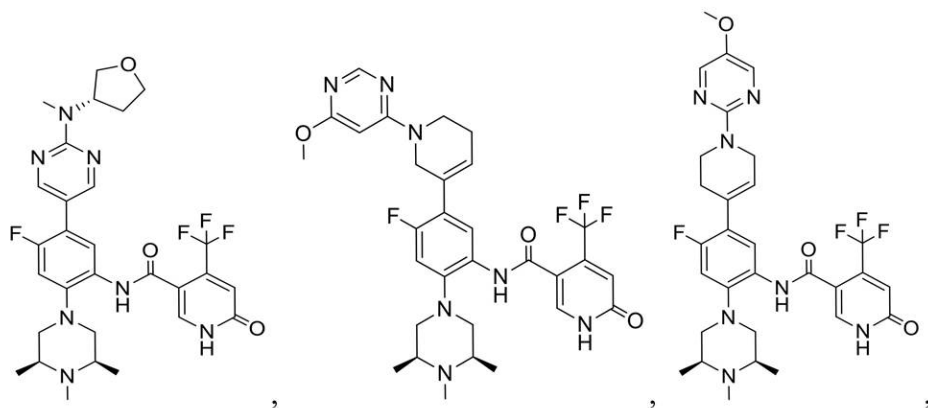
20



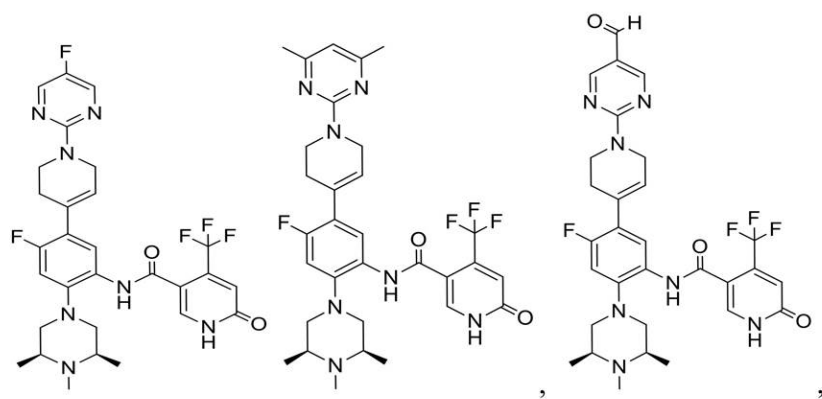
30

40

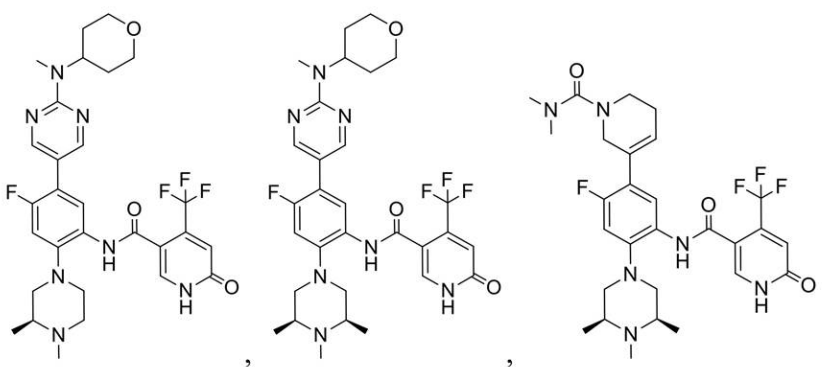
50



10



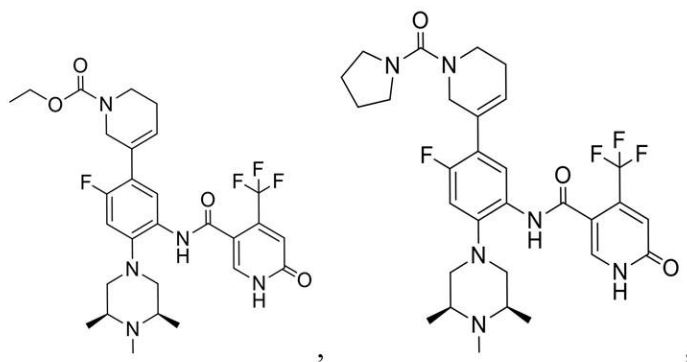
20



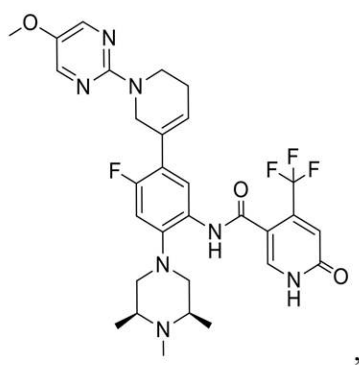
30

40

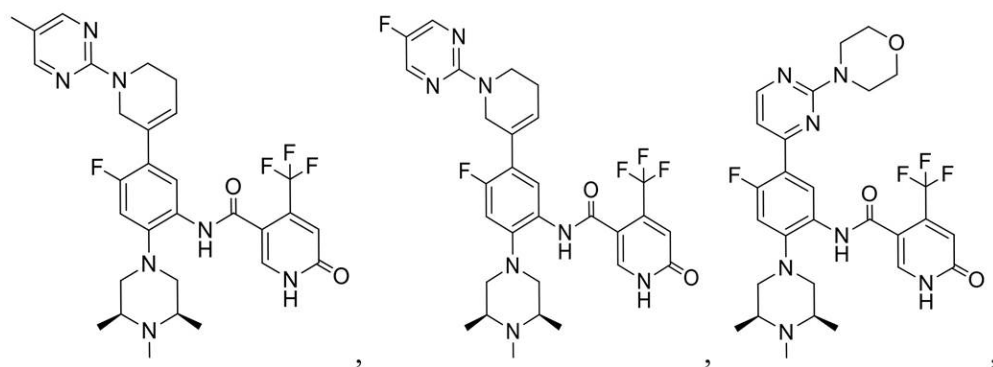
50



10



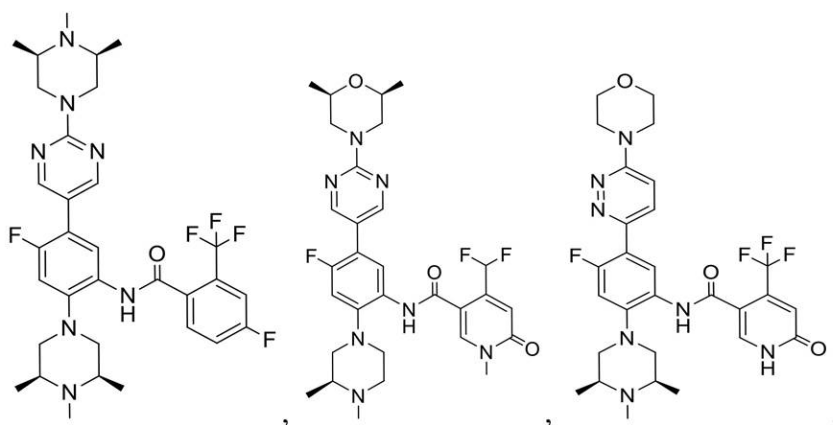
20



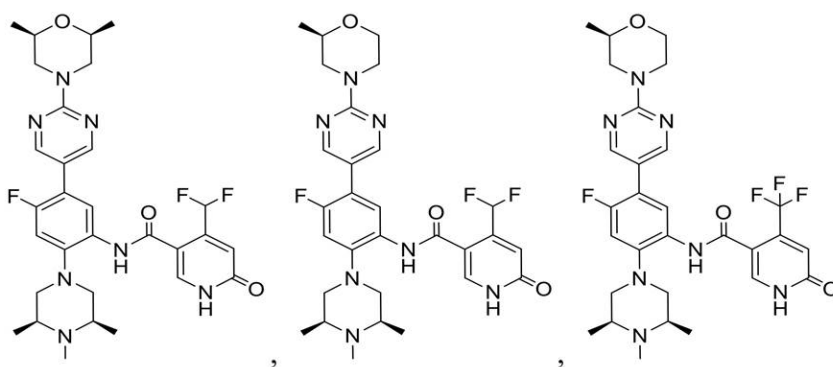
30

40

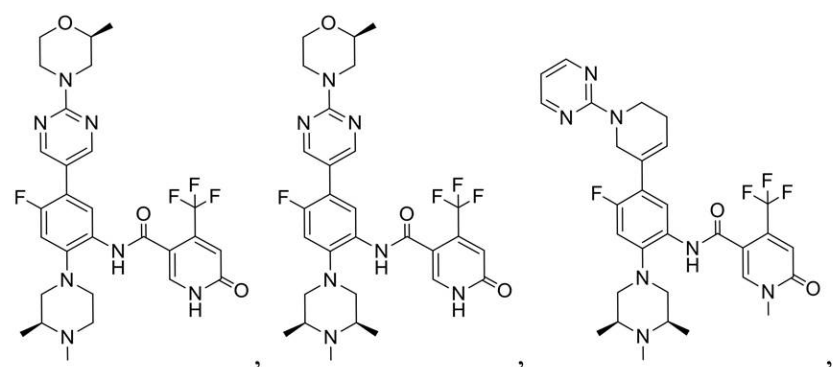
50



10



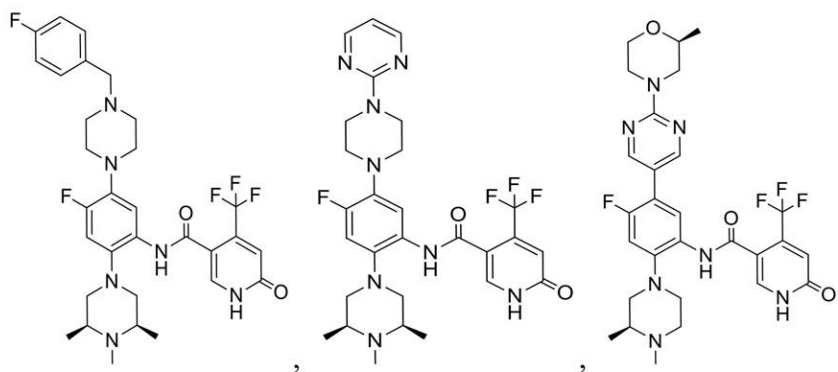
20



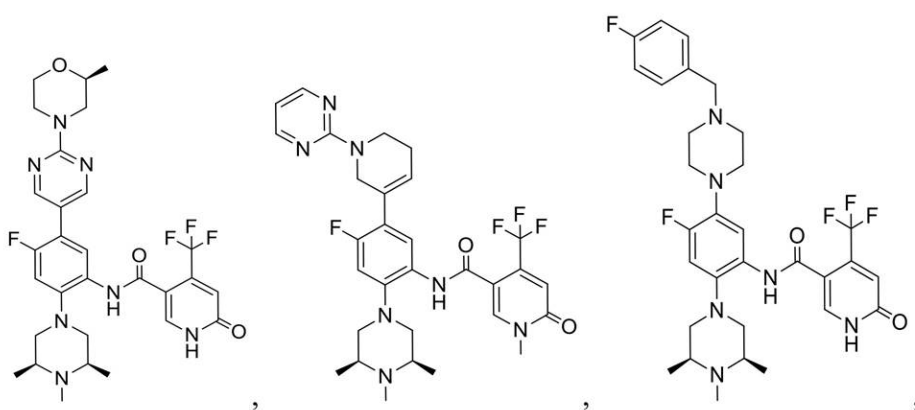
30

40

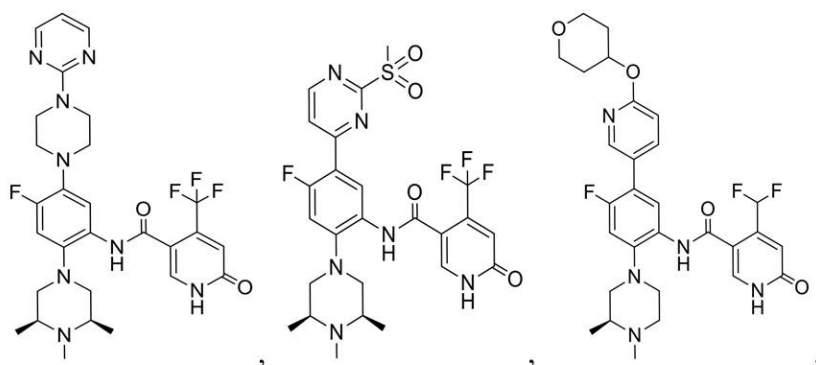
50



10



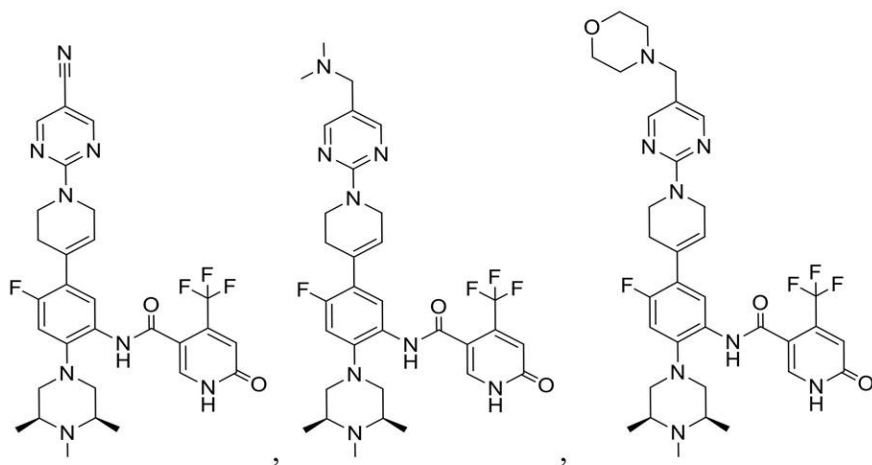
20



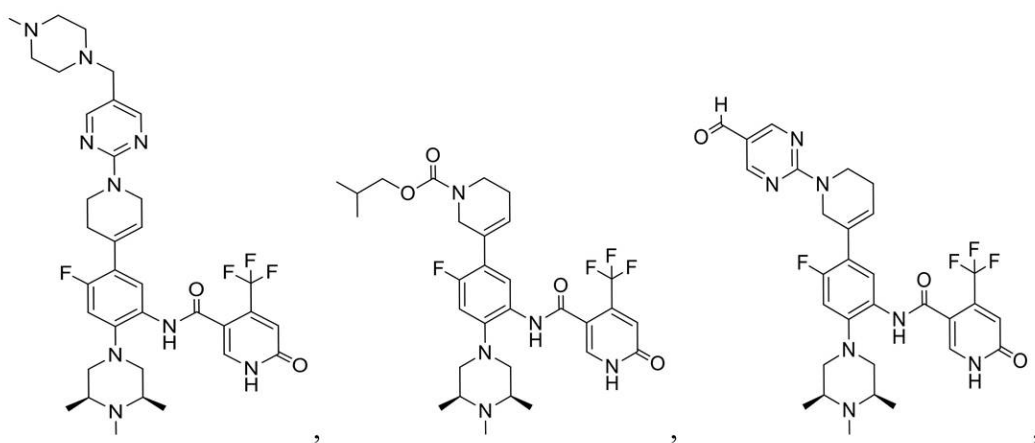
30

40

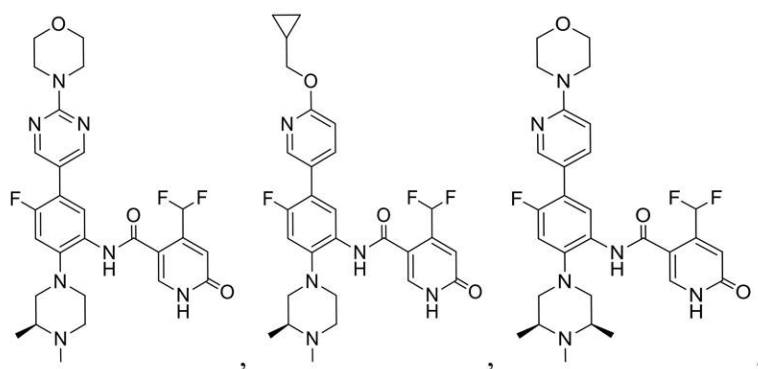
50



10



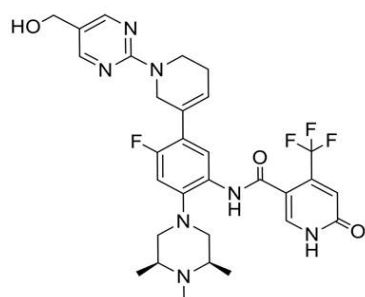
20



30

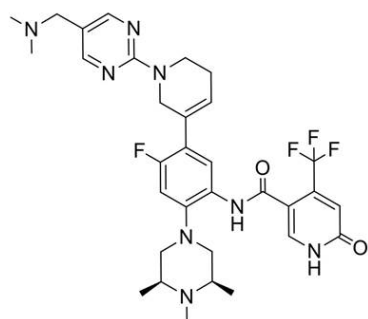
40

50

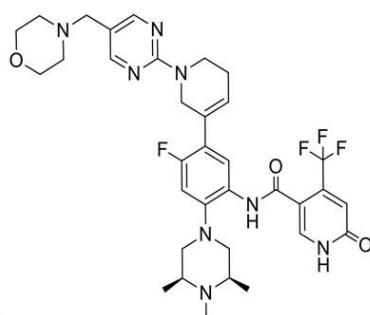


,

10

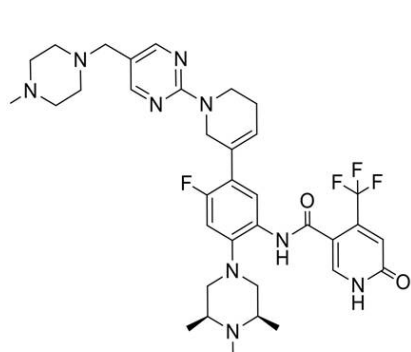


,

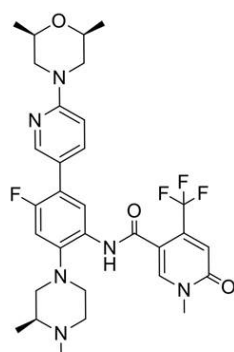


,

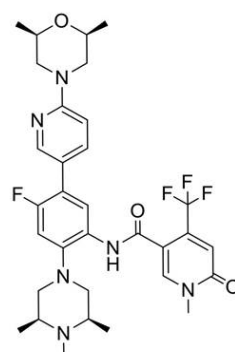
20



,

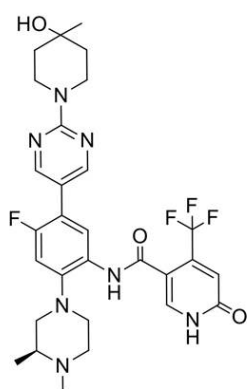


,

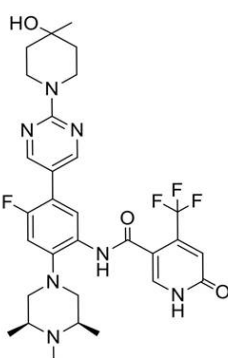


,

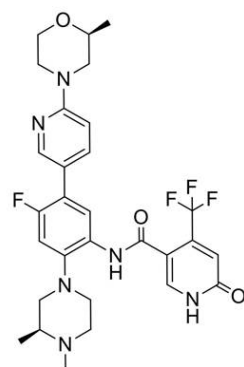
30



,



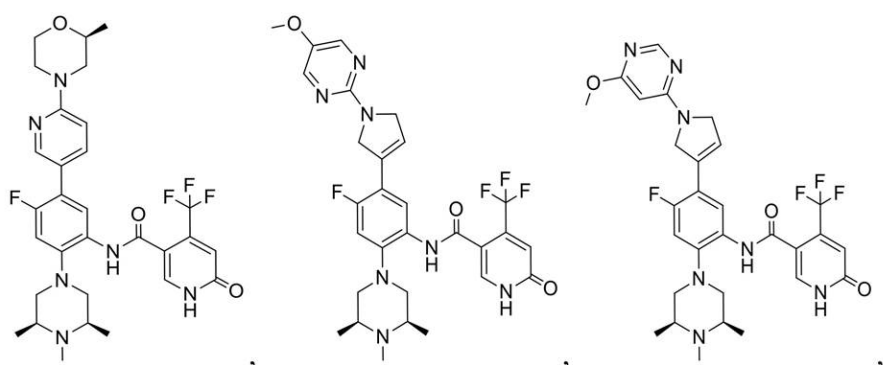
,



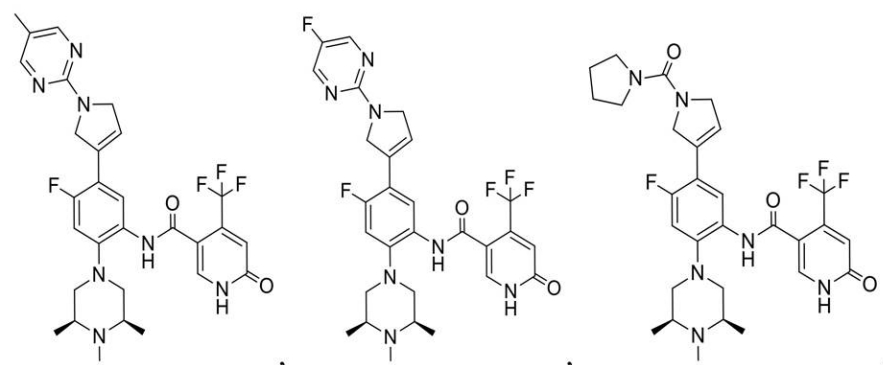
,

40

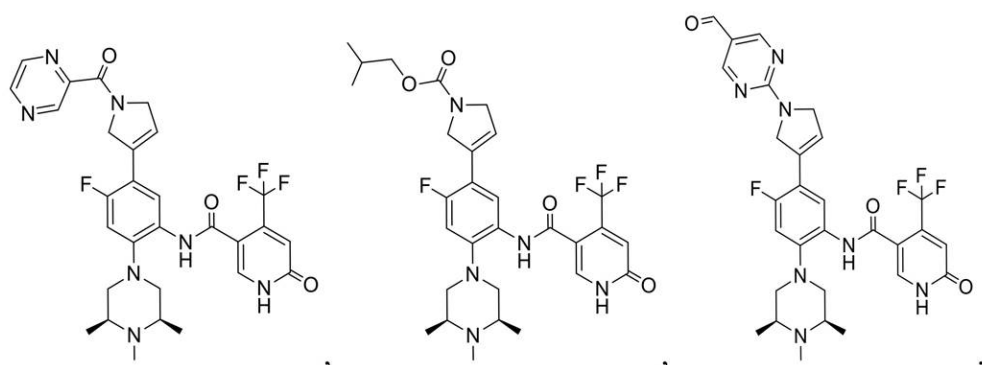
50



10



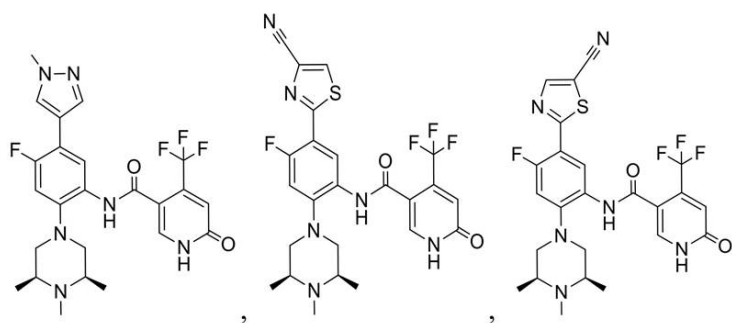
20



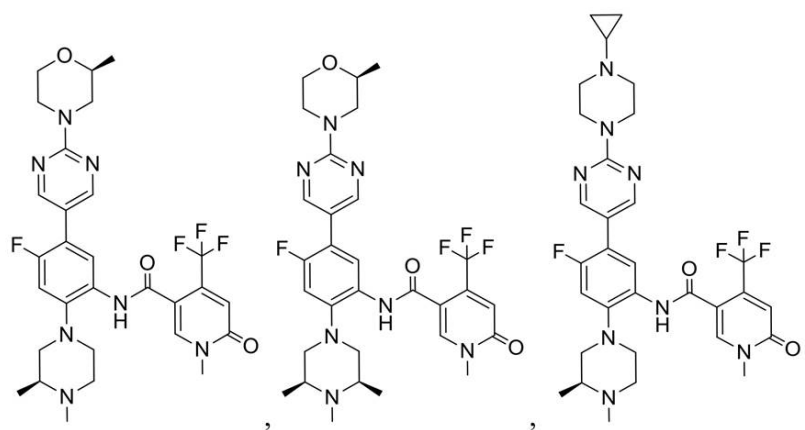
30

40

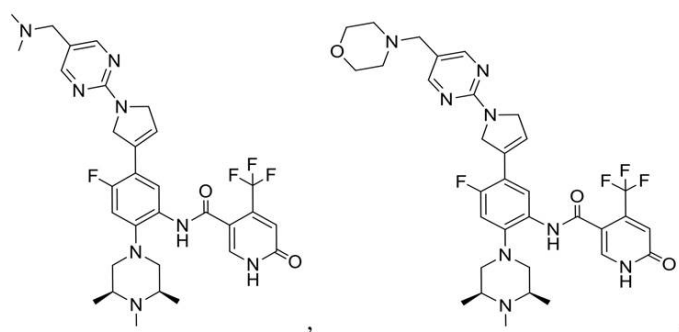
50



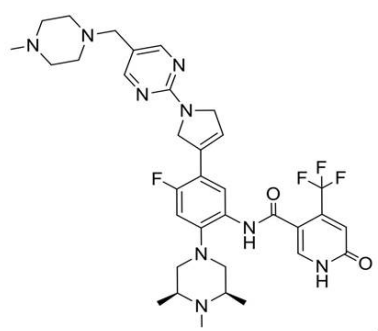
10



20

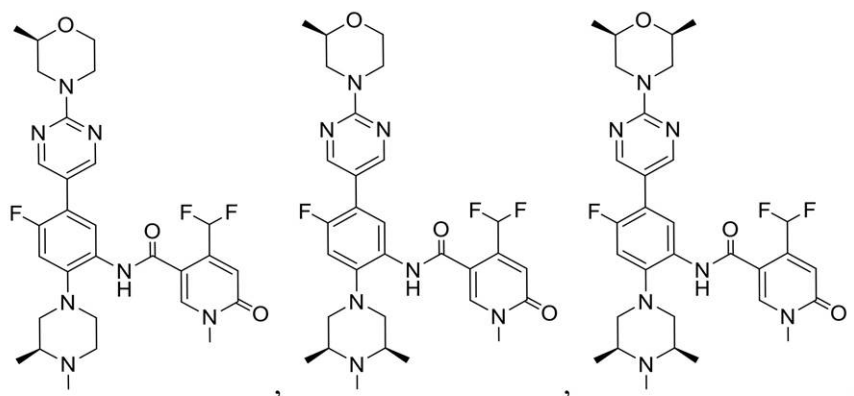


30

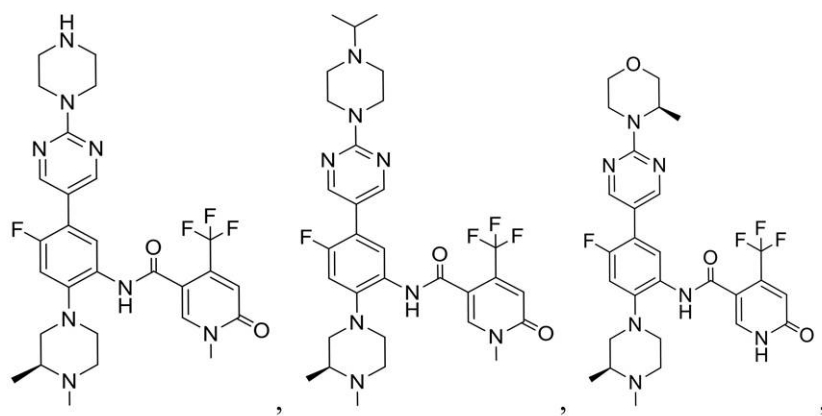


40

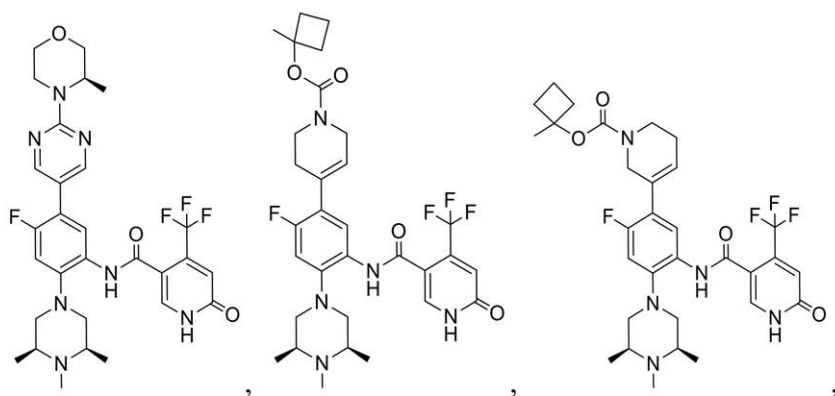
50



10



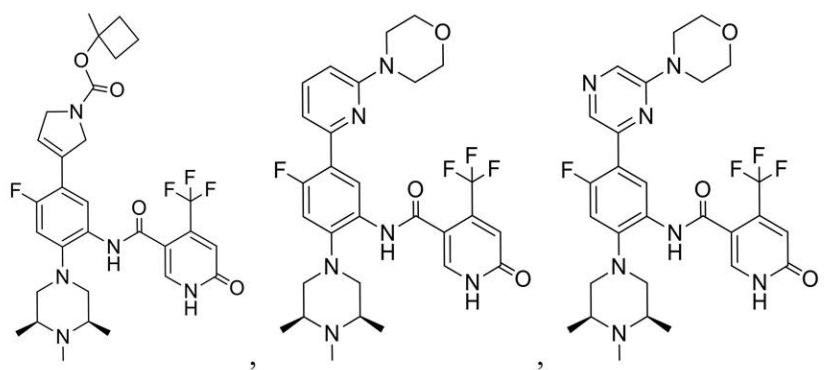
20



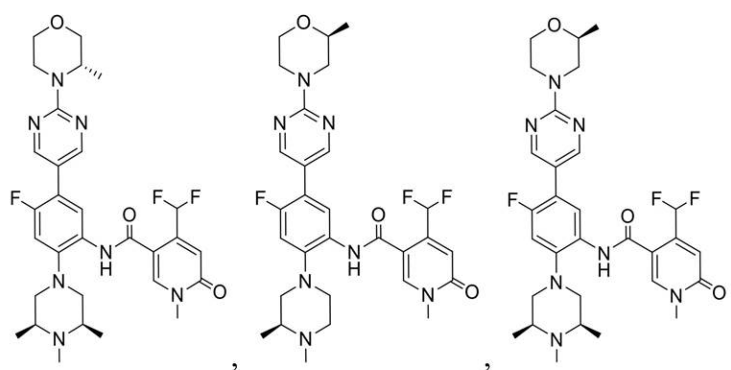
30

40

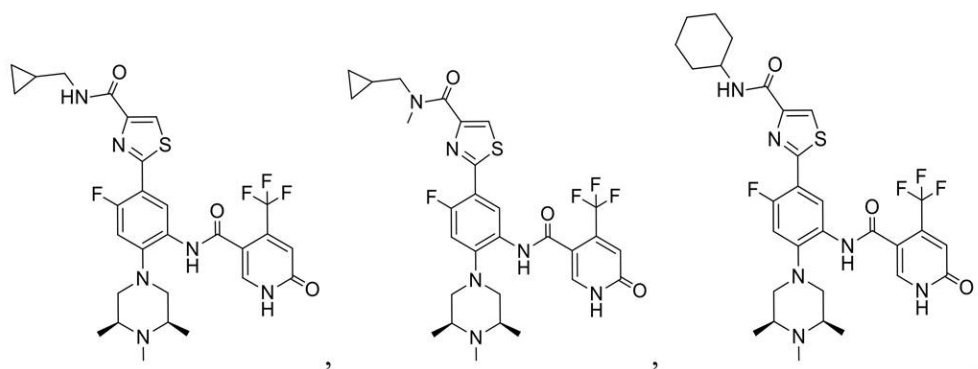
50



10



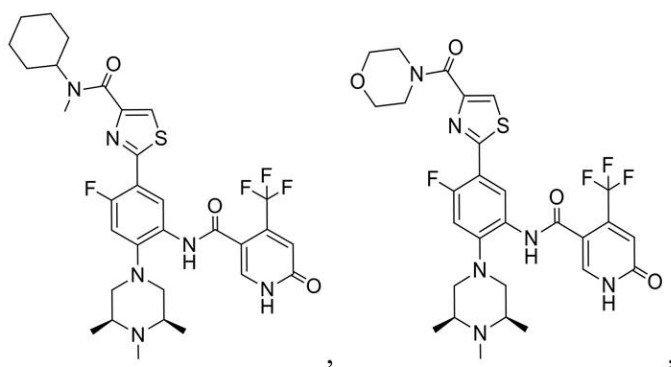
20



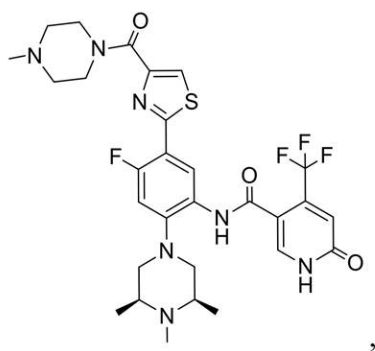
30

40

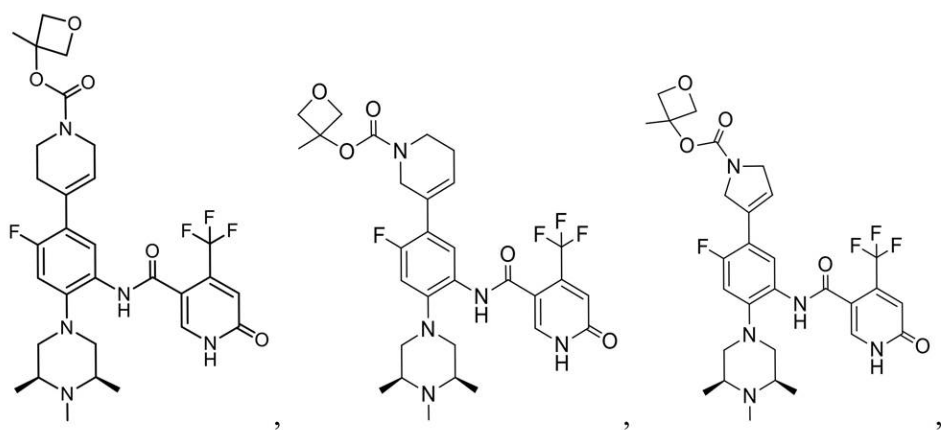
50



10



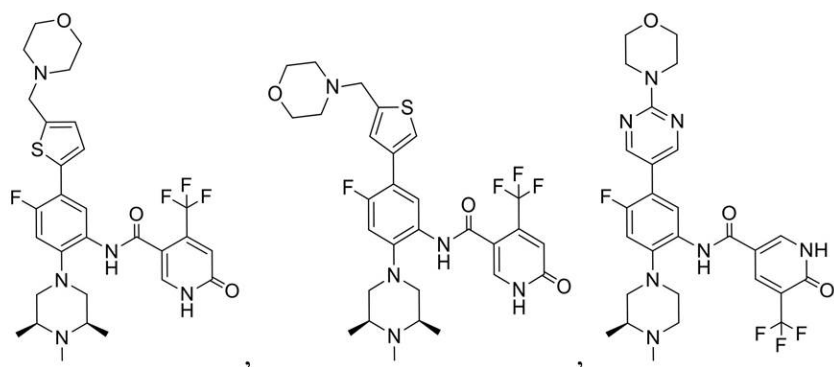
20



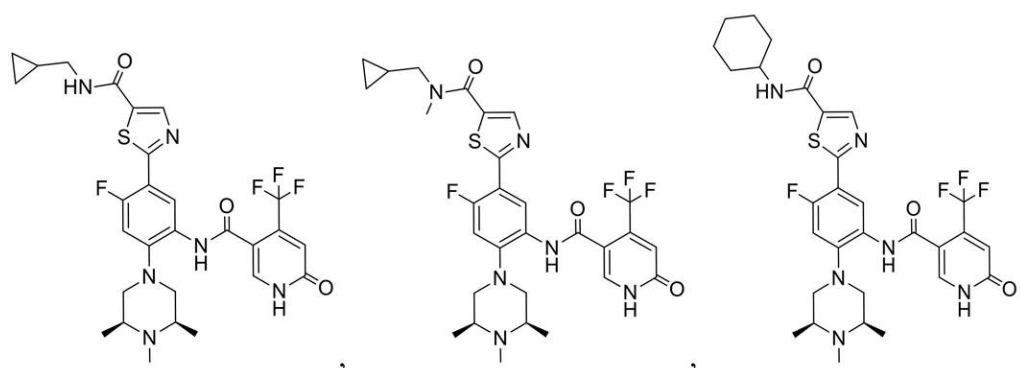
30

40

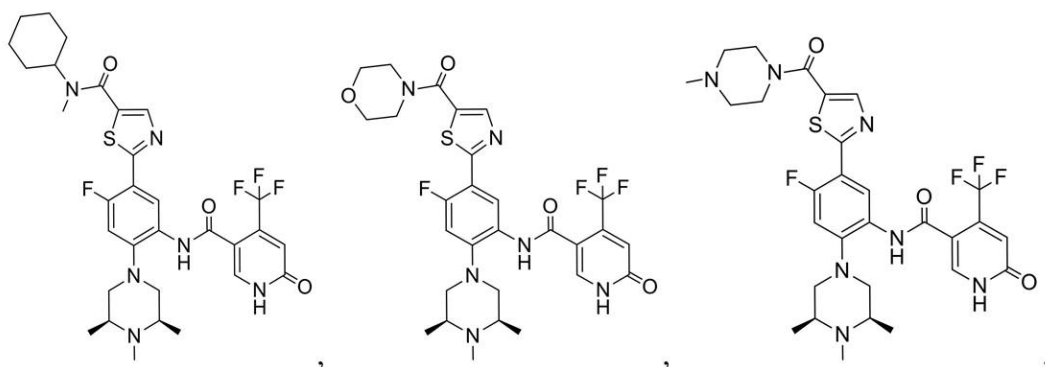
50



10



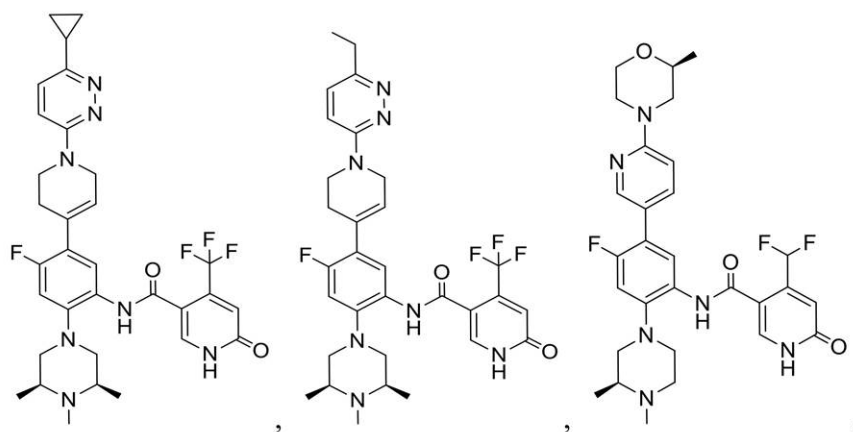
20



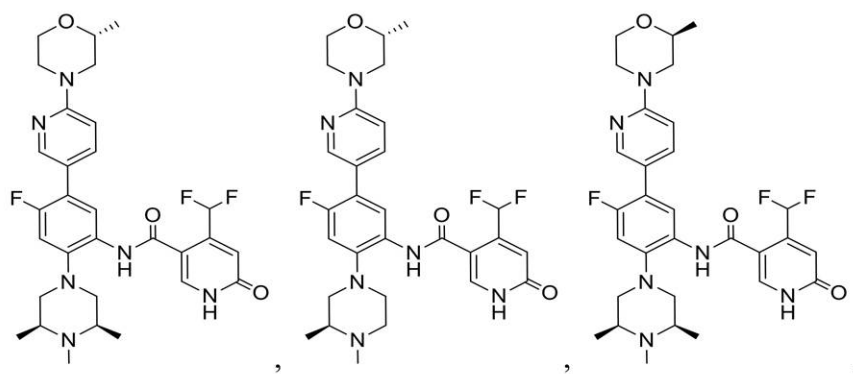
30

40

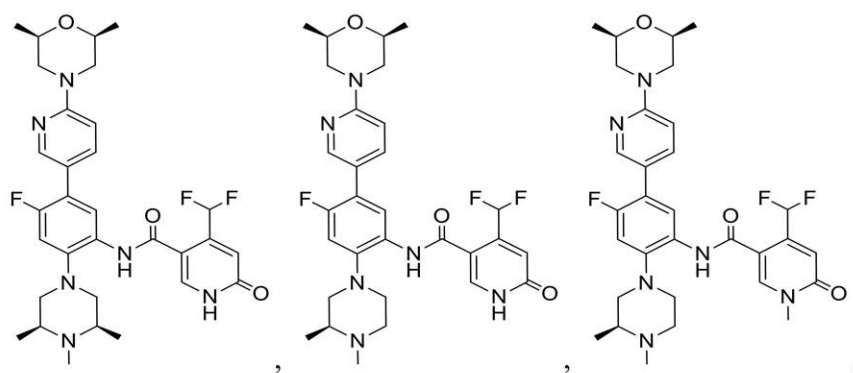
50



10



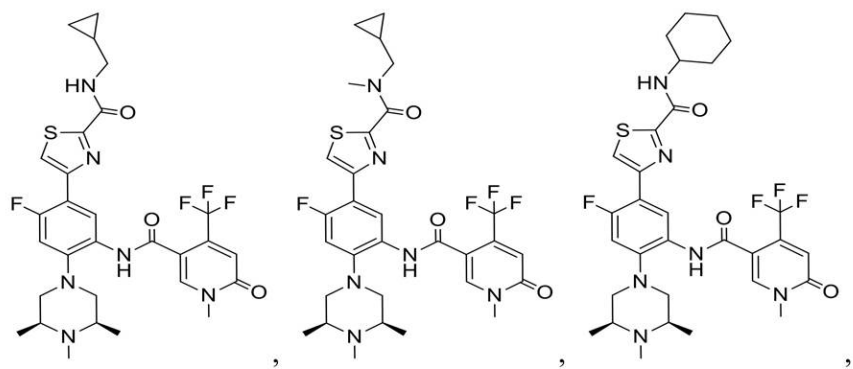
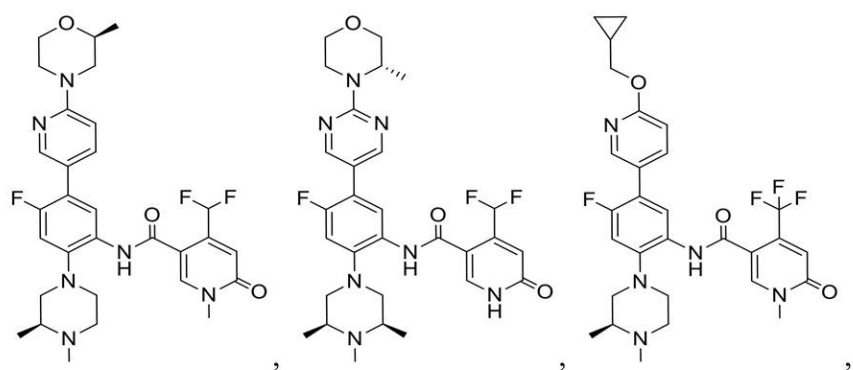
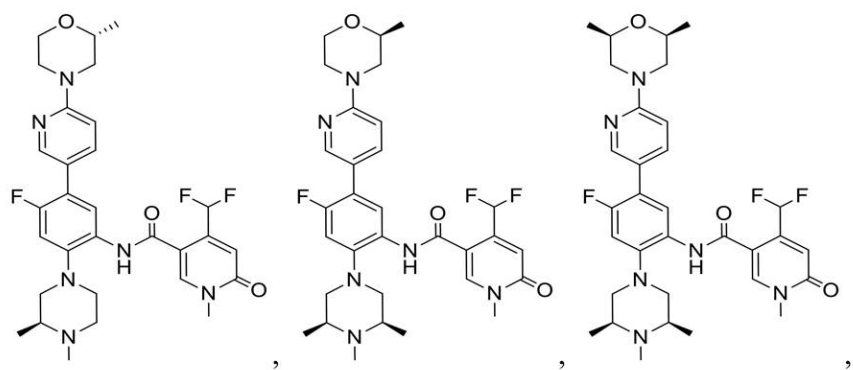
20



30

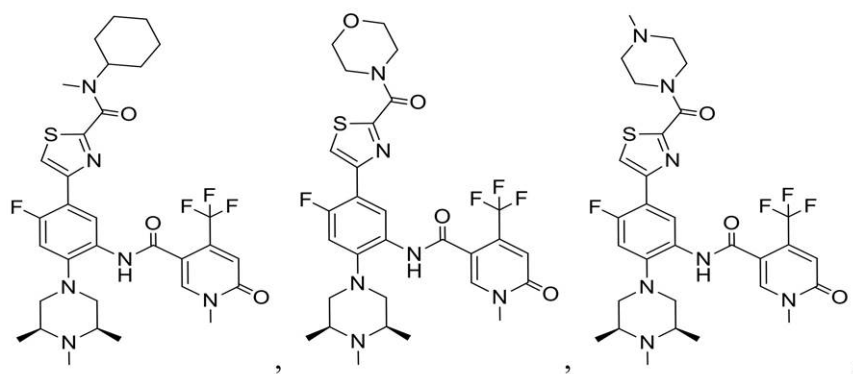
40

50

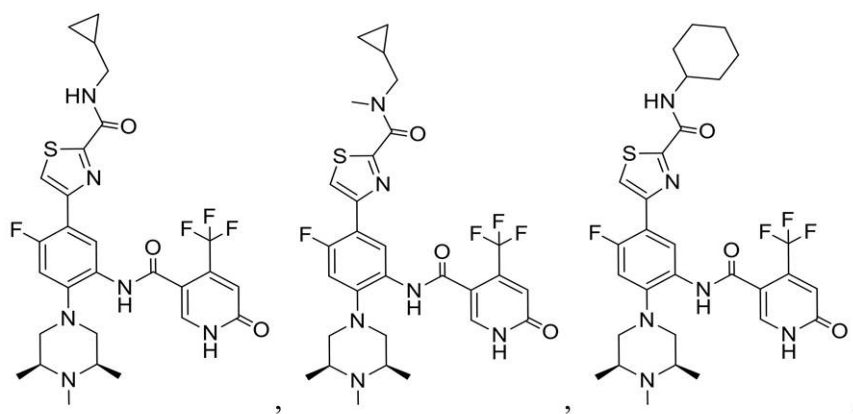


40

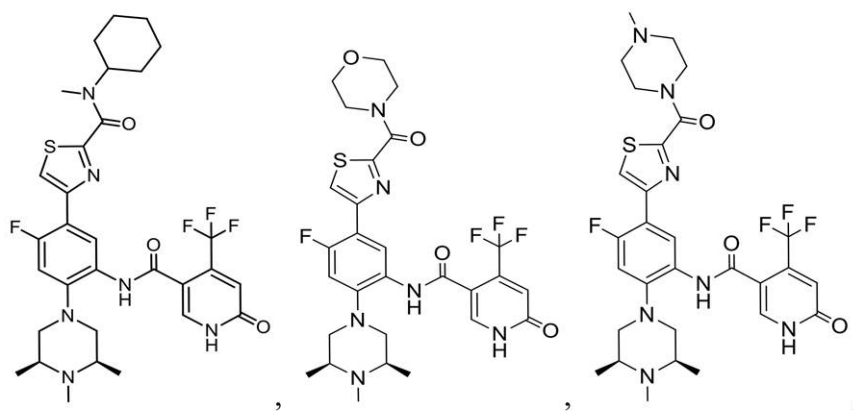
50



10



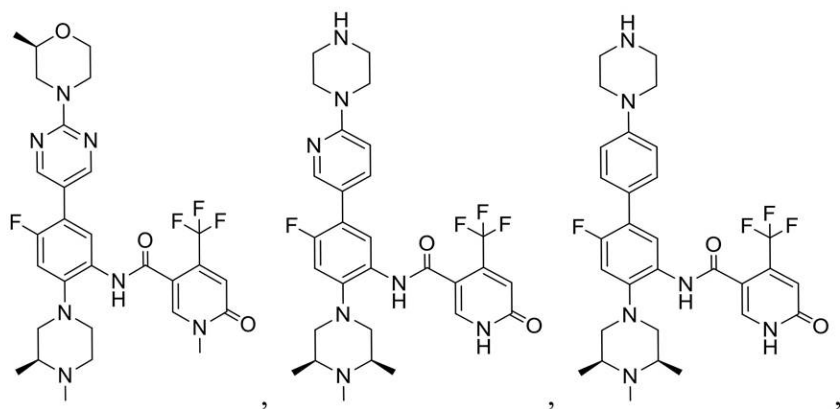
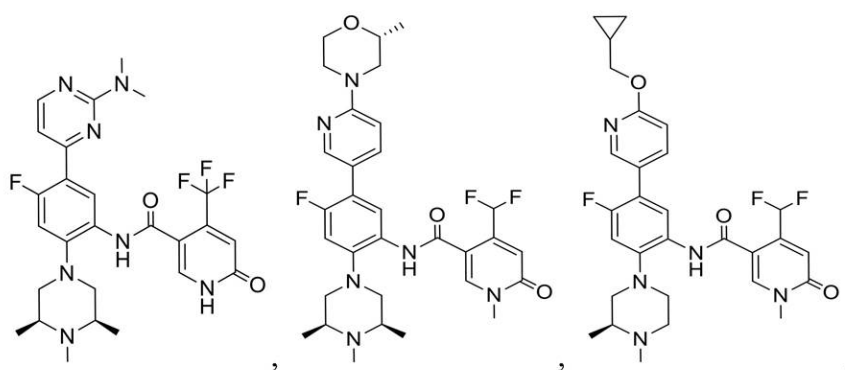
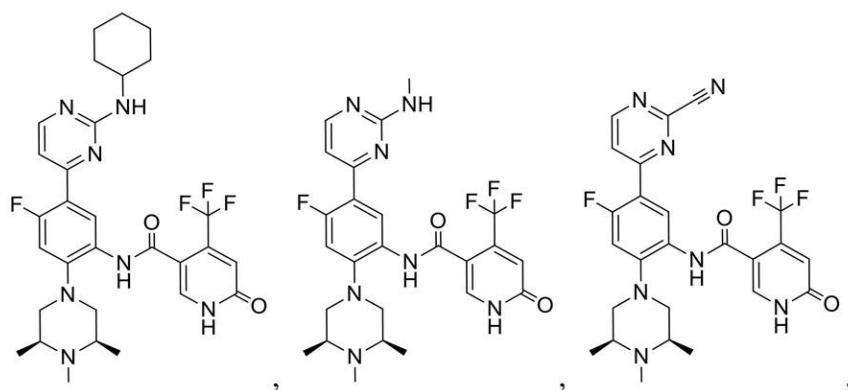
20



30

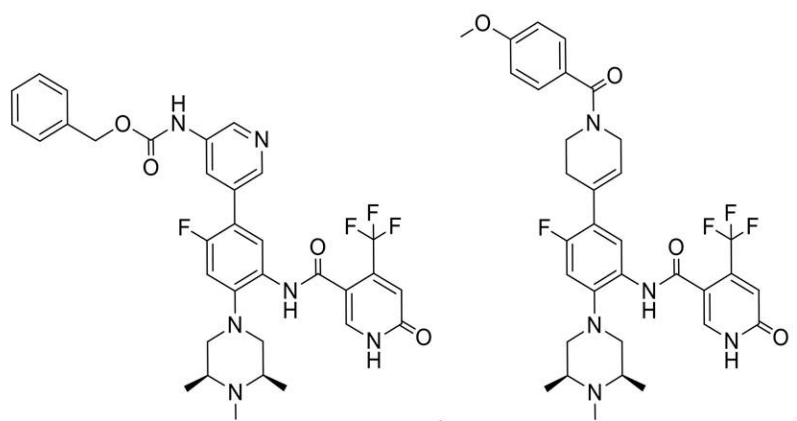
40

50

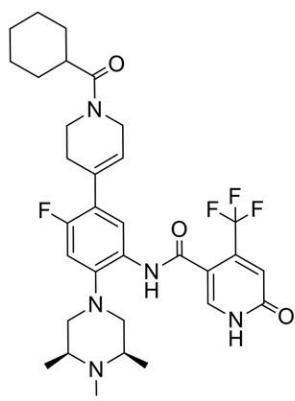


40

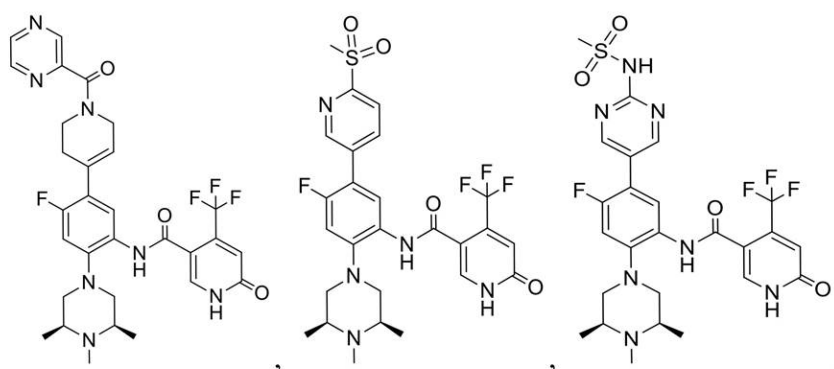
50



10



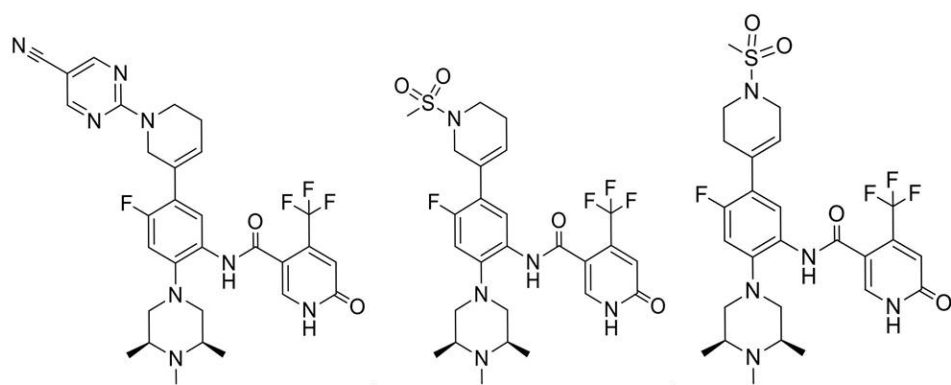
20



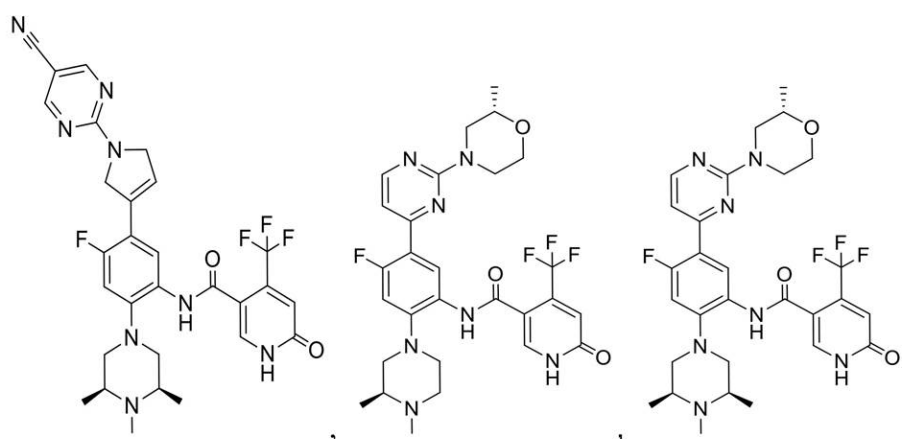
30

40

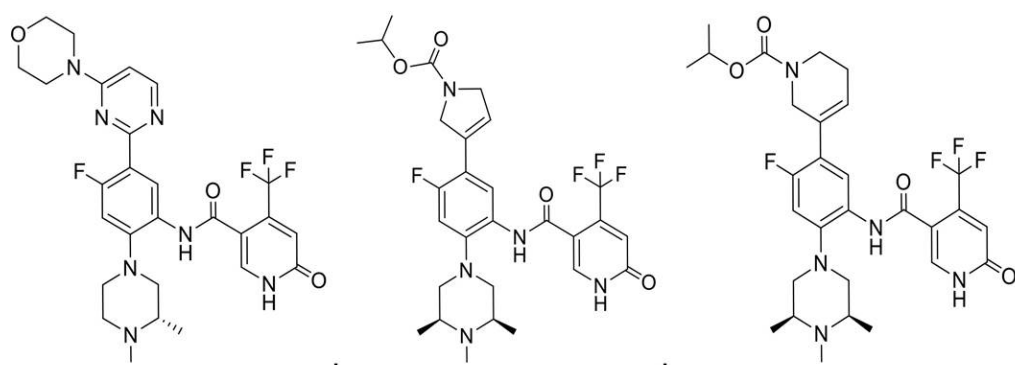
50



10



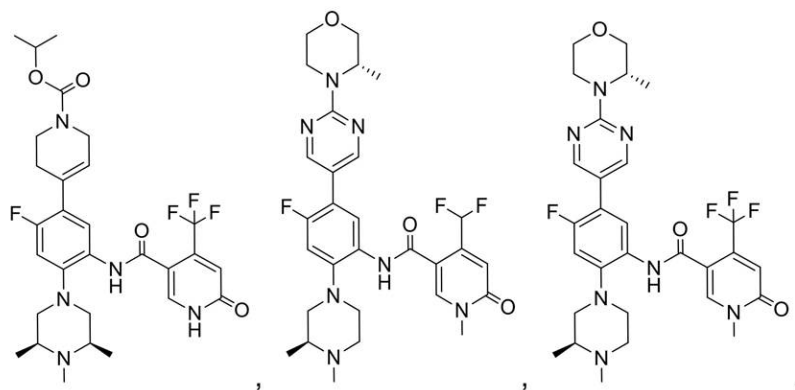
20



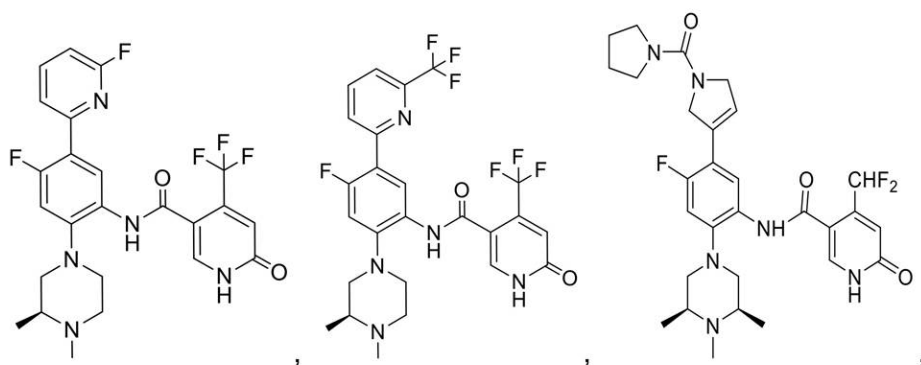
30

40

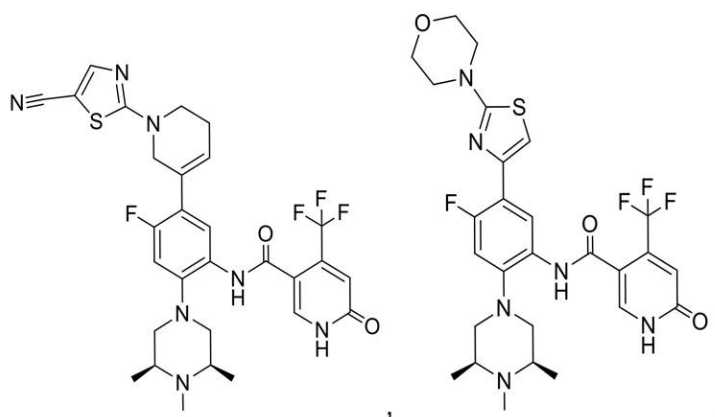
50



10



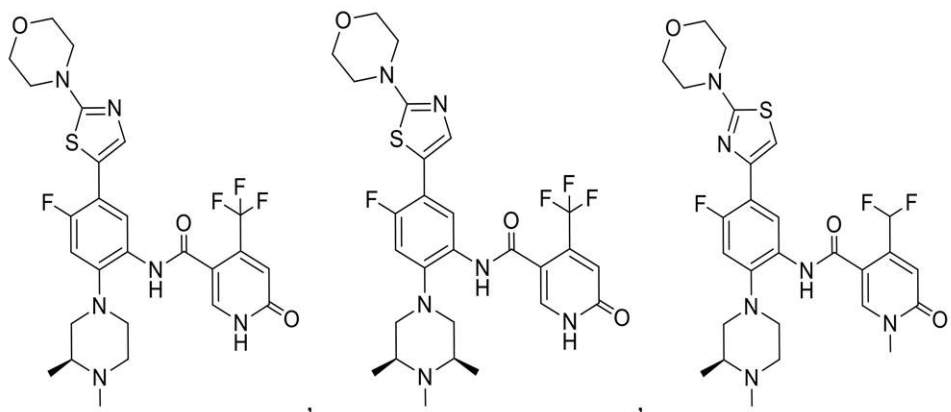
20



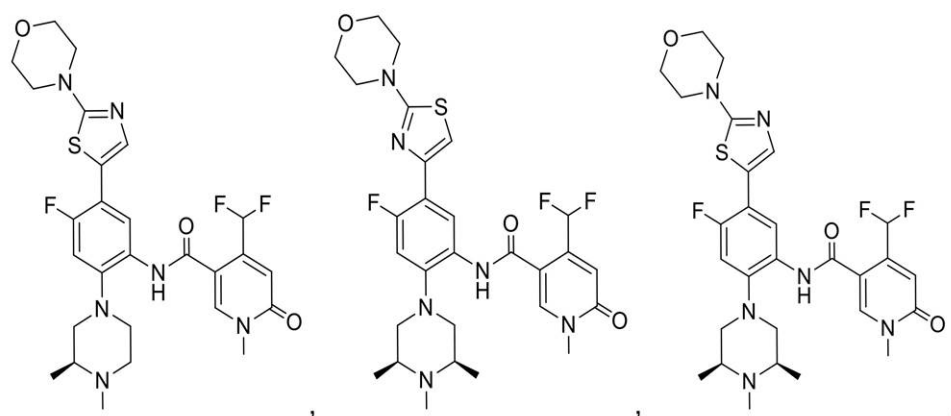
30

40

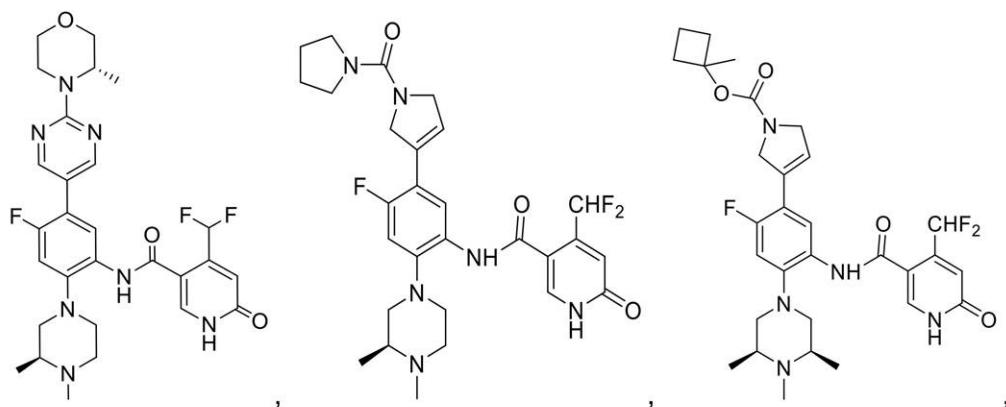
50



10



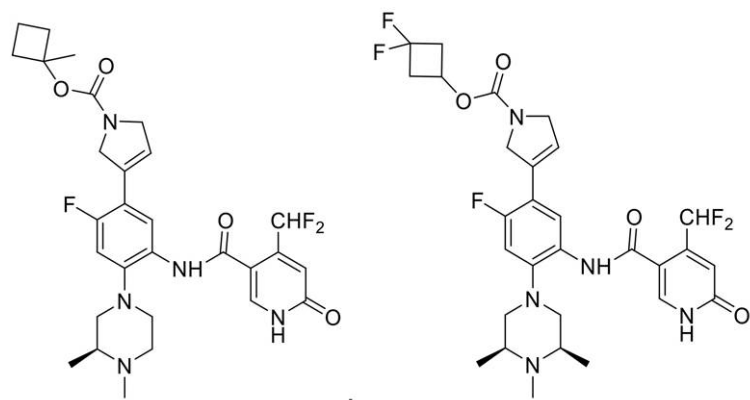
20



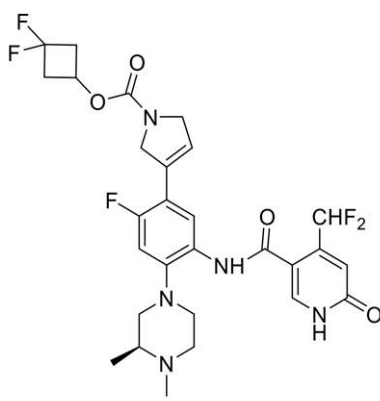
30

40

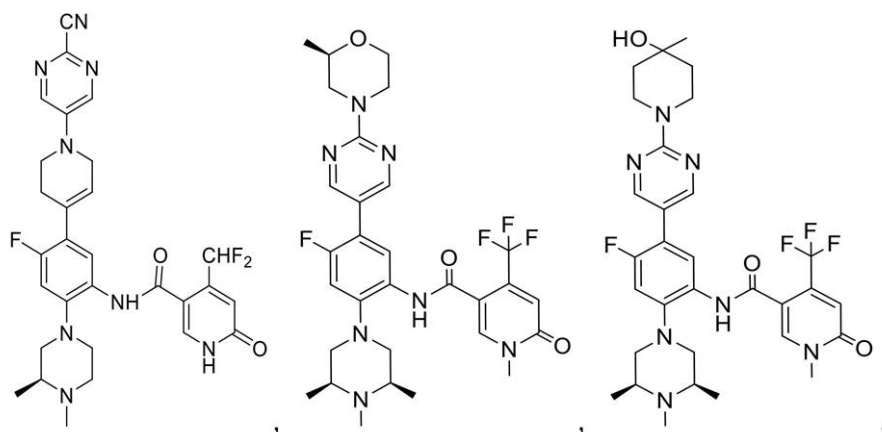
50



10



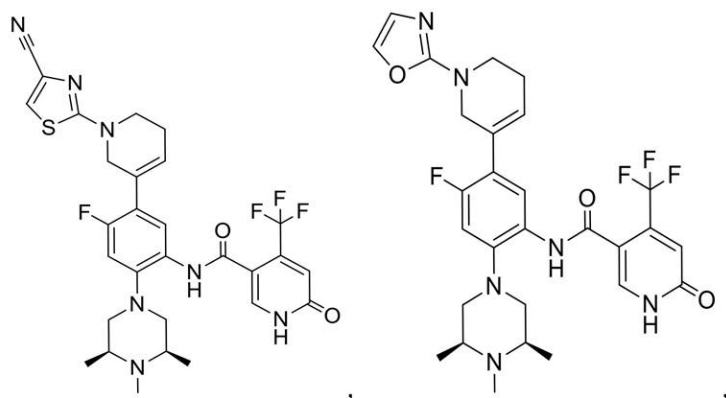
20



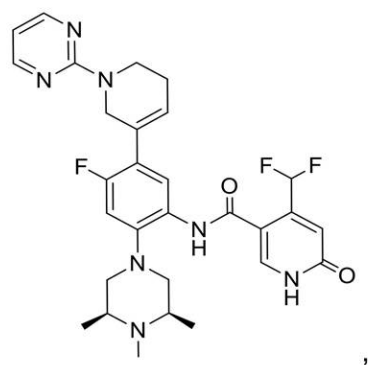
30

40

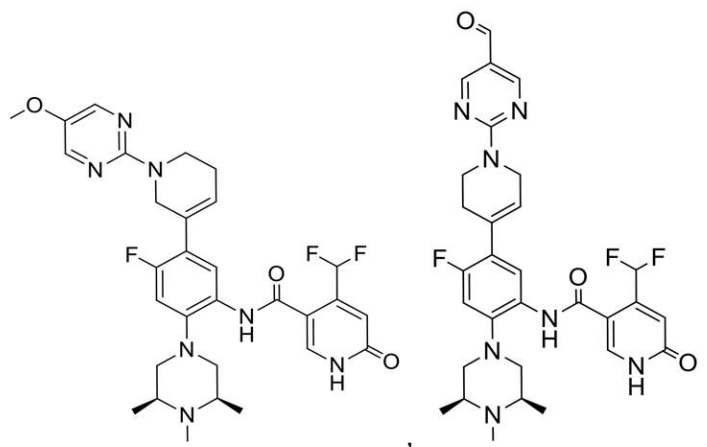
50



10



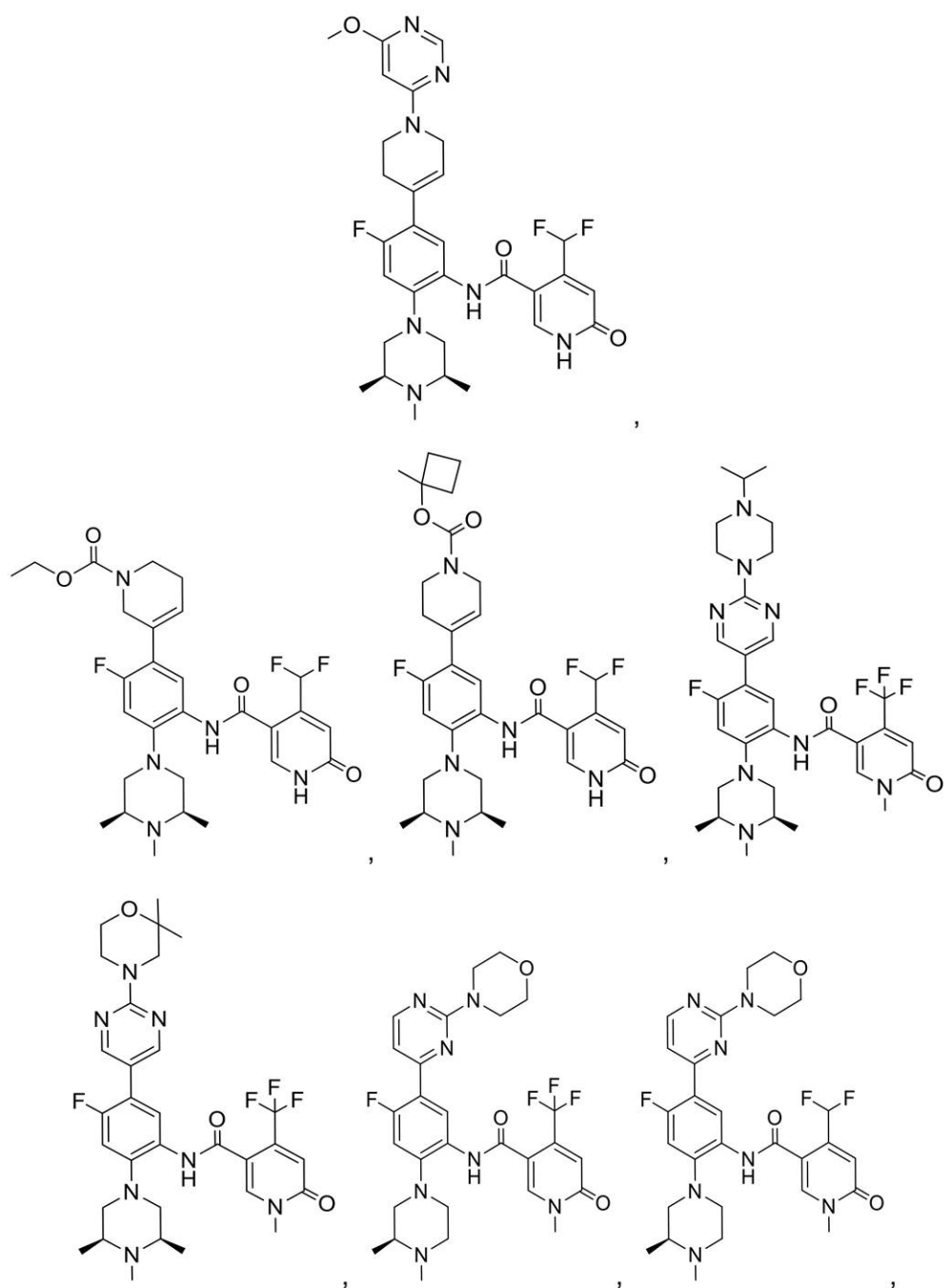
20

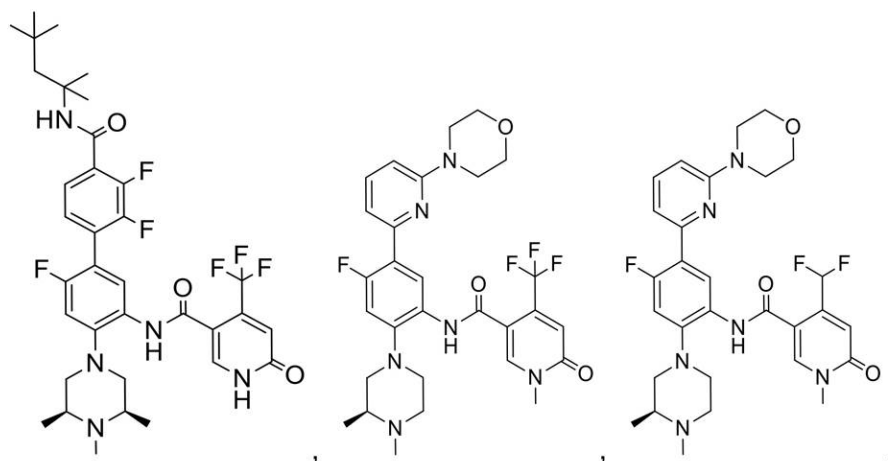


30

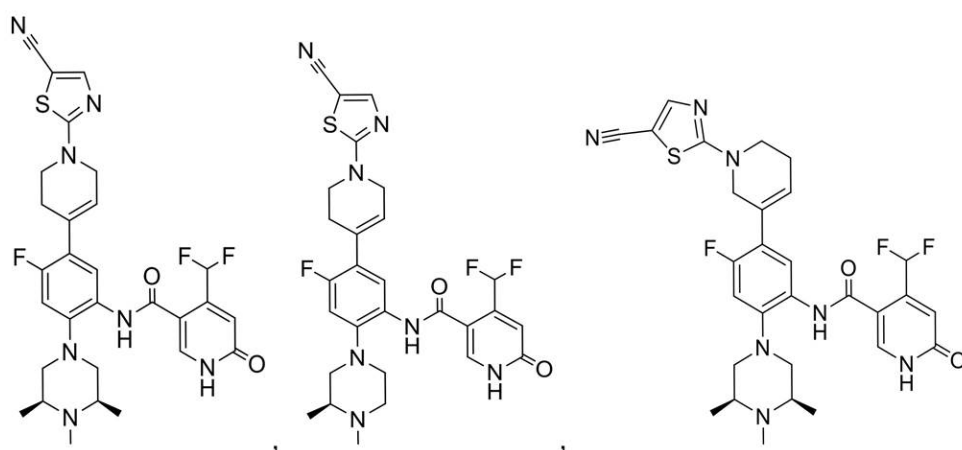
40

50

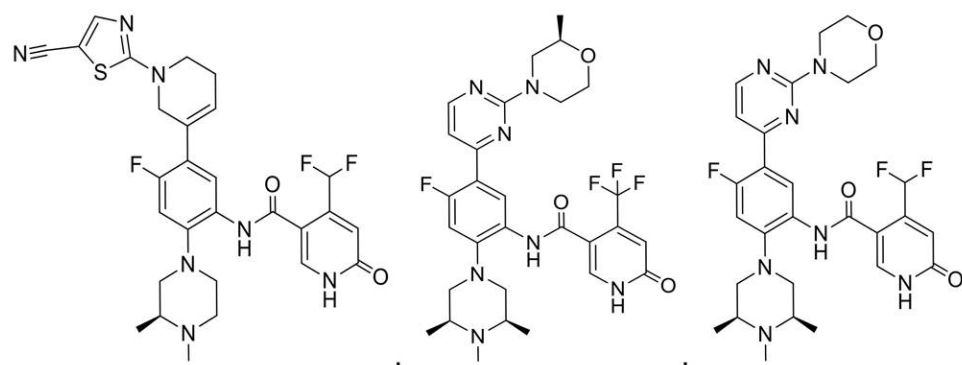




10



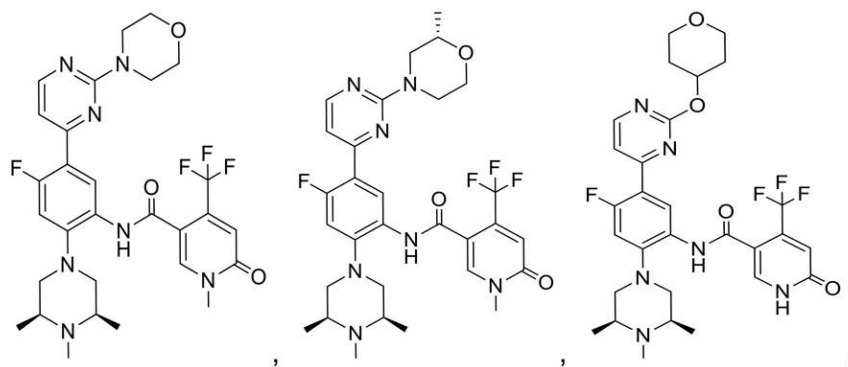
20



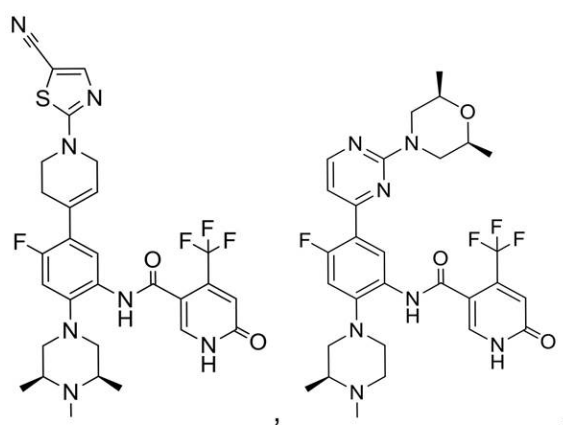
30

40

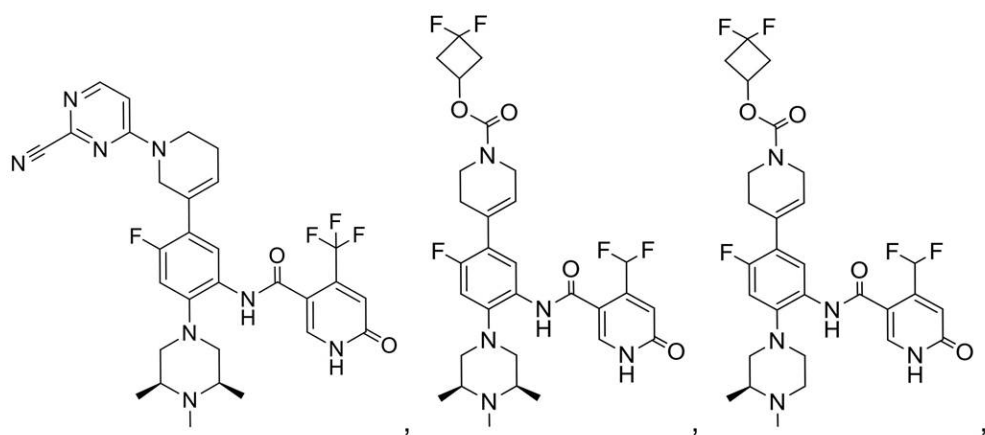
50



10



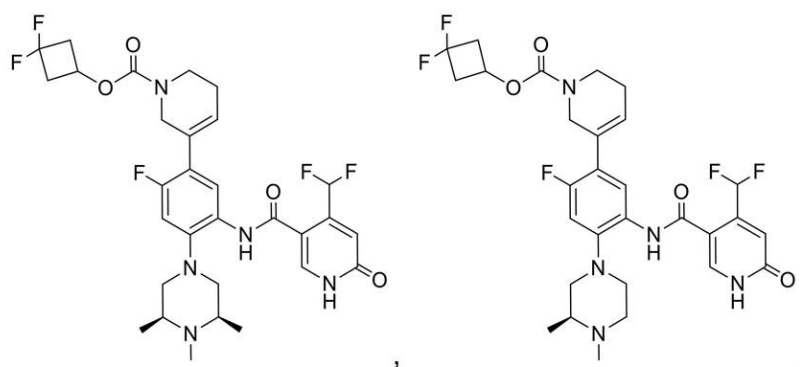
20



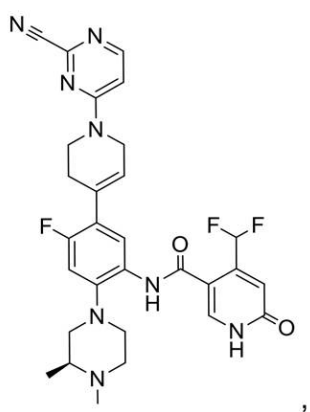
30

40

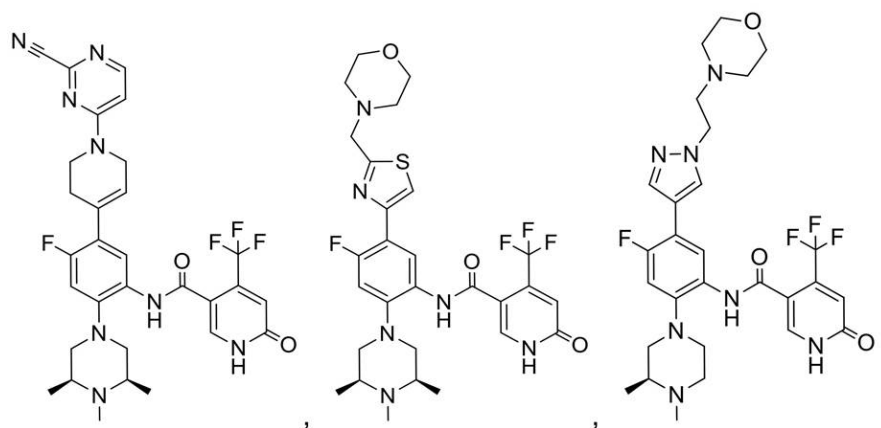
50



10



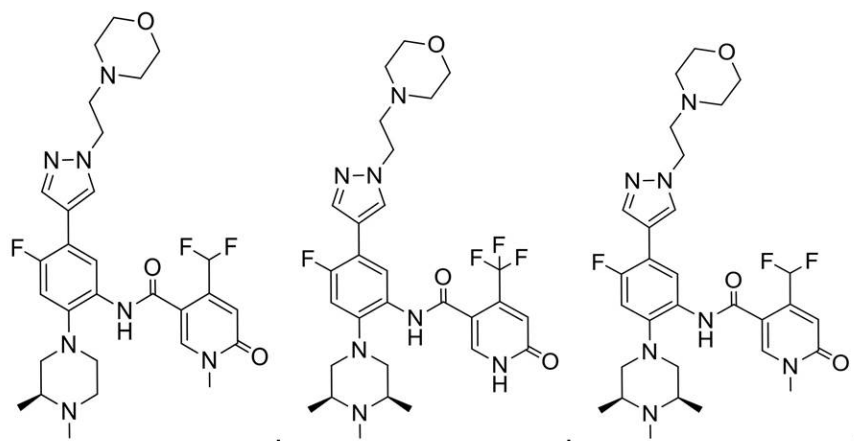
20



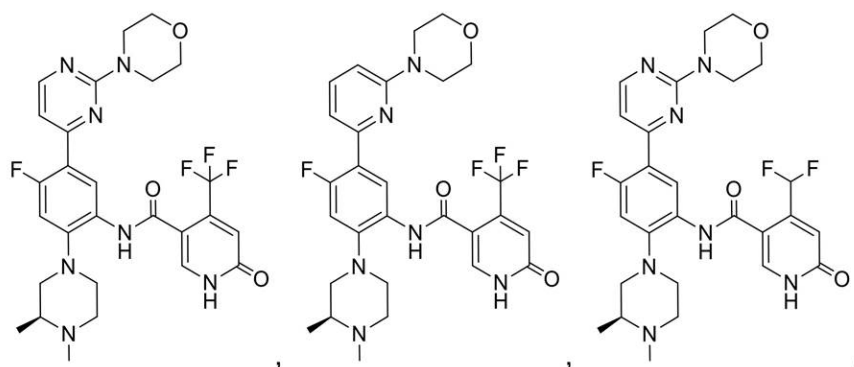
30

40

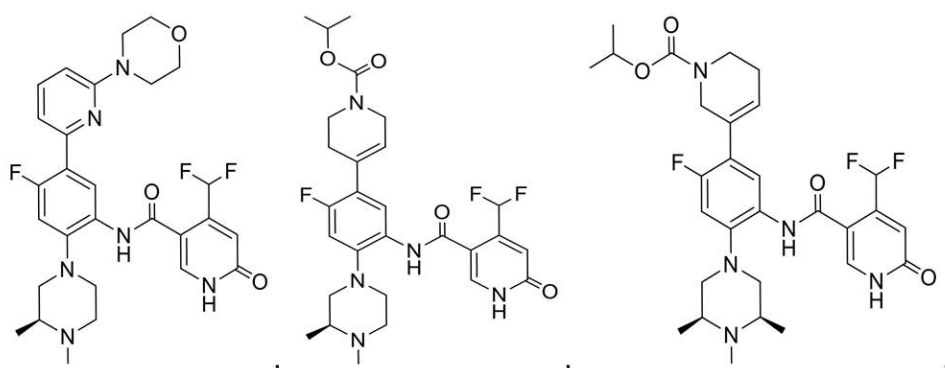
50



10



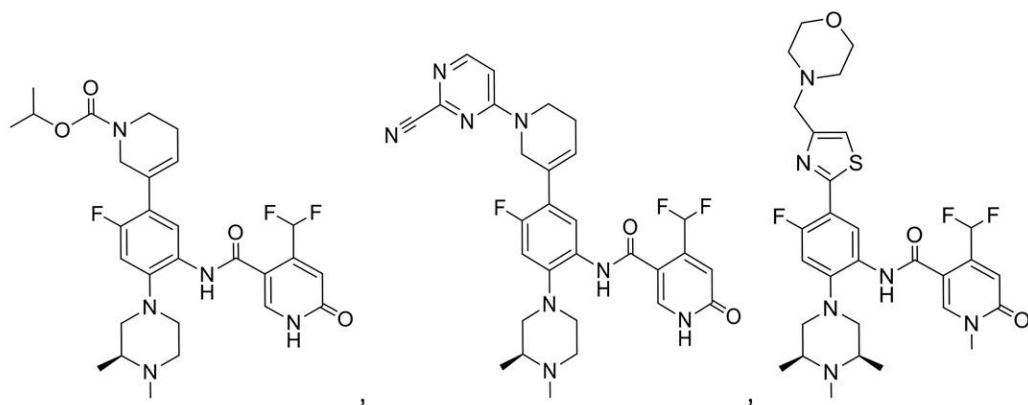
20



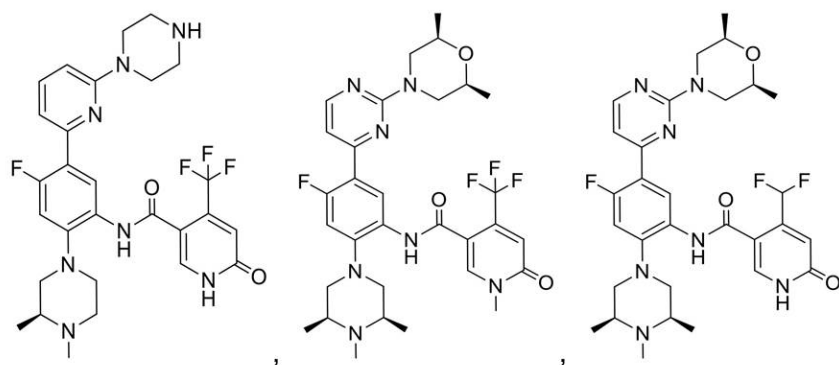
30

40

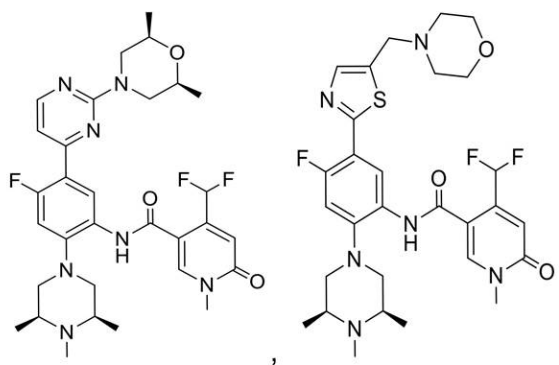
50



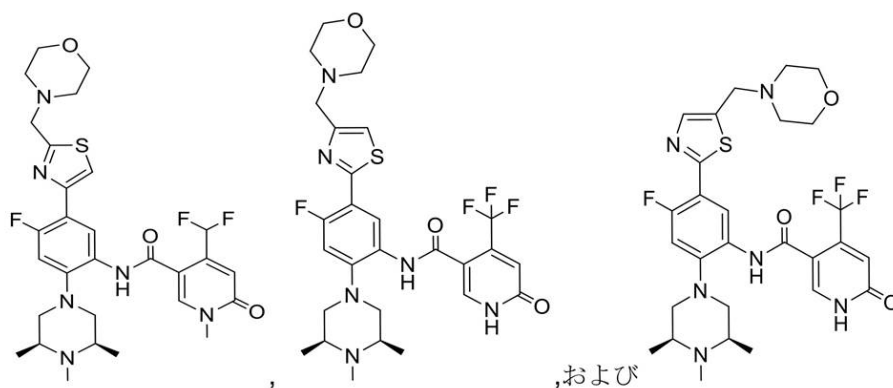
10



20



30



40

,および

からなる群より選択される化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

50

1 種以上の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 6】

W D R 5 タンパク質とその結合パートナーとの間の結合により媒介されるかその阻害により処置可能な 1 種または複数の疾患、障害または状態を処置するのに使用するための医薬組成物であって、1 種以上の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

W D R 5 タンパク質とその結合パートナーとの間の結合により媒介されるかその阻害により処置可能な前記疾患、障害または状態が、腫瘍性疾患である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

前記腫瘍性疾患は癌である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記癌は、固形癌および白血病から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記癌は、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、M L L - 滲出性リンパ腫、原発性浸出液白血病および多発性骨髄腫から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

20

前記癌は、白血病、黒色腫、肺癌、膀胱癌、結腸癌、脳癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、神経芽腫および腎臓癌から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記癌は、白血病、膀胱癌、前立腺癌、脳癌、および神経芽腫から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

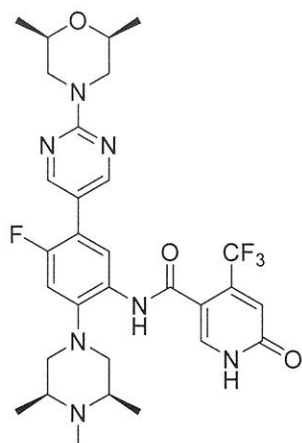
【請求項 13】

前記癌は、膀胱癌、急性骨髄性白血病 (A M L)、神経膠腫、神経膠芽腫および M Y C N - 増幅型神経芽腫から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

【化 5】

30



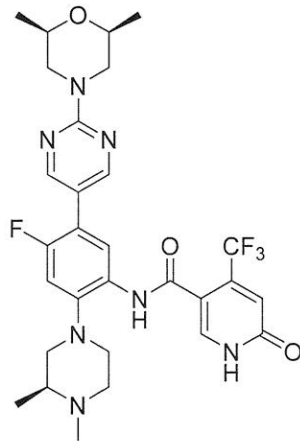
40

である化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

50

【化 6】

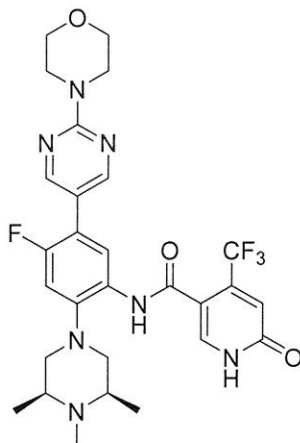


10

である化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

【化 7】



20

である化合物または薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2016年3月1日に提出された米国仮特許出願第62/301,673号（その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）からの優先権の恩恵を主張する。

分野

【0002】

本出願は、化合物、それらの調製のためのプロセス、それらを含む組成物ならびにWDR5とその結合パートナー、例えば、限定はされないが、MLL1との間の結合により媒介される疾患、障害および病状の治療のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒストンはDNAをヌクレオソームに詰め込むための最も基本的な単位であり、ヒストンの共有結合的修飾、例えば、メチル化、アセチル化およびリン酸化は遺伝子転写の制御のために中心的役割を果たす[Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, 2: 422-432; Cell 2007, 128: 693-705]。エピジェネティクスは、ゲノムが異なる細胞型において胚発生および細胞分化中にどのよ

50

うに利用されるかを制御する遺伝的变化を示す [*Genes. Dev.*, 2009; 23: 781-3]。この可能性が、DNA配列を変化させずに細胞間での機能の特殊化を可能にする。

【0004】

今では、ヒストン修飾の誤制御は幅広いヒト疾患、例えば、限定はされないが、癌 [*Cell.*, 2007, 10: 693-705; *Nat. Rev. Cancer.*, 2010, 10: 457-469] において重要な役割を果たすことがよく認識されている。混合型白血病1 (MLL1) タンパク質はヒストンH3リジン4 (H3K4) メチルトランスフェラーゼであり、急性白血病のサブセットにおいて頻繁に誤制御される [*Trends Mol. Med.*, 2004, 10: 500-507, *Cell. Stem. Cell.*, 2007, 1: 324-337]。MLL1自体は、弱いH3K4メチルトランスフェラーゼ活性を有するが、その酵素活性はMLL1が、MLL1、WD反復ドメイン5タンパク質 (WDR5)、欠損、小、またはホメオティック-2-様 (Absent, Small, or Homeotic-2-Like) (ASH2L) および網膜芽細胞腫結合タンパク質5 (RbBP5) から構成されるコア複合体中に存在する場合、劇的に増強される。最近の研究により、MLL1とWDR5タンパク質の間の結合はMLL1の活性には最適であるが、MLL2、MLL3およびMLL4を含む他のMLLファミリーメンバーの活性には必要ではないことが明確に示されている [*Mol. Cell.*, 2014, 53: 247-261]。よって、MLL1のWDR5とのタンパク質-タンパク質結合をブロックすると、MLL1 H3K4メチルトランスフェラーゼ活性の活性を特定の阻害することができ、そのような阻害はヒト疾患、例えば、急性白血病のサブセット (その発症および進行はMLL1活性に依存する) の治療の可能性を有する。

【0005】

WDR5は6つの全ての哺乳類ヒストンH3K4メチルトランスフェラーゼの共通サブユニットである [*Dev. Biol.*, 2010, 339 (2): 240-249]。WDR5は334のアミノ酸を有し、7つの典型的なWD40反復ドメインを含み、各々がおよそ40のアミノ酸の長さである [*Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2009, 16 (7): 678-680]。構造研究により、WD40リピートは7つのブレードのプロペラフォールドを形成し、各ブレードは4本鎖逆平行シートから構成されることが示唆される。この構造特性により、WDR5は多くの露出面を有し、これにより有用なアダプターとなり、他のタンパク質と相互作用することが示唆される。さらに、プルダウンアッセイにより、WDR5はジメチル化ヒストンH3K4ペプチドに結合することを好むことが示される [*Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2009, 16 (7): 678-680]。

【0006】

2つの最近の研究により、MLL1複合体におけるWDR5の重要な役割を示唆された。MLL1タンパク質中のSETドメインの隣のアミノ酸残基3762-3773からなる、WDR5相互作用 (WIN) モチーフがMLL1のWDR5との結合を媒介することが独立して発見された [*J. Biol. Chem.*, 2008, 283 (47): 32158-32161; *J. Biol. Chem.*, 2008, 283 (50): 35258-35264]。WDR5を有するWINモチーフペプチドの結晶構造は、WINモチーフ (H3 N末端ペプチドの類似体である) が、310-ヘリカル構造を採用し、Arg3765を中央チャネルに挿入することにより、プロペラの中央凹みにおいてWDR5と結合することを示す。よって、MLL1とWDR5の間の結合は、WDR5における明確に定義されたポケットおよびMLL1におけるWINモチーフ (残基3762-3773) により媒介される。前の研究により、3-残基ペプチド、すなわちAc-A-R-A-NH₂ (K_i = 0.12 mmol/L) は、WDR5に対して、12-残基WINペプチド (K_i = 0.16 mmol/L) と同じ結合親和性を有することが証明されている [*J. Med. Chem.*, 2010, 53: 5179-5185;]

J. Am. Chem. Soc., 2013, 135: 669 - 682]。

【0007】

WDR5はヒストンメチル化、アセチル化、およびクロマチンリモデリング複合体の必須成分であるので、理論により制限することを望まないが、WDR5は、複合体構造のためのアダプタータンパク質として機能すると考えられる。しかしながら、それはまた、他の生理現象の一因となり得る。WDR5は、ウイルス誘導シグナル伝達アダプター(VISA)関連複合体(これは、ウイルスに誘発されるI型インターフェロン(IFN)および抗ウイルス自然免疫応答の誘導において重要な役割を果たす)の構築または安定性に重要な成分である[Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2010, 107(2): 815 - 820]。前の研究により、VISAはミトコンドリアの外膜に位置することが証明されている。興味深いことに、この研究により、WDR5は前に考えられてるように核中に局在化するだけでなく、細胞質中にも豊富に存在することが明らかになった。ウイルス感染はWDR5の核からミトコンドリアに存在するVISA複合体への移行を引き起こし、そこで、それは、VISA複合体の構築および安定性に役割を果たした。これらの研究は、特に、I型IFNの誘導という結果となるウイルス誘発シグナル伝達における、WDR5のための細胞質機能を初めて証明する[Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2010, 107(2): 815 - 820]。

10

【0008】

白血病誘発におけるMLL1-WDR5複合体

白血病は、血液または骨髄中の白血球の異常な増加により特徴付けられる。全ての型の癌の中で、白血病の罹患率は35歳未満の患者で最も高い。70%超の乳幼児白血病患者が、染色体11に関与する転座を有し、MLL1遺伝子の他の遺伝子との融合という結果になる[Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823 - 833]。MLL1転座はまた、成人急性骨髄性白血病(AML)患者のおよそ10%において見出され、彼等は以前、他の型の癌のためのトポイソメラーゼII阻害剤で治療されていた[Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823 - 833]。

20

【0009】

MLL1はサッカロマイセス・セレビシエ遺伝子Set1およびショウジョウバエ遺伝子Trxのヒト相同体である。その遺伝子は、H3K4のメチル化を触媒する酵素をコードする[Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823 - 833]。リシン4でのヒストン3(H3K4)のトリメチル化は活性遺伝子転写の顕著な特徴であり、このプロセスの変化はしばしば、遺伝子発現パターンの変化を引き起こす。MLL1転座はまた幹細胞維持および発現に関与する重要な遺伝子の転写変化と関連し、よって、白血病誘発につながる。MLL1遺伝子は、1991年に白血病患者において最初に発見された[Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823 - 833]。MLL1遺伝子のcDNAは約12kbのヌクレオチドを含み、4000超のアミノ酸の長さのペプチドをコードする。細胞では、未熟MLL1タンパク質はタスパーゼにより消化され、これにより2つのペプチドとなる: 300kDaのN末端断片および170kDaのC末端断片。2つの切断ペプチドはヘテロ二量体を形成し、それは他の成分、例えばWDR5、RBBP5、ASH2LおよびDPY30と複合体化する。白血病患者の中には、染色体転座により、MLL1 N末端コード領域の約4.2kbのDNAのいくつかの他の遺伝子との融合が得られる[Cancer. Cell., 2003, 4(3): 197 - 207]。

30

40

【0010】

MLL1融合タンパク質の生成は白血病を誘発するのに十分であり、これは動物モデルにおいて証明されている[Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823 - 833]。MLL1融合物媒介白血病のメカニズムは過去20年で広範に研究されてきた。MLL1/SET1ファミリーメンバーは、タンパク質WDR5、RBBP5、Ash2LおよびDPY-30のホモ二量体から構成されるサブ複合体に結合された触媒SET-ドメイン含有サブユニットを含む、「コア複合体」(WRAD2)の一部で

50

ある場合に最も酵素的に活性である。完全活性のためにWDR5に結合するMLL/SET1メンバーの必要性は、特別な薬物開発戦略の基本であり、MLL/SET1サブユニットとWDR5の間の結合を中断させることが求められる。MLL1触媒活性を薬理的に標的にする最近の努力は、Win-モチーフ模倣ペプチドおよび小-分子ペプチド模倣薬により、MLL1-WDR5結合を中断させる試みに集中してきた[J. Med. Chem., 2010, 53: 5179-5185; J. Am. Chem. Soc., 2013, 135: 669-682; Mol Cell., 2014; 53: 247-261]。しかしながら、ほとんどのペプチドに基づく阻害剤と同様に、MLL1-WDR5ペプチド性阻害剤は不十分な細胞ベース活性を示し、不十分な細胞-透過性およびペプチド化学的傾向(例えば、ペプチダーゼへの感受性)のために、経口バイオアベイラビリティを欠く。

10

【0011】

他の癌におけるWDR5の役割

膀胱癌

WDR5はまた、胚性幹細胞自己再生[Cell., 2011; 145(2): 183-97]および上皮間葉転換[Mol. Cell., 2011; 43(5): 811-22]において重要な役割を果たす。最近の研究により、タンパク質H2A.Zが、膀胱癌において過剰発現されており、WDR5およびプロモドメインPHDフィンガー転写因子(BPTF)をその標的遺伝子まで動員することにより発癌性転写を活性化することが見出されており[Epigenetics. Chromatin., 2013; 6(1): 34]、WDR5は膀胱癌において役割を果たすことができるが、膀胱癌におけるその発現パターン、役割およびメカニズムは不明確なままであることが示唆された。WDR5は、免疫組織化学(IHC)により決定されるように、正常組織と比較して、膀胱癌組織において上方制御され、膀胱癌患者の進行腫瘍ステージおよび全生存と関連する。最近の研究では、WDR5が、正常組織と比較して、前立腺癌組織において過剰発現されていることが見出された[Mol. Cell., 2014 May 22; 54(4): 613-25]。総合すると、高発現レベルのWDR5は膀胱癌についての新規分子マーカーとして機能し得る。

20

【0012】

WDR5サイレンシングは乳癌および前立腺癌において細胞増殖を低減させる[Mol. Cell., 2014, 54(4): 613-25; Cell Rep., 2013 5(2): 302-13]が、インビボでの詳細なメカニズムおよび役割は依然としてわかっていない。機能の獲得または損失により、WDR5は膀胱癌細胞増殖をインビトロで、腫瘍成長をインビボで促進すること、WDR5のサイレンシングは主にG0/G1期細胞周期停止を誘導することが見出された。細胞周期はサイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼにより制御される。サイクリンE1およびサイクリンE2はG1~S期移行を制御するが、一方、サイクリンB1はG2~M期移行を制御する。その上、サイクリンEは高悪性度、高ステージおよび侵襲性膀胱癌と関連する[Cell. Cycle., 2012; 11(7): 1468-76; Am. J. Pathol., 2000; 157(3): 787-94]。UHMK1(KISとも指名される)が、白血病において過剰発現されており、G1~S期移行を促進する[Leuk. Res., 2008; 32(9): 1358-65]。機構的に、WDR5ノックダウンはサイクリンE1、サイクリンE2およびUHMK1を阻害し、G0/G1期細胞周期停止に至らしめ、これはG2~M期移行に対するサイクリンB1下方制御の効果を妨害する可能性がある。追加の研究により、MLL1、MLL/SET1複合体の別のコア成分のノックダウンは、サイクリンBの発現を低減させ、G2/M期細胞周期停止を誘導することにより、HEL細胞増殖を抑制したことが示された[Oncogene. 2013; 32(28): 3359-70]。これらのデータにより、WDR5は、細胞周期を制御することにより、膀胱癌細胞増殖をインビトロおよびインビボで促進することが示唆されるが、役割およびメカニズムはMLL1と同じではない。

30

40

50

【0013】

WDR5は癌幹細胞(CSC)において役割を果たすと考えられる。CSCは自己再生し、複数の系列に分化することができ、強い腫瘍形成能を有する腫瘍中の細胞の小さな亜集団である。CSCは多くの悪性腫瘍において広く同定されており、膀胱癌中のCSCの存在はChanらにより見出された[Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2009; 106(33):14016-21]。いくつかの研究により、スフィア培養は癌幹細胞を濃縮するための有効な方法であることが見出された[Cell. 2007; 131(6):1109-23; Urol Oncol. 2012; 30(3):314-8]。WDR5および多能性転写因子UM-UC-3およびT24スフィア中で上方制御されたことが観察された。機能の獲得または損失により、WDR5はUM-UC-3およびT24細胞自己再生をインビトロで促進し、ホメオボックスタンパク質転写因子Nanogを上方制御したことが証明された。新たに出現した証拠により、Nanogが、不十分に分化した腫瘍において過剰発現されており、膀胱癌を含む様々な型の癌を有する患者の生存転帰不良と関連したことが示される[Nat. Genet., 2008; 40(5):499-507; Oncol. Targets. Ther., 2013; 6:1207-20]。その上、NanogはCSC自己再生およびターゲティングにおいて重要な役割を果たす。Nanogはいくつかの型の癌において有望な治療可能性を示している[Cell Stem Cell. 2011; 9(1):50-63; Oncogene. 2013; 32(37):4397-405]。WDR5はNanogを、そのプロモーターH3K4me3レベルを媒介することにより直接活性化する。総合すると、最近の所見により、WDR5は、Nanogを制御することにより膀胱癌細胞の自己再生において役割を果たすことが示唆される。

【0014】

さらなる研究により、WDR5サイレンシングは細胞アポトーシスを増加させ、シスプラチンに対する膀胱癌細胞抵抗性を減少させることが証明された。反対に、WDR5の過剰発現はシスプラチンに対する化学療法抵抗性を増強させた。その上、WDR5はアポトーシスタンパク質の重要なインヒビター、MCL1[FEBS Lett. 2010; 584(14):2981-9; Sci Rep. 2014; 4:6098]およびBIRC3[Expert Opin Ther Targets. 2009; 13(11):1333-45]をH3K4me3により直接制御する。

【0015】

要約すると、WDR5は膀胱癌において上方制御され、一連の発癌遺伝子をH3K4me3により活性化することを介して、膀胱癌細胞増殖、自己再生および化学療法抵抗性を促進する。そのため、WDR5は膀胱癌のための潜在的なバイオマーカー、および薬物開発のための有望な標的となる[Sci Rep. 2015; 5:8293, Genom Data. 2015; 5:27-9.]。

急性骨髄性白血病(AML)

【0016】

CEBPA遺伝子は急性骨髄性白血病(AML)を有する患者の9%で変異している。p30と呼ばれる、短い(30-kDa)CCAAT-エンハンサー結合タンパク質-(C/EBP)翻訳アイソフォームの選択的発現は、AMLにおける最も一般的な型のCEBPA突然変異を表す。p30媒介形質転換の根底にある分子メカニズムはいまだに明らかでない。最近の研究により、正常p42アイソフォームではなく、C/EBPp30がWDR5、SET/MLL(SET-ドメイン/混合系統白血病)ヒストン-メチルトランスフェラーゼ複合体の主要成分と優先的に相互作用することが示された。したがって、p30結合ゲノム領域は、MLL依存性H3K4me3マークについて濃縮される。自己再生のp30依存性増加および骨髄分化の阻害はWDR5を必要とし、というのも、後者の下方制御は、p30依存性AMLモデルにおいて、増殖を阻害し、分化を回復させたからである。WDR5-MLL結合の小分子阻害剤は、増殖を選択的に阻害し、p30-発現ヒトAML細胞における分化を誘導し、p30依存性形質転換のメカニズムが

明らかになり、CEBPA変異AMLにおける治療標的としてp30補因子WDR5が確立される[Nat Chem Biol. 2015; 11(8): 571-8]。

【0017】

MYCN-増幅神経芽細胞腫

神経芽細胞腫におけるMYCN遺伝子増幅は、侵襲性疾患と強く相関する遺伝子発現プログラムを駆動する。機構的に、標的遺伝子プロモーターでのヒストンH3リジン4(H3K4)のトリメチル化はこの転写プログラムが規定される必要条件である。WDR5は、H3K4トリメチル化において本質的な役割を有することが見出されてるヒストンH3K4プレゼンターである。この理由から、この研究では、神経芽細胞腫細胞におけるWDR5媒介H3K4トリメチル化とN-Myc転写プログラムの間の関係が調査された。N-Mycは神経芽細胞腫細胞においてWDR5発現を上方制御した。遺伝子発現分析により、WDR5標的遺伝子は、MDM2などのプロモーターでのMYC結合要素を有するものを含んだことが明らかになった。WDR5は、MDM2プロモーターで、p53ではなく、N-Mycとタンパク質複合体を形成し、ヒストンH3K4トリメチル化およびMDM2転写の活性化に至らしめることが証明された[Cancer Res 2015; 75(23); 5143-54]。WDR5のRNAi媒介減衰は、変異p53ではなく、野生型の発現を上方制御し、増殖阻害およびアポトーシスと関連する効果となった。同様に、WDR5の小分子アンタゴニストは、神経芽細胞腫細胞において、N-Myc/WDR5複合体形成、N-Myc標的遺伝子発現、および細胞増殖を低減させた。MYCN-トランスジェニックマウスでは、WDR5が、正常神経節細胞に比べて、前癌性神経節および神経芽細胞腫細胞において過剰発現された。臨床的に、神経芽細胞腫検体における上昇したレベルのWDR5は不十分な全生存の独立予測因子となった。全体としては、これらの結果は、WDR5をN-Myc-制御転写活性化および腫瘍発生のための関連補因子として、およびMYCN-増幅神経芽細胞腫のための新規治療標的として同定する[Cancer Res 2015; 75(23); 5143-54, Mol Cell. 2015; 58(3): 440-52.]。

【発明の概要】

【0018】

背景で記載される通りの構造特徴により、WDR5-MLL結合が望ましい薬物標的となることが示唆される。よって、WDR5タンパク質に結合し、WDR5-相互作用パートナーとの結合について競合する作用物質は、WDR5を含む複合体の転写活性を反転させることができる。WDR5駆動腫瘍型、例えば白血病および膀胱癌を治療する現在の必要性と共に、タンパク質-タンパク質相互作用の阻害と一般に関連する挑戦を考慮して、相補的アプローチ、例えばパーチャルスクリーニング、フォーカスドライブラスクリーニングおよび従来の構造活性相関(SAR)研究が実施された。これらの研究は、WDR5タンパク質-タンパク質結合を阻害する化合物の同定へと導いた。加えて、構造活性相関研究により、特定の化学的特徴がこれらの化合物のWDR5との結合のためのより長い滞留時間に寄与することが証明された。研究により、より長い滞留時間はWDR5阻害剤中に設計することができ、血液および固形腫瘍において観察されるリガンド誘導抗増殖性効果に寄与することが示される。

【0019】

WDR5-MLL1タンパク質-タンパク質結合の強力な破壊を示し、よって、癌ならびに他のWDR5媒介疾患、障害および病状の治療において有用性を有する、式(I)の新規クラスの化合物が調製されている。

【0020】

よって、1つの態様では、本出願は式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含み：

10

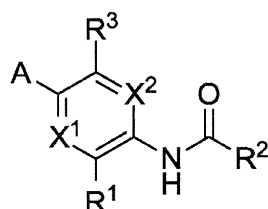
20

30

40

50

【化 1】



(I)

10

式中：

R¹は、非置換であり、またはハロ、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、C₃-10シクロアルキル、OR⁴、SR⁴、NR⁵R⁶、C₁-6アルキレンOR⁴、C₁-6アルキレンSR⁴およびC₁-6アルキレンNR⁵R⁶から選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、R¹は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とし；

R²はC₆-10アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびにR²は非置換であり、またはハロ、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、=O、=S、OR⁷、SR⁷およびNR⁸R⁹から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R³はC₆-10アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、R³は非置換であり、またはハロ、CN、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、=O、=S、OR¹⁰、SR¹⁰、SO₂R¹⁰、NR¹¹R¹²、R¹³、C₁-6アルキレンR¹³、C₁-6アルケニレンR¹³、OC₁-6アルキレンR¹³、SC₁-6アルキレンR¹³、C₁-6アルキレンNR¹¹R¹²、C₁-6アルキレンOR¹⁰、C₁-6アルキレンSR¹⁰、OC₁-6アルキレンNR¹¹R¹²、SC₁-6アルキレンNR¹¹R¹²、OC₁-6アルキレンOR¹⁰、SC₁-6アルキレンOR¹⁰、OC₁-6アルキレンSR¹⁰、SC₁-6アルキレンSR¹⁰、C(O)OR¹⁰、C(S)OR¹⁰、C(S)NR¹¹R¹²およびC(O)NR¹¹R¹²から選択される1つ以上の置換基で置換され；

20

R⁴はH、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、C(O)C₁-6アルキルおよびC(O)C₁-6フルオロアルキルから選択され；

30

R⁵およびR⁶は、H、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C(O)C₁-6アルキル、C(O)C₁-6フルオロアルキル、C(O)OC₁-6アルキル、C(O)NHC₁-6アルキル、SO₂C₁-6アルキル、SO₂HNC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンOC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンC₆-10アリール、C₁-6アルキレンヘテロアリール、C₁-6アルキレンヘテロシクロアルキルおよびC₁-6アルキレンC₃-6シクロアルキルから独立して選択され、あるいは、R⁵およびR⁶は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、またはハロ、CN、OH、C₁-6アルキルOC₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、OC₁-6フルオロアルキル、C(O)C₁-6アルキル、C(O)C₁-6フルオロアルキル、C(O)C₁-6アルキル、C(O)NHC₁-6アルキル、SO₂C₁-6アルキル、SO₂HNC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンOC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンC₆-10アリール、C₁-6アルキレンヘテロアリール、C₁-6アルキレンヘテロシクロアルキルおよびC₁-6アルキレンC₃-6シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

40

R⁷はH、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、C(O)C₁-6フルオロアルキルおよびC(O)C₁-6アルキルから選択され；

R⁸およびR⁹は、H、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、C(O)C₁-6フルオロアルキルおよびC(O)C₁-6アルキルから独立して選択され、あるいは、R⁸およびR⁹は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、またはハロ、O

50

H、CN、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキルおよびOC₁₋₆フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R¹⁰はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、またはハロ、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R¹¹およびR¹²は各々、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₆₋₁₀アリール、C(O)C₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)ヘテロアリール、C(O)ヘテロシクロアルキル、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)OC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OC₆₋₁₀アリール、C(O)OC₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)Oヘテロアリール、C(O)Oヘテロシクロアルキル、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)NHC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)NHC₆₋₁₀アリール、C(O)NHC₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)NHヘテロアリール、C(O)NHヘテロシクロアルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆フルオロアルキル、SO₂C₆₋₁₀アリール、SO₂C₃₋₁₀シクロアルキル、SO₂ヘテロアリール、SO₂ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R¹¹およびR¹²の各々は独立して非置換であり、またはハロ、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

R¹¹およびR¹²は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、またはハロ、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から独立して選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R¹³はC(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₆₋₁₀アリール、C(O)C₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)ヘテロアリール、C(O)ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびC₆₋₁₀アリールから選択され、ならびに、R¹³は非置換であり、または、ハロ、CN、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、

C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{14} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{14} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{14} および C_{1-6} アルキレン $NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、
 R^{14} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{14} は非置換であり、またはハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)C_{1-6}フルオロアルキル$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $SO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $S(O)C_{1-6}アルキル$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレン $OC_{1-6}アルキル$ 、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレン $SC_{1-6}アルキル$ 、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン $NHC_{1-6}アルキル$ および C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ から選択される1つ以上の置換基で置換され；
 R^{15} および R^{16} は各々、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)C_{1-6}フルオロアルキル$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{15} および R^{16} の各々は非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 $OC_{1-6}アルキル$ 、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 $SC_{1-6}アルキル$ 、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 $NHC_{1-6}アルキル$ 、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)C_{1-6}フルオロアルキル$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $SO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $S(O)C_{1-6}アルキル$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレン $OC_{1-6}アルキル$ 、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレン $SC_{1-6}アルキル$ 、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン $NHC_{1-6}アルキル$ および C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは
 R^{15} および R^{16} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 $OC_{1-6}アルキル$ 、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 $SC_{1-6}アルキル$ 、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 $NHC_{1-6}アルキル$ 、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)C_{1-6}フルオロアルキル$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}アルキル$ 、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $SO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $S(O)C_{1-6}アルキル$ 、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キレンOH、 C_{1-6} アルキレンOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレンSC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンNH₂、 C_{1-6} アルキレンNHC $_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキレンN(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

X¹およびX²は各々、CR¹⁷およびNから独立して選択され；

R¹⁷はH、F、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} フルオロアルキルから選択され；

AはFであり、ならびに

全てのアルキルおよびアルキレン基は任意でフルオロ置換される。

【0021】

別の態様では、本出願は出願の1つ以上の化合物および担体を含む組成物を含む。

10

【0022】

別の態様では、本出願は、有効量の、出願の1つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、生体試料または患者のいずれかにおける、細胞中でのWDR5のその結合パートナーへの結合を阻害するための方法を含む。

【0023】

本出願はまた、治療的有效量の、出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療する方法を含む。本出願の一実施形態では、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状は癌である。

20

【0024】

本出願の他の特徴および利点は、下記詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および具体例は出願の実施形態を示しているが、例として提供されるにすぎず、特許請求の範囲はこれらの実施形態により制限されるべきでなく、全体として、説明と一致する最も広い解釈が与えられるべきであることが理解されるべきである。

【0025】

出願の実施形態について、以下、添付の図面を参照して、より詳細に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】複数の複合体および関連する生物学的プロセスにおけるアダプタータンパク質としてのWDR5を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0027】

I. 定義

別記されない限り、このおよび他のセクションに記載される定義および実施形態は、当業者により理解されるように好適である、本明細書に記載される本出願の全ての実施形態および態様に適用可能であることが意図される。

【0028】

「出願の化合物」または「本出願の化合物」などという用語は、本明細書では、Ia、Ib、IcおよびIdの化合物を含む式Iの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を示す。

40

【0029】

「出願の組成物」または「本出願の組成物」などという用語は、本明細書では、式Ia、Ib、Icおよび/またはIdの化合物を含む式Iの1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含む組成物、そのような医薬組成物を示す。

【0030】

「および/または」という用語は、本明細書では、列挙されたアイテムが個々に、または組み合わせて存在する、または使用されることを意味する。事実上、この用語は、列挙されたアイテムの「少なくとも1つ」または「1つ以上」が使用され、または存在することを意味する。「および/または」という用語はその薬学的に許容される塩および/また

50

は溶媒和物に関しては、出願の化合物が、出願の化合物の個々の塩および水和物、ならびにその組み合わせ、例えば、溶媒和物の塩として存在することを意味する。

【0031】

本出願では、単数形「1つの(a、an)」、および「その(the)」は、内容が明確に別様に指示しない限り、複数の言及物を含む。例えば、「一化合物」を含む一実施形態は1つの化合物、または2つ以上の追加の化合物を有するある一定の態様を提示すると理解されるべきである。

【0032】

「追加の」または「第2の」成分、例えば追加のまたは第2の化合物を含む実施形態では、本明細書で使用される第2の成分は、他の成分または第1の成分とは化学的に異なっている。「第3の」成分は、他の、第1および第2の成分とは異なっており、さらに列挙されたまたは「追加の」成分は同様に異なっている。

10

【0033】

本出願および請求項(複数可)で使用されるように、単語「備えている」(および備えているの任意の形態、例えば「備える」および「備え」)、「有している」(および有しているの任意の形態、例えば「有する」および「有し」)、「含有している」(および含有しているの任意の形態、例えば「含有する」および「含有し」)または「含んでいる」(および含んでいるの任意の形態、例えば「含む」および「含み」)は包括的で、または制約がなく、追加の、列挙されていない要素またはプロセスステップを排除しない。

【0034】

「から構成される」という用語および本明細書で使用されるその派生語は明言された特徴、要素、成分、基、整数、および/またはステップの存在を特定し、また、他の明言されていない特徴、要素、成分、基、整数および/またはステップの存在を排除する閉じた用語であることが意図される。

20

【0035】

「から本質的に構成される」という用語は、本明細書では、明言された特徴、要素、成分、基、整数、および/またはステップならびにこれらの特徴、要素、成分、基、整数、および/またはステップの基本的および新規特性(複数可)に実質的に影響しないものの存在を特定することが意図される。

【0036】

「好適な」という用語は、本明細書では、特別な化合物または条件の選択は実施される特定の合成操作、変換される分子(複数可)のアイデンティティおよび/または化合物のための特定用途に依存することを意味するが、選択は十分当技術分野において訓練された者の技術の範囲内である。

30

【0037】

本出願の実施形態では、本明細書で記載される化合物は少なくとも1つの不斉中心を有してもよい。化合物が1を超える不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとして存在してもよい。全てのそのような異性体および任意の割合のそれらの混合物は本出願の範囲内に包含されることが理解されるべきである。化合物の立体化学は本明細書で列挙される任意の与えられた化合物において示される通りであってもよいが、そのような化合物はまたある一定の量(例えば、20%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満)の、別の立体化学を有する本出願の化合物を含んでもよいことがさらに理解されるべきである。分離されたままの任意の光学異性体、純粋なもしくは部分的に精製された光学異性体またはそのラセミ混合物が本出願の範囲内に含まれることが意図される。

40

【0038】

本出願の化合物はまた、異なる互変異性型で存在してもよく、化合物が形成する任意の互変異性型、ならびにその混合物が本出願の範囲内に含まれることが意図される。

【0039】

本出願の化合物はさらに様々な多形形態で存在してもよく、任意の多形、またはそれらの混合物が本出願の範囲内に含まれることが企図される。

50

【 0 0 4 0 】

本記載は当業者により使用される多くの化学用語および略語に言及する。それにもかかわらず、選択された用語の定義は明確さおよび一貫性のために提供される。

【 0 0 4 1 】

「約」、「実質的に」および「およそ」という用語は、本明細書では、最終結果が有意には変化されないような、修飾された用語の合理的な偏差量を意味する。これらの程度 of 用語は、この偏差が修飾する単語の意味を無効にしない場合、または文脈により別様に当業者に示唆されない限り、修飾された用語の少なくとも $\pm 5\%$ の偏差を含むものとして解釈されるべきである。

【 0 0 4 2 】

本明細書で開示される反応またはプロセスステップに関して本明細書で使用される、「十分な程度まで進行する」という表現は、反応またはプロセスステップが、開始材料または基質の生成物への変換が最大となる程度まで進行することを意味する。変換は開始材料または基質の約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 または 100 % 超が生成物に変換される場合に最大化され得る。

【 0 0 4 3 】

「塩基性窒素」という用語は、本明細書では、水素原子との相互作用に關与するのに使用することができる孤立電子対を有する窒素原子を示す。一実施形態では、相互作用は水素結合、イオン結合または共有結合である。一般に、塩基性窒素原子は、直鎖、分枝または環状基のいずれかにおける一級、二級または三級アルキルアミン窒素原子のいずれかである。いくつかの実施形態では、塩基性窒素原子の共役酸の pK_a は約 8 - 10 を超える。

【 0 0 4 4 】

「アルキル」という用語は、本明細書では、単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、直鎖または分枝鎖、飽和アルキル基を意味する。言及したアルキル基において可能な炭素原子の数は接頭辞「 C_{n1-n2} 」により示される。例えば、 C_{1-10} アルキルという用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【 0 0 4 5 】

「アルキレン」という用語は、それが単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、直鎖または分枝鎖、飽和アルキレン基、すなわち、その端の 2 つ上に置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。言及したアルキレン基において可能な炭素原子の数は接頭辞「 C_{n1-n2} 」により示される。例えば、 C_{2-6} アルキレンという用語は、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。

【 0 0 4 6 】

「アルケニル」という用語は、本明細書では、単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、少なくとも 1 つの二重結合を含む直鎖または分枝鎖、不飽和アルキル基を意味する。言及したアルキレン基において可能な炭素原子の数は接頭辞「 C_{n1-n2} 」により示される。例えば、 C_{2-6} アルケニルという用語は、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子および少なくとも 1 つの二重結合を有するアルケニル基を意味する。

【 0 0 4 7 】

「フルオロアルキル」という用語は、本明細書では、水素原子の全てを含む、1 つ以上がフッ素原子により置き換えられているアルキル基を示す。一実施形態では、フルオロアルキルは少なくとも 1 つの $-CHF_2$ 基を含む。別の実施形態では、フルオロアルキルは少なくとも 1 つの $-CF_3$ 基を含む。

【 0 0 4 8 】

「フルオロ置換された」という用語は、本明細書では、水素原子の全てを含む、1 つ以上がフッ素原子により置き換えられている化学基を示す。

【 0 0 4 9 】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書では、単独で使用されるか、別の基の一部

10

20

30

40

50

として使用されるかに関係なく、多くの炭素原子および1つ以上の環を含む飽和炭素環基を意味する。言及したシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、数的接頭辞「 C_{n1-n2} 」により示される。例えば、 C_{3-10} シクロアルキルという用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0050】

「アリール」という用語は、本明細書では、それが単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、6～20個の炭素原子および少なくとも1つの芳香環を含む環状基を示す。出願の一実施形態では、アリール基は6、9または10個の炭素原子を含み、例えばフェニル、インダニルまたはナフチルである。

【0051】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書では、それが単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、3～20個の原子、好適には3～10個の原子、および少なくとも1つの非芳香族環（ここで、その原子の1つ以上はO、S、S(O)、SO₂、N、NHおよびNC₁₋₆アルキル、好適にはO、S、N、NHおよびNC₁₋₆アルキルから選択されるヘテロ部分である）を含む環状基を示す。ヘテロシクロアルキル基は飽和または不飽和（すなわち、1つ以上の二重結合を含む）のいずれかであり、1つ以上の環を含む（すなわち、多環式である）。ヘテロシクロアルキル基が1を超える環を含む場合、環は結合により、縮合、架橋、スピロ縮合または連結されてもよい。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞 C_{n1-n2} を含む場合、この接頭辞は対応する炭素環基中の炭素原子の数を示し、この場合、環原子の1つ以上、好適には1～5が、以上で規定されるヘテロ部分で置き換えられる。

【0052】

第一の環基が第二の環基と「縮合」されるということは、第一の環および第二の環がそれらの間に少なくとも2つの原子を共有することを意味する。

【0053】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書では、5～20個の原子、好適には5～10個の原子、少なくとも1つの芳香環、ならびに、O、S、S(O)、SO₂、N、NHおよびNC₁₋₆アルキル、好適にはO、S、N、NHおよびNC₁₋₆アルキルから選択される少なくとも1つのヘテロ部分を含む環状基を示す。ヘテロアリール基は1つ以上の環を含む（すなわち多環式である）。ヘテロアリール基が1を超える環を含む場合、環は結合により、縮合、架橋、スピロ縮合または連結されてもよい。ヘテロアリール基が接頭辞 C_{n1-n2} を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環基における炭素原子の数を示し、この場合、環原子の1つ以上、好適には1～5が、以上で規定されるヘテロ部分で置き換えられる。

【0054】

「利用可能水素原子」または「利用可能原子」におけるような「利用可能」という用語は、置換基による置き換えが可能であることが当業者に知られている原子を示す。

【0055】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書では、それが単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、ハロゲン原子を示し、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを含む。

【0056】

「アミン」または「アミノ」という用語は、本明細書では、それが単独で使用されるか、別の基の一部として使用されるかに関係なく、一般式NR₂の基を示し、ここで、RおよびR'は各々、水素およびアルキル基、例えばC₁₋₆アルキルから独立して選択される。

【0057】

「atm」という用語は、本明細書では気圧を示す。

【0058】

「MS」という用語は、本明細書では質量分析を示す。

【0059】

10

20

30

40

50

「 a q . 」という用語は、本明細書では水性を示す。

【 0 0 6 0 】

D C M は、本明細書では、ジクロロメタンを示す。

【 0 0 6 1 】

D I P E A は、本明細書では、N , N - ジイソプロピルエチルアミンを示す。

【 0 0 6 2 】

D M F は、本明細書では、ジメチルホルムアミドを示す。

【 0 0 6 3 】

D M S O は、本明細書では、ジメチルスルホキシドを示す。

【 0 0 6 4 】

E t O A c は、本明細書では、酢酸エチルを示す。

【 0 0 6 5 】

H A T U は、本明細書では、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートを示す。

【 0 0 6 6 】

M e O H は、本明細書では、メタノールを示す。

【 0 0 6 7 】

M e C N は、本明細書では、アセトニトリルを示す。

【 0 0 6 8 】

H C l は、本明細書では、塩酸を示す。

【 0 0 6 9 】

T F A は、本明細書では、トリフルオロ酢酸を示す。

【 0 0 7 0 】

T B A F は、本明細書では、フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムを示す。

【 0 0 7 1 】

C s F は本明細書ではフッ化セシウムである。

【 0 0 7 2 】

μ w a v e は、本明細書では、マイクロ波反応容器を示す。

【 0 0 7 3 】

S n A r は、本明細書では、芳香族求核置換を表す。

【 0 0 7 4 】

L C M S は、本明細書では、液体クロマトグラフィー - 質量分析を示す。

【 0 0 7 5 】

「保護基」または「 P G 」などという用語は、本明細書では、分子の反応性部分を保護またはマスクし、分子の異なる部分を操作または反応させながら、分子のそれらの反応性部分における副反応を防止する化学部分を示す。操作または反応が完了した後、保護基は分子の残りの部分を劣化または分解しない条件下で除去される。好適な保護基の選択は当業者により実施することができる。多くの従来の保護基は当技術分野で知られており、例えば、*“ Protective Groups in Organic Chemistry ”* McOmie , J . F . W . Ed . , Plenum Press , 1973 , Greene , T . W . and Wuts , P . G . M . , *“ Protective Groups in Organic Synthesis ”* , John Wiley & Sons , 第3版 , 1999およびKocienski , P . *Protecting Groups* , 第3版 , 2003 , Georg Thieme Verlag (The Americas) に記載されている。

【 0 0 7 6 】

「被験体」という用語は、本明細書では、哺乳類を含む、動物界の全てのメンバーを含み、好適にはヒトを示す。よって、本出願の方法はヒト治療および動物用途の両方に適用可能である。一実施形態では、被験体は哺乳類である。別の実施形態では、被験体はヒト

10

20

30

40

50

である。

【 0 0 7 7 】

「薬学的に許容される」という用語は被験体、例えばヒトの治療と適合可能であることを意味する。

【 0 0 7 8 】

「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物、すなわち、被験体への投与が可能な剤形の形成を可能にするために、活性材料成分と混合される無毒性溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバントまたは他の材料を意味する。

【 0 0 7 9 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、被験体の治療に好適な、またはこれと適合可能な酸付加塩または塩基付加塩のいずれかを意味する。

10

【 0 0 8 0 】

被験体の治療に好適な、またはこれと適合可能な酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の無毒性有機または無機酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば、アミン基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸、ならびに酸性金属塩、例えばオルトリン酸一水素ナトリウムおよび硫酸水素カリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ、ジおよびトリカルボン酸が挙げられる。例示的な、そのような有機酸は、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、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、桂皮酸、マンデル酸、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および他のスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸および2 - ヒドロキシエタンスルホン酸である。一実施形態では、一または二酸塩が形成され、そのような塩は水和、溶媒または実質的に無水形態のいずれかで存在する。一般に、酸付加塩は水および様々な親水性有機溶媒中でより可溶性であり、一般にそれらの遊離塩基形態と比べてより高い融点を示す。適切な塩のための選択基準は当業者に知られている。他の非薬学的に許容される塩、例えば、限定はされないがシュウ酸塩が、例えば、実験用、または薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換ための出願の化合物の単離において使用され得る。

20

30

【 0 0 8 1 】

被験体の治療に好適な、またはこれと適合可能な塩基付加塩は任意の酸性化合物の任意の無毒性有機または無機塩基付加塩である。塩基付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機塩基としては、水酸化リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムまたはバリウムならびにアンモニアが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、脂肪族、脂環式または芳香族有機アミン、例えばイソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、などが挙げられる。例示的な有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである [例えば、S . M . B e r g e , e t a l . , “ P h a r m a c e u t i c a l S a l t s , ” J . P h a r m . S c i . 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 を参照されたい] 。例えば、化合物内の他のどこかにあるエステル官能基（もしあれば）が加水分解されないように、適切な塩の選択は有用となり得る。適切な塩のための選択基準は当業者に知られている。

40

【 0 0 8 2 】

50

「溶媒和物」という用語は、本明細書では、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれている化合物、または化合物の塩もしくはプロドラッグを意味する。好適な溶媒は、投与される投与量で生理的に耐受される。好適な溶媒の例はエタノール、水などである。水が溶媒である場合、分子は「水和物」と呼ばれる。出願の化合物の溶媒和物の形成は化合物および溶媒和物によって変動する。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解させ、冷却またはアンチソルベントを使用することにより溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲条件下で乾燥され、または共沸される。特別な溶媒和物を形成するための好適な条件の選択は当業者により実施することができる。

【0083】

「治療すること」または「治療」という用語は、本明細書では、ならびに、当技術分野においてよく理解されるように、有益な、または所望の結果（臨床結果を含む）を得るためのアプローチを意味する。有益な、または所望の臨床結果としては、検出可能か検出不能かに関係なく、1つ以上の症状または病状の軽減または寛解、疾患の程度の縮小、疾患の状態の安定化（すなわち悪化なし）、疾患のまん延の防止、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の寛解または緩和、疾患の再発の縮小、および緩解（一部が全体かに関係なく）が挙げられるが、それらに限定されない。「治療すること」および「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存と比べた、生存の延長を意味することができる。「治療すること」および「治療」は本明細書では、また、予防的治療も含む。例えば、早期癌を有する被験体は進行を防止させるために治療することができ、あるいは、緩解期にある被験体は、再発を防止するために出願の化合物または組成物で治療することができる。治療方法は、被験体に、治療的有効量の、出願の化合物の1つ以上を投与することを含み、任意で単回投与から構成され、あるいは一連の投与を含む。例えば、出願の化合物は週に少なくとも1回投与される。しかしながら、別の実施形態では、化合物は被験体に2週、3週または1ヶ月に約1回投与される。別の実施形態では、化合物は1週に約1回～約1日1回投与される。別の実施形態では、化合物は毎日2、3、4、5または6回投与される。治療期間の長さは様々な因子、例えば疾患、障害または病状の重症度、被験体の年齢、出願の化合物の濃度および/または活性、および/またはそれらの組み合わせに依存する。治療のために使用される化合物の有効な投与量は、特別な治療レジームの過程にわたって増加または減少し得ることもまた認識されるであろう。投与量の変化は、当技術分野で知られている標準診断アッセイにより生じ、明らかになり得る。場合によっては、慢性投与が必要とされる。例えば、化合物は被験体を治療するのに十分な量で、十分な持続期間の間、被験体に投与される。

【0084】

疾患、障害または病状を「緩和する」ことは、障害の治療なしと比べて、疾患、障害または病状の程度および/または望ましくない臨床症状が軽減されること、および/または進行の時間経過が減速され、または長期化されることを意味する。

【0085】

「防止」または「予防」という用語、またはその同義語は、本明細書では、疾患、障害または病状に苦しむこととなる、または疾患、障害または病状に関連する症状が現れる患者のリスクまたは確率の低減を示す。

【0086】

「疾患」、「障害」または「病状」は、本明細書では、特にWDR5タンパク質阻害剤、例えば本明細書で記載される出願の化合物を使用して、WDR5タンパク質とその結合パートナー、特にMLL1の間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を示す。

【0087】

「WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な」という用語は、本明細書では、治療される疾患、障害または病状は、その結合パートナー、例えばMLL1へのWDR5結合、特に、増加したWDR5結合を含むいくつかの生物学的基礎（直接的または間接的）により影響され、調節され、および/また

10

20

30

40

50

はそれを有することを意味する。そのような生物学的基礎としては、例えば、WDR5 および/またはMLL1 遺伝子過剰発現またはWDR5 および/またはMLL1 タンパク質過剰蓄積またはWDR5 媒介および/またはMLL1 遺伝子発現の生成物または前駆体であるタンパク質の過剰発現が挙げられる。精密な文脈では、「WDR5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な」はWDR5 とMLL1 の間の結合の阻害により媒介される効果を示す。より広い文脈では、「WDR5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な」は、異常なWDR5 および/またはMLL1 活性からの結果としての、ヒストン3リジン4 (H3K4) 残基の異常なメチル化により引き起こされる多数の疾患を含むことができる。本明細書では、WDR5 はGenBank 受入番号NM_017588として同定されるタンパク質 [J. Biol. Chem. 2001, 276 (49), 46515 - 46522] およびこの配列を含むアイソフォーム、ならびにより短いバージョンを示す。同様に、他のWDR5 タンパク質は、タンパク質データベースのいずれかにおいて特徴付けられ、記載される。本明細書では、MLL1 は、GenBank 受入番号NM_005933として同定されるタンパク質 [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991, 88 (23), 10735 - 10739; DNA Cell Biol. 1995, 14 (6), 475 - 483] およびこの配列を含むアイソフォーム、ならびにより短いバージョンを示す。同様に、他のMLL1 タンパク質はタンパク質データベースのいずれかで特徴付けられ、記載される。

10

【0088】

20

「結合」という用語は、本明細書では、機能的効果に導く、2つの実体、例えば2つのタンパク質間の任意の相互作用を示す。

【0089】

本明細書では、「有効量」または「治療的有效量」という用語は、所望の結果を達成するのに必要な投与量および期間で有効な、出願の1つ以上の化合物の量を意味する。例えば、WDR5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療することとの関連で、有効量は、例えば、1つ以上の化合物の投与なしでの阻害と比べて、前記阻害を増加させる量である。一実施形態では、有効量は、被験体の疾患状態、年齢、性別および/または体重などの因子に従い変動する。さらなる実施形態では、有効量に対応する所定の1つまたは複数の化合物の量は因子、例えば、与えられる薬物（複数可）または化合物（複数可）、医薬製剤、投与経路、病状、疾患または障害のタイプ、治療される被験体のアイデンティティ、などによって変動するが、それにもかかわらず、当業者によりルーチン的に決定することができる。

30

【0090】

「投与された」という用語は、本明細書では、治療的有效量の出願の1つ以上の化合物または組成物の細胞、組織、臓器または被験体への投与を意味する。

【0091】

「新生物障害」という用語は、本明細書では、自己増殖または複製、例えば、増殖性細胞成長により特徴付けられる異常状況または状態に対する能力を有する細胞により特徴付けられた疾患、障害または病状を示す。「新生物」という用語は、本明細書では、新生物障害を有する被験体における細胞の異常な増殖および/または分裂に起因する組織の塊を示す。新生物は良性（例えば、子宮子宮筋腫および色素性母斑）、潜在的に悪性（例えば上皮内がん）または悪性（すなわち癌）であり得る。例示的な新生物障害としては、いわゆる固形腫瘍および液性腫瘍、例えば、限定はされないが、癌腫、肉腫、転移性障害（例えば、前立腺から生じる腫瘍）、造血性新生物障害（例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫および他の悪性形質細胞障害）、転移性腫瘍および他の癌が挙げられる。

40

【0092】

「癌」という用語は、本明細書では細胞 - 増殖性疾患状態を示す。

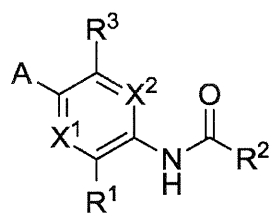
【0093】

II. 出願の化合物および組成物

50

本出願は式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物を含み ;

【化 2】



(I)

10

式中 :

R¹ は、非置換であり、またはハロ、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、C₃-10 シクロアルキル、OR⁴、SR⁴、NR⁵R⁶、C₁-6 アルキレンOR⁴、C₁-6 アルキレンSR⁴ および C₁-6 アルキレンNR⁵R⁶ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、R¹ は少なくとも 1 つの塩基性窒素原子を含むことを条件とし ;

R² は C₆-10 アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、R² は非置換であり、またはハロ、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、= O、= S、OR⁷、SR⁷ および NR⁸R⁹ から選択される 1 つ以上の置換基で置換され ;

20

R³ は C₆-10 アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、R³ は非置換であり、またはハロ、CN、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、= O、= S、OR¹⁰、SR¹⁰、SO₂R¹⁰、NR¹¹R¹²、R¹³、C₁-6 アルキレンR¹³、C₁-6 アルケニレンR¹³、OC₁-6 アルキレンR¹³、SC₁-6 アルキレンR¹³、C₁-6 アルキレンNR¹¹R¹²、C₁-6 アルキレンOR¹⁰、C₁-6 アルキレンSR¹⁰、OC₁-6 アルキレンNR¹¹R¹²、SC₁-6 アルキレンNR¹¹R¹²、OC₁-6 アルキレンOR¹⁰、SC₁-6 アルキレンOR¹⁰、OC₁-6 アルキレンSR¹⁰、SC₁-6 アルキレンSR¹⁰、C(O)OR¹⁰、C(S)OR¹⁰、C(S)NR¹¹R¹² および C(O)NR¹¹R¹² から選択される 1 つ以上の置換基で置換され ;

30

R⁴ は H、C₁-6 アルキル C₁-6 フルオロアルキル、C(O)C₁-6 アルキルおよび C(O)C₁-6 フルオロアルキルから選択され ;

R⁵ および R⁶ は、H、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C(O)C₁-6 アルキル、C(O)C₁-6 フルオロアルキル、C(O)OC₁-6 アルキル、C(O)NHC₁-6 アルキル、SO₂C₁-6 アルキル、SO₂HNC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキレンOC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキレンC₆-10 アリール、C₁-6 アルキレンヘテロアリール、C₁-6 アルキレンヘテロシクロアルキルおよび C₁-6 アルキレンC₃-6 シクロアルキルから独立して選択され、あるいは R⁵ および R⁶ は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、またはハロ、CN、OH、C₁-6 アルキルOC₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、OC₁-6 フルオロアルキル、C(O)C₁-6 アルキル、C(O)C₁-6 フルオロアルキル、C(O)C₁-6 アルキル、C(O)NHC₁-6 アルキル、SO₂C₁-6 アルキル、SO₂HNC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキレンOC₁-6 アルキル、C₁-6 アルキレンC₆-10 アリール、C₁-6 アルキレンヘテロアリール、C₁-6 アルキレンヘテロシクロアルキルおよび C₁-6 アルキレンC₃-6 シクロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換された 3-10 員複素環を形成し ;

40

R⁷ は H、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、C(O)C₁-6 フルオロアルキルおよび C(O)C₁-6 アルキルから選択され ;

R⁸ および R⁹ は、H、C₁-6 アルキル、C₁-6 フルオロアルキル、C(O)C₁-6 フルオロアルキルおよび C(O)C₁-6 アルキルから独立して選択され、あるいは、R⁸ お

50

よび R^9 は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、またはハロ、 O 、 H 、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 O 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび O 、 C_{1-6} フルオロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換された 3 - 10 員複素環を形成し；

R^{10} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、またはハロ、 CN 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 R^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 OR^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 SR^{14} および C_{1-6} アルキレン、 $NR^{15}R^{16}$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^{11} および R^{12} は各々、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OC_{6-10}$ アリール、 $C(O)OC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)O$ ヘテロアリール、 $C(O)O$ ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)NHC_{6-10}$ アリール、 $C(O)NHC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)NH$ ヘテロアリール、 $C(O)NH$ ヘテロシクロアルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2C_{1-6} フルオロアルキル、 SO_2C_{6-10} アリール、 SO_2C_{3-10} シクロアルキル、 SO_2 ヘテロアリール、 SO_2 ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{11} および R^{12} の各々は独立して非置換であり、またはハロ、 CN 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 R^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 OR^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 SR^{14} および C_{1-6} アルキレン、 $NR^{15}R^{16}$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、あるいは

R^{11} および R^{12} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン、 R^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 OR^{14} 、 C_{1-6} アルキレン、 SR^{14} および C_{1-6} アルキレン、 $NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された 3 - 10 員複素環を形成し；

R^{13} は $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択され、ならびに、 R^{13} は非置換であり、またはハロ、 CN 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)O$

10

20

30

40

50

R^{14} 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{14} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{14} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{14} および C_{1-6} アルキレン $NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R^{14} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{14} は非置換であり、またはハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレン OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレン SC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン NHC_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^{15} および R^{16} は各々、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{15} および R^{16} の各々は非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレン OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレン SC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン NHC_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

R^{15} および R^{16} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

- 6 アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレンOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレンSC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンNH $_2$ 、 C_{1-6} アルキレンNHC $_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキレンN(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

X^1 および X^2 は各々、 CR^{17} およびNから独立して選択され；

R^{17} はH、F、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} フルオロアルキルから選択され；

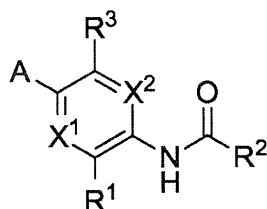
AはFであり、ならびに

全てのアルキルおよびアルキレン基は任意でフルオロ置換される。

【0094】

本出願はまた、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含み；

【化3】



(I)

式中：

R^1 は、非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OR 4 、SR 4 、NR 5 R 6 、 C_{1-6} アルキレンOR 4 、 C_{1-6} アルキレンSR 4 および C_{1-6} アルキレンNR 5 R 6 から選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^1 は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とし；

R^2 は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^2 は非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、=O、=S、OR 7 、SR 7 およびNR 8 R 9 から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^3 は C_{6-10} アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^3 は非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OR 10 、SR 10 、NR 11 R 12 、R 13 、 C_{1-6} アルキレンR 13 、OC $_{1-6}$ アルキレンR 13 、SC $_{1-6}$ アルキレンR 13 、 C_{1-6} アルキレンNR 11 R 12 、 C_{1-6} アルキレンOR 10 、 C_{1-6} アルキレンSR 10 、OC $_{1-6}$ アルキレンNR 11 R 12 、SC $_{1-6}$ アルキレンNR 11 R 12 、OC $_{1-6}$ アルキレンOR 10 、SC $_{1-6}$ アルキレンOR 10 、OC $_{1-6}$ アルキレンSR 10 、SC $_{1-6}$ アルキレンSR 10 、C(O)OR 10 、C(S)OR 10 、C(S)NR 11 R 12 およびC(O)NR 11 R 12 から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^4 はH、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} フルオロアルキル、C(O) C_{1-6} アルキルおよびC(O) C_{1-6} フルオロアルキルから選択され；

R^5 および R^6 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C(O) C_{1-6} アルキルおよびC(O) C_{1-6} フルオロアルキルから独立して選択され、あるいは R^5 および R^6 は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキルOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OC $_{1-6}$ フルオロアルキル、C(O) C_{1-6} アルキルおよびC(O) C_{1-6} フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R^7 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、C(O) C_{1-6} フルオロアルキルおよびC(O) C_{1-6} アルキルから選択され；

R⁸およびR⁹は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキルおよびC(O)C₁₋₆アルキルから独立して選択され、あるいはR⁸およびR⁹は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、O

H、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキルおよびOC₁₋₆フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；R¹⁰はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、またはハロ、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R¹¹およびR¹²は各々、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R¹¹およびR¹²の各々は独立して非置換であり、または、ハロ、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

R¹¹およびR¹²は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から独立して選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R¹³はC(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびC₆₋₁₀アリールから選択され、ならびに、R¹³は非置換であり、または、ハロ、OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆アルキル、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR¹⁴、C₁₋₆アルキレンOR¹⁴、C₁₋₆アルキレンSR¹⁴およびC₁₋₆アルキレンNR¹⁵R¹⁶から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹⁴はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C

10

20

30

40

50

6-10アリール、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、R¹⁴は非置換であり、または、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OH、SH、OC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、SC₁₋₆アルキル、SC₁₋₆フルオロアルキル、NH₂、NHC₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OH、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、SO₂C₁₋₆アルキル、S(O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンOH、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンSH、C₁₋₆アルキレンSC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンNH₂、C₁₋₆アルキレンNHC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキレンN(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換され；

10

R¹⁵およびR¹⁶は各々、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R¹⁵およびR¹⁶の各々は非置換であり、または、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OH、SH、OC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、SC₁₋₆アルキル、SC₁₋₆フルオロアルキル、NH₂、NHC₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OH、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、SO₂C₁₋₆アルキル、S(O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンOH、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンSH、C₁₋₆アルキレンSC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンNH₂、C₁₋₆アルキレンNHC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキレンN(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

20

30

R¹⁵およびR¹⁶は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OH、SH、OC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、SC₁₋₆アルキル、SC₁₋₆フルオロアルキル、NH₂、NHC₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OH、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、SO₂C₁₋₆アルキル、S(O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンOH、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンSH、C₁₋₆アルキレンSC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンNH₂、C₁₋₆アルキレンNHC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキレンN(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

40

X¹およびX²は各々、CR¹⁷およびNから独立して選択され；

R¹⁷はH、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆フルオロアルキルから選択され；

AはFであり；ならびに

50

全てのアルキルおよびアルキレン基は任意でフルオロ置換される。

【0095】

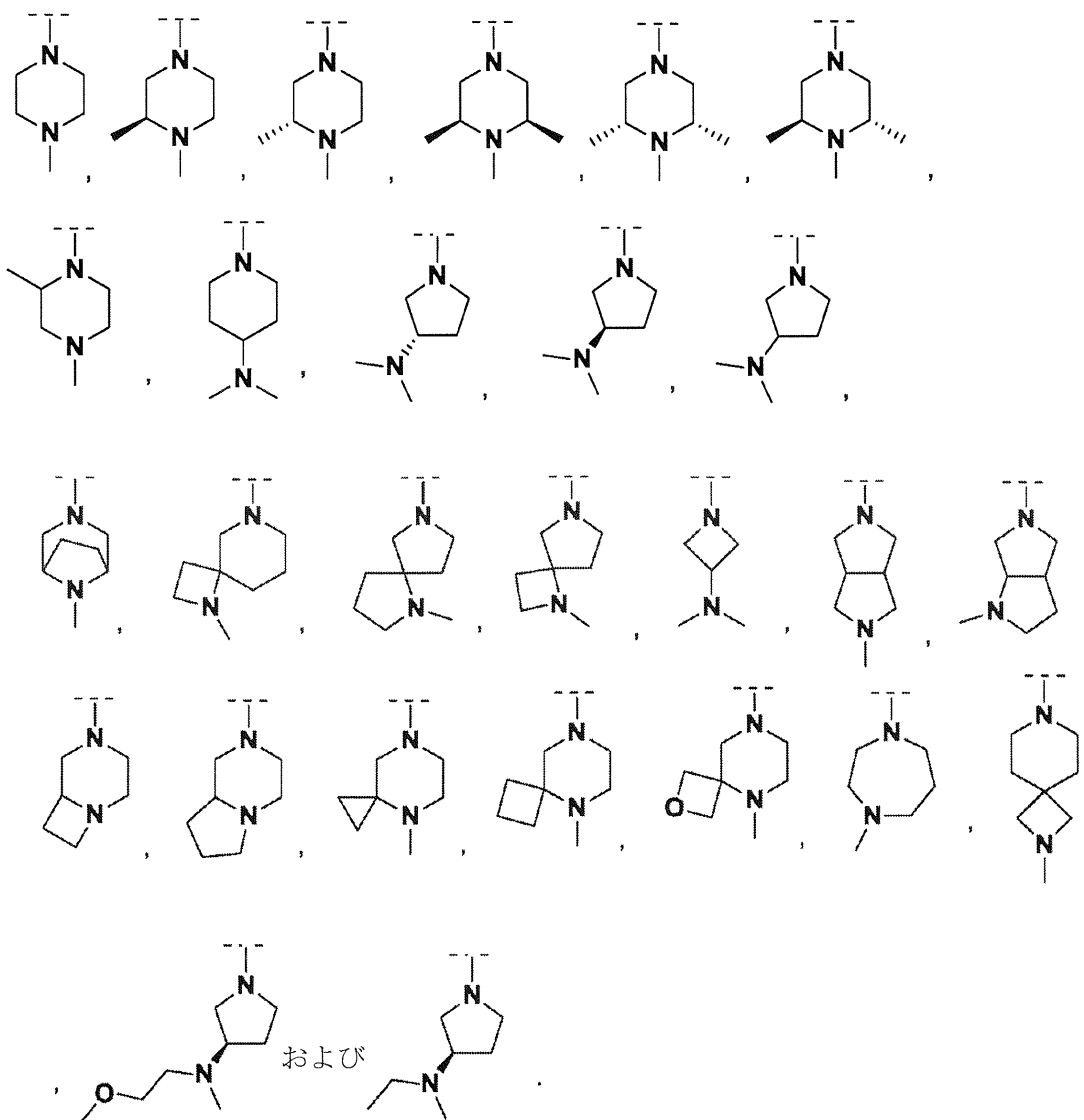
いくつかの実施形態では、 R^1 は非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 NR^5R^6 および C_{1-6} アルキレン NR^5R^6 から選択される1、2または3つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^1 は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロ、 C_{1-6} アルキル、および NR^5R^6 から選択される1または2つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^1 は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、および NR^5R^6 から選択される1または2つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^1 は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^1 は1または2つの窒素原子を含む（その少なくとも1つは塩基性である） C_{5-6} ヘテロシクロアルキルである

10

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^1 は下記から選択される：

【化4】



20

30

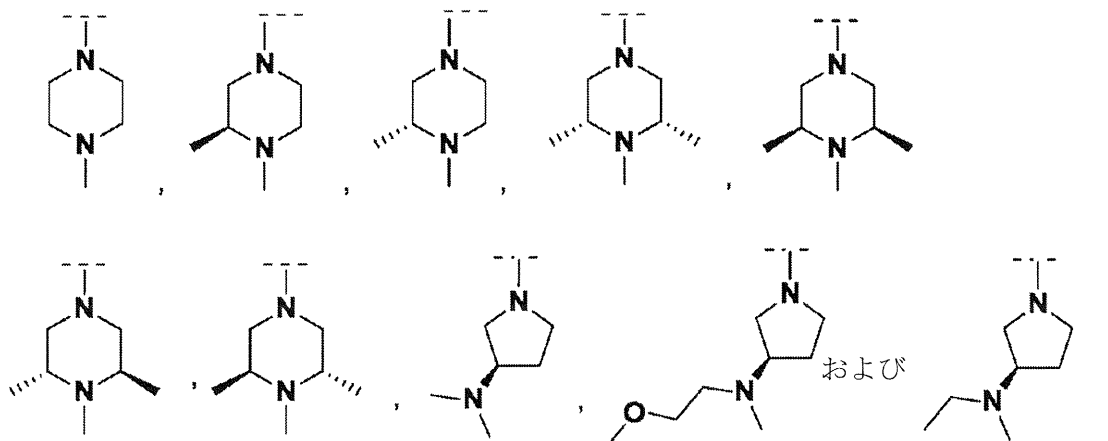
40

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は下記から選択される：

50

【化5】

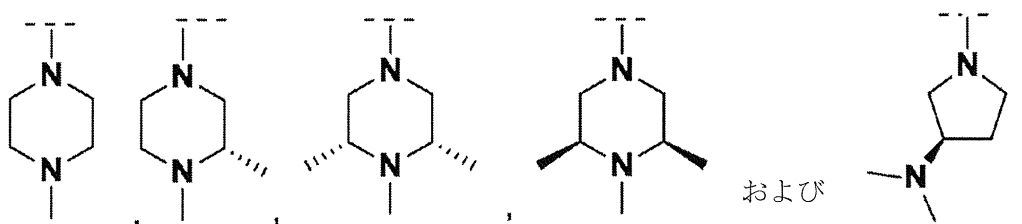


10

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 は下記から選択される：

【化6】

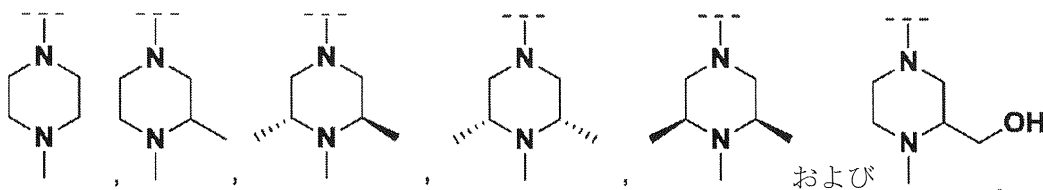


20

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^1 は下記から選択される：

【化7】

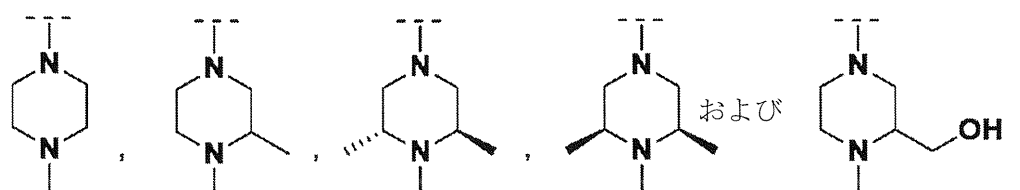


30

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^1 は下記から選択される：

【化8】



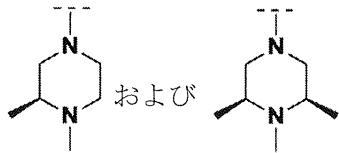
40

【0101】

R^1 は下記から選択される：

50

【化 9】



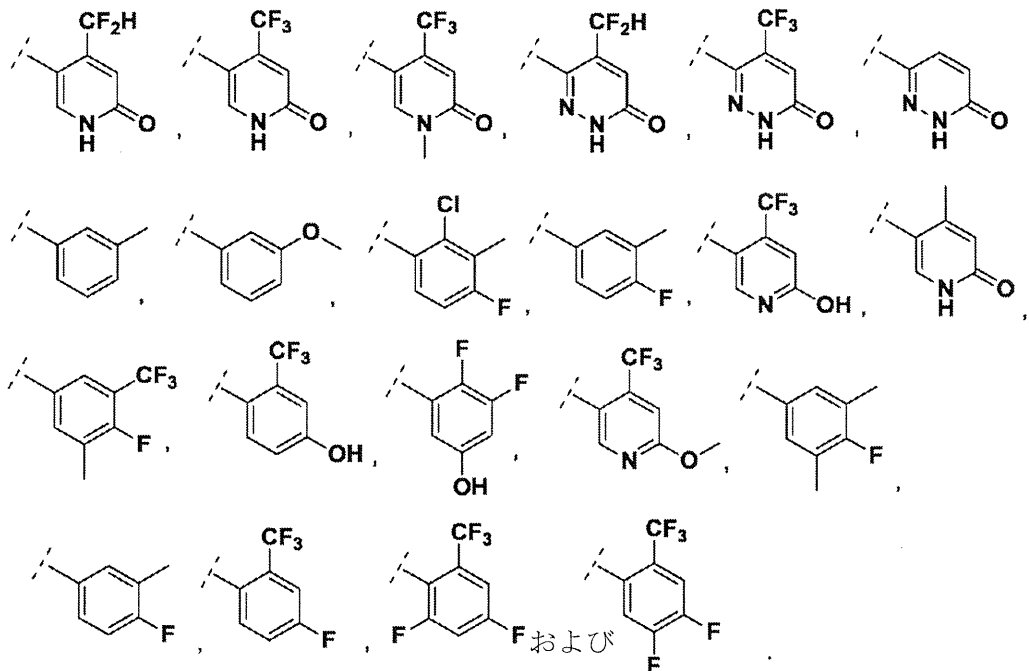
【0102】

いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、 R^2 は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 OR^7 、 SR^7 および NR^8R^9 から選択される1、2または3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、 R^2 は非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ および NR^8R^9 から選択される1、2または3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、 R^2 は非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび $=O$ から選択される1または2つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^2 はフェニルおよび C_6 -ヘテロアリールから選択され、 R^2 は F 、 CF_2H 、 CF_3 および $=O$ から選択される1~3つの置換基で置換される。

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^2 は下記から選択される：

【化10】



【0104】

いくつかの実施形態では、 R^2 は下記またはその互片異性体から選択される：

10

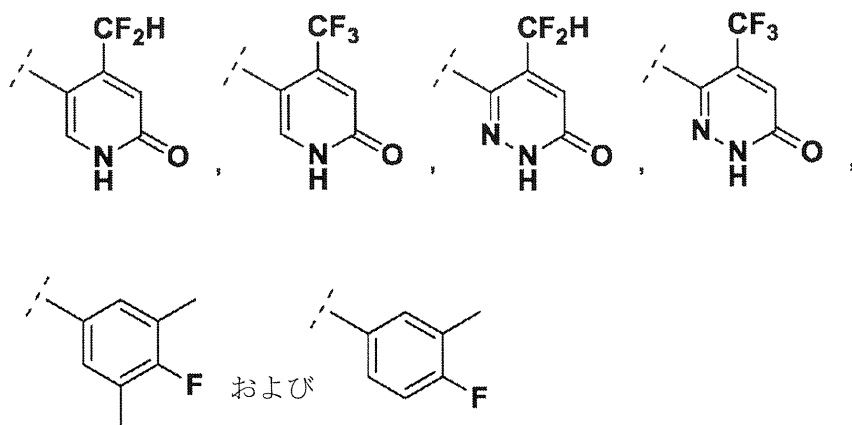
20

30

40

50

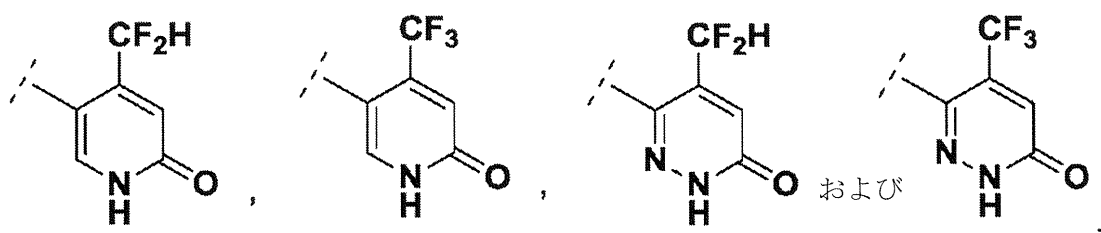
【化 1 1】



【0 1 0 5】

いくつかの実施形態では、 R^2 は下記またはその互変異性体から選択される：

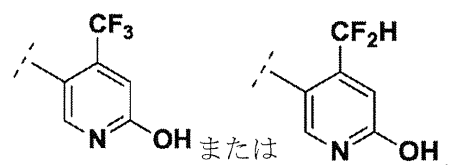
【化 1 2】



【0 1 0 6】

一実施形態では、 R^2 基の互変異性体は

【化 1 3】

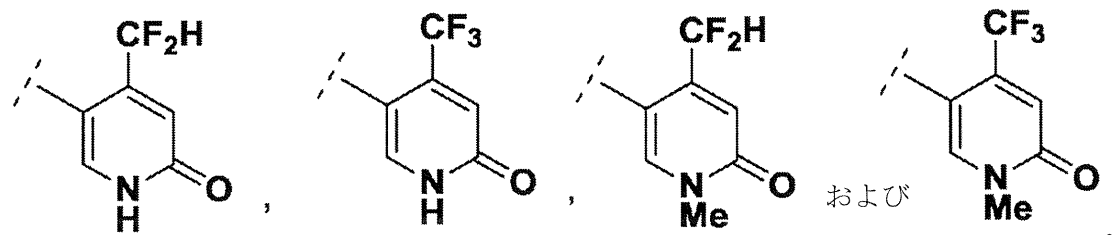


である。

【0 1 0 7】

いくつかの実施形態では、 R^2 は下記またはその互変異性体から選択される：

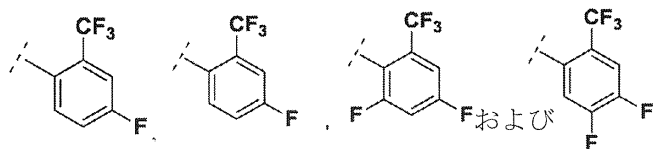
【化 1 4】



【0 1 0 8】

いくつかの実施形態では、 R^2 は下記から選択される：

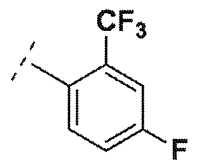
【化 15】



【0109】

いくつかの実施形態では、 R^2 は

【化 16】



である。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^3 は C_{6-10} アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^3 は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 R^{13} 、 C_{1-6} アルキレン R^{13} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{13} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{10} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{11}R^{12}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{10} 、 $C(O)OR^{10}$ および $C(O)NR^{11}R^{12}$ から選択される1、2または3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 は C_{6-10} アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^3 はハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 R^{13} 、 C_{1-6} アルキレン R^{13} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{13} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{10} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{11}R^{12}$ および OC_{1-6} アルキレン OR^{10} から選択される1または2つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 は C_{6-10} アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^3 は非置換であり、または、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 R^{13} および OC_{1-6} アルキレン R^{13} から選択される1または2つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はヘテロアリールであり、ならびに、 R^3 は、 R^{13} から選択される1つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は単環式 C_{5-6} ヘテロシクロアルキルおよび単環式 C_{5-6} ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 はフェニル、ピリジニル、ピリジニル、ジヒドロピリジン、ジヒドロピロリル、アジリジニル、オキシラニル、フラニル、チエニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニルおよび

10

20

30

40

50

ジヒドロピリジニルから選択される。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 は、H、 C_{1-6} アルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 はそれらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または八員環および C_{1-6} アルキルから選択される1、2または3つの置換基で置換された3-10員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 はそれらに付着された窒素原子と一緒に、非置換である3-10員複素環を形成する。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} フルオロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、下記から選択される非置換または置換単環式ヘテロシクロアルキルである：ジヒドロピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、アジリジニル、オキシラニル、チラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジニル。いくつかの実施形態では、 R^{10} はモルホリニルである。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^{11} および R^{12} は各々、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} および R^{12} は各々、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} および R^{12} は各々、H、 C_{1-10} アルキルおよび C_{3-10} シクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} および R^{12} はそれらに付着された窒素原子と一緒に、非置換である、3-10員複素環を形成する。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{13} は C_{3-10} シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{13} はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、下記から選択される非置換または置換単環式ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキルである：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサニル、スルホラニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2, 3 - ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3 - ジオキセパニル、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジニル。いくつかの実施形態では、 R^{13} はモルホリニルである。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 は各々、 CR^{17} および N から独立して選択され、ここで、 R^{17} は H および C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 はどちらも CR^{17} であり、ここで、 R^{17} は H である。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 の 1 つは CR^{17} であり、 X^1 および X^2 の他のものは N であり、ここで、 R^{17} は H である。

【0116】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は下記から選択される：

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 3, 5 - ジメチルベンズアミド；

20

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

30

N - [5 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

40

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [5 - [2 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [5 - [2 - (シクロヘキシルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメ

50

チル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [5 - [6 - (シクロヘキシルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	10
N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - ピリミジン - 5 - イルフェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	20
N - [5 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	30
N - [5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メチルベンズアミド ;	40
6 - アセトアミド - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミド ;	
N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;	
N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [6 - (オキサン	50

- 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - ピリジン - 3 - イル - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [6 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (2 ' , 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - (3 ' - (シクロペンチルアミノ)メチル) - 6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(R) - N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) メチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

(R) - N - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (6 - フルオロ - 3 ' - (モルホリノメチル) - 4 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

2 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロベンズアミド ;

N - [5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - メトキシ - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [5 - [2 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミ

50

ド；

N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 4 - フルオロ
- 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] -
6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン -
7 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェ
ニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサ
ミド；

N - [5 - (2 - アセトアミドピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R ,
5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 -
(トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イ
ル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル
] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミ
ド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 -
イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニ
ル] - 3 - メトキシベンズアミド；

3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン -
5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェ
ニル] ベンズアミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキ
ソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリダジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] フラン - 2 - カルボキサ
ミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピリジン - 3 - カルボキ
キサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ
- 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 -
[(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オ
キソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト
リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - メト
キシベンズアミド；

2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリ
ミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 -
イル] フェニル] ベンズアミド；

5 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 -

10

20

30

40

50

イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メトキシベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [5 - クロロ - 6 - (2 - メチルプロポキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

N - [5 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

20

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 5 - ジメチルベンズアミド;

N - [5 - (3 - クロロ - 5 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

30

N - [5 - (5 - シアノ - 6 - フェニルメトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (オキサン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

40

N - [5 - (3 - シアノフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - メトキシベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 5 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

2 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メトキシベンズアミド ;

3 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

3 - アセトアミド - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチルインダゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチルインダゾール - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - [[メチル (オキセタン - 3 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル] フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [2 - (3 , 4 , 6 , 7 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [5 - (5 - シアノ - 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - (ジメチルアミノ) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - プロパン - 2 - イルオキシピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (6 - シアノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - シアノ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル

10

20

30

40

50

] - 6 - メトキシピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 3 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 2 , 6 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - [5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 tert - ブチル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - フェニル - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - メチルピリダジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - メチルプロピル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

リジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [1 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - クロロ - 5 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

3 , 5 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [[4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) -

10

20

30

40

50

3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (オキサン - 4 - イルメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

3, 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

3, 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

10

N - [5 - (5 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

20

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [5 - (tert - ブチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

3 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

30

3 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

40

N - [5 - (5 - カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド;

2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 -

50

イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]
]フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド;

4 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル)
- 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1H - ピ
ラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6
- オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 3 - (トリフル
オロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

10

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 3 - (トリ
フルオロメチル)ベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (トリ
フルオロメチル)ピリミジン - 5 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (トリ
フルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド;

20

2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 -
イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニ
ル] - 5 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

3 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 -
イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニ
ル] - 5 - メトキシベンズアミド;

3, 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) -
2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ベン
ズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチルピラゾール
- 3 - カルボキサミド;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1H - ピラゾール - 3
- カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - メチル - 1, 3 -
チアゾール - 4 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(
(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - メチル - 1, 3 -
チアゾール - 5 - カルボキサミド;

40

N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3,
4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロ
メチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3,
4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ
ル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2
- [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 -
(トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [5 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 - シクロヘキシルオキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) アセチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド ;

40

3 , 5 - ジクロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 , 3 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - [[メチル (オキセタン - 3 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [5 - (5 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S)
 - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリ
 フルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリ
 ミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニ
 ル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) -
 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 -
 メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 ,
 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチ
 ル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3
 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフ
 ルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [5 - シアノ - 6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ
 - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] -
 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオ
 ロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
 - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオ
 ロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
 - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イ
 ル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 -
 イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カ
 ルボキサミド ;
 2 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ((S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イ
 ル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イ
 ル) フェニル) - 4 - フルオロベンズアミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - (3 , 3 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 , 3 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 N - [5 - (1 - シクロペンチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 4

10

20

30

40

50

- フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [1 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (1 - ブタン - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - プロパン - 2 - イルオキシピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カル

50

ボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

10

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルスルホニル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；
3 , 5 - ジクロロ - N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド；

2 - クロロ - N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロベンズアミド；

20

N - [5 - (1 - アセチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；
エチル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート；

2 - メチルプロピル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート；

30

N - [5 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [5 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

40

N - [2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [2 - [2 - [(ジメチルアミノ) メチル] モルホリン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (5 - シアノ - 6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

3 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - メトキシベンズアミド ;

3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - (8 - メチル - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (6 - シアノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 3 - カルボキサミド ;

エチル 2 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [2 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - ヒドロキシベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (ジメチルカルバモイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

フェニル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルオキサン - 4 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [

10

20

30

40

50

(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2 , 3 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - ヒドロキシベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (シクロブチルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルプロポキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (ジエチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

3 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - [メチル (プロピル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - [メチル (プロピル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] ベンズアミド ;

N - [5 - [1 - [2 - (ジメチルアミノ) アセチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - [4 - [5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリ

10

20

30

40

50

メチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 4 - オキシブタン酸 ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

tert - ブチル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - エチル - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

2 , 3 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

tert - ブチル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボ

10

tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート ;

20

tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 8 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 - ブタン - 2 - イルオキシピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3

50

- イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(1 R , 4 R) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - プロパン - 2 - イルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - プロパン - 2 - イルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド ;

10

N - [5 - [2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル - [(3 R) - オキソラン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル (オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル (オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (ジメチルカルバモイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

エチル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

20

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリダジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミ

50

ジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 2 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - メチルスルホニルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (オキサン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [1 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N - [5 - [1 - [5 - [(ジメチルアミノ)メチル]ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

2 - メチルプロピル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - [5 - [(ジメチルアミノ)メチル]ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 -

10

20

30

40

50

イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S) - 3 - [エチル(メチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3 - (ジエチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3 - [メチル(プロパン - 2 - イル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S) - 3 - [エチル(メチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3 - (ジエチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3 - [メチル(プロパン - 2 - イル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモ

10

20

30

40

50

ルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリ
メチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 -
[6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル]
- 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジ
ン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル
] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボ
キサミド ;

N - [5 - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] -
4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
- 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

10

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン
- 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
- イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒ
ドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン -
3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジヒ
ドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン -
3 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒド
ロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3
- カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒ
ドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン -
3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 5 - ジヒドロピ
ロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 -
イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カ
ルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 2 , 5 - ジヒドロピロ
ール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イ
ル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カル
ボキサミド ;

2 - メチルプロピル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5
- トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カル
ボキシレート ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒ
ドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン -
3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリ
フルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [5 - (4 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [1 - [5 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - プロパン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - プロパン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - プロパン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

(1 - メチルシクロブチル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(1 - メチルシクロブチル) 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

40

(1 - メチルシクロブチル) 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピラジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - プロピル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 4 , 5 - テトラメチルピペラジン - 4 - イウム - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(3 - メチルオキシタン - 3 - イル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 - メチルオキシタン - 3 - イル) 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 - メチルオキシタン - 3 - イル) 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート ;

10

N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - チオフェン - 2 - イルフェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - チオフェン - 3 - イルフェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) チオフェン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

30

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3

50

- カルボキサミド ;

5 - アミノ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [1 - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (6 - エチルピリダジン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (オキサン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - アミノ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - エチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；
4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

10

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；
N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

20

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド；

30

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド；

N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド；

N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド；

40

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

50

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

10

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド ;

20

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [5 - [2 - (シクロヘキシルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

N - [4 - フルオロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2

50

- [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

2 - フルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 - フルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 - フルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (4 - tert - ブチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]

10

20

30

40

50

フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - [5 - [2 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 ベンジル N - [5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピリジン - 3 - イル] カルバメート ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 2 - オキソピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [1 - (シクロヘキサンカルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 tert - ブチル N - [1 - [2 - [(3 , 5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] ピロリジン - 3 - イル] - N - メチルカルバメート ;
 3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - [3 - メトキシプロピル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] ベンズアミド ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - [3 - メトキシプロピル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - メトキシ - 4 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [2 - メトキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - メチルスルホニルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (メタンスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [5 - [1 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルスルホニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルスルホニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [シクロプロピルメチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [シクロプロピルメチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [5 - [1 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -

10

20

30

40

50

1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

プロパン - 2 - イル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート ;

プロパン - 2 - イル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

プロパン - 2 - イル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 -

10

20

30

40

50

オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2
 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 -
 オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカル
 バモイル)フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカル
 バモイル)フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピ
 ペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリ
 ミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 -
 [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル
] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミ
 ド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 ,
 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ
 ル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 -
 [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト
 リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4
 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペ
 ラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (ピロリジン - 1 - カルボ
 ニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 ,
 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ
 ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジ
 ン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン
 - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド ;
 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 -
 イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (ト
 リフルオロメチル)ベンズアミド ;
 N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ -
 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリ
 メチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) -
 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル
) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
 - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル
) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル
) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル

10

20

30

40

50

) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
 - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1
 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イ
 ル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1
 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イ
 ル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1
 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラ
 ジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1
 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラ
 ジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロ
 メチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラ
 ジン - 1 - イル] フェニル] - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベン
 ズアミド ;
 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロ
 メチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イ
 ル] フェニル] - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド ;
 N - [5 - [2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イルカル
 バモイル) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチ
 ルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H
 - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [5 - [2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 4 , 4 - トリ
 メチルペンタン - 2 - イルカルバモイル) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5
 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H -
 ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピ
 ペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリ
 ミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
 (S) - 4 - (S i フルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 -
 イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 5 - ジヒドロ
 - 1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3
 - カルボキサミド ;
 1 - メチルシクロブチル 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 -
 ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 2 - フルオロ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 ,
 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロ
 ール - 1 - カルボキシレート ;
 1 - メチルシクロブチル (S) - 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ -
 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン
 - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カル
 ボキシレート ;
 N - [5 - (5 - カルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3
 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキ
 ソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - (5 - カルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3
 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジ
 フルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

2, 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2, 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

3, 3 - ジフルオロシクロブチル 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 2 - フルオロ - 4 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート ;

3, 3 - ジフルオロシクロブチル (S) - 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート ;

(S) - N - (5 - (1 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (4 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

エチル 5 - [5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(1 - メチルシクロブチル) 4 - [5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド;

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - プロパン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド;

N - [5 - [2 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]

10

20

30

40

50

フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド ;

10

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド ;

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;

20

N - [5 - [2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イルカルバモイル) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (4 - カルバモイル - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

プロパン - 2 - イル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート ;

40

N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - メチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリ
ミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 -
イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (オキサン - 4 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(1 - メチルシクロブチル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート ;

N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロアゼピン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

10

20

30

40

50

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [4 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - [5 - [4 - [(2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル) カルバモイル] - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [5 - [4 - (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリ

50

フルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリ
 ミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニ
 ル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリ
 ジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニ
 ル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン
 - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
 ペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド ;
 プロパン - 2 - イル 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリ
 ジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -
 トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロアゼピン
 - 1 - カルボキシレート ;
 プロパン - 2 - イル 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリ
 ジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピ
 ペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシ
 レート ;
 プロパン - 2 - イル 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリ
 ジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -
 トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1
 - カルボキシレート ;
 プロパン - 2 - イル 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリ
 ジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピ
 ペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシ
 レート ;
 プロパン - 2 - イル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメ
 チル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル
] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;
 プロパン - 2 - イル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメ
 チル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル
] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ;
 (1 - メチルシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1
 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 ,
 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ
 アゼピン - 1 - カルボキシレート ;
 (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オ
 キソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S
) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テト
 ラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート ;
 N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2 , 3 , 6 , 7 - テ
 トラヒドロアゼピン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -
 トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ
 - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [4 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フル
 オロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル
] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 N - [5 - [4 - [シクロプロピルメチル (メチル) カルバモイル] - 3 - フルオロフェ
 ニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 -

10

20

30

40

50

カルボキサミド；

N - [5 - [4 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) カルバモイル] - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [5 - [4 - (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [5 - [4 - [(2 , 2 - ジメチルシクロヘキシル) カルバモイル] - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン -

10

20

30

40

50

3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロベンズアミド；

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド；ならびに

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド、

3 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピコリンアミド；

(S) - 3 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピコリンアミド；

3 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

N - (4 ' - (シクロヘキシル(メチル)カルバモイル) - 3 ' , 5 ' , 6 - トリフルオロ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド；

N - (4 ' - (シクロペンチル(メチル)カルバモイル) - 3 ' , 5 ' , 6 - トリフルオロ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド；

6 - オキソ - N - (3 ' , 5 ' , 6 - トリフルオロ - 4 ' - (((R) - テトラヒドロフラン

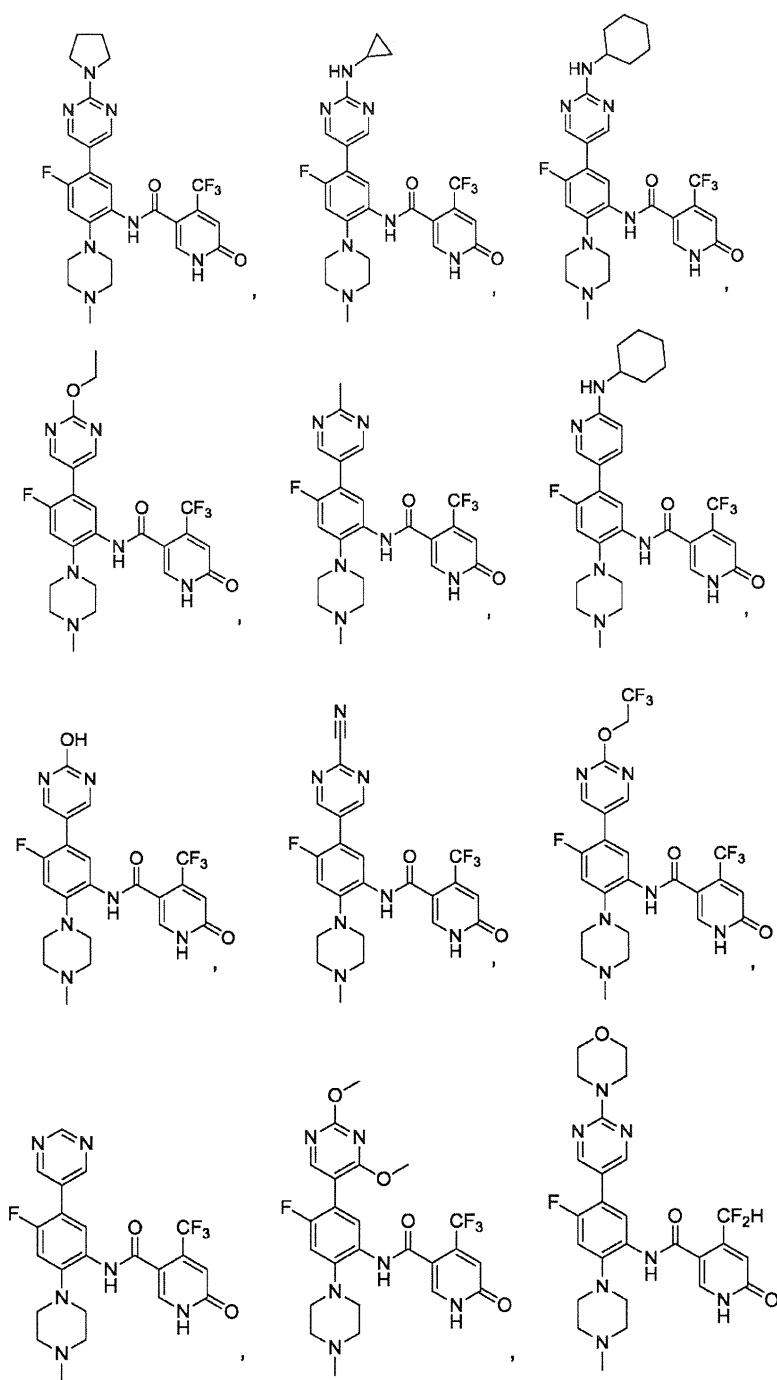
10

20

30

40

50



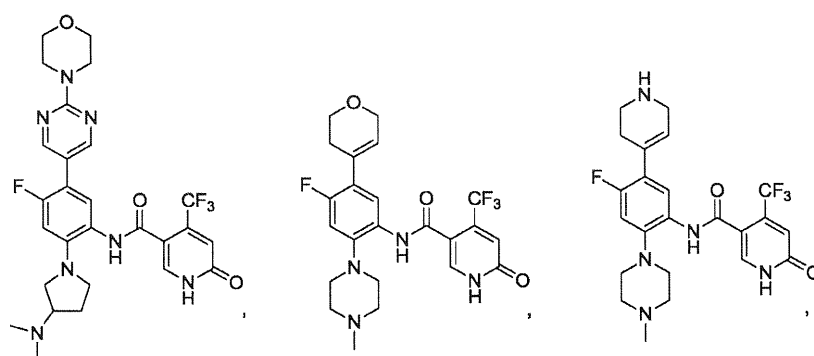
10

20

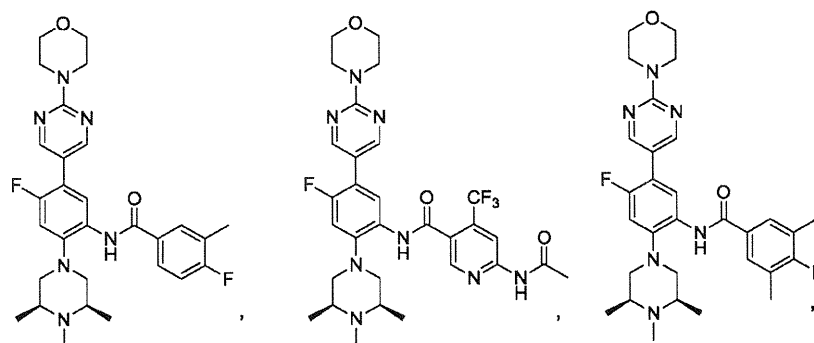
30

40

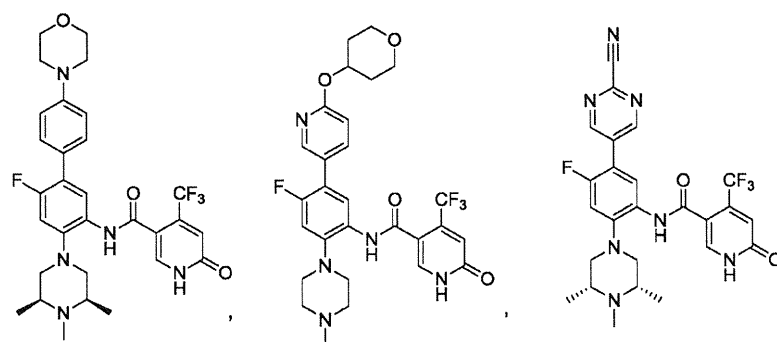
50



10



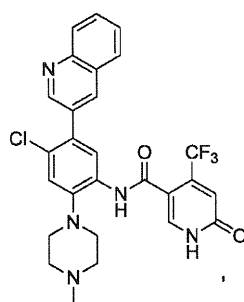
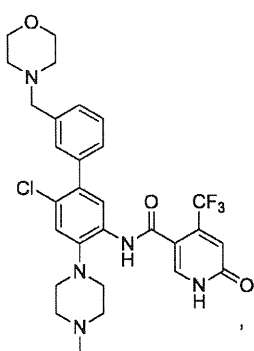
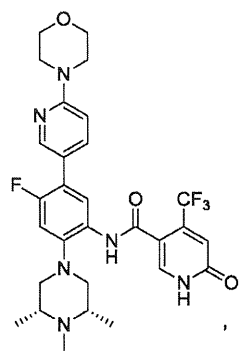
20



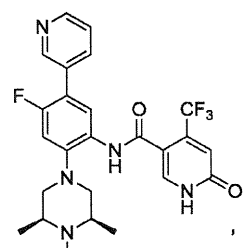
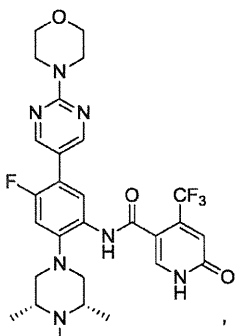
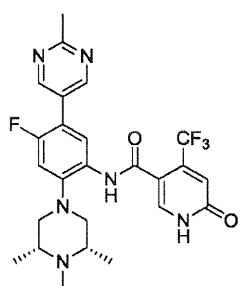
30

40

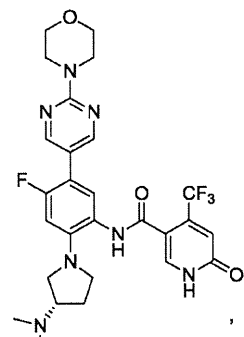
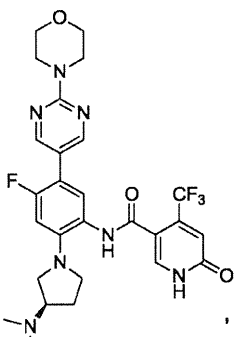
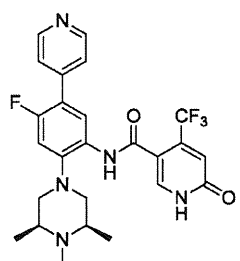
50



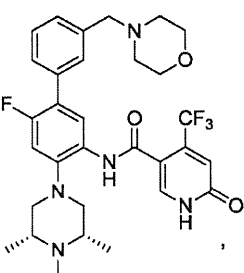
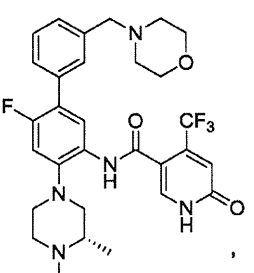
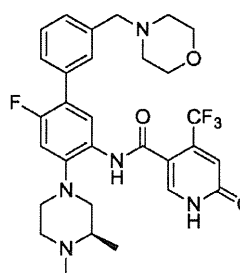
10



20

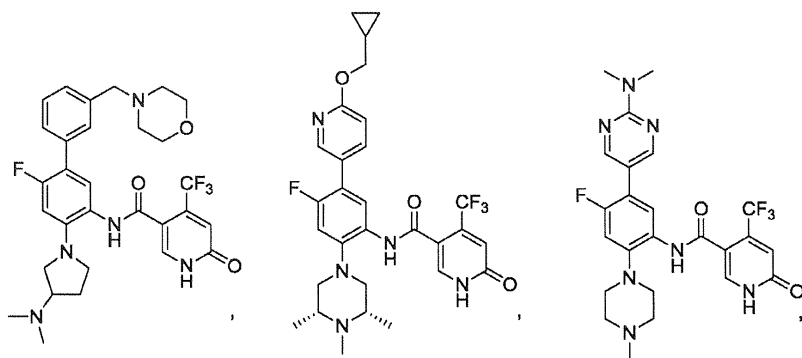


30

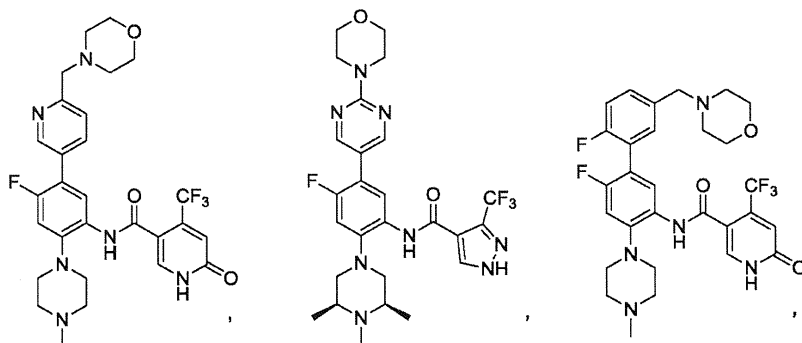


40

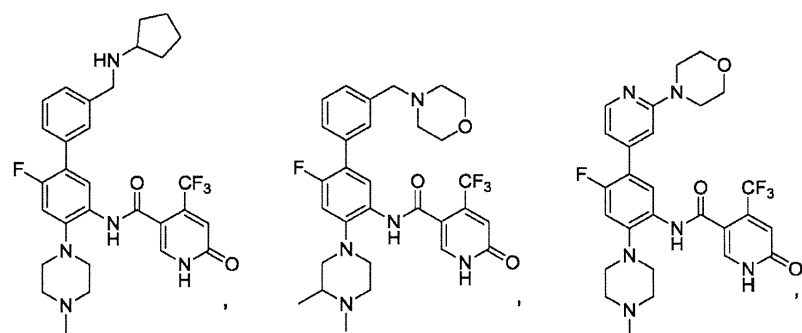
50



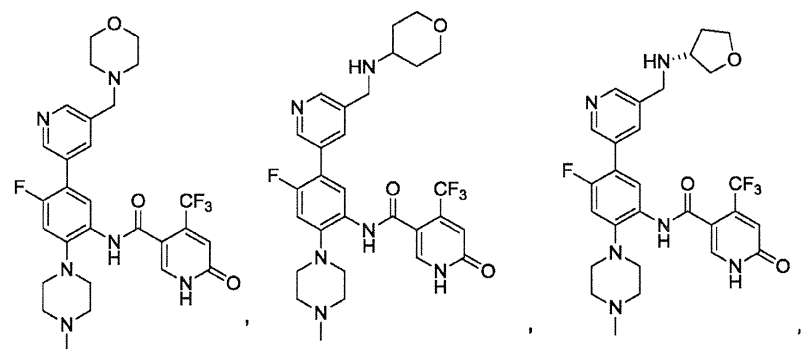
10



20

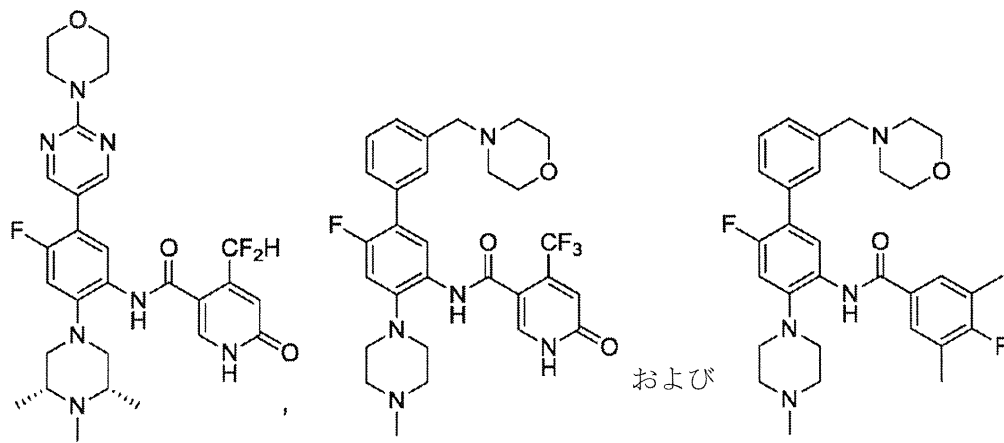


30



40

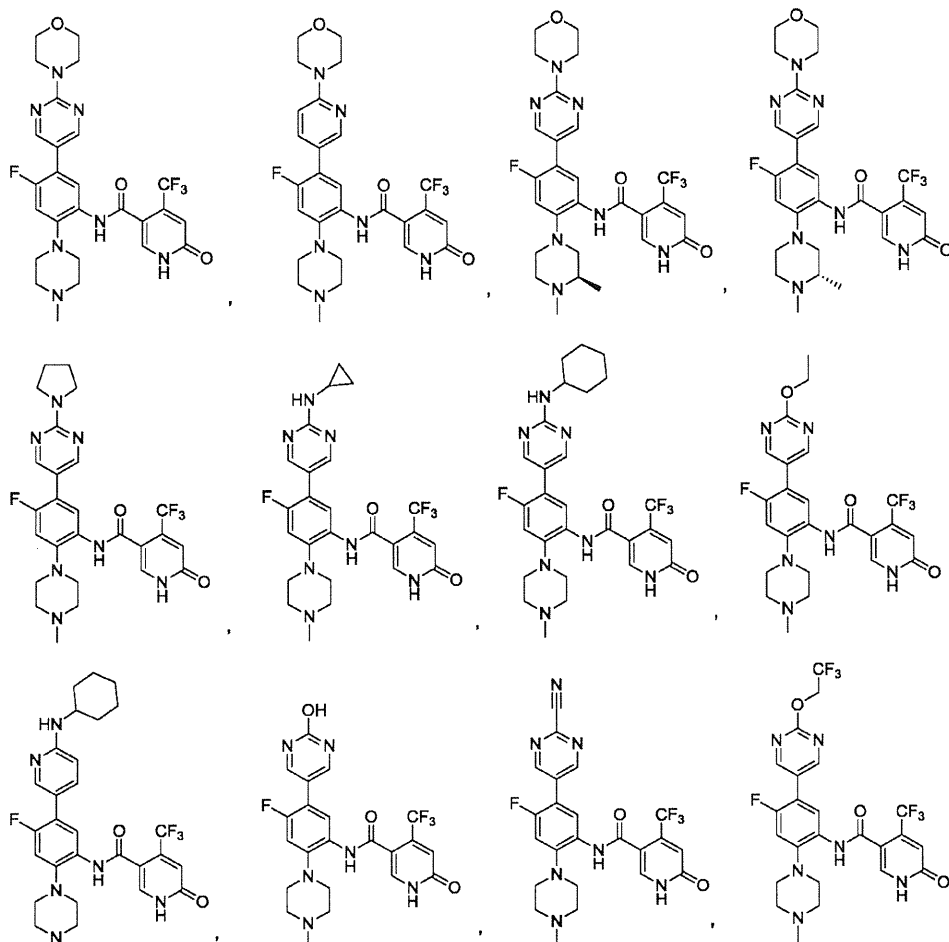
50

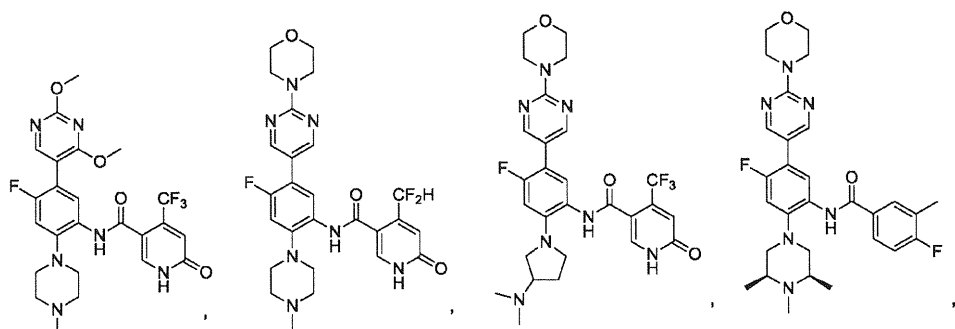


【 0 1 1 8 】

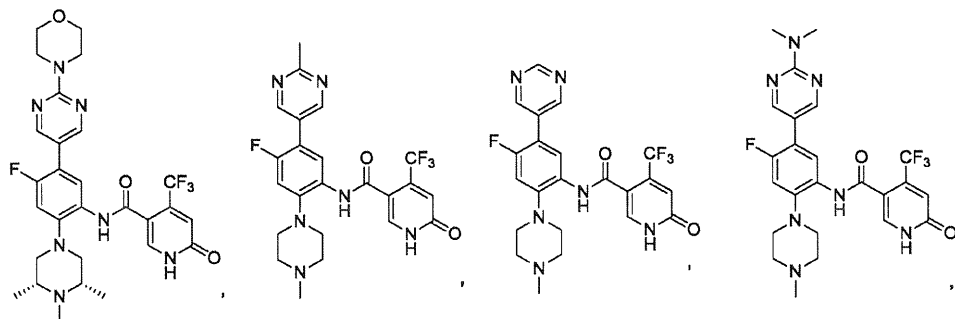
いくつかの実施形態では、式 I の化合物は下記、またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物から選択される：

【 化 1 8 】

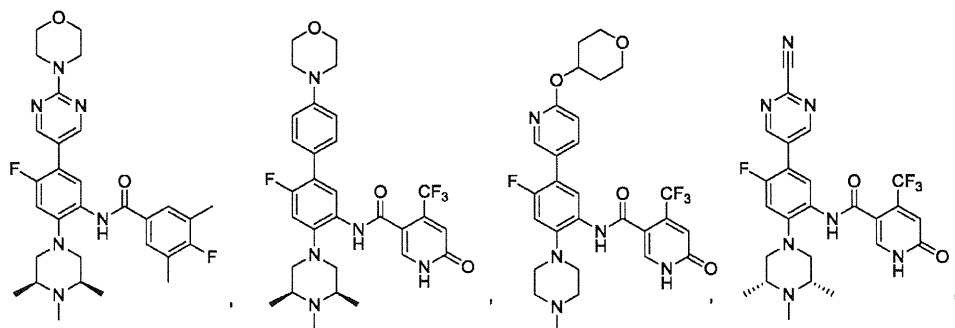




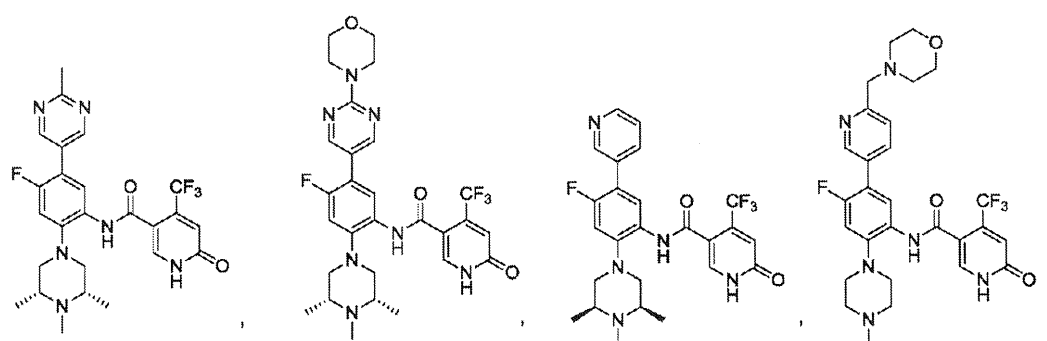
10



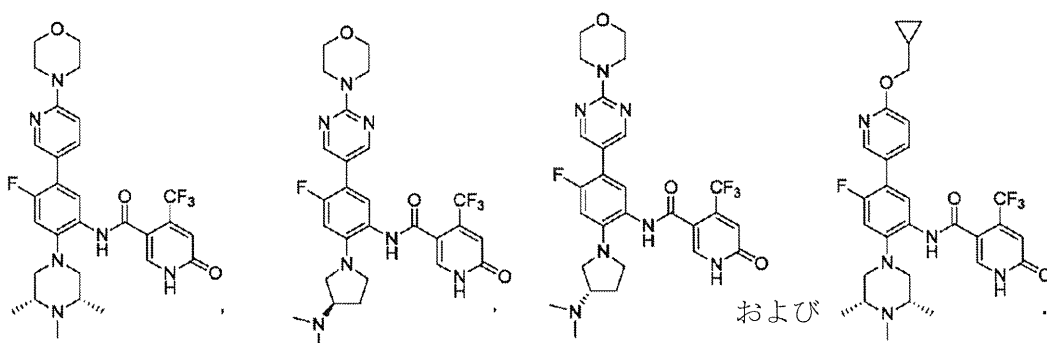
20



30



40

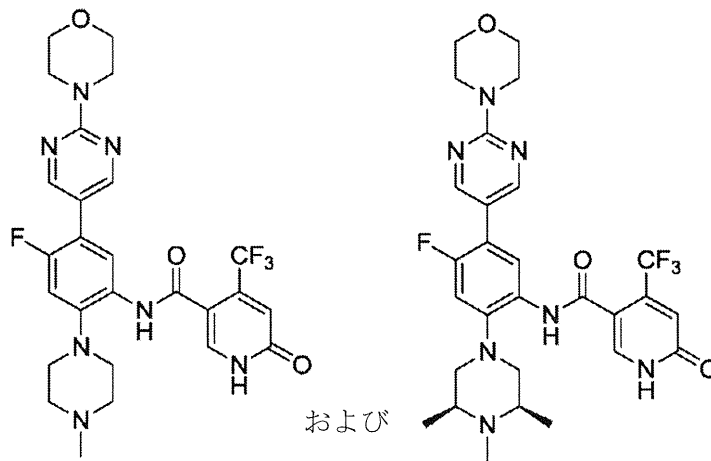


50

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は下記、その薬学的に許容される塩および / または溶媒和物から選択される :

【 化 1 9 】

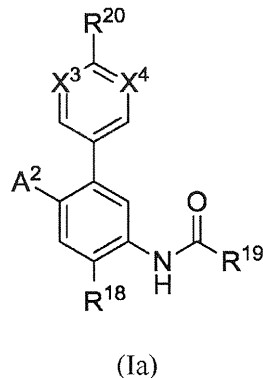


10

【 0 1 2 0 】

本出願はまた、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物を含む :

【 化 2 0 】



30

式中 :

R^{18} は、非置換であり、またはハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 OR^{21} 、 SR^{21} 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{21} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{21} および C_{1-6} アルキレン $NR^{22}R^{23}$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^{18} は少なくとも 1

40

つの塩基性窒素原子を含むことを条件とし ;
 R^{19} は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^{19} 非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 OR^{24} 、 SR^{24} および $NR^{25}R^{26}$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換され ;

R^{20} は H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{27} 、 SR^{27} 、 SO_2R^{27} 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン R^{30} 、 C_{1-6} アルケニレン R^{30} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 SC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 SC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 SC_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン SR^{27} 、 SC_{1-6} アルキレン

50

ンSR²⁷、C(O)OR²⁷、C(S)OR²⁷、C(S)NR²⁸R²⁹およびC(O)NR²⁸R²⁹から選択され；

R²¹はH、C₁₋₆アルキルC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキルおよびC(O)C₁₋₆フルオロアルキルから選択され；

R²²およびR²³は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)NHC₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂HNC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンC₃₋₆シクロアルキルから独立して選択され、あるいは、R²²およびR²³は、それらに付着された窒素原子と一緒にになり、非置換であり、または、ハロ、CN、OH、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)NHC₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂HNC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンC₃₋₆シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R²⁴はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキルおよびC(O)C₁₋₆アルキルから選択され；

R²⁵およびR²⁶は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキルおよびC(O)C₁₋₆アルキルから独立して選択され、あるいは、R²⁵およびR²⁶は、それらに付着された窒素原子と一緒にになり、非置換であり、またはハロ、OH、CN、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキルおよびOC₁₋₆フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R²⁷はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、または、ハロ、OR³¹、SR³¹、NR³²R³³、C₁₋₆アルキル、C(O)R³¹、C(O)OR³¹、C(O)NR³²R³³、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR³¹、C₁₋₆アルキレンOR³¹、C₁₋₆アルキレンSR³¹およびC₁₋₆アルキレンNR³²R³³から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R²⁸およびR²⁹は各々、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₆₋₁₀アリール、C(O)C₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)ヘテロアリール、C(O)ヘテロシクロアルキル、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)OC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)OC₆₋₁₀アリール、C(O)OC₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)Oヘテロアリール、C(O)Oヘテロシクロアルキル、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)NHC₁₋₆フルオロアルキル、C(O)NHC₆₋₁₀アリール、C(O)NHC₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)NHヘテロアリール、C(O)NHヘテロシクロアルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆フルオロアルキル、SO₂C₆₋₁₀アリール、SO₂C₃₋₁₀シクロアルキル、SO₂ヘテロアリール、SO₂ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンヘテロアリールおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R²⁸およびR²⁹の各々は独立

10

20

30

40

50

して非置換であり、または、ハロ、CN、OR^{3 1}、SR^{3 1}、NR^{3 2}R^{3 3}、C₁₋₆アルキル、C(O)R^{3 1}、C(O)OR^{3 1}、C(O)NR^{3 2}R^{3 3}、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンOR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンSR^{3 1}およびC₁₋₆アルキレンNR^{3 2}R^{3 3}から選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

R^{2 8}およびR^{2 9}は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、CN、OR^{3 1}、SR^{3 1}、NR^{3 2}R^{3 3}、C₁₋₆アルキル、C(O)R^{3 1}、C(O)OR^{3 1}、C(O)NR^{3 2}R^{3 3}、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンOR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンSR^{3 1}およびC₁₋₆アルキレンNR^{3 2}R^{3 3}から独立して選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R^{3 0}は、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₆₋₁₀アリール、C(O)C₃₋₁₀シクロアルキル、C(O)ヘテロアリール、C(O)ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびC₆₋₁₀アリールから選択され、ならびに、R^{3 0}は非置換であり、または、ハロ、CN、OR^{3 1}、SR^{3 1}、NR^{3 2}R^{3 3}、C₁₋₆アルキル、C(O)R^{3 1}、C(O)OR^{3 1}、C(O)NR^{3 2}R^{3 3}、S(O)C₁₋₆アルキル、SO₂C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンOR^{3 1}、C₁₋₆アルキレンSR^{3 1}およびC₁₋₆アルキレンNR^{3 2}R^{3 3}から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R^{3 1}はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、R^{3 1}は非置換であり、またはハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OH、SH、OC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、SC₁₋₆アルキル、SC₁₋₆フルオロアルキル、NH₂、NHC₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、C(O)C₁₋₆アルキル、C(O)OH、C(O)OC₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁₋₆アルキル、C(O)N(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)、SO₂C₁₋₆アルキル、S(O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₆アルキレンヘテロアリール、C₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁₋₆アルキレンOH、C₁₋₆アルキレンOC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンSH、C₁₋₆アルキレンSC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキレンNH₂、C₁₋₆アルキレンNHC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルキレンN(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^{3 2}およびR^{3 3}は各々、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C(O)C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキレンC₃₋₁₀シクロアルキルおよびC₁₋₆アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R^{1 5}およびR^{1 6}の各々は非置換であり、または、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OH、SH、OC₁₋₆アルキル、OC₁₋₆フルオロアルキル、SC₁₋₆アルキル、SC₁₋₆フルオロアルキル、NH₂、NHC₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆ア

10

20

30

40

50

ルキル) (C₁-6アルキル)、C(O)C₁-6アルキル、C(O)OH、C(O)OC₁-6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-6アルキル、C(O)N(C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル)、SO₂C₁-6アルキル、S(O)C₁-6アルキル、C₆-10アリール、ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁-6アルキレンC₆-10アリール、C₁-6アルキレンC₃-10シクロアルキル、C₁-6アルキレンヘテロアリール、C₁-6アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁-6アルキレンOH、C₁-6アルキレンOC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンSH、C₁-6アルキレンSC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンNH₂、C₁-6アルキレンNHC₁-6アルキルおよびC₁-6アルキレンN(C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル)から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

10

R³²およびR³³は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、CN、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、OH、SH、OC₁-6アルキル、OC₁-6フルオロアルキル、SC₁-6アルキル、SC₁-6フルオロアルキル、NH₂、NHC₁-6アルキル、N(C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル)、C(O)C₁-6アルキル、C(O)OH、C(O)OC₁-6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-6アルキル、C(O)N(C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル)、SO₂C₁-6アルキル、S(O)C₁-6アルキル、C₆-10アリール、ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁-6アルキレンC₆-10アリール、C₁-6アルキレンC₃-10シクロアルキル、C₁-6アルキレンヘテロアリール、C₁-6アルキレンヘテロシクロアルキル、C₁-6アルキレンOH、C₁-6アルキレンOC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンSH、C₁-6アルキレンSC₁-6アルキル、C₁-6アルキレンNH₂、C₁-6アルキレンNHC₁-6アルキルおよびC₁-6アルキレンN(C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

20

X³およびX⁴は各々、CR³⁴およびNから独立して選択され；

R³⁴はH、C₁-6アルキルおよびC₁-6フルオロアルキルから選択され；

A²はFであり；ならびに

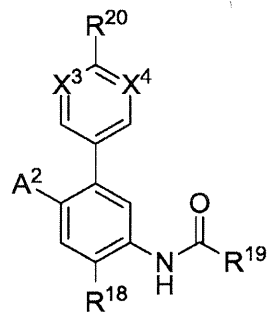
アルキルおよびアルキレン基は任意でフルオロ置換される。

【0121】

本出願はまた、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含む；

30

【化21】



(Ia)

40

式中：

R¹⁸は、非置換であり、または、ハロ、C₁-6アルキル、C₁-6フルオロアルキル、OR²¹、SR²¹、NR²²R²³、C₁-6アルキレンOR²¹、C₁-6アルキレンSR²¹およびC₁-6アルキレンNR²²R²³から選択される1つ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、R¹は少なくとも1つの塩基性窒素原子を含むことを条件とし；

R¹⁹はC₆-10アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、R¹⁹非置換

50

であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 OR^{24} 、 SR^{24} および $NR^{25}R^{26}$ から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^{20} はH、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{27} 、 SR^{27} 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン R^{30} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 SC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 SC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 SC_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン SR^{27} 、 SC_{1-6} アルキレン SR^{27} 、 $C(O)OR^{27}$ 、 $C(S)OR^{27}$ 、 $C(S)NR^{28}R^{29}$ および $C(O)NR^{28}R^{29}$ から選択され；

R^{21} はH、 C_{1-6} アルキル C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキルから選択され；

R^{22} および R^{23} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキルから独立して選択され、あるいは、 R^{22} および R^{23} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R^{24} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択され；

R^{25} および R^{26} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され、あるいは、 R^{25} および R^{26} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび OC_{1-6} フルオロアルキルから選択される1つ以上の置換基で置換された3-10員複素環を形成し；

R^{27} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、または、ハロ、 OR^{31} 、 SR^{31} 、 $NR^{32}R^{33}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{31}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{31} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{31} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{31} および C_{1-6} アルキレン $NR^{32}R^{33}$ から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^{28} および R^{29} は各々、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{28} および R^{29} の各々は独立して非置換であり、またはハロ、 OR^{31} 、 SR^{31} 、 $NR^{32}R^{33}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{31}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{31} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{31} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{31} および C_{1-6} アルキレン $NR^{32}R^{33}$ から選択される1つ以上の置換基で置換され、あるいは

10

20

30

40

50

R^{28} および R^{29} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、 OR^{31} 、 SR^{31} 、 $NR^{32}R^{33}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{31}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン R^{31} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{31} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{31} および C_{1-6} アルキレン $NR^{32}R^{33}$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された 3 - 10 員複素環を形成し；

R^{30} は、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択され、ならびに、 R^{30} は非置換であり、または、ハロ、 OR^{31} 、 SR^{31} 、 $NR^{32}R^{33}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{31}$ 、 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(O)NR^{32}R^{33}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{31} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{31} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{31} および C_{1-6} アルキレン $NR^{32}R^{33}$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、

R^{31} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{31} は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン OH、 C_{1-6} アルキレン OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン SH、 C_{1-6} アルキレン SC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン NHC_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^{32} および R^{33} は各々、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{15} および R^{16} の各々は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン OH、 C_{1-6} アルキレン OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン SH、 C_{1-6} アルキレン SC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン NHC_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ から独立して

10

20

30

40

50

選択される 1 つ以上の置換基で置換され、あるいは

R^{32} および R^{33} は、それらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレン OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレン SC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン NH_2 、 C_{1-6} アルキレン NHC_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキレン $N(C_{1-6} \text{ アルキル})(C_{1-6} \text{ アルキル})$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換された 3 - 10 員複素環を形成し；

X^3 および X^4 は各々、 CR^{34} および N から独立して選択され；

R^{34} は H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} フルオロアルキルから選択され；

A^2 は F であり；ならびに

アルキルおよびアルキレン基は任意でフルオロ置換される。

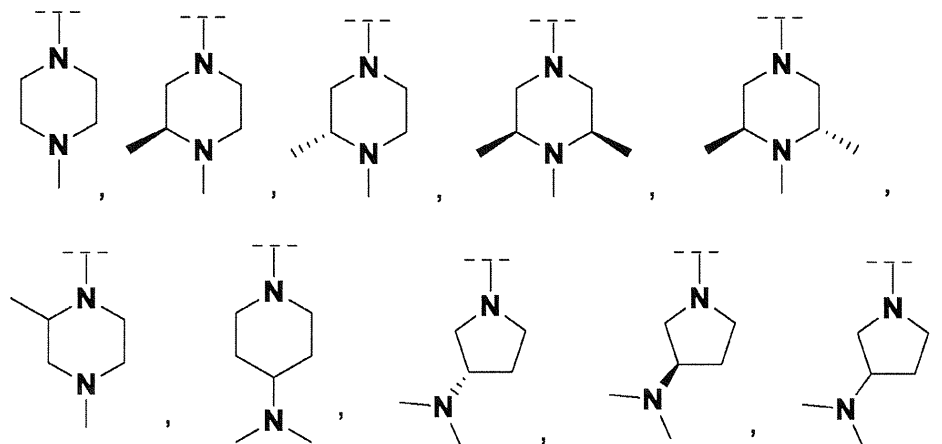
【0122】

いくつかの実施形態では、 R^{18} は、非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $NR^{22}R^{23}$ および C_{1-6} アルキレン $NR^{22}R^{23}$ から選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^{18} は少なくとも 1 つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、ハロ、 C_{1-6} アルキルおよび $NR^{22}R^{23}$ から選択される 1 または 2 つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^{18} は少なくとも 1 つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、 C_{1-6} アルキルおよび $NR^{22}R^{23}$ から選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、ただし、 R^{18} は少なくとも 1 つの塩基性窒素原子を含むことを条件とする。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、1 または 2 つの窒素原子（その少なくとも 1 つは塩基性である）を含む C_{5-6} ヘテロシクロアルキルである。

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^{18} は下記から選択される：

【化 2 2】



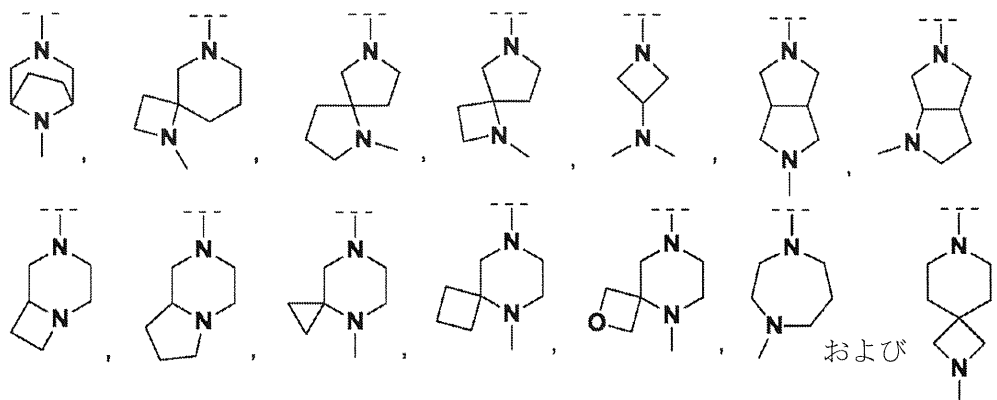
10

20

30

40

50

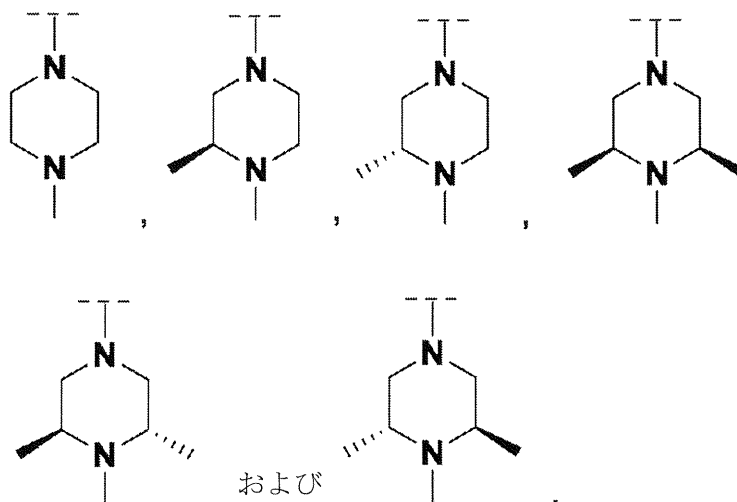


10

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、R¹⁸は下記から選択される：

【 化 2 3 】



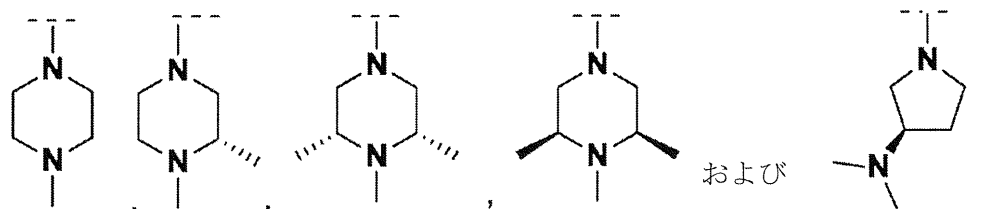
20

30

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、R¹⁸は下記から選択される：

【 化 2 4 】



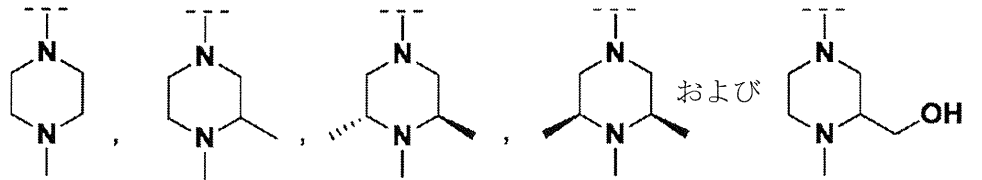
40

【 0 1 2 6 】

R¹⁸は下記から選択される：

50

【化 2 5】

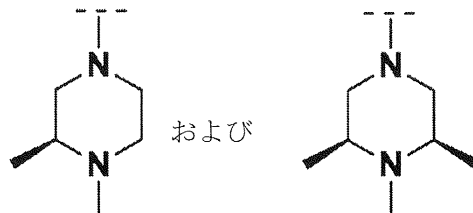


【 0 1 2 7】

R^{18} は下記から選択される：

10

【化 2 6】



【 0 1 2 8】

20

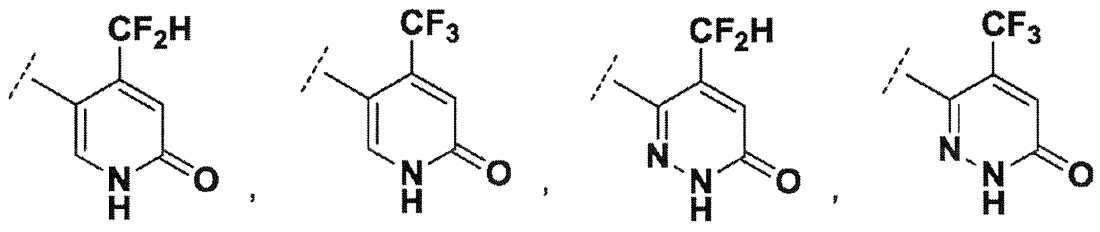
いくつかの実施形態では、 R^{19} は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^{19} は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 OR^{24} 、 SR^{24} および $NR^{25}R^{26}$ から選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{19} は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^{19} は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ および $NR^{25}R^{26}$ から選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{19} は C_{6-10} アリールおよびヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^{19} は非置換であり、または、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキルおよび $=O$ から選択される 1 または 2 つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{19} はフェニルおよび C_6 -ヘテロアリールから選択され、ならびに、 R^{19} は F 、 CF_2H 、 CF_3 および $=O$ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換される。

30

【 0 1 2 9】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は下記である：

【化 2 7】

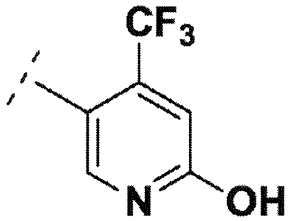


40

またはその互変異性体。この R^{19} 基の互変異性体は

50

【化 28】

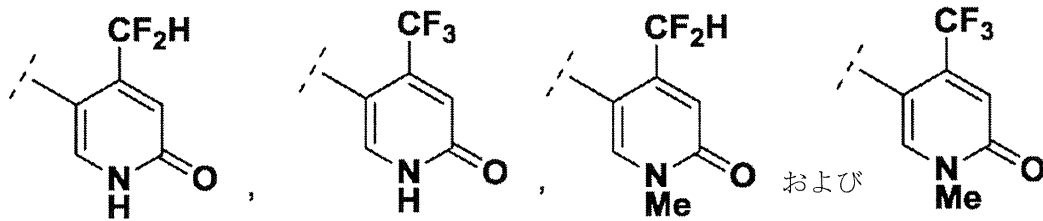


である。

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は下記、またはその互変異性体から選択される：

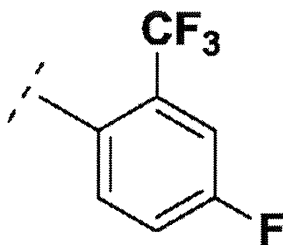
【化 29】



【0131】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は

【化 30】



である。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^{20} はH、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{27} 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン R^{30} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 $C(O)OR^{27}$ および $C(O)NR^{28}R^{29}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{20} はH、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OR^{27} 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン R^{30} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{27} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{28}R^{29}$ および OC_{1-6} アルキレン OR^{27} から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{20} はH、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^{27} 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 R^{30} 、 C_{1-6} アルキレン R^{30} および OC_{1-6} アルキレン R^{30} から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{20} は C_{1-6} アルキルおよび R^{30} から選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^{22} および R^{23} は、H、 C_{1-6} アルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{22} および R^{23} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される。

【0134】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^{22} および R^{23} はそれらに付着された窒素原子と一緒に
なり、非置換であり、またはハロおよび C_{1-6} アルキルから選択される1または2つの置換
基で置換された3-10員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{22} および R^{23}
はそれらに付着された窒素原子と一緒になり、非置換である、3-10員複素環を形成
する。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^{27} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、
 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10}
アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アル
キレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレン
ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、H、 C_{1-6}
アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル
、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアル
キルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{27} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
フルオロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアル
キルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{27} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フル
オロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、
 R^{27} は、下記から選択される非置換または置換単環式ヘテロシクロアルキルである：ア
ジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピ
ロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキサ
ラニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、テトラ
ヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニ
ル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3
-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジ
オキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7
-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,
7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジル。

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^{28} および R^{29} は各々、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10}
フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシク
ロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアル
キル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよ
び C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態
では、 R^{28} および R^{29} は各々、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘ
テロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキ
レンヘテロシクロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{28} お
よび R^{29} は各々、H、 C_{1-10} アルキルおよび C_{3-10} シクロアルキルから独立して
選択される。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^{28} および R^{29} はそれらに付着された窒素原子と一緒にな
り、非置換である、3-10員複素環を形成する。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^{30} は $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキ
ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択される。い
くつかの実施形態では、 R^{30} は C_{3-10} シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルか
ら選択される。いくつかの実施形態では、 R^{30} はヘテロシクロアルキルである。いくつ
かの実施形態では R^{30} は、下記から選択される非置換または置換単環式ヘテロシクロアル
キルである：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル
、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾ
リニル、ジオキサラニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロ

フラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2, 3 - ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3 - ジオキセパニル、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジル。

【0139】

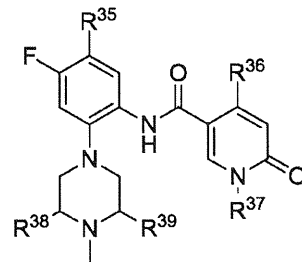
いくつかの実施形態では、 X^3 および X^4 は各々、 CR^{34} および N から独立して選択され、ここで、 R^{34} は H および C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 X^3 および X^4 は CR^{34} であり、ここで、 R^{34} は H である。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 は CR^{34} であり、 X^1 および X^2 の他のものは N であり、ここで、 R^{34} は H である。いくつかの実施形態では、 X^3 および X^4 のどちらも N である。

10

【0140】

本出願はまた、式 (Ib) の化合物またはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物を含み：

【化31】



20

(Ib)

式中：

R^{35} はフェニル、 C_{5-6} ヘテロアリールおよび C_{5-6} ヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{35} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 OR^{40} 、 SR^{40} 、 SO_2R^{40} 、 $NR^{41}R^{42}$ 、 R^{43} 、 C_{1-6} アルキレン R^{43} 、 C_{1-6} アルケニレン R^{43} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{43} 、 SC_{1-6} アルキレン R^{43} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{40} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{40} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 SC_{1-6} アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{40} 、 SC_{1-6} アルキレン OR^{40} 、 OC_{1-6} アルキレン SR^{40} 、 SC_{1-6} アルキレン SR^{40} 、 $C(O)OR^{40}$ 、 $C(S)OR^{40}$ 、 $C(S)NR^{41}R^{42}$ および $C(O)NR^{41}R^{42}$ から選択される 1 つの置換基で置換され；

30

R^{36} は CF_2H および CF_3 から選択され；

R^{37} は H および CH_3 から選択され；

40

R^{38} および R^{39} は、H および CH_3 から独立して選択され

R^{40} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、または、ハロ、CN、 OR^{44} 、 SR^{44} 、 $NR^{45}R^{46}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{44}$ 、 $C(O)OR^{44}$ 、 $C(O)NR^{45}R^{46}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6}

50

- 6 アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{44} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{44} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{44} および C_{1-6} アルキレン $NR^{45}R^{46}$ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R^{41} および R^{42} は各々、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OC_{6-10}$ アリール、 $C(O)OC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)O$ ヘテロアリール、 $C(O)O$ ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)NHC_{6-10}$ アリール、 $C(O)NHC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)NH$ ヘテロアリール、 $C(O)NH$ ヘテロシクロアルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2C_{1-6} フルオロアルキル、 SO_2C_{6-10} アリール、 SO_2C_{3-10} シクロアルキル、 SO_2 ヘテロアリール、 SO_2 ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{41} および R^{42} の各々は独立して非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{44} 、 SR^{44} 、 $NR^{45}R^{46}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{44}$ 、 $C(O)OR^{44}$ 、 $C(O)NR^{45}R^{46}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{44} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{44} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{44} および C_{1-6} アルキレン $NR^{45}R^{46}$ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、あるいは

R^{41} および R^{42} はそれらに付着された窒素原子と一緒に、非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{44} 、 SR^{44} 、 $NR^{45}R^{46}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{44}$ 、 $C(O)OR^{44}$ 、 $C(O)NR^{45}R^{46}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン R^{44} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{44} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{44} および C_{1-6} アルキレン $NR^{45}R^{46}$ から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換された 3 - 6 員複素環を形成し；

R^{43} は $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択され、ならびに、 R^{43} は非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{44} 、 SR^{44} 、 $NR^{45}R^{46}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{44}$ 、 $C(O)OR^{44}$ 、 $C(O)NR^{45}R^{46}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{44} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{44} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{44} および C_{1-6} アルキレン $NR^{45}R^{46}$ から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R^{44} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{44} は非置換であり、または、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OH 、 SH 、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C$

10

20

30

40

50

$C_1 - 6$ アルキル)、 $C(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(O)C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2C_1 - 6$ アルキル、 $S(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C_6 - 10$ アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_6 - 10$ アリール、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン OH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン SH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $SC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン NH_2 、 $C_1 - 6$ アルキレン $NHC_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルキレン $N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

10

R^{45} および R^{46} は各々、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(O)C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - 10$ アリール、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_6 - 10$ アリール、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_3 - 10$ シクロアルキルおよび $C_1 - 6$ アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{45} および R^{46} の各々は非置換であり、または、 H 、 CN 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 OH 、 SH 、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ フルオロアルキル、 $SC_1 - 6$ アルキル、 $SC_1 - 6$ フルオロアルキル、 NH_2 、 $NHC_1 - 6$ アルキル、 $N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(O)C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2C_1 - 6$ アルキル、 $S(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C_6 - 10$ アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_6 - 10$ アリール、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン OH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン SH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $SC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン NH_2 、 $C_1 - 6$ アルキレン $NHC_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルキレン $N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換され、あるいは

20

R^{45} および R^{46} はそれらに付着された窒素原子と一緒にあり、非置換であり、または、 H 、 CN 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 OH 、 SH 、 $OC_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ フルオロアルキル、 $SC_1 - 6$ アルキル、 $SC_1 - 6$ フルオロアルキル、 NH_2 、 $NHC_1 - 6$ アルキル、 $N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C(O)C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1 - 6$ アルキル、 $C(O)N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $SO_2C_1 - 6$ アルキル、 $S(O)C_1 - 6$ アルキル、 $C_6 - 10$ アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_6 - 10$ アリール、 $C_1 - 6$ アルキレン $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン OH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $OC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン SH 、 $C_1 - 6$ アルキレン $SC_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキレン NH_2 、 $C_1 - 6$ アルキレン $NHC_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ アルキレン $N(C_1 - 6 \text{ アルキル})(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ から選択される 1 ~ 3 つの置換基で置換された 3 - 6 員複素環を形成する。

30

40

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^{35} はフェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ジヒドロピリジン、ピロリルおよびジヒドロピロリルから選択され、その各々は、 H 、 CN 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 OR^{40} 、 SR^{40} 、 SO_2R^{40} 、 $NR^{41}R^{42}$ 、 R^{43} 、 $C_1 - 6$ アルキレン R^{43} 、 $C_1 - 6$ アルケニレン R^{43} 、 $OC_1 - 6$ アルキレン R^{43} 、 $SC_1 - 6$ アルキレン R^{43} 、 $C_1 - 6$ アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 $C_1 - 6$ アルキレン OR^{40} 、 $C_1 - 6$ アルキレン SR^{40} 、 $OC_1 - 6$ アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 $SC_1 - 6$ アルキレン $NR^{41}R^{42}$ 、 $OC_1 - 6$ アルキレン OR^{40} 、 $SC_1 - 6$

50

アルキレンOR⁴⁰、OC₁₋₆アルキレンSR⁴⁰、SC₁₋₆アルキレンSR⁴⁰、C(O)OR⁴⁰、C(S)OR⁴⁰、C(S)NR⁴¹R⁴²およびC(O)NR⁴¹R⁴²から選択される1つの置換基で置換される。

【0142】

いくつかの実施形態では、R³⁵は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、OR⁴⁰、NR⁴¹R⁴²、R⁴³、C₁₋₆アルキレンR⁴³、OC₁₋₆アルキレンR⁴³、C₁₋₆アルキレンNR⁴¹R⁴²、C₁₋₆アルキレンOR⁴⁰、OC₁₋₆アルキレンNR⁴¹R⁴²、OC₁₋₆アルキレンOR⁴⁰、C(O)OR⁴⁰およびC(O)NR⁴¹R⁴²から選択される1つの置換基で置換される。

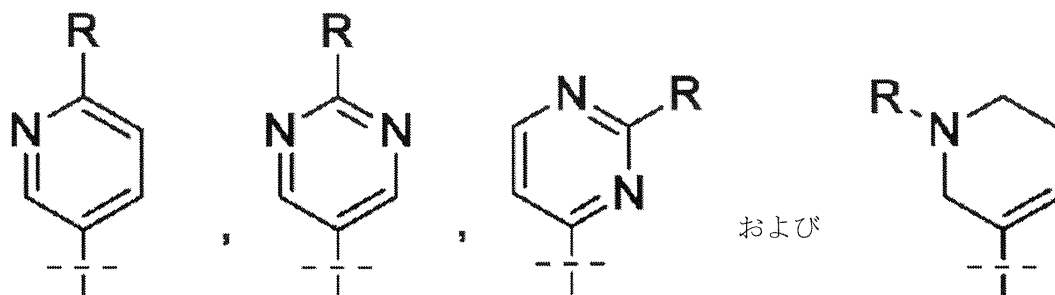
【0143】

いくつかの実施形態では、R³⁵はR⁴³またはC₁₋₆アルキレンR⁴³で置換され、ここで、R⁴³は、C₅₋₆シクロアルキル、C₅₋₆ヘテロシクロアルキル、C₅₋₆ヘテロアリールおよびフェニルから選択され、ならびに、R⁴³は非置換であり、または、ハロおよびC₁₋₆アルキルから独立して選択される1~3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R⁴³はC₆-ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁴³は、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジルから選択される。いくつかの実施形態では、R⁴³は、任意で1または2つのMeで置換されたモルホリニルである。

【0144】

いくつかの実施形態では、R³⁵は下記から選択され：

【化32】



式中、Rは置換基である。

【0145】

いくつかの実施形態では、式Ibの化合物は下記、またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物から選択される：

10

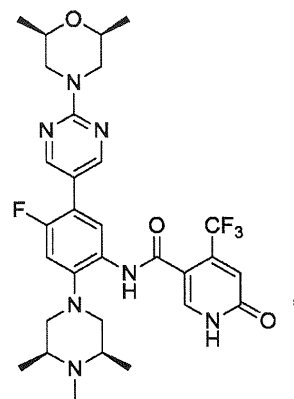
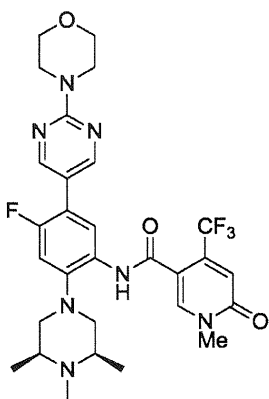
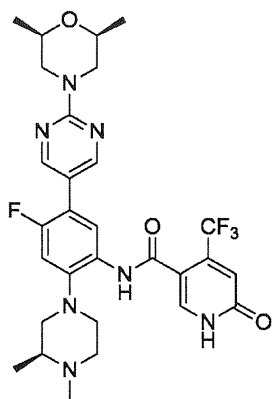
20

30

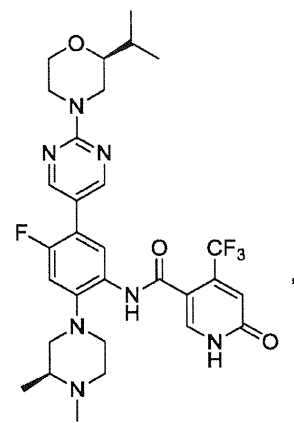
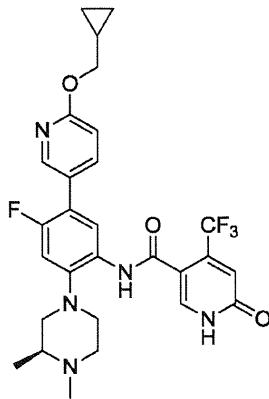
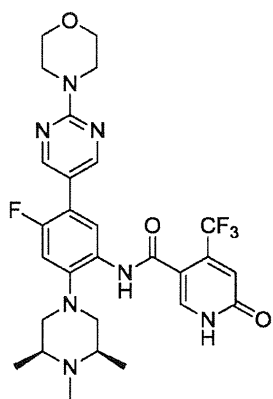
40

50

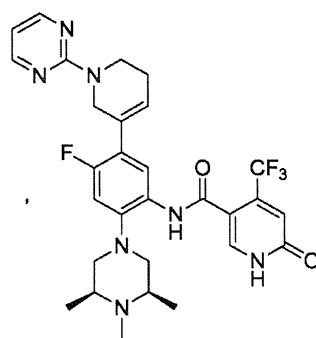
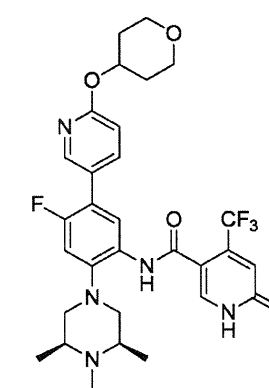
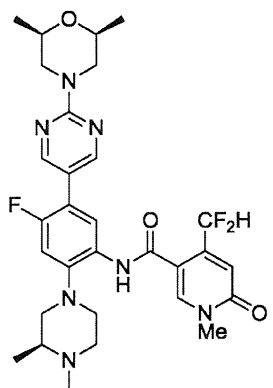
【化 3 3】



10



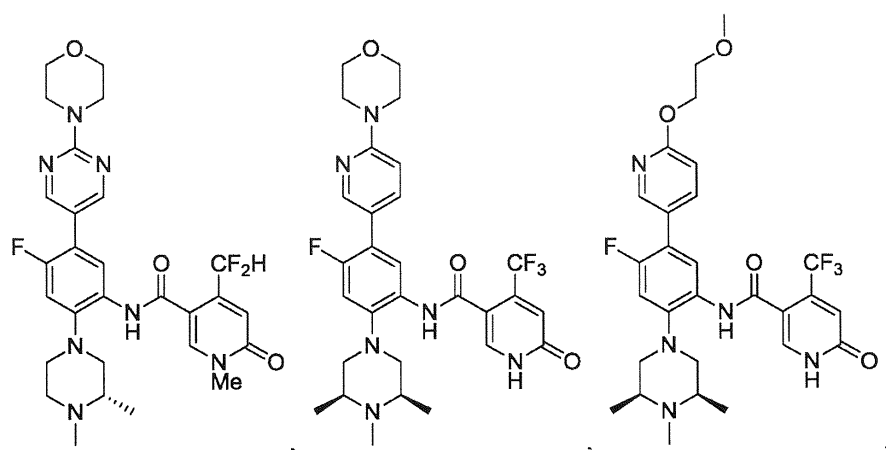
20



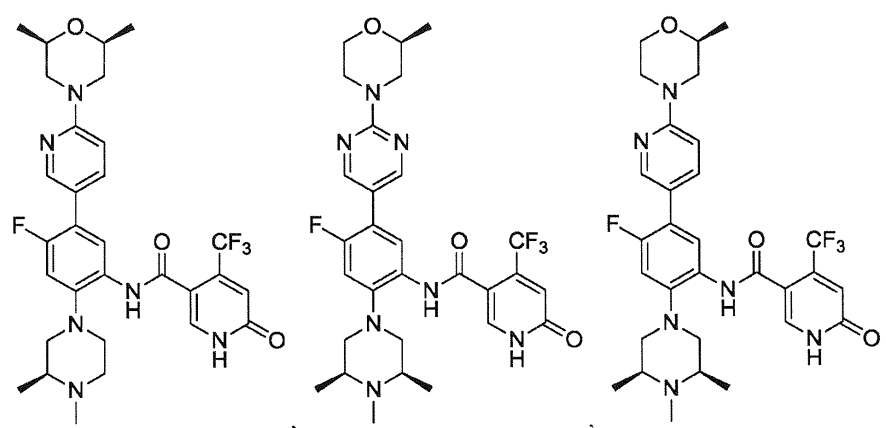
30

40

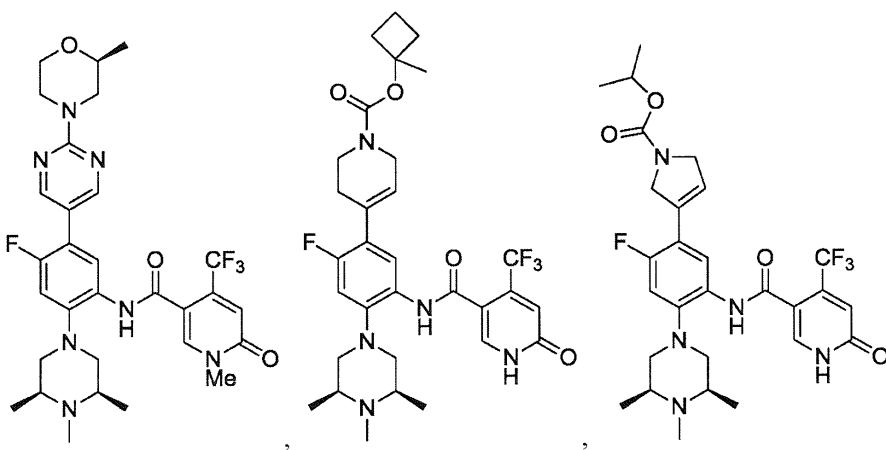
50



10



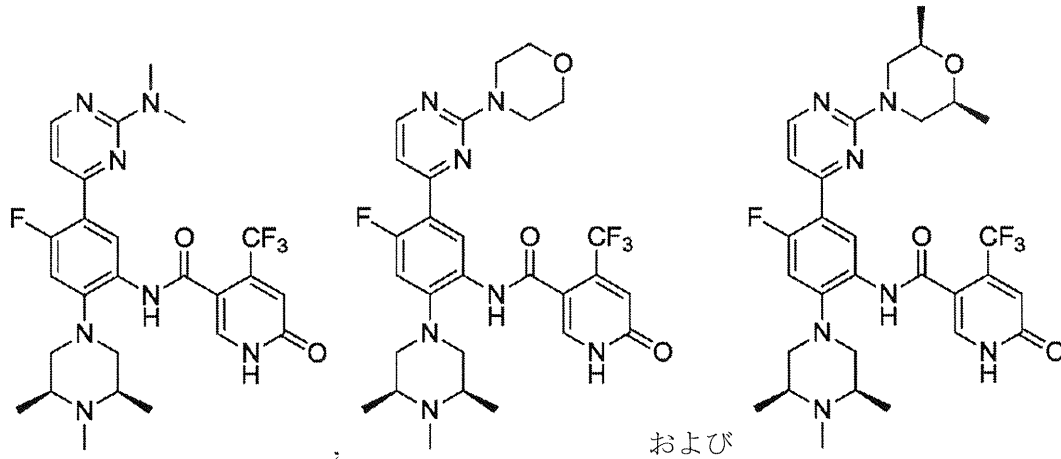
20



30

40

50

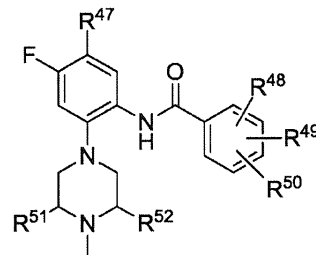


10

【 0 1 4 6 】

本出願はまた、式 (I c) の化合物またはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物を含み：

【 化 3 4 】



(Ic)

20

式中：

R^{47} はフェニル、 C_{5-6} ヘテロアリールおよび C_{5-6} ヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{47} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 、 OR^{53} 、 SR^{53} 、 SO_2R^{53} 、 $NR^{54}R^{55}$ 、 R^{56} 、 C_{1-6} アルキレン R^{56} 、 C_{1-6} アルケニレン R^{56} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{56} 、 SC_{1-6} アルキレン R^{56} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{54}R^{55}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{53} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{53} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{54}R^{55}$ 、 SC_{1-6} アルキレン $NR^{54}R^{55}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{53} 、 SC_{1-6} アルキレン OR^{53} 、 OC_{1-6} アルキレン SR^{53} 、 SC_{1-6} アルキレン SR^{53} 、 $C(O)OR^{53}$ 、 $C(S)OR^{53}$ 、 $C(S)NR^{54}R^{55}$ および $C(O)NR^{54}R^{55}$ から選択される 1 つの置換基で置換され；

R^{48} 、 R^{49} および R^{50} は、 H 、 F 、 CF_3 および CF_2H から独立して選択され、ただし、 R^{48} 、 R^{49} および R^{50} の少なくとも 1 つは H ではないことを条件とし；

R^{51} および R^{52} は、 H および CH_3 から独立して選択され

R^{53} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、非置換であり、またはから選択された 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R^{54} および R^{55} は各々、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアル

30

40

50

キル、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)OC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OC_{6-10}$ アリール、 $C(O)OC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)O$ ヘテロアリール、 $C(O)O$ ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NHC_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)NHC_{6-10}$ アリール、 $C(O)NHC_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)NH$ ヘテロアリール、 $C(O)NH$ ヘテロシクロアルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2C_{1-6} フルオロアルキル、 SO_2C_{6-10} アリール、 SO_2C_{3-10} シクロアルキル、 SO_2 ヘテロアリール、 SO_2 ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリールおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、 R^{54} および R^{55} の各々は独立して非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{57} 、 SR^{57} 、 $NR^{58}R^{58}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{57}$ 、 $C(O)OR^{57}$ 、 $C(O)NR^{58}R^{59}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{57} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{57} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{57} および C_{1-6} アルキレン $NR^{58}R^{59}$ から選択される1~3つの置換基で置換され、あるいは
 R^{54} および R^{55} はそれらに付着された窒素原子と一緒に非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{57} 、 SR^{57} 、 $NR^{58}R^{58}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{57}$ 、 $C(O)OR^{57}$ 、 $C(O)NR^{58}R^{59}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{57} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{57} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{57} および C_{1-6} アルキレン $NR^{58}R^{59}$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換された3~6員複素環を形成し；
 R^{56} は、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)C_{6-10}$ アリール、 $C(O)C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $C(O)$ ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよび C_{6-10} アリールから選択され、ならびに、 R^{56} は非置換であり、または、ハロ、 CN 、 OR^{57} 、 SR^{57} 、 $NR^{58}R^{58}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^{57}$ 、 $C(O)OR^{57}$ 、 $C(O)NR^{58}R^{59}$ 、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 SO_2C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン R^{57} 、 C_{1-6} アルキレン OR^{57} 、 C_{1-6} アルキレン SR^{57} および C_{1-6} アルキレン $NR^{58}R^{59}$ から独立して選択される1~3つの置換基で置換され；
 R^{57} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに、 R^{57} は非置換であり、または、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 OH 、 SH 、 OC_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} フルオロアルキル、 SC_{1-6} アルキル、 SC_{1-6} フルオロアルキル、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 $S(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10}

10 シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレンOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレンSC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンNH $_2$ 、 C_{1-6} アルキレンNHC $_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキレンN(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)から選択される1~3つの置換基で置換され；

R 58 およびR 59 は各々、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、C(O) C_{1-6} アルキル、C(O) C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ならびに、R 58 およびR 59 の各々は非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、OC $_{1-6}$ アルキル、OC $_{1-6}$ フルオロアルキル、SC $_{1-6}$ アルキル、SC $_{1-6}$ フルオロアルキル、NH $_2$ 、NHC $_{1-6}$ アルキル、N(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)、C(O) C_{1-6} アルキル、C(O) C_{1-6} フルオロアルキル、C(O)OH、C(O)OC $_{1-6}$ アルキル、C(O)NH $_2$ 、C(O)NHC $_{1-6}$ アルキル、C(O)N(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)、SO $_2$ C $_{1-6}$ アルキル、S(O) C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレンOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレンSC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンNH $_2$ 、 C_{1-6} アルキレンNHC $_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキレンN(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)から独立して選択される1~3つの置換基で置換され、あるいは

R 58 およびR 59 はそれらに付着された窒素原子と一緒にあり、非置換であり、または、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、OH、SH、OC $_{1-6}$ アルキル、OC $_{1-6}$ フルオロアルキル、SC $_{1-6}$ アルキル、SC $_{1-6}$ フルオロアルキル、NH $_2$ 、NHC $_{1-6}$ アルキル、N(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)、C(O) C_{1-6} アルキル、C(O) C_{1-6} フルオロアルキル、C(O)OH、C(O)OC $_{1-6}$ アルキル、C(O)NH $_2$ 、C(O)NHC $_{1-6}$ アルキル、C(O)N(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)、SO $_2$ C $_{1-6}$ アルキル、S(O) C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレン C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキレン C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-6} アルキレンヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキレンOH、 C_{1-6} アルキレンOC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンSH、 C_{1-6} アルキレンSC $_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキレンNH $_2$ 、 C_{1-6} アルキレンNHC $_{1-6}$ アルキルおよび C_{1-6} アルキレンN(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル)から選択される1~3つの置換基で置換された3-6員複素環を形成する。

【0147】

いくつかの実施形態では、R 47 はフェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ジヒドロピリジン、ピロリルおよびジヒドロピロリルから選択され、その各々は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、=O、=S、OR 53 、SR 53 、SO $_2$ R 53 、NR 54 R 55 、R 56 、 C_{1-6} アルキレンR 56 、 C_{1-6} アルケニレンR 56 、OC $_{1-6}$ アルキレンR 56 、SC $_{1-6}$ アルキレンR 56 、 C_{1-6} アルキレンNR 54 R 55 、 C_{1-6} アルキレンOR 53 、 C_{1-6} アルキレンSR 53 、OC $_{1-6}$ アルキレンNR 54 R 55 、SC $_{1-6}$ アルキレンNR 54 R 55 、OC $_{1-6}$ アルキレンOR 53 、SC $_{1-6}$ アルキレンOR 53 、OC $_{1-6}$ アルキレンSR 53 、SC $_{1-6}$ アルキレンSR 53 、C(O)OR 53 、C(S)OR 53 、C(S)NR 54 R 55 およびC(O)NR 54 R 55 から選択される1つの置換基で置換される。

【0148】

いくつかの実施形態では、R 47 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、O

R^{53} 、 $NR^{54}R^{55}$ 、 R^{56} 、 C_{1-6} アルキレン R^{56} 、 OC_{1-6} アルキレン R^{56} 、 C_{1-6} アルキレン $NR^{54}R^{55}$ 、 C_{1-6} アルキレン OR^{53} 、 OC_{1-6} アルキレン $NR^{54}R^{55}$ 、 OC_{1-6} アルキレン OR^{53} 、 $C(O)OR^{53}$ および $C(O)NR^{54}R^{55}$ から選択される1つの置換基で置換される。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^{47} は、 R^{56} または C_{1-6} アルキレン R^{56} で置換され、ここで、 R^{56} は、 C_{5-6} シクロアルキル、 C_{5-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-6} ヘテロアリールおよびフェニルから選択され、ならびに、 R^{56} は非置換であり、または、ハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1~3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^{56} は C_6 -ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{56} はピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニル、およびヘキサメチレンオキシジルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{56} は、任意で1または2つのMeで置換されたモルホリニルである。

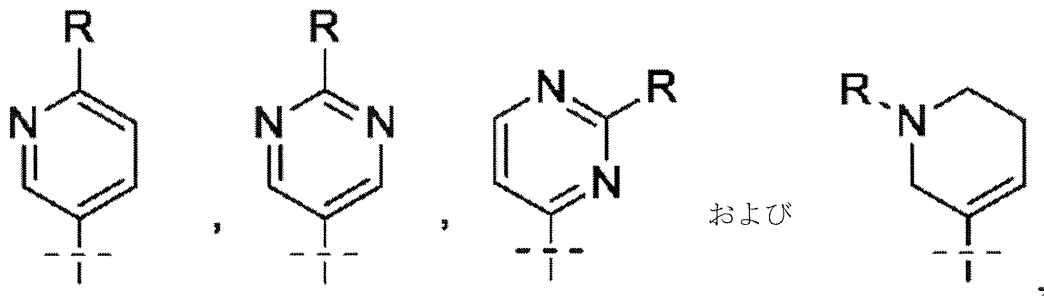
10

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^{47} は下記から選択され：

【化35】

20



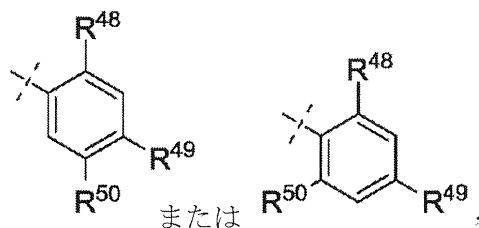
30

式中、 R は置換基である。

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^{48} 、 R^{49} および R^{50} は下記の通りフェニル環上に位置し：

【化36】



40

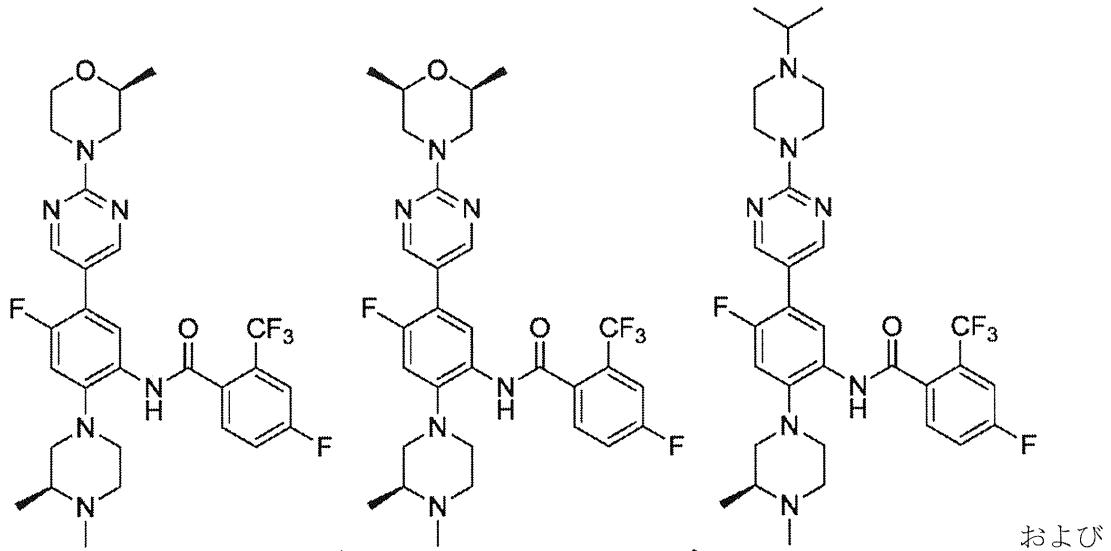
ここで、 R^{48} は CF_3 および CF_2H から選択され、ならびに、 R^{49} および R^{50} は、 H および F から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{49} および R^{50} はどちらも F である。いくつかの実施形態では、 R^{49} は F であり、および R^{50} は H である。

【0152】

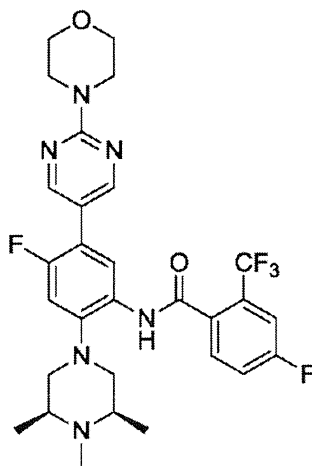
いくつかの実施形態では、式Icの化合物は下記、またはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物から選択される：

50

【化 3 7】



10



20

【0153】

本出願の化合物は従来通りに、1つ以上の担体を使用して、組成物に好適に製剤化される。したがって、本出願はまた、出願の1つ以上の化合物および担体を含む組成物を含む。出願の化合物は、インピボでの投与に好適な、生物学的に適合可能な形態で、被験体への投与のための医薬組成物に好適に製剤化される。したがって、本出願はさらに、出願の1つ以上の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。出願の実施形態では、医薬組成物は本明細書で記載される疾患、障害または病状のいずれかの治療において使用される。

【0154】

出願の化合物は被験体に、当業者により理解されるように、選択した投与経路によって様々な形態で投与される。例えば、出願の化合物は経口、吸入、非経口、頬側、舌下、経鼻、直腸、腔内、パッチ、ポンプ、局所または経皮投与により投与され、医薬組成物はそれに合うように製剤化される。いくつかの実施形態では、投与は周期的または連続送達のためのポンプによって実施される。好適な組成物の選択および調製のための従来の手順および材料成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 第20版) および1999年に発行された米国薬局方: The National Formulary (USP 24 NF19) に記載されてる。

40

【0155】

非経口投与は胃腸(GI)管以外の全身送達経路を含み、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内(例えば、エアロゾルの使用による)、くも膜

50

下腔内、直腸および局所（パッチまたは他の経皮送達装置の使用を含む）投与様式を含む。非経口投与は選択した期間にわたる持続注入によってもよい。

【0156】

いくつかの実施形態では、出願の化合物は、例えば、不活性希釈剤または吸収できる可食担体と共に経口投与され、またはハードまたはソフトシェルゼラチンカプセル中に封入され、または錠剤に圧縮され、または直接、食事の食品と合体される。いくつかの実施形態では、化合物は賦形剤と合体され、摂取可能な錠剤、パッカレット、ドロッチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューインガム、粉末、シロップ、エリキシル剤、ウエハース、水溶液および懸濁液、などの形態で使用される。錠剤の場合、使用される担体としては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウムおよびリン酸の塩が挙げられる。薬学的に許容される賦形剤としては、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；あるいは湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。実施形態では、錠剤は当技術分野でよく知られた方法によりコートされる。経口投与のための錠剤、カプセル、カプレット、ペレットまたは顆粒の場合、活性材料成分の放出を制御するように設計されたpH感受性腸溶コーティング、例えばEudragits（商標）が任意で使用される。経口剤形はまた、放出調節、例えば即時放出および時限放出、製剤を含む。放出調節製剤の例としては、例えば、コーティング錠、浸透圧送達装置、コートカプセル、マイクロカプセル化ミクロスフェア、例えば分子ふるい型粒子のような凝集粒子、または、繊維パケット中で凝集または保持される微細中空透過性繊維束、もしくは刻み中空透過性繊維の形態で使用される、例えば、徐放（SR）、持続放出（ER、XR、またはXL）、時間放出または時限放出、制御放出（CR）、または連続放出物（CRまたはContin）が挙げられる。時限放出組成物は、例えばリポソームまたは活性化合物が差次的に分解可能なコーティングで、例えばマイクロカプセル化、複数コーティング、などにより保護されるものとして製剤化される。リポソーム送達系としては、例えば、小さな単層小胞、大きな単層小胞および多重膜小胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、リポソームは様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリンアミンまたはホスファチジルコリンから形成される。カプセル形態での経口投与のために、有用な担体または希釈剤としてはラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。

【0157】

いくつかの実施形態では、経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとり、またはそれらは好適には、使用前に水または他の好適なビヒクルと構成するための乾燥生成物として提供される。水性懸濁液および/またはエマルジョンが経口投与される場合、出願の化合物は好適には、乳化および/または懸濁剤と組み合わされた油相中に懸濁または溶解される。所望であれば、ある一定の甘味および/または香味および/または着色剤が添加される。経口投与のためのそのような液体調製物は従来の手段により、薬学的に許容される添加物、例えば懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは硬化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；ならびに保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸）を用いて調製される。有用な希釈剤としては、ラクトースおよび高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0158】

出願の化合物を凍結乾燥させ、得られた凍結乾燥物を、例えば、注射用製品の調製のために使用することもまた可能である。

【0159】

いくつかの実施形態では、出願の化合物は非経口的に投与される。例えば、出願の化合

10

20

30

40

50

物の溶液は、好適にはヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と混合された水中で調製される。いくつかの実施形態では、分散物がアルコールを有するまたは有さない、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOおよびそれらの混合物中および油中で調製される。貯蔵および使用の通常の条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために保存剤を含む。当業者であれば、好適な製剤の調製の仕方を知っているであろう。非経口投与では、出願の化合物の無菌溶液が通常調製され、溶液のpHが好適には調整され、緩衝される。静脈内用途では、溶質の総濃度は調製物を等張にするように制御されるべきである。眼内投与では、軟膏剤または滴下可能液は、例えば、当技術分野で知られている眼内送達系、例えばアプリケーションターまたは点眼器により送達される。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、粘液模倣物、例えばヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルアルコール、保存剤、例えばソルビン酸、EDTAまたはベンジルクロムクロリド、および通常量の希釈剤または担体を含む。肺投与のためには、希釈剤または担体は、エアロゾルの形成を可能にするのに適切となるように選択される。

【0160】

いくつかの実施形態では、出願の化合物は、従来のカテーテル法技術または注入の使用を含む、注射による非経口投与のために製剤化される。注射用製剤は、例えば、単位剤形で、例えば、アンプル中または複数投与容器中で、添加された保存剤と共に提供される。いくつかの実施形態では、組成物は油性または水性ビヒクル中での無菌懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態をとり、配合剤、例えば懸濁、安定および/または分散剤を含む。全ての場合において、形態は無菌でなければならず、容易な注射可能性が存在する程度まで流体でなければならない。あるいは、出願の化合物は好適には、使用前の、好適なビヒクル、例えば、無菌パイロジェンフリー水を用いた再構成のために無菌粉末形態である。

【0161】

いくつかの実施形態では、経鼻投与のための組成物は便宜上、エアロゾル、滴剤、ゲルおよび粉末として製剤化される。鼻腔内投与または吸入による投与のために、出願の化合物は、便宜上、患者により圧迫され、ポンピングされるポンプスプレー容器からの溶液、乾燥粉末製剤または懸濁液の形態で、または加圧容器またはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物として送達される。エアロゾル製剤は典型的には、生理的に許容される水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微粒子懸濁液を含み、通常、密閉容器中無菌形態で単回または複数回投与量で提供され、これは、例えば、噴霧装置と共に使用するためのカートリッジまたはリフィルの形態をとる。あるいは、密閉容器は、単一分注装置、例えば単回投与経鼻吸入器または使用後の廃棄が意図される計量弁が取り付けられたエアロゾルディスペンサーである。剤形がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは、例えば、圧縮空気などの圧縮ガスまたはフルオロクロロヒドロカーボンなどの有機噴射剤である噴射剤を含む。好適な噴射剤としてはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素または別の好適なガスが挙げられるが、それらに限定されない。加圧エアロゾルの場合、投与単位は好適には、計量された量を送達させるために弁を提供することにより決定される。いくつかの実施形態では、加圧容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を含む。吸入器または吹送器において使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチン製）は、例えば、出願の化合物およびラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末ベースの粉末混合物を含んで製剤化される。エアロゾル剤形はまた、ポンプ・アトマイザの形態をとることができる。

【0162】

頬側または舌下投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ、およびトローチ剤が挙げられ、ここで、出願の化合物は、糖、アラビアゴム、トラガント、またはゼラチンおよびグリセリンなどの担体と共に製剤化される。直腸投与のための組成物は、便宜上、カカオバターなどの従来の坐薬ベースを含む坐薬の形態である。

10

20

30

40

50

【0163】

出願の化合物の坐薬形態は腔内、尿道および直腸投与に有用である。そのような坐薬は、一般に、室温では固体であるが、体温では融解する物質の混合物で構築される。そのようなビヒクルを生成させるために一般的に使用される物質としては、カカオ脂（カカオバターとしても知られている）、グリセリンゼラチン、他のグリセリド、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられるが、それらに限定されない。例えば、坐薬剤形のさらなる論考のためには、下記を参照されたい：Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530 - 1533。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、出願の化合物は、標的可能薬物担体としての可溶性ポリマとカップリングされる。そのようなポリマとしては、例えば、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマ、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルタミド-フェノール、またはポリエチレンオキシド-ポリリジン（パルミトイル残基で置換されている）が挙げられる。さらに、いくつかの実施形態では、出願の化合物は薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマ、ポリ-ε-カプロラク톤、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマにカップリングされる。

20

【0165】

その薬学的に許容される塩および/または溶媒和物を含む出願の化合物は、好適にはそれら自体で使用されるが、一般に、出願の1つ以上の化合物（活性材料成分）が薬学的に許容される担体と関連させられている医薬組成物の形態で投与される。投与方法によって、医薬組成物は約0.05wt%～約99wt%または約0.10wt%～約70wt%、の活性材料成分、および約1wt%～約99.95wt%または約30wt%～約99.90wt%の薬学的に許容される担体を含み、全ての重量パーセンテージは総組成物に基づく。

【0166】

出願の化合物は単独で、またはWDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状、およびWDR5阻害剤、例えば本明細書で開示される化合物で治療可能なものを治療するのに有用な他の公知の作用物質と組み合わせて使用される。WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療するのに有用な他の作用物質と組み合わせて使用される場合、出願の化合物がそれらの作用物質と同時に投与されることは一実施形態となる。本明細書では、2つの物質の被験体への「同時投与」は、両方が個人体内で同時に活性となるように、2つの物質の各々を提供することを意味する。投与の正確な詳細は2つの物質の、互いの存在下での薬物動態に依存し、2つの物質を互いの数時間以内に投与すること、または、薬物動態が好適である場合、1つの物質を他方の投与の24時間内に投与することさえも含むことができる。好適な投与レジメンの設計は当業者にとってはルーチンである。特定の実施形態では、2つの物質は実質的に同時に、すなわち、互いの数分以内に、または両方の物質を含む単一組成物中で投与される。作用物質の組み合わせが非同時様式で被験体に投与されることは、本出願のさらなる実施形態となる。一実施形態では、本出願の化合物は、別の治療薬と、別個の単位剤形中で同時にまたは順次、あるいは一緒に単一単位剤形で投与される。したがって、本出願は出願の1つ以上の化合物、追加の治療薬、および薬学的に許容される担体を含む単一単位剤形を提供する。

30

40

【0167】

出願の化合物の投与量は、多くの因子、例えば、化合物の薬力学的特性、投与方法、レ

50

シビエントの年齢、健康および体重、症状の性質および程度、治療の頻度および併用治療（もしあれば）の型、および治療される被験体における化合物のクリアランス速度によって変動する。当業者は、上記因子に基づいて、適切な投与量を決定することができる。いくつかの実施形態では、出願の化合物は最初、必要に応じて、臨床反応によって、調整される好適な投与量で投与される。投与量は一般に、出願の化合物の血清レベルを約 $0.01 \mu\text{g/cc}$ ~ 約 $1000 \mu\text{g/cc}$ 、または約 $0.1 \mu\text{g/cc}$ ~ 約 $100 \mu\text{g/cc}$ で維持するように選択される。代表例として、出願の1つ以上の化合物の経口投与量は、成人では約 1 mg/日 ~ 約 1000 mg/日 、好適には約 1 mg/日 ~ 約 500 mg/日 、より好適には約 1 mg/日 ~ 約 200 mg/日 の範囲である。非経口投与では、代表的な量は約 0.001 mg/kg ~ 約 10 mg/kg 、約 0.01 mg/kg ~ 約 10 mg/kg 、約 0.01 mg/kg ~ 約 1 mg/kg または約 0.1 mg/kg ~ 約 1 mg/kg である。経口投与では、代表的な量は約 0.001 mg/kg ~ 約 10 mg/kg 、約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg 、約 0.01 mg/kg ~ 約 1 mg/kg または約 0.1 mg/kg ~ 約 1 mg/kg である。坐薬形態の投与では、代表的な量は約 0.1 mg/kg ~ 約 10 mg/kg または約 0.1 mg/kg ~ 約 1 mg/kg である。出願の一実施形態では、組成物は経口投与のために製剤化され、1つ以上の化合物は、好適には、 0.25 、 0.5 、 0.75 、 1.0 、 5.0 、 10.0 、 20.0 、 25.0 、 30.0 、 40.0 、 50.0 、 60.0 、 70.0 、 75.0 、 80.0 、 90.0 、 100.0 、 150 、 200 、 250 、 300 、 350 、 400 、 450 、 500 、 550 、 600 、 650 、 700 、 750 、 800 、 850 、 900 、 950 または 1000 mg の活性材料成分/錠剤を含む錠剤の形態である。出願の実施形態では、出願の1つ以上の化合物は1日、1週間または1ヶ月に1回の用量で投与され、または総1日用量が1日2、3または4回用量に分割される。

【0168】

以上において、「化合物」という用語はまた、1つ以上の化合物が言及される実施形態を含む。

【0169】

III. 出願の方法および使用

治療方法および使用

出願の化合物は、WDR5のMLL1への結合の阻害剤であることが示されている。

【0170】

したがって、本出願は、有効量の、出願の1つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、生体試料または患者のいずれかにおける、細胞中でのWDR5のその結合パートナーへの結合を阻害するための方法を含む。出願はまた、細胞におけるWDR5のその結合パートナーへの結合の阻害のための出願の1つ以上の化合物の使用、ならびに、細胞におけるWDR5のその結合パートナーへの結合の阻害のための薬剤の調製のための出願の1つ以上の化合物の使用を含む。出願は細胞におけるWDR5のその結合パートナーへの結合を阻害するために使用するための出願の1つ以上の化合物をさらに含む。

【0171】

全ての態様において、WDR5のための結合パートナーはMLL1、またはその一部であることは、本出願の一実施形態となる。いくつかの実施形態では、WDR5のための結合パートナーは、MLL1タンパク質中のSETドメインの隣のアミノ酸残基3762-3773からなる、WDR5相互作用(WIN)モチーフである[J. Biol. Chem., 2008, 283(47):32158-32161; J. Biol. Chem., 2008, 283(50):35258-35264]。

【0172】

出願の化合物はWDR5のその結合パートナーへの結合を阻害することができることが示されているので、出願の化合物は、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療するのに有用である。そのため、本出願の化合物は薬剤として有用である。したがって、本出願は、薬剤

10

20

30

40

50

として使用するための出願の化合物を含む。

【0173】

本出願はまた、治療的有效量の、出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療する方法を含む。

【0174】

本出願はまた、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療するための出願の1つ以上の化合物の使用、ならびに、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療するための薬剤の調製のための出願の1つ以上の化合物の使用を含む。出願は、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状の治療において使用するための、出願の1つ以上の化合物をさらに含む。

10

【0175】

一実施形態では、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状は新生物障害である。したがって、本出願はまた、治療的有效量の、出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、新生物障害を治療する方法を含む。本出願はまた、新生物障害の治療のための、出願の1つ以上の化合物の使用、ならびに、新生物障害の治療のための薬剤の調製のための出願の1つ以上の化合物の使用を含む。出願は、新生物障害の治療において使用するための、出願の1つ以上の化合物をさらに含む。一実施形態では、治療は、新生物障害の少なくとも1つの症状を寛解させる、例えば、細胞増殖の低減または腫瘍体積の低減、などに有効な量で、そのような治療が必要な被験体において、実施される。

20

【0176】

本出願の別の実施形態では、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状は癌である。したがって、本出願はまた、治療的有效量の、出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、癌を治療する方法を含む。本出願はまた、癌の治療のための出願の1つ以上の化合物の使用、ならびに、癌の治療のための薬剤の調製のための出願の1つ以上の化合物の使用を含む。出願は、癌の治療において使用するための、出願の1つ以上の化合物をさらに含む。一実施形態では、化合物は被験体、例えば、癌についての素因を有する哺乳類において、癌の防止のために投与される。

30

【0177】

一実施形態では、癌は下記から選択されるが、限定はされない：急性リンパ性白血病、成人；急性リンパ性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質がん；副腎皮質がん、小児；AIDS関連リンパ腫；AIDS関連悪性腫瘍；肛門癌；星状細胞腫、小児小脳；星状細胞腫、小児脳；胆管癌、肝外；膀胱癌；膀胱癌、小児；骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；脳幹神経膠腫、小児；脳腫瘍、成人；脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小児；脳腫瘍、小脳星状細胞腫、小児；脳腫瘍、脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、小児；脳腫瘍、上衣腫、小児；脳腫瘍、髄芽腫、小児；脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；脳腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、小児；脳腫瘍、小児（その他）；乳癌；乳癌および妊娠；乳癌、小児；乳癌、男性；気管支腺腫／カルチノイド、小児；カルチノイド腫瘍、小児；カルチノイド腫瘍、胃腸；癌腫、副腎皮質；癌腫、島細胞；原発不明の癌腫；中枢神経系リンパ腫、原発；小脳星状細胞腫、小児；脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、小児；子宮頸癌；小児癌；慢性リンパ性白血病；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；結腸直腸癌、小児；皮膚T細胞リンパ腫；子宮内膜癌；上衣腫、小児；上皮癌、卵巣；食道癌；食道癌、小児；腫瘍のユースイングファミリー；頭蓋外胚細胞腫瘍、小児；性腺外胚細胞腫瘍；肝外胆管癌；眼癌、眼球内黒色腫；眼癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；胃部（胃）癌；胃部（胃）癌、小児；消化管カルチノイド腫瘍；胚細胞腫瘍、頭蓋外、小児；胚細胞腫瘍、性腺外；胚細胞腫瘍、卵巣；妊娠性絨毛腫瘍；神経膠腫、小

40

50

児脳幹；神経膠腫、小児視覚路および視床下部；ヘアリー細胞白血病；頭頸部癌；肝細胞（肝臓）癌、成人（原発）；肝細胞（肝臓）癌、小児（原発）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中のホジキンリンパ腫；下咽頭癌；視床下部および視覚路神経膠腫、小児；眼球内黒色腫；島細胞がん（膵島）；カボジ肉腫；腎臓癌；喉頭癌；喉頭癌、小児；白血病、急性リンパ芽球性、成人；白血病、急性リンパ芽球性、小児；白血病、急性骨髄性、成人；白血病、急性骨髄性、小児；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；口唇および口腔癌；肝臓癌、成人（原発）；肝臓癌、小児（原発）；肺癌、非小細胞；肺癌、小細胞；リンパ芽球性白血病、成人急性；リンパ芽球性白血病、小児急性；リンパ性白血病、慢性；リンパ腫、AIDS関連；リンパ腫、中枢神経系（原発）；リンパ腫、皮膚T細胞；リンパ腫、ホジキン、成人；リンパ腫、ホジキン、小児；リンパ腫、妊娠中ホジキン；リンパ腫、非ホジキン、成人；リンパ腫、非ホジキン、小児；リンパ腫、妊娠中非ホジキン；リンパ腫、原発中枢神経系；マクログロブリン血症、ワルデンストレーム；男性乳癌；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽腫、小児；メラノーマ；メラノーマ、眼内；メルケル細胞がん；中皮腫、悪性；原発不明転移性扁平上皮性頸部癌；多発性内分泌腫瘍症候群、小児；多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍；菌状息肉症；骨髄異形成症候群；骨髄性白血病、慢性；骨髄性白血病、小児急性；骨髄腫、多発性；骨髄増殖性疾患、慢性；鼻腔および副鼻腔癌；上咽頭癌；上咽頭癌、小児；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺癌；口腔癌、小児；口腔および口唇癌；中咽頭癌；骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫；卵巣癌、小児；卵巣上皮癌；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓癌；膵臓癌、小児；膵臓癌、島細胞；副鼻腔および鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；松果体およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠および乳癌；妊娠およびホジキンリンパ腫；妊娠および非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；原発肝臓癌、成人；原発肝臓癌、小児；前立腺癌；直腸癌；腎細胞（腎臓）癌；腎細胞癌、小児；腎盂および尿管、移行上皮癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺癌；唾液腺癌、小児；肉腫、腫瘍のクーイングファミリー；肉腫、カボジ；肉腫（骨肉腫）／骨の悪性線維性組織球腫；肉腫、横紋筋肉腫、小児；肉腫、軟部組織、成人；肉腫、軟部組織、小児；セザリ－症候群；皮膚癌；皮膚癌、小児；皮膚癌（メラノーマ）；皮膚がん、メルケル細胞；小細胞肺癌；小腸癌；軟部組織肉腫、成人；軟部組織肉腫、小児；原発不明扁平上皮性頸部癌、転移性；胃部（胃）癌；胃部（胃）癌、小児；テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；T-細胞リンパ腫、皮膚；精巣癌；胸腺腫、小児；胸腺腫、悪性；甲状腺癌；甲状腺癌、小児；腎盂および尿管の移行上皮癌；絨毛性腫瘍、妊娠性；小児の原発不明部位癌；小児の珍しい癌；尿管および腎盂、移行上皮癌；尿道癌；子宮肉腫；陰癌；視覚路および視床下部神経膠腫、小児；外陰癌；ワルデンストレームマクログロブリン血症；ならびにウィルムス腫瘍。前記癌の転移はまた、本明細書で記載される方法にしたがい治療することができる。

【0178】

一実施形態では、癌は固形癌および白血病から選択される。別の実施形態では、癌は白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、MLL-融合リンパ腫、原発性浸出液白血病および多発性骨髄腫から選択される。本出願のさらなる実施形態では、癌は白血病、メラノーマ、肺癌、膀胱癌、結腸癌、脳癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、神経芽細胞腫および腎臓癌から選択される。さらなる実施形態では、癌は白血病、膀胱癌、前立腺癌、脳癌および神経芽細胞腫から選択される。さらなる実施形態では、癌は膀胱癌、急性骨髄性白血病（AML）、神経膠腫、神経膠芽腫、およびMYCN-増幅神経芽細胞腫から選択される。

【0179】

一実施形態では、WDR5タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状は、WDR5のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に影響されるコントロール不良および／または異常細胞活

10

20

30

40

50

性と関連する疾患、障害または病状である。別の実施形態では、W D R 5 のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に影響されるコントロール不良および / または異常細胞活性は、細胞における増殖性活性である。したがって、出願はまた、有効量の、出願の 1 つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、細胞における増殖性活性を阻害する方法を含む。本出願はまた、細胞における増殖性活性の阻害のための、出願の 1 つ以上の化合物の使用、ならびに、細胞における増殖性活性の阻害のための薬剤の調製のための出願の 1 つ以上の化合物の使用を含む。出願は、細胞における増殖性活性の阻害において使用するための出願の 1 つ以上の化合物をさらに含む。

【 0 1 8 0 】

本出願はまた、有効量の、出願の 1 つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、生体試料または被験体のいずれかにおいて、細胞における W D R 5 のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に媒介されるコントロール不良および / または異常細胞活性を阻害する方法を含む。出願はまた、細胞における W D R 5 のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に媒介されるコントロール不良および / または異常細胞活性の阻害のための出願の 1 つ以上の化合物の使用、ならびに、細胞における W D R 5 のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に媒介されるコントロール不良および / または異常細胞活性の阻害のための薬剤の調製のための出願の 1 つ以上の化合物の使用を含む。出願は、細胞における W D R 5 のその結合パートナーへの結合により直接的または間接的に媒介されるコントロール不良および / または異常細胞活性の阻害において使用するための出願の 1 つ以上の化合物をさらに含む。

【 0 1 8 1 】

さらなる実施形態では、本出願はまた、治療的有效量の、出願の 1 つ以上の化合物を、W D R 5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状の治療に有用な別の公知の作用物質と組み合わせて、それを必要とする被験体に投与することを含む、W D R 5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状を治療する方法を含む。本出願はまた、W D R 5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状の治療のための、W D R 5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状の治療に有用な公知の作用物質と組み合わせた、出願の 1 つ以上の化合物の使用を含む。

【 0 1 8 2 】

さらなる実施形態では、W D R 5 タンパク質とその結合パートナーの間の結合の阻害により媒介され、または治療可能な疾患、障害または病状は癌であり、出願の 1 つ以上の化合物は、1 つ以上の追加の癌治療と組み合わせて投与される。別の実施形態では、追加の癌治療は放射線療法、化学療法、標的療法、例えば抗体療法および小分子療法、例えばチロシン - キナーゼ阻害剤、免疫療法、ホルモン療法および抗血管新生療法から選択される。

【 0 1 8 3 】

出願の化合物の調製方法

スキーム 1 は、S u z u k i または関連カップリングは化合物 (A) に対して実施され、中間体 (B) が得られる、出願の化合物までの経路の 1 つの実施形態を示す。(B) のカルボン酸または適切な酸ハロゲン化物とのその後のカップリングにより、出願の化合物が得られる。

10

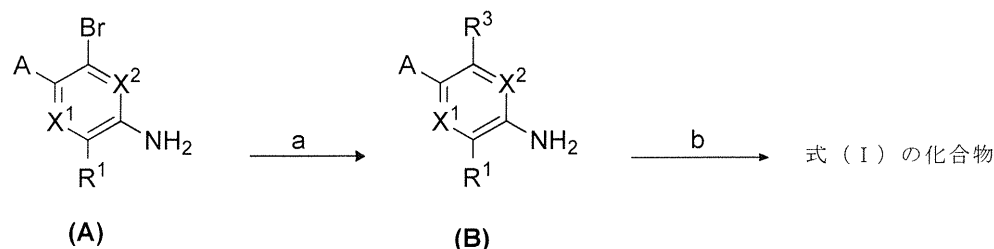
20

30

40

50

【化 3 8】



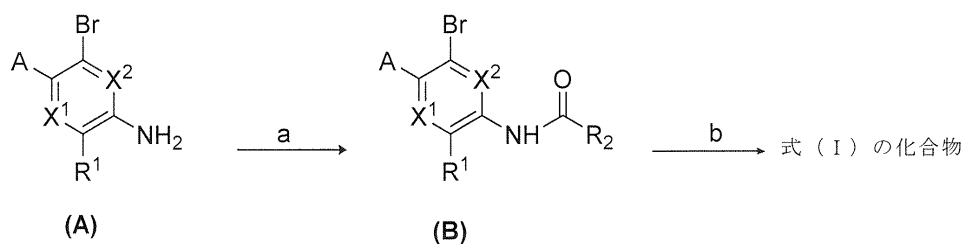
スキーム 1 : a) $R^3B(OH)_2$ またはボロン酸エステル、 $Pd(Amphos)Cl_2$ 、 K_3PO_4 、ジオキサン/ H_2O 、 μ 波、110 ; b) $R^2C(O)OH$ 、カップリング剤または $R^2C(O)X$ 、ここで X はハロゲン化物、アミンである。

10

【0184】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、カルボン酸またはハロゲン化アシルとアニリン (A) との第 1 のカップリング、続いて Suzuki または関連カップリング (スキーム 2) により調製される。

【化 3 9】



20

スキーム 2 : a) $R^2C(O)OH$ 、カップリング剤または $R^2C(O)X$ 、ここで X はハロゲン化物、アミンであり ; b) $R^3B(OH)_2$ またはボロン酸エステル、 $Pd(Amphos)Cl_2$ 、 K_3PO_4 、ジオキサン/ H_2O 、 μ 波、110 。

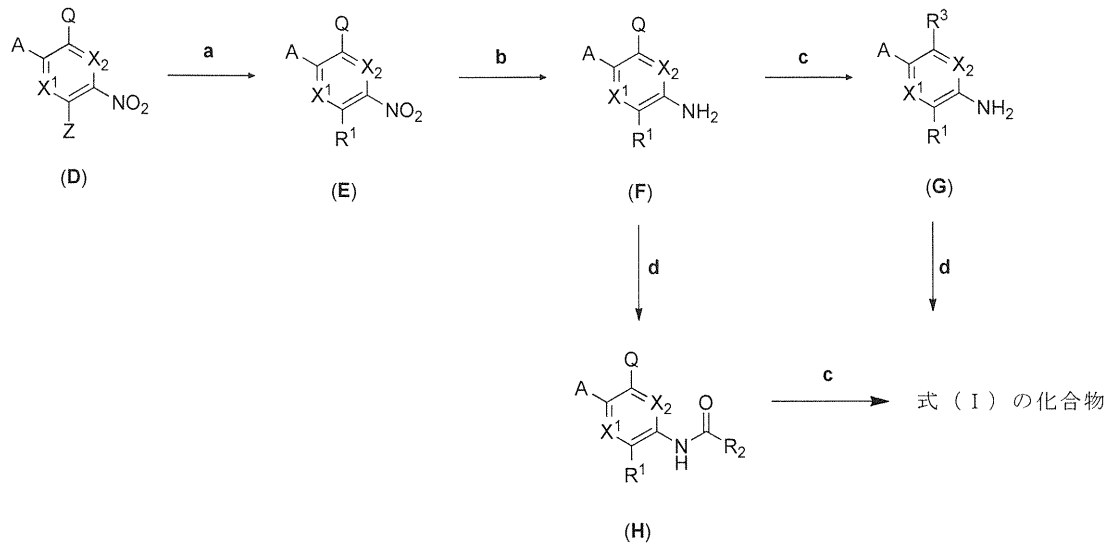
【0185】

出願のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、ニトロアリールまたはニトロヘテロアリール化合物 D ($Q = Cl$ または Br ; $Z = F$ または Br) から調製される。例えば、様々なピペラジンまたはアミンとの芳香族求核置換により、中間体 E が提供される。いくつかの実施形態では、還元条件下での、接触水素化および溶解金属還元 (どちらもそれらの様々な形態で) を含む様々な手段による E の還元 [House, H. O., Modern Synthetic Reactions, 第 2 版, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, publication (1972) を参照されたい] により化合物 F が得られる。例えば Suzuki 条件下での F のボロン酸またはエステルとのカップリング [Tetrahedron 2002, 58: 9633 - 9695; Organic Letters 2006, 8(9), 1787 - 1789] により中間体 G が得られる。スキーム 3 に記載される通りの、F の G へのまたは H の式 I への変換のための関連カップリング反応は Heck (オレフィン) [J. Am. Chem. Soc. 1974 96(4): 1133 - 1136]; Stille (有機スタナン) [Synthesis 1992 803 - 815]; Sonogashira (アセチレン) [Tetrahedron Lett 1975 16(50): 4467 - 4470] および Negishi (有機亜鉛) [Aldrichimica Acta., 2005, 38(3): 71 - 78] カップリング反応を含む。

30

40

【化 4 0】



10

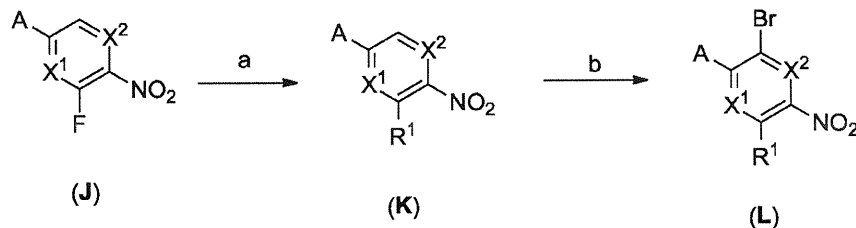
スキーム 3 : a) ピペラジンまたはアミン、塩基 ; b) Zn または Fe、アルコール溶媒 ; c) $R^3 B(OH)_2$ またはボロン酸エステル、 $Pd(Amphos)Cl_2$ 、 K_3PO_4 、ジオキサン / H_2O 、 μ 波、110 ; d) $R^2 C(O)OH$ 、カップリング剤または $R^2 C(O)X$ 、ここで X はハロゲン化物、アミンである。

20

【 0 1 8 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、中間体 K が得られる式 F の化合物のアミン (例えば、ピペラジン) による処理により調製される (スキーム 4)。いくつかの実施形態では、K の N - ブロモスクシンイミド (bromosuccinimide) によるブロム化で多用途中間体 L が得られ、これは、スキーム 3 に従い式 (I) に変換される。

【化 4 1】



30

スキーム 4 : a) ピペラジンまたはアミン、塩基 ; b) N - ブロモスクシンイミド

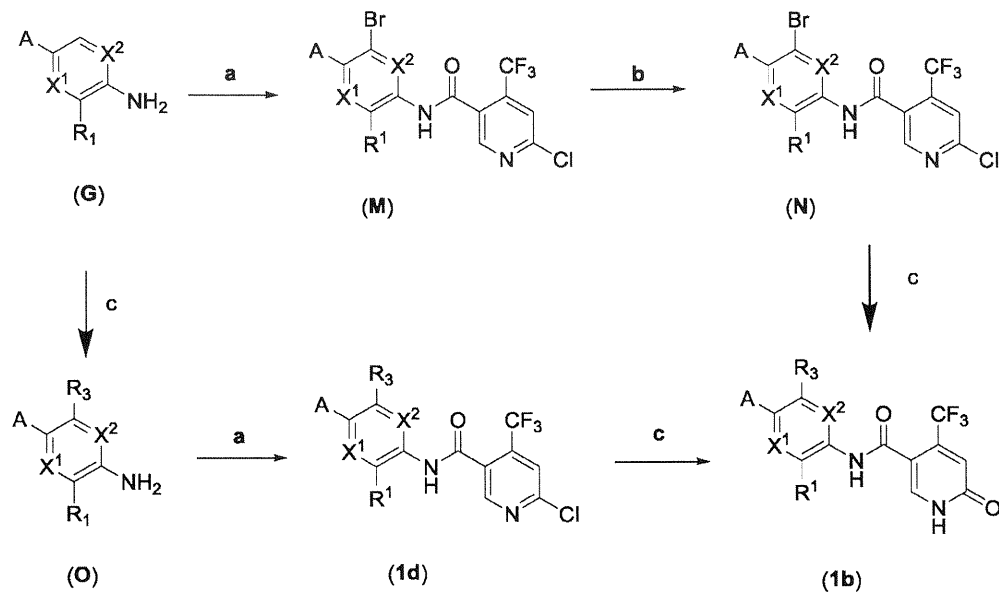
【 0 1 8 7】

出願のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物 (ここで、 $R^2 = 2$ - クロロ - 4 - トリフルオロメチルピリジンまたはトリフルオロメチルピリミドン) はスキーム 5 に示されるように調製される。そのため、いくつかの実施形態では、化合物 G (例えば、スキーム 3 により調製される) の 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸塩化物 (対応する酸および $SOCl_2$ からその場生成される) によるアシル化によりアミド M が得られる。M の酢酸ナトリウムによる酢酸中、マイクロ波条件下での加水分解 (Hydrolysis) によりピリドン N が得られる。N のボロン酸またはエステルとの、例えば、Suzuki 条件下でのカップリングにより、式 (Ib) の化合物が得られる。あるいは、いくつかの実施形態では、Suzuki カップリング中間体 O は、6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸塩化物によりアシル化され、Id が得られ、これはその後、化合物 Ib に加水分解される (スキーム 5)。

40

50

【化 4 2】



10

スキーム 5 : a) $R^2C(O)OH$ 、カップリング剤または $R^2C(O)X$ 、 X はハロゲン化物、アミンであり ; b) $NaOAc$ 、 $AcOH$ 、 μ 波、160 ; c) $R^3B(OH)_2$ または ボロン酸エステル、 $Pd(Amphos)Cl_2$ 、 K_3PO_4 、ジオキサン/ H_2O 、 μ 波、110。

20

【0188】

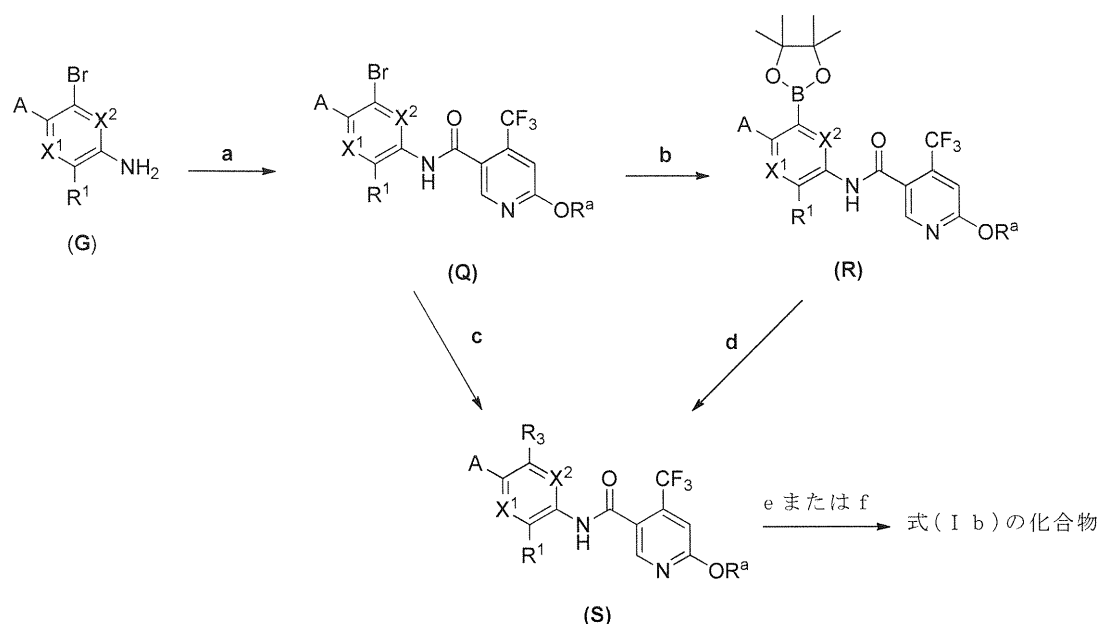
スキーム 6 は、式 (I b) の化合物の調製のための別の実施形態を示し、ここで、式 I の化合物中の R^2 はトリフルオロメチルピリミドンである。いくつかの実施形態では、アニリン G の 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 [$R^a = Me$] または 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 [$R^a = -CH_2CH_2TMS$] (対応する酸およびアルコールから、例えば、スキーム 7 におけるように生成される) によるアシル化によりアミド Q が得られる。いくつかの実施形態では、アミド Q はその後、ボロン酸エステル R に変換される。いくつかの実施形態では、R の様々なハロゲン化物への Suzuki カップリングにより中間体 S が得られる。いくつかの実施形態では、S のその後の脱保護により本出願の化合物が得られる (式 I b)。いくつかの実施形態では、式 I b の化合物は Q への Suzuki カップリング、続いて脱保護により調製される (スキーム 6)。

30

40

50

【化 4 3】

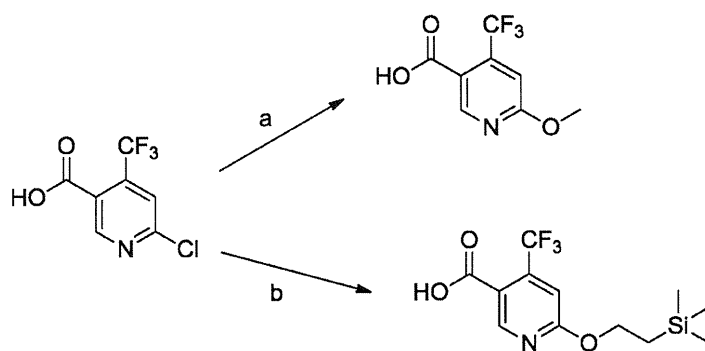


10

スキーム 6 : a) $R^2C(O)OH$ 、カップリング剤 b) ビピナコラトジボロン、Pd (dppf) $_2Cl_2$ 、NaOAc、ジオキサン、110 ; c) $R^3B(OH)_2$ または ボロン酸エステル、Pd (Amphos) Cl_2 、 K_3PO_4 、ジオキサン/ H_2O 、 μ 波、110 ; d) R^3 -ハロゲン化物またはトリフェート、Pd (Amphos) Cl_2 、 K_3PO_4 、ジオキサン/ H_2O 、 μ 波、110 ; e) HCl または TFA ; f) CSF または $TBAF$ 。

20

【化 4 4】



30

スキーム 7 : a) $NaOMe$ 、 $MeOH$; b) NaH 、 $TMS-EtOH$

【0189】

本明細書で記載される合成方法およびプロセスを通して、適切な場合には、好適な保護基は、様々な反応物および中間体に、当業者により容易に理解される様式で付加され、その後除去されることが理解されるべきである。そのような保護基を使用するための従来の手順、ならびに、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) に記載される。化学的操作による基または置換基の別の基または置換基への変換は任意の中間体または最終生成物について、最終生成物に向かう合成経路上で実施することができることもまた理解されるべきであり、この場合、可能な変換の型は、その段階で分子が有する他の官能基の、変換において使用される条件または試薬に対する固有の不適合性によってのみ制限される。そのような固有の不適合性、ならびに適切な変換および合成ステ

40

50

ップを好適な順で実施することによりそれらを回避する方法は当業者に容易に理解される。変換の例は本明細書で提供され、記載される変換は、変換が例示される一般的な基または置換基にのみ制限されるものではないことが理解されるべきである。他の好適な変換の言及および記載は、“Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)で与えられる。他の好適な反応の言及および記載は有機化学の教科書、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 第4版 McGraw Hill (1992)または“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)で記載される。中間体および最終生成物の精製のための技術としては、例えば、カラムまたは回転板上でのストレートおよび逆相クロマトグラフィー、再結晶化、蒸留および液-液または固-液抽出が挙げられ、それらは、当業者により容易に理解されるであろう。

【0190】

実施例

下記非限定的な例は、本出願の例示である：

【0191】

A. 一般的方法

本出願の例示的な化合物を、本明細書で記載される方法、または当技術分野で知られている他の方法を用いて合成した。別記されない限り、試薬および溶媒を商業的供給元（例えば、Aldrich、Enamine、CombiBlock、Bephaarm、およびJ & W PharmLab）から入手した。

【0192】

化合物および/または中間体を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、SQ（シングル四重極）MSおよびフォトダイオードアレイ（PDA）検出器（Milford, MA）を有する、Waters ACQUITY UPLCシステムを使用して特徴付けた。分析カラムは逆相Acquity UPLC BEH C18（2.1×50mm、1.7μm）とした。勾配溶離を使用し（流速0.4mL/分）、典型的には、移動相0.1%ギ酸を含む水（溶媒A）および0.1%ギ酸を含むアセトニトリル（溶媒B）で開始した。95%溶媒Aから開始して1.8分で5%までの勾配、0.5分間保持、0.5分で95%に戻り、カラムを0.5分間平衡化。化合物を220または254nmのいずれかでの紫外光（UV）吸収により検出した。HPLC溶媒はBurdick and Jackson（Muskegan, MI）、またはFisher Scientific（Pittsburgh, PA）からのものとした。

【0193】

場合によっては、純度を薄層クロマトグラフィー（TLC）により、ガラスまたはプラスチック裏面シリカゲルプレート、例えば、例として、Baker-FlexシリカゲルIB2-Fフレキシブルシートを使用して評価した。TLC結果は紫外光下で、またはよく知られたヨウ素蒸気および他の様々な染色技術を使用することにより視覚的に容易に検出された。

【0194】

化合物および/または中間体は、LCMSにより特徴付けた。一般的条件は下記の通りであった。低および高分解能質量スペクトルをLC/MSシステム上でエレクトロスプレーイオン化法を用いて、下記配置の機器の範囲から取得した：低分解能-SQ（シングル四重極）MSを有するWaters ACQUITY UPLCシステム；3100（シングル四重極）MSを有するWaters ACQUITY UPLC H-Classシステム。Synapt Xevo QToFが備えられた高分解能-Waters ACQUITY UPLC IIシステムおよび大気圧イオン源を有するSynapt G2SQToF質量分析計を備えたWaters ACQUITY UPLC IIシステム。[M+H]⁺は化学種のプロトン化された分子イオンを示す。

【 0 1 9 5 】

核磁気共鳴 (N M R) 分析を、 B r u k e r 5 0 0 M H z N M R 分光計上で I C O N - N M R を使用して、 T o p S p i n プログラム制御下で実施した。スペクトルを、別記されない限り、298 K で測定し、溶媒化学シフトを基準とした。

【 0 1 9 6 】

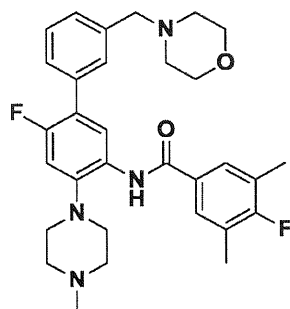
B . 化合物の合成

下記の化合物は、スキーム 1 ~ 7 に開示した合成方法の内の 1 種または複数を用いて調製した。

【 0 1 9 7 】

実施例 1 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミドの合成

【 化 4 5 】



ステップ 1 : 1 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メチルピペラジンの合成

【 化 4 6 】



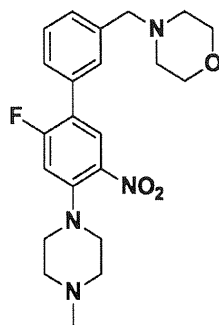
マイクロ波バイアルに 1 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (0 . 5 0 g 、 1 . 9 6 5 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 9 7 m m o l) 、 4 , 5 - ピス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン、 9 7 % (0 . 1 1 4 g 、 0 . 1 9 7 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 9 6 0 g 、 2 . 9 5 m m o l) を充填した。バイアルにキャップをし、窒素を用いて排気と再充填を行った。トルエン (体積 : 2 5 m l) および 1 - メチルピペラジン (0 . 1 9 6 、 1 . 7 6 9 m m o l) をシリンジ経由で加え、反応バイアルを窒素を用いて排気と再充填を行った。反応物を 4 0 で一晩温めた。L C M S により約 7 5 % が変換されたこと、および目的の生成物と、A r F の芳香族求核置換 (S N A r) 転位の比率は、約 3 : 1 であることが示された。反応物を D C M を入れた丸底フラスコに移した後、セライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製 [0 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H 4 O H ; 1 0 0 g カラム] して、分離不可の 2 種の生成物 1 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メチルピペラジン (0 . 4 2 8 g 、 1 . 0 9 5 m m o l 、 5 5 . 7 % 収率) および 1 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - メチルピペラジンを得た。この混合物を直接次のステップに使用した。L C M S [M + H] ⁺ 2

74 g/mol.

【0198】

ステップ2：4 - ((2' - フルオロ - 4' - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)) - 5' - ニトロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) モルホリンの合成

【化47】



10

バイアルに、1 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メチルピペラジン、3 - (4 - モルホリノメチル) フェニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 498 g、1 . 642 mmol)、X Phos Pd G2 (0 . 017 g、0 . 022 mmol)、および X Phos (10 . 44 mg、0 . 022 mmol) の混合物を充填した。バイアルをキャップとセプタムで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1 , 4 - ジオキサン (体積 : 10 ml) および炭酸ナトリウム - 水和物 (ACS) の 2 M の水溶液 (2 . 74 ml、5 . 47 mmol) をシリンジを介して加え、窒素を用いてバイアルのさらなる排気と再充填を行った。反応物をアルミニウムブロック中で、90 に一晩加熱した。LCMSにより、出発材料の完全な消費が示された。標的生成物の質料のために、1 . 56 分のピークをイオン化した。反応物を室温に冷却し、セライト上で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 10 % MeOH / DCM + 1 % NH₄OH] を用いた精製により、目的の 4 - ((2' - フルオロ - 4' - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)) - 5' - ニトロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) モルホリン (0 . 248 g、0 . 598 mmol、54 . 7 % 収率) を黄色油として得た。LCMS [M + H]⁺ 415 g/mol.

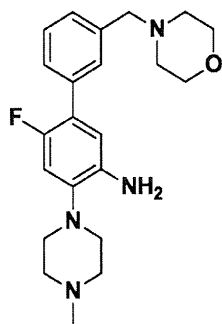
20

30

【0199】

ステップ3：6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3' - (モルホリノメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - アミンの合成

【化48】



40

4 - ((2' - フルオロ - 4' - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)) - 5' - ニトロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) モルホリン (0 . 248 g、0 . 598 mmol) の MeOH 中溶液 (体積 : 10 ml) を、酸化白金 (IV) (0 . 014 g、0 . 060 mmol) の存在下、1 気圧 (バルーン) の H₂ (ガス) で水素添加した。18 時間 (一晩) 後、LCMSにより、2つの極性ピークの形成が示され、両方共、目的の生成物であることがMSにより示された。反応物にセライトを加え、混合物を濾過し、MeO

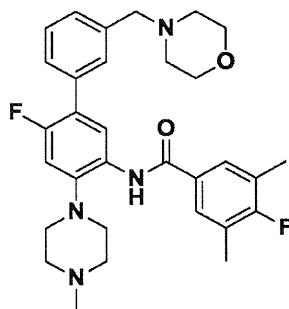
50

Hで溶出した。その後、濾液をセライト上で濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 10 % MeOH / DCM + 1 % NH₄OH] で精製し、6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 ' - (モルホリノメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - アミン (0 . 130 g、0 . 338 mmol、56 . 5 % 収率) を青色発泡体として得、これは、NMRおよびLCMSの結果、90 % 超が目的の生成物であった。LCMS [M + H]⁺ 385 g / mol .

【 0200 】

ステップ4：4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミドの合成

【 化 49 】



4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 (0 . 016 g、0 . 094 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) 中の HATU (0 . 045 g、0 . 117 mmol) および DIPEA (0 . 020 ml、0 . 117 mmol) (体積 1 ml、比 : 1 . 000) を用いて室温で活性化した。5 分後、この溶液を、6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - アミン (0 . 030 g、0 . 078 mmol) の DMF 中溶液 (体積 : 1 ml、比 : 1 . 000) に、室温で加えた。反応物を短時間温めた (50 ° で 1 時間、その後、70 ° で 1 時間)。その後、反応物を室温で一晩撹拌した後、セライト上で濃縮した。この中間体をバイオタージのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (逆相) [5 ~ 95 % MeCN / 水 ; 30 g C18 カラム] を用いて精製し、4 - フルオロ - N - (6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルベンズアミド (0 . 009 g、0 . 017 mmol、21 . 57 % 収率) を透明フィルムを得た。これは、LCMSおよびNMRに結果、純粋なものであった。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 49 (s , 1 H) , 8 . 02 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 73 (d , J = 6 . 8 Hz , 2 H) , 7 . 47 - 7 . 41 (m , 3 H) , 7 . 34 (d , J = 6 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 19 (d , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 60 - 3 . 57 (m , 4 H) , 3 . 54 (s , 2 H) , 2 . 97 - 2 . 93 (m , 4 H) , 2 . 38 (br . s , 4 H) , 2 . 32 (s , 6 H) , 2 . 24 (s , 3 H) . LCMS [M + H]⁺ 535 g / mol .

【 0201 】

実施例2：4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミドの合成

10

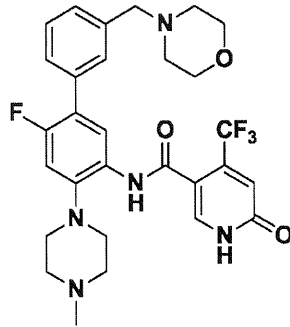
20

30

40

50

【化 5 0】



10

ジエチルクロロホスフェート（0.045 ml、0.312 mmol）を、6-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）ニコチン酸（0.065 g、0.312 mmol）の無水ピリジン（0.945 ml、11.70 mmol）中溶液に、窒素下、室温で加えた。1時間攪拌後、この溶液を、6-フルオロ-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン（ステップ3（a）から：0.030 g、0.078 mmol）含有バイアルに窒素下で加え、反応物を70℃で3時間加熱した。減圧下でピリジンを除去し、残留物（DCM、MeCNおよびMeOHに溶解）のLCMSにより、目的の生成物への完全な変換が示された。混合物をセライトにロードし、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% DCM/MeOH + 1% NH₄OH]で精製し、メチルピペラジン-1-イル）-3'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド（0.024 g、0.042 mmol、53.6%収率）を透明フィルムとして得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）= 9.53（s, 1H）, 7.94（s, 1H）, 7.76（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.46 - 7.42（m, 2H）, 7.40 - 7.38（m, 1H）, 7.32（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 12.5 Hz, 1H）, 6.81（s, 1H）, 3.60 - 3.57（m, 4H）, 3.53（s, 2H）, 2.93（br. s., 4H）, 2.38（br. s., 4H）, 2.24（s, 3H）; LCMS [M + H]⁺ 574 g/mol.

20

30

【0202】

同様の方法で、スキーム1~7を用いて、以下の追加の本出願の化合物を調製した。開示した収率は、本出願の化合物を得る最終の合成ステップに対するものである。

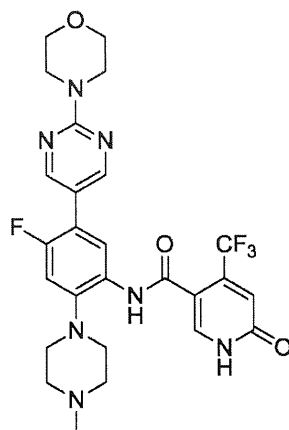
【0203】

実施例3：N-（4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）-5-（2-モルホリノピリミジン-5-イル）フェニル）-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

50

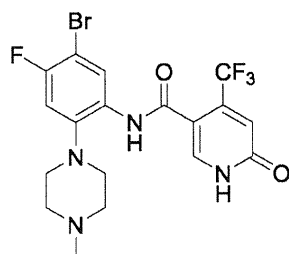
【化 5 1】



10

ステップ 1 . N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 2】



20

10 ml のマイクロ波バイアル中の、6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (719 mg、3.47 mmol) の無水ピリジン (4210 μ l、52.1 mmol) 中懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (514 μ l、3.56 mmol) を N_2 雰囲気下、室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。懸濁液が溶液になり、その後、再度懸濁液になった。この混合物に、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (250 mg、0.868 mmol) を加え、反応物を70℃で3時間攪拌した。反応の完了後、ピリジンを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (3 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。この懸濁液を10分間攪拌した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100%、89% CH_2Cl_2 、10% MeOH、1% NH_4Ac / CH_2Cl_2) で精製して、目的の化合物を得た。LCMS $C_8 [M+1]^+ = 459.4$

30

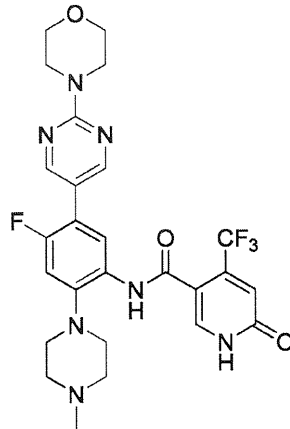
【0204】

ステップ 2 : N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 5 3】



10

5 mL のマイクロ波バイアル中で、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 ,
6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (29 . 67 mg、0 . 062 mmol)、
2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (54 . 3 mg、
0 . 187 mmol)、炭酸ナトリウム、無水 (65 . 9 mg、0 . 622 mmol)、
X P h o s (5 . 93 mg、0 . 012 mmol) および X P h o s P d G 2 (9 . 7
8 mg、0 . 012 mmol) を、水 (1166 μ l) および 1 , 4 - ジオキサン (19
43 μ l) に溶解し、白色懸濁液を得た。懸濁液を 5 分間攪拌し、脱気して、N₂ でパー
ジし、120 で 60 分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 mL の CH₂Cl₂
を加えた。懸濁液を超音波処理し、水から抽出した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物
を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 %、89 %
CH₂Cl₂、10 % MeOH、1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製し、目的の化合物
を 61 % の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8 . 55 (s, 2 H
) , 7 . 97 (s, 1 H) , 7 . 91 (d, J = 8 . 2 Hz, 1 H) , 7 . 11 (d, J
= 12 . 0 Hz, 1 H) , 6 . 92 (s, 1 H) , 3 . 86 - 3 . 82 (m, 4 H) , 3
. 78 - 3 . 74 (m, 4 H) , 3 . 01 (s, 4 H) , 2 . 66 (s, 4 H) , 2 . 3
7 (s, 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 562 . 7 .

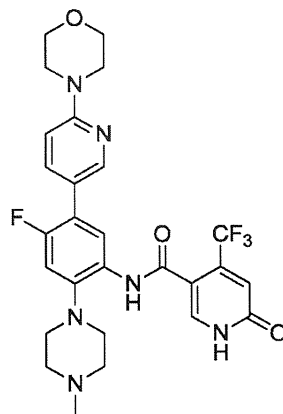
20

30

【 0 2 0 5 】

実施例 4 : N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (6
- モルホリノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル
) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 4】



40

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、 4

50

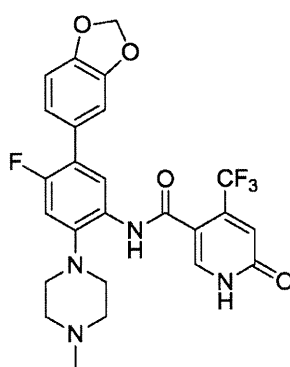
- [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリンを用いたこと以外は、実施例 3 の調製のために上記したものと同様の手順で標記化合物を 78 % の収率で調製し、標記化合物を 78 % の収率で得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 91 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 79 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 91 (d , J = 9 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 83 - 3 . 80 (m , 4 H) , 3 . 55 - 3 . 52 (m , 4 H) , 3 . 03 (s , 4 H) , 2 . 76 (s , 4 H) , 2 . 45 (s , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 561 . 6 .

【 0206 】

10

実施例 5 : N - (5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 55 】



20

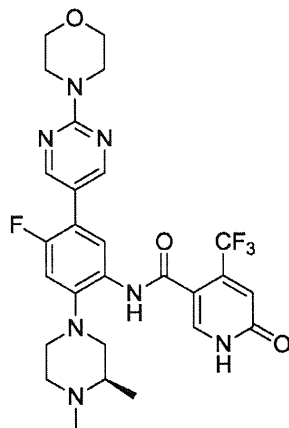
この実施例は、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、3 , 4 - メチレンジオキシフェニルボロン酸を用いて実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で調製し、標記化合物を 70 % の収率で得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 06 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 02 (d , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 90 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 5 . 99 (s , 2 H) , 3 . 02 (t , J = 4 . 9 Hz , 4 H) , 2 . 73 (s , 4 H) , 2 . 43 (s , J = 13 . 2 Hz , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 519 . 5 .

30

【 0207 】

実施例 6 : (R) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 56 】



40

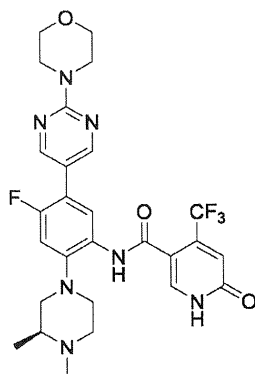
50

(R) - 4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2 - ジメチルピペラジンおよび 2 - (4 - モルホリノ)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて標記化合物を調製し、(R) - 4 - (5 - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン中間体を得て、これを標準的な方法により対応するアミンに還元した。ジエチルクロロホスフェート(4当量)を、6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸(4当量)のピリジン中溶液に、N₂下、室温で加えた。1時間攪拌後、活性化酸溶液を、(R) - 4 - (5 - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - アミノフェニル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(1当量)含有バイアルに窒素下で加え、反応物を 70 °C に 3 時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5 ~ 10% DCM / MeOH + 1% NH₄OH]にアプライし、標記化合物を 19% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.43 (br. s., 1H), 8.53 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.41 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ 576.

【0208】

実施例 7: (S) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 57】

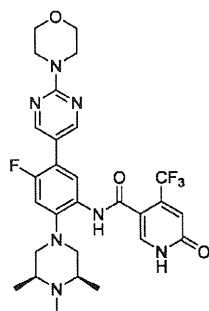


(S) - 4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2 - ジメチルピペラジンおよび 2 - (4 - モルホリノ)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて標記化合物を調製し、(S) - 4 - (5 - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン中間体を得て、これを標準的な方法により対応するアミンに還元した。ジエチルクロロホスフェート(4当量)を、6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸(4当量)のピリジン中溶液に、N₂下、室温で加えた。1時間攪拌後、活性化酸の溶液を、(S) - 4 - (5 - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - アミノフェニル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン(1当量)含有バイアルに窒素下で加え、反応物を 70 °C に 3 時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5 ~ 10% DCM / MeOH + 1% NH₄OH]にアプライして標記化合物を 15% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.45 (br. s., 1H), 8.53 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 3.00 (dd, J = 11.0, 17.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.

7.2 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.21 (s, 4H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ 576.4.

【0209】

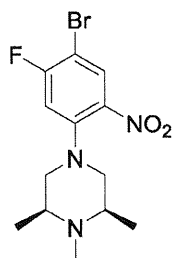
実施例8：N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化58】



10

ステップ1：(2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン

【化59】



20

K₂CO₃ (0.456 g, 3.30 mmol) のトルエン (10 mL) 中懸濁液に、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (1.497 g, 6.29 mmol) を加え、反応混合物を 50 に 2 分間加熱後、(2R, 6S) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (0.806 g, 6.29 mmol) のトルエン (3 mL) 中溶液を 3 分間かけてゆっくり加えた。得られた混合物を 50 で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) 添加後、これを EtOAc (30 mL x 2) で抽出し、合わせた抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥して、濃橙赤色油を得て、これを黄色固体に固化させた (2.166 g, 100% 収率)。LCMS [M + H]⁺ = 348.3.

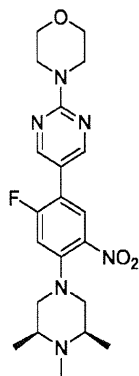
30

【0210】

ステップ2：4 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 2 - イル)モルホリン

40

【化 6 0】

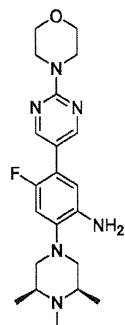


10

(2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (1.04 g, 3 mmol)、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (1.22 g, 4.2 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.3 mmol, 10 モル%) を充填した 20 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (10 mL)、続けて、K₃PO₄ の 1 M 水溶液 (5.0 mL, 5 mmol) を加えた。得られた混合物をマイクロ波照射により 110 ° で 2 時間加熱し、H₂O (10 mL) で希釈して、EtOAc (30 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、バイオタージ SNAP KP-Sil および 100 g カラム (EtOAc/hex 0 ~ 100%、その後、MeOH/DCM 0 ~ 15%) を用いて精製し、粗製ニトロを得た。LCMS [M + H]⁺ = 431.3.

20

【化 6 1】



30

【0211】

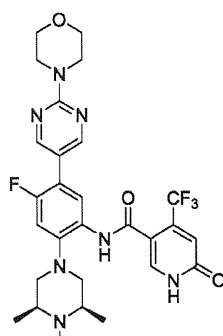
ステップ 3: 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

4 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (1.081) の 1:1 MeOH/THF (30 mL) 中溶液に、周囲温度で、ラネーニッケル (129 mg, 0.5 mmol) の MeOH (2 mL) 中懸濁液、続けて、ヒドラジーン水和物 (0.44 mL, 9 mmol) を 1 分間かけて滴加した。添加後、反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。追加の MeOH (5 mL) および THF (5 mL) を加え、混合物を 60 ° で加熱した。追加の MeOH (2 mL) 中のラネーニッケル (129 mg, 0.5 mmol)、続けてヒドラジーン水和物 (0.44 mL, 9 mmol) を加えた。反応混合物を 60 ° で 30 分間加熱した。混合物を冷却させ、セライトを通し、MeOH (30 mL x 2) および DCM (20 mL) で濯いだ。濾液を 30 mL の体積に濃縮した。得られた沈殿物を吸引濾過により集め、標記化合物を灰色固体として得た。LC-MS [MH]⁺ 401.3.

40

50

【化 6 2】



10

【0212】

ステップ4：N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (406 mg、1.8 mmol) を充填した 25 mL の丸底フラスコに、塩化チオニル (2.18 mL、30 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した。混合物を留去し、淡黄色油を得て、これを、DCM (10 mL)、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (601 mg、1.5 mmol) および Et₃N (0.63 mL、4.5 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で 1 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチ後、混合物を DCM (30 mL x 2) で抽出し、合わせた抽出物を留去し、乾燥して、クロロ中間体を淡褐色発泡体として得た。得られたクロロピリジン中間体を 20 mL のマイクロ波バイアル中で、HOAc / H₂O (10 mL / 3 mL) に溶解し、NaOAc (246 mg、3 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波装置中で照射し、160 で 6 時間加熱した。LCMS により、反応の完了が示された。60 に加熱した浴を備えたロータリーエバポレーターを用いて HOAc の除去後、残留物を DCM (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) で塩基性化し、DCM (50 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、50 g カラムを用いてバイオタージュ SNAP K P - Sil で精製した。透明な生成物を示す画分を合わせ、濃縮、乾燥して、灰色がかった白色の固体として標記化合物 (460 mg、51% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD - d₄) = 8.58 - 8.55 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.89 - 3.82 (m, 4 H), 3.81 - 3.75 (m, 4 H), 3.08 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.67 - 2.52 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6 H); ¹⁹F NMR (471 MHz, メタノール - d₄) = - 63.80, - 120.73; LCMS [MH]⁺ 590.32.

20

30

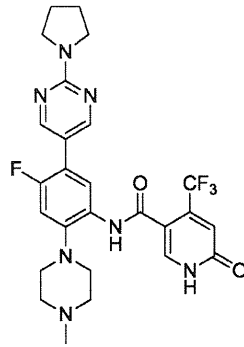
40

【0213】

実施例 9：N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 6 3】



10

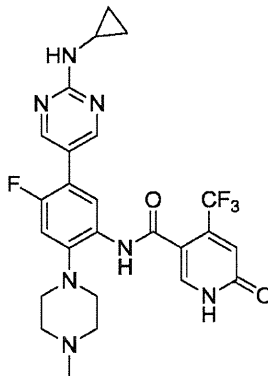
2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルのかわりに、2 - (ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、標記化合物を実施例 3 の調製で上記したものと類似の手順で調製し、標記化合物を 66 % の収率で得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 51 (s , 2 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 3 . 60 (t , J = 6 . 7 Hz , 4 H) , 3 . 02 (t , J = 5 . 0 Hz , 4 H) , 2 . 69 (s , J = 2 . 2 Hz , 4 H) , 2 . 40 (s , 3 H) , 2 . 05 - 2 . 03 (m , 4 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 546 . 38 .

20

【 0 2 1 4 】

実施例 10 : N - (5 - (2 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 4】



30

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を 33 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD - d₄) 8 . 47 (s , 2 H) , 8 . 03 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 18 (d , J = 11 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 3 . 22 (s , 4 H) , 2 . 91 (s , 3 H) , 1 . 32 (d , J = 9 . 0 , 6 . 1 Hz , 4 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 532 . 5 .

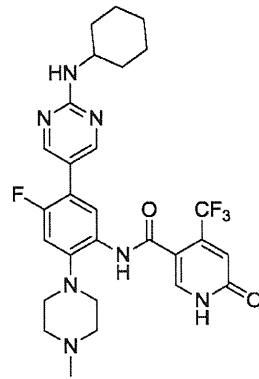
40

【 0 2 1 5 】

実施例 11 : N - (5 - (2 - (シクロヘキシルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 6 5】



10

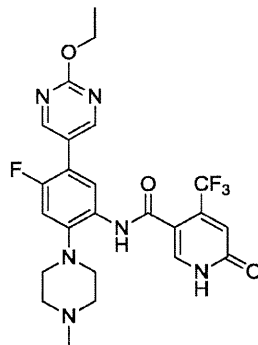
2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - (シクロヘキシルアミノピリミジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を 29 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 45 (s , 2 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 11 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 3 . 86 - 3 . 75 (m , 1 H) , 3 . 01 (s , 4 H) , 2 . 69 (s , 4 H) , 2 . 39 (s , 3 H) , 2 . 02 (dd , J = 11 . 9 , 2 . 2 Hz , 2 H) , 1 . 80 (dd , J = 10 . 5 , 2 . 8 Hz , 2 H) , 1 . 68 (d , J = 12 . 9 Hz , 2 H) , 1 . 43 (d , J = 12 . 8 Hz , 2 H) , 1 . 31 (d , J = 13 . 4 Hz , 2 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 574 . 4 .

20

【 0 2 1 6 】

実施例 12 : N - (5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 6】



30

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - エトキシピリミジン - 5 - ボロン酸を用いて、実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を 68 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 74 (s , 2 H) , 7 . 98 (s , 1 H) , 7 . 95 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 15 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 4 . 50 (q , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 03 (s , 4 H) , 2 . 68 (s , 4 H) , 2 . 39 (s , 3 H) , 1 . 44 (t , J = 7 . 1 Hz , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 520 . 9 .

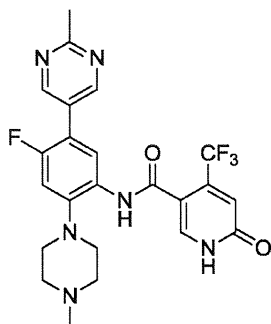
40

【 0 2 1 7 】

実施例 13 : N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 6 7】



10

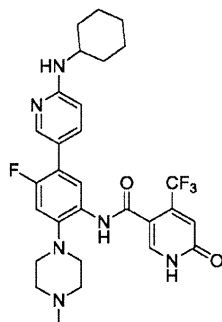
2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - メチルピリミジン - 5 - イルボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を 50 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD - d₄) 8 . 89 (s , 2 H) , 7 . 98 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 98 (s , 1 H) , 7 . 17 (d , J = 12 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 3 . 06 (t , J = 4 . 2 Hz , 4 H) , 2 . 75 (s , 3 H) , 2 . 72 (s , 4 H) , 2 . 41 (s , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 491 . 2 .

【 0 2 1 8 】

実施例 14 : N - (5 - (6 - (シクロヘキシルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 6 8】



30

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、6 - (シクロヘキシルアミノ) ピリジン - 3 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を 99 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD - d₄) (主要回転異性体) 8 . 11 (s , 1 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 62 (d , J = 8 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 08 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 59 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 71 - 3 . 63 (m , 1 H) , 3 . 03 (s , 4 H) , 2 . 77 (s , 4 H) , 2 . 46 (s , 3 H) , 2 . 03 (dd , J = 12 . 4 , 2 . 7 Hz , 2 H) , 1 . 82 - 1 . 77 (m , 2 H) , 1 . 45 (td , J = 12 . 4 , 3 . 3 Hz , 2 H) , 1 . 32 - 1 . 22 (m , 4 H) ; LCMS [M + H] ⁺ 573 . 4 g / mol .

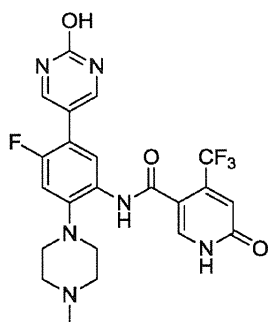
40

【 0 2 1 9 】

実施例 15 : N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 6 9】



10

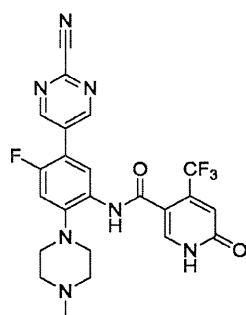
実施例 12 のクロマトグラフによる精製の副産物として、標記化合物を 4 % の収率で単離した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) 8.53 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.11 (s, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.66 (s, 3H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.3.

【0220】

実施例 16 : N - (5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 7 0】



30

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を 41 % の収率で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) 9.14 (s, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.43 (s, 3H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 501.8 g/mol.

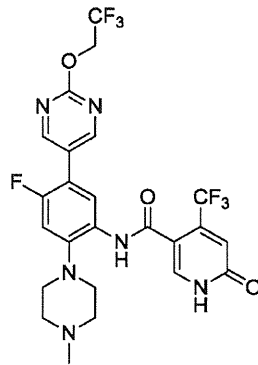
【0221】

実施例 17 : N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 7 1】



10

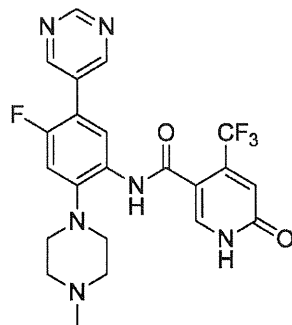
2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシピリミジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を 81 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) 8.82 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.01 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.40 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ 574.8.

20

【0222】

実施例 18: N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 2】



30

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、5 - ピリミジンボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を 78 % の収率で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.06 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ 476.9.

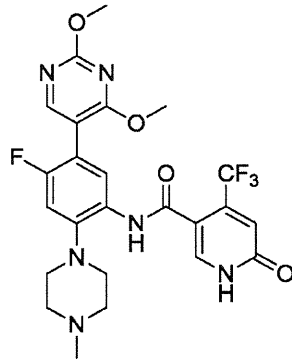
40

【0223】

実施例 19: N - (5 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 7 3】

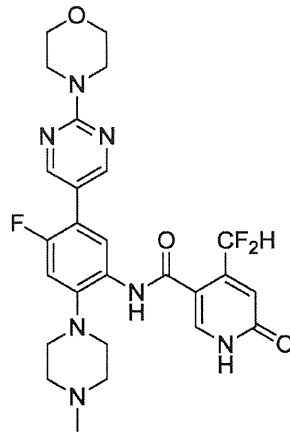


10

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を 73 % の収率で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.41 (s, 3H); LCMS $[M+H]^+$ 537.3. 【0224】

20

実施例 20: 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 7 4】



30

5 ml のマイクロ波用容器中で、4 - (ジフルオロメチル) - 6 - ヒドロキシニコチン酸 (60.9 mg, 0.322 mmol) の無水ピリジン (391 μ l, 4.83 mmol) 中懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (47.7 μ l, 0.330 mmol) を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を 2 時間撹拌した。懸濁液が均一になった後、沈殿物が生成した。この混合物に、4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (30 mg, 0.081 mmol) を加え、反応物を 70 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間加熱した。加熱完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物を、EtOAc (3 mL) と NaHCO_3 飽和水溶液 (3 mL) との間で分配した。懸濁液を 10 分間撹拌した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、粗精製物を得た。溶媒を減圧下で留去して、粗生成物を得て、これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 %, 89 % DCM, 10 % MeOH, 1 % NH_4Ac / DCM) で精製し、目的の化合物を 72 % の収率で得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) 8.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.3

40

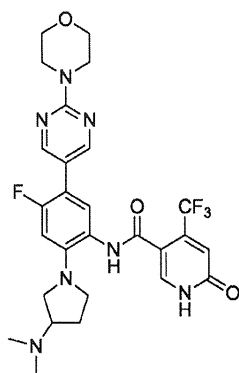
50

0 (t, $J = 55.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 4H), 3.77 - 3.75 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.38 (s, 3H); LCMS $[M + H]^+$ 544.4.

【0225】

実施例 21: N - [2 - [3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル)フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

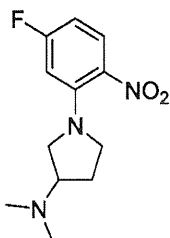
【化75】



10

ステップ 1: 1 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

【化76】



20

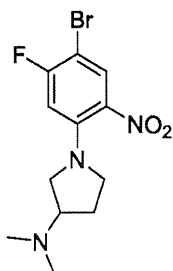
30

3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン (0.40 mL, 3.1 mmol) および K_2CO_3 (0.22 g, 1.6 mmol) のトルエン (4 mL) 中懸濁液を、45 に温めた。10分後、2, 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロベンゼン (0.35 mL, 3.1 mmol) を滴加した。反応物を 45 で1時間維持した。反応物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 1% NH_4OH] により、1 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.33 g, 41%) を得た。LCMS $[M + H]^+$: 254.0.

【0226】

ステップ 2: 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

【化77】



40

50

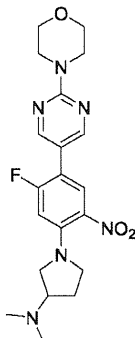
1 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 3 2 5 g , 1 . 3 m m o l) および NBS (0 . 2 2 g , 1 . 3 m m o l) の酢酸 (1 0 m L) 中溶液を、105 で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水中に注ぎ込んだ。混合物を Na_2CO_3 (2 M 溶液) を用いて注意深く中和し、得られたものを DCM で完全に抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過、濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 10 % DCM / MeOH + 1 % NH_4OH] により、標記化合物 (0 . 1 8 4 g , 43 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 332 . 2 .

【0227】

ステップ3 : 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

10

【化78】



20

30 mL のバイアルに、1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 9 2 g , 0 . 2 7 7 m m o l) 、 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 1 1 3 g , 0 . 3 8 8 m m o l) 、 XPhos Pd G2 (4 . 3 6 m g , 5 . 5 4 μ m o l) および XPhos (2 . 6 4 m g , 5 . 5 4 μ m o l) の混合物を充填した。バイアルをキャップ / セプタムで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1,4 - ジオキサン (4 mL) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 6 9 2 mL , 1 . 3 8 5 m m o l) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気と再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で95 に一晩加熱した。LCMS [BWJ - 5015 - 0054 - 01 ; より高極性法] により、目的の生成物への明確な変換が示された。反応混合物をセライトにロードし、フラッシュ [0 . 5 ~ 10 % MeOH / DCM + 1 % NH_4OH] で精製して、1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 2 7 1 m m o l , 98 % 収率) を黄色フィルムとして得た。このものは、LCMS 測定では95 % 超の純度であった。LCMS [M + H] ⁺ : 417 . 3 .

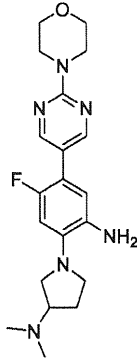
30

【0228】

ステップ4 : 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

40

【化 7 9】



10

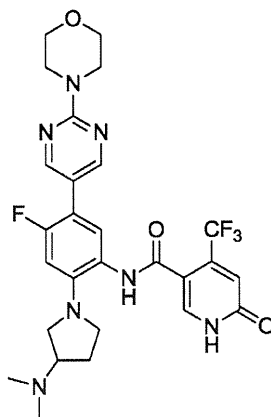
1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 1 1 3 g 、 0 . 2 7 1 m m o l) 、 鉄 (0 . 0 7 6 g 、 1 . 3 5 7 m m o l) および酢酸 (3 m l) の混合物を 8 5 に 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、DCMで希釈して、丸底フラスコに対しピペットで採取することによりデカントした。LCMSにより、出発ニトロ化合物の完全な消費が示された。セライト上で濃縮し、続けて、フラッシュ [0 . 1 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H ₄ O H] により、1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 2 0 4 m m o l 、 7 5 % 収率) [B J W - 5 0 1 5 - 0 0 5 6 - 0 2] を黄色発泡体として得た。これは、LCMSによると約 9 2 % の純度であった。LCMS [M + H] ⁺ = 3 8 7 . 3 .

20

【 0 2 2 9】

ステップ 5 : N - [2 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 0】



30

40

ジエチルクロロホスフェート (0 . 1 1 8 m l 、 0 . 8 1 8 m m o l) を、6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (0 . 1 6 9 g 、 0 . 8 1 8 m m o l) のピリジン (P y) (2 m l) 中撹拌溶液に、室温で加えた。45 分間撹拌後、活性化酸の溶液を、1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 7 9 g 、 0 . 2 0 4 m m o l) の同じくピリジン (2 m l) 中の撹拌溶液に、室温で加えた。反応物を 7 5 に約 5 時間加熱した。LCMSは、過剰ニコチン酸と共に、目的の生成物への完全な変換を示した。反応物をセライト上で濃縮し、バイオタージのフラッシュ RP [5 ~ 9 5 % M e C N / 水 - 修飾剤なし] により精製し、N - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン

50

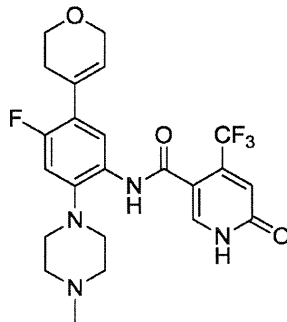
- 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル)
 - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0 . 0 6 4 m m o l、3 2 % 収率) を黄褐色固体として得た。¹H - N M R (5 0 0 M H z, D M S O - d₆) = 1 2 . 5 6 (b r . s ., 1 H), 9 . 8 2 (s, 1 H), 8 . 5 1 (s, 2 H), 7 . 9 6 (b r . s ., 1 H), 7 . 3 2 (d, J = 7 . 5 H z, 1 H), 6 . 8 1 (s, 1 H), 6 . 6 7 (d, J = 1 3 . 3 H z, 1 H), 3 . 7 6 - 3 . 6 7 (m, 8 H), 3 . 4 1 - 3 . 3 8 (m, 2 H), 3 . 2 6 - 3 . 2 2 (m, J = 8 . 6, 8 . 6 H z, 1 H), 2 . 6 4 (b r . s ., 2 H), 2 . 1 9 - 2 . 1 3 (m, 6 H), 2 . 0 7 (b r . s ., 1 H), 1 . 7 4 - 1 . 6 7 (m, 1 H); L C M S [M + H]⁺ 5 7 6 . 5 .

10

【 0 2 3 0 】

実施例 2 2 : N - [5 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

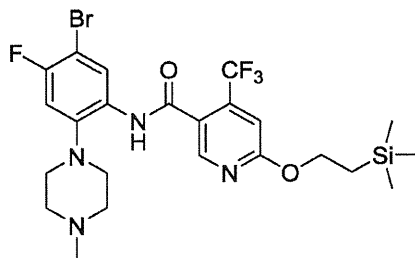
【 化 8 1 】



20

ステップ 1 : N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

【 化 8 2 】



30

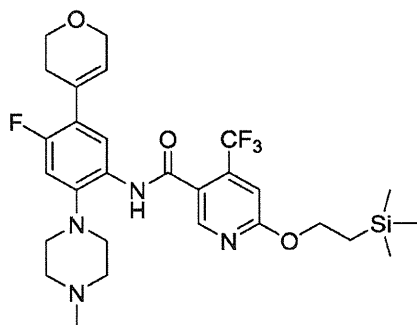
4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (8 0 0 m g、2 . 6 0 m m o l) のピリジン (6 . 0 m L) 中溶液に、ジエチルクロロホスフェート (0 . 3 8 4 m l、2 . 6 5 m m o l) をアルゴン雰囲気下、室温でゆっくり加え、反応混合物を室温で約 1 時間攪拌した。透明溶液が濁った / 懸濁液になった。次に、これに、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (1 5 0 m g、0 . 5 2 1 m m o l) をまとめて加え、反応混合物をアルゴン雰囲気下、9 0 に加熱した。反応は 2 時間で完結した。過剰の 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 と、目的の生成物との混合物が観察された。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をトルエンと 2 回共沸蒸留し、残留ピリジンを除去した。残留物を D C M に溶解し、セライトに吸着させ、I s c o カラム (2 4 g) で精製し、標記化合物をベージュ色の固体 (2 3 7 m g) として得た。L C M S [M + H]⁺ = 5 7 7 . 6 .

40

50

【 0 2 3 1 】

ステップ 2 . N - (5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオ
ロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル)
- 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
【化 8 3 】



10

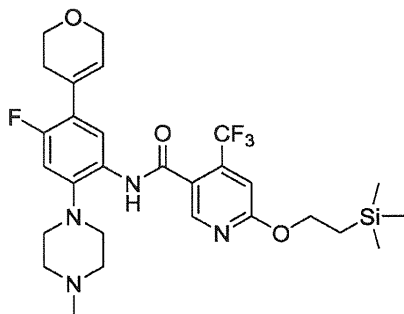
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル)
- 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン
アミド (3 5 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) および 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
ボロン酸、ピナコールエステル (1 7 . 8 3 m g , 0 . 0 8 5 m m o l) を 1 , 4 - ジオ
キサン (2 m l) 中で混合した。三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、98%以上 (2
5 . 7 m g , 0 . 1 2 1 m m o l) を 0 . 5 m l の水中溶液として加え、バイアルを窒素
でフラッシングした。ビス (d i - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホ
スフィン) ジクロロパラジウム (I I) (4 . 2 9 m g , 6 . 0 6 μ m o l) を加え、バ
イアルを密閉し、混合物をマイクロ波反応器中で 1 1 0 ° で 3 0 分間加熱した。粗製混合
物をセライト上で濃縮し、I s c o (4 G) カラムを用いて、0 ~ 2 % のメタノールを含
む D C M で溶出して、精製した。画分含有生成物を合わせて、標記化合物を淡黄色ガラス
状固体 (3 4 m g) として得た。L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 1 . 4 .

20

【 0 2 3 2 】

ステップ 3 : N - (5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 - フルオ
ロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル)
- 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
【化 8 4 】

30



40

T F A (1 m l) を、N - (5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4
- フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (トリフルオロ
メチル) - 4 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ベンズアミドの D C M (2 m l)
中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で撹拌した。L C M S は、0 . 5 時間後、反応の
完結を示した。混合物を濃縮乾固し、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートした。
固形物を濾過し、高真空下で乾燥して、目的の生成物をベージュ色の固体 (2 2 m g) と
して得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , M e O D - d ₄) = 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7
. 8 4 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 8

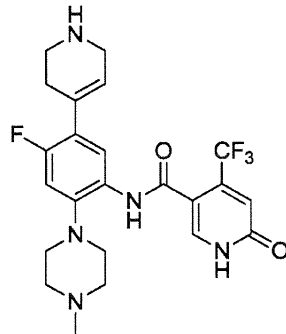
50

- 6.93 (m, 1H), 6.11 (br. s., 1H), 4.31 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 2.51 (br. s., 2H). LCMS [M + H]⁺ 481.

【0233】

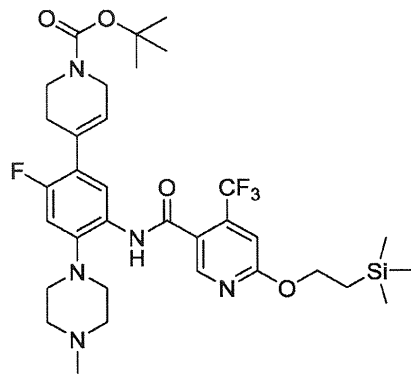
実施例23: N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化85】



ステップ1: tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化86】



N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(35 mg、0.061 mmol)および 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)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート(26.2 mg、0.085 mmol)を1,4-ジオキサン(1.5 ml)中で混合した。三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、98%以上(25.7 mg、0.121 mmol)を0.5 mlの水溶液として加え、バイアルを窒素でフラッシングした。ビス(di-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(4.29 mg、6.06 μmol)を加え、バイアルを密閉し、混合物をマイクロ波反応器中で110℃で30分間加熱した。粗製混合物をセライト上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、0~50%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出して精製した。画分含有生成物を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色発泡体(27 mg)として得た。LCMS [M + H]⁺ = 681.2.

【0234】

10

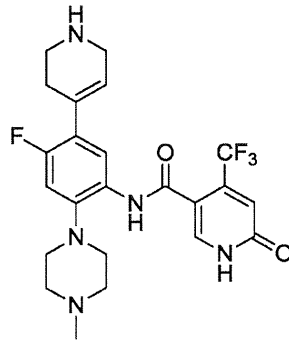
20

30

40

50

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 7】



10

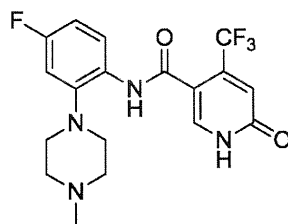
TFA (1 m l) を、出発材料の DCM (2 m l) 中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で攪拌した。LCMS は、0 . 5 時間後、反応の完結を示した。反応混合物を濃縮乾燥し、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートした。固形物を濾過し、高真空下で乾燥して、目的の生成物を淡黄色固体 (2 9 m g 、 9 3 % 収率) として得た。¹H - NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (s , 1 H) , 6 . 0 9 (b r . s . , 1 H) , 3 . 8 9 (d , J = 2 . 4 H z , 2 H) , 3 . 6 2 (d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 3 . 4 8 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 0 7 (m , 2 H) , 2 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 8 0 (b r . s . , 2 H) . LCMS [M + H]⁺ = 4 8 0 .

20

【 0 2 3 5 】

実施例 2 4 : N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド (比較例)

【化 8 8】

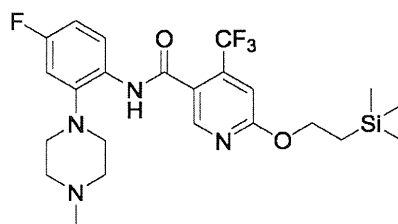


30

ステップ 1 : N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

40

【化 8 9】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル

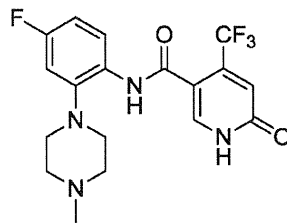
50

) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (35 mg、0.061 mmol) および 1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (18.93 mg、0.085 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (1.5 ml) 中で混合した。三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、98%以上 (25.7 mg、0.121 mmol) を 0.5 ml の水中溶液として加え、バイアルを窒素でフラッシングした。ビス (di-tert-ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (4.29 mg、6.06 μ mol) を加え、バイアルを密閉し、混合物をマイクロ波反応器中で 110 で 30 分間加熱した。粗製混合物をセライト上で濃縮し、Isco (4 G) カラムを用いて、0 ~ 60% EA 含有ヘキサンで溶出して精製した。画分含有生成物を合わせ、濃縮して、標記化合物を淡黄色発泡体 (13.5 mg、44.7% 収率) として得た。LCMS [M + H]⁺ = 499.6.

10

【0236】

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 90】



20

TFA (1 mL) を、出発材料の DCM (2 mL) 中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で混合した。LCMS により、1.5 時間後に反応の完結が示された。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートした。固形物を濾過し、高真空下で乾燥して、目的の生成物を淡黄色固体 (10 mg、65% 収率) として得た。¹H-NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.89 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.50 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.86 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ 399.

30

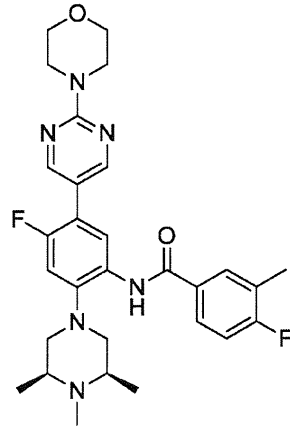
【0237】

実施例 25 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メチルベンズアミド

40

50

【化 9 1】



10

4 - フルオロ - 3 - メチル安息香酸 (46 mg、0.3 mmol) を充填した 25 mL の R B F に、塩化チオニル (0.364 mL、5 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した。これを留去して、淡黄色油を得て、これを D C M (3 mL)、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol、上記実施例 8、ステップ 3 から得たもの) で処理し、続けて、E t ₃ N (0.042 mL、0.3 mmol) で処理した。得られた暗赤色混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、D C M (20 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : E t O A c / h e x 0 ~ 100 % 後、M e O H / D C M 0 ~ 5 %) で精製して、標記化合物をベージュ色の固体 (43.1 mg、80 %) として得た。¹ H - N M R (500 M H z , C H L O R O F O R M - d) 9.18 (s , 1 H) , 8.65 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 8.59 (s , 2 H) , 7.82 (d d , J = 1.8 , 7.1 H z , 1 H) , 7.78 - 7.69 (m , 1 H) , 7.17 (t , J = 8.8 H z , 1 H) , 7.02 (d , J = 11.2 H z , 1 H) , 3.92 - 3.85 (m , 4 H) , 3.85 - 3.78 (m , 4 H) , 2.92 (d , J = 11.0 H z , 2 H) , 2.70 (t , J = 10.9 H z , 2 H) , 2.46 - 2.37 (m , 8 H) , 1.18 (d , J = 1.0 H z , 6 H) ; L C - M S [M + H] ⁺ 537.43.

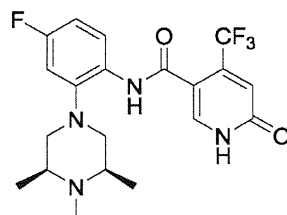
20

30

【0238】

実施例 26 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド (比較例)

【化 9 2】

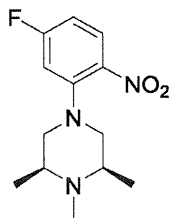


40

ステップ 1 : シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

50

【化 9 3】



シス - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (0.40 g、3.1 mmol) および炭酸カリウム (0.26 g、1.9 mmol) のトルエン (4 mL) 中の懸濁液を、45 に温めた。10分後、2, 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロベンゼン (0.35 mL、3.1 mmol) を滴加した。反応物を45 で1時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、DCMと水との間で分配し、層を分離させた。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 1% NH₄OH] で精製して、シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (0.71 g、85%) を得た。LCMS [M + H]⁺ = 268.2.

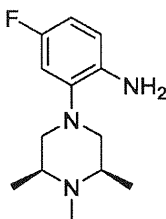
10

【0239】

ステップ2：シス - 4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

20

【化 9 4】



シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (0.155 g、0.58 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液を、酸化白金 (IV) (0.013 g、0.058 mmol) の存在下、1気圧のH₂ (ガス) で水素添加した。6時間後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 1% NH₄OH] で精製して、シス - 4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0.11 g、82%) を得た。LCMS [M + H]⁺ = 238.1.

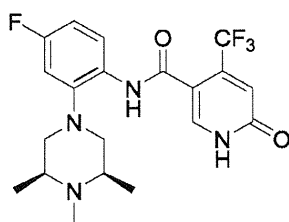
30

【0240】

ステップ3：シス - N - (4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 9 5】



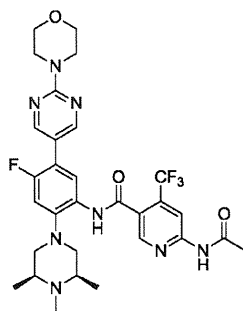
6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (0.057 g、0.25 mmol) および塩化チオニル (0.8 mL、10 mmol) の懸濁液を、80 で1時間加熱

50

した。反応混合物を濃縮乾固して、酸塩化物を得て、これを、無水ジクロロメタン (5 mL) 中に懸濁させ、シス - 4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0.050 g、0.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.09 mL、0.6 mmol) を用いて室温で処理した。1 時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM 中に抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残留物を減圧下で乾燥して、シス - 6 - クロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを得た。得られたクロロピリジン中間体を HOAc / H₂O (7 mL / 2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (0.035 g、0.42 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波装置中、160 °C で 4 時間照射した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10 % MeOH / DCM + 1 % NH₄OH] で精製して、標記化合物のシス - N - (4 - フルオロ - 2 - (3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.063 g、67 %) を得た。¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.44 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ 427.1

【0241】

実施例 27: 6 - アセトアミド - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 96】



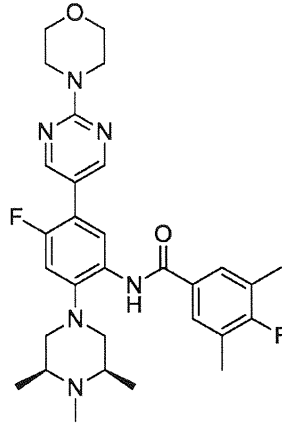
6 - クロロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (60.7 mg、0.1 mmol、実施例 8 の合成で記載の手順を用いて調製した)、アセトアミド (30 mg、0.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ (9.2 mg、0.01 mmol、10 mol %)、キサントホス (12 mg、0.02 mmol、20 mol %) および K₂CO₃ (41 mg、0.3 mmol) を充填した 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (3 mL) を加えた。得られた混合物を 140 °C で 2 時間マイクロ波照射した。マイクロフィルターを通した後、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 5 %)、逆相 C18 カラム (勾配液: CH₃CN (0.1 % TFA) / H₂O 5 ~ 90 %)、porapak カラムで、精製し、MeOH (2 mL) でトリチュレートして、標記化合物を白色固体 (24.6 mg、38 % 収率) として得た。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) = 8.74 (s, 1H), 8.68 - 8.56 (m, 5H), 8.15 (s, 1H), 7.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 1

0.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 8H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC-MS [M+H]⁺ 631.3.

【0242】

実施例28: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,5-ジメチルベンズアミド

【化97】



10

20

4-フルオロ-3,5-ジメチル安息香酸(50mg、0.3mmol)を充填した25mLのRBFに、塩化チオニル(0.364mL、5mmol)を加えた。得られた懸濁液を80℃で1時間加熱した。これを留去して、淡黄色の油を得て、これを、DCM(3mL)、4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]アニリン(40mg、0.1mmol、上記実施例8を作製するために使用された手順から得た)で処理し、続けて、Et₃N(0.042mL、0.3mmol)で処理した。得られた暗赤色混合物を室温で1時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(10mL)でクエンチ後、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、セライトにロードし、乾燥して、バイオターゲットSNAP KP-Sil50g(勾配液: EtOAc/hex 0~100%後、MeOH/DCM 0~8%)で精製した。純粋な生成物を示す画分を合わせ、濃縮して、MeOH(3mL)でトリチュレートし、吸引濾過後、MeOH(0.5mL)で濯いで白色固体を得た。濾過ケーキを減圧下で乾燥して、パールベージュ色の固体(4.6028-4.5767g=26.1mg、99.70%の純度を基準にして収率47%)を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 9.19(s, 1H), 8.65(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.60(s, 2H), 7.62(d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.02(d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.93-3.86(m, 4H), 3.85-3.79(m, 4H), 2.94(d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71(t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.51-2.41(m, 2H), 2.41-2.35(m, 9H), 1.19(d, J = 6.2 Hz, 6H); LC-MS [M+H]⁺ 551.3.

30

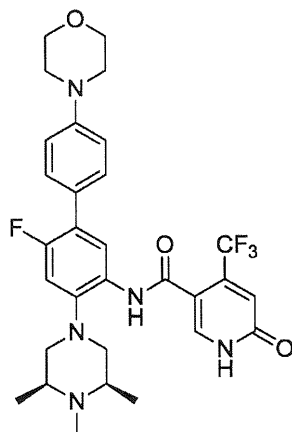
40

【0243】

実施例29: N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

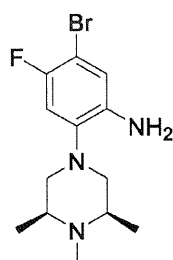
【化 9 8】



10

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化 9 9】



20

実施例 8、ステップ 1 から得られた (2 S , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (2 . 1 6 g) を MeOH (3 0 mL) に溶解し、これに、ラネーニッケル、2 8 0 0 (2 6 9 mg、3 . 1 4 mmol) の MeOH (5 mL) 中懸濁液を加え、続けて、ヒドラジノー水和物 (0 . 9 1 2 mL、1 8 . 8 6 mmol) を加えた。反応は発熱反応であった。添加の完了後、得られた混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。その後、5 0 に加熱し、追加のヒドラジノー水和物 (0 . 6 1 mL、1 2 . 5 7 mmol) で処理し、続けて、ラネーニッケル、2 8 0 0 (0 . 1 6 2 g、1 . 8 8 6 mmol) で処理した。得られた混合物を 5 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、バイオタージ SNAP KP - Sil 5 0 g (勾配液 : MeOH / DCM 0 ~ 1 5 %) で精製し、生成物を示す画分の濃縮後、9 7 5 mg のアニリン生成物を淡褐色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ = 3 1 8 . 3 .

30

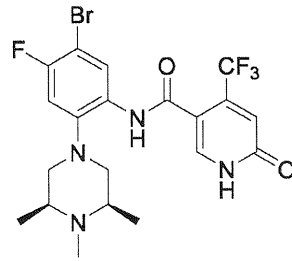
【 0 2 4 4】

ステップ 2 : N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 1 0 0】



10

6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸 (271 mg、1.2 mmol) を充填した 25 mL の RBF に、塩化チオニル (3.64 mL、50 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した後、冷却し、ロータリーエバポレーターで蒸発させて、淡黄色の油を得て、これを、DCM (10 mL)、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (316 mg、1 mmol) および Et₃N (0.42 mL、3 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM (30 mL x 2) で抽出して、合わせた抽出物を留去、乾燥して淡褐色固体を得た。20 mL のマイクロ波バイアル中のこの固体、NaOAc (164 mg、2 mmol) の HOAc / H₂O (7 mL / 2 mL) 中の混合物を、160 で 4 時間加熱した。ロータリーエバポレーターを 60 で使用して溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) で処理し、DCM (60 mL + 30 mL) で抽出した。抽出物を濃縮し、バイオタージ SNAP KP - Sil 50 g (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 20 %) により精製した。生成物含有画分を濃縮し、減圧下で乾燥して、ライトベージュ色の固体 (304 mg) を得た。LCMS [M + H]⁺ = 505.38.

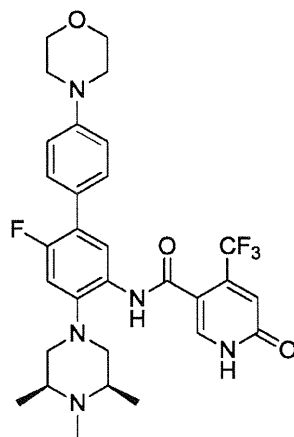
20

【0245】

ステップ 4: N - (6 - フルオロ - 4' - モルホリノ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 0 1】



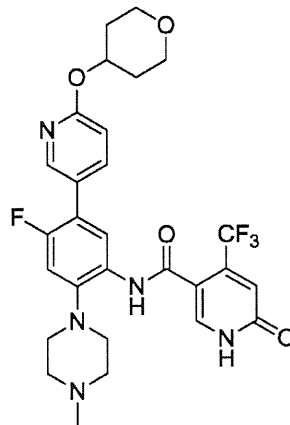
40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol)、4 - (モルホリノ) フェニルボロン酸 (41.4 mg、0.2 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg、0.02 mmol、20 mol %) を充填した 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (3 mL)、続けて、1 M の K₃PO₄ 水溶液 (0.5 mL、

50

0.5 mmol)を加えた。得られた混合物を110℃で2時間マイクロ波照射した。LCMSにより、反応の完了が示された。粗製反応混合物をセライトにロードし、乾燥後、バイオタージバイオタージSNAP KP-Sil 25 g (勾配液: EtOAc/hex 0~100%後、MeOH/DCM 0~30%)で精製した。不純物を含む生成物を示す画分を濃縮し、セライトにロードして、バイオタージSNAP C18 30 g (勾配液: CH₃CN (0.1% TFA/H₂O 5~30%))で再精製した。生成物を示す画分を合わせ、porapak 6ccを通し、濃縮および乾燥して、標記化合物を灰色がかった白色固体 (24.6 mg、40%収率) として得た。¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄) 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 3.05 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LC-MS [M+H]⁺ 588.36. 【0246】

実施例30: N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-[6-(オキサン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化102】



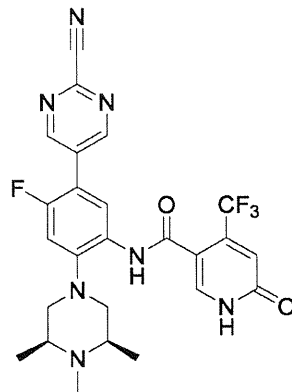
N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30.08 mg、0.063 mmol)、2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (57.7 mg、0.189 mmol)、炭酸ナトリウム、無水 (66.8 mg、0.630 mmol) および XPhos (6.01 mg、0.013 mmol)、XPhos Pd G2 (9.92 mg、0.013 mmol) を充填した5 mLのマイクロ波バイアルに、水 (1970 μl) / 1,4-ジオキサン (1182 μl) を加え、白色懸濁液を得た。得られた混合物を5分間攪拌し、脱気、N₂でパージして、120℃で60分間マイクロ波加熱した。溶媒 (ジオキサン) を留去し、15 mLのDCMを加えた。懸濁液を超音波処理し、有機相を除去して濃縮した (3X)。得られた粗製黒色油をバイオタージカラムを用いて精製し (100~0%: CH₂Cl₂: DCM中10% MeOH + NH₄Ac; これを10分間、およびKP-SIL 10 gカラムを用いて無勾配で5分間 [新型機種アイソレラ2.3]。0% DCMで収集した)、最終生成物を得た。生成物を2日間凍結乾燥して、26.0 mg (68%収率) の目的の目標化合物を得た。¹H-NMR (500 MHz, MeOD) 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (tt, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3

. 98 (dt, $J = 9.4, 4.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.63 (ddd, $J = 11.8, 9.1, 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+ = 576.3$.

【0247】

実施例 31: N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化103】

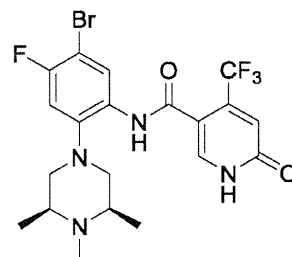


10

20

ステップ 1: N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化104】



30

10 mL のマイクロ波バイアル中で、6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (1048 mg、5.06 mmol) のピリジン、無水 (6139 μ l、76 mmol) 中の懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (749 μ l、5.19 mmol) を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。懸濁液が溶液になり、その後、再度懸濁液になった。これに、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] アニリン (400 mg、1.265 mmol) を加えて、反応物を70 で3時間加熱した。完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物をジクロロメタン (3 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。懸濁液を10分間攪拌した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100%、89% CH_2Cl_2 、10% MeOH、1% $\text{NH}_4\text{Ac} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して、標記化合物を得た (192 mg、30%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.10 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.00 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 505.00$.

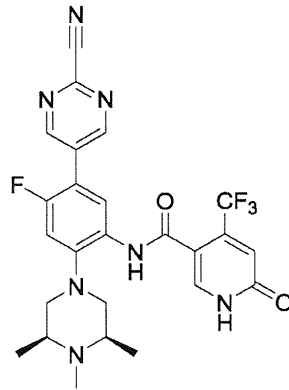
40

50

【 0 2 4 8 】

ステップ 2 : N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 1 0 5 】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 2 9 に記載の方法により調製) (2 9 . 8 5 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) 、 2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (4 0 . 9 m g , 0 . 1 7 7 m m o l) 、 炭酸ナトリウム、無水 (6 2 . 6 m g , 0 . 5 9 1 m m o l) および X P h o s (5 . 6 3 m g , 0 . 0 1 2 m m o l) を充填した 5 m L のマイクロ波バイアルに、水 (1 8 4 6 μ l) / 1 , 4 - ジオキサン (1 1 0 8 μ l) 中の X P h o s P d G 2 (9 . 3 0 m g , 0 . 0 1 2 m m o l) を加えて、白色懸濁液を得て、これを、5 分間攪拌し、脱気、N₂ によるパージ後、1 2 0 ° で 6 0 分間マイクロ波加熱を行った。溶媒を留去し、1 5 m l の D C M を加えた。懸濁液を超音波処理し、有機相を除去して濃縮した (3 X) 。得られた粗製黒色油をバイオタージカラムを用いて精製し (1 0 0 ~ 0 % 、 C H₂ C l₂ : C H₂ C l₂ 中 1 0 % M e O H + N H₄ A c ; これ で 1 0 分間、および K P - S I L 1 0 g カラムを用いて無勾配で 5 分間。0 % の C H₂ C l₂ で収集) 、不純物を含む生成物を得た。生成物を 2 日間凍結乾燥して、粗生成物を得て、これを分取 H P L C により精製した。画分を蒸発させ、M e O H および N H₄ O H を用いて、濃縮物をイオン性交換カラム R x n C X 6 c c をゆっくりと通過させた。生成物を凍結乾燥して、8 . 1 m g (2 6 % 収率) の標記化合物を得た。¹ H - N M R (5 0 0 M H z , M e O D) 9 . 1 4 (s , 2 H) , 8 . 0 4 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 3 . 1 5 (d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 6 1 - 2 . 5 4 (m , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 2 . 0 3 (s , 1 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H]⁺ = 5 3 0 .

20

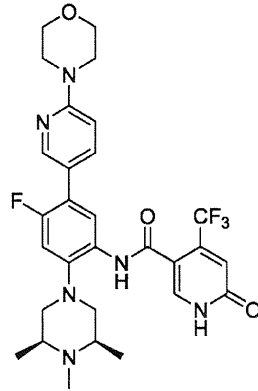
30

【 0 2 4 9 】

実施例 3 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 1 0 6】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (28 . 89 mg 、 0 . 057 mmol) 、 4 - [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) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリン (49 . 8 mg 、 0 . 172 mmol) 、 炭酸ナトリウム、無水 (60 . 6 mg 、 0 . 572 mmol)) および X Phos (5 . 45 mg 、 0 . 011 mmol) 、 X Phos Pd G2 (9 . 00 mg 、 0 . 011 mmol) を用いて、上記実施例 31 で使用したものと類似の手順を使用して、33 . 7 mg (82 % 収率) の標記化合物を得た。¹H - NMR (500 MHz , MeOD - d₄) 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 78 (d , J = 9 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 08 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 91 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 83 - 3 . 80 (m , 4 H) , 3 . 56 - 3 . 53 (m , 4 H) , 3 . 13 (d , J = 11 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 80 (s , 2 H) , 2 . 70 (t , J = 11 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 53 (s , 3 H) , 1 . 23 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 589 .

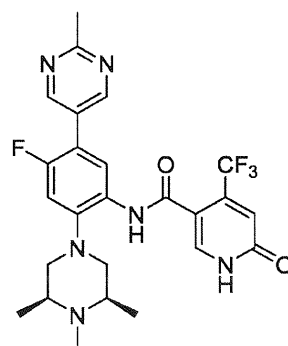
20

【 0 2 5 0】

実施例 33 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 0 7】



40

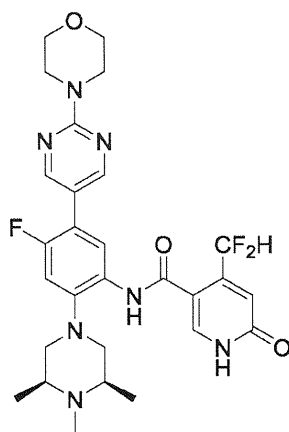
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (28 . 40 mg 、 0 . 056 mmol) 、 2 - メチルピリミジン - 5 - イルボロン酸ピナコールエステル (37 . 1 mg 、 0 . 169 mmol) 、 炭酸ナトリウム、無水 (59 . 6 mg 、 0 . 562 mmol) および X Phos (5 . 36 mg 、 0 . 011 mmol) 、 X Phos Pd G2 (8 . 84 mg 、 0 .

50

0.11 mmol) を用いて、上記実施例 31 で使用したものと類似の手順を使用して、17.3 mg (59% 収率) の標記化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.11 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); LCMS $[M + H]^+ = 519$.

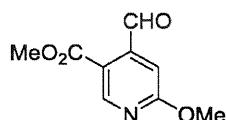
【0251】

実施例 34: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 108】



ステップ 1: メチル 4 - ホルミル - 6 - メトキシニコチネート

【化 109】

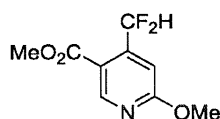


市販の 5 - ブロモ - 2 - メトキシイソニコチンアルデヒド (5.0 g、23.2 mmol、1 当量) の MeOH 中溶液に、トリエチルアミン (12 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.1 当量) を、鋼製容器中で 50 psi の CO ガス下、70 °C で 16 時間かけて加えた。後続反応を後処理し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、1.8 g (39% 収率) の目的の化合物、メチル 4 - ホルミル - 6 - メトキシニコチネートを得た; LCMS $[M + H]^+ = 196$.

【0252】

ステップ 2: メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - メトキシニコチネート

【化 110】



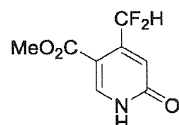
メチル 4 - ホルミル - 6 - メトキシニコチネート (1.8 g、9.2 mmol、1 当量) の DCM 中溶液に、DAST フッ化物 (4 当量) を -78 °C で加え、混合物を室温で 16 時間維持した。TLC 分析により、低極性スポットの形成が示された。後続反応の後処理およびシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、1.3 g (65% 収

率)の目的の中間体、メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - メトキシニコチネートを得た; LCMS $[M + H]^+ = 218$.

【0253】

ステップ3: メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

【化111】



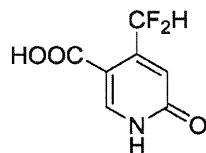
10

メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - メトキシニコチネート (2.5 g, 11.5 mmol, 1 当量) および NaI (3 当量) のアセトニトリル中溶液を、TMSクロリド (3 当量) を用いて室温で処理した。得られた混合物を 90 ° で 3 時間加熱した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応の後処理およびエーテルを用いたトリチュレーションにより、1.7 g (73% 収率) の中間体、メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートを得た; LCMS $[M + H]^+ = 204$.

【0254】

ステップ4: 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

【化112】



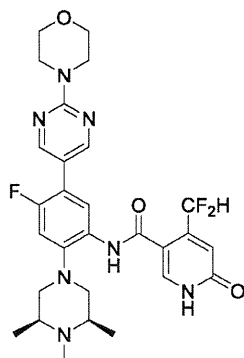
20

メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (1.7 g, 8.3 mmol, 1 当量) の MeOH : THF : 水 (3 : 2 : 1) 中溶液を、室温で、LiOLH · H₂O (4.5 当量) で処理し、75 ° に 16 時間加熱した。TLC 分析は、出発物質の消費を示した。減圧下で有機溶媒の除去とそれに続く、酸性 pH への中和により、1.15 g (73% 収率) の目的の酸、4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を白色固体として得た; LCMS $[M + H]^+ = 190$.

【0255】

ステップ5: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化113】



40

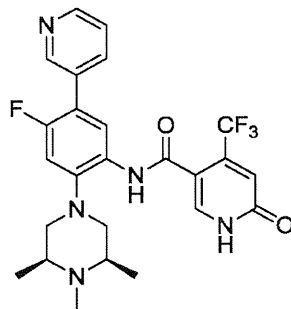
50

10 ml のマイクロ波バイアル中で、4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (37.2 mg, 0.197 mmol) の無水ピリジン (239 μ l, 2.95 mmol) 中の懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (29.1 μ l, 0.202 mmol) を窒素の雰囲気下、周囲温度でゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物に、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (実施例8、ステップ3から得た) を加え、反応物を70 で3時間加熱した。完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物を酢酸エチル (3 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。懸濁液を10分間撹拌した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、粗精製物を得た。バイオターゲットカラムを用いて精製を行い (100 ~ 0%, DCM : DCM 中 10% MeOH + NH₄Ac ; これで10分間、およびKP - SIL 10 g カラムを用いて無勾配で5分間 [新型機種アイソレラ 2.3])、生成物を得、これを1日凍結乾燥して、分取HPLCを用いてさらに精製後に、15.7 mg (55% 収率) の標記化合物を得た。¹H - NMR (500 MHz, MeOD) 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 7.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 3.07 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 572.

【0256】

実施例35: N - [4 - フルオロ - 5 - ピリジン - 3 - イル - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化114】



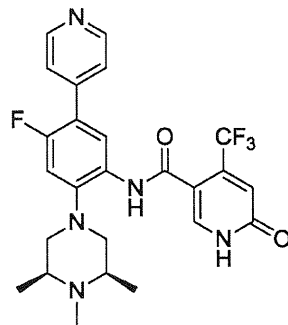
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40.4 mg, 0.08 mmol) および 3 - ピリジニルボロン酸 (20 mg, 0.16 mmol) を用いて、実施例31に類似の手順に従って、標記化合物 (23.2 mg, 56%) を調製した。¹H - NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LC - MS [M + H]⁺ = 504.25.

【0257】

実施例36: N - [4 - フルオロ - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - ((3R, 5S) -

3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 5】



10

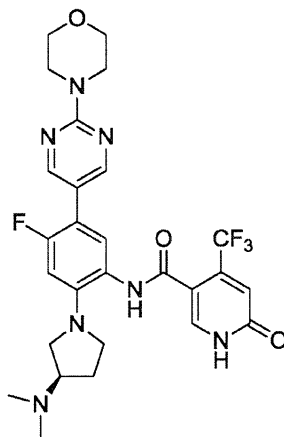
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40 . 4 mg , 0 . 08 mmol) および 4 - ピリジルボロン酸 (20 mg , 0 . 16 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順に従って、標記化合物 (24 . 0 mg , 58 % 収率) を調製した。¹H - NMR (500 MHz , メタノール - d₄) 8 . 62 (d , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 8 . 04 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 98 (s , 1 H) , 7 . 67 (d , J = 4 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 12 (d , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 3 . 14 (d , J = 11 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 69 - 2 . 61 (m , 2 H) , 2 . 61 - 2 . 52 (m , 2 H) , 2 . 39 (s , 3 H) , 1 . 19 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LC - MS [M + H]⁺ = 504 . 25 .

20

【 0 2 5 8】

実施例 37 : N - [2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 6】



30

40

標記化合物を、ステップ 1 でラセミ 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジンの代わりに、(R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジンを用いて実施例 21 の調製で上記したものと同様の手順で調製し、標記化合物 (31 mg , 最終ステップに対し 22 % の収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 12 . 56 (br . s . , 1 H) , 9 . 82 (s , 1 H) , 8 . 51 (s , 2 H) , 7 . 96 (br . s . , 1 H) , 7 . 32 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 81 (s , 1 H) , 6 . 67 (d , J = 13 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 76 - 3 . 67 (m , 8 H) , 3 . 41 - 3 . 38 (m , 2 H

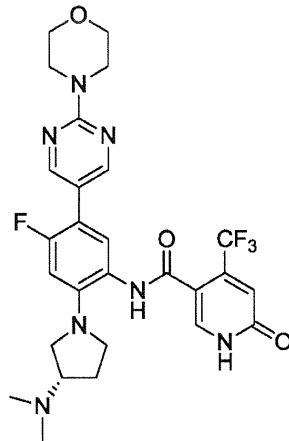
50

), 3.26 - 3.22 (m, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 2H), 2.19 - 2.13 (m, 6H), 2.07 (br. s., 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺ = 576.3.

【0259】

実施例38: N-[2-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化117】



10

20

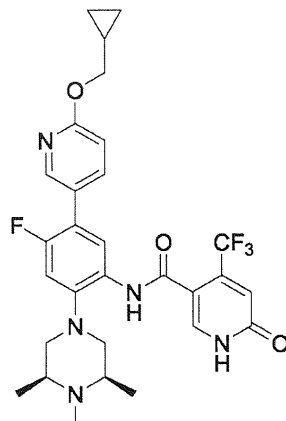
標記化合物を、ステップ1でラセミ3-(ジメチルアミノ)ピロリジンの代わりに、(S)-(-)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジンを用いて、実施例21の調製で上記したものと同様の手順で調製し、最終ステップに対し、28mg(23%収率)の標記化合物を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 12.56 (br. s., 1H), 9.82 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.96 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 8H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 2H), 2.19 - 2.13 (m, 6H), 2.07 (br. s., 1H), 1.74 - 1.67 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺ = 576.1.

30

【0260】

実施例39: N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

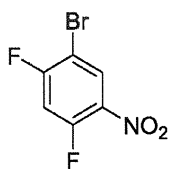
【化118】



40

50

ステップ 1 : 1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン
【化 1 1 9】

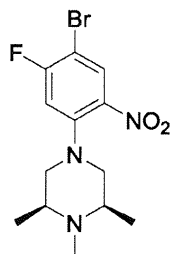


1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (1 0 g 、 5 2 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の冷 H_2SO_4 (3 7 . 9 m L) 中懸濁液に、濃 HNO_3 (3 3 . 3 m L) を滴加し、内部温度を 2 0 に保持し、0 で 1 0 分間攪拌した。その後、反応混合物をジエチルエーテル (2 5 0 m L) および氷水 (2 5 0 m L) の混合物中に激しく攪拌しながら注ぎ込んだ。有機層を分離させ、水層を再度 Et_2O (2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 X 2 0 0 m L) 、続けて、飽和食塩水 (2 X 2 0 0 m L) 溶液で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の 1 5 % $EtOAc$ を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) で精製し、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (5 2 g 、 7 2 % 収率) を、黄色液体として得た。LCMS : $[M + H]^+ 272.23$.

【 0 2 6 1】

ステップ 2 : (2 S , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

【化 1 2 0】



1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (2 . 7 1 g 、 2 1 . 1 m m o l 、 1 当量) のエタノール (1 0 0 m L) 中溶液に、TEA (3 . 4 9 m L 、 2 5 . 2 m m o l 、 1 . 1 9 当量) をアルゴン下で 2 0 分かけて加え、続けて、(2 S , 6 R) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (5 . 0 g 、 2 1 . 1 m m o l 、 1 . 7 当量) を室温で加え、アルゴン雰囲気下で 8 5 に 1 6 時間加熱した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去して、この粗生成物を氷水 (3 0 0 m L) 上に注ぎ込み、 $EtOAc$ (2 X 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、DCM 中 3 % メタノールを溶出液として使用して Combiflash カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (5 . 2 g 、 7 0 %) を淡黄色液体として得た。LCMS : $[M + H]^+ = 348.15$.

【 0 2 6 2】

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

10

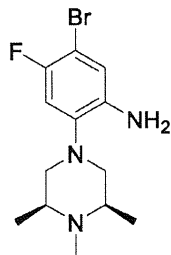
20

30

40

50

【化 1 2 1】



1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (2 . 5 g 、 7 . 2 m m o l 、 1 当量) のエタノール : 水 (3 0 m L : 1 0 m L) 中溶液に、 NH_4Cl (0 . 9 5 g 、 5 7 . 9 7 m m o l 、 4 + 4 当量) 、続けて、鉄粉末 (3 . 2 4 g 、 5 7 . 9 m m o l 、 4 + 4 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加え、80 に16時間加熱した。TLC分析により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを、100%DCMを溶出液として使用して、中性アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (1 . 3 g 、 5 9 . 1 %) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 316.13$.

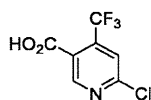
10

【0 2 6 3】

20

ステップ4 : 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸

【化 1 2 2】



ブチルマグネシウムクロリド (2 7 . 8 m L 、 4 7 . 2 m m o l 、 0 . 7 当量、THF 中 1 . 7 M) の THF 中溶液に、ブチルリチウム (3 0 . 0 m L 、 7 4 . 3 m m o l 、 1 . 1 当量、ヘキサン中 2 . 5 M) を 0 で加え、反応混合物を10分間攪拌後、THF (8 0 m L) で希釈し、-78 に冷却した。その後、THF (3 0 m L) 中の5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 7 . 5 g 、 6 7 . 5 m m o l 、 1 当量、実施例93に記載の手順による) を加え、反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した後、粉碎ドライアイス上に注ぎ込み、次に、16時間かけて室温までゆっくり温めた。TLCにより極性スポットが示され、反応混合物を濃縮して、2N HCl (8 0 m L) で酸性化し、EtOAc (2 X 5 0 0 m L) で抽出した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗製残留物を得た。粗製化合物をn - ペンタン (3 0 m L) から再結晶化し、高真空を用いて乾燥して、6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (1 0 g 、 6 6 . 6 %) を灰色がかった白色固体化合物として得た。LCMS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 224.05$.

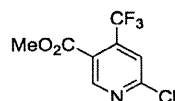
30

【0 2 6 4】

40

ステップ5 : メチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチネート

【化 1 2 3】



6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (1 6 . 6 g 、 7 5 . 1 m m o l 、 1 当量) のアセトン (1 6 0 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (1 5 . 5 5 g 、 1 1 2 . 6 m m o l 、 1 . 5 当量) および硫酸ジメチル (8 . 2 1 m L 、 9 7 . 6 m m o l 、 1 . 3 当量) を 0 で加え、反応混合物を室温にして、2時間攪拌した。TLC分析により、

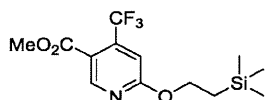
50

非極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製残留物を得た。粗製化合物をEtOAc(500 mL)に溶解し、ブライン(2 X 200 mL)および水(2 X 200 mL)で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の0~2% EtOAcを溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製し、メチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチネート(13 g、72.22%)を液体化合物として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 240.08.

【0265】

ステップ6: メチル 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート

【化124】

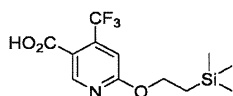


メチル 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチネート(12.7 g、53.1 mmol、1当量)のトルエン(120 mL)中懸濁液に、TMSエタノール(4.71 mL、53.1 mmol、1当量)、炭酸セシウム(51.8 g、159.4 mmol、3当量)およびBINAP(3.571 g、5.3 mmol、0.1当量)を加えて15分間脱気し、Pd(OAc)₂(0.95 g、4.2 mmol、0.08当量)を加えた後、反応混合物を120℃に2時間加熱した。TLC分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物をEtOAc(500 mL)で希釈し、セライトパッドで濾過し、減圧下濃縮して粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の5% EtOAcを用いてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)で精製し、目的の化合物(9.0 g、65%)を淡黄色液体として得た。LCMS: [M+H]⁺: 294.15.

【0266】

ステップ7: 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸

【化125】



メチル 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート(20 g、62.3 mmol、1当量)のTHF:MeOH:H₂O(60 mL:40 mL:20 mL)中溶液に、水酸化リチウム一水和物(10 g、249.2 mmol、4当量)を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。TLC分析により、極性スポットが示された。反応物を減圧下濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物を2N HCl(20 mL)で酸性化した後、得られた沈殿物を濾別し、ジエチルエーテル(50 mL)で洗浄後、高真空下で乾燥して、目的の化合物4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(9.2 g、48.40%)を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ = 306.20.

【0267】

ステップ8: N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

10

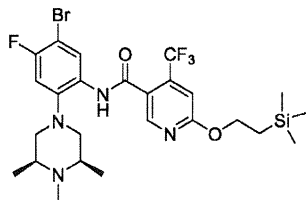
20

30

40

50

【化 1 2 6】

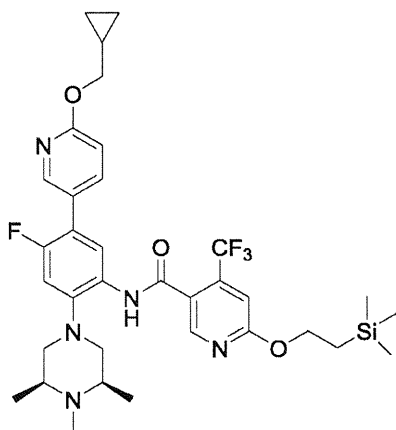


4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸 (6.0 g、19.5 mmol、1.0 当量) の乾燥 DMF (70 mL) 中溶液に、HATU (11.13 g、29.3 mmol、1.5 当量) および DIPEA (6.6 mL、39.0 mmol、2.0 当量) を室温に加え、反応混合物を 10 分間撹拌した。次いで、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (5.8 g、19.5 mmol、1.0 当量) を加え、反応混合物を 48 時間撹拌した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を EtOAc (2 X 500 mL) で希釈し、冷水 (2 X 500 mL) およびブライン (2 X 200 mL) で洗浄した。分離した有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の 10% ~ 20% EtOAc を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィー (中性 Al₂O₃) により精製し、標記化合物 (5.2 g、45%) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: [M + H]⁺: 604.8.

【0 2 6 8】

ステップ 9: N - (5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化 1 2 7】



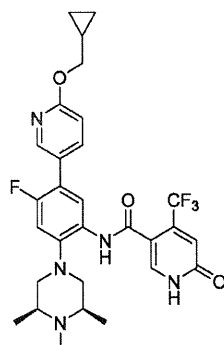
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (0.532 g、0.879 mmol)、2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン (0.363 g、1.318 mmol)、ビス(di-tert-butyl(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.062 g、0.088 mmol) および三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、>98% (0.373 g、1.757 mmol) を充填した 20 mL のマイクロ波バイアルに、水 (1.464 mL) / 1, 4 - ジオキサン (13.18 mL) を加え、白色懸濁液を得て、これを、5 分間撹拌し、脱気後、N₂ でパージして、110 °C で 60 分間マイクロ波加熱を行った。反応物を LCMS でモニターし、LCMS が反応の完了を示した。

溶媒（ジオキサン）を留去し、15 mlのDCMを加えた。懸濁液を超音波処理し、有機相を除去して濃縮した（3X）。粗製褐色油をバイオタージカラムを用いて精製し（100～0%、CH₂Cl₂：CH₂Cl₂中10% MeOH + NH₄Ac；これで10分間、およびKP-SIL 50 gカラムを用いて無勾配で5分間。10%のCH₂Cl₂で収集）、中間体生成物を得た。画分を留去し、得られた生成物を凍結乾燥して、295 mg（49.4%収率）の目的のシリル化中間体を得た。LCMS：[M-H]⁻ = 672.1. 【0269】

ステップ10：N-（5-（6-（シクロプロピルメトキシ）ピリジン-3-イル）-4-フルオロ-2-（（3S, 5R）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル）フェニル）-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

【化128】



20

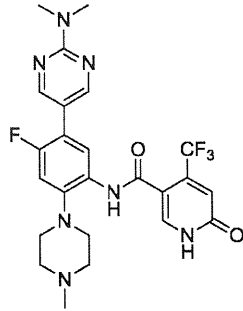
N-（5-（6-（シクロプロピルメトキシ）ピリジン-3-イル）-4-フルオロ-2-（（3R, 5S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル）フェニル）-4-（トリフルオロメチル）-6-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアミド（135.26 mg、0.201 mmol）の乾燥DMF（401 μL）中溶液に、CsF（91 mg、0.602 mmol）を加え、60℃で1時間加熱した。反応物をLCMSでモニターし、LCMSが反応の完了を示した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル（3×20 ml）で抽出した。合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、減圧下濃縮し、2日間凍結乾燥して、標記化合物（0.182 mmol、91%収率）を得た。¹H-NMR（500 MHz, MeOD） 8.27（s, 1H）, 7.95（s, 1H）, 7.90（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.86（dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H）, 7.09（d, J = 12.0 Hz, 1H）, 6.92（s, 1H）, 6.88（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 4.15（d, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.11（d, J = 9.5 Hz, 2H）, 2.75-2.62（m, 4H）, 2.46（s, 3H）, 1.35-1.25（m, 1H）, 1.20（d, J = 5.6 Hz, 6H）, 0.64-0.58（m, 2H）, 0.39-0.34（m, 2H）；LCMS [M+H]⁺ = 574. 【0270】

30

実施例40：N-[5-[2-（ジメチルアミノ）ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル]-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 2 9】



10

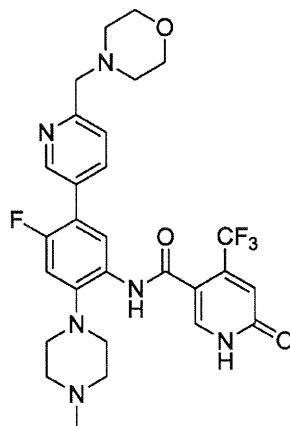
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 . 53 mg、0 . 064 mmol)、N , N - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (47 . 8 mg、0 . 192 mmol)、無水炭酸ナトリウム (67 . 8 mg、0 . 640 mmol)、XPhos (6 . 10 mg、0 . 013 mmol)、および XPhos Pd G2 (10 . 07 mg、0 . 013 mmol) を用いて、実施例 3、ステップ 2 で採用したものと類似の手順により、27 . 4 mg (78 % 収率) の標記化合物を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz、MeOD) 8 . 41 (d、J = 1 . 1 Hz、2 H)、7 . 87 (s、1 H)、7 . 80 (d、J = 8 . 2 Hz、1 H)、7 . 01 (d、J = 12 . 0 Hz、1 H)、6 . 82 (s、1 H)、3 . 12 (s、6 H)、2 . 92 (s、4 H)、2 . 62 (s、4 H)、2 . 32 (s、3 H)；LCMS [M + H]⁺ = 520 .

20

【 0 2 7 1】

実施例 41：N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [6 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 3 0】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 . 77 mg、0 . 064 mmol) および 6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (42 . 9 mg、0 . 193 mmol) を用いて、実施例 3 のものと類似の手順により、22 . 5 mg (55 . 9 %) の標記化合物を得た。¹H - NMR (500 MHz、MeOD) 8 . 73 (s、1 H)、8 . 04 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、8 . 01 (s、1 H)、8 . 00 (d、J = 8 . 2 Hz、1 H)、7 . 65 (d、J = 8 . 1 Hz、1 H)、7 . 21 (d、J = 11 . 8 Hz、1 H)、6 . 94 (s、

40

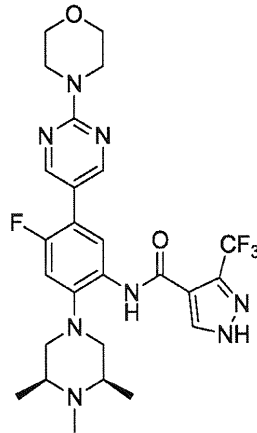
50

1 H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.76 (s, 4H); LCMS [M + H]⁺ = 575.

【0272】

実施例42: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化131】



10

20

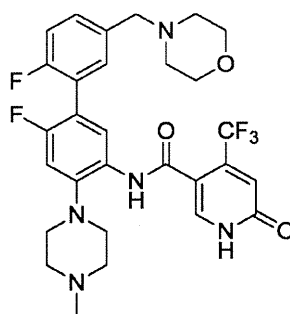
標記化合物を、3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボン酸(27mg、0.15mmol)および4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(20mg、0.05mmol)を用いて、上記実施例34で使用されたものと類似の方法に従い調製し、18.1mg(62%収率)の生成物を白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 8.58(s, 2H), 8.39(br. s., 1H), 7.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.11(d, J = 12.0Hz, 1H), 3.89-3.83(m, 4H), 3.80-3.75(m, 4H), 3.04(d, J = 11.4Hz, 2H), 2.63(t, J = 11.2Hz, 2H), 2.55-2.46(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.15(d, J = 6.2Hz, 6H); LC-MS [M + H]⁺ = 569.39.

30

【0273】

実施例43: N-(2', 6-ジフルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5'-((モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化132】



40

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(29.41mg、0.062mmol)、4-(4-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イルベンジル)モルホリ

50

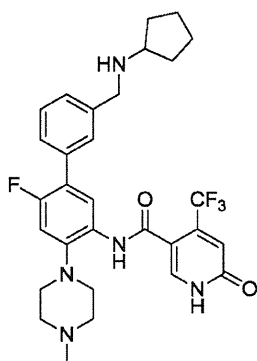
ン (59.4 mg、0.185 mmol)、炭酸ナトリウム、無水 (65.3 mg、0.616 mmol)、XPhos (5.88 mg、0.012 mmol)、および XPhos Pd G2 (9.70 mg、0.012 mmol) を用いて、実施例 3 のものに類似の手順により、30.6 mg (81% 収率) の標記化合物を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.39 (s, 3H) ; LCMS [M + H]⁺ 592 g/mol.

10

【0274】

実施例 44 : N - (3' - ((シクロペンチルアミノ) メチル) - 6 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化133】



20

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30.51 mg、0.064 mmol)、3 - (N - シクロペンチルアミノメチル) フェニルボロン酸、ピナコールエステル、HCl (64.8 mg、0.192 mmol)、無水炭酸ナトリウム (67.8 mg、0.639 mmol)、XPhos (6.10 mg、0.013 mmol)、および XPhos Pd G2 (10.06 mg、0.013 mmol) を用いて、実施例 3 に記載のものと類似の手順により、0.68 mg (1.7% 収率) の標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.38 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 12.5, 7.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 4H) ; LCMS [M + H]⁺ = 562.7.

30

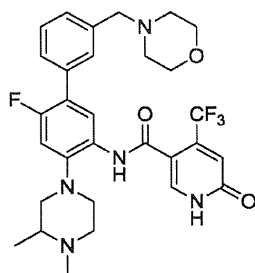
40

【0275】

実施例 45 : N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

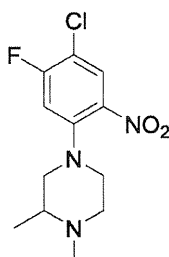
50

【化 1 3 4】



ステップ 1 : 4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン

【化 1 3 5】

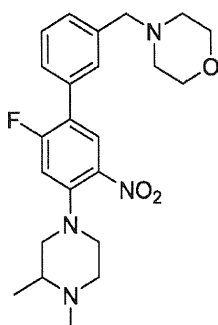


マイクロ波バイアルに、1 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (0 . 5 0 g、2 . 0 mmol)、1 , 2 - ジメチル - ピペラジン (0 . 3 9 g、2 . 1 mmol)、酢酸パラジウム (0 . 0 4 4 g、0 . 2 0 mmol)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (0 . 1 1 g、0 . 2 0 mmol) および炭酸セシウム (2 . 1 g、6 . 4 mmol) を充填した。バイアルにキャップをし、窒素を用いて排気と再充填を行った。トルエン (2 5 mL) をシリンジを介して加え、反応バイアルを、窒素を用いて、排気と再充填を追加して行った。反応物を 5 0 °C で一晩温めた。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 - 1 0 % MeOH / DCM + 1 % NH₄OH] により精製し、目的のバックワルド生成物 [4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン] と、望ましくない副産物 [4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン] との分離できない混合物を得た。対応する生成物がフラッシュクロマトグラフィーにより分離できる場合には、この混合物を次のステップに進めた。LCMS [M + H]⁺ = 2 8 8 . 3 .

【 0 2 7 6 】

ステップ 2 : 4 - ((4 ' - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 ' - フルオ
ロ - 5 ' - ニトロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) モルホリン

【化 1 3 6】



ステップ 1 で得られた混合物 (0 . 2 2 g)、 3 - (4 - モルホリノメチル) フェニル

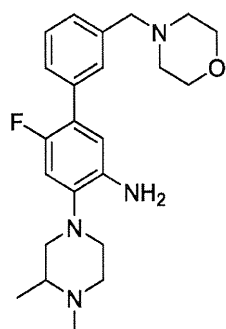
ボロン酸ピナコールエステル (0.16 g、0.52 mmol)、XPhos Pd G2 (0.006 g、0.007 mmol) および XPhos (0.004 g、0.007 mmol) をバイアルに充填した。バイアルをセプタム付キャップで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1, 4 - ジオキサン (4 mL) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.90 mL、1.7 mmol) をシリンジ経由で加えた。バイアルの排気と再充填を追加して実施した後、アルミニウムブロック中で 100 ° で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、セライト上で直接濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0.5 - 5% MeOH / DCM + 1% NH₄OH] により、目的の 4 - ((4' - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)メチル)モルホリン (0.18 g、62%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 429.7.

10

【0277】

ステップ 3: 4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミン

【化137】



20

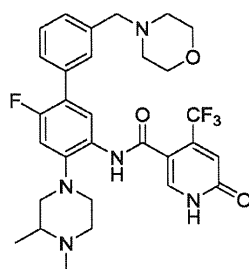
4 - ((4' - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)メチル)モルホリン (0.18 g、0.43 mmol)、鉄 (0.12 g、2.2 mmol) および酢酸 (4 mL) の混合物を 80 ° に 1 時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、DCM で希釈し、液体をピペットによりデカントした。セライト上で濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 - 10% MeOH / DCM + 1% NH₄OH] により、4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミン (0.32 mmol、75%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 399.7.

30

【0278】

ステップ 4: N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化138】



40

6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸 (0.266 g、1.285 mmol) のピリジン (3 mL) 中攪拌溶液に、室温で、ジエチルクロロホスフェート (0.186 mL、1.285 mmol) を加えた。1 時間の攪拌後、4 - (3, 4 - ジメ

50

チルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' -
 ビフェニル] - 3 - アミン (0.128 g、0.321 mmol) の同様にピリジン (3
 ml) 中攪拌溶液に、室温で、活性化酸の溶液を加えた。反応物を 75 に一晩加熱した。
 LCMS により、過剰ニコチン酸と共に、目的の生成物の存在が示された。反応物をセ
 ライト上で濃縮し、バイオタージの装置に取り付けた RP フラッシュ [5 ~ 95 % MeCN
 / 水] により精製して、135 mg の粗生成物を得たが、NMR および LCMS による
 と、これは十分な純度ではなかった。混合物をセライトにロードし、シリカゲルクロマト
 グラフィー [1 ~ 25 % MeOH / DCM + 1 % NH₄OH] により精製し、凍結乾燥後、
 標記化合物 (106 mg、53.4 % 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (
 500 MHz, DMSO - d₆) 9.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.29 - 7.47 (m, 4H), 7.06 (d,
 J = 12.47 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.58 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 2.80 - 2.
 87 (m, 1H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 2.32 - 2.46 (m, 6H), 2.23 - 2.27 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.24 Hz, 3H); LCMS
 S [M + H]⁺ = 574 g/mol.

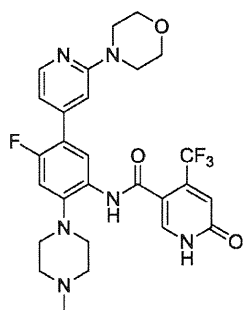
10

【0279】

実施例 46: N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 -
 モルホリノピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ
 ル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化139】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル)
) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボ
 キサミド (29.10 mg、0.061 mmol)、2 - モルホリノピリジン - 4 - ボロ
 ン酸、ピナコールエステル (53.1 mg、0.183 mmol) を用いて、実施例 3 と
 類似の手順により、17.4 mg (50.7 % 収率) の目的の化合物を白色粉末として得
 た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H),
 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J =
 12.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (d,
 J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 3.54 - 3.50 (m,
 4H), 3.03 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.68 (s, J = 2.0 Hz, 4H)
), 2.39 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 561 g/mol.

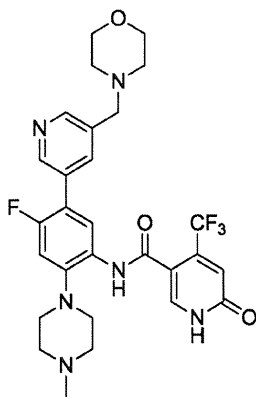
40

【0280】

実施例 47: N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (5 -
 (モルホリノメチル)ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフ
 ルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 1 4 0】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (19 . 4 mg 、 0 . 041 mmol) および 4 - ((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) ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン (37 . 1 mg 、 0 . 122 mmol) を用いて、上記実施例 29 と類似の手順により、15 . 5 mg (64 . 4 % 収率) の標記化合物を淡黄色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz , CD₃CN - D₂O) 8 . 74 (s , 1 H) , 8 . 57 (s , 1 H) , 8 . 12 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 04 (s , 1 H) , 7 . 89 (s , 1 H) , 7 . 21 (d , J = 11 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 3 . 99 (s , 2 H) , 3 . 74 (s , 4 H) , 3 . 40 (s , 4 H) , 3 . 17 (s , 4 H) , 2 . 84 (s , 3 H) , 2 . 83 (s , 4 H) . LCMS [M + H] ⁺ = 575 g / mol .

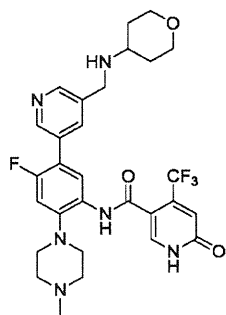
20

【 0 2 8 1】

実施例 48 : N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 4 1】



40

N - (5 - ブロモ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 . 52 mg 、 0 . 066 mmol) および 4 - ((6 - 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) ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン (64 . 2 mg 、 0 . 199 mmol) を用いて、実施例 3 に類似の手順により、11 . 9 mg (30 . 1 % 収率) の標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 67 (t , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 56 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 07 (t , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 00 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 98 (s , 1 H) , 7 . 15 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92

50

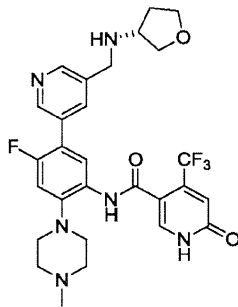
(s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.42 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 4H), 2.85 (ddd, J = 15.2, 9.4, 4.2 Hz, 1H), 2.67 (s, J = 2.7 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 6.6, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 1.50 (ddd, J = 24.2, 12.2, 4.6 Hz, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 589 g/mol.

【0282】

実施例49: (R)-N-(4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(5-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

【化142】



20

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (20, 46 mg, 0.043 mmol) および (R)-N-(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)ピリジン-3-イル)メチル)テトラヒドロフラン-3-アミン (39.1 mg, 0.129 mmol) を用いて、実施例3に類似の手順により、標記化合物 (16.0 mg) を60.5%の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.39 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 4.02 (ddd, J = 11.0, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 15.5, 8.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.45 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 2.13 (dtd, J = 11.3, 7.6, 3.3 Hz, 1H); LCMS [M + H]⁺ = 575 g/mol.

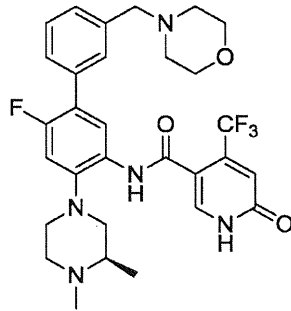
30

【0283】

実施例50: (R)-N-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 4 3】



10

ステップ 1 : (R) - 4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン

【化 1 4 4】



20

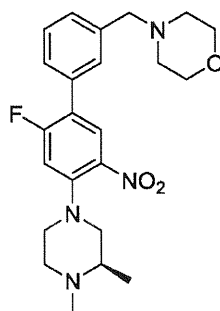
バイアルに、1 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (1 . 0 g 、 3 . 9 3 m m o l) 、 (R) - 1 , 2 - ジメチル - ピペラジン二塩酸塩 (0 . 7 7 2 g 、 4 . 1 3 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 8 8 g 、 0 . 3 9 3 m m o l) 、 キサントホス (0 . 2 2 7 g 、 0 . 3 9 3 m m o l) および炭酸セシウム (5 . 1 2 g 、 1 5 . 7 2 m m o l) を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。トルエン (1 5 m l) を加え、バイアルを排気および再充填を再度行った。反応物を 5 0 に温めた。7 . 5 時間の合計反応時間後、LCMSにより、出発材料の完全な消費が示された。反応混合物をDCMを入れた丸底フラスコに移した後、セライト上で濃縮した。フラッシュ [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H 4 O H] により、4 9 0 m g (4 1 . 2 % 収率) の標記化合物を得た。LCMS [M + H] ⁺ = 2 8 8 . 3 .

30

【 0 2 8 4】

ステップ 2 : (R) - 4 - ((4 ' - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 ' - フルオロ - 5 ' - ニトロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) モルホリン

【化 1 4 5】



40

3 0 m L のバイアルに、(R) - 4 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 7 4 m m o l) 、 3 - (4 - モルホリノメチル) フェニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 0 7 4 g 、 0 . 2 4 3 m

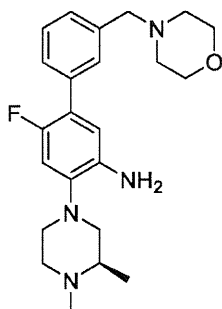
50

mol)、XPhos Pd G2 (2.73 mg、3.48 μ mol) および XPhos (1.657 mg、3.48 μ mol) の混合物を充填した。バイアルをキャップ/セプタムで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1,4-ジオキサン (2 ml) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.434 ml、0.869 mmol) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気と再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で 100 に一晩加熱した。LCMS により、目的の生成物への極めて明確な変換が示された。反応混合物をセライトにロードし、フラッシュクロマトグラフィー [0.1 ~ 5% MeOH / DCM + 1% NH_4OH] で精製して、生成物 (0.152 mmol、87% 収率) を黄色フィルムとして得た。

【0285】

ステップ 3: (R) - 4 - (3,4-ジメチルピペラジン-1-イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1,1'-ビフェニル] - 3 - アミン

【化146】

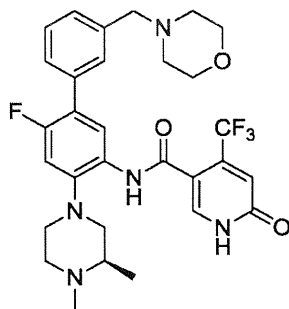


(R) - 4 - ((4' - (3,4-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2' - フルオロ - 5' - ニトロ - [1,1'-ビフェニル] - 3 - イル)メチル)モルホリン (0.065 g、0.152 mmol)、鉄 (0.042 g、0.758 mmol) および酢酸 (2 ml) の混合物を 80 に 1 時間加熱した。加熱ブロックを停止し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、ピペットで丸底フラスコに移した。LCMS により、目的の生成物への完全な変換が示された。セライト上で濃縮し、続けて、フラッシュ [0.1 ~ 10% MeOH / DCM + 1% NH_4OH] により、生成物 (0.123 mmol、81% 収率) を褐色のフィルムとして得た。これは、LCMS によると純粋であった。LCMS $[M+H]^+ = 399.5$ 。

【0286】

ステップ 4: (R) - N - (4 - (3,4-ジメチルピペラジン-1-イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1,1'-ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,6-ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化147】



6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (0.102 g、0.492 mmol) のピリジン (1.5 ml) 中撹拌溶液に、室温で、ジエチルクロロホスフェート (0.071 ml、0.492 mmol) を加えた。30 分間撹拌後、活性化酸の溶液

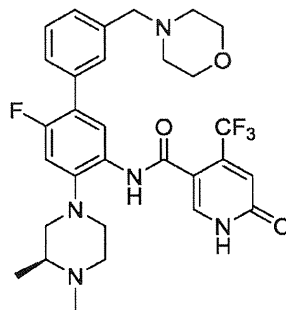
を、(R)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン(0.049 g、0.123 mmol)の同じくピリジン(1.5 ml)中の攪拌溶液に、室温に加えた。反応物を75

に約3時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュ[1~25% MeOH/DCM+1% NH₄OH]で精製して、粗生成物を得た。このものは、約92%の純度であった[254 nm]。この材料をセライトにロードし、バイオタージ[5~95% MeCN/水-修飾剤なし]で再精製して、標記化合物(0.022 mmol、17.99%収率)を黄褐色固体として得た。このものは、LCMSによると純粋であった。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.41 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 7.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 3.57 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 574 g/mol.

【0287】

実施例51: (S)-N-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化148】



標記化合物を、ステップ1で、ラセミ1,2-ジメチル-ピペラジンの代わりに、(S)-1,2-ジメチル-ピペラジン塩酸塩を用いて実施例50の調製で上記したものと類似の手順で調製し、最終ステップで、19.0 mg (28%収率)の標記化合物を得た。

¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 7.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 6H), 2.26-2.19 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 588.4.

【0288】

実施例52: N-(6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

10

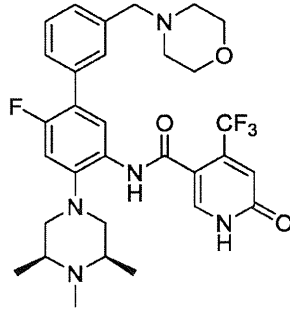
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

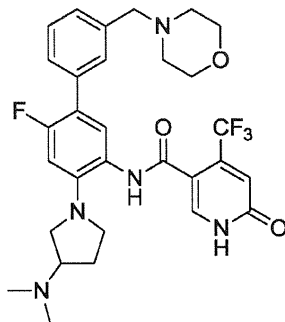
ラセミ 1, 2 - ジメチル - ピペラジンの代わりに、シス - 1, 2, 6 - トリメチル - ピペラジンをを用いて実施例 50 の調製で上記したものと同様の手順で調製し、最終ステップで 7 mg (21% 収率) の標記化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.30 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.55 (br. s., 1H), 3.57 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.01 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 7H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 602.4$.

20

【0289】

実施例 53: N - (4 - (3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

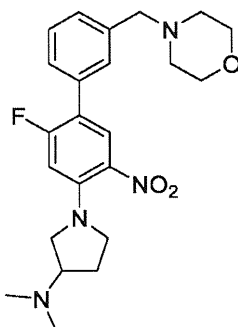
【化 1 5 0】



30

ステップ 1: 1 - (2 - フルオロ - 3' - (モルホリノメチル) - 5 - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

【化 1 5 1】



40

バイアルに、1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.092 g、0.28 mmol、上記実施例 21 に記載

50

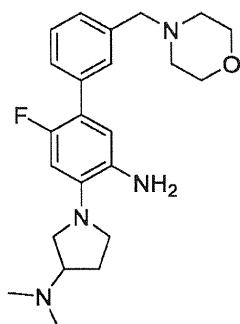
のようにして調製)、3-(4-モルホリノメチル)フェニルボロン酸ピナコールエステル(0.12 g、0.39 mmol)、XPhos Pd G2(0.0044 g、0.005 mmol)およびXPhos(0.0026 g、0.005 mmol)の混合物を充填した。バイアルをセプタム付キャップで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1,4-ジオキサン(4 mL)および2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.70 mL、1.4 mmol)をシリンジ経由で加えた。バイアルの排気と再充填を追加して実施した後、95 で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、セライト上で直接濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM+1% NH₄OH]により、1-(2-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-5-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.110 g、86%)を得た。LCMS[M+H]⁺: 429.5.

10

【0290】

ステップ2: 1-(5-アミノ-2-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

【化152】



20

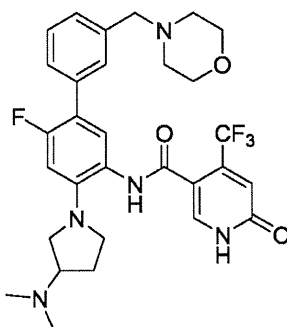
1-(2-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-5-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.11 g、0.26 mmol)、鉄(0.070 g、1.3 mmol)および酢酸(3 mL)の混合物を85に1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、DCMで希釈し、液体をビベットによりデカントした。セライト上で濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー[0.1~10% MeOH/DCM+1% NH₄OH]により、1-(5-アミノ-2-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.061 mmol、60%)を得た。LCMS[M+H]⁺: 399.5.

30

【0291】

ステップ3: N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化153】



40

6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(0.130 g、0.61 m

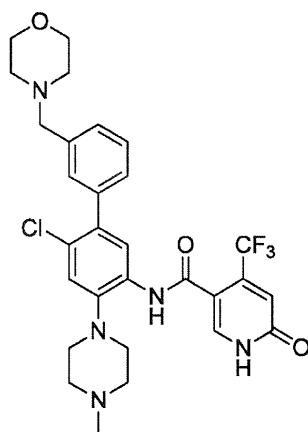
50

mol) のピリジン (2 mL) 中撹拌溶液に、室温で、ジエチルクロロホスフェート (0.090 mL、0.61 mmol) を加えた。45 分間撹拌後、活性化酸の溶液を、1-(5-アミノ-2-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (0.061 g、0.15 mmol) の同じくピリジン (2 mL) 中の撹拌溶液に、室温で加えた。反応物を 75 に 5 時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、逆相クロマトグラフィー [5~95% MeCN/水; C18 カラム] により、標記化合物 (28.0 mg、30% 収率) を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.57 (br. s., 1H), 9.82 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.34 - 7.43 (m, 3H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.38 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.99, 14.31 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 4H), 3.51 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.40 - 3.42 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.38 (br. s., 4H), 2.12 - 2.22 (m, 7H), 2.09 (d, J = 3.79 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.70 Hz, 1H); LCMS [M+H]⁺ = 588.5.

【0292】

実施例 54: N-(6-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (比較例)

【化154】



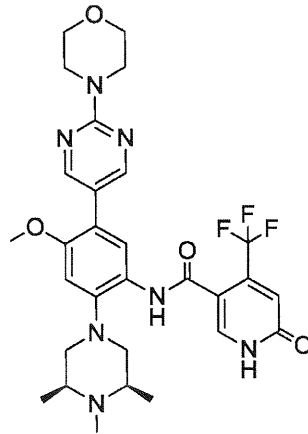
6-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (103 mg、0.499 mmol) のピリジン、無水 (603 μL、7.48 mmol) 中懸濁液を含む 2 mL のマイクロ波バイアルに、ジエチルクロロホスフェート (72.1 μL、0.499 mmol) を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物に、6-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン (50 mg、0.125 mmol、上記の本明細書の実施例と同様にして調製) を加え、反応物を 70 で 2 時間加熱した。完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物を酢酸エチル (3 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。懸濁液を 10 分間撹拌した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、粗精製物を得た。精製を分取 HPLC により実施し、標記化合物 (10.4 mg、12% 収率) を得た。¹H-NMR (500 MHz, MeOD) 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.05 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.48 (s, 3H); LCMS [M

$+ H]^+ = 591 \text{ g/mol}$.

【0293】

実施例55：N-[4-メトキシ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド (比較例)

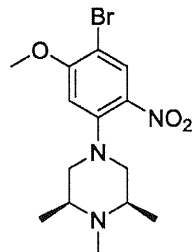
【化155】



10

ステップ1：シス-4-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン

【化156】



20

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン(0.250g、1.0mmol)のPhMe(1mL)中溶液を、シス-1,2,6-トリメチルピペラジン(0.13g、1.0mmol)および K_2CO_3 (0.070g、0.50mmol)のPhMe(2mL)中急速攪拌混合物に45℃でゆっくり加えた。2時間後、加熱を停止し、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10%MeOH/DCM+0.5% NH_4OH]で精製して、シス-4-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(0.33g、92%)を得た。LCMS[M+H]⁺：358.3。

【0294】

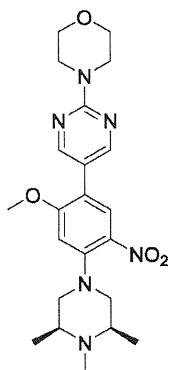
ステップ2：4-(5-(2-メトキシ-5-ニトロ-4-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)モルホリン

30

40

50

【化 1 5 7】



10

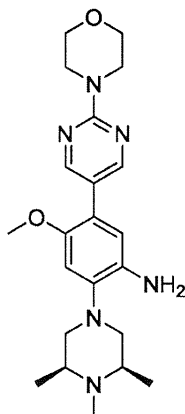
反応バイアルに、シス - 4 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 1 1 g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 0 9 8 g 、 0 . 3 4 m m o l) 、 X P h o s P d G 2 (5 m g 、 6 μ m o l) および X P h o s (3 m g 、 6 μ m o l) の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1 , 4 - ジオキサン (3 m l) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 5 m l) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で、90 に 1 8 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H] で精製し、4 - (5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (0 . 1 4 g 、 1 0 0 %) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 4 4 3 . 3 .

20

【 0 2 9 5 】

ステップ 3 : 4 - メトキシ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化 1 5 8】



30

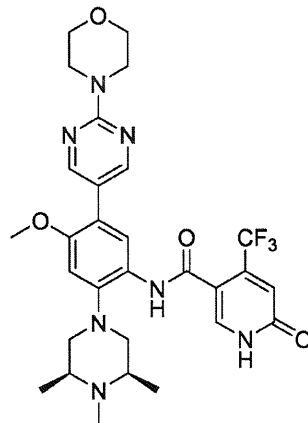
40

4 - (5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (0 . 1 4 g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 S n C l 2 (0 . 2 4 g 、 1 . 2 m m o l) および E t O H (5 m l) の混合物を、75 に 1 時間加熱した。加熱を停止し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H 4 O H] で精製して、4 - メトキシ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0 . 1 1 g 、 8 3 %) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 4 1 3 . 6 .

【 0 2 9 6 】

50

ステップ４：N - (4 - メトキシ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 1 5 9】

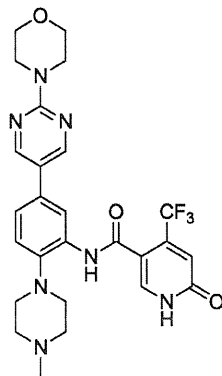


4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0 . 0 5 6 g 、 0 . 1 8 m m o l) を、DMF (0 . 5 m L) 中のHATU (0 . 0 6 9 g 、 0 . 1 8 m m o l) およびN , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 m L 、 0 . 1 8 m m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、4 - メトキシ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 2 m m o l) のDMF (1 m L) 中溶液に加え、反応物を55 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 7 . 5 % MeOH / DCM + 0 . 5 % NH₄OH] で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 m L) に溶解し、室温下、TFA (1 m L) で処理した。2時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、標記化合物をSCX2シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、標記化合物 (0 . 0 6 7 g 、 9 2 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) = 9 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 2 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 7 5 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 6 (m , 4 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 3 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 2 1 (s , 3 H) , 1 . 0 2 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 6 0 2 . 5 .

【 0 2 9 7 】

実施例 5 6 : N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (比較例)

【化 1 6 0】



10

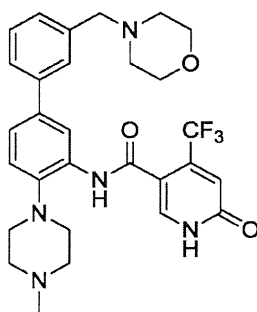
N - (5 - ブロモ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 1
 . 9 m g 、 0 . 1 0 8 m m o l) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン
 酸ピナコールエステル (9 5 m g 、 0 . 3 2 5 m m o l) を用いて、上記実施例 3 と類似
 の手順により、標記化合物 (3 9 . 5 m g 、 5 5 % 収率) を白色固体として得た。
 ^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O) 9 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (s , 2 H)
) , 8 . 0 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 4 2 (d d ,
 J = 8 . 3 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 3 . 7 4 (q , J = 4 . 5 H z , 4 H) , 3 . 6 8 (q , J = 4 . 5 H z ,
 4 H) , 2 . 8 7 (t , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 2 . 4 7 (s , 4 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 4 4 .

20

【 0 2 9 8】

実施例 5 7 : N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3 - (モルホリ
 ン - 4 - イルメチル) フェニル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)
 - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド (比較例)

【化 1 6 1】



30

6 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (6 9 . 2 m g 、 0 . 3 2 7
 m m o l) を SOCl_2 (1 m L) 中に溶解 / 懸濁させて、70 で 2 時間攪拌した。S
 OCl_2 を減圧下で除去した (h / v 1 時間) 。残留物を DCM に溶解し、4 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 ' - (モルホリノメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル]
 - 3 - アミン (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 3 m m o l 、実施例 2 9 での記載と類似の方法を用
 いて調製) を一度に加えた後、ピリジン (2 8 . 7 μ l 、 0 . 3 5 5 m m o l) を加えた
 。反応混合物を 3 日間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM (3 x 5 m
 L) で抽出した。合わせた有機相をシリカゲルにロードし、バイオタージ (2 5 g カラム
 、 MeOH / DCM 0 ~ 3 0 % 、 3 0 C V) により精製し、標記化合物 (1 5 m g 、 8 .
 9 1 % 収率) を得た。 ^1H - NMR (5 0 0 M H z , MeOD) 8 . 7 7 (d , J = 2
 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (d d , J = 8 .

40

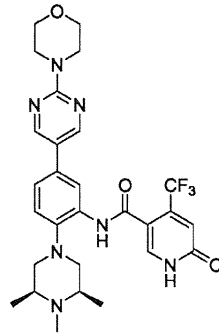
50

1, 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.75 - 3.73 (m, 4 H), 3.15 (s, 4 H), 2.72 (s, 4 H), 2.63 (s, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 557.

【0299】

実施例 58: N - (5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (比較例)

【化 162】

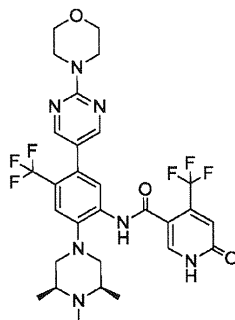


N - (5 - ブロモ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (39 mg, 0.08 mmol) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (35 mg, 0.12 mmol) を、実施例 31、ステップ 3 に類似の手順に用いて、標記化合物 (13.0 mg, 28% 収率) をベージュ色の固体として得た。¹H - NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 8.64 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 3.87 - 3.81 (m, 4 H), 3.81 - 3.75 (m, 4 H), 3.00 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.59 - 2.47 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6 H); LC - MS [M + H]⁺ = 572.26.

【0300】

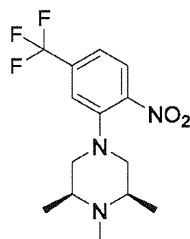
実施例 59: N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [rac - (3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 163】



ステップ 1: (2S, 6R) - 1, 2, 6 - トリメチル - 4 - (2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン

【化 1 6 4】



3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾトリフルオリド (1 g、4 . 7 8 m m o l) の D M S O (2 m l) 中溶液に、(2 R , 6 S) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 6 4 4 g、5 . 0 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 9 m l、5 . 2 5 m m o l) を加えた。わずかな発熱が観察された。得られた暗赤色溶液を室温で 1 時間撹拌した。痕跡量のみの出発物質が観察された。反応混合物を水 (3 0 m l) で希釈し、E t O A c (3 x 2 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、水およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させて、濃縮し、目的の生成物 (1 . 4 8 1 g、9 8 %) として、オレンジ色の油を得た。一晩静置した後、この油はオレンジ色の固体になった。これを何ら精製を行わないで次のステップに用いた。L C M S [M + H] ⁺ = 3 1 8 . 4 .

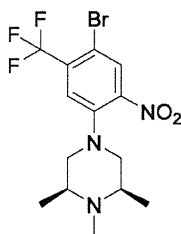
10

【 0 3 0 1】

ステップ 2 : (2 S , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

20

【化 1 6 5】



(2 S , 6 R) - 1 , 2 , 6 - トリメチル - 4 - (2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン (1 . 1 5 0 g、3 . 6 2 m m o l) の酢酸 (1 0 m l) 中溶液に、臭素 (0 . 4 6 7 m l、9 . 0 6 m m o l) を加えた。わずかな発熱が観察された。得られた暗赤色溶液を 8 0 °C で 4 時間撹拌した。5 2 % の変換が観察された。0 . 2 m l の臭素および 3 m l の酢酸を加え、反応混合物を 8 0 °C で一晩、2 2 時間加熱した。少量の出発材料が観察された。混合物を周囲温度に冷却し、濃縮して、残留物を D C M に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 溶液で中和後、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。4 0 g I s c o カラムで、0 ~ 2 % M e O H 含有 D C M で溶出して精製し、目的の生成物を淡褐色固体 (3 7 8 m g、2 6 %) として得た。L C M S [M + H] ⁺ = 3 9 6 . 5 .

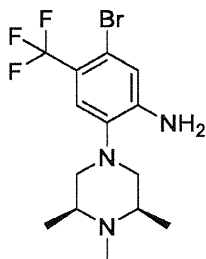
30

【 0 3 0 2】

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

40

【化 1 6 6】



(2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (345 mg, 0.871 mmol) の酢酸 (4 mL) 中溶液に、鉄粉末、99% (243 mg, 4.35 mmol) を加えた。得られた暗赤色溶液を 80 で攪拌した。反応混合物はスラリーになり、変換は 12 分で完結した。混合物を周囲温度に冷却し、濃縮して、残留物を DCM に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和後、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。これを逆相 Isco カラム (15.5) を用い、0 ~ 80% の CH₃CN を含む水で溶出して精製し、標記化合物を黄色固体 (300 mg, 94%) として収集した。LCMS [M + H]⁺ = 366.5.

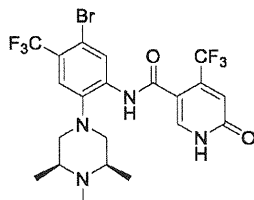
10

【0303】

ステップ 4: N - (5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 1 6 7】



6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (115 mg, 0.512 mmol) を充填した 10 mL の RBF に、塩化チオニル (894 μL, 12.29 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した。これを留去して、淡黄色油を得て、DCM (3 mL) に溶解した。5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (150 mg, 0.410 mmol) およびトリエチルアミン (171 μL, 1.229 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で塩基化後、DCM (5 x 2 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、濃縮して、薄茶色ワックス状固体として粗生成物を得た。5 mL のマイクロ波バイアル中で、反応物を HOAc / H₂O (3.6 mL / 1.2 mL) と混合し、160 で 5 時間、マイクロ波加熱を行った。60 のロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ (30 mL) で処理した。これを DCM (2 x 45 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥して、セライト上で濃縮し、シリカゲルカラム (12 G) を用いて、0 ~ 5% MeOH 含有 DCM で溶出して精製した。目的の生成物 (131 mg, 58%) を淡紫色固体として得た。LCMS [M + H]⁺ = 555.1.

30

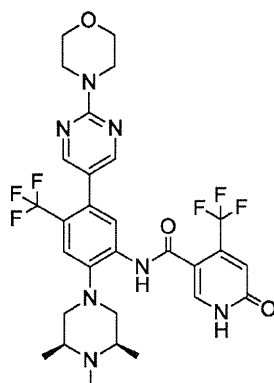
40

【0304】

ステップ 5: N - [5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 1 6 8】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (3 7 m g 、 0 . 1 2 6 m m o l) 、 X P h o s P d G 2 (1 4 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 X p h o s (9 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) および炭酸ナトリウム、無水 (9 5 m g 、 0 . 9 m m o l) をマイクロ波バイアルに入れた。

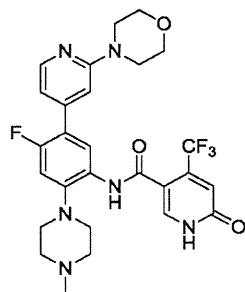
1 , 4 - ジオキサン (4 m l) および水 (1 m l) を加え、5 分間撹拌した。白色懸濁液をアルゴンでパージし、反応混合物を 1 1 0 ° で 6 0 分間マイクロ波加熱した。混合物をセライト上で濃縮し、分取カラムを用いて、水 / アセトニトリル勾配液で溶出して精製し、標記化合物を白色固体として単離した (1 0 . 5 m g 、 1 7 %) 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 . 3 0 (s , 2 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (b r . s . , 1 H) , 7 . 6 2 (s , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 8 4 (m , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 7 9 - 3 . 7 5 (m , 4 H) , 3 . 1 5 (d , J = 1 1 . 7 H z , 2 H) , 3 . 0 2 (b r . s . , 2 H) , 2 . 9 0 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 6 6 - 2 . 6 4 (m , 3 H) , 1 . 2 9 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 6 4 0 . 7 .

20

実施例 6 0 : N - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 6 9】



40

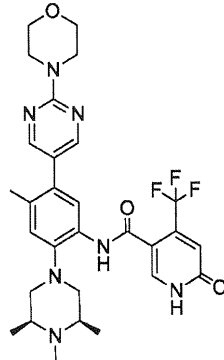
標記化合物を、2 - モルホリノピリジン - 4 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 3 の調製で記載したものに類似の手順で調製した。

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

50

実施例 61 : N - [4 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

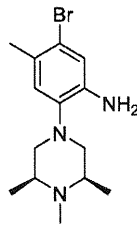
【化 1 7 0】



10

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化 1 7 1】



20

1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (2 . 3 4 g 、 1 0 m m o l) の D M S O (5 m L) 中溶液に、(2 S , 6 R) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (1 . 3 5 g 、 1 0 . 5 m m o l) を加えた。

得られた暗赤色混合物を 8 0 ° で 1 . 5 時間撹拌した。冷却時、オレンジ沈殿物が形成された。反応混合物を水 (6 0 m L) で希釈し、1 M の N a O H 水溶液 (1 0 m L 、 1 0 m m o l) で塩基化し、E t O A c (6 0 m L + 3 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥して、濃オレンジ色固体として N O ₂ 中間体 (3 . 3 6 g) を得た。

30

L C M S [M + H] ⁺ = 3 4 2 . 2 . 上記濃オレンジ色固体 (3 . 3 6 g) およびヒドラジノー水和物 (1 . 4 6 m L 、 3 0 m m o l) の M e O H (4 5 m L) 中溶液に、6 0 ° で、ラネーニッケル (0 . 2 1 4 g 、 2 . 5 m m o l) の M e O H (5 m L) 中懸濁液を何度かに分け、5 分間かけて加えた。添加後、反応混合物を 6 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応物が濃橙赤色から淡褐色に変化した。これを、セライトを通し、M e O H (2 0 m L × 2) で濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、淡褐色油を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : E t O A c / h e x 0 ~ 1 0 0 % 、その後、M e O H / D C M 0 ~ 5 %) により精製して、標記化合物 (2 . 3 4 9 g 、 7 4 %) をピンク色の固体として得た。L C M S [M + H] ⁺ = 3 1 2 . 1 .

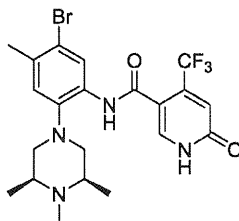
40

【0 3 0 5】

ステップ 2 : N - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 1 7 2】

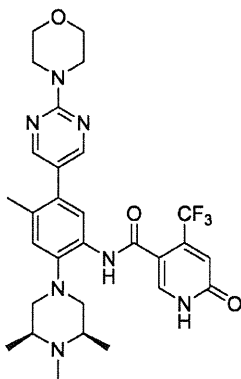


6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸 (542 mg、2.4 mmol) を充填した 25 mL の RBF に、塩化チオニル (4.37 mL、60 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した。これを留去して淡黄色油を得て、DCM (15 mL)、5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (625 mg、2 mmol) および Et₃N (0.84 mL、6 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) で塩基化後、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮してベージュ色の固体を得た。LCMS [M + H]⁺ = 519.1. 20 mL のマイクロ波バイアル中で、上記固体、NaOAc (328 mg、4 mmol) の HOAc / H₂O (10 mL / 3 mL) 中の混合物を、160 で 5 時間マイクロ波加熱した。溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で処理し、DCM (60 mL + 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 15 %) で精製し、MeOH (10 mL) でトリチュレートして、標記化合物を淡黄色固体 (761 mg、71 %) として得た。LCMS [M + H]⁺ = 501.2.

【0306】

ステップ 3: N - (4 - メチル - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 7 3】



N - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.1 mmol) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (58 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 29 の最後のステップに類似の手順に従って、標記化合物 (26.4 mg、45 %) を調製した。

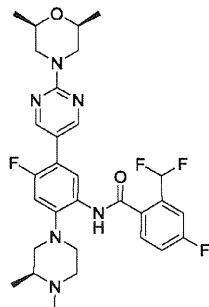
¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 8H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (d, J = 1.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 5

86.3.

【0307】

実施例62：2-(ジフルオロメチル)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-2-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロベンズアミド

【化174】



2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ安息香酸(171mg、0.9mmol)、HATU(342mg、0.9mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL、1.2mmol)のDMF(2mL)中混合物を、70℃で1分間加熱して、透明な淡褐色溶液を得た後、(S)-5-ブromo-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロアニリン(181mg、0.6mmol)を1度に加えた。得られた混合物を70℃で1.5時間加熱した。これをEtOAc(20mL)で希釈し、H₂O(30mL×2)で洗浄し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/hex 0~100%後、MeOH/DCM 0~5%)で精製し、(S)-N-(5-ブromo-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロベンズアミドを淡褐色固体(265mg、92%)として得た。LCMS[M+H]⁺=474.1。これをジオキサン(12mL)に再溶解し、均等に3分割した(それぞれ、4mL、0.185mmol)。標記化合物(ギ酸塩、白色固体、38.9mg、33%)を、(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(66mg、0.278mmol)およびジオキサン中の(S)-N-(5-ブromo-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロベンズアミド(0.185mmol)を用いて、実施例31で記載したものと類似の方法に従い調製した。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.57(s,2H), 8.37(br s,1H), 7.96(br d,J=8.2Hz,1H), 7.89(br dd,J=5.6,8.0Hz,1H), 7.56(dd,J=2.3,9.3Hz,1H), 7.51-7.25(m,2H), 7.18(d,J=11.9Hz,1H), 4.65(dd,J=1.3,13.1Hz,2H), 3.71-3.63(m,2H), 3.39-3.35(m,1H), 3.31-3.23(m,2H), 3.14-3.06(m,1H), 3.02(br d,J=10.1Hz,2H), 2.86-2.79(m,1H), 2.73(s,3H), 2.64(dd,J=10.7,13.3Hz,2H), 1.30(d,J=6.5Hz,3H), 1.25(d,J=6.2Hz,6H); LCMS[M+H]⁺=587.4.

【0308】

実施例63：N-[5-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

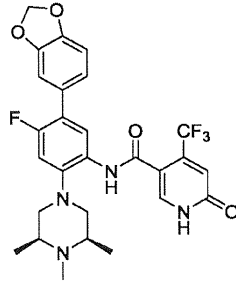
20

30

40

50

【化 1 7 5】



10

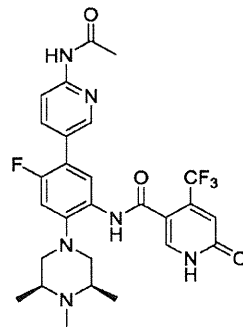
標記化合物を、3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸を用いて、実施例31の調製で上記したものに類似の手順で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 547.21$.

【0309】

実施例64: N-[5-(6-(2-(4-(2,4-difluorophenyl)-2-methylpiperidin-1-yl)-2-fluorophenyl)-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)-2-oxo-1H-pyridin-3-yl]-2-oxo-1H-pyridin-3-yl. The structure features a central pyridine ring substituted with a 2,4-difluorophenyl group, a 2-methylpiperidin-1-yl group, and a 2-oxo-1H-pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 2-oxo-1H-pyridin-3-yl group.

20

【化 1 7 6】



30

標記化合物を、2-アセトアミドピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステルをボロン酸エステルカップリングパートナーとして用いて、実施例31の調製で上記したものに類似の手順で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 561.28$.

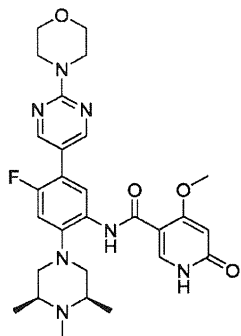
40

【0310】

実施例65: N-[4-(2-(4-(2,4-difluorophenyl)-2-methylpiperidin-1-yl)-2-fluorophenyl)-2-oxo-1H-pyridin-3-yl]-2-oxo-1H-pyridin-3-yl. The structure features a central pyridine ring substituted with a 2,4-difluorophenyl group, a 2-methylpiperidin-1-yl group, and a 2-oxo-1H-pyridin-3-yl group. The pyridine ring is also substituted with a 2-oxo-1H-pyridin-3-yl group.

50

【化 1 7 7】



10

5 mL のマイクロ波バイアル中で、4 - メトキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (50 . 7 mg、0 . 300 mmol) のピリジン、無水 (364 μ l、4 . 49 mmol) 中懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (44 . 4 μ l、0 . 307 mmol) を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。これに、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (30 mg、0 . 075 mmol、実施例 8 に記載の調製) を加え、反応物を 70 $^{\circ}$ C で3時間加熱した。ピリジンを減圧下除去し、残留物を酢酸エチル (3 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 mL) との間で分配した。懸濁液を10分間撹拌した。有機層を分離させ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、減圧下で溶媒を留去した。粗生成物を分取シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 (15 mg、36 % 収率) を褐色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8 . 55 (d, J = 1 . 1 Hz, 4 H), 8 . 49 (d, J = 1 . 2 Hz, 14 H), 8 . 31 (s, 2 H), 7 . 12 (d, J = 11 . 9 Hz, 2 H), 6 . 84 (dd, J = 9 . 9, 5 . 9 Hz, 15 H), 6 . 08 (d, J = 4 . 6 Hz, 2 H), 4 . 14 (s, 6 H), 3 . 86 - 3 . 80 (m, 43 H), 3 . 76 (dd, J = 9 . 0, 4 . 1 Hz, 43 H), 3 . 19 (s, 7 H), 3 . 02 (d, J = 10 . 7 Hz, 5 H), 2 . 84 (s, 11 H), 2 . 65 - 2 . 60 (m, 9 H), 2 . 61 - 2 . 51 (m, 42 H), 2 . 43 (s, 7 H), 1 . 25 (d, J = 6 . 0 Hz, 42 H); LCMS [$M + 1$] $^+$ = 552 . 3 .

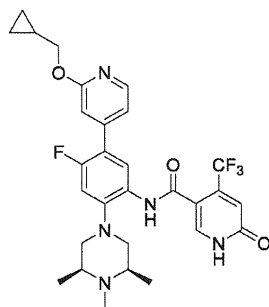
20

30

【 0 3 1 1 】

実施例 66 : N - [5 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 7 8】



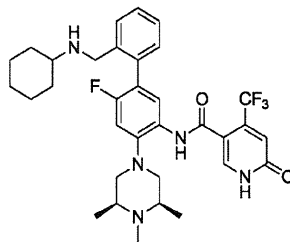
40

標記化合物を、2 - (シクロプロピルメトキシ) - 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) ピリジンとボロン酸エステルカップリングパートナーとして用いて、実施例 31 の調製で上記したものに類似の手順で調製した。

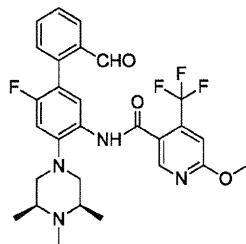
50

^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.54 (dddd, $J = 10.3, 6.9, 4.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.61 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 2H); LCMS $[M + 1]^+ = 574.22$.
【0312】

実施例 67: N - [5 - [2 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル]フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化179】



ステップ 1: N - (6 - フルオロ - 2' - ホルミル - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド
【化180】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (125 mg, 0.241 mmol)、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (50.5 mg, 0.337 mmol)、炭酸ナトリウム、無水 (255 mg, 2.407 mmol)、XPhos Pd G2 (37.9 mg, 0.048 mol) および XPhos (22.95 mg, 0.048 mmol) をマイクロ波バイアル中で混合した。水 (3 ml) および 1, 4 - ジオキサン (3 ml) を加え、5 分間攪拌した。白色懸濁液をアルゴンでパージし、反応混合物を 110 で 30 分間マイクロ波加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、Isco (4 G) カラムを用いて、0 ~ 2 % のメタノールを含む DCM で溶出して精製し、目的の生成物を灰色がかった白色の発泡体として得た。(124 mg, 90 %)。LCMS $[M + H]^+ = 545.4$ 。
【0313】

ステップ 2: N - (2' - ((シクロヘキシルアミノ)メチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド

10

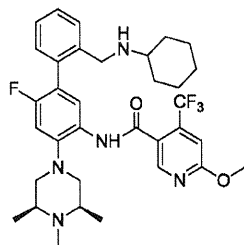
20

30

40

50

【化 1 8 1】

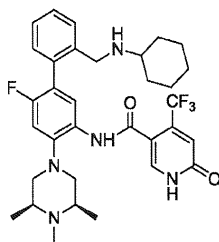


N - (6 - フルオロ - 2 ' - ホルミル - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチル
 ピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - (
 トリフルオロメチル) ニコチンアミド (7 0 m g , 0 . 1 2 2 m m o l) 、 N - (6 - フ
 ルオロ - 2 ' - ホルミル - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメ
 チル) ニコチンアミド (7 0 m g , 0 . 1 2 2 m m o l) および氷酢酸、99.8% (0
 . 0 2 8 m l , 0 . 4 8 8 m m o l) を無水 D C E 中で混合した。濁った溶液が得られた
 。 5 ~ 1 0 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 6 . 9 m g , 0 . 1 7 4 m
 m o l) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了したことを L C M S で確
 認した。飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (塩基性) で反応をクエンチした。有機相を分離させ、
 水相を D C M (× 2) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で
 乾燥させて、濃縮し、粗生成物を得た。これを、i s c o カラム (4 G) を用いて、0 ~
 5 % の M e O H を含む D C M で溶出して精製した。該当画分を合わせ、濃縮して、目的の
 生成物を白色発泡体 (4 9 m g , 6 4 %) として得た。L C M S [M + H] ⁺ = 6 2 8 .
 6 .

【 0 3 1 4】

ステップ 3 : N - (2 ' - ((シクロヘキシルアミノ) メチル) - 6 - フルオロ - 4 - (
 (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニ
 ル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 :

【化 1 8 2】

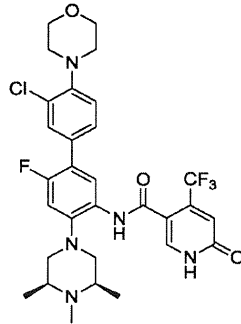


N - (2 ' - ((シクロヘキシルアミノ) メチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((3 S , 5 R)
) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イ
 ル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (4 8 m g , 0 . 0 7
 6 m m o l) のメタノール (1 . 5 m l) 中溶液に、濃塩酸 (1 . 0 m l) を加え、反応
 混合物を 8 0 ° で加熱した。2 . 5 時間後、反応が完了した。反応混合物を室温に冷却し
 、濃縮乾固し、最初に M e O H と、次に、D C M と共沸蒸留し、目的の生成物を灰色がか
 った白色固体 (3 0 m g , 5 1 %) として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノー
 ル - d ₄) = 8 . 0 2 - 7 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7
 . 6 3 - 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 0
 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 4 .
 3 0 - 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 3 3 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 0 0 - 2 . 8 8 (m , 5 H) , 1 . 8 9 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 .

6.9 (br. s., 2H), 1.56 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.44 - 1.31 (m, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 5H), 1.12 - 1.04 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 1H); LCMS $[M + H]^+ = 614.6$.

【0315】

実施例 68: N - [5 - (3 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 183】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol, 実施例 31) および 3 - クロロ - 4 - (4 - モルホリンイル) ベンゼンボロン酸ピナコールエステル (65 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (淡褐色固体, 50.7 mg, 80%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 6H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H); LCMS $[M + H]^+ = 622.1$.

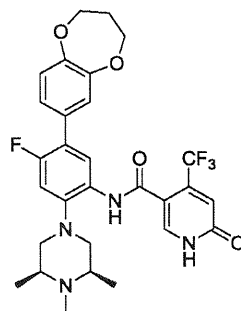
20

30

【0316】

実施例 69: N - [5 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 184】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イルボロン酸 (38.8 mg, 0

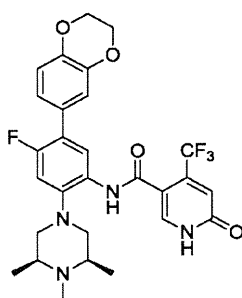
50

. 2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (ライトベージュ色、44.6 mg、77%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 4H), 3.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [$M + H$] $^+$ = 575.3.

【0317】

実施例 70: N - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化185】

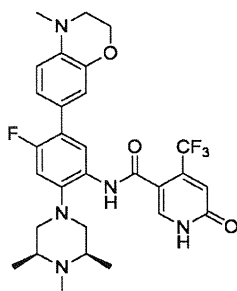


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) および 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イルボロン酸 (36 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (灰色がかった白色固体、43.7 mg、78%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [$M + H$] $^+$ = 561.2.

【0318】

実施例 71: N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化186】



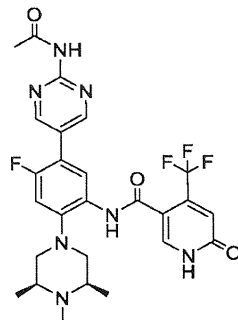
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 -

ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) および 4 - メチル - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン (55 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (ペールベージュ色固体、28 . 9 m g 、 50 %) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 03 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 00 (d , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 94 - 6 . 92 (m , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 77 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 33 - 4 . 28 (m , 2 H) , 3 . 32 - 3 . 28 (m , 2 H) , 3 . 04 (d , J = 11 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 93 (s , 3 H) , 2 . 66 - 2 . 47 (m , 4 H) , 2 . 39 (s , 3 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 574 . 4 .

【 0319 】

実施例 72 : N - [5 - (2 - アセトアミドピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 187 】

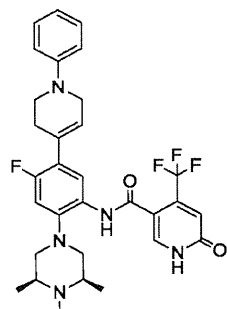


2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、N - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アセトアミドを用いて、標記化合物を実施例 31 に類似の方法で調製した。 ^1H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 81 (s , 2 H) , 7 . 98 (s , 1 H) , 7 . 96 (d , J = 4 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 15 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 3 . 16 (d , J = 7 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 80 (s , 2 H) , 2 . 71 (t , J = 11 . 1 Hz , 3 H) , 2 . 52 (s , 3 H) , 2 . 28 (s , 3 H) , 1 . 23 (d , J = 5 . 9 Hz , 6 H) ; LCMS [$M + 1$] $^+$ = 562 . 2 .

【 0320 】

実施例 73 : N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 188 】



10

20

30

40

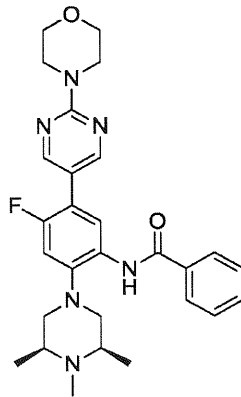
50

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (6 0 m g 、 0 . 0 9 9 m m o l) および 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1 - フェニル - 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) ピリジン (3 9 . 6 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l) を用いて、実施例 3 9 に類似の手順により、シリルオキシ中間体の脱保護後、20 mg (7 4 % 収率) の標記化合物を淡いイエローオレンジ色の粉末として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 0 4 - 7 . 9 8 (m , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 5 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 4 (m , 2 H) , 6 . 2 0 (b r . s . , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 6 2 - 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 8 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (b r . s . , 2 H) , 3 . 0 0 (s , 3 H) , 2 . 9 2 (t , J = 1 2 . 3 H z , 2 H) , 2 . 7 4 (b r . s . , 2 H) , 1 . 4 9 - 1 . 4 2 (m , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 4 . 6 .

【 0 3 2 1 】

実施例 7 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【 化 1 8 9 】



4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) およびベンゾイルクロリド (1 7 μ L 、 0 . 1 5 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の方法で標記化合物 (ペールベージュ色固体、25.3 mg、50%) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 6 0 (d , J = 1 . 2 H z , 2 H) , 7 . 9 4 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 3 - 3 . 8 6 (m , 4 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 9 (m , 4 H) , 2 . 9 3 (d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 7 0 (t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 0 5 . 4 .

【 0 3 2 2 】

実施例 7 5 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メトキシベンズアミド

10

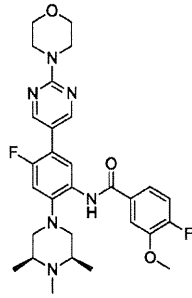
20

30

40

50

【化 1 9 0】



10

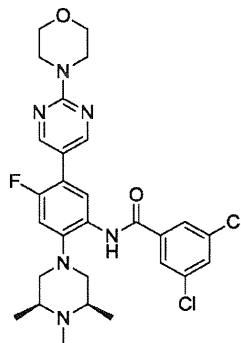
4 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸 (3 4 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の方法で、標記化合物 (ベージュ色固体、 4 . 6 m g 、 8 %) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 1 (d , J = 1 . 1 H z , 2 H) , 7 . 5 8 (d d , J = 2 . 0 , 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 8 . 4 , 1 0 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 7 4 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 6 1 (t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 0 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 5 3 . 3 .

20

【 0 3 2 3】

実施例 7 6 : 3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 1 9 1】



30

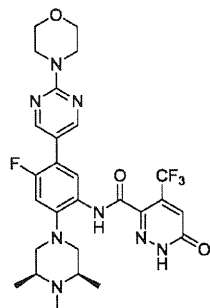
3 , 5 - ジクロロ安息香酸 (3 8 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の方法で、標記化合物 (ベージュ色固体、 3 2 . 4 m g 、 5 5 %) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 0 (d , J = 1 . 2 H z , 2 H) , 7 . 7 1 (s , 2 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 8 4 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 7 5 - 3 . 6 9 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 3 (t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 3 4 (m , 2 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 1 . 1 1 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 7 3 . 2 .

40

【 0 3 2 4】

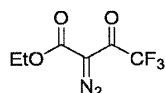
50

実施例 77 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリダジン - 3 - カルボキサミド
【化 1 9 2】



10

ステップ 1 : エチル 2 - ジアゾ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート
【化 1 9 3】



20

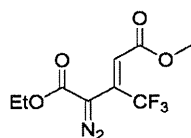
エチル 2 - ジアゾアセテート (5 0 g 、 4 3 8 m m o l 、 1 当量) の D C M (5 0 0 m L) 中溶液に、T F A A (7 0 m L 、 4 8 2 m m o l 、 1 . 1 当量、D C M 中) の溶液をアルゴン下 0 で滴加した後、反応物の混合を 2 時間継続した。T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を飽和 N a H C O 3 水溶液で中和し、D C M (3 x 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を C u 2 S O 4 溶液で洗浄し、N a 2 S O 4 上で乾燥後、濃縮して、エチル 2 - ジアゾ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (5 0 g 、 5 5 %) を緑色油として得た。T L C : E t O A c : 石油エーテル (2 : 8) ; R f ; 0 . 4 .

【 0 3 2 5】

ステップ 2 : 5 - エチル 1 - メチル (Z) - 4 - ジアゾ - 3 - (トリフルオロメチル) ペンタ - 2 - エンジオエート

30

【化 1 9 4】



メチル 2 - (トリフェニル - 1 5 - ホスファニリデン) アセテート (5 2 . 5 6 g 、 1 5 7 m m o l 、 1 . 5 当量) のジエチルエーテル (3 0 8 m L) 中攪拌溶液に、エチル 2 - ジアゾ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (2 2 g 、 1 0 4 m m o l 、 1 当量) をアルゴン雰囲気下、1 0 で加え、その後、反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄後、濾液を濃縮し、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、溶出液としてペンタン中の 0 ~ 1 0 % ジエチルエーテルを用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) により精製し、5 - エチル 1 - メチル (Z) - 4 - ジアゾ - 3 - (トリフルオロメチル) ペンタ - 2 - エンジオエート (1 9 g 、 6 8 . 1 9 %) を黄色油として得た。T L C システム : ジエチルエーテル : ペンタン (3 : 7) ; R f : 0 . 4 .

40

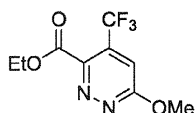
【 0 3 2 6】

ステップ 3 : エチル 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - カ

50

ルボキシレート

【化 1 9 5】

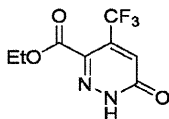


5 - エチル 1 - メチル (Z) - 4 - ジアゾ - 3 - (トリフルオロメチル) ペンタ - 2 - エンジオエート (1 9 g 、 7 1 . 4 2 m m o l 、 1 当量) のジエチルエーテル (1 9 0 m L) 中撹拌溶液に、 T P P (2 2 . 4 g 、 8 5 . 7 1 m m o l 、 1 . 2 当量) を 1 0 10
で何度かに分けて加え、その後、室温で 1 6 時間保持した。 T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を濾過した後、濾液を濃縮し、粗製残留物を得た。この粗製残留物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 2 0 % アセトンを用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) により精製し、 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - カルボキシレート (5 g 、 2 8 . 9 0 %) を黄色油として得た。 L C M S : [M + H] ⁺ = 2 5 1 . 1 4 .

【 0 3 2 7 】

ステップ 4 : エチル 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキシレート

【化 1 9 6】

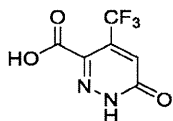


6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - カルボキシレート (4 . 5 g 、 1 8 m m o l 、 1 当量) の A C N (8 0 m L) 中撹拌溶液に、 N a I (8 . 1 g 、 5 4 m m o l 、 3 当量) および T M S - C l (5 . 8 6 g 、 5 4 m m o l 、 3 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加え、その後、反応混合物を 8 0 °C に 2 時間加熱した。 T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を濃縮して粗製残留物を得て、これを水で希釈し、 E t O A c (3 X 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物を、溶出液として D C M 中の 0 ~ 5 % M e O H を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) により精製し、淡黄色固体 (3 . 2 g 、 7 6 . 2 0 %) として得た。 L C M S : [M + H] ⁺ = 2 3 7 . 0 4 .

【 0 3 2 8 】

ステップ 5 : 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

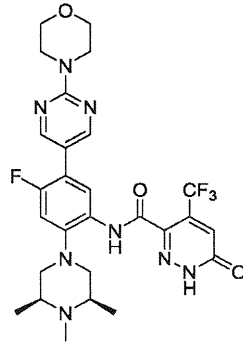
【化 1 9 7】



エチル 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキシレート (2 0 5 m g 、 0 . 9 2 3 m m o l) の T H F (9 2 3 μ L) 中の溶液に、水 (9 2 3 μ L) に溶解した水酸化リチウム水和物 (7 7 m g 、 1 . 8 4 6) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を濃縮し、 p H を 3 に調節し、 D C M で抽出した。化合物は D C M に溶解しなかった。アニオン交換カラムを用いて精製を実施し、標記化合物 (1 5 0 m g 、 7 8 % 収率) を得た。 L C M S [M - H] ⁻ 2 0 6 . 9 8 .

【 0 3 2 9 】

ステップ 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリダジン - 3 - カルボキサミド
【 化 1 9 8 】



10

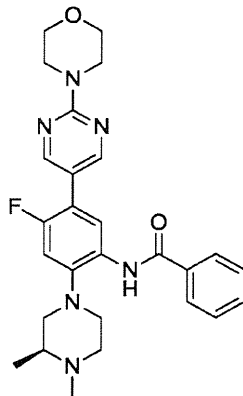
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 3 4 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , M e O D) 8 . 5 7 (d , J = 1 . 1 H z , 2 H) , 8 . 2 8 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 8 3 (m , 4 H) , 3 . 7 8 - 3 . 7 5 (m , 4 H) , 3 . 0 8 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 2 . 8 0 (s , 2 H) , 2 . 6 7 (t , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 2 1 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) ; L C M S [M + 1] ⁺ = 5 9 1 . 4 .

20

【 0 3 3 0 】

実施例 7 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド
【 化 1 9 9 】

30

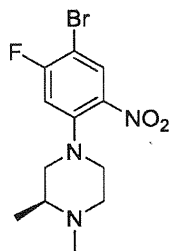


40

ステップ 1 : (S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン

50

【化 2 0 0】



10

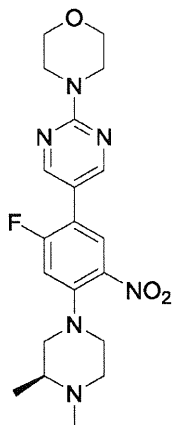
1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (3 . 8 5 m L 、 3 0 . 5 m m o l) のトルエン (1 0 m L) 中溶液を、(S) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン二塩酸塩 (5 . 7 0 g 、 3 0 . 5 m m o l) および炭酸カリウム (1 0 . 5 g 、 7 6 m m o l) のトルエン (7 0 m L) 中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。2 0 分間攪拌後、反応物を 4 5 に 3 0 分間温めた。反応物を室温まで冷却後、反応混合物を水 (1 0 0 m L) と酢酸エチル (1 0 0 m L) との間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 - 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] により精製して、(S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン (7 . 4 1 g 、 7 3 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 3 3 2 . 1 .

20

【 0 3 3 1】

ステップ 2 : (S) - 4 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン

【化 2 0 1】



30

1 0 0 m L の丸底フラスコに、(S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン (1 . 6 0 g 、 4 . 8 m m o l) 、 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (1 . 5 0 g 、 5 . 2 m m o l) 、 X P h o s P d G 2 (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 0 m m o l) および X P h o s (0 . 0 4 5 g 、 0 . 1 0 m m o l) の混合物を充填した。フラスコを、セブタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (1 2 m L) をシリンジ経由で加え、フラスコをさらに排気および再充填した。反応物を油浴中で、9 0 に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を D C M と水との間で分配した。層分離させ、水層を追加の D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H ₄ O H] により精製して、(S) - 4 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 -

40

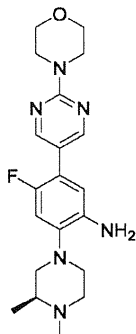
50

イル) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (2 . 0 g、 > 95 %) を得た。 L C M S [M + H] ⁺ : 417 . 2 .

【 0332】

ステップ3 : (S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリンの調製

【 化202】



10

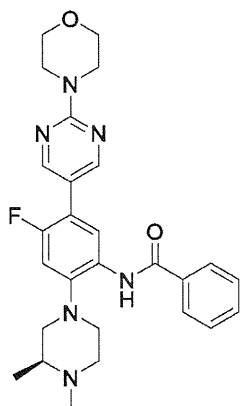
(S) - 4 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (2 . 0 g、 5 . 0 m m o l)、鉄粉末 (1 . 1 g、 20 m m o l) および酢酸 (25 m L) の混合物を 80 で 90 分間加熱した。室温まで冷却後、反応物を大きな三角フラスコに移し、 D C M (250 m L) で希釈した。重炭酸ナトリウム水溶液に添加により、酢酸を注意深く中和した。全体を分液漏斗に移し、層を分離させた。水層を追加の D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 10 % D C M / M e O H + 0 . 5 % N H ₄ O H] により精製して、 (S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (1 . 34 g、 70 %) を得た。 L C M S [M + H] ⁺ : 387 . 3 .

20

【 0333】

ステップ4 : (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミドの調製

【 化203】



40

(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (0 . 025 g、 0 . 065 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 026 m L、 0 . 19 m m o l) の D C M (3 m L) 中撹拌溶液に、室温で、ベンゾイルクロリド (0 . 010 m L、 0 . 10 m m o l) を滴加した。室温で 2 時間撹拌後、反応物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 10 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製して、標記化合物の (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モ

50

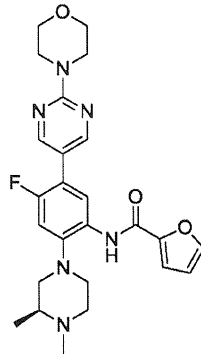
ルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (0.028 g、88%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.57 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 7.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.22 (br. s., 4H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 491.4.

【0334】

実施例 79: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] フラン - 2 - カルボキサミド

10

【化204】



20

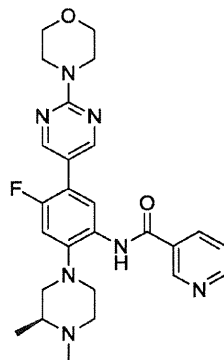
ステップ4で、ベンゾイルクロリドの代わりに、2 - フロイルクロリドを用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.37 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 5H), 2.27 (br. s., 4H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 481.3.

30

【0335】

実施例 80: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化205】



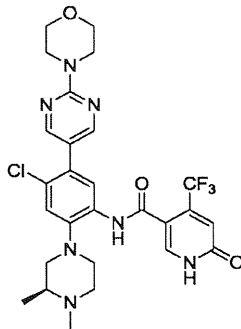
40

ステップ4で、ベンゾイルクロリドの代わりに、ニコチノイルクロリド塩酸塩を用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.82 (s, 1H), 9.13 (br. s., 1

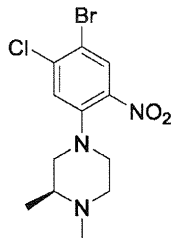
50

H), 8.78 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.10 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.89, 7.83 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 3.75 - 3.80 (m, 4H), 3.67 - 3.71 (m, 4H), 3.05 (br. s., 2H), 2.75 - 2.91 (m, 2H), 2.21 (br. s., 4H), 0.98 (br. s., 3H); LCMS [M+H]⁺: 492.4. 【0336】

実施例 81: N-[4-クロロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化206】



ステップ 1: (S)-4-(4-ブromo-5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジメチルピペラジン
【化207】



1-ブromo-2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼン(1.0 g、3.9 mmol)のトルエン(2 mL)中溶液を、(S)-1,2-ジメチルピペラジン二塩酸塩(0.73 g、3.9 mmol)および炭酸カリウム(1.4 g、9.8 mmol)のトルエン(10 mL)中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。室温で20分間攪拌後、反応物を45 に18時間温めた。反応物を室温まで冷却後、反応混合物を水(50 mL)と酢酸エチル(50 mL)との間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー[1~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]により精製して、(S)-4-(4-ブromo-5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジメチルピペラジン(0.66 g、48%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 348.0.

【0337】

ステップ 2: (S)-4-(5-(2-クロロ-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-イル)モルホリン

10

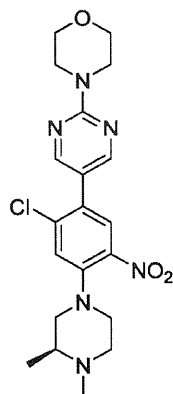
20

30

40

50

【化 2 0 8】

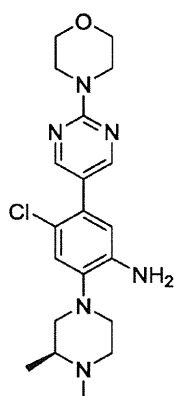


(S)-4-(4-ブロモ-5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジメチルピペラジン(0.40 g、1.1 mmol)、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.37 g、1.3 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.13 g、0.11 mmol)をバイアルに充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1,4-ジオキサン(7 mL)および2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物を100℃に3時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、(S)-4-(5-(2-クロロ-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル))-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(0.28 g、56%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 433.2。

【 0 3 3 8 】

ステップ3：(S)-4-クロロ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)アニリン

【化 2 0 9】

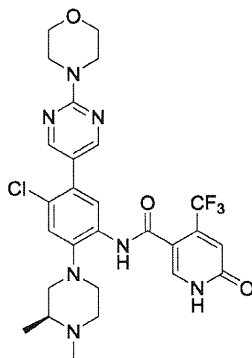


(S)-4-(5-(2-クロロ-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロフェニル)ピリミジン-2-イル)モルホリン(0.12 g、0.28 mmol)、鉄粉末(0.080 g、1.4 mmol)、塩酸(0.12 mL、1.4 mmol)、MeOH(5 mL)および水(1 mL)の混合物を85℃に1時間加熱した。室温まで冷却後、反応物をMeOHで希釈し、セライトを通して濾過し、追加のMeOHで溶出した。濾液をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM+1% NH₄OH]により、(S)-4-クロロ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)アニリン(0.046 g、41%)を得た。LCMS[M+H]⁺: 403.3。

【 0 3 3 9 】

ステップ４：（Ｓ）－Ｎ－（４－クロロ－２－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド

【化２１０】



10

６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ニコチン酸（０．０３０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（０．３２ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、８０℃で１時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固して、酸塩化物を得て、これを、無水ＤＣＭ（２ｍＬ）中に懸濁させ、（Ｓ）－４－クロロ－２－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）アニリン（０．０４５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０５ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液を用いて室温で処理した。室温で１８時間攪拌後、反応混合物をＮａＨＣＯ₃飽和水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー〔０．５～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＋０．５％ＮＨ₄ＯＨ〕により精製して、（Ｓ）－６－クロロ－Ｎ－（４－クロロ－２－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを得た。調製したアミドおよび酢酸ナトリウム（０．０１８ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ／Ｈ₂Ｏ（４ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、１６０℃で４時間照射した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー〔０．５～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＋０．５％ＮＨ₄ＯＨ〕で精製して、標記化合物の（Ｓ）－Ｎ－（４－クロロ－２－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（０．０１９ｇ、２９％）を得た。¹H NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）＝１２．５８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），９．５５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，２Ｈ），８．２４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．９３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）；

20

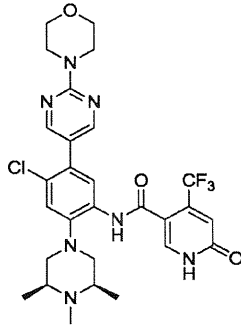
30

40

【０３４０】

実施例８２：Ｎ－〔４－クロロ－５－（２－モルホリン－４－イルピリミジン－５－イル）－２－〔（３Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル〕フェニル〕－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピリジン－３－カルボキサミド

【化 2 1 1】



10

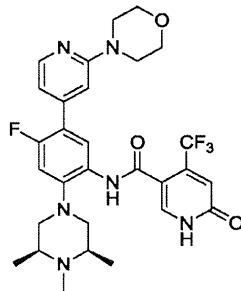
ステップ 1 で、(S) - 1, 2 - ジメチルピペラジン二塩酸塩の代わりに、シス - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジンを用いて、実施例 8 1 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 12.60 (br. s., 1H), 9.56 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 5H), 3.73 - 3.66 (m, 5H), 3.01 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.22 (br. s., 3H), 1.02 (d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS [M+H] $^+$: 606.3.

20

【0341】

実施例 83: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 1 2】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 2 - モルホリノピリジン - 4 - ボロン酸、ピナコールエステル (58 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順で、標記化合物 (淡黄色固体、23.6 mg, 39%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.58 - 3.49 (m, 4H), 3.11 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H] $^+$ = 589.4.

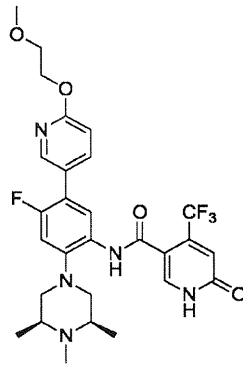
40

【0342】

実施例 84: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェ

50

ニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化213】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 . 5 mg 、 0 . 1 mmol) および 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 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) ピリジン (56 mg 、 0 . 2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順で、標記化合物 (淡黄色固体、41 . 2 mg 、 68 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 31 (s , 1 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 92 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 89 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 11 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 6 . 92 (d , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 4 . 51 - 4 . 44 (m , 2 H) , 3 . 79 (dd , J = 4 . 1 , 5 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 44 (s , 3 H) , 3 . 08 (d , J = 11 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 67 - 2 . 54 (m , 4 H) , 2 . 40 (s , 3 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 578 . 4 .

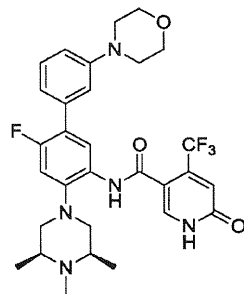
20

【0343】

実施例 85 : N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化214】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 . 5 mg 、 0 . 1 mmol) および 4 - [3 - (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) モルホリン (58 mg 、 0 . 2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順で、標記化合物 (46 . 0 mg 、 77 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 34 (t , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 13 (s , 1 H) , 7 . 07 - 7 . 02 (m , 2 H) , 7 . 00 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 3 . 86 (d ,

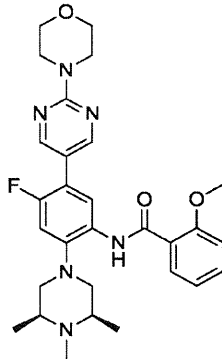
50

$J = 3.1 \text{ Hz}$, 4 H), $3.25 - 3.17 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $3.07 \text{ (d, } J = 11.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.67 - 2.51 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.39 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.18 \text{ (d, } J = 6.1 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$; LCMS $[M+H]^+ = 588.4$.

【0344】

実施例 86: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メトキシベンズアミド

【化215】



10

4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 2-メトキシベンゾイルクロリド (22 μL 、0.15 mmol) を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物 (ベージュ色の固体、48.1 mg、86%) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 10.41 (s, 1 H), 8.66 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.33 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.55 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.92 - 3.85 (m, 4 H), 3.85 - 3.78 (m, 4 H), 3.03 - 2.96 (m, 2 H), 2.63 (t, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2 H), 2.51 - 2.42 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.14 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H); LCMS $[M+H]^+ = 535.4$.

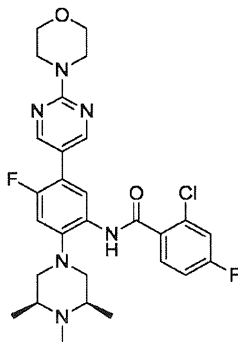
20

30

【0345】

実施例 87: 2-クロロ-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化216】



40

4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 2-クロロ-4-フルオロベンゾイルクロリド (20 μL 、0.15 mmol)

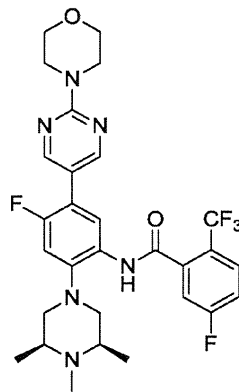
50

を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物（灰色がかった白色の固体、42.7 mg、75%）を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 9.22 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.86 (dd, $J = 6.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 5H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 557.4$.

【0346】

実施例 88: 5-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化217】



4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(40 mg、0.1 mmol)および5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(23 μL 、0.15 mmol)を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物（ベージュ色の固体、53.4 mg、87%）を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.64 - 8.53 (m, 4H), 7.83 (dd, $J = 5.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 2.85 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 5H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 591.4$.

【0347】

実施例 89: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-メトキシベンズアミド

10

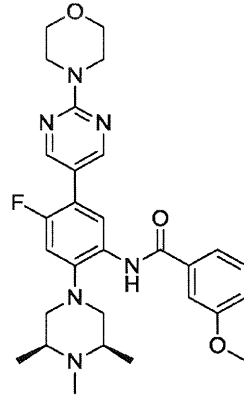
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) および 3 - メトキシベンゾイルクロリド (2 1 μ L 、 0 . 1 5 m m o l) を用いて、実施例 3 4 と類似の手順により標記化合物 (黄色固体、 3 9 . 3 m g 、 7 2 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 2 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 7 (m , 4 H) , 3 . 8 2 (d , J = 1 . 0 H z , 4 H) , 2 . 9 2 (d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 1 (t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 5 2 - 2 . 4 2 (m , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 3 5 . 4 .

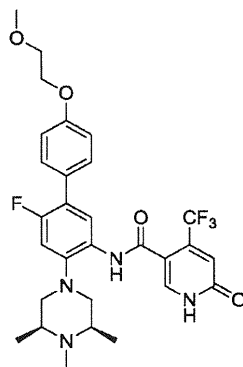
20

【 0 3 4 8 】

実施例 9 0 : N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 1 9】

30



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) および 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルボロン酸 (3 9 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、標記化合物 (灰色固体、 3 7 . 6 m g 、 6 3 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 0 7 - 7 . 0 1 (m , 3 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 4 . 1 8 (d d , J = 3 . 8 , 5 . 4 H z , 2 H) , 3 . 8 2 - 3 . 7 6 (m , 2 H) , 3 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 0 7 (d , J

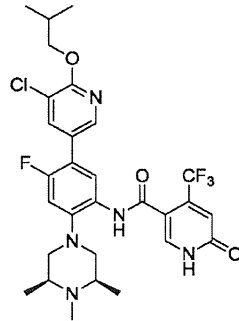
50

= 11.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 577.4.

【0349】

実施例 91: N-[5-[5-クロロ-6-(2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化220】



10

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3-クロロ-2-イソプロキシピリジン-5-ボロン酸 (46 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (淡褐色固体、48.1 mg, 77%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 610.3.

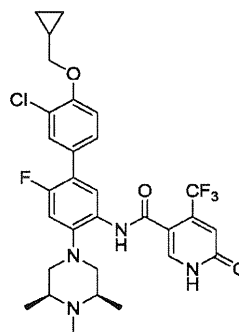
20

30

【0350】

実施例 92: N-[5-[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化221】



40

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および (3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)ボロン酸 (45.3 mg, 0.2 mmol)

50

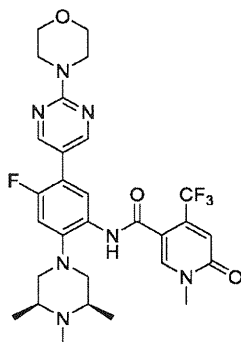
o 1) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (淡褐色固体、26.9 mg、43%) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 607.3$.

【0351】

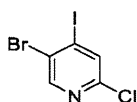
実施例 93: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化222】



ステップ 1: 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン

【化223】



DIPA (4.02 mL, 28.8 mmol, 1.1 当量) の乾燥 THF (50 mL) 中攪拌溶液を、 -78°C に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (10.47 mL, 26.18 mmol, 1.0 当量、ヘキサン中 2.5 M) をアルゴン雰囲気下で滴加した。その後、反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌し、続けて、2 - クロロ - 5 - ブロモピリジン (5.0 g、26.178 mmol, 1.0 当量) の乾燥 THF (50 mL) 中溶液を添加し、同じ温度で 1 時間攪拌した。次に、ヨウ素 (6.64 g, 26.178 mmol, 1.0 当量) の THF (50 mL) 中溶液を -78°C で滴加した。添加の完了後、反応混合物を室温に 4 時間にわたり温めた。反応の進行を TLC によりモニターした。反応混合物をチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチし、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物をエタノール (20 mL) から再結晶化し、標記化合物 (5 g、60.3%) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 317.86$.

【0352】

ステップ 2: 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン

10

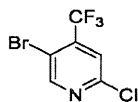
20

30

40

50

【化 2 2 4】



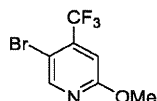
5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン (20 . 0 g、63 . 09 mmol、1 . 0 当量) の DMF (200 mL) 中攪拌溶液に、メチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセテート (16 . 15 mL、126 . 18 mmol、2 . 0 当量) および CuI (24 . 02 g、126 . 18 mmol、2 . 0 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加え、反応混合物を 100 に 6 時間加熱した。TLC 分析により、非極性スポットが示された。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、濾別して、n - ペンタン (1 L) および冷水 (3 L) で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下、30 で濃縮した。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 5 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、標記化合物 (9 . 0 g、55 . 2 %) を液体化合物として得た。TLC : 石油エーテル中 5 % EtOAc ; R_f : 0 . 7

10

【 0 3 5 3】

ステップ 3 : 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン

【化 2 2 5】



20

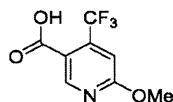
5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (24 . 0 g、93 . 02 mmol、1 . 0 当量) のメタノール (200 mL) 溶液に、30 % NaOMe (33 . 08 mL、186 . 04 mmol、2 . 0 当量) を加えた。その後、反応混合物を 70 で 6 時間加熱した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下、30 で濃縮した。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 5 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (15 g、63 . 47 %) を灰色がかった白色固体として得た。TLC : 石油エーテル中 5 % EtOAc ; R_f : 0 . 8 .

30

【 0 3 5 4】

ステップ 4 : 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸

【化 2 2 6】



40

n - ブチルマグネシウムクロリド (THF 中 20 % ; 27 . 8 mL、27 . 79 mmol、1 . 2 当量) を、アルゴン雰囲気下で、n - ブチリチウムの溶液 (ヘキサン中 2 . 5 M ; 23 . 16 mL、92 . 64 mmol、4 当量) に加えた。10 分後、反応混合物を乾燥 THF (80 mL) で希釈し、- 78 に冷却した。5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (6 g、23 . 16 mmol、1 . 0 当量) の乾燥 THF (30 mL) 中溶液を、- 78 で蒸気反応混合物に加え、同一温度で 1 時間攪拌した。その後、粉碎ドライアイスに - 78 で加えた。添加後、反応混合物を室温で 16 時間保持した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、2 N の HCl 水溶液 (20 mL) で酸性化後、得られた小田を濾別し、n - ペンタンで洗浄して、6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (3 . 5 g、

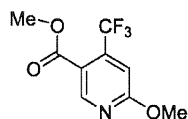
50

67.3%)を灰色がかった白色固体化合物として得た。LCMS: $[M+H]^+$ 221.99、 $M+H$.

【0355】

ステップ5: メチル 6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチネート

【化227】

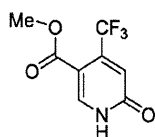


6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(22g、99.5mmol、1.0当量)のアセトン(160mL)中撹拌溶液に、 K_2CO_3 (20.5g、149.25mmol、1.5当量)を加え、続けて、硫酸ジメチル(16.3g、129.4mmol、1.3当量)を0で滴加し、反応混合物を室温で2時間にわたり保持した。TLC分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製残留物を得て、これをEtOAc(500mL)に再溶解し、水およびブラインで洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の0~2%EtOAcを用いて、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ)により精製し、メチル 6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチネート(19g、81.5%)を白色固体として得た。 $[M+H]^+$: 236.37.

【0356】

ステップ6: メチル 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

【化228】

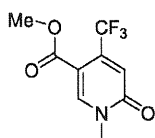


メチル 6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチネート(3g、12.76mmol、1.0当量)のACN(30mL)中撹拌溶液に、TMS-Cl(4.54g、38.28mmol、3.0当量)およびNaI(5.7g、38.28mmol、3.0当量)を、アルゴン雰囲気下、室温に加えた。その後、反応混合物を3時間加熱還流した。TLC分析により、極性スポットの形成が示された。次に、反応混合物を水(500mL)で希釈し、EtOAc(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の0~5%EtOAcを用いて、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ)により精製し、メチル 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート(1.2g、42.8%)を白色固体として得た。LCMS: $[M+H]^+ = 221.96$.

【0357】

ステップ7: メチル 1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

【化229】



メチル 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-

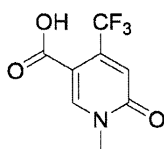
カルボキシレート (13.0 g、58.82 mmol、1.0 当量) の DMF (130 mL) 中撹拌溶液に、ヨウ化メチル (4.3 mL、70.58 mmol、1.2 当量) および炭酸セシウム (28.6 g、88.2 mmol、1.5 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。その後、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を冷水 (1 L) で希釈し、EtOAc (3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 30 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、メチル 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (10 g、72.4 % 収率) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS: 99.26 %, [M + H]⁺ = 235.98.

10

【0358】

ステップ 8: 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

【化 230】



20

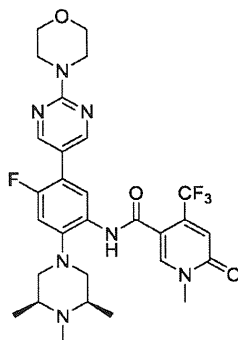
メチル 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (9.0 g、38.29 mmol、1.0 当量) の THF : MeOH : H₂O (220 mL、3 : 1 : 2) 中撹拌溶液に、LiOH · H₂O (4.7 g、114.8 mmol、3.0 当量) を室温で加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。この粗製化合物を 2 N HCl (20 mL) で酸性化した後、得られた沈殿物を濾別し、ジエチルで洗浄して、1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (6.0 g、71.42 %) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: [M + H]⁺ = 221.95.

【0359】

30

ステップ 9: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 231】



40

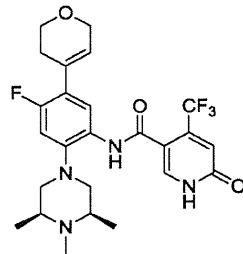
5 mL のマイクロ波バイアル中で、1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (59.6 mg、0.270 mmol) のピリジン、無水 (327 μL、4.04 mmol) 中懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (59.4 μL、0.411 mmol) を、窒素雰囲気中、室温でゆっくりと加

50

えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。懸濁液が褐色に変わった。これに、4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(27 mg、0.067 mmol)を加え、反応物を70℃で16時間加熱した。完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物を酢酸エチル(3 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(3 mL)との間で分配した。懸濁液を10分間撹拌した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%、89% CH₂Cl₂、10% MeOH、1% NH₄Ac / CH₂Cl₂)で精製して、目的の化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, MeOD) 8.55(d, J = 1.1 Hz, 2H), 8.24(s, 1H), 7.90(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08(d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 3.85-3.82(m, 4H), 3.78-3.75(m, 4H), 3.64(s, 3H), 3.04(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.60(t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.50(dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.15(d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS[M+1]⁺ = 604.24.

【0360】

実施例94: N-[5-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フルオロ-2-((3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化232】



N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50 mg、0.083 mmol)および3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸、ピナコールエステル(24.28 mg、0.116 mmol)を用いて、実施例39に類似の手順に続けて、中間体の脱保護後、16 mg(最終ステップで63%)の標記化合物をベージュ色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) 7.94(s, 1H), 7.78(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96(d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.94-6.89(m, 1H), 6.08(br. s., 1H), 4.39-4.20(m, 2H), 3.99-3.82(m, 2H), 3.03(d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.65-2.47(m, 6H), 2.39(s, 3H), 1.17(d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺ = 509.7.

【0361】

実施例95: N-[4-フルオロ-2-((3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

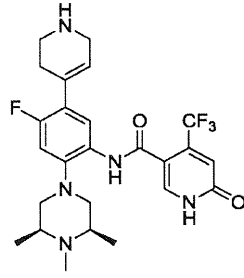
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

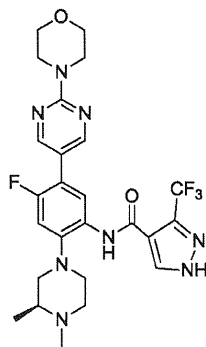
生成物は、実施例 39 と類似の方法を用いて、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) と、tert - ブチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (35.7 mg、0.116 mmol) との間の反応から得られる中間体の TFA 脱保護後に得られた。脱保護後、最終ステップで 94 % の収率で標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.06 (s , 1 H) , 7.82 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 12.5 Hz , 1 H) , 6.80 (s , 1 H) , 6.05 (br . s . , 1 H) , 3.66 (d , J = 2.7 Hz , 2 H) , 3.24 (t , J = 5.8 Hz , 2 H) , 3.02 (d , J = 11.1 Hz , 2 H) , 2.65 - 2.47 (m , 6 H) , 2.36 (s , 3 H) , 1.16 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 508.6 .

20

【 0 3 6 2】

実施例 96 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 3 4】



30

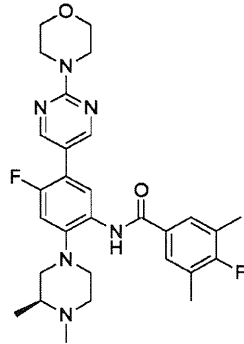
3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 (27 mg、0.15 mmol) および (S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) アニリン (20 mg、0.05 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順に従って、標記化合物 (白色固体、18.1 mg、62 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.58 (s , 2 H) , 8.39 (br . s . , 1 H) , 7.98 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.11 (d , J = 12.0 Hz , 1 H) , 3.89 - 3.83 (m , 4 H) , 3.80 - 3.75 (m , 4 H) , 3.04 (d , J = 11.4 Hz , 2 H) , 2.63 (t , J = 11.2 Hz , 2 H) , 2.55 - 2.46 (m , 2 H) , 2.37 (s , 3 H) , 1.15 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 563.4 .

40

【 0 3 6 3】

50

実施例 97 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピ
リミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェ
ニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミド
【化 2 3 5】



10

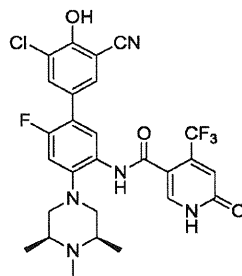
4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 (50 mg、0.3 mmol) および (S)
- 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリ
ノピリミジン - 5 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 78
に類似の手順に従って、標記化合物 (ペールベージュ色固体、26.1 mg、47%) を
調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 9.19 (s、1H)
, 8.65 (d、J = 8.3 Hz、1H)、8.60 (s、2H)、7.62 (d、J =
6.7 Hz、2H)、7.02 (d、J = 11.2 Hz、1H)、3.93 - 3.86 (m、4H)、3.85 - 3.79 (m、4H)、2.94 (d、J = 11.0 Hz、2H)、2.71 (t、J = 10.9 Hz、2H)、2.51 - 2.41 (m、2H)、2.41 - 2.35 (m、9H)、1.19 (d、J = 6.2 Hz、6H) ; LCMS [M +
H] + = 551.3.

20

【0364】

実施例 98 : N - [5 - (3 - クロロ - 5 - シアノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 -
フルオロ - 2 - [(3 R、5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェ
ニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 3 6】

30



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S、5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチ
ルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) および 3 - 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)
- 2 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ベンゾニトリル (43.9 mg、0.11
6 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順に続けて、TFAを使って得られた中間
体の脱保護を行い、標記化合物を黄褐色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、
DMSO - d₆) = 12.55 (br. s.、1H)、9.45 (s、1H)、8.1
6 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.67 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.
39 (br. s.、1H)、7.22 (br. s.、1H)、6.95 (d、J = 12.

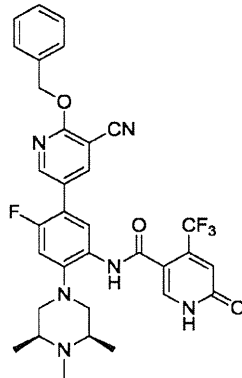
50

8 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 3 . 0 2 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 2 7 (b r . s . , 3 H) , 1 . 0 4 (d , J = 5 . 0 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 8 . 6

【 0 3 6 5 】

実施例 99 : N - [5 - (5 - シアノ - 6 - フェニルメトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 2 3 7 】

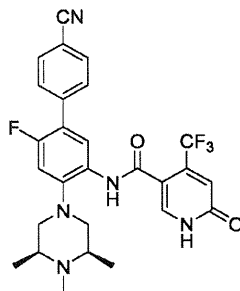


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (3 0 0 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) および 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (トリメチルスタンニル) ニコチノニトリル (2 2 2 m g , 0 . 5 9 5 m m o l) を用いて、実施例 31 に類似の手順を使用して、T F A を用いて脱保護後、6 6 m g (2 0 % 収率) の標記化合物を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (b r . s . , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 7 . 4 1 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (s , 1 H) , 5 . 6 9 - 5 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 6 9 - 3 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 2 . 9 2 (m , 5 H) , 1 . 4 6 (b r . s . , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 3 5 . 7 .

【 0 3 6 6 】

実施例 100 : N - [5 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 2 3 8 】



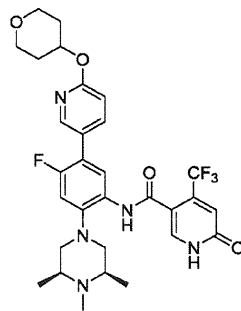
5 m L のマイクロ波バイアル中で、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオ

ロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (52.13 mg、0.086 mmol)、4 - シアノフェニルボロン酸 (18.97 mg、0.129 mmol)、ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6.10 mg、8.61 μ mol) および三塩基性リン酸カリウム試薬グレード (36.5 mg、0.172 mmol) を水 (172 μ l) / 1, 4 - ジオキサン (1550 μ l) (9 : 1 混合物) に溶解し、白色懸濁液を得た。懸濁液を5分間攪拌し、脱気して、N₂でパージし、120 °Cで60分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 ml のCH₂Cl₂を加えた。懸濁液を超音波処理し、水 (15 mL) から抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 %、89 % CH₂Cl₂、10 % MeOH、1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製して、保護された中間体を得た。生成物を2 ml のDCMに溶解し、トリフルオロ酢酸 (132 μ l、1.722 mmol) を加えた。紫色の溶液を1時間攪拌し、溶媒を留去した。カチオン交換カラムを用いて、残留物をMeOH : NH₄OHで溶出して、精製した。残留物を2日間凍結乾燥して、標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.10 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.55 (dt, J = 6.0, 5.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) -63.78 (s), -120.23 (s); LCMS [M + 1]⁺ = 528.17.

【0367】

実施例101: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (オキサン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化239】

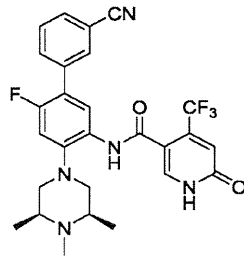


標記化合物を、2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジンを経由して、実施例100の調製で上記したものに類似の手順で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.25 (tt, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.63 (ddd, J = 11.8, 9.1, 2.9 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 604.39.

【0368】

実施例102: N - [5 - (3 - シアノフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (

トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化240】



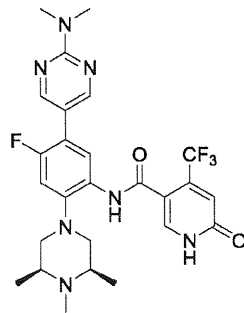
10

標記化合物を、3 - シアノフェニルボロン酸を用いて、実施例100の調製で上記したもの類似の手順で調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 528.32.

【0369】

20

実施例103: N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化241】



30

標記化合物を、N, N - ジメチル - 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)ピリミジン - 2 - アミンを用いて、実施例100の調製に類似の方法に従って調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.22 (s, 6H), 3.05 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 548.34.

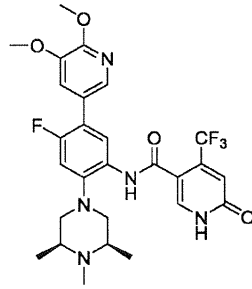
40

【0370】

実施例104: N - [5 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 2 4 2】



10

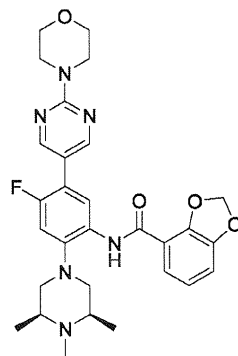
標記化合物を、4 - シアノフェニルボロン酸の代わりに、(5、6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸を用いて、実施例 100 の調製に類似の方法に従って調製した。
 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) -63.76 (s), -120.32 (s); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 564.29.

20

【0371】

実施例 105: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボキサミド

【化 2 4 3】



30

1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - カルボン酸 (33 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の方法に従って、標記化合物 (ライトベージュ色固体、39.9 mg、71%) を調製した。
 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 9.86 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 2.4, 7.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 6.22 (s, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.66 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 549.2.

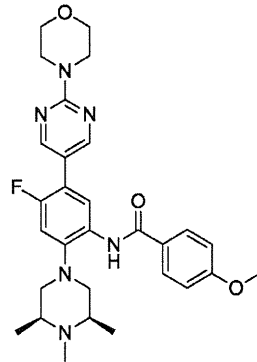
40

【0372】

実施例 106: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェ

50

ニル] - 4 - メトキシベンズアミド
【化 2 4 4】



10

4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g , 0 . 1 m m o l
) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (2 0 μ L , 0 . 1 5 m m o l) を用いて、実
施例 3 4 と類似の手順により標記化合物 (ベージュ色の固体、5 2 . 4 m g , 9 6 %) を
調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 1 5 (s , 1 H)
 , 8 . 6 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 6 0 (d , J = 1 . 2 H z , 2 H) , 7
 . 9 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 8 .
 8 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3
 . 9 1 - 3 . 8 7 (m , 4 H) , 3 . 8 4 - 3 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 9 3 (d , J =
 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 9 (t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 4 6 (d t , J
 = 3 . 1 , 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z
 , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 3 5 . 3 .

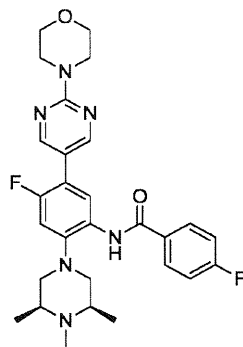
20

【 0 3 7 3 】

実施例 1 0 7 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル
ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 2 4 5】

30



40

4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g , 0 . 1 m m o l
) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (1 8 μ L , 0 . 1 5 m m o l) を用いて、実
施例 3 4 と類似の手順により標記化合物 (ライトベージュ色の固体、4 9 . 0 m g , 9 3
 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 1 9 (s ,
 1 H) , 8 . 6 5 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 9 (s , 2 H) , 7 . 9 5 (t
 , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 1
 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 3 - 3 . 8 5 (m , 4 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 8 (m , 4 H)
 , 2 . 9 2 (d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 0 (t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H)

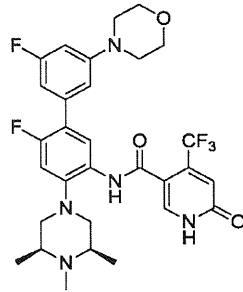
50

, 2.49 - 2.37 (m, 5H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 523.4.

【0374】

実施例108: N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化246】



10

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3-フルオロ-5-モルホリノフェニルボロン酸 (45 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例100に類似の手順により、標記化合物 (褐色固体、28.3 mg, 45%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 607.3.

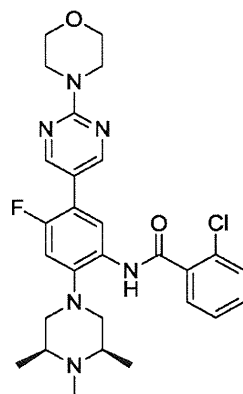
20

30

【0375】

実施例109: 2-クロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化247】



40

4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン (40 mg, 0.1 mmol)

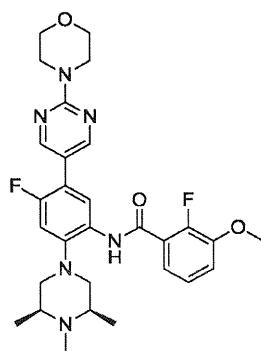
50

）および 2 - クロロベンゾイルクロリド (19 μ L、0.15 mmol) を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物 (ページュ色の固体、38.2 mg、70%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム) = 9.15 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.81 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 4H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.66 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [$M + H$]⁺ = 539.4.

【 0376 】

実施例 110 : 2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - メトキシベンズアミド

【 化 248 】



4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾイルクロリド (28 mg、0.15 mmol) を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物 (ライトページュ色の固体、46.7 mg、84%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 2.92 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.54 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [$M + H$]⁺ = 553.5.

【 0377 】

実施例 111 : 3, 4 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

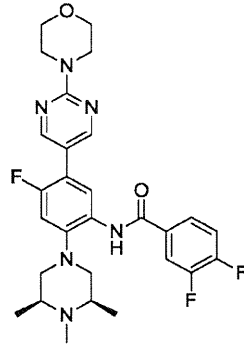
10

20

30

40

【化 2 4 9】



10

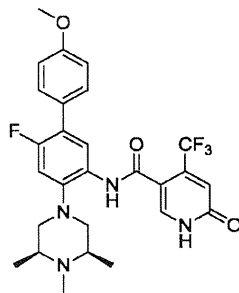
4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 3 , 4 - ジフルオロベンゾイルクロリド (19 μ L、0.15 mmol) を用いて、実施例 3 4 と類似の手順により標記化合物 (ベージュ色の固体、37.5 mg、67 %) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 9.73 (d , J = 12.7 Hz , 1 H) , 8.74 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 8.60 (s , 2 H) , 7.73 (t , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.26 (t , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.18 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.04 (d , J = 11.4 Hz , 1 H) , 3.98 (s , 3 H) , 3.92 - 3.86 (m , 4 H) , 3.85 - 3.78 (m , 4 H) , 2.92 (d , J = 10.9 Hz , 2 H) , 2.67 (t , J = 10.8 Hz , 2 H) , 2.54 (br. s. , 2 H) , 2.40 (s , 3 H) , 1.17 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 541.3 .

20

【 0 3 7 8】

実施例 1 1 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 5 0】



30

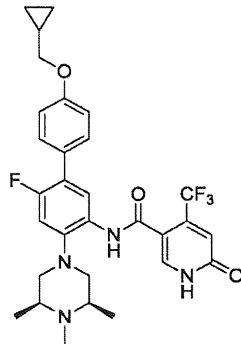
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) および 4 - メトキシフェニルボロン酸 (30 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (灰色固体、42.7 mg、79 %) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.96 (s , 1 H) , 7.91 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 7.49 (d , J = 7.5 Hz , 2 H) , 7.04 (d , J = 12.2 Hz , 1 H) , 7.01 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 6.93 (s , 1 H) , 3.85 (s , 3 H) , 3.07 (d , J = 11.0 Hz , 2 H) , 2.68 - 2.54 (m , 4 H) , 2.40 (s , 3 H) , 1.19 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ 533.4 .

40

【 0 3 7 9】

50

実施例 113 : N - [5 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオ
ロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
- 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 5 1】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 -
ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) および 4 - (シ
クロプロピルメトキシ) フェニル硼酸 (38 m g , 0 . 2 m m o l) を用いて、実
施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (灰色固体、47 . 5 m g , 81 %) を調製し
た。¹H NMR (500 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 9
1 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 47 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 04 (d , J = 12 . 1 H z , 1 H) , 7 . 00 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 93 (s , 1 H) , 3 . 88 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 3 . 07 (d , J = 10 . 6 H z , 2 H) , 2 . 68 - 2 . 55 (m , 4 H) , 2 . 40 (s , 3 H) , 1 . 33 - 1 . 25 (m , 1 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) , 0 . 68 - 0 . 61 (m , 2 H) , 0 . 42 - 0 . 35 (m , 2 H) ; L C M S [M + H] ⁺ 573 . 3 .

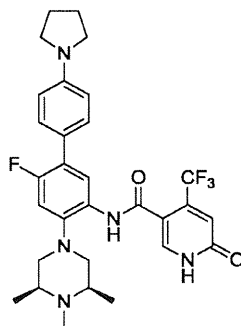
20

【0380】

実施例 114 : N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 2
- [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 -
オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 2 5 2】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 -
ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) および 1 - [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] ピロリジン (55 m g , 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 100 に類似の手順に
より、標記化合物 (褐色固体、43 . 2 m g , 74 %) を調製した。¹H NMR (50
0 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 8 . 3 H
z , 1 H) , 7 . 41 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 00 (d , J = 12 . 2 H z

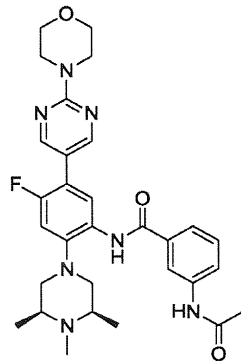
50

, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.04 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.66 - 2.52 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.09 - 2.01 (m, 4 H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 572.4.

【0381】

実施例 115: 3 - アセトアミド - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化253】

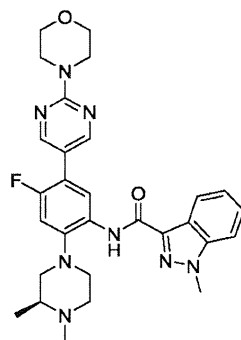


3 - アセチルアミノ安息香酸 (36 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (灰色がかった白色の固体、41.9 mg、70%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.20 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 8.05 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.23 (br. s., 1 H), 6.94 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.83 - 3.77 (m, 4 H), 3.75 - 3.69 (m, 4 H), 2.83 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.46 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 562.4.

【0382】

実施例 116: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチルインダゾール - 3 - カルボキサミド

【化254】



ステップ 4 で、ベンゾイルクロリドの代わりに、1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニルクロリドを用いて、実施例 78 の調製で上記したものと類似の手順で標記化

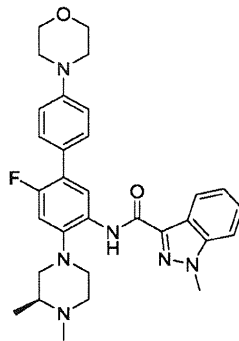
化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.94 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 3.02 - 2.89 (m, 4H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [$M+H$] $^+$: 545.3.

【0383】

実施例 117: N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチルインダゾール-3-カルボキサミド

10

【化255】



20

ステップ2で、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、4-(モルホリノ)フェニルボロン酸を用いて、実施例 116 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.94 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.21 - 3.17 (m, 4H), 3.00 - 2.89 (m, 5H), 2.67 - 2.58 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [$M+H$] $^+$: 543.4.

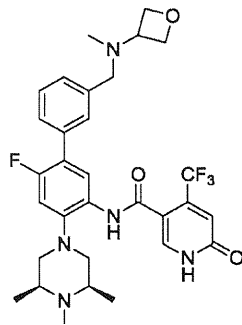
30

【0384】

実施例 118: N-[4-フルオロ-5-[3-[[メチル(オキセタン-3-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

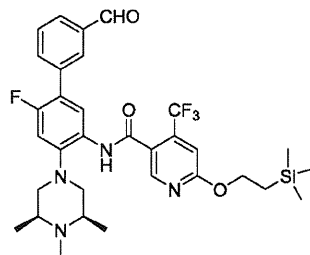
40

【化 2 5 6】



10

ステップ 1 : N - (6 - フルオロ - 3 ' - ホルミル - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
【化 2 5 7】



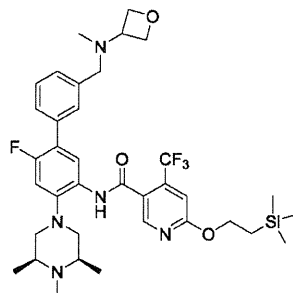
20

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (130 mg、0.215 mmol) および 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (45.1 mg、0.301 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (84 mg、62% 収率) を得た。LCMS [M + H]⁺ : 631.8.

【 0 3 8 5】

30

ステップ 2 : N - (6 - フルオロ - 3 ' - ((メチル (オキセタン - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
【化 2 5 8】



40

N - (6 - フルオロ - 3 ' - ホルミル - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (40 mg、0.063 mmol)、N - メチル - 3 - オキセタンアミン (11.05 mg、0.127 mmol) および氷酢酸、99.8% (15.23 mg、0.254 mmol) を無水 DCE

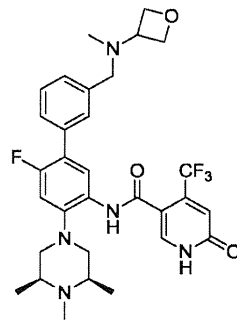
50

中で混合した。濁った溶液が得られた。5 ~ 10 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (40.3 mg, 0.190 mmol) を加え、反応混合物を室温で撹拌した。室温で、7.5 時間と一晩との間で、差異はなかった。目的の生成物と共に、少量 (約 5 %) の出発材料が観察された。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (塩基性) でクエンチした。有機相を分離させ、水相を DCM (x2) で抽出した後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮して粗生成物を得た。これを逆相 isco カラム (5.5 G) を使い、0 ~ 60 % のアセトニトリルを含む水で溶出して精製した。該当画分を合わせ、濃縮して、目的の生成物を白色発泡体 (31 mg, 70 %) として得た。LCMS [M + H]⁺ = 700.6.

【0386】

ステップ 3: N - (6 - フルオロ - 3' - ((メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ)メチル) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩

【化259】



前述の手順の生成物を DCM (2 mL) 中に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で撹拌した。8 分後、LCMS により反応の完了が示された。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をエーテルでトリチュレートし、標記化合物を白色粉末として収集した。(32 mg, 82 % 収率)。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.94 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.83 - 2.83 (m, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 602.

【0387】

実施例 119: N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - [(4 - フルオロピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

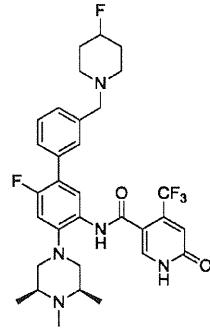
20

30

40

50

【化 2 6 0】



10

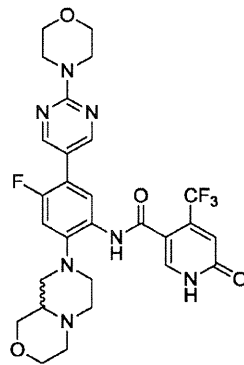
還元的アミノ化ステップにおけるアミンとして、4-フルオロピペリジンを使用して、実施例 118 に類似の手順で、26 mg (70% 収率) の標記化合物を TFA 塩として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.58 - 3.26 (m, 9H), 3.00 - 2.81 (m, 5H), 2.38 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$: 618.7.

【0388】

20

実施例 120: N-[2-(3,4,6,7,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 2 6 1】

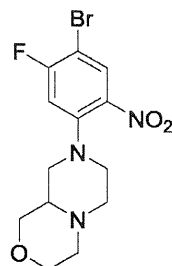


30

ステップ 1: 8-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

【化 2 6 2】

40



オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン (612 mg、4.30 mmol) および炭酸カリウム (ACS) (297 mg、2.152 mmol) のトルエン

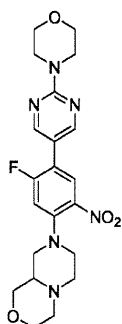
50

(10 mL) 中懸濁液を、5 分間室温で攪拌した。次に、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (1024 mg、4.30 mmol) のトルエン (1 mL) 中溶液をピペットから滴加し (バイアルの濯ぎに 2 mL のトルエンを使用した)、反応物を 50 で 3 時間 30 分攪拌した。反応混合物を、水と DCM との間で分配し、生成物を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製し、目的の 8 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (1.3361 g、3.67 mmol、85 % 収率) をオレンジ色粉末として得た。LCMS [M + H]⁺: 360.2.

【0389】

ステップ 2: 8 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン

【化 263】

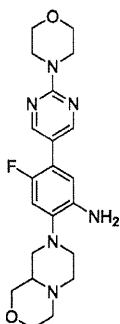


30 mL のバイアルに、8 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (112 mg、0.311 mmol)、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (127 mg、0.435 mmol)、XPhos Pd G2 (4.89 mg、6.22 μmol) および XPhos (2.96 mg、6.22 μmol) の混合物を充填した。その後、炭酸ナトリウム溶液 (2 モル) (0.777 mL、1.555 mmol) をシリンジ経由で加え、アルゴンでフラッシングした。反応物を 90 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水と DCM との間で分配し、生成物を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製し、目的の 8 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (143.6 mg、0.291 mmol、94 % 収率) を褐色油として得た。LCMS [M + H]⁺: 444.9.

【0390】

ステップ 3: 4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン

【化 264】



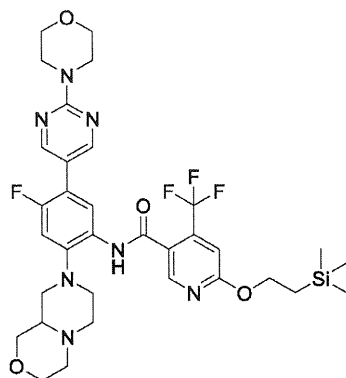
8 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) オクタヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン (143 . 6 mg , 0 . 323 mmol) の MeOH (5 ml) と水 (1 ml) の混合物中溶液に、亜鉛末 (106 mg , 1 . 615 mmol) 、続けて、4 滴の塩酸 (ACS) (11 . 78 mg , 0 . 323 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 40 分間攪拌した後、粗製混合物をセライトパッドを通して濾過し、メタノールを用いて生成物を溶出した。その後、濾液を減圧下で濃縮し、粗製混合物を乾式充填して、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製して、目的の 4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (53 . 2 mg , 0 . 128 mmol , 39 . 7 % 収率) を黄色油として得た。LCMS [M + H] ⁺ : 415 . 1 .

10

【 0391 】

ステップ 4 : N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

【 化 265 】



20

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (51 . 3 mg , 0 . 167 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、HATU (98 mg , 0 . 257 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 133 mL , 0 . 770 mmol) を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌後、4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (53 . 2 mg , 0 . 128 mmol) の 1 mL の DMF 中溶液 (濯ぎに 2 x 1 mL の DMF を使用) を加えた。次に、反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗製材料を乾式充填して、フラッシュクロマトグラフィー [4 ~ 100 % 水 / ACN] で精製して、目的の N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (12 . 7 mg , 0 . 018 mmol , 13 . 92 % 収率) を黄褐色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ : 704 . 3 .

30

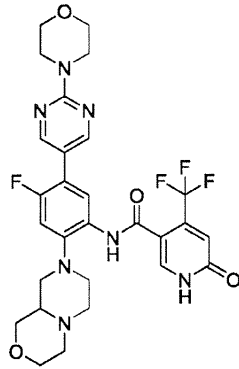
40

【 0392 】

ステップ 5 : N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (TFA 塩)

50

【化 2 6 6】



10

N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジ
ン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4
- (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
(12 . 7 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) の D C M (3 m l) 中溶液に、トリフルオロ酢酸
(2 m l , 2 6 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 0 ° で 3 時間攪拌後、減圧下で
T F A および溶媒を除去し、目的の N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジ
ン - 8 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒ
ドロピリジン - 3 - カルボキサミド T F A 塩 (1 5 . 3 m g , 0 . 0 1 4 m m o l , 7 6
% 収率) を淡褐色粉末として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9
. 6 2 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (s , 2 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J
= 8 . 3 1 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 1 1 . 7 4 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (s ,
1 H) , 4 . 0 5 (b r d , J = 1 0 . 8 8 H z , 1 H) , 3 . 9 6 (b r d , J = 1
1 . 1 3 H z , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 4 (m , 6 H) , 3 . 7 1 - 3 . 6 5 (m , 6
H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 4 (m , 3 H) , 3 . 3 6 (b r d , J = 1 1 . 4 9 H z , 1
H) , 3 . 2 9 (b r d , J = 1 1 . 9 8 H z , 2 H) , 3 . 2 3 - 3 . 0 6 (m , 2
H) , 2 . 8 5 (b r t , J = 1 1 . 6 8 H z , 1 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 0
4 . 3 1 .

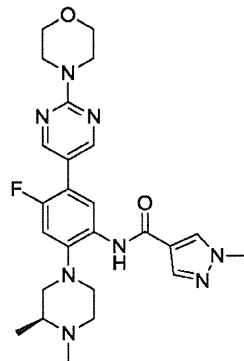
20

30

【 0 3 9 3】

実施例 121 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5
- イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 -
メチルピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 6 7】



40

ステップ 4 に対し、3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボン酸の代わり
に、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を用いて、実施例 78 の調製で上記
したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O
- d ₆) = 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (d , J = 1 . 0 H z , 2 H) , 8 . 3 0

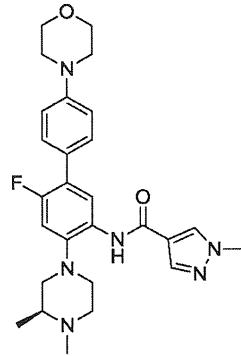
50

(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.75 (m, 4H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 2.3, 10.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 495.3.

【0394】

実施例 122: N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチルピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化268】

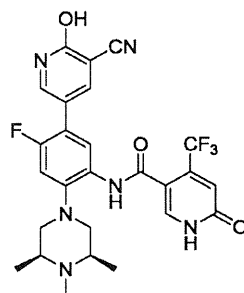


ステップ2で、2 - (4 - モルホリノ)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル
の代わりに、4 - (モルホリノ)フェニルボロン酸を用いて、実施例78の調製で上記し
たものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d
6) = 9.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.19 - 3.15 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 493.4.

【0395】

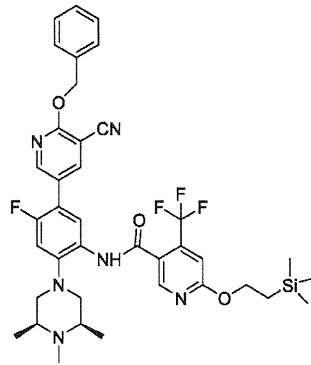
実施例 123: N - [5 - (5 - シアノ - 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化269】



ステップ1: N - (5 - (6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化 2 7 0】



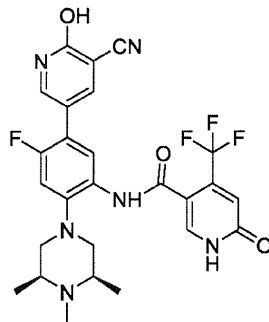
10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (3 0 0 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) および 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (トリメチルスタンニル) ニコチノニトリル (2 2 2 m g , 0 . 5 9 5 m m o l) の乾燥 D M F (2 m l) 中溶液に、N₂下、室温で C s F (1 5 1 m g , 0 . 9 9 1 m m o l)、ヨウ化銅 (I) (9 . 4 4 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) ポリマー結合 (5 7 3 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 0 ℃で一晩攪拌した。主生成物は、脱保護された生成物であった。混合物を濃縮乾固し、E t O A c と飽和クエン酸水溶液との間で分配した。有機層を分離し、水相を E t O A c (3 X) で抽出した。合わせた有機相を重炭酸ナトリウム溶液 (8 m l) で洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥させて、濃縮して粗生成物を得て、これを、セライト上に吸着させ、i s c o (1 2 g) を用い、0 ~ 1 0 % の M e O H を含む D C M で溶出して精製した。脱保護した生成物をベージュ色の固体として単離した (6 6 m g , 2 0 %)。L C M S [M + H]⁺: 6 3 5 . 7 .

20

【 0 3 9 6】

【化 2 7 1】



30

N - (5 - (6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 0 m g) を M e O H に溶解し、H - C u b e 中で 4 5 ℃で水素化分解に供した。反応は 1 時間で完結した。溶液を濃縮し、分取カラムを用い、水 / アセトニトリル勾配液で溶出して精製した。目的の生成物を白色固体として単離した。 (5 m g , 2 6 %)。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄)) p p m 1 . 2 4 - 1 . 3 0 (m , 6 H) 2 . 6 8 - 2 . 8 7 (m , 5 H) 3 . 1 3 - 3 . 1 9 (m , 2 H) 3 . 2 2 - 3 . 3 2 (m , 2 H) 6 . 8 3 (b r s , 1 H) 7 . 0 7 (b r d , J = 1 1 . 8 6 H z , 1 H) 7 . 7 9 (d , J = 8 . 3 1 H z , 1 H) 7 . 8 7 (b r s , 1 H) 7 . 9 1 (s , 1 H) 8 . 2 4 (b r s , 1 H) . L C M S [M + H]⁺: 5 4 5 . 7 .

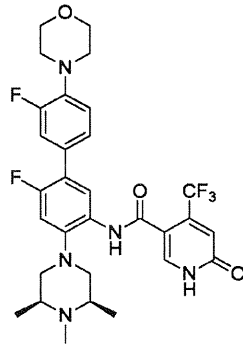
40

【 0 3 9 7】

実施例 1 2 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル

50

フェニル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化272】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルボロン酸 (45 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (褐色固体、37.4 mg, 61%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 606.3.

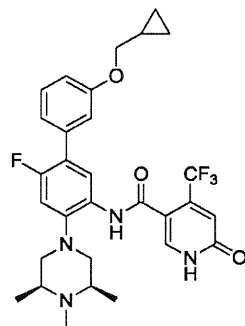
20

【0398】

実施例 125: N - [5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ)フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化273】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3 - (シクロプロピルメトキシ)フェニルボロン酸 (38 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (淡褐色固体、47.3 mg, 82%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 606.3.

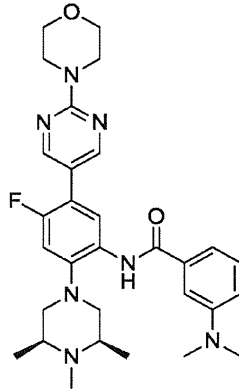
50

0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.08 (br d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.68 - 2.54 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 1.33 - 1.24 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 0.67 - 0.61 (m, 2 H), 0.42 - 0.35 (m, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 573.4.

【0399】

実施例 126: 3 - (ジメチルアミノ) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 274】

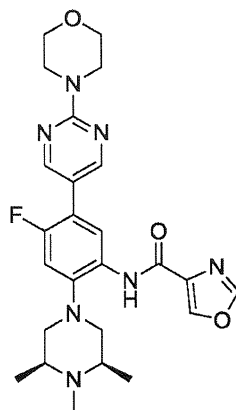


3 - (ジメチルアミノ) 安息香酸 (33 mg, 0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (薄紅色の固体、30.8 mg, 55%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2 H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 3.88 - 3.83 (m, 4 H), 3.80 - 3.76 (m, 4 H), 3.05 (s, 7 H), 2.64 (t, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.56 - 2.48 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 548.3.

【0400】

実施例 127: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 275】



10

20

30

40

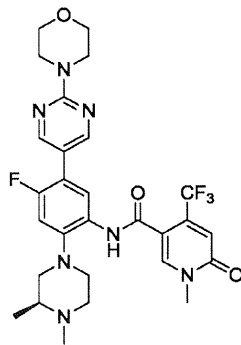
50

オキサゾール - 4 - カルボン酸 (23 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ライトベージュ色の固体、30.7 mg、61%) を調製した。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) = 9.78 (s , 1 H) , 8.61 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 8.58 (d , J = 1.2 Hz , 2 H) , 8.35 (s , 1 H) , 7.97 (s , 1 H) , 7.28 (s , 1 H) , 6.98 (d , J = 11.4 Hz , 1 H) , 3.92 - 3.85 (m , 4 H) , 3.84 - 3.79 (m , 4 H) , 2.96 (d , J = 9.7 Hz , 2 H) , 2.72 - 2.58 (m , 4 H) , 2.41 (s , 3 H) , 1.17 (d , J = 5.5 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 496.4 .

10

【 0 4 0 1 】

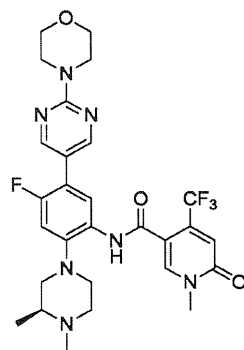
実施例 128 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 2 7 6 】



20

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 2 7 7 】

30



40

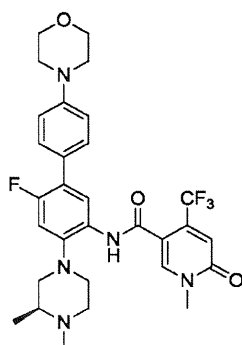
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (実施例 93、ステップ 8 に記載のようにして得た) をアシル化剤として用いて、実施例 78 に類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9.40 (s , 1 H) , 8.45 (s , 2 H) , 8.23 (s , 1 H) , 7.67 (d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 7.02 (d , J = 12.2 Hz , 1 H) , 6.80 (s , 1 H) , 3.71 - 3.66 (m , 4 H) , 3.63 - 3.59 (m , 4 H) , 3.46 (s , 3 H) , 3.01 - 2.91 (m , 2 H) , 2.78 - 2.66 (m , 2 H) , 2.35 - 2.27 (m , 2 H) , 2.20 - 2.09 (m , 4 H) , 0.90 (d , J = 6.2 Hz , 3 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 590.3 .

50

【 0 4 0 2 】

実施例 1 2 9 : N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 -
- [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 -
オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 2 7 8 】



10

実施例 7 8 のステップ 2 で、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコ
ールエステルの代わりに、4 - (モルホリノ) フェニルボロン酸を用いた手順から得られ
た (S) - 4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 ' - モルホ
リノ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 3 - アミンを用いて、実施例 1 2 8 の調製で上記したも
のと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6)

20

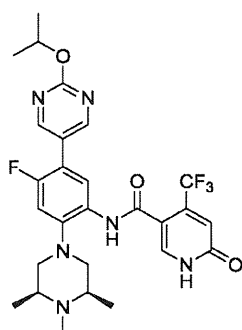
= 9 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 8 Hz , 1
H) , 7 . 3 1 (br s , 1 H) , 7 . 3 0 (br s , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 4 (m , 3 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 7 (m , 4 H) , 3 . 4 5 (s ,
3 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 7 (m , 4 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 7 9
- 2 . 6 6 (m , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 7 (m , 3 H) , 2 . 1 8 - 2 . 1 1 (m ,
4 H) , 0 . 9 1 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 5 8 8 . 4 .

【 0 4 0 3 】

実施例 1 3 0 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - プロパン - 2 - イルオキシピリミジン
- 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]
フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキ
サミド

30

【 化 2 7 9 】



40

4 - シアノフェニルボロン酸の代わりに、(2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - イル)
ボロン酸を用いて、実施例 1 0 0 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物
を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , MeOD) 8 . 7 3 (s , 2 H) , 7 . 9
7 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 2 . 0
Hz , 1 H) , 6 . 9 0 (s , 1 H) , 5 . 3 7 (dt , J = 1 2 . 3 , 6 . 1 Hz , 1
H) , 3 . 0 8 (d , J = 1 1 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 6 2 (t , J = 1 1 . 1 Hz , 2
H) , 2 . 5 4 (d , J = 6 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 4 1 (d ,
J = 6 . 2 Hz , 6 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + 1]

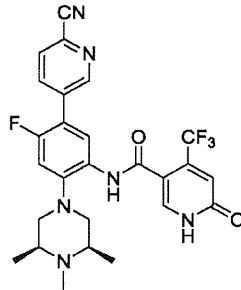
50

$^+ = 563.39.$

【0404】

実施例131: N-[5-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化280】



10

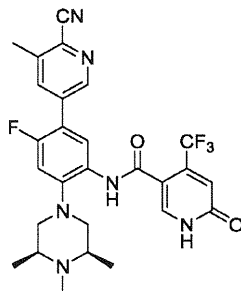
2-シアノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例100の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.91 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 529.38.$

20

【0405】

実施例132: N-[5-(6-シアノ-5-メチルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化281】



30

2-シアノ-3-メチルピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例100の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) -63.75 (s), -119.92 (s); LCMS HSS $[M+1]^+ = 543.30.$

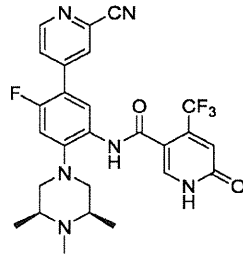
40

【0406】

実施例133: N-[5-(2-シアノピリジン-4-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 2 8 2】



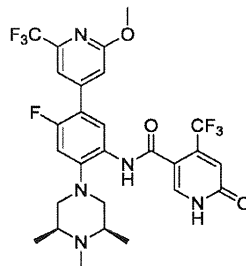
10

4 - シアノフェニルボロン酸の代わりに、2 - シアノピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 100 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 529.38$. 【0407】

実施例 134: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 2 8 3】



30

標記化合物を、2 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - ボロン酸を用いて、実施例 100 の調製で上記したものに類似の手順で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.97 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+1]^+ = 602.06$.

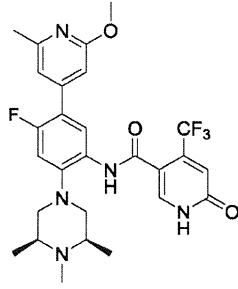
40

【0408】

実施例 135: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 2 8 4】



10

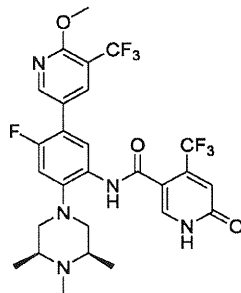
6 - メトキシ - 2 - ピコリン - 4 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 100 の調製で上記したもの類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 7.95 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H); LCMS $[M + 1]^+ = 548.04$.

【0409】

実施例 136: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 2 8 5】



30

2 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 5 - ボロン酸を用いて、実施例 31 の調製で上記したもの類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M + 1]^+ = 602.3$.

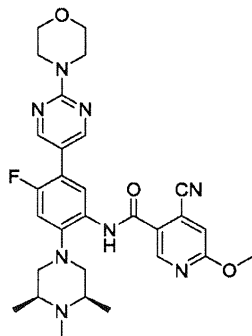
40

【0410】

実施例 137: 4 - シアノ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - メトキシピリジン - 3 - カルボキサミド

50

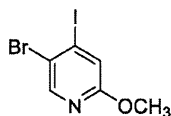
【化 2 8 6】



10

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 4 - ヨード - 2 - メトキシピリジン

【化 2 8 7】



D I P A (1 4 . 8 m L 、 1 1 7 . 6 m m o l 、 1 . 1 当量) の乾燥 T H F (1 5 0 m L) 中溶液を、 - 7 8 に冷却し、 n - B u L i (4 2 m L 、 1 0 6 . 9 5 m m o l 、 1 当量、 2 . 5 M) を滴加した。その後、反応混合物を 3 0 分間攪拌し、乾燥 T H F (1 1 5 m L) 中の、 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (2 0 . 0 g 、 1 0 6 . 9 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を添加した後、反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、 T H F (8 0 m L) 中のヨウ素 (2 7 . 6 g 、 1 0 6 . 9 5 m m o l 、 1 当量) の滴加でクエンチし、反応混合物を 1 6 時間攪拌した。T L C 分析により、非極性スポットが示された。反応をチオ硫酸ナトリウム溶液 (5 0 0 m L) でクエンチし、 E t O A c (1 0 0 0 m L) で抽出し、分離した有機層を合わせて、 N a 2 S O 4 上で乾燥した。減圧下で濃縮して粗製化合物を得て、これを、エタノール (1 2 0 m L) から再結晶化し、 5 - ブロモ - 4 - ヨード - 2 - メトキシピリジン (1 2 g 、 3 5 . 9 %) を灰色がかった白色固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ = 3 1 5 . 8 3 .

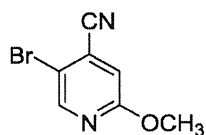
20

30

【 0 4 1 1】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - 2 - メトキシイソニコチノニトリル

【化 2 8 8】



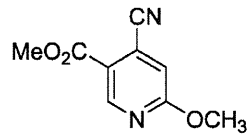
40

5 - ブロモ - 4 - ヨード - 2 - メトキシピリジン (1 0 g 、 3 1 . 8 5 m m o l 、 1 当量) の D M F (1 0 0 m L) 中懸濁液に、 C u C N (5 . 7 g 、 6 3 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。T L C 分析により、極性スポットが示された。反応混合物を水 (2 0 0 m L) で希釈し、濾別して、 E t O A c (5 0 0 m L) および冷水 (3 0 0 l t) で洗浄した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下、 3 0 で濃縮した。これを、石油エーテル中の 5 % E t O A c で溶出するシリカ (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を使ったカラムクロマトグラフィーにより精製し、 5 - ブロモ - 2 - メトキシイソニコチノニトリル (4 g 、 5 9 . 7 % 収率) を固体化合物として得た。G C M S : [M + H] ⁺ : 2 1 3 .

【 0 4 1 2】

50

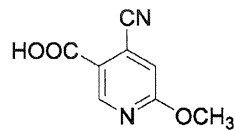
ステップ 3 : メチル 4 - シアノ - 6 - メトキシニコチネート
【化 2 8 9】



5 - ブロモ - 2 - メトキシイソニコチノニトリル (4 g 、 1 8 . 8 6 m m o l 、 1 当量) の M e O H (3 3 m L) 中 攪 拌 溶 液 に 、 T E A (3 3 m L 、 2 2 6 . 3 2 m m o l 、 1 2 当量) お よ び P d ₂ (d p p f) C l ₂ · D C M (1 . 5 g 、 1 . 8 9 m m o l 、 0 . 1 当量) を 室 温 で 加 え 、 反 応 混 合 物 を ア ル ゴ ン で 5 分 間 脱 気 し た 。 そ の 後 、 反 応 混 合 物 を C O ガ ス (2 5 0 p s i) 下 、 シ ー ル ボ ン ベ 中 で 9 0 ° に 1 6 時 間 加 熱 し た 。 T L C 分 析 に よ り 、 極 性 ス ポ ッ ト の 形 成 が 示 さ れ た 。 反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト パ ッ ド を 通 し て 濾 過 し た 後 、 濾 液 を 濃 縮 し 、 粗 製 化 合 物 を 得 た 。 こ の 粗 製 化 合 物 を 、 溶 出 液 と し て 石 油 エ ー テ ル 中 の 2 0 % E t O A c を 用 い て 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ リ カ ゲ ル 、 1 0 0 ~ 2 0 0 0 メ ッ シ ュ) に よ り 精 製 し 、 メ チ ル 4 - シ ア ノ - 6 - メ ト キ シ ニ コ チ ネ ー ト (2 g 、 5 5 . 5 % 収 率) を 固 体 と し て 得 た 。 L C M S : [M + H] ⁺ 1 9 3 . 0

【 0 4 1 3 】

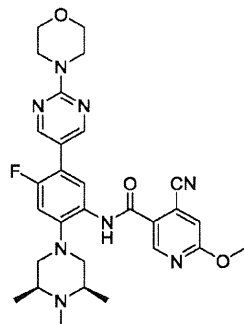
ステップ 4 : 4 - シアノ - 6 - メトキシニコチン酸
【化 2 9 0】



メ チ ル 4 - シ ア ノ - 6 - メ ト キ シ ニ コ チ ネ ー ト (2 g 、 1 0 . 3 6 m m o l 、 1 当量) の T H F : M e O H : H ₂ O (9 m L : 3 m L : 6 m L) (3 3 m L) 中 懸 濁 液 に 、 水 酸 化 リ チ ウ ム - 水 和 物 (2 4 8 m g 、 2 4 9 . 2 m m o l 、 4 . 0 当量) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 T L C 分 析 に よ り 、 極 性 ス ポ ッ ト が 示 さ れ た 。 反 応 物 を 減 圧 下 濃 縮 し て 粗 製 化 合 物 を 得 た 。 こ れ を 2 N H C l (2 0 m L) で 酸 性 化 し 、 沈 殿 物 が 形 成 さ れ 、 こ れ を 濾 別 し て 、 ジ エ チ ル エ ー テ ル (5 0 m L) で 洗 浄 後 、 濾 別 し 、 真 空 下 で 乾 燥 し て 、 4 - シ ア ノ - 6 - メ ト キ シ ニ コ チ ン 酸 (0 . 9 m g 、 4 8 . 6 % 収 率) を 灰 色 が か っ た 白 色 固 体 化 合 物 と し て 得 た 。 L C M S : [M +] H ⁺ 1 7 7 . 1 7 .

【 0 4 1 4 】

ステップ 5 : 4 - シアノ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - メトキシピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 9 1】



10

20

30

40

50

1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、4 - シアノ - 6 - メトキシニコチン酸を用いて、実施例 3 4 の調製と類似の方法で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD)

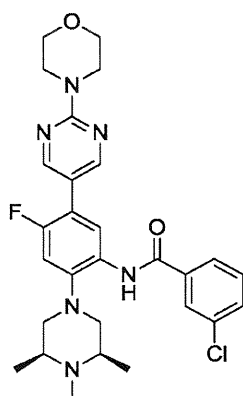
8.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 4H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 2.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 30.5, 11.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.04 (dd, J = 22.7, 6.3 Hz, 6H); 報告された主要回転異性体; LCMS [M + 1]⁺ = 561.43.

10

【0415】

実施例 138: 3 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ベンズアミド

【化292】



20

3, 5 - ジクロロ安息香酸 (38 mg, 0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]アニリン (40 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順に従って、標記化合物 (ベージュ色固体、32.4 mg, 55%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.20 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 573.2.

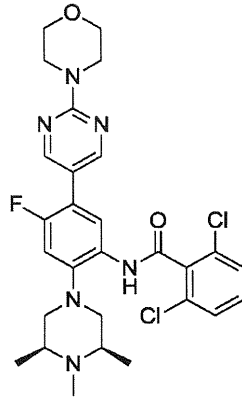
30

【0416】

実施例 139: 2, 6 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ベンズアミド

40

【化 2 9 3】



10

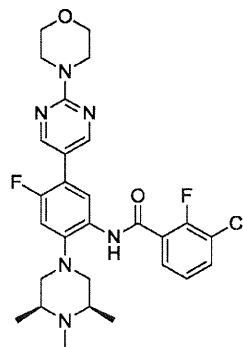
3, 5 - ジクロロ安息香酸 (38 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順に従って、標記化合物 (ベージュ色固体、32.4 mg、55%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.20 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 573.2.

20

【0417】

実施例 140: 3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 2 9 4】



30

3 - クロロ - 2 - フルオロ安息香酸 (35 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (淡黄色固体、46.9 mg、82%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]

40

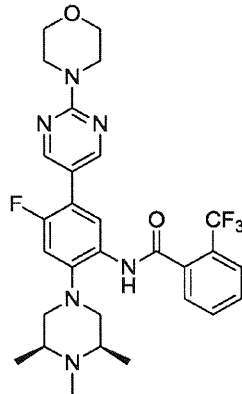
50

] ⁺ = 557.3.

【0418】

実施例141：N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化295】



10

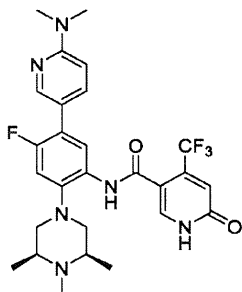
4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(40mg、0.1mmol)および2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(22μL、0.15mmol)を用いて、実施例34と類似の手順により標記化合物(ベージュ色の固体、51.7mg、89%)を調製した。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d)₃ = 8.62-8.53(m,4H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.69(t,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=6.8Hz,2H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),3.92-3.84(m,4H),3.84-3.76(m,4H),2.85(d,J=11.0Hz,2H),2.62(t,J=10.9Hz,2H),2.31-2.17(m,5H),1.11(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]⁺ = 573.4.

20

【0419】

実施例142：N-[5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化296】



40

6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例31の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR(500MHz,MeOD) = 8.25(s,1H),7.95(s,1H),7.89(d,J=8.3Hz,1H),7.74(dd,J=9.0,0.8Hz,1H),7.04(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),6.75(d,J=8.9Hz,1H),3.12(s,6H),3.04(d,J=11.2Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.57-2.50(m,2H),2.37

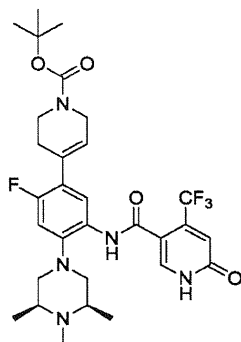
50

(s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 547.28.

【0420】

実施例143: tert-ブチル4-[2-フルオロ-5-[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

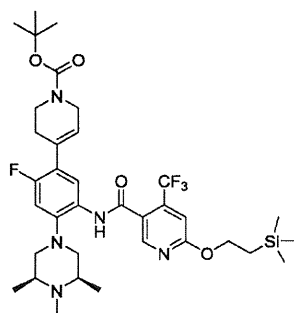
【化297】



10

ステップ1: tert-ブチル4-(2-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド)-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化298】



30

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(250mg, 0.413mmol)および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)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート(191mg, 0.619mmol)を用いて、実施例39に類似の手順により、標記化合物を得た。LCMS [M + H] = 708.7.

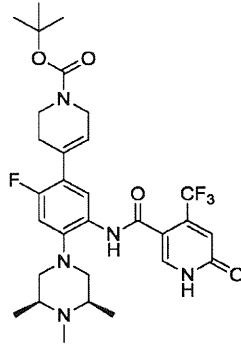
40

【0421】

ステップ2: tert-ブチル4-(2-フルオロ-5-(4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド)-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

50

【化 2 9 9】



10

TFA (0.6 ml) を、tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート の DCM (20 ml) 中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で撹拌した。LCMS により、10 分後に反応の完了が示された。反応混合物を濃縮乾固 (浴温 < 25) し、残留物を MeOH に溶解し、陽イオン交換樹脂カートリッジ (Porapak Rxn CX 60 cc) を通過させて、標記化合物を白色粉末として収集した。(706 mg、91%)。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.10 - 5.93 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 6H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 9H), 1.17 (br d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.6

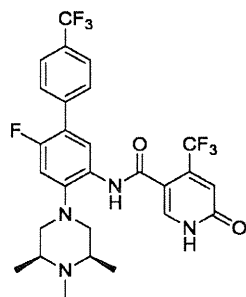
20

【0422】

実施例 144: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 0 0】

30



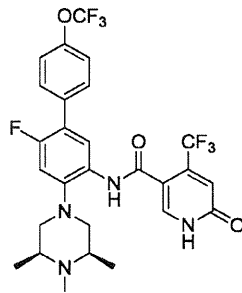
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) フェニル硼酸 (38 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (黄褐色固体、43.8 mg、75%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.85 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.68 (br t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 571.1.

40

50

【 0 4 2 3 】

実施例 1 4 5 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチル
ピペラジン - 1 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル] -
6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 3 0 1 】



10

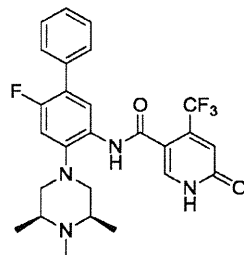
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 -
ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) および 4 - (ト
リフルオロメトキシ) フェニル硼酸 (4 1 m g , 0 . 2 m m o l) を用いて、実施
例 3 1 に類似の手順により、標記化合物 (淡色固体、3 7 . 6 m g , 6 4 %) を調製した。
 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 4
7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 7 . 8 H
z , 2 H) , 7 . 2 9 (b r d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 9 (m ,
2 H) , 2 . 8 4 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (b r t , J = 1 0
. 9 H z , 2 H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 9 (m , 5 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 1 H z ,
6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 8 7 . 2 .

20

【 0 4 2 4 】

実施例 1 4 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - フェニル - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 ,
5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメ
チル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 3 0 2 】

30



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 -
ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) およびフェニ
ル硼酸 (2 4 m g , 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、標
記化合物 (灰色固体、2 9 . 4 m g , 5 6 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z
, クロロホルム - d) = 8 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H
) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 4 4 (t , J
= 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 0 4 - 6 . 9 8 (m , 2
H) , 2 . 8 5 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (b r t , J = 1 0 .
9 H z , 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 2 9 (m , 5 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 2 H z , 6
H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 0 3 . 2 .

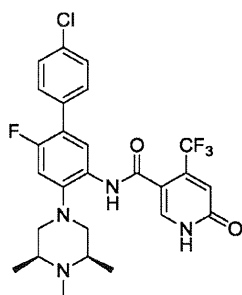
40

50

【 0 4 2 5 】

実施例 1 4 7 : N - [5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 0 3 】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) および 4 - クロロフェニルボロン酸 (3 1 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の方法で、標記化合物 (灰色固体、 3 1 . 5 m g 、 5 7 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) = 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 0 4 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 2 . 8 4 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 0 (m , 5 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] + = 5 3 7 . 3 .

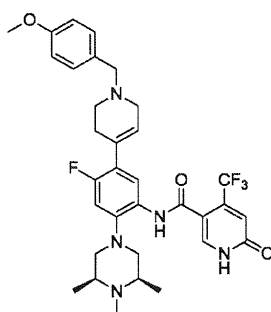
20

【 0 4 2 6 】

実施例 1 4 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【 化 3 0 4 】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 m g 、 0 . 0 3 0 m m o l) 、 4 - メトキシベンズアルデヒド (8 . 0 5 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) および氷酢酸、 9 9 . 8 % (7 . 1 0 m g 、 0 . 1 1 8 m m o l) を無水 D C E 中で混合した。濁った溶液が得られた。 5 ~ 1 0 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 8 . 7 9 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。 L C M S により、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が示された。飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (塩基性) で反応をクエンチした。有機相を分離させ

50

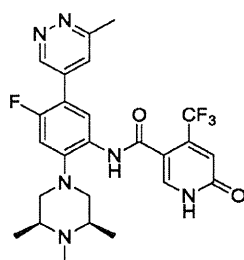
、水相をDCM(2X)で抽出した後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濃縮して粗生成物を得た。これをisocolum(4G)を用い、0~8%のDCMを含むDCMで溶出して精製した。該当画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色発泡体(11mg、56%)として得た。 ^1H NMR(500MHz, メタノール- d_4) = 7.97 - 7.89(m, 1H), 7.81 - 7.70(m, 1H), 7.35 - 7.27(m, 2H), 6.98 - 6.83(m, 4H), 6.03 - 5.95(m, 1H), 3.83 - 3.76(m, 3H), 3.69 - 3.62(m, 2H), 3.25 - 3.17(m, 2H), 3.05 - 2.95(m, 2H), 2.84 - 2.73(m, 2H), 2.61 - 2.48(m, 6H), 2.35(s, 3H), 1.17 - 1.12(m, 6H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 628.4$

10

【0427】

実施例149: N-[4-フルオロ-5-(6-メチルピリダジン-4-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化305】



20

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50mg、0.083mmol)および3-メチルピリダジン-5-ボロン酸、ピナコールエステル(25.4mg、0.116mmol)を、実施例39に類似の手順に用いて、シリルエーテル中間体を得て、これを、TFAを使って脱保護し、単離して、標記化合物を61%収率で得た。 ^1H NMR(500MHz, メタノール- d_4) = 9.32 - 9.20(m, 1H), 8.12 - 8.03(m, 1H), 8.01 - 7.95(m, 1H), 7.86 - 7.80(m, 1H), 7.23 - 7.10(m, 1H), 6.98 - 6.88(m, 1H), 3.21 - 3.12(m, 2H), 2.78 - 2.74(m, 3H), 2.72 - 2.61(m, 4H), 2.49 - 2.38(m, 3H), 1.20(br d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 6H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 519.5$

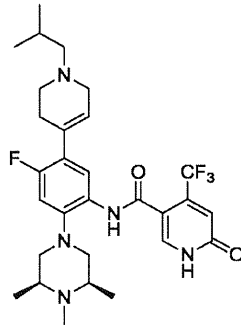
30

【0428】

実施例150: N-[4-フルオロ-5-[1-(2-メチルプロピル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 3 0 6】



10

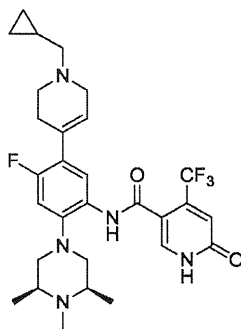
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
 およびイソブチルアルデヒドを用いて、実施例 1 4 8 と類似の手順により、目的の生成物を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 8 7 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 8 1 (m , 1 H) , 6 . 8 1 - 6 . 7 7 (m , 1 H) , 5 . 9 6 - 5 . 8 4 (m , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 8 0 - 2 . 7 1 (m , 2 H) , 2 . 5 6 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 7 (m , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 2 3 (m , 3 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 0 8 - 1 . 0 1 (m , 6 H) , 0 . 9 1 - 0 . 8 6 (m , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6 4 . 4

20

【 0 4 2 9】

実施例 1 5 1 : N - [5 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 0 7】



30

シクロプロピルブチルアルデヒドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 7 7 % の収率で得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 9 6 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 0 4 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 9 6 - 6 . 9 1 (m , 1 H) , 6 . 1 1 - 6 . 0 3 (m , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 6 9 - 2 . 5 7 (m , 4 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 8 (m , 3 H) , 1 . 2 2 - 1 . 1 7 (m , 6 H) , 1 . 1 6 - 1 . 0 9 (m , 1 H) , 0 . 7 8 - 0 . 7 3 (m , 2 H) , 0 . 4 4 - 0 . 3 7 (m , 2 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6 2 . 5

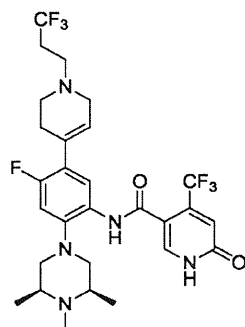
40

【 0 4 3 0】

実施例 1 5 2 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチル

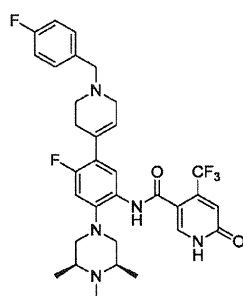
50

【化 3 0 8】



【 0 4 3 1 】

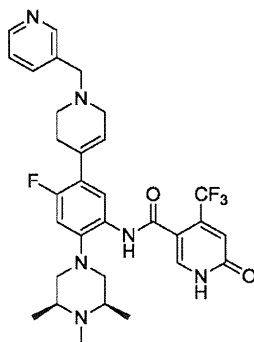
【化 3 0 9】



【 0 4 3 2 】

50

【化 3 1 0】



10

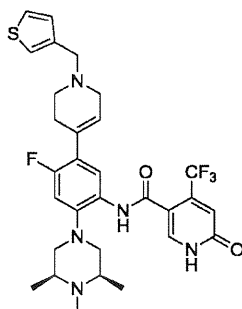
ニコチンアルデヒドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 3 8 % の収率で得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.49 - 8.45 (m, 1 H), 8.40 - 8.33 (m, 1 H), 7.84 - 7.77 (m, 2 H), 7.70 - 7.60 (m, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 1 H), 6.86 - 6.78 (m, 2 H), 5.94 - 5.86 (m, 1 H), 3.67 - 3.60 (m, 2 H), 3.13 - 3.08 (m, 2 H), 2.96 - 2.87 (m, 2 H), 2.69 - 2.63 (m, 2 H), 2.54 - 2.45 (m, 6 H), 2.32 - 2.28 (m, 3 H), 1.08 - 1.05 (m, 6 H); LCMS [M + H] $^+$ = 599.5.

【0 4 3 3】

20

実施例 1 5 5 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [1 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 1】



30

チオフェン - 3 - カルバルデヒドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 7 3 % の収率で得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.99 - 7.90 (m, 1 H), 7.83 - 7.73 (m, 1 H), 7.42 (dd, J = 3.1, 4.6 Hz, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 1 H), 7.23 - 7.15 (m, 1 H), 6.99 - 6.86 (m, 2 H), 6.08 - 5.95 (m, 1 H), 3.82 - 3.71 (m, 2 H), 3.28 - 3.20 (m, 2 H), 3.02 (br d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.85 - 2.74 (m, 2 H), 2.63 - 2.50 (m, 6 H), 2.41 - 2.35 (m, 3 H), 1.20 - 1.14 (m, 6 H); LCMS [M + H] $^+$ = 604.5.

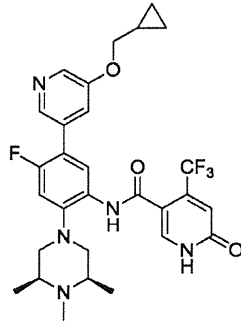
40

【0 4 3 4】

実施例 1 5 6 : N - [5 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 3 1 2】



10

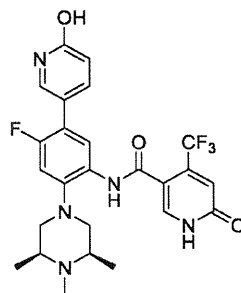
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドおよび 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンを、実施例 3 9 に類似の手順に用いて、シリオキシ中間体を得て、これを、TFA を使って脱保護し、標記化合物を 7 1 % の最後のステップの収率で得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d_4) = 8 . 2 2 - 8 . 1 7 (m , 1 H) , 8 . 1 6 - 8 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 0 0 (m , 1 H) , 6 . 8 6 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 8 (m , 2 H) , 3 . 0 1 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 7 3 - 2 . 6 5 (m , 2 H) , 2 . 6 3 - 2 . 4 3 (m , 3 H) , 1 . 2 3 - 1 . 1 8 (m , 7 H) , 0 . 5 9 - 0 . 5 2 (m , 2 H) , 0 . 3 3 - 0 . 2 7 (m , 2 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 7 4 . 6 .

20

【 0 4 3 5】

実施例 1 5 7 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1 3】



30

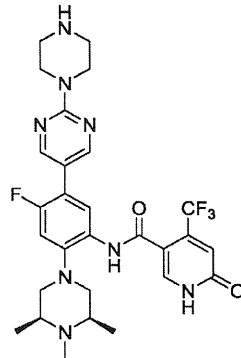
2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンを、実施例 3 1 の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。精製ステップの間に、この化合物を副産物として単離した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO) 9 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 9 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 1 2 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 6 . 4 4 (d , J = 9 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 0 0 (d , J = 1 0 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 4 4 (t , J = 1 1 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; ^{19}F NMR (4 7 1 MHz , DMSO) - 6 1 . 3 4 (s) , - 1 1 9 . 3 3 (s) ; LCMS HSS [M + 1] $^+$ = 5 2 0 . 3 5 . (報告された主要回転異性体) .

40

【 0 4 3 6】

50

実施例 158 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 1 4】



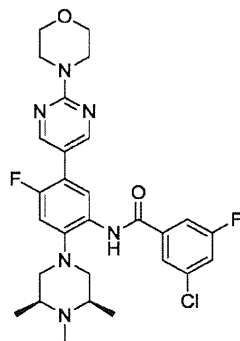
10

2 - (4 - b o c - ピペラジノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 3 1 の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製し、中間体の B o c - 保護ピペリジンを T F A で脱保護した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , M e O D) 8 . 5 6 (d , J = 0 . 9 H z , 2 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (s , 1 H) , 3 . 9 7 - 3 . 9 2 (m , 4 H) , 3 . 0 7 - 3 . 0 2 (m , J = 1 0 . 8 , 5 . 6 H z , 6 H) , 2 . 6 1 (t , J = 1 1 . 1 H z , 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S H S S [M + 1] ⁺ = 5 8 9 . 3 4 .

20

【 0 4 3 7 】

実施例 159 : 3 - クロロ - 5 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド
【化 3 1 5】



30

3 - クロロ - 5 - フルオロ安息香酸 (3 5 m g , 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g , 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、42.5 mg、74%) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 1 . 1 H z , 2 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (t d , J = 1 . 8 , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (t d , J = 2 . 1 , 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 8 5 (m , 4 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 2 . 9 0 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 1 (b r t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6

40

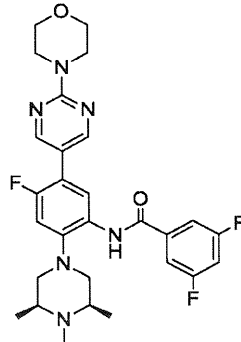
50

H) ; LCMS [M + H]⁺ = 557.4 .

【0438】

実施例160 : 3,5-ジフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化316】



10

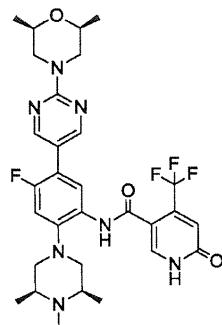
3,5-ジフルオロ安息香酸(32mg、0.2mmol)および4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]アニリン(40mg、0.1mmol)を用いて、実施例34に類似の手順により、標記化合物(ベージュ色の固体、41.5mg、74%)を調製した。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d)₂ = 9.23(s,1H), 8.61(d,J=8.1Hz,1H), 8.57(d,J=1.0Hz,2H), 7.46-7.40(m,2H), 7.08-7.00(m,2H), 3.92-3.85(m,4H), 3.83-3.78(m,4H), 2.89(br d,J=11.0Hz,2H), 2.70(t,J=10.9Hz,2H), 2.46-2.40(m,2H), 2.38(s,3H), 1.17(d,J=6.2Hz,6H); LCMS [M + H]⁺ = 541.4 .

20

【0439】

実施例161 : N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化317】

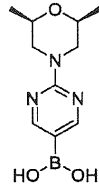


40

ステップ1 : (2-[(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ]ピリミジン-5-イル) ボロン酸の調製

50

【化 3 1 8】



2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (1 . 5 8 4 g 、 1 0 m m o l) およびシス - 2 , 6 - ジメチルモルホリン (1 . 2 9 m L 、 1 0 . 5 m m o l) の E t O H (5 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (1 . 5 4 m L 、 1 1 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を 6 0 ° で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留油を固化して、結晶質の淡黄色固体を得た。これを H₂O (2 0 m L) でトリチュレートし、吸引濾過し、H₂O (2 0 m L) で濯ぎ、空気乾燥させ、減圧下で乾燥して、標記化合物を淡黄色固体 (8 2 7 m g 、 3 5 %) として得た。LCMS [M + H]⁺ 238 . 14 .

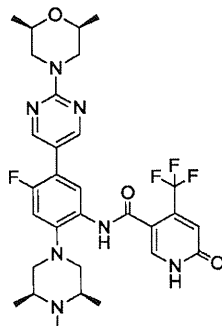
10

【0440】

ステップ 2 : N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 3 1 9】

20



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) および (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (4 7 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、標記化合物 (褐色固体、39 . 1 m g 、 6 0 %) を調製した。

¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 4 (s , 2 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 6 4 (d d , J = 1 . 3 , 1 3 . 1 H z , 2 H) , 3 . 6 7 (d d d , J = 2 . 3 , 6 . 3 , 1 0 . 5 H z , 2 H) , 3 . 0 7 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 6 - 2 . 5 5 (m , 6 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 618 . 4 .

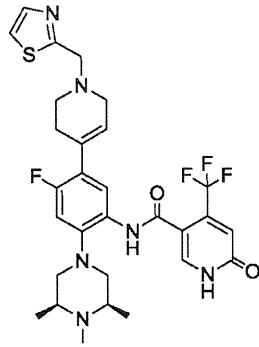
40

【0441】

実施例 1 6 2 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 3 2 0】



10

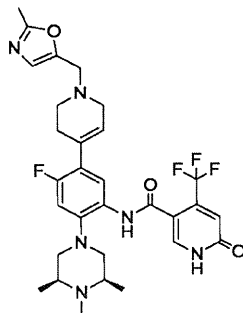
チアゾール - 2 - カルバルデヒドおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 8 1 % の収率で得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d_4) = 7 . 9 7 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 0 (m , 2 H) , 6 . 0 6 - 5 . 9 7 (m , 1 H) , 4 . 0 7 - 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 3 7 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 3 (m , 6 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 1 9 - 1 . 1 4 (m , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 6 0 5 . 4 .

20

【 0 4 4 2】

実施例 1 6 3 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2 1】



30

2 - メチルオキサゾール - 5 - カルバルデヒドおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 3 5 % の収率で得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d_4) = 7 . 9 6 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 9 6 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 9 1 (m , 1 H) , 6 . 0 5 - 5 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 1 (m , 2 H) , 3 . 0 6 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 8 1 (t , J = 5 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 3 (m , 6 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 5 (m , 3 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 8 (m , 3 H) , 1 . 1 9 - 1 . 1 6 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]

40

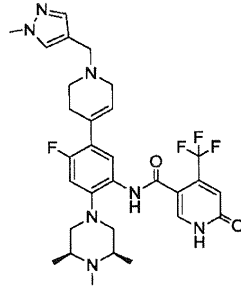
50

$^{+} = 603.5$.

【0443】

実施例 164: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2 2】



10

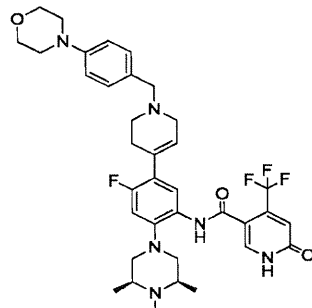
1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒドおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて実施例 148 に類似の手順により、標記化合物を 68 % の収率で得た。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 7.94 (s , 1 H) , 7.77 (br d , $J = 8.1$ Hz , 1 H) , 7.62 (s , 1 H) , 7.50 (s , 1 H) , 6.96 - 6.92 (m , 1 H) , 6.91 (s , 1 H) , 6.02 (br s , 1 H) , 3.90 (s , 3 H) , 3.64 (s , 2 H) , 3.26 - 3.20 (m , 2 H) , 3.05 - 2.98 (m , 2 H) , 2.83 - 2.76 (m , 2 H) , 2.62 - 2.50 (m , 6 H) , 2.37 (s , 3 H) , 1.16 (d , $J = 6.0$ Hz , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^{+} = 602.5$.

20

【0444】

実施例 165: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2 3】



40

4 - モルホリノベンズアルデヒドおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて実施例 148 に類似の手順により、標記化合物を 45 % の収率で得た。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 7.98 - 7.91 (m , 1 H) , 7.83 - 7.74 (m , 1 H) , 7.35 - 7.26 (m , 2 H) , 7.01 - 6.97 (m , 2 H) , 6.96 - 6.92 (m , 1 H) , 6.

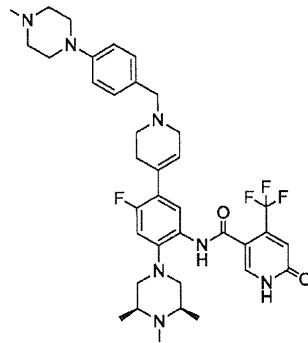
50

9.1 - 6.89 (m, 1H), 6.11 - 5.92 (m, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 4H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 6H), 2.39 - 2.36 (m, 3H), 1.18 - 1.14 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 683.5

【0445】

実施例166: N-[4-フルオロ-5-[1-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化324】

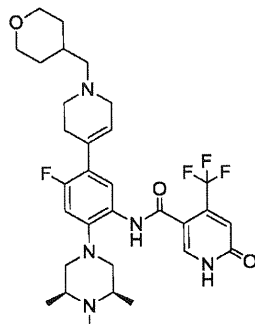


4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒドおよびN-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドを用いて実施例148に類似の手順により、標記化合物を22%の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.01 - 7.89 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 6H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 2.62 - 2.50 (m, 6H), 2.38 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 1.18 - 1.14 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 696.5

【0446】

実施例167: N-[4-フルオロ-5-[1-(オキサン-4-イルメチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化325】



10

20

30

40

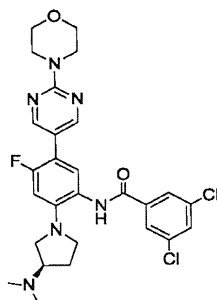
50

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルバルデヒドおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて実施例 1 4 8 に類似の手順により、標記化合物を 8 8 % の収率で得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 9 8 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 8 9 (m , 1 H) , 6 . 0 8 - 5 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 4 3 (m , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 8 (m , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 2 (m , 6 H) , 2 . 4 6 - 2 . 4 2 (m , 2 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 6 (m , 3 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 3 4 - 1 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 1 8 - 1 . 1 5 (m , 6 H) ; L C M S [M + H]⁺ = 6 0 6 . 5 .

【 0 4 4 7 】

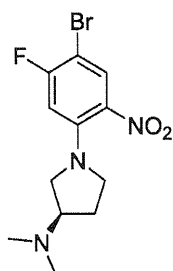
実施例 1 6 8 : 3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【 化 3 2 6 】



ステップ 1 : (R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンの調製

【 化 3 2 7 】

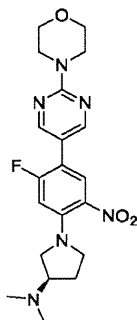


1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (2 . 7 m L , 2 1 m m o l) のトルエン (5 m L) 中溶液を、(3 R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン (2 . 4 g , 2 1 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 4 g , 1 0 m m o l) のトルエン (5 0 m L) 中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。2 0 分間攪拌後、反応物を 4 5 に 3 0 分間温めた。反応物を室温まで冷却後、反応混合物を水 (1 0 0 m L) と酢酸エチル (1 0 0 m L) との間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H₄ O H] により精製して、(R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (6 . 4 g , 9 1 %) を得た。L C M S [M + H]⁺ : 3 3 2 . 1 .

【 0 4 4 8 】

ステップ 2 : (R) - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンの調製

【 化 3 2 8 】



10

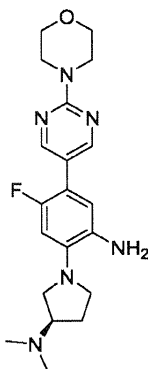
(R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 5 0 g 、 1 . 5 0 m m o l) 、 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 4 8 g 、 1 . 6 6 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 7 g 、 0 . 1 5 m m o l) をバイアルに充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1 , 4 - ジオキサン (1 2 m l) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (4 m l) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物を 8 5 に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H] で精製し、(R) - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 6 1 g 、 9 7 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 1 7 . 3 .

20

【 0 4 4 9 】

ステップ 3 : (R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンの調製

【 化 3 2 9 】



30

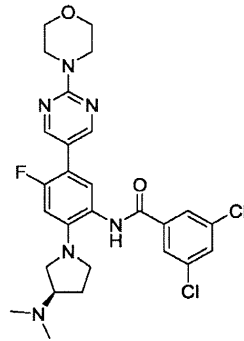
40

(R) - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 6 1 g 、 1 . 5 m m o l) および塩化スズ (I I) (0 . 9 3 g 、 4 . 9 m m o l) のエタノール (1 2 m l) 中混合物を、7 5 に 1 時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H] で精製して、(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 5 4 g 、 9 0 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 3 8 7 . 2 .

【 0 4 5 0 】

50

ステップ４：（Ｒ）－３，５－ジクロロ－Ｎ－（２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－４－フルオロ－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）ベンズアミドの調製
【化３３０】



10

３，５－ジクロロ安息香酸（０．０２５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、プロピルホスホン酸無水物（５０％溶液）（０．０８ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。混合後、透明溶液を、（Ｒ）－１－（２－アミノ－５－フルオロ－４－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミン（０．０２５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中懸濁液に、室温でピペットを使って移した。室温で１８時間攪拌後、反応物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー〔０．５～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＋０．５％ＮＨ_４ＯＨ〕で精製して、標記化合物の（Ｒ）－３，５－ジクロロ－Ｎ－（２－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－４－フルオロ－５－（２－モルホリノピリミジン－５－イル）フェニル）ベンズアミド（０．０２１ｇ、５５％）を得た。¹H NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）＝１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，７Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ〔Ｍ＋Ｈ〕⁺：５５９．３．

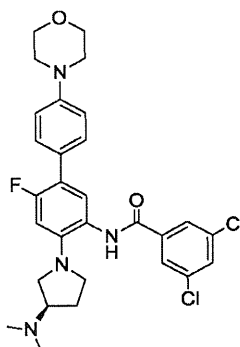
20

30

【０４５１】

実施例１６９：３，５－ジクロロ－Ｎ－〔４－フルオロ－５－（４－モルホリン－４－イルフェニル）－２－〔（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕ベンズアミド

【化３３１】



40

ステップ２で、２－（４－モルホリノ）ピリミジン－５－ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、４－（モルホリノ）フェニルボロン酸を用いて、実施例１６８の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ

50

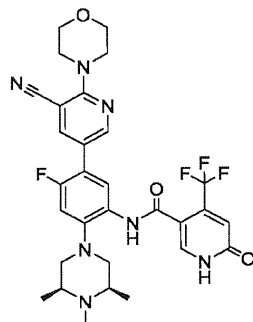
- d₆) = 10.13 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.19 (br t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 4H), 2.13 - 2.05 (m, 9H), 1.72 - 1.62 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺: 557.3.

【0452】

実施例 170: N-[5-(5-シアノ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化332】



20

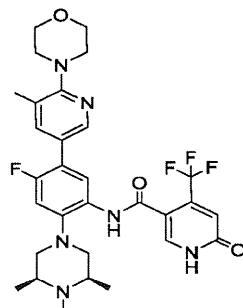
3-シアノ-2-モルホリノピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 31 に類似の手順に従い標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 4H), 3.76 - 3.73 (m, 4H), 3.07 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.55 (dt, J = 6.4, 4.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 614.39.

30

【0453】

実施例 171: N-[4-フルオロ-5-(5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化333】



40

4-(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)ピリジン-2-イル)モルホリンを用いて、実施例 31 に類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.27 (s,

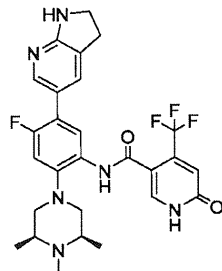
50

1 H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 3.20 - 3.17 (m, 4H), 3.07 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.55 (ddd, J = 10.4, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) - 63.78, - 120.54; LCMS HSS [M + 1]⁺ = 603.26.

【0454】

実施例 172: N - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化334】

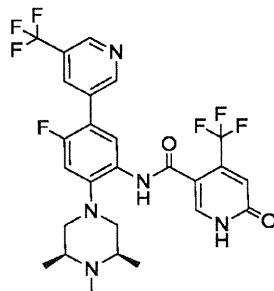


2, 3 - ジヒドロピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルを用いて、実施例 31 に類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.65 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.54 (ddd, J = 9.8, 7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) - 63.78 (s), - 120.60 (s); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 545.33.

【0455】

実施例 173: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化335】



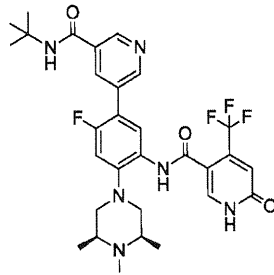
実施例 39 で使用したものと類似の手順により、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物を 91% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.37 - 8.32 (

m, 1 H), 8.03 - 7.96 (m, 2 H), 7.20 - 7.12 (m, 1 H), 6.97 - 6.91 (m, 1 H), 3.17 - 3.11 (m, 2 H), 2.70 - 2.63 (m, 2 H), 2.62 - 2.54 (m, 2 H), 2.42 - 2.37 (m, 3 H), 1.22 - 1.16 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 572.5.

【0456】

実施例 174: N-[5-[5-(tert-ブチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化336】

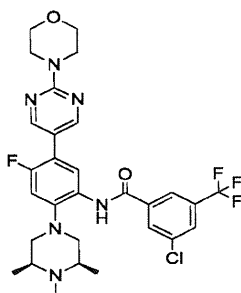


実施例 39 で使用したものと類似の手順により、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物を 84% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.90 - 8.81 (m, 2 H), 8.35 - 8.30 (m, 1 H), 8.04 - 7.93 (m, 2 H), 7.18 - 7.08 (m, 1 H), 6.96 - 6.87 (m, 1 H), 3.16 - 3.05 (m, 2 H), 2.70 - 2.61 (m, 2 H), 2.61 - 2.52 (m, 2 H), 2.41 - 2.35 (m, 3 H), 1.51 - 1.47 (m, 9 H), 1.21 - 1.15 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 603.7

【0457】

実施例 175: 3-クロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化337】



3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (45 mg、0.2 mmol) および 4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、36.8 mg、59%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 9.45 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 0.7 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.94 - 3.86 (m, 4 H), 3.86 - 3.79 (m, 4 H), 2.92 (br d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.74 (br t, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.52 - 2.42 (m, 2 H), 2.39 (s

10

20

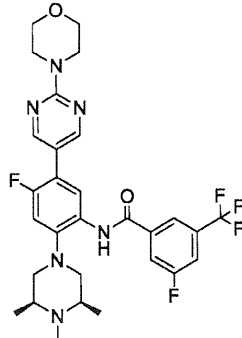
30

40

50

, 3 H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 607.3.
【0458】

実施例 176: 3-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル
ピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-
1-イル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化338】



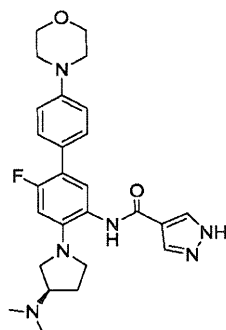
10

3-フルオロ-5-トリフルオロメチル安息香酸(42 mg、0.2 mmol)および
4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-
3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(40 mg、0.1 mmol)
を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物(ベージュ色の固体、38.4 mg、63%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) = 9.44 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.56 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.90 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 591.4.
【0459】

20

実施例 177: N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-
-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-1H-ピラ
ゾール-4-カルボキサミド
【化339】

30



40

ステップ 4 で、3, 5-ジクロロ安息香酸の代わりに、1H-ピラゾール-4-カル
ボン酸を用いて、実施例 168 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。
¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 13.21 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.38-8.25 (m, 1H), 8.15-7.97 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.23 (t, J = 8.7 Hz, 1H)

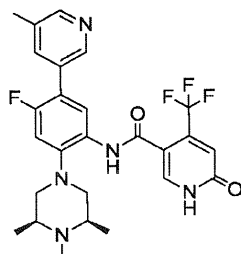
50

, 3.16 - 3.12 (m, 4H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 7H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺: 479.3.

【0460】

実施例 178: N-[4-フルオロ-5-(5-メチルピリジン-3-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化340】



10

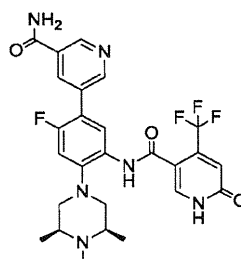
実施例 39 と類似の手順を使用して、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物を 91% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 3H), 1.22 - 1.16 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 572.5.

20

【0461】

実施例 179: N-[5-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化341】



30

TFA (2 ml) を、N-(5-(5-(tert-ブチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (実施例 174) の DCM (2 ml) 中溶液に室温に加え、反応混合物を 50 ° で 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、メチルスルホン酸 (10 当量) と共に、トルエン中で 100 ° に加熱した。30 分後、中間体の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。反応混合物を濃縮乾固し、残留物を MeOH に溶解し、陽イオン交換樹脂カートリッジ (Isolute SCX-2 500 mg, 6 ml) を通過させて、標記化合物をベージュ色の粉末 (6.5 mg, 27%) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.42 - 2.3

40

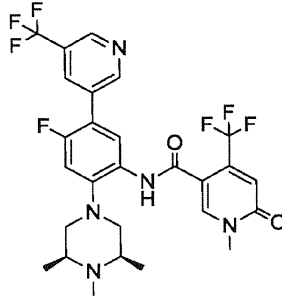
50

0 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 6H); ^{19}F NMR (471 MHz, メタノール- d_4) = -63.78 (s, 1F), -120.49 (s, 1F)

【0462】

実施例 180: N-[4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化342】



10

炭酸セシウム (8.55 mg、0.026 mmol) を、N-(4-フルオロ-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (実施例 173、15 mg、0.026 mmol) およびヨードメタン (2.451 μl 、0.039 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を室温で連続的に攪拌した。10 分後、完全な変換が観察された。1 つの微量の低極性の同じ質量のピークが観察された。理論に束縛されるのを望むものではないが、これは、O-メチル化副産物である可能性がある。ジメチル置換副産物に対応する質量 (600) も微量観察された。混合物を DCM (4 mL) で希釈し、水 (6 mL) で洗浄した。水相を DCM (2 x 5 mL) で抽出し、合わせた有機相を水、ブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させて、セライト上で濃縮した。0 ~ 3 % の MeOH を含む DCM で溶出する Isco (4 G) カラムを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を白色固体として得た。(6 mg、37 % 収率)。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.97 - 8.87 (m, 1H), 8.83 - 8.73 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.62 - 2.45 (m, 4H), 2.37 - 2.27 (m, 3H), 1.12 - 1.07 (m, 6H); LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 586.4$.

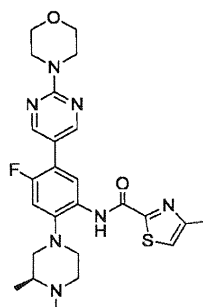
20

30

【0463】

実施例 181: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド

【化343】



40

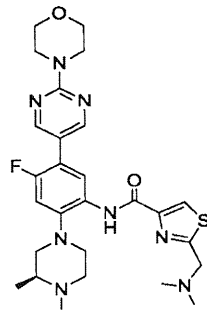
50

6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸の代わりに、4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸を用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 10.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 5H), 2.59 (br d, J = 9.5 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 512.4.

【0464】

実施例 182: 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化344】

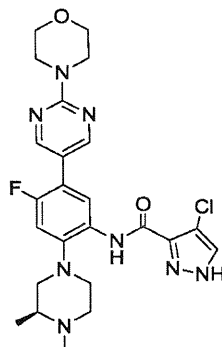


6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ニコチン酸の代わりに、2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸を用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 10.24 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.28 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (br d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.70 (br d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 4H), 2.34 - 2.28 (m, 8H), 1.02 (br d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 555.4.

【0465】

実施例 183: 4 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化345】



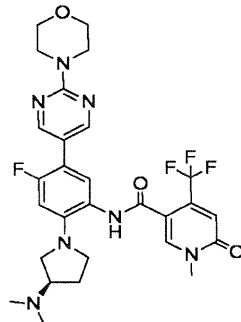
3, 5 - ジクロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M+H] $^+$: 515.2.

【0466】

実施例184: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化346】

10



20

1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(29 mg、0.13 mmol)を、DMF(0.5 mL)中のHATU(49 mg、0.13 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL、0.13 mmol)を用いて室温で活性化した。この活性化酸の溶液を、(R)-1-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(25 mg、0.065 mmol)[実施例168、ステップC]のDMF(1 mL)中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応物を40℃に1時間温めた後、55℃にさらに1時間温めた。活性化酸の追加分を調製し、反応混合物に添加し、反応物を55℃で一晩加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[1~10% MeOH/DCM + 1% NH₄OH]、続いて、逆相クロマトグラフィー[5~95% MeCN/水; C18カラム]で精製し、(R)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.020 g、52%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) = 13.95 (br. s., 1H), 9.29 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.55 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 4H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.01 (br. s., 2H), 2.88 (br. s., 2H), 2.23 (br. s., 3H), 1.00 (br. s., 3H); LCMS [M+H] $^+$: 590.5.

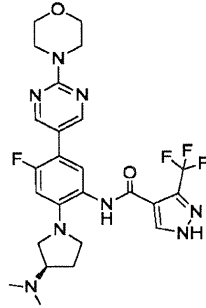
30

40

【0467】

実施例185: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 3 4 7】



10

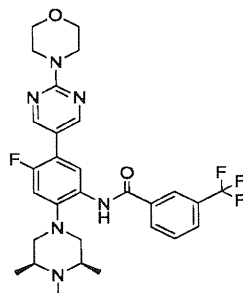
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - カルボン酸を用いて、実施例 184 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 3.30 (br dd, J = 3.2, 6.7 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺: 549.4.

20

【0468】

実施例 186: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化 3 4 8】



30

3 - (トリフルオロメチル)安息香酸 (38 mg, 0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)アニリン (40 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、51.0 mg, 87%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 9.41 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 2.91 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 573.3.

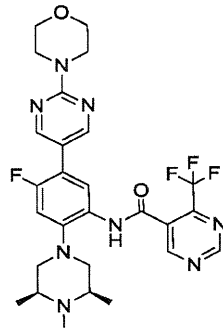
40

【0469】

実施例 187: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェ

50

ニル] - 4 - (トリフルオロメチルピリミジン - 5 - カルボキサミド
【化 3 4 9】

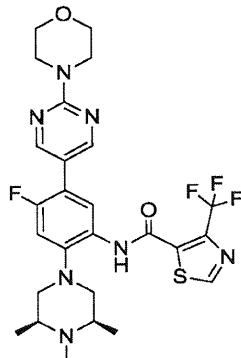


10

4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 8 m g 、 0 . 2 m m o l)
および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5
R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m
o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、3 9
. 0 m g 、 6 5 %) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) =
9 . 5 0 (s , 1 H) , 9 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 6 1 - 8 .
5 4 (m , 3 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 5 (m
, 4 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 2 . 8 1 (b r d , J = 1 0 . 9 H z ,
2 H) , 2 . 6 5 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 3 3 - 2 . 2 1 (m , 5
H) , 1 . 1 2 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 5 . 4 .
【 0 4 7 0 】

20

実施例 1 8 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5
- イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェ
ニル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド
【化 3 5 0】



30

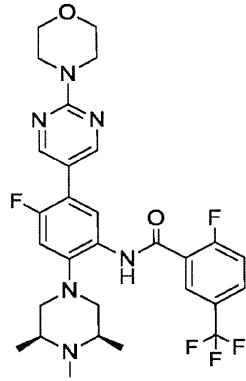
4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (3 9 m g 、 0 .
2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 -
((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g
、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色
の固体、4 2 . 3 m g 、 7 2 %) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C H L O R
O F O D R - d) = 9 . 1 9 (b r s , 1 H) , 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 6 0 -
8 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 8 4
(m , 4 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 7 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (b r d , J = 1 0 . 8 H
z , 2 H) , 2 . 6 6 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 0 (m
, 5 H) , 1 . 1 4 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 0 . 3 .
【 0 4 7 1 】

40

実施例 1 8 9 : 2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル

50

ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
【化 3 5 1】



10

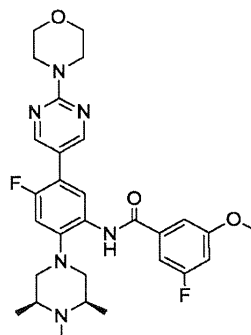
2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (4 2 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (ペールベージュ色の固体、 5 3 . 6 m g 、 8 9 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 8 4 (b r d , J = 1 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 7 3 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 9 (d , J = 1 . 1 H z , 2 H) , 8 . 5 4 (d d , J = 2 . 0 , 6 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 8 . 9 , 1 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 6 (m , 4 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 7 (m , 4 H) , 2 . 8 9 (b r d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 5 3 - 2 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 9 1 . 4 .

20

【 0 4 7 2 】

実施例 1 9 0 : 3 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - メトキシベンズアミド
【化 3 5 2】

30



40

3 - フルオロ - 5 - メトキシ安息香酸 (3 4 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、 4 8 . 4 m g 、 8 7 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (b r

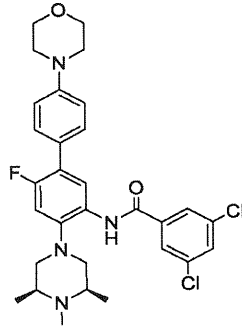
50

s, 1H), 7.16 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 2.1, 10.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 2.90 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 553.4.

【0473】

実施例191: 3, 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ベンズアミド

【化353】

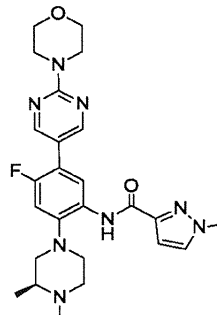


3, 5 - ジクロロ安息香酸 (38 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例34に類似の手順により、標記化合物 (パールベージュ色の固体、43.1 mg、75%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.30 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 2.90 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 571.3.

【0474】

実施例192: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチルピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化354】



1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸をアシル化剤として用いて、実施例78の調製で記載したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.75 (br s, 1H), 8.55 (br s, 2H),

10

20

30

40

50

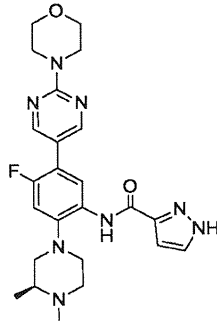
8.47 - 8.41 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.97 (br s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 2.91 (br s, 5H), 2.29 (br s, 3H), 1.04 (br s, 3H); LCMS [M+H]⁺: 495.4.

【0475】

実施例193: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化355】

10



20

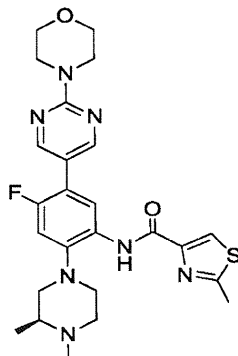
3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに、1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例78の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 13.70 - 13.36 (m, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.56 (br s, 2H), 8.48 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.25 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 5H), 2.28 (br s, 3H), 1.03 (br s, 3H); LCMS [M+H]⁺: 481.4.

【0476】

実施例194: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

【化356】

30



40

2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸をカルボン酸アシル化剤として用いて、実施例78の調製で記載したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 10.27 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.56 (br d

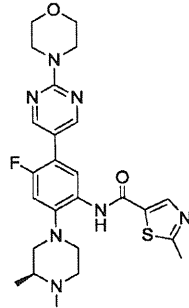
50

, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 4 H), $2.29 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.04 \text{ (d, } J = 6.2 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$; LCMS $[M + H]^+$: 512.2

【0477】

実施例 195: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化357】



10

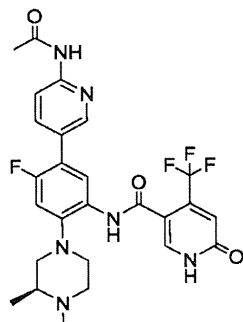
2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸をアシル化剤として用いて、実施例 78 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.70-3.67 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 4H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3H); LCMS $[M + H]^+$: 512.2

20

【0478】

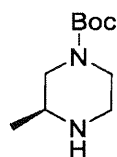
実施例 196: N-[5-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化358】



30

ステップ 1: tert-ブチル(S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
【化359】



40

2-メチルピペラジン (10 g、100 mmol、1 当量) のエタノール (200 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (43.5 mL、250 mmol) を加え、反応混合物を 10 分間攪拌した。この Boc 無水物 (21.8 mg、100 mmol、1 当量) を 0 で

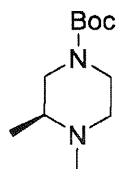
50

加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLCによりモニターし、TLCにより、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を濃縮し、DCM(200 mL)に溶解後、水(2×80 mL)、続けてブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製tert-ブチル(S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(20 g、粗製物収率100%)を黄色液体として得た。TLC: MeOH: DCM(0.5: 9.5); R_f = 0.3。

【0479】

ステップ2: tert-ブチル(S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化360】

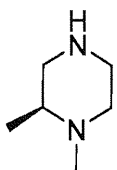


tert-ブチル(S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(50 g、250 mmol、1当量)のDCM: AcOH(10: 3、500 mL)中撹拌溶液に、37% HCHO(40.5 mL、500 mmol、2当量)を0 で加え、得られた反応混合物を室温で3時間撹拌した。NaCNBH₃(31.5 g、500 mmol、2当量)を0 で何度かに分けて加え、得られた反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の進行をTLCによりモニターし、TLCにより、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化し、DCM(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、続けて、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥後、減圧下濃縮し、tert-ブチル(S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(55 g、粗製)を無色の液体として得た。TLCシステム: MeOH: DCM(1: 9); R_f: 0.4。

【0480】

ステップ3: (S)-1,2-ジメチルピペラジン

【化361】



tert-ブチル(S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(50 g、233 mmol、1当量)のDCM(500 mL)中撹拌溶液に、TFA(156 mL、2097.3 mmol、9当量)を0 で加え、得られた反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応の進行をTLCによりモニターし、TLCにより、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で留去して粗製残留物を得て、これをTHF中でNH₃により塩基化し、次に過剰THFを減圧下で濃縮し、続けて、DCM(150 mL)で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製(S)-1,2-ジメチルピペラジン(55 g、粗製)を無色の液体として得た。TLCシステム: MeOH: DCM(1: 5); R_f: 0.1。

【0481】

ステップ4: 1-ブロモ-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン

10

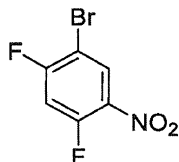
20

30

40

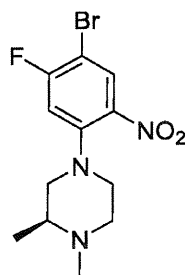
50

【化 3 6 2】



1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (5 0 g 、 2 5 9 m m o l 、 1 当量) の冷 H_2SO_4 (1 8 7 . 6 m L) 中攪拌懸濁液に、濃 HNO_3 (1 6 5 . 5 m L) を滴加し、内部温度を 2 0 に保持し、0 で 1 0 分間攪拌した。その後、反応混合物をジエチルエーテル (2 5 0 m L) および氷水 (2 5 0 m L) の混合物中に激しく攪拌しながら注ぎ込んだ。有機層を分離させ、水層を再度 Et_2O (2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 X 2 0 0 m L) 、続けて、飽和食塩水 (2 X 2 0 0 m L) 溶液で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の 0 ~ 1 5 % $EtOAc$ を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) で精製し、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (5 2 g 、 7 2 % 収率) を黄色液体として得た。TLC システム : $EtOAc$: 石油エーテル (3 : 7) ; R_f : 0 . 4 .

【化 3 6 3】



【 0 4 8 2】

ステップ 5 : (S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン

(S) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン (4 5 g 、 1 9 0 . 6 m m o l 、 1 当量) のエタノール (4 5 0 m L) 中攪拌溶液に、TEA (1 0 6 . 9 m L 、 7 6 2 . 7 m m o l 、 4 当量) をアルゴン下で 2 0 分かけて加え、続けて、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (4 7 . 8 g 、 2 8 6 . 0 m m o l 、 1 . 5 当量) をアルゴン下、室温で加え、8 5 に 1 6 時間加熱した。TLC 分析により低極性スポットの形成が示され、その後、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これを、石油エーテル中の 0 ~ 3 0 % $EtOAc$ を溶出液として用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) で精製し、(S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルピペラジン (4 2 g 、 9 2 % 収率) を黄色固体として得た。LCMS : $[M+H]^+$ 3 3 2 . 0 .

【 0 4 8 3】

ステップ 6 : (S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン

10

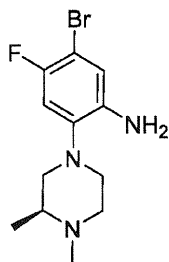
20

30

40

50

【化 3 6 4】

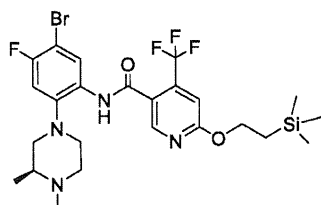


(S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 - ジメチル
 ピペラジン (32 g、96.67 mmol、1 当量) のエタノール : 水 (1 : 1、640
 mL) 中攪拌溶液に、NH₄Cl (31 g、96.67 mmol、6 当量)、続けて、鉄
 粉末 (32.3 g、96.67 mmol、6 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加え、8
 0 に 16 時間加熱した。TLC 分析により極性スポットの形成が示され、次に、反応混
 合物を室温に冷却後、セライトパッドを通して濾過して、MeOH (2 X 100 mL) で
 洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗製化合物を、100% DCM を溶
 出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、(S)
) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリ
 ン (10.5 g、48% 収率) を淡黄色の半固体として得た。LCMS : [M + H] +
 302.17.

【0484】

ステップ 7 : (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イ
 ル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチル
 シリル) エトキシ) ニコチンアミド

【化 3 6 5】



(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ
 アニリン (0.890 g、2.95 mmol) およびピリジン (0.949 mL、11.
 78 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (THF) (14.73 mL) 中混合物に、N
 2 下、室温で、プロピルホスホン酸無水物溶液 (2.81 mL、4.71 mmol) を滴
 加した。1.5 時間の攪拌後、淡黄色溶液を得た。その後、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (0.890 g、2.95 mmol) を固体として加え、反応混合物を 50 で加熱した。粗生成物を室温に冷却し、THF を除去し、残留物を酢酸エチル (25 mL) と重炭酸ナトリウム飽和溶液 (25 mL) との間で分割した。有機層を分離し、水相を追加の酢酸エチル (25 mL) で抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100%、89% CH₂Cl₂、10% MeOH、1% NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製して、目的の化合物 (1.36 g、89%) を得た。LCMS [M + 1] + = 591.22 g/mol.

【0485】

ステップ 8 : N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 -
 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 -
 (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

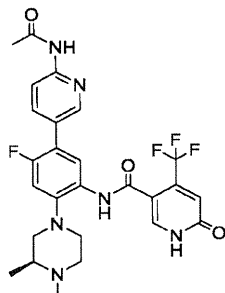
20

30

40

50

【化 3 6 6】



10

5 mL のマイクロ波バイアル中で、2 - アセトアミドピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (0.034 g、0.131 mmol)、(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0.05183 g、0.088 mmol)、ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6.20 mg、8.76 μ mol) および三塩基性リン酸カリウム試薬グレード (0.037 g、0.175 mmol) を水 (0.175 mL) / 1, 4 - ジオキサン (1.577 mL) (9 : 1 混合物) 中に溶解し、白色懸濁液を得た。懸濁液を 5 分間攪拌し、脱気して、N₂ でパージし、110 で 60 分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 mL の CH₂Cl₂ を加えた。懸濁液を超音波処理し、水 (15 mL) から抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 %、89 % CH₂Cl₂、10 % MeOH、1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製して、保護された中間体を得た。生成物を 2 mL の DCM に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.101 mL、1.314 mmol) を加えた。紫色の溶液を 1 時間攪拌し、溶媒を留去した。カチオン交換カラムを用いて、残留物を MeOH : NH₄OH で溶出して、精製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD - d₄) 8.37 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.02 (dq, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (ddd, J = 9.4, 6.4, 2.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 547.28.

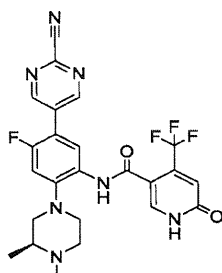
20

30

【0486】

実施例 197 : N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 6 7】



40

2 - アセトアミドピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルの代わりに、2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 196 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD

50

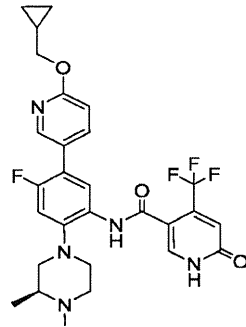
) 9.14 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.92 (s, J = 4.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.14 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.42 (ddd, J = 9.6, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 516.29.

【0487】

実施例 198: N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

【化368】



20

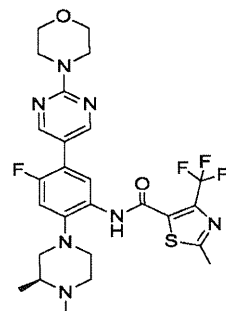
2 - アセトアミドピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルの代わりに、2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 196 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (dq, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (dq, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.33 (ddd, J = 9.6, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.21 (ddd, J = 12.9, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.53 - 0.49 (m, 2H), 0.27 (q, J = 4.7 Hz, 2H); LCMS [M + 1]⁺ = 560.30.

30

【0488】

実施例 199: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド

【化369】



40

2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニルクロリドをアシル化剤として用いて、実施例 78 に類似の手順により標記化合物を調製した。

50

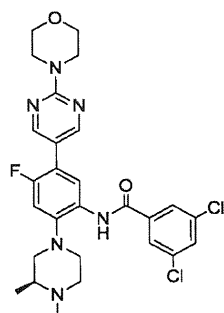
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.96 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.70 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 5H), 2.36 (br t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 580.2.

【0489】

実施例200: 3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリジン-5-イル)-2-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

10

【化370】



20

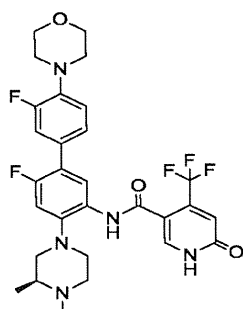
3, 5-ジクロロ安息香酸をアシル化剤として用いて、実施例78に類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.79 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 4H), 3.63 - 3.59 (m, 5H), 2.96 (br t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 2.20 (dt, J = 2.8, 11.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 559.1.

30

【0490】

実施例201: N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化371】



40

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 3-フルオロ-4-モルホリノフェニル硼酸 (45 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例40に類似の手順により、標記化合物 (褐色固体、37.4 mg, 61%) を調製した。

^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) = 7.97 (s, 1H), 7.

50

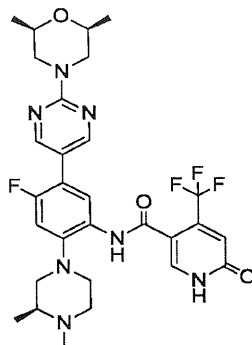
9.2 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 606.3.

【0491】

実施例202: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化372】



20

(S)-N-(5-ブromo-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (49.1 mg, 0.1 mmol) および (2-[(2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル) ボロン酸 (47 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例40に類似の方法で、標記化合物 (淡褐色固体、48.3 mg, 77%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.06 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.64 (dd, J = 1.5, 13.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 2.4, 6.3, 10.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.83 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 10.6, 13.2 Hz, 2H), 2.61 (br t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 604.3.

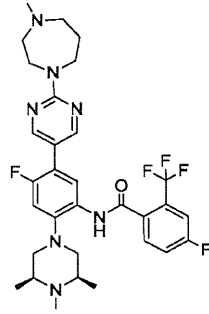
30

【0492】

実施例203: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【化 3 7 3】



10

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (48 mg、0.3 mmol) および 1 - メチル
ホモピペラジン (0.039 mL、0.315 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物
に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を
75 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去して粗製 (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼ
パン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を黄色油として得た。LCMS [M +
H] ⁺ 237.4. 粗製 (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミ
ジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ -
2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4
- フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (50.5 mg、0.1 mmol
(50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 29 に類似の手順により、標記化合物 (灰色がかった白色固体、31
.4 mg、50%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) =
8.60 - 8.52 (m, 4 H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1 H),
7.50 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.
1 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.02 - 3.95 (m,
2 H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.83 (br d, J = 11.0 Hz,
2 H), 2.76 - 2.69 (m, 2 H), 2.65 - 2.56 (m, 4 H), 2.
40 (s, 3 H), 2.30 - 2.18 (m, 5 H), 2.08 - 2.00 (m, 2 H),
1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6 H); LCMS [M + H] ⁺ = 618.6.

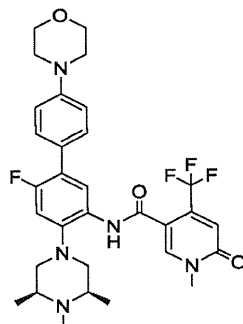
20

【 0 4 9 3 】

30

実施例 204 : N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2
- [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 -
メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 7 4】

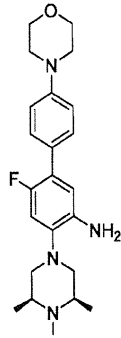


40

ステップ 1 : 6 - フルオロ - 4' - モルホリノ - 4 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - ト
リメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - アミンの調製

50

【化 3 7 5】



10

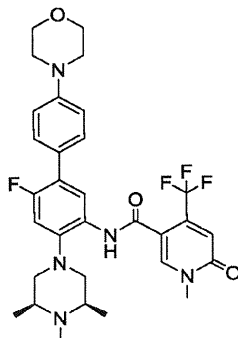
5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (1 . 2 6 5 g 、 4 m m o l) 、 4 - (モルホリノ) フェニルボロン酸 (1 . 2 4 2 g 、 6 . 0 m m o l) 、 および P d (d p p f) C l ₂ (2 2 0 m g 、 0 . 3 m m o l 、 7 . 5 m o l %) を充填した 2 0 m L のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (1 2 m L) 、続けて、K₃P O₄ の 1 M 水溶液 (6 m L 、 6 m m o l) を加えた。られた混合物を 1 1 0 ° で 2 時間マイクロ波照射した。飽和ブライン (2 0 m L) でクエンチ後、E t O A c (3 0 m L x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、バイオタージ S N A P K P - S i l 5 0 g (勾配液 : E t O A c / h e x 0 ~ 1 0 0 % 後、M e O H / D C M 0 ~ 8 %) により精製した。生成物を示す画分から淡褐色透明針状結晶 (1 . 3 2 0 g 、収率 8 2 %) の目的の生成物を得た。L C M S [M + H] ⁺ 3 9 9 . 3 .

20

【 0 4 9 4 】

ステップ 2 : N - (6 - フルオロ - 4 ' - モルホリノ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 7 6】



30

1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (4 4 m g 、 0 . 2 m m o l) および 6 - フルオロ - 4 ' - モルホリノ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - アミン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により標記化合物 (黄色固体、1 9 . 9 m g 、 3 2 %) を調製した。

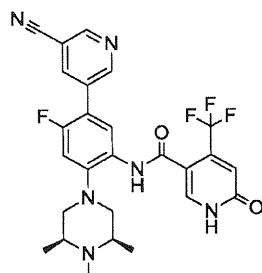
40

¹ H N M R (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 0 2 - 6 . 9 4 (m , 4 H) , 3 . 9 2 - 3 . 8 5 (m , 4 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) , 3 . 2 6 - 3 . 1 9 (m , 4 H) , 2 . 8 1 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 3 3 (s , 5 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 0 2 . 4 .

【 0 4 9 5 】

50

実施例 205 : N - [5 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 7 7】



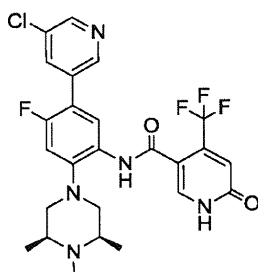
10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg , 0 . 083 mmol)、3 - シアノピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (19 . 00 mg , 0 . 083 mmol) および [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (12 . 10 mg , 0 . 017 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により調製し、シリルオキシ中間体の脱保護後、25 . 5 mg (最終ステップで 94 % 収率) の標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 9 . 15 - 8 . 83 (m , 2 H) , 8 . 52 - 8 . 30 (m , 1 H) , 8 . 14 - 7 . 90 (m , 2 H) , 7 . 27 - 7 . 08 (m , 1 H) , 7 . 02 - 6 . 85 (m , 1 H) , 3 . 20 - 3 . 10 (m , 2 H) , 2 . 77 - 2 . 57 (m , 4 H) , 2 . 50 - 2 . 37 (m , 3 H) , 1 . 26 - 1 . 15 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 529 . 2
【0496】

20

実施例 206 : N - [5 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 7 8】

30



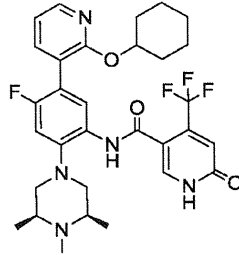
40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg , 0 . 083 mmol)、3 - クロロピリジン - 5 - ボロン酸 (19 . 49 mg , 0 . 124 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、シリルオキシ中間体を得て、これを、TFAを使って脱保護し、標準的な方法により精製して、標記化合物を 89 % 収率で得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 73 - 8 . 65 (m , 1 H) , 8 . 61 - 8 . 52 (m , 1 H) , 8 . 15 - 8 . 07 (m , 1 H) , 8 . 01 - 7 . 94 (m , 2 H) , 7 . 21 - 7 . 09 (m , 1 H) , 6 . 96 - 6 . 91 (m , 1 H) , 3 . 20 - 3 . 08 (m , 2 H) , 2 . 71 - 2 . 62 (m , 4 H) , 2 . 47 - 2 . 40 (m , 3 H) , 1 . 20 (

50

b r d , J = 4 . 9 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 538 . 2 .
【 0497 】

実施例 207 : N - [5 - (2 - シクロヘキシルオキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 379 】



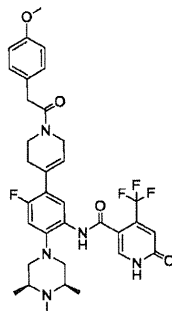
10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg , 0 . 083 mmol) および 2 - シクロヘキシルオキシピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエステル (37 . 6 mg , 0 . 124 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順を使用した。N - (5 - (2 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド中間体の TFA を用いた脱保護および標準的な手順による精製により、最終ステップで 97 % の収率で標記化合物を得た。¹ H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 20 - 8 . 07 (m , 1 H) , 8 . 03 - 7 . 80 (m , 2 H) , 7 . 74 - 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 14 - 6 . 97 (m , 2 H) , 6 . 96 - 6 . 89 (m , 1 H) , 5 . 19 - 5 . 05 (m , 1 H) , 3 . 17 - 3 . 04 (m , 2 H) , 2 . 75 - 2 . 57 (m , 4 H) , 2 . 52 - 2 . 35 (m , 3 H) , 2 . 00 - 1 . 89 (m , 2 H) , 1 . 79 - 1 . 68 (m , 2 H) , 1 . 62 - 1 . 51 (m , 3 H) , 1 . 49 - 1 . 40 (m , 2 H) , 1 . 38 - 1 . 28 (m , 2 H) , 1 . 27 - 1 . 14 (m , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 602 . 5
【 0498 】

20

30

実施例 208 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) アセチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 380 】



40

DCM (3 ml) 中の、N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 148 から得られた、30 mg , 0 . 059 mmol) お

50

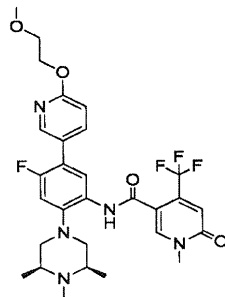
よびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.021ml、0.118mmol)に、室温で、4-メトキシフェニルアセチルクロリド(9.75 μ l、0.065mmol)を加えた。ミルク状反応混合物が透明溶液になった。これを室温で攪拌した。20分後、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。この時点で反応物を標準的な方法で後処理、精製して、標記化合物(31.5mg、77%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 7.89-7.77(m,1H), 7.66-7.55(m,1H), 7.15-7.01(m,2H), 6.88-6.75(m,4H), 5.96-5.75(m,1H), 4.19-4.09(m,2H), 3.72-3.59(m,7H), 2.97-2.85(m,2H), 2.54-2.39(m,5H), 2.30-2.23(m,4H), 1.09-1.03(m,6H); LCMS[M+H]⁺ = 656.6.

10

【0499】

実施例209: N-[4-フルオロ-5-[6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化381】

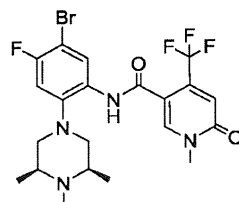


20

ステップ1: N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

【化382】



N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(505mg、1mmol)のDMF(10mL)中溶液に、炭酸セシウム(326mg、1mmol)を加えた。室温で10分間攪拌後、ヨードメタン(68 μ L、1.1mmol)を加えた。得られた混合物を、室温で30分攪拌した後、H₂O(50mL)を攪拌しながらゆっくり加え、多量の白色沈殿物が形成された。室温で10分間攪拌後、濾過し、H₂O(10mL)で洗浄した後、乾燥して、標記化合物をライトベージュ色固体(417mg、78%)として得た。LCMS[M+H]⁺ 519.2.

40

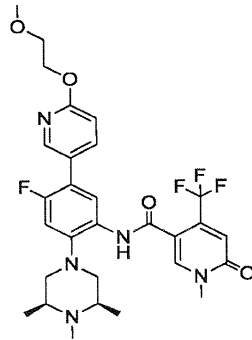
【0500】

ステップ2: N-(4-フルオロ-5-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェ

50

ニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 8 3】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 1 . 9 m g 、 0 . 1 m m o l) および 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 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) ピリジン (5 6 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に記載の鈴木カップリング法に類似の方法で、標記化合物 (灰色固体、 4 1 . 2 m g 、 6 7 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (b r d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (s , 1 H) , 6 . 8 8 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 4 . 5 7 - 4 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 8 1 - 3 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) , 3 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 8 1 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 4 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 2 7 (m , 5 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 9 2 . 4 .

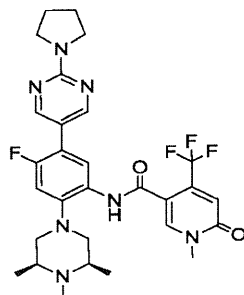
20

【 0 5 0 1 】

実施例 2 1 0 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 3 8 4】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 1 . 9 m g 、 0 . 1 m m o l) および 2 - (ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (5 5 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 2 9 に類似の手順により、標記化合物 (灰色固体、 5 0 . 6 m g 、 8 4 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (s , 2 H) , 8 . 4 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 7

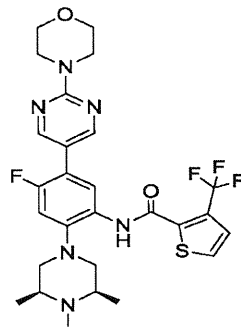
50

(s, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 7H), 2.80 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.63 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 588.4.

【0502】

実施例 211: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド

【化 385】



10

4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (39 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、36.1 mg、62%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 2.85 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 579.3.

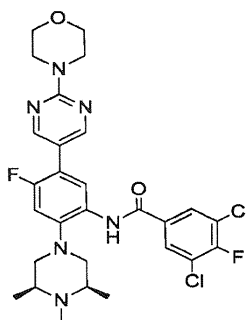
20

30

【0503】

実施例 212: 3, 5 - ジクロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 386】



40

3, 5 - ジクロロ - 4 - フルオロ安息香酸 (42 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の方法で、標記化合物 (ベージュ色固体、49.8 mg、83%) を

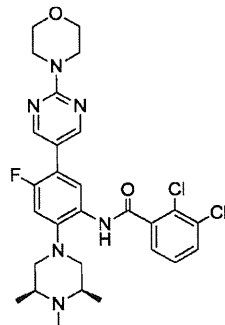
50

調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 9.25 (s, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 2.89 (br d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 591.3$.

【0504】

実施例 213: 2, 3 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化387】

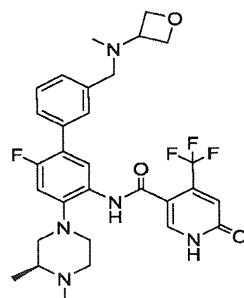


2, 3 - ジクロロ安息香酸 (38 mg, 0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、45.5 mg, 77%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.91 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 9.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 2.88 (br d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 5H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 573.3$.

【0505】

実施例 214: N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - [[メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ]メチル]フェニル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化388】



(S) - N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3' - ホ

10

20

30

40

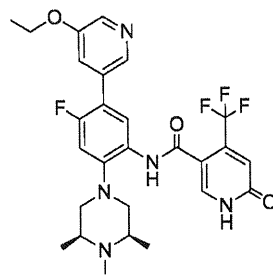
50

ルミル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (116 mg、0.225 mmol)、(S) - N - (4 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 3 ' - ホルミル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (116 mg、0.225 mmol) および氷酢酸、99.8% (53.9 mg、0.898 mmol) を無水 DCE 中で混合した。濁った溶液が得られた。5 ~ 10 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (143 mg、0.674 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS により、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が示された。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。有機相を分離させ、水相を DCM で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮して粗生成物を得た。生成物を、0 ~ 6% の DCM を含む DCM で溶出する i s c o カラム (4 G カラム) を用いて精製した。該当画分を合わせ、濃縮して、目的の生成物を白色発泡体 (71 mg、51% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.45 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.24 - 1.21 (m, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 588.

【0506】

実施例 215: N - [5 - (5 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化389】



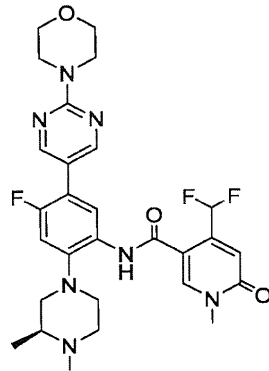
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (30 mg、0.050 mmol)、3 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (27.3 mg、0.099 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、中間体 N - (5 - (5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを得て、これを、TFA により脱保護し、標準的方法で精製して、標記化合物 (5.0 mg、最終ステップで収率 = 71%) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.86 - 6

. 79 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.43 (m, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 7H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.33 - 0.27 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 574.6.

【0507】

実施例 216: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化390】

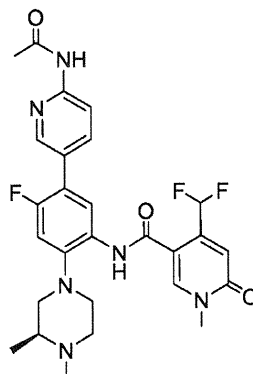


1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸をアシル化剤として用いて、実施例 78 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.40 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 4H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 590.3.

【0508】

実施例 217: N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化391】



ステップ 1: 5 - ブロモ - 2 - メトキシイソニコチンアルデヒド

10

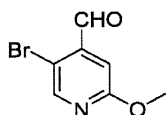
20

30

40

50

【化 3 9 2】



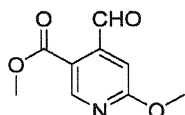
DiPA (30.6 mL、212.76 mmol、2 当量) の乾燥 THF (100 mL) 中溶液に、n-BuLi (n-ヘキサン中 2.5 M、84.8 mL、212.76 mmol、2 当量) を -78 で加え、-30 まで 30 分かけて温めた。新たに調製した LDA に、5-ブロモ-2-メトキシピリジン精密質量: 186.96 (2 X 20 g、106.38 mmol、1 当量) の乾燥 THF (400 mL) 中有溶液を、アルゴン雰囲気下、-78 で加え、同じ温度に 1 時間維持した後、DMF (15.7 mL、212.76 mmol、2 当量) を滴加することによりクエンチし、同じ温度で 10 分間撹拌した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (150 mL) でクエンチし、EtOAc (2 x 200 mL) で抽出して、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物 5-ブロモ-2-メトキシピリジンを得た。TLC: 石油エーテル中 10% EtOAc; R_f: 0.6

10

【0509】

ステップ 2: メチル 4-ホルミル-6-メトキシニコチネート

【化 3 9 3】



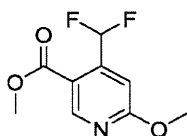
アルゴンで 10 分間脱気した鋼製ボンベ中に、5-ブロモ-2-メトキシピリジン (2 X 20 g、93.45 mmol、1 当量) のメタノール (200 mL) 中撹拌溶液に、TEA (65.27 mL、462.27 mmol、5 当量) を室温で加えた後、Pd₂(dppf)Cl₂ DCM (2.28 g、2.8 mmol、0.03 当量) を加え、反応混合物を 250 Psi (CO ガス) 下で 16 時間、70 で加熱した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄後、濾液を減圧下で濃縮した。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 0~5% EtOAc を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (230~400 メッシュ) により精製し、メチル 4-ホルミル-6-メトキシニコチネート (8.2 g、43.9%) を灰色がかった白色固体として得た。TLC システム: 石油エーテル中 20% EtOAc; R_f: 0.6

30

【0510】

ステップ 3: メチル 4-(ジフルオロメチル)-6-メトキシニコチネート

【化 3 9 4】



40

メチル 4-ホルミル-6-メトキシニコチネート (2 X 8 g、41.0 mmol、1 当量) の DCM (80 mL) 中撹拌溶液に、DAST (10.8 mL、81.98 mmol、2 当量) を、アルゴン下、-78 で加えた後、室温へゆっくり温め、16 時間撹拌した。TLC 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物を 0 に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM (2 X 200 mL) で抽出し、水 (2 X 100 mL) およびブライン (2 X 100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物のメチル 4-(ジフルオロメチル)-6-メト

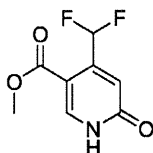
50

キシニコチネート (8 g、粗製) を灰色がかった白色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく用いた。T L C : 石油エーテル中 2 0 % E t O A c ; R_f : 0 . 7

【 0 5 1 1 】

ステップ 4 : メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

【 化 3 9 5 】



10

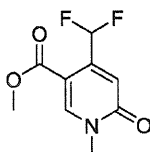
メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - メトキシニコチネート (1 6 g、7 3 . 7 m m o l、1 当量) の A C N (1 6 0 m L) 中撹拌溶液に、N a I (3 3 . 1 3 g、2 2 . 1 m m o l、2 当量)、続けて、T M S - C l (2 8 . 1 m L、2 2 . 1 m m o l、3 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で滴加した後、8 0 に温め、2 時間撹拌した。T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を室温に冷却し、氷水中に注ぎ込んだ。生成物に単離により、メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (1 4 g、7 8 . 6 %) を灰色がかった白色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく用いた。T L C : 石油エーテル中 7 0 % E t O A c ; R_f : 0 . 3

20

【 0 5 1 2 】

ステップ 5 : メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート

【 化 3 9 6 】



30

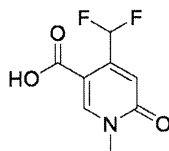
メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (1 4 g、6 8 . 9 6 m m o l、1 当量) の D M F (1 4 0 m L) 中撹拌溶液に、C s ₂ C O ₃ (3 3 . 6 2 g、1 0 3 . 4 4 m m o l、1 . 5 当量)、続けて、C H ₃ I (4 . 1 6 m L、8 2 . 6 9 m m o l、1 . 2 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で滴加した後、1 時間撹拌した。T L C 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物を、室温で氷水中に注ぎ込んだ。固形物を吸引濾過により収集し、真空下で乾燥して、メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (1 3 g、8 7 . 2 %) を灰色がかった白色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく用いた。T L C : 石油エーテル中 5 % E t O A c ; R_f : 0 . 6

40

【 0 5 1 3 】

ステップ 6 : 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

【 化 3 9 7 】



50

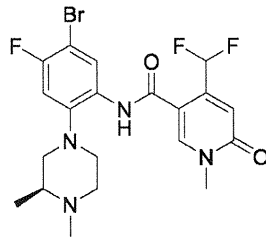
メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (13 g、59.9 mmol、1 当量) の MeOH : THF : H₂O (50 mL : 50 mL : 30 mL) 中撹拌溶液に、LiOH (5.02 g、119.81 mmol、2 当量) を室温で加え、16 時間撹拌した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。溶媒を減圧下で留去し、反応混合物を 0 に冷却し、2 N の HCl で酸性化し、EtOAc (2 X 200 mL) で抽出し、水 (2 X 100 mL) およびブライン (2 X 100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を n - ペンタンで洗浄し、純粋な 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (10 g、82.6 %) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS : [M + H]⁺ : 203.95.

10

【0514】

ステップ 7 : (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化398】



20

4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (8 g、39.40 mmol、1 当量) の DMF (80 mL) 中撹拌溶液に、アルゴン下、0 で、DIPEA (21.7 mL、118.2 mmol、3 当量)、HATU (44.9 g、118.2 mmol、3 当量) を加え、その後、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (11.94 g、39.4 mmol、1 当量、実施例 196 で記載の調製) を加えた後、16 時間撹拌した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、EtOAc 中の 0 ~ 5 % MeOH を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5.5 g、50 %) を薄茶色固体として得た。; LCMS : [M + H]⁺ = 487.25.

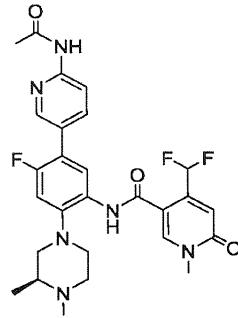
30

【0515】

ステップ 8 : N - [5 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 3 9 9】



10

2 - アセトアミドピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステルおよび (S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて、実施例 100 の最終ステップに記載のものと類似の手順により標記化合物を調製し、標準的方法を使って精製された標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 11.6, 10.0, 2.4 Hz, 2H), 2.52 (ddd, J = 14.1, 13.6, 6.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 543.30.

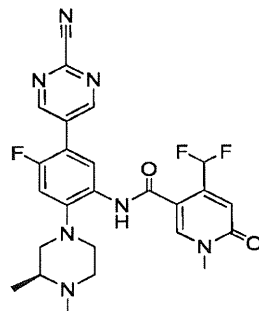
20

【0516】

実施例 218: N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 0 0】

30



40

2 - シアノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルおよび (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドを用いて、実施例 217 に類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 9.04 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (dq, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (td, J =

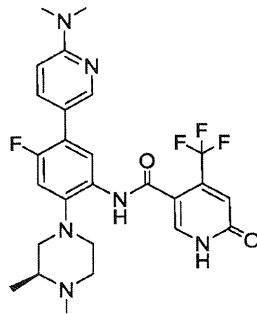
50

11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 512.30.

【0517】

実施例 219: N-[5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化401】



10

2-アセトアミドピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステルの代わりに、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 196 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 3.09 (dq, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 11.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.55 (ddd, J = 11.4, 10.3, 3.9 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 533.29.

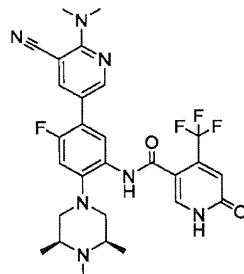
20

【0518】

実施例 220: N-[5-[5-シアノ-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

30

【化402】



40

3-シアノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステル (0.034 g, 0.125 mmol)、N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (0.05033 g, 0.083 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、シリルオキシカップリング生成物の脱保護後、38.3 mg (77% 収率) の標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.49 (s, 1H), 8.04 (d,

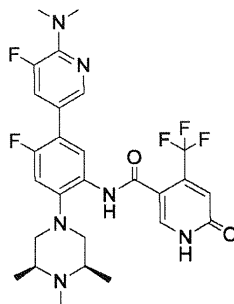
50

$J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.96 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $7.89 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.07 \text{ (d, } J = 12.2 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.91 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $3.33 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$, $3.06 \text{ (d, } J = 11.2 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.61 \text{ (t, } J = 11.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.57 - 2.51 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.37 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.16 \text{ (d, } J = 6.1 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$; LCMS $[M + 1]^+ = 572.34$.

【0519】

実施例 221: N - [5 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化403】



2 - (N, N - ジメチルアミノ) - 3 - フルオロピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル塩酸塩 (0.039 g、0.129 mmol)、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (0.05214 g、0.086 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により調製して、標記化合物 (14 mg、29% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 6H), 3.06 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.56 (dt, $J = 9.8, 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) δ -63.79 (s), -120.46 (s), -131.66 (s); LCMS $[M + 1]^+ = 565.34$.

【0520】

実施例 222: N - [5 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

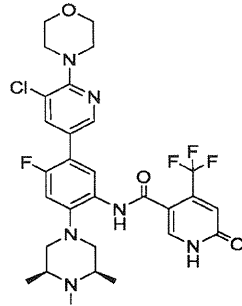
20

30

40

50

【化 4 0 4】



10

5 - クロロ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イルボロン酸 (0 . 0 3 2 g 、 0 . 1 3 0 mmol) 、 N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0 . 0 5 2 5 1 g 、 0 . 0 8 7 mmol) を用いて、実施例 3 9 で上記したものに類似の手順により調製して、標記化合物 (1 4 mg 、 2 6 % 収率) を得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , MeOD) 8 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 9 (m , 4 H) , 3 . 0 7 (d , J = 1 1 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 6 2 (t , J = 1 1 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 5 5 (dd , J = 1 2 . 6 , 6 . 7 Hz , 2 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + 1] $^+$ = 6 2 3 . 2 7 .

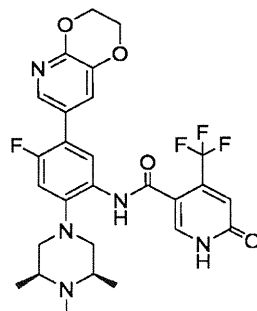
20

【 0 5 2 1 】

実施例 2 2 3 : N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 0 5】

30



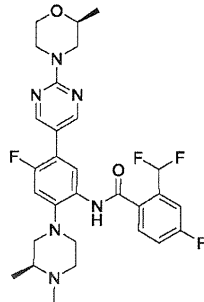
7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 2 5 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0 . 0 5 0 2 7 g 、 0 . 0 8 3 mmol) を用いて、実施例 3 9 に類似の手順により、シリルオキシカップリング中間体の脱保護後、標記化合物 (4 1 mg 、 8 5 % 収率) を得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , MeOD) 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 2 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 4 . 4 9 (dd , J = 5 . 0 , 3 . 1 Hz , 2 H) , 4 . 3 3 (dd , J = 5 . 0 , 3 . 1 Hz , 2 H) , 3 . 0 7 (d , J = 1 1 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 6 2 (t , J = 1 1

40

50

. 1 H z , 2 H) , 2 . 5 6 (d t , J = 9 . 6 , 6 . 2 H z , 2 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6 2 . 2 6 .
【 0 5 2 2 】

実施例 2 2 4 : 2 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ((S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - フルオロベンズアミド
【 化 4 0 6 】



10

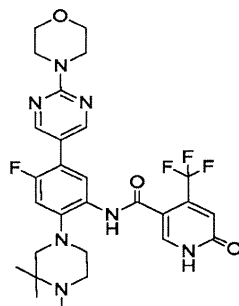
粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 5 5 5 m m o l + 0 . 2 7 8 m m o l) およびジオキサン中の (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロベンズアミド (実施例 6 2 に記載のように調製) (0 . 1 8 5 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順に従って標記化合物 (ギ酸塩、白色固体、46.9 mg、41%) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 7 (b r s , 2 H) , 8 . 3 6 (b r d d , J = 1 . 7 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (b r d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 9 3 - 7 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 5 6 (b r d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 6 5 - 4 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 9 9 (b r d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 8 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 2 2 - 3 . 0 4 (m , 4 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 3 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 1 (m , 4 H) , 1 . 3 7 - 1 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 2 5 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 3 . 3

20

30

【 0 5 2 3 】

実施例 2 2 5 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - (3 , 3 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 4 0 7 】

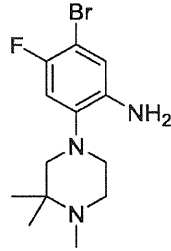


40

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (3 , 3 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの調製

50

【化 4 0 8】

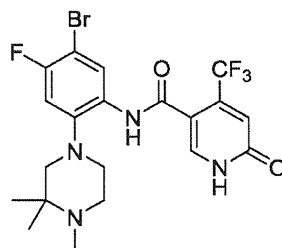


K₂CO₃ (566 mg、4.09 mmol、0.525 当量) のトルエン (20 mL) 中懸濁液に、1, 2, 2 - トリメチル - ピペラジン (1.00 g、7.8 mmol)、続けて、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (0.98 mL、7.8 mmol) のトルエン (3 mL) 中溶液を 2 分間かけて滴加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌後、45 で 1.5 時間攪拌し、多量の黄色沈殿物を生じた。H₂O (20 mL) で希釈して不溶塩を溶解した後、EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥して、橙赤色油としてニトロ中間体を得た。LCMS [M + H]⁺ 346.2。上記オレンジ色の油の MeOH (30 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (334 mg、3.9 mmol) の MeOH (5 mL) 中懸濁液、続けて、ヒドラジーン水和物 (1.14 mL、23.4 mmol) を 2 分間かけて滴加した。添加後、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。追加の、MeOH (5 mL) 中のラネーニッケル (334 mg、3.9 mmol) およびヒドラジーン水和物 (1.14 mL、23.4 mmol) を加え、続けて、THF (15 mL) を加えて、透明溶液を形成した。得られた混合物を 60 で 30 分間加熱した。追加の THF (10 mL) およびヒドラジーン水和物 (0.38 mL、7.8 mmol) を加え、60 で 30 分間加熱した。濾過後、濾液を濃縮し、暗褐色液体を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc/hex 0 ~ 100% 後、MeOH/DCM 0 ~ 10%) で精製して、標記化合物をベージュ色の固体 (1.796 g、68%) として得た。LCMS [M + H]⁺ 316.2。

【0524】

ステップ 2: N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (3, 3, 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 4 0 9】



5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (3, 3, 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンを用いて、実施例 29、ステップ 3 と類似の方法により標記化合物 (ベージュ色の固体、1.303 g、70%) を調製した。LCMS [M + H]⁺ 505.2。

【0525】

ステップ 3: N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (3, 3, 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

10

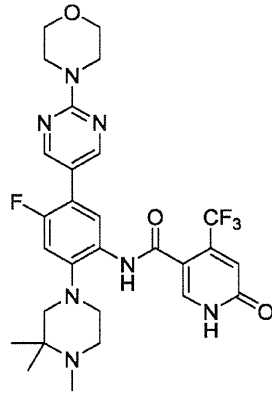
20

30

40

50

【化 4 1 0】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (3 , 3 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g , 0 . 1 m m o l) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (5 8 m g , 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (白色固体、3 6 . 3 m g 、 6 1 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (b r d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 1 0 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 7 0 (s , 2 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 1 3 (s , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 9 0 . 3 .

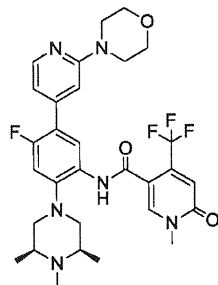
20

【 0 5 2 6】

実施例 2 2 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 1 1】

30

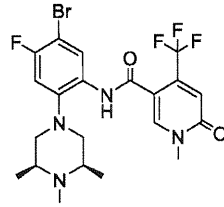


40

ステップ 1 : N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 4 1 2】



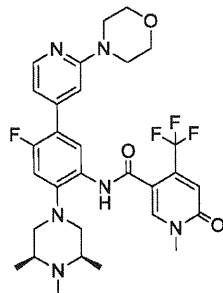
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (2 . 1 g 、 9 . 5 0 m m o l 、 1 当量、実施例 9 3 から) の DMF (3 0 m L) 中撹拌溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、HATU (1 0 . 8 3 g 、 2 8 . 5 0 m m o l 、 3 当量) 、続けて、DIPEA (5 . 2 m L 、 2 8 . 5 0 m m o l 、 3 当量) を加え、同じ温度で 1 5 分間撹拌した。次に、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (2 . 9 9 g 、 9 . 5 0 m m o l 、 1 当量) を 0 で加え、室温で 3 2 時間にわたり保持した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、DCM (3 X 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を水 (2 X 2 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液としてメタノール中の 0 ~ 3 0 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製し、灰色がかった白色固体 (1 . 5 g 、 3 0 . 4 8 %) として得た。LCMS : [M + H] ⁺ 2 2 1 . 9 5 .

10

20

【 0 5 2 7 】

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 1 3】



30

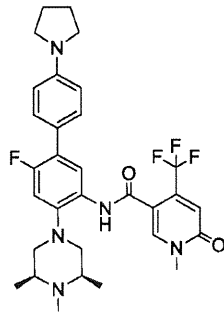
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 1 . 9 m g 、 0 . 1 m m o l) および 2 - モルホリノピリジン - 4 - ボロン酸、ピナコールエステル (5 8 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順に従って、標記化合物 (白色固体、2 1 . 2 m g 、 3 5 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 8 8 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 3 . 5 9 - 3 . 5 3 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 6 4 (b r t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 2 7 (m , 5 H) , 1 . 1 4 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 0 3 . 4 .

40

【 0 5 2 8 】

50

実施例 227: N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル) - 2 -
- [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 -
メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 1 4】



10

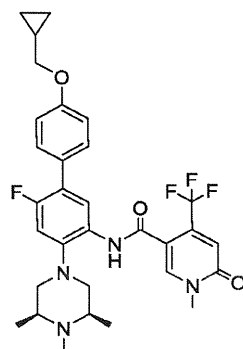
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペ
ラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)
- 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (51.9 mg、0.1 mmol) お
よび 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル) フェニル] ピロリジン (55 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 29 と類似
の手順により標記化合物 (黄色固体、37.5 mg、64%) を調製した。¹H NMR
(500 MHz、クロロホルム - d) = 8.72 (s , 1 H) , 8.48 (d , J = 8
.3 Hz , 1 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.48 (br d , J = 7.5 Hz , 2 H)
) , 7.01 - 6.94 (m , 2 H) , 6.62 (d , J = 8.7 Hz , 2 H) , 3.6
4 (s , 3 H) , 3.34 (br t , J = 6.4 Hz , 4 H) , 2.81 (br d , J
= 11.0 Hz , 2 H) , 2.64 (br t , J = 10.9 Hz , 2 H) , 2.36 -
2.27 (m , 5 H) , 2.07 - 1.99 (m , 4 H) , 1.13 (d , J = 6.1 H
z , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 586.3 .

20

【0529】

実施例 228: N - [5 - [4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 4 - フルオ
ロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 1 5】

30



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)
- 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (51.9 mg、0.1 mmol)
および 4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニルボロン酸 (38 mg、0.2 mmol)
を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (白色固体、37.0 mg、63%)
を調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 8.71 (s , 1 H)
) , 8.47 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.51 (d , J

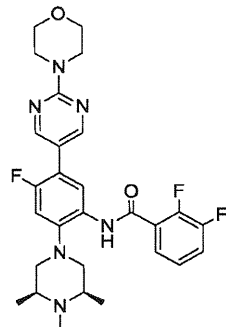
50

= 7.6 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 4H), 3.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 5H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 587.4.
【0530】

実施例229: 2,3-ジフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(51.9mg、0.1mmol)および4-(シクロプロピルメトキシ)フェニルボロン酸(38mg、0.2mmol)を用いて、実施例31に類似の手順により、標記化合物(白色固体、37.0mg、63%)を調製した。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d) = 8.71(s, 1H), 8.47(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.51(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 - 6.95(m, 4H), 3.85(d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 2.81(br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.64(t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.35 - 2.28(m, 5H), 1.35 - 1.25(m, 1H), 1.13(d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.70 - 0.63(m, 2H), 0.40 - 0.35(m, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 587.4.

【化416】



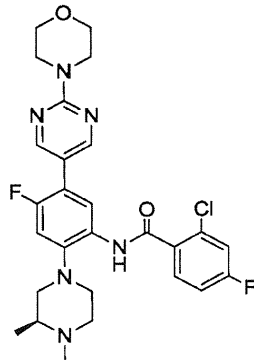
【0531】

4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(40mg、0.1mmol)および2,3-ジフルオロベンゾイルクロリド(19μL、0.15mmol)を用いて、実施例34と類似の手順により標記化合物(ライトベージュ色の固体、46.8mg、84%)を調製した。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d) = 9.74(br d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.72(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58(s, 2H), 7.95(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.36(m, 1H), 7.31 - 7.26(m, 1H), 7.04(d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.86(m, 4H), 3.82 - 3.79(m, 4H), 2.89(br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.67(t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.46(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.16(d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 541.3.

【0532】

実施例230: 2-クロロ-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-

1 - イル] フェニル] ベンズアミド
【化 4 1 7】



10

(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (23 mg, 0.06 mmol) および 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイルクロリド (12 μ L, 0.09 mmol) を用いて、実施例 78 と類似の手順により標記化合物 (ライトベージュ色の固体、23.6 mg, 70%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.20 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 7.85 (dd, J = 6.0, 8.7 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.91 - 3.86 (m, 4 H), 3.82 - 3.78 (m, 4 H), 3.01 - 2.85 (m, 4 H), 2.60 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.42 (dt, J = 3.2, 11.0 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (br s, 1 H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H] $^+$ = 543.4.

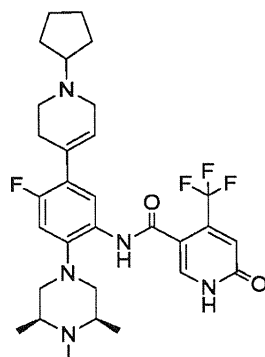
20

【0533】

実施例 231: N - [5 - (1 - シクロペンチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 4 1 8】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (34 mg, 0.057 mmol) およびシクロペンタノン (7.59 μ L, 0.085 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、合わせて、濃縮した生成物の単離後に、標記化合物を黄色粉末 (28 mg, 77% 収率) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.02 - 7.93 (m, 1 H), 7.84 - 7.75 (m, 1 H), 6.98 - 6.92 (m, 1 H), 6.91 - 6.87 (m, 1 H)

50

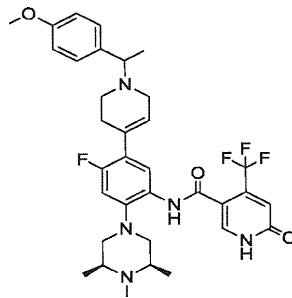
, 6.09 - 5.99 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 576.5.

【0534】

実施例232: N-[4-フルオロ-5-[1-[1-(4-メトキシフェニル)エチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化419】



20

無水THF中で混合された、N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(40mg、0.067mmol)、4'-メトキシアセトフェノン99%(15.09mg、0.100mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.060ml、0.201mmol)を使用して、実施例148に類似の手順を用いた。反応混合物を、75℃で6時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、EtOH(2ml)およびホウ化水素ナトリウム(10.14mg、0.268mmol)を順に加えた。次に、混合物を室温で16時間撹拌した。標準的方法を用いた後処理および単離により、標記化合物(7mg、14%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.98 - 5.87 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.26 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.77 (m, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 642.6

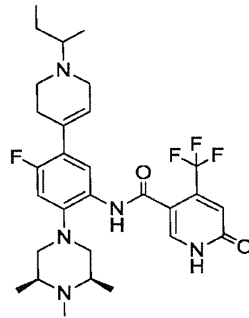
30

40

【0535】

実施例233: N-[5-(1-ブタン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 4 2 0】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) および 2 - ブタノン (7.94 μ l、0.089 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、標記化合物 (9 mg、24 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.83 - 8.30 (m , 2 H) , 7.93 (br s , 1 H) , 7.90 - 7.80 (m , 1 H) , 7.03 (br d , J = 12.3 Hz , 1 H) , 6.94 (br s , 1 H) , 6.09 (br s , 1 H) , 3.90 (br s , 2 H) , 3.58 - 3.41 (m , 3 H) , 3.15 - 3.05 (m , 2 H) , 2.95 - 2.84 (m , 2 H) , 2.83 - 2.73 (m , 2 H) , 2.72 - 2.63 (m , 2 H) , 2.51 (s , 3 H) , 2.02 - 1.88 (m , 1 H) , 1.73 - 1.61 (m , 1 H) , 1.44 - 1.38 (m , 3 H) , 1.28 - 1.21 (m , 6 H) , 1.13 - 1.05 (m , 3 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 564.5

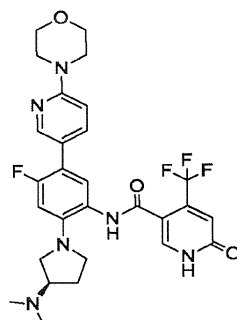
20

【 0 5 3 6】

実施例 234 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 2 1】

30

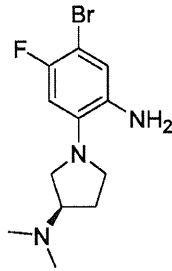


40

ステップ 1 : (R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

50

【化 4 2 2】



10

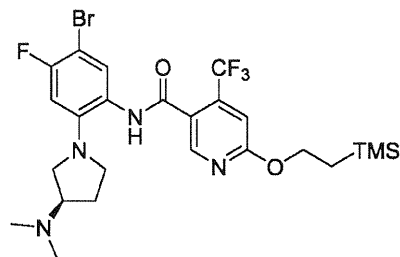
(R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチル
ピロリジン - 3 - アミン (0 . 6 5 g , 2 . 0 m m o l) および SnCl_2 (0 . 9 3 g
、 4 . 9 m m o l) の EtOH (8 m L) 中混合物を、 7 5 °C に 4 時間加熱した。室温ま
で冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 2
0 % MeOH / DCM] により精製して、(R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 -
フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 6 1 g , 9 5 %)
を得た。LCMS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 3 0 2 . 3 .

【 0 5 3 7 】

ステップ 2 : (R) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン -
1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリ
メチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

20

【化 4 2 3】



30

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸
(0 . 3 0 g , 0 . 9 9 m m o l) を、 DMF (1 m L) 中の HATU (0 . 3 8 g , 0
、 0 . 9 9 m m o l) および N,N -ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 6 m L , 2 . 1 m
m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、(R) - 1 - (2 - アミノ - 4
- ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 2
5 0 g , 0 . 8 2 7 m m o l) の DMF (3 m L) 中溶液に加え、反応物を 5 5 °C に 1 8
時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を H_2O と DCM との間で分配した。層分離させ
、水層を追加分の DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、1 N NaOH (水溶
液) 、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過による無機物の除去後
、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 5 % MeOH / D
 CM] により精製して、(R) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロ
リジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2
- (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0 . 1 2 g , 2 4 %) を得た。LC
MS [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 5 9 1 . 2 .

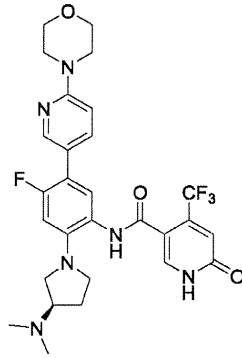
40

【 0 5 3 8 】

ステップ 3 : (R) - N - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) -
4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4
- (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 4 2 4】



10

マイクロ波バイアルに、(R)-N-(5-ブromo-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.058 g、0.098 mmol)、4-[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)-ピリジン-2-イル]-モルホリン(0.043 g、0.15 mmol)、ビス(di-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(0.007 g、0.01 mmol)および K_3PO_4 (0.042 g、0.20 mmol)を充填した。バイアルをセプタム付キャップで密閉し、窒素を用いて排気と再充填を行った。1,4-ジオキサン(1.5 mL)および H_2O (0.15 mL)をシリンジで加え、バイアルを窒素でさらに排気および再充填した。反応物を110

20

に1.5時間照射した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM+0.5% NH_4OH]で精製して、シリル保護ピアリールを透明な琥珀色フィルムとして得た。鈴木カップリングのシリル保護生成物をDCM(2 mL)に溶解し、室温下、トリフルオロ酢酸(0.75 mL)で処理した。1時間室温で攪拌後、減圧下で揮発物を除去し、純粋な生成物をPorapak RxnC Xイオン交換カートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離した。凍結乾燥により、標記化合物の(R)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(6-モルホリノピリジン-3-イル)フェニル)-6-オキソ-4-トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.017 g、30%)を得た。 1H NMR(500 MHz, $DMSO-d_6$) = 9.71(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.89(br s, 1H), 7.59(br d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.58(d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.66-3.62(m, 4H), 3.42-3.38(m, 4H), 3.34-3.30(m, 2H), 3.17(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.08(s, 6H), 2.03-1.96(m, 1H), 1.63(quin, J = 9.9 Hz, 1H); LCMS $[M+H]^+$: 575.3.

30

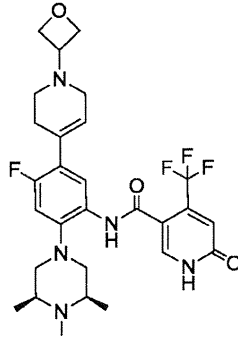
【0539】

40

実施例235: N-[4-フルオロ-5-[1-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 4 2 5】



10

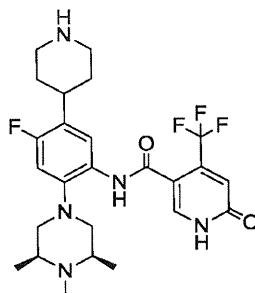
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 -
 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 -
 オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
 (33 mg、0.055 mmol)、およびオキセタン - 3 - オン (4.18 mg、0.
 058 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、後処理後、標記化合物 (31 mg、95% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.
 93 (s, 1 H), 7.79 (br d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.97 - 6.9
 4 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 4.78 - 4.
 67 (m, 4 H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.16 - 3.08 (m,
 2 H), 3.04 (br d, J = 9.8 Hz, 2 H), 2.65 - 2.55 (m, 8 H)
) , 2.40 (s, 3 H), 1.21 - 1.16 (m, 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ =
 564.6

20

【0540】

実施例 236 : N - [4 - フルオロ - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2 - [(3 R , 5 S)
 - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリ
 フルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 2 6】



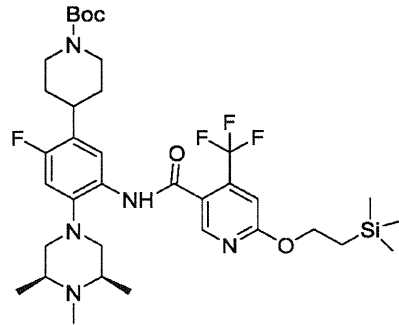
30

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル)
) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) - 4 - ((3 S , 5 R)
) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボ
 キシレート

40

50

【化 4 2 7】



10

tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (310 mg 、 0.438 mmol) の MeOH 中溶液を、H - Cube を使って、パラジウム炭素、10% 触媒カートリッジを用いて、1 気圧下、室温で水素化を行った。混合物を濃縮乾固して、白色発泡体 (301 mg 、 97%) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.47 - 8.35 (m , 1 H) , 7.77 - 7.66 (m , 1 H) , 7.07 - 6.99 (m , 1 H) , 6.89 - 6.78 (m , 1 H) , 4.51 - 4.42 (m , 2 H) , 4.18 - 4.07 (m , 2 H) , 2.97 - 2.90 (m , 1 H) , 2.89 - 2.85 (m , 2 H) , 2.84 - 2.67 (m , 2 H) , 2.52 - 2.42 (m , 2 H) , 2.40 - 2.31 (m , 2 H) , 2.26 - 2.20 (m , 3 H) , 1.77 - 1.66 (m , 2 H) , 1.62 - 1.51 (m , 2 H) , 1.40 - 1.37 (m , 9 H) , 1.11 - 1.07 (m , 2 H) , 1.05 - 1.02 (m , 6 H) , 0.05 - 0.04 (m , 9 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 710.6 .

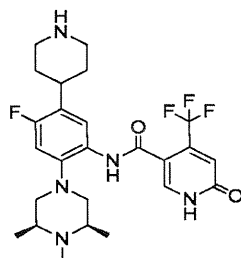
20

【0541】

ステップ 2 : N - (4 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 4 2 8】



40

tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの DCM (6 ml) 中溶液に、室温で、TFA (2 ml) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した後、残留物を MeOH に溶解し、陽イオン交換樹脂カートリッジ (Porapak Rxn CX 20cc) を通過させた。目的の生成物を、灰色がかった白色の固体の遊離塩基として単離した。 (210 mg 、 94%) 。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.10 (s , 1 H) , 7.86 (br d , J = 7.7 Hz , 1 H) , 7.00 - 6.94 (m , 1 H) , 6.78 - 6.72 (m , 1 H) , 3.44 - 3.39 (m , 2 H) , 3.21 - 3.11 (m , 1 H)

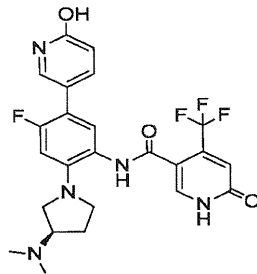
50

, 3.09 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 510.5.

【0542】

実施例237: N-[4-フルオロ-5-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化429】

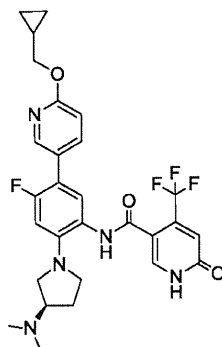


実施例237および238を、4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-モルホリンの代わりに、2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて、実施例234、ステップ3に類似の手順を使って実施した単一反応から単離し、2つの生成物をクロマトグラフィーにより分離した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 11.81 - 11.62 (m, 1H), 9.66 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.21 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.59 (m, J = 14.2 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.23 (s, 1H); LCMS [M+H]⁺: 506.2.

【0543】

実施例238: N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化430】



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.54 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.66 (d, J

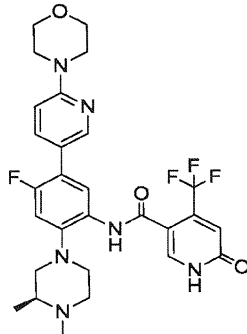
= 14.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 0.58 - 0.53 (m, 2H), 0.36 - 0.31 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺: 560.3.

【0544】

実施例239: N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化431】

10



20

4-[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)-ピリジン-2-イル]-モルホリン(0.040g、0.138mmol)、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.05432g、0.092mmol)を用いて、実施例196の最終ステップで使われたものと類似の手順を使用して、18mg(34%収率)の標記化合物を得た。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.31(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.90(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.79(m, 4H), 3.55 - 3.52(m, 4H), 3.11(d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.06(d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.96(dd, J = 20.2, 10.7 Hz, 2H), 2.60(dd, J = 21.9, 11.5 Hz, 2H), 2.50(s, 1H), 2.42(s, 3H), 1.15(d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 575.42.

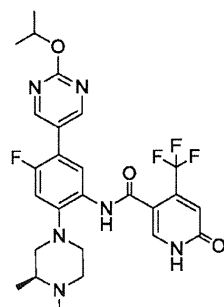
30

【0545】

実施例240: N-[4-フルオロ-5-(2-プロパン-2-イルオキシピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化432】

40



(2-イソプロポキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.024g、0.130mmol)

50

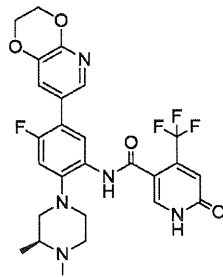
mol)、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.05144g、0.087mmol)を用いて、実施例196の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物(18mg、38%収率)を調製した。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.73(s, 2H), 7.97(s, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 1H), 7.14(d, J=12.0Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 5.37(sep, J=6.2Hz, 1H), 3.11(dd, J=26.9, 10.8Hz, 2H), 2.96(t, J=8.9Hz, 2H), 2.59(t, J=10.7Hz, 2H), 2.47(s, 1H), 2.40(s, 3H), 1.14(d, J=6.0Hz, 3H); LCMS[M+1]⁺=549.09.

10

【0546】

実施例241: N-[5-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化433】



20

7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン(0.035g、0.132mmol)、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.05200g、0.088mmol)を用いて、実施例196の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物(22.5mg、45%収率)を調製した。¹H NMR(500MHz, MeOD) 7.97(s, 1H), 7.92-7.89(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.09(d, J=12.1Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 4.49(dd, J=5.0, 3.1Hz, 2H), 4.33(dd, J=4.9, 3.1Hz, 2H), 3.13(d, J=11.7Hz, 1H), 3.08(d, J=11.5Hz, 1H), 2.97(dd, J=19.7, 10.3Hz, 2H), 2.61(dd, J=21.5, 11.1Hz, 2H), 2.51(s, 1H), 2.42(s, 3H), 1.15(d, J=6.2Hz, 3H); LCMS[HS][M+1]⁺=548.26.

30

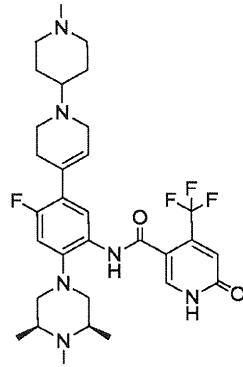
40

【0547】

実施例242: N-[4-フルオロ-5-[1-(1-メチルピリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 4 3 4】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40 mg、0.067 mmol)、N - メチル - 4 - ピペリドン 97% (0.012 ml、0.100 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、標記化合物 (14 mg、31% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.86 - 7.79 (m, 1 H), 7.71 - 7.61 (m, 1 H), 6.85 - 6.80 (m, 1 H), 6.80 - 6.77 (m, 1 H), 5.99 - 5.86 (m, 1 H), 3.29 - 3.25 (m, 2 H), 3.07 - 3.01 (m, 2 H), 2.93 - 2.86 (m, 2 H), 2.82 - 2.75 (m, 2 H), 2.53 - 2.40 (m, 7 H), 2.38 - 2.31 (m, 3 H), 2.30 - 2.23 (m, 5 H), 1.99 - 1.89 (m, 2 H), 1.67 - 1.58 (m, 2 H), 1.07 - 1.03 (m, 6 H); LC MS [M + H]⁺ = 605.5.

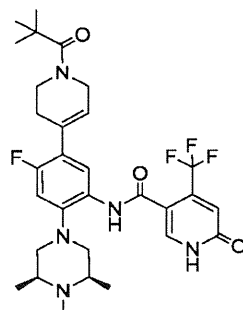
20

【 0 5 4 8】

実施例 243: N - [5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 4 3 5】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (27 mg、0.053 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (10.66 μl、0.061 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液に、室温で、トリメチルアセチルクロリド (6.87 μl、0.056 mmol) を加えた。10 分後、反応混合物を水 (2 ml でクエンチし、後処理し、粗生成物を精製して、標記化合物 (15 mg、45% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.94 (s, 1 H), 7.78 (br d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.99 - 6.95 (m, 1 H)

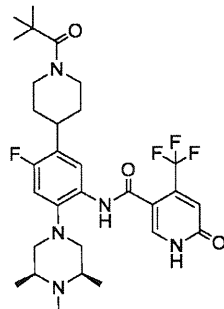
50

, 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 6H), 2.42 - 2.38 (m, 3H), 1.35 - 1.33 (m, 9H), 1.19 - 1.16 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 592.6

【0549】

実施例244: N-[5-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化436】



N-(4-フルオロ-5-(ピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(25mg、0.049mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.83μl、0.056mmol)のDCM(3ml)中溶液に、室温で、トリメチルアセチルクロリド(6.34μl、0.052mmol)を加えた。反応物が透明溶液になった。これを室温で攪拌した。室温で4分後、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。10分後、反応物を水(2ml)でクエンチした。有機相を分離させ、水相をDCM(2ml)で抽出し、合わせた有機相を飽和NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄した後、Na₂SO₄上で乾燥させて、セライト上で濃縮した。その後、これを、0~8%のMeOHを含むDCMで溶出するsgc(4gカラム)を用いて精製した。目的画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色粉末(26mg、85%収率)として得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 4H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.35 - 1.32 (m, 10H), 1.18 - 1.15 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 594.7.

【0550】

実施例245: N-[4-フルオロ-5-(1-ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

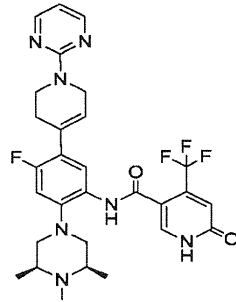
20

30

40

50

【化 4 3 7】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) および 2 - プロモピリミジン 95 % (10.34 mg、0.065 mmol) のエタノール (3 ml) 中溶液に、室温で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.021 ml、0.118 mmol) を加えた。反応混合物を、80 で加熱した。4 分後、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。有機相を分離させ、水相を DCM (2 ml) で抽出し、合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、セライト上で濃縮した。これを、0 ~ 6 % の MeOH を含む DCM で溶出する sgc (4 g カラム) を用いて精製した。目的画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を灰色がかった白色粉末 (26 mg、71 % 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.43 - 8.31 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.80 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.98 - 6.94 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.63 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.13 (br s, 1 H), 4.37 (br d, J = 2.8 Hz, 2 H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.03 (br d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.62 - 2.52 (m, 6 H), 2.38 (s, 3 H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 1 H); LCMS [M + H]⁺ = 586.

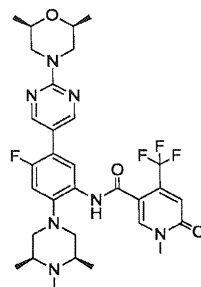
20

【 0 5 5 1 】

30

実施例 246 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 3 8】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (42 mg、0.08 mmol) および (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (38 mg、0.16 mmol) を用いて、実施例 226 に類似の手順により、標記化合物 (ペールベージュ色の固体、37.1 mg、73 %) を調製した。¹H NMR

50

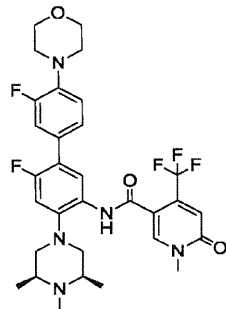
(500 MHz, クロロホルム-d) = 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.62 (dd, J = 1.3, 13.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 5H), 2.80 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.37 - 2.26 (m, 5H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 632.5.

【0552】

実施例247: N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化439】



20

N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(42 mg、0.08 mmol)および3-フルオロ-4-モルホリノフェニルボロン酸(36 mg、0.16 mmol)を用いて、実施例226に類似の手順により、標記化合物(パールベージュ色の固体、35.8 mg、72%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) = 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.82 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.64 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 5H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 620.4.

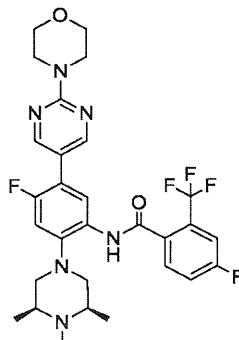
30

【0553】

実施例248: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化440】

40



50

4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (17 μ L、0.11 mmol) を加えた。混合物を 110 で 30 分間加熱し、Et₃N (0.028 mL、0.2 mmol) を加え、得られた混合物を 110 で 10 分間加熱した。追加のジオキサン (3 mL) を加え、混合物を 110 で 30 分間加熱した。飽和 NaHCO₃ (3 mL) クエンチした後、反応物を DCM (5 mL) で抽出し、有機層をバイオタージサンプルットにロードし、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 10 %) で精製して、標記化合物を褐色固体 (23.9 mg、39 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.62 - 8.54 (m , 4 H) , 7.66 (dd , J = 5.3 , 8.3 Hz , 1 H) , 7.50 (dd , J = 2.3 , 8.8 Hz , 1 H) , 7.39 (dt , J = 2.2 , 8.1 Hz , 1 H) , 7.01 (d , J = 11.2 Hz , 1 H) , 3.90 - 3.86 (m , 4 H) , 3.82 - 3.78 (m , 4 H) , 2.84 (br d , J = 11.1 Hz , 2 H) , 2.72 - 2.56 (m , 2 H) , 2.38 - 2.20 (m , 5 H) , 1.12 (br d , J = 5.6 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 591.4 .

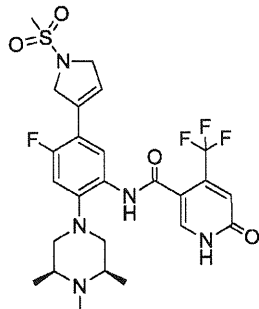
10

【 0 5 5 4 】

実施例 249 : N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルスルホニル - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 化 4 4 1 】



30

N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.018 mL、0.101 mmol) の DCM (3 mL) 中混合物に、室温で、メタンスルホニルクロリド (3.92 μ L、0.051 mmol) を加えた。これを室温で攪拌した。室温で 20 分後になっても、若干の 2 置換副産物および出発材料と共に、目的の生成物の形成が観察された。20 分と 45 分との間では、変化は観察されなかった。このため、0.5 当量のメタンスルホニルクロリドを加え、室温での攪拌を継続した。混合物を MeOH でクエンチし、セライト上で濃縮した後、0 ~ 6 % の MeOH および 0 ~ 0.6 % の NH₄OH を含む DCM による sgc 溶出により精製を行った。目的画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色粉末 (16 mg、53 % 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 7.89 - 7.81 (m , 1 H) , 7.73 - 7.62 (m , 1 H) , 6.94 - 6.85 (m , 1 H) , 6.83 - 6.76 (m , 1 H) , 6.27 - 6.19 (m , 1 H) , 4.50 - 4.40 (m , 2 H) , 4.30 - 4.19 (m , 2 H) , 3.00 - 2.90 (m , 2 H) , 2.87 - 2.79 (m , 3 H) , 2.54 - 2.38 (m , 4 H) , 2.30 - 2.22 (m , 3 H) , 1.10 - 1.02 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 572.4 .

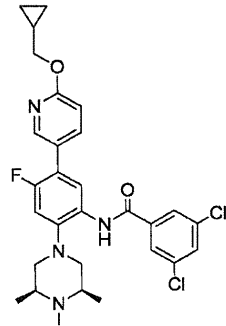
40

50

【 0 5 5 5 】

実施例 250 : 3, 5 - ジクロロ - N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【 化 4 4 2 】

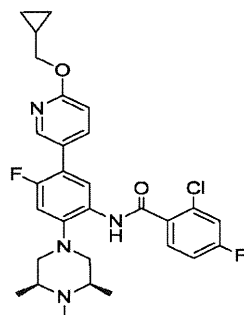


5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (38.4 mg、0.1 mmol) および 3, 5 - ジクロロベンゾイルクロリド (21 μ L、0.15 mmol) を用いて、上記に類似の手順に従って、標記化合物 (灰色がかった白色固体、23.0 mg、40%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.27 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 - 7.77 (m, 3 H), 7.57 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.91 (br d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.52 - 2.42 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.37 - 1.28 (m, 1 H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 0.67 - 0.61 (m, 2 H), 0.41 - 0.36 (m, 2 H); LCMS [M + H] ⁺ = 557.4.

【 0 5 5 6 】

実施例 251 : 2 - クロロ - N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロベンズアミド

【 化 4 4 3 】

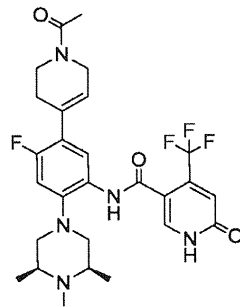


5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (38.4 mg、0.1 mmol) および 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイルクロリド (20 μ L、0.15 mmol) を用いて、上記に類似の手順で、標記化合物 (白色固体、44.4 mg、81%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9.20 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24

(d d , J = 2 . 4 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 8 8 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 3 1 (m , 5 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 8 (m , 1 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) , 0 . 6 7 - 0 . 6 1 (m , 2 H) , 0 . 4 0 - 0 . 3 5 (m , 2 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 4 1 . 2 .
【 0 5 5 7 】

実施例 2 5 2 : N - [5 - (1 - アセチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 4 4 4 】

10



20

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 1 m l 、 0 . 1 1 8 m m o l) の D C M (3 m l) 中溶液に、室温で、4 - メトキシベンゾイルクロリド、99% (8 . 5 5 μ l 、 0 . 0 6 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で攪拌した。4 分後、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。10 分後、反応物を水 (2 m l) でクエンチした。有機相を分離させ、水相を D C M (2 m l) で抽出し、合わせた有機相を飽和 N a H C O ₃ 溶液、ブラインで洗浄した後、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させて、セライト上で濃縮した。その後、これを 0 ~ 8 % の M e O H を含む D C M で溶出する I s c o カラム (4 G) で精製した。目的画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色粉末 (2 3 m g 、 5 8 %) として得た。¹⁹F N M R (4 7 1 M H z , メタノール - d ₄) = - 6 3 . 8 3 (s , 1 F) , - 1 1 7 . 6 1 (s , 1 F) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 4 2 . 5 .

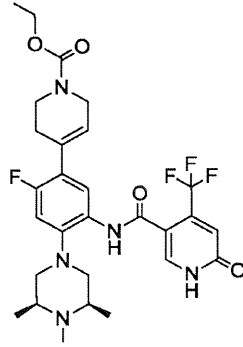
30

【 0 5 5 8 】

実施例 2 5 3 : エチル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化 4 4 5】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.099 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.034 ml、0.197 mmol) のジクロロメタン (DCM) (3 ml) 中溶液に、室温で、エチルクロロホルメート (0.011 ml、0.118 mmol) を加えた。ミルク状反応混合物が透明溶液になった。これを室温で攪拌した。室温で 20 分後、出発材料の完全な消失および目的の生成物の形成が観察された。反応物を水 (2 mL) でクエンチし、有機相を分離させ、水相を DCM (2 x 2 mL) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄した後、Na₂SO₄上で乾燥させて、セライト上で濃縮した。これを、0 ~ 6 % の MeOH を含む DCM で溶出する Isco カラム (4 g) で精製して、標記化合物を白色粉末 (44 mg、73 %) として収集した。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 7.94 (s , 1 H) , 7.77 (br d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 6.98 - 6.94 (m , 1 H) , 6.92 (s , 1 H) , 6.00 (br s , 1 H) , 4.21 - 4.16 (m , 2 H) , 4.16 - 4.07 (m , 2 H) , 3.68 (br s , 2 H) , 3.03 (br d , J = 10.5 Hz , 2 H) , 2.63 - 2.50 (m , 6 H) , 2.39 (s , 3 H) , 1.33 - 1.30 (m , 3 H) , 1.20 - 1.15 (m , 6 H) , 0.94 - 0.94 (m , 1 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 580.46

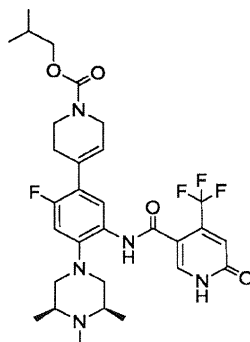
20

30

【 0 5 5 9 】

実施例 254 : 2 - メチルプロピル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 4 6】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

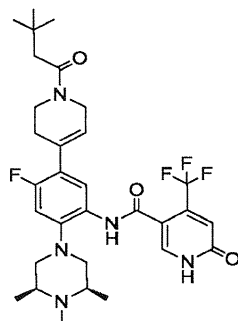
(30 mg、0.059 mmol)、およびイソブチルクロロホルレート(7.73 μ l、0.059 mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、後処理および精製後、標記化合物を白色粉末(25.5 mg、67%収率)として得た。 ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.04 - 5.89 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 6H), 2.37 - 2.33 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 6H), 0.98 - 0.94 (m, 6H), 0.85 - 0.85 (m, 1H); LCMS [M + H] $^+$ = 608.45

10

【0560】

実施例255: N-[5-[1-(3,3-ジメチルブタノイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化447】



20

無水THF中で混合された、N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(29.5 mg、0.058 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.013 ml、0.073 mmol)および3,3-ジメチルブチルクロリド(8.48 μ l、0.061 mmol)を使用して、実施例253に類似の手順を用いた。後処理および精製により、標記化合物を白色粉末(25 mg、68%収率)として得た。 ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.08 - 5.97 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 6H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 6H), 1.11 - 1.07 (m, 9H); LCMS [M + H] $^+$ = 606.5

30

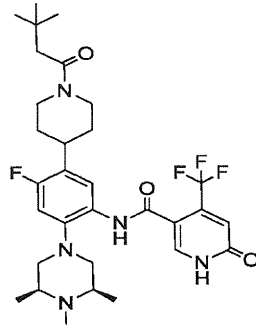
40

【0561】

実施例256: N-[5-[1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 4 4 8】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (26.5 mg、0.052 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.011 ml、0.065 mmol) の DCM (3 ml) 中混合物に、室温で、3,3 - ジメチルブチルクロリド (7.59 μ l、0.055 mmol) を加えた。後処理および精製により、標記化合物を白色粉末 (26 mg、74 % 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.00 - 7.90 (m , 1 H) , 7.81 - 7.70 (m , 1 H) , 6.99 - 6.94 (m , 1 H) , 6.94 - 6.90 (m , 1 H) , 4.82 - 4.73 (m , 1 H) , 4.28 - 4.19 (m , 1 H) , 3.29 - 3.21 (m , 1 H) , 3.17 - 3.09 (m , 1 H) , 3.02 - 2.94 (m , 2 H) , 2.77 - 2.69 (m , 1 H) , 2.63 - 2.51 (m , 4 H) , 2.49 - 2.44 (m , 1 H) , 2.40 - 2.37 (m , 3 H) , 2.36 - 2.29 (m , 1 H) , 1.95 - 1.86 (m , 2 H) , 1.78 - 1.70 (m , 1 H) , 1.69 - 1.62 (m , 1 H) , 1.18 - 1.14 (m , 6 H) , 1.08 (s , 9 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 608.45 .

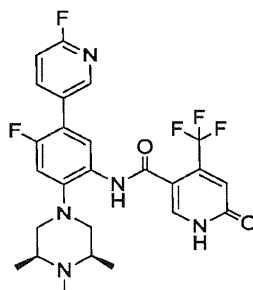
【 0 5 6 2 】

20

実施例 257 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 4 9】

30



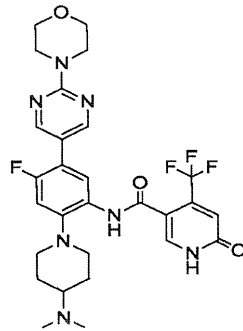
40

6 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸ピナコールエステルを用いて、実施例 31 の調製で最終カップリングおよび脱保護ステップに関し上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 12.81 - 12.30 (m , 1 H) , 9.59 (s , 1 H) , 8.36 (s , 1 H) , 8.16 - 8.06 (m , 1 H) , 7.92 (s , 1 H) , 7.78 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 7.32 (dd , J = 2.7 , 8.6 Hz , 1 H) , 7.08 (d , J = 12.5 Hz , 1 H) , 6.81 (s , 1 H) , 3.06 (br d , J = 11.0 Hz , 2 H) , 2.49 - 2.43 (m , 2 H) , 2.20 (s , 3 H) , 1.01 (d , J = 6.0 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ : 522.5 .

【 0 5 6 3 】

50

実施例 258 : N - [2 - [4 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 1 - イル] - 4 - フル
 オロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ
 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
 【化 450】



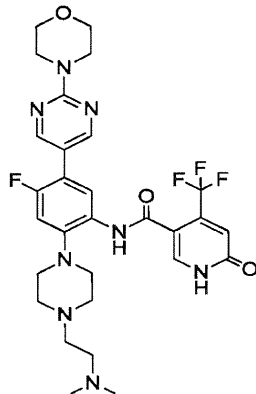
10

ステップ 1 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、
 4 - (ジメチルアミノ) ピペリジンを用いて、実施例 234 の調製で上記したものと類似
 の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO - d_6) = 9 .
 55 (s , 1 H) , 8 . 52 (s , 2 H) , 7 . 90 (s , 1 H) , 7 . 78 (d , J =
 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 07 (d , J = 12 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 81 (s , 1 H)
 , 3 . 78 - 3 . 74 (m , 4 H) , 3 . 69 - 3 . 66 (m , 4 H) , 3 . 19 (b r
 d , J = 11 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 67 - 2 . 58 (m , 3 H) , 2 . 24 (b r s
 , 6 H) , 1 . 87 - 1 . 76 (m , 2 H) , 1 . 58 (b r d d , J = 3 . 1 , 11
 . 7 Hz , 2 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 590 . 5 .

20

【 0564 】

実施例 259 : N - [2 - [4 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピペラジン - 1 -
 イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニ
 ル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
 【化 451】



30

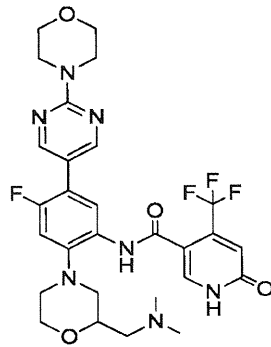
ステップ 1 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、
 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) ピペラジンを用いて、実施例 234 の調製で上記した
 ものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO
 - d_6) = 9 . 54 (s , 1 H) , 8 . 53 (d , J = 1 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 92
 (s , 1 H) , 7 . 75 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 12 . 2 Hz
 , 1 H) , 6 . 81 (s , 1 H) , 3 . 78 - 3 . 73 (m , 4 H) , 3 . 70 - 3 .
 65 (m , 4 H) , 2 . 90 (b r s , 4 H) , 2 . 60 - 2 . 54 (m , 4 H) , 2
 . 48 - 2 . 39 (m , 4 H) , 2 . 21 (b r s , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$:
 619 . 5 .

40

【 0565 】

50

実施例 260 : N - [2 - [2 - [(ジメチルアミノ)メチル]モルホリン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 5 - イル)フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 5 2】



10

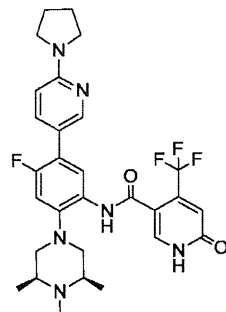
ステップ 1 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、ジメチル - モルホリン - 2 - イルメチル - アミンを用いて、実施例 234 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.58 (s, 1H), 8.53 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.85 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.99 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 2.6, 11.4 Hz, 1H), 2.63 (br d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.48 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.36 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.13 (br s, 6H); LCMS [$M + H$] $^+$: 606.4.

20

【0566】

実施例 261 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 4 5 3】

30



40

6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエステル (34.0 mg、0.124 mmol)、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) を用いて、実施例 100 の調製で上記したものに類似の手順により調製して、標記化合物 (37 mg、79%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 12.66 - 12.44 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (br d

50

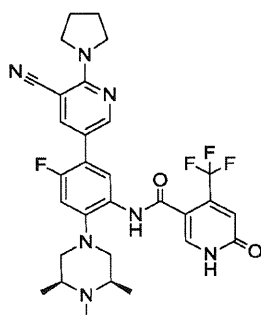
, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (br d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.54 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.41 (br s, 6 H), $3.06 - 2.97$ (m, 1 H), 2.44 (br d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.36 (br dd, $J = 1.8, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H), $1.99 - 1.89$ (m, 5 H), 1.14 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 2 H), 1.01 (br d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 6 H); LCMS $[M + H]^+$: 573.5 .

【0567】

実施例 262: N-[5-(5-シアノ-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化454】



20

3-シアノ-2-ピロリジノピリジン-5-ボロン酸、ピナコールエステル (37.1 mg , 0.124 mmol)、N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (50 mg , 0.083 mmol)を用いて、実施例100の調製で上記したものに類似の手順により調製して、標記化合物 (32 mg , 64% 収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ = $12.66 - 12.49$ (m, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.02 (d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 3.71 (br t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 5 H), 3.02 (br d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 2 H), $2.47 - 2.40$ (m, 2 H), $2.38 - 2.28$ (m, 2 H), 2.19 (br s, 3 H), 1.95 (td, $J = 3.4, 6.3 \text{ Hz}$, 5 H), 1.00 (br d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 6 H); LCMS $[M + H]^+$: 598.5 .

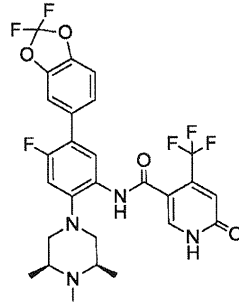
30

【0568】

実施例 263: N-[5-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 4 5 5】



10

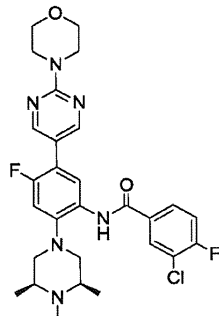
2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - ボロン酸 (25 . 01 mg、0 . 124 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0 . 083 mmol) を用いて、実施例 100 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物 (40 . 2 mg、80 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12 . 77 - 12 . 43 (m , 1 H) , 9 . 55 (s , 1 H) , 7 . 91 (s , 1 H) , 7 . 75 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 46 (m , 2 H) , 7 . 31 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 80 (s , 1 H) , 3 . 04 (br d , J = 10 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 48 - 2 . 43 (m , 2 H) , 2 . 38 - 2 . 31 (m , 2 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 1 . 01 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 583 . 0 .

【 0 5 6 9 】

20

実施例 264 : 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 4 5 6】



30

3 , 5 - ジクロロ - 4 - フルオロ安息香酸 (42 mg、0 . 2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0 . 1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色の固体、49 . 8 mg、83 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 9 . 25 (s , 1 H) , 8 . 58 - 8 . 54 (m , 3 H) , 7 . 88 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 02 (d , J = 11 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 91 - 3 . 85 (m , 4 H) , 3 . 82 - 3 . 78 (m , 4 H) , 2 . 89 (br d , J = 11 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 71 (t , J = 10 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 47 - 2 . 40 (m , 2 H) , 2 . 38 (s , 3 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 591 . 3 .

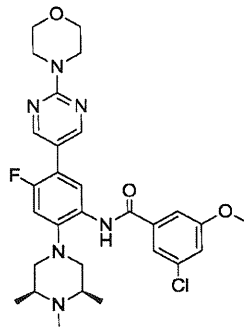
【 0 5 7 0 】

40

実施例 265 : 3 - クロロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピ

50

リミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - メトキシベンズアミド
【化 4 5 7】



10

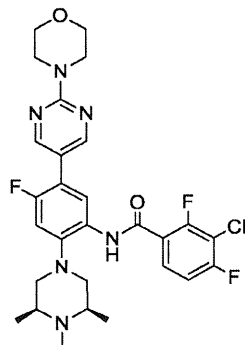
3 - クロロ - 5 - メトキシ安息香酸 (3 7 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、 4 2 . 2 m g 、 7 6 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 6 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 2 H) , 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 6 (m , 4 H) , 3 . 8 2 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 2 . 9 1 (b r d , J = 1 1 . 1 H z , 2 H) , 2 . 6 9 (t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 5 2 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6 9 . 3 .

20

【 0 5 7 1】

実施例 2 6 6 : 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 4 5 8】



30

3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸 (3 9 m g 、 0 . 2 m m o l) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順により、標記化合物 (灰色がかった白色の固体、 4 6 . 6 m g 、 7 9 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 9 . 7 8 (b r d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 8 . 7 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 8 (s , 2 H) , 8 . 1 4 (q , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 9 (b r t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (b r d , J = 3 . 8 H z , 4 H) , 3 . 8 1 (b r d , J = 4 . 4 H z , 4 H) , 2 . 8 8 (b r d , J = 1 1 . 1 H z , 2 H) , 2 . 6 8 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) ,

40

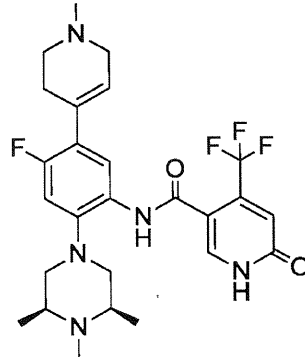
50

2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 575.4.

【0572】

実施例267: N-[4-フルオロ-5-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化459】



10

N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30mg、0.059mmol)、およびパラホルムアルデヒド (3.55mg、0.118mmol) を用いて、実施例148に類似の手順により、後処理および精製後、3.5mg (10%収率) の標記化合物を得た。¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) = 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 5.93 - 5.88 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 3H), 1.04 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 522.46.

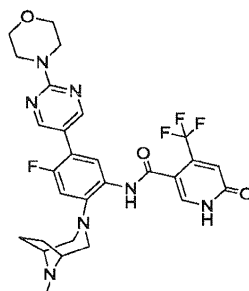
20

30

【0573】

実施例268: N-[4-フルオロ-2-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化460】



40

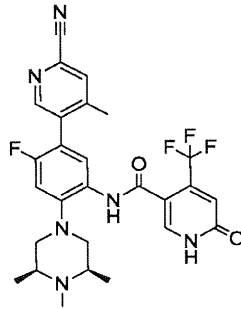
ステップ3で、(R)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミンの代わりに、8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩を用いて、実施例234の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (

50

500 MHz, DMSO- d_6) = 9.42 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.13 (br s, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.75 (br d, J = 7.1 Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$: 588.4.

【0574】

実施例 269: N-[5-(6-シアノ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化461】



10

20

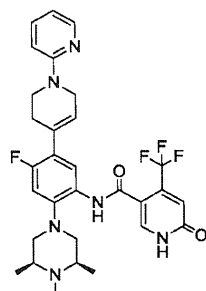
4-メチル-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(30.2 mg、0.124 mmol)およびN-(5-プロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50 mg、0.083 mmol)を用いて、実施例100の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物(41.2 mg、92%収率)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) = 9.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.10 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (br s, 3H), 1.14 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 1.02 (br d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 543.2.

30

【0575】

実施例 270: N-[4-フルオロ-5-(1-ピリジン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化462】

40



ヨウ化銅(I)(1.013 mg、5.32 μ mol)を、2-クロロピリジン99%

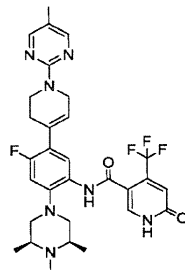
50

(6.50 μ l、0.069 mmol)、N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(27 mg、0.053 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.028 ml、0.160 mmol)のエチレングリコール(1.5 ml)中混合物に加えた。混合物をマイクロ波反応器中、180 で1時間加熱した。混合物を、実施例148と同様にクエンチおよび後処理して、標記化合物を黄色粉末(8.5 mg、26%)として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.99 (dd, J = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 6.08 - 6.01 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 6H), 2.29 - 2.27 (m, 3H), 1.06 (d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 585.5.

【0576】

実施例271: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化463】



小さい反応容器中で、エタノール(3 ml)中の、N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(26 mg、0.051 mmol)および2-クロロ-5-メチルピリミジン(7.57 mg、0.059 mmol)を周囲温度で混合し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.018 ml、0.102 mmol)を加えた。混合物を150 で3時間加熱し、標準的後処理および精製により、12 mg(36%収率)の標記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.31 - 8.19 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.33 (br d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 600.4.

【0577】

実施例272: N-[4-フルオロ-5-[6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

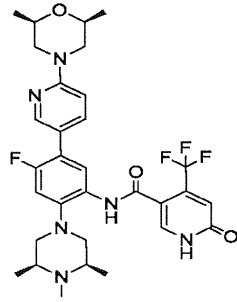
20

30

40

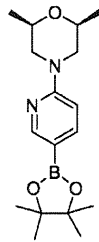
50

【化 4 6 4】



10

ステップ 1 : (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン
【化 4 6 5】



20

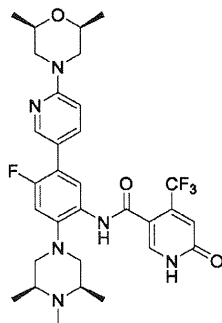
2 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (0 . 9 6 8 g 、 4 m m o l) 、 シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリン (0 . 5 4 g 、 4 . 4 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (1 . 3 9 m l 、 8 m m o l) を充填した 2 0 m L のマイクロ波バイアルに、NMP (2 m L) を加えた。得られた溶液を、1 4 0 で 2 時間加熱した。ヒューニツヒ塩基を除去後、混合物をフラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : E t O A c / h e x 0 ~ 1 0 0 %) により精製して、標記化合物を結晶質のベージュ色固体 (4 8 5 m g 、 収率 3 8 %) として得た。ボロン酸の LC MS [M + H] ⁺ 2 3 7 . 2 .

【 0 5 7 8 】

30

ステップ 2 : N - (5 - (6 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 6 6】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) および (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (6 3 m g 、 0 . 2

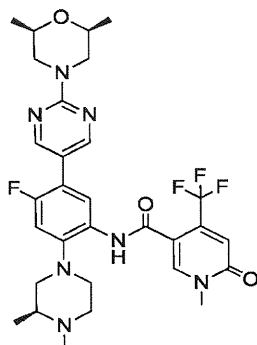
50

mmol)を用いて、実施例31に記載のものと類似の手順により、標記化合物(灰色がかった白色の固体、34.2mg、54%)を調製した。 ^1H NMR(500MHz, メタノール- d_4) = 8.31(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.92(br d, J = 8.3Hz, 1H), 7.78(br d, J = 9.2Hz, 1H), 7.07(d, J = 12.1Hz, 1H), 6.95-6.89(m, 2H), 4.16(br d, J = 11.6Hz, 2H), 3.74(ddd, J = 2.3, 6.3, 10.3Hz, 2H), 3.07(br d, J = 10.4Hz, 2H), 2.68-2.57(m, 4H), 2.53(dd, J = 10.8, 12.6Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 1.26(d, J = 6.2Hz, 6H), 1.19(br d, J = 5.6Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 617.5$.

【0579】

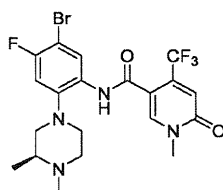
実施例273: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化467】



ステップ1: (S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化468】



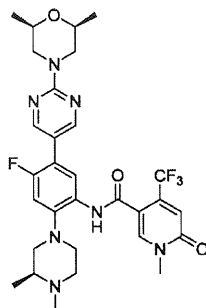
1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(5g、22.62mmol、1当量)のDMF(50mL)中攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下、0 で、HATU(25.79g、67.87mmol、3当量)、続けて、DIPEA(11.82mL、67.87mmol、3当量)を加え、同じ温度で15分間攪拌した。その後、(S)-5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロアニリン(2.99g、24.88mmol、1.1当量)を0 で加え、反応混合物を室温で48時間保持した。TLC分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を水(300mL)で希釈し、EtOAc(3X100mL)で抽出した。有機層を氷水(2X200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した後、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として石油エーテル中の0~60% EtOAcを用いて、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジ

ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (4 g、 35 %) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 505.23.

【0580】

ステップ2: N - (4 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化469】



10

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、 0.1 mmol) および (2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (47 mg、 0.2 mmol) を用いて、実施例31に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、 47.4 mg、 77 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.74 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.46 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 5H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.80 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.09 (br d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 618.4.

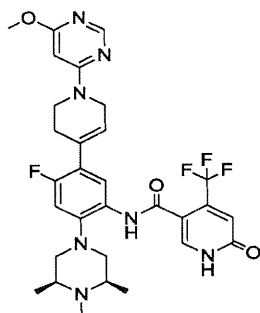
20

30

【0581】

実施例274: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化470】



40

エタノール (3 ml) 中の、N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25.5 mg、 0.050 mmol) および 4 - ヨード -

50

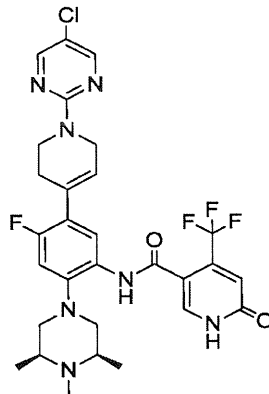
6 - メトキシピリミジン (13.64 mg、0.058 mmol) を充填したマイクロ波バイアルに、室温で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.018 ml、0.100 mmol) を加えた。混合物を、130 で3時間加熱した。反応物を後処理し、生成物を sgc により精製して、標記化合物 (19 mg、58% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 5H), 3.03 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 616.6.

10

【0582】

実施例 275: N - [5 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 471】



20

エタノール (3 ml) 中の、N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25.5 mg、0.050 mmol) および 2, 5 - ジクロロピリミジン (8.61 mg、0.058 mmol) を充填したマイクロ波バイアルに、室温で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.018 ml、0.100 mmol) を加えた。混合物を、90 で2時間加熱した。2時間後、目的の生成物への95%の変換が観察された。標準的后処理および精製により、標記化合物 (23 mg、69% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 6H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 1.07 - 1.03 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 620.

30

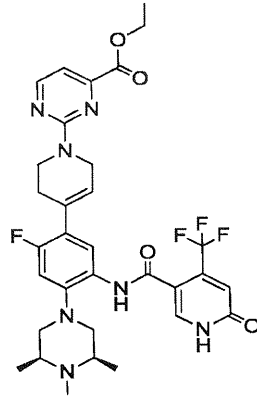
【0583】

実施例 276: エチル 2 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート

40

50

【化 4 7 2】



10

エタノール（3 ml）中の、N - （4 - フルオロ - 5 - （1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル） - 2 - （（3S, 5R） - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル）フェニル） - 6 - オキソ - 4 - （トリフルオロメチル） - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド（25 mg、0.049 mmol）およびメチル 2 - クロロピリミジン - 4 - カルボキシレート（9.78 mg、0.057 mmol）を充填したマイクロ波バイアルに、室温で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.017 ml、0.099 mmol）を加えた。混合物を、90 で72時間加熱した。標準の後処理および精製により、標記化合物（16 mg、47%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz, メタノール - d₄） = 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 4H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 3H), 1.36 - 1.32 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 658.4.

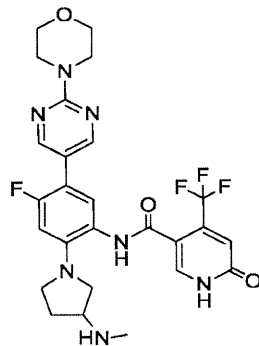
20

【0584】

実施例 277: N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル)フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 4 7 3】

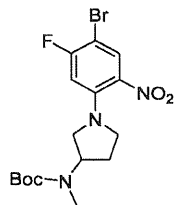


40

ステップ 1: tert - ブチル（1 - （4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル）ピロリジン - 3 - イル）（メチル）カルバメート

50

【化 4 7 4】

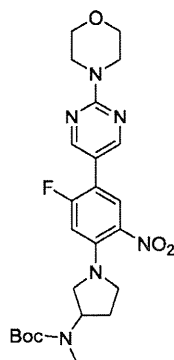


3 - N - b o c - 3 - (メチルアミノ)ピロリジン (1.33 g、6.64 mmol) および K_2CO_3 (0.459 g、3.32 mmol) のトルエン (10 mL) 中懸濁液を、室温で5分間攪拌した。次に、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (1.580 g、6.64 mmol) のトルエン (1 mL) 中溶液を、ピペットから滴加し (バイアルの濯ぎに2 mL のトルエンを使用した)、反応物を50 で3時間30分攪拌した。反応混合物を、水とDCMに分配し、生成物をDCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製し、目的の tert - ブチル (1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル)ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2.17 g、5.19 mmol、78 % 収率) をオレンジ色の油として得た。LCMS [M + H]⁺ 418.2.

【0585】

ステップ2: tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル)ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

【化 4 7 5】



100 mL の RBF に、tert - ブチル (1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル)ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2.17 g、5.19 mmol)、XPhos (0.049 g、0.104 mmol)、XPhos (0.049 g、0.104 mmol) および XPhos (0.049 g、0.104 mmol) の混合物を充填した。1, 4 - ジオキサン (50 mL) および炭酸ナトリウム水溶液 (2 M) (2.75 mL) をシリンジ経由で加え、バイアルをアルゴンでフラッシングした。反応物を90で一晩攪拌した。その後、反応混合物を、水とDCMに分配し、生成物をDCM (3 x 50 mL) で抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去し、粗製材料を乾式充填して、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製し、目的の tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル)ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1.21 g、2.415 mmol、46.6 % 収率) を濃オレンジ色の油として得た。LCMS [M + H]⁺ 503.4.

【0586】

ステップ3: tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル)ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

【化 4 7 6】



10

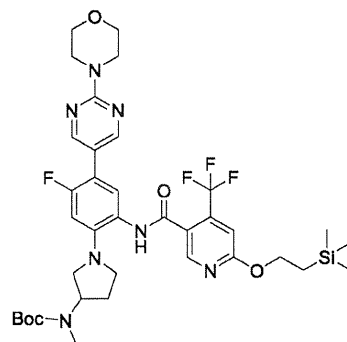
tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1 . 8 5 9 g 、 3 . 7 0 m m o l) および塩化スズ (I I) 、 9 8 % (2 . 1 0 5 g 、 1 1 . 1 0 m m o l) の E t O H (1 0 m l) と M e O H (1 0 m l) の混合物中の混合物を、90 に3時間加熱した。その後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュ [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M] で精製して、tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (0 . 9 4 g 、 1 . 9 9 0 m m o l 、 5 3 . 8 % 収率) を黄色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ 4 7 3 . 2 .

20

【 0 5 8 7 】

ステップ4 : tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

【化 4 7 7】



30

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (7 2 m g 、 0 . 2 3 4 m m o l) およびピリジン (5 . 2 4 m l 、 6 5 . 1 m m o l) の D C M (2 m l) 中混合物に、N₂下、室温で、プロピルホスホン酸無水物溶液 (0 . 1 8 9 m l 、 0 . 3 1 7 m m o l) を滴加した。50 で15分の攪拌後、tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 2 m m o l) の 2 m l の D C M 中溶液を加え、反応混合物を50で一晩加熱した。その後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 1 0 % M e O H / D C M] で精製して、tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1 6 1 m g 、 0 . 2 1 1 m m o l 、 1 0 0 % 収率) を灰色がかった白色の粉末として得た。LCMS [M + H] ⁺ 7 6 2 . 5 .

40

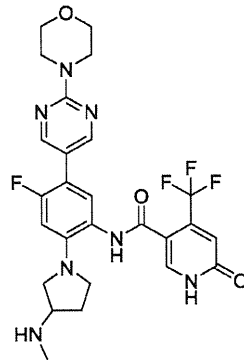
【 0 5 8 8 】

ステップ5 : N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル

50

) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 7 8】



10

tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (161 mg、0.211 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml、26.1 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 50 分間攪拌した。その後、TFA および溶媒を減圧下で除去し、粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 40 % DCM / MeOH] で精製して、N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (6.4 mg、0.011 mmol、5.39 % 収率) を白色粉末として得た (2 つのステップの収率) 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) = 9.79 (br s, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.29 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.71 (m, 4 H), 3.69 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 (br dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.38 (m, 1 H), 3.18 - 3.13 (m, 1 H), 3.10 (br dd, $J = 4.5, 9.7$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.03 - 1.94 (m, 1 H), 1.76 - 1.66 (m, 1 H), 1.23 (s, 1 H); LCMS [$M + H$] $^+ = 562.3$.

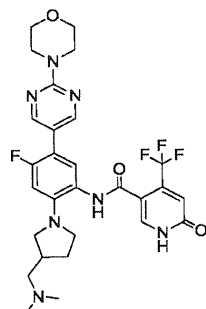
20

30

【 0 5 8 9】

実施例 278 : N - [2 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 7 9】



40

ステップ 1 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、N, N - ジメチル (3 - ピロリジンイル) メタンアミンを用いて、実施例 234 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) = 9.81 (s, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.95 (s, 1

50

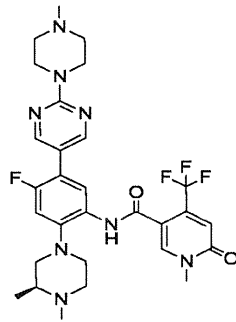
H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.10 (br dd, J = 7.1, 9.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.24 (br s, 2H), 2.16 (br s, 6H), 1.98 (qd, J = 6.0, 11.8 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺: 590.4.

【0590】

実施例 279: N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化480】



20

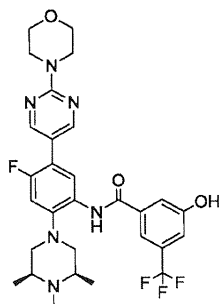
(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル (61 mg, 0.2 mmol) を用いて、実施例 273 に類似の手順により、標記化合物 (ライトベージュ色の固体、44.2 mg, 72%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) = 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 6H), 2.43 - 2.34 (m, 7H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 603.4.

30

【0591】

実施例 280: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化481】



40

3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (41 mg, 0.2 mmol)

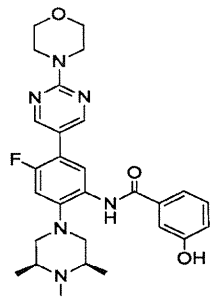
50

を充填した 25 mL の R B F に、塩化チオニル (0 . 3 6 4 m L 、 5 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を 80 で 1 時間加熱した (極めて不溶性、約 1 5 分で透明になった) 。溶媒を留去して、淡黄色油を得て、これを D C M (5 m L) 、 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) および E t ₃ N (4 2 μ L 、 0 . 3 m m o l) で処理した。得られた暗褐色懸濁液を室温で 3 0 分間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィーおよび分取 H P L C で精製して、標記化合物をベージュ色の固体 (ギ酸塩、 2 . 6 m g 、 4 %) として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 5 8 (s , 2 H) , 8 . 5 0 (b r s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 3 (m , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 6 (m , 4 H) , 3 . 1 7 (b r d , J = 1 0 . 6 H z , 2 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 1 (m , 4 H) , 2 . 5 3 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (d , J = 5 . 9 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 9 . 4 .

【 0 5 9 2 】

実施例 2 8 1 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - ヒドロキシベンズアミド

【 化 4 8 2 】



N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - メトキシベンズアミド (2 1 . 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の D C M (1 m L) 中溶液に、0 で、ホウ素トリプロミド溶液 (塩化メチレン中の 1 . 0 M 、 0 . 2 m L 、 0 . 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、H₂O (2 0 m L) 、飽和 N a H C O ₃ (1 5 m L) でクエンチし、D C M (3 0 m L x 2) で抽出した。合わせた D C M 抽出物を濃縮し、分取 H P L C で精製して、標記化合物を灰色がかった白色の固体 (6 . 6 m g 、 3 1 %) として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 5 8 (s , 2 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 1 6 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (b r d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 8 1 - 3 . 7 5 (m , 4 H) , 3 . 2 3 (b r d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 3 . 0 0 (b r s , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 7 4 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 2 1 . 4 .

【 0 5 9 3 】

実施例 2 8 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボキサミド

10

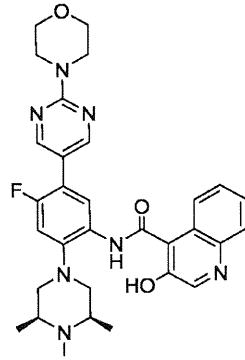
20

30

40

50

【化 4 8 3】



10

30 mL のバイアル中で、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (80 mg 、 0 . 2 mmol) 、 3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルボン酸 (76 mg 、 0 . 4 mmol) および DCC (103 mg 、 0 . 5 mmol) の DCM (6 mL) 中の混合物を密閉し、45 で 18 時間加熱した。これをバイオタージサンプルレットに直接ロードし、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 20 %) で精製して、標記化合物を暗黄色の固体 (85 . 6 mg 、 74 %) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 9 . 21 (br d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 63 (s , 2 H) , 8 . 56 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 53 (s , 1 H) , 7 . 81 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 46 (t , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 33 (t , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 07 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 89 - 3 . 83 (m , 4 H) , 3 . 81 - 3 . 76 (m , 4 H) , 3 . 44 - 3 . 35 (m , 2 H) , 3 . 31 - 3 . 25 (m , 2 H) , 2 . 79 - 2 . 68 (m , 5 H) , 1 . 28 (d , J = 6 . 5 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] + = 572 . 5 .

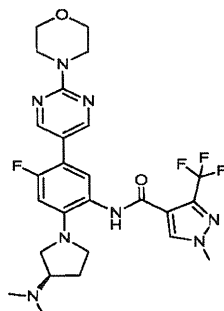
20

【 0 5 9 4 】

実施例 283 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 4 8 4】



40

1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 038 g 、 0 . 194 mmol) を、DMF (1 mL) 中で、HATU (0 . 074 g 、 0 . 194 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 034 mL 、 0 . 194 mmol) を用いて活性化した。この活性化酸の溶液を、(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 050 g 、 0 . 129 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) 中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応物を 50 に温めた後、60 で一晩加熱した。標準的方法を用いた後処理および精製により、標

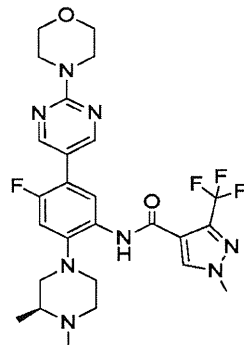
50

記化合物 (0.071 mmol、55.0% 収率) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.29 (s, 1H), 8.55 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.95 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.45 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 563.4.

【0595】

実施例 284: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド

【化485】



1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.038 g、0.194 mmol) を、DMF (1 mL) 中で、HATU (0.074 g、0.194 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.034 mL、0.194 mmol) を用いて活性化した。その後、活性化酸の溶液を、(S)-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル)アニリン (0.050 g、0.129 mmol) の DMF (1 mL) 中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応物を 50 に温め、LCMS によりモニターした [230 pm - 開始加熱]。60 で一晩加熱後、後処理および精製により、標記化合物 (27 mg、37% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.72 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.68 (quin, J = 10.0 Hz, 1H); LCMS [M+H]⁺: 563.5.

【0596】

実施例 285: N-[5-[1-(ジメチルカルバモイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

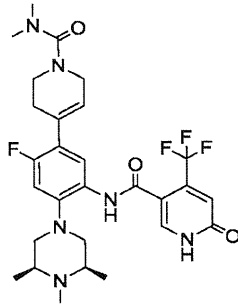
20

30

40

50

【化 4 8 6】



10

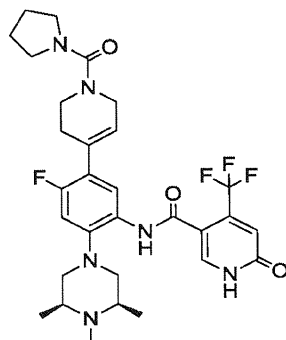
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol)、およびジメチルカルバモイルクロリド (4.76 μ l、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、後処理および精製後、標記化合物 (24 mg、75% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.99 - 7.90 (m , 1 H) , 7.82 - 7.73 (m , 1 H) , 6.99 - 6.94 (m , 1 H) , 6.93 - 6.90 (m , 1 H) , 6.06 - 5.97 (m , 1 H) , 4.01 - 3.92 (m , 2 H) , 3.50 - 3.46 (m , 2 H) , 3.06 - 2.99 (m , 2 H) , 2.93 - 2.87 (m , 6 H) , 2.65 - 2.52 (m , 6 H) , 2.43 - 2.36 (m , 3 H) , 1.21 - 1.15 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 579.3.

20

【0597】

実施例 286 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 8 7】



30

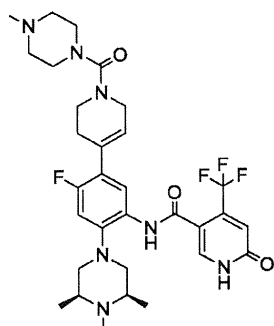
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol)、および 1 - ピロリジンカルボニルクロリド (5.71 μ l、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、後処理および精製後、標記化合物 (19 mg、61% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.98 - 7.91 (m , 1 H) , 7.84 - 7.73 (m , 1 H) , 6.98 - 6.93 (m , 1 H) , 6.93 - 6.91 (m , 1 H) , 6.06 - 5.97 (m , 1 H) , 4.04 - 3.96 (m , 2 H) , 3.57 - 3.50 (m , 2 H) , 3.46 - 3.41 (m , 4 H) , 3.09 - 2.96 (m , 2 H) , 2.63 -

40

50

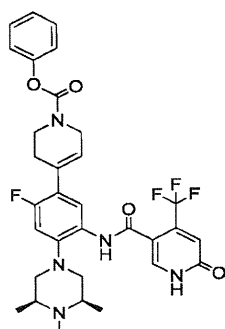
【 0 5 9 8 】

【化 4 8 8】



【 0 5 9 9 】

【化 4 8 9】



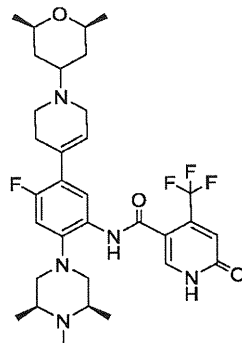
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

(25 mg、0.049 mmol)、およびフェニル クロロホルメート (6.51 μ l、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、後処理および精製後、標記化合物 (23 mg、71% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 4.45 - 4.17 (m, 2H), 3.98 - 3.74 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 6H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 1.21 - 1.16 (m, 6H); LCMS [M + H] $^+$ = 628.3.

【0600】

実施例 289: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルオキサン - 4 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化490】



N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol)、およびシス - 2, 6 - ジメチルオキサン - 4 - オン (15.15 mg、0.118 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、後処理後、標記化合物 (16 mg、40% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.15 - 6.03 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.66 - 3.46 (m, 4H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.88 - 2.88 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.66 (m, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 8H), 1.30 - 1.19 (m, 6H); LCMS [M + H] $^+$ = 620.6.

【0601】

実施例 290: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

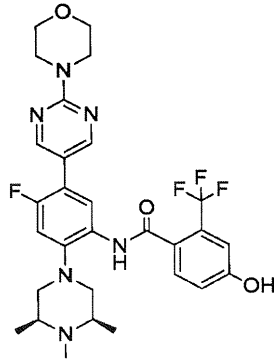
20

30

40

50

【化 4 9 1】



10

30 mL のバイアル中で、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (80 mg 、 0 . 2 mmol) 、 4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (82 mg 、 0 . 4 mmol) および DCC (103 mg 、 0 . 5 mmol) の DCM (5 mL) 中の混合物を密閉し、45 で 18 時間加熱した。これをフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC により精製し、標記化合物をベージュ色の固体 (TFA 塩、23 . 9 mg 、 17 %) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 56 (s , 2 H) , 8 . 32 (br s , 1 H) , 8 . 03 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 59 (br d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 23 - 7 . 18 (m , 2 H) , 7 . 14 (br d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 87 - 3 . 82 (m , 4 H) , 3 . 80 - 3 . 74 (m , 4 H) , 3 . 57 - 3 . 43 (m , 2 H) , 3 . 33 - 3 . 28 (m , 2 H) , 3 . 01 (br t , J = 12 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 93 (s , 3 H) , 1 . 43 (d , J = 6 . 4 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 589 . 4 .

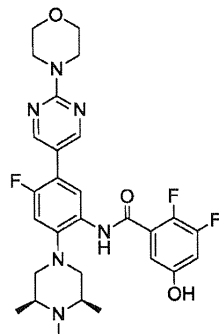
20

【 0 6 0 2 】

実施例 291 : 2 , 3 - ジフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 5 - ヒドロキシベンズアミド

【化 4 9 2】

30



40

30 mL のバイアル中で、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (80 mg 、 0 . 2 mmol) 、 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ安息香酸 (70 mg 、 0 . 4 mmol) および DCC (103 mg 、 0 . 5 mmol) の DCM (5 mL) 中の混合物を密閉し、45 で一晩 (18 時間) 加熱した。これをフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 HPLC により精製し、標記化合物を淡紫色の固体 (TFA 塩、15 . 7 mg 、 12 %) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 59 (s , 2 H) , 8 . 31 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 36 (q , J = 9 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 25 (br d , J = 11 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 81 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 92 - 3 . 85 (m , 4 H) , 3 . 82 - 3 . 75 (m , 4 H)

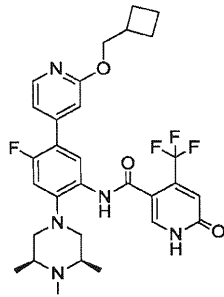
50

, 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.39 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 5H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); LCMS [$M + H$] $^+ = 557.3$.

【0603】

実施例292: N-[5-[2-(シクロブチルメトキシ)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化493】

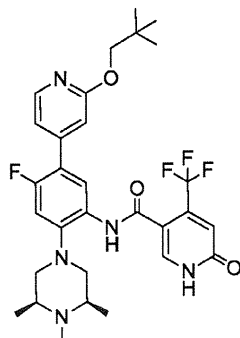


2-(シクロブチルメトキシ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(33.7 mg、0.116 mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(47 mg、0.078 mmol)を用いて、実施例100の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物(34.6 mg、76%収率)を得た。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.59 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.09 (br d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.70 - 2.68 (m, 1H), 2.73 (td, $J = 7.4, 14.7$ Hz, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.20 (br s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.97 - 1.74 (m, 4H), 1.01 (br d, $J = 5.9$ Hz, 6H); LCMS [$M + H$] $^+ : 588.6$.

【0604】

実施例293: N-[5-[2-(2, 2-ジメチルプロポキシ)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化494】



10

20

30

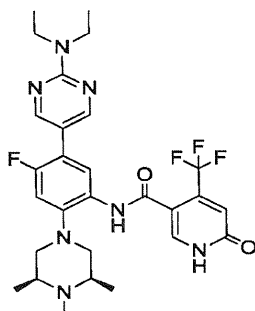
40

50

2 - (ネオペンチルオキシ) - 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) ピリジン (36.1 mg、0.124 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) を用いて、実施例 100 で記載のものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物 (21.1 mg、43% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.59 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.09 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.36 (br d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.01 (br s, 6H), 1.00 (s, 9H); LCMS [M+H]⁺: 590.6. 【0605】

10

実施例 294: N - [5 - [2 - (ジエチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド 【化 495】



20

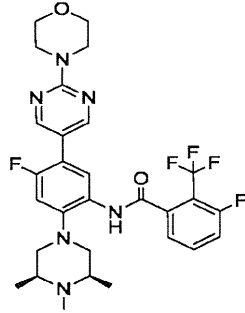
2 - ジエチルアミノピリミジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (34.3 mg、0.124 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) を用いて、実施例 100 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物 (33.5 mg、71% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.52 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.62 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.01 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.46 (br t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.35 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 576.6. 【0606】

30

40

実施例 295: 3 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 4 9 6】



10

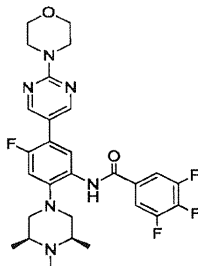
DCM (3 mL) 中の 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (23 μ L、0.15 mmol) を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物 (ベージュ色の固体、49.3 mg、82%) を調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 8.58 (s , 2 H) , 8.51 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 8.42 (s , 1 H) , 7.67 (dt , J = 5.0 , 7.9 Hz , 1 H) , 7.39 - 7.33 (m , 2 H) , 7.00 (d , J = 11.2 Hz , 1 H) , 3.91 - 3.84 (m , 4 H) , 3.83 - 3.78 (m , 4 H) , 2.85 (br d , J = 11.1 Hz , 2 H) , 2.62 (br t , J = 10.8 Hz , 2 H) , 2.32 - 2.18 (m , 5 H) , 1.12 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 591.5 .

20

【 0 6 0 7 】

実施例 296 : 3 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 4 9 7】



30

3 , 4 , 5 - トリフルオロ安息香酸 (35 mg、0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の手順により、標記化合物 (黄褐色固体、38.3 mg、67%) を調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 9.20 (s , 1 H) , 8.60 - 8.54 (m , 3 H) , 7.56 (t , J = 7.0 Hz , 2 H) , 7.03 (d , J = 11.1 Hz , 1 H) , 3.91 - 3.84 (m , 4 H) , 3.84 - 3.77 (m , 4 H) , 2.87 (br d , J = 11.0 Hz , 2 H) , 2.70 (t , J = 10.9 Hz , 2 H) , 2.47 - 2.36 (m , 5 H) , 1.17 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 559.5 .

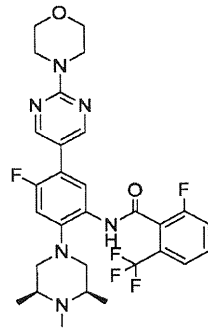
40

【 0 6 0 8 】

実施例 297 : 2 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -

50

1 - イル]フェニル] - 6 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化498】



10

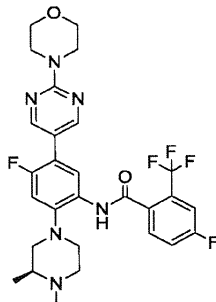
4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.1 mmol) および 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (23 μ L、0.15 mmol) を用いて、実施例 34 と類似の手順により標記化合物 (灰色がかった白色の固体、43.0 mg、72%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.58 (s, 2H), 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 2.90 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.61 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 5H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [$M + H$] $^+$ = 591.5.

20

【0609】

実施例 298: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化499】



30

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (51 mg、0.104 mmol) および 2 - (4 - モルホリノ)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (58 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 29 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色の固体、34.8 mg、56%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.58 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 3H); LCMS [$M + H$] $^+$ = 577.5.

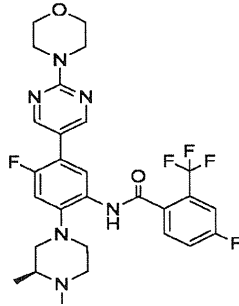
40

50

【 0 6 1 0 】

実施例 299 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル
ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フ
ェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 5 0 0 】



10

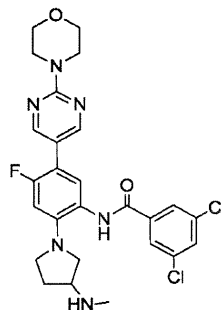
(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フ
ルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 1 m g
、 0 . 1 0 4 m m o l) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコ
ールエステル (5 8 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、
標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色の固体、34.8 mg、56%) を調製した。 ¹
H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 5 8 (s , 2 H) , 8 . 3 6 (
b r s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 5 .
4 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 2 . 0 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 8
(t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 9 -
3 . 8 3 (m , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 6 (m , 4 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 9 (m , 1
H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 3 . 2 1 - 3 . 0 7 (m , 3 H) , 2 . 9 3 -
2 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 7 (m , 3 H) , 1 . 3 8 - 1 . 3 2 (m , 3
H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 7 . 5 .

20

【 0 6 1 1 】

実施例 300 : 3 , 5 - ジクロロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - (メチルアミノ)
ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェ
ニル] ベンズアミド

【 化 5 0 1 】

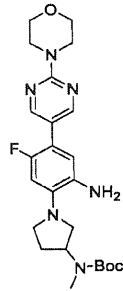


40

ステップ 1 : t e r t - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホ
リノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

50

【化 5 0 2】



10

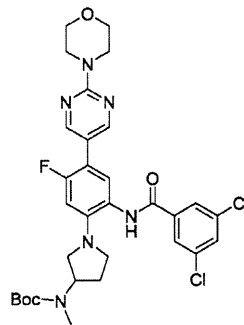
tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1 . 8 5 9 8 g 、 3 . 7 0 m m o l 、 実施例 2 7 7 で 上 記 に 示 し た よ う に 調 製) お よ び 塩 化 ス ズ (I I) 、 9 8 % (2 . 1 0 5 g 、 1 1 . 1 0 m m o l) の EtOH (1 0 m l) と メタノール (MeOH) (1 0 m l) の 混 合 物 中 の 混 合 物 を 、 9 0 に 3 時 間 加 熱 し た 。 そ の 後 、 反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト 上 で 濃 縮 し 、 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー [0 ~ 3 0 % MeOH / DCM] で 精 製 し て 、 tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (0 . 9 4 g 、 1 . 9 9 0 m m o l 、 5 3 . 8 % 収 率) を 黄 色 粉 末 と し て 得 た 。
LCMS [M + H] ⁺ 4 7 3 . 2 .

20

【 0 6 1 2】

ステップ 2 : tert - ブチル (1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

【化 5 0 3】



30

tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2 1 1 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l) お よ び トリエチルアミン (0 . 1 8 7 m l 、 1 . 3 3 9 m m o l) の DCM (4 0 m l) 中 溶 液 に 、 3 , 5 - ジクロロベンゾイルクロリド (9 4 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l) を 加 え た 。 そ の 後 、 反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 次 に 、 粗 製 材 料 を 乾 式 充 填 し て 、 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー [0 ~ 1 0 % DCM / MeOH] で 精 製 し て 、 目 的 的 tert - ブチル (1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2 8 8 m g 、 0 . 4 2 4 m m o l 、 9 5 % 収 率) を 黄 色 固 体 と し て 得 た 。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d ₆) = 1 0 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 2 H) , 7 . 9 5 - 8 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 8 0 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 1 3 . 9 4 H z , 1 H) , 5 . 7 5 (s , 1 H) , 4 . 5 5 (b r . s . , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 7 5 (m , 5 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 8 (m , 4 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 1 (m , 2 H) , 3 . 2 5

40

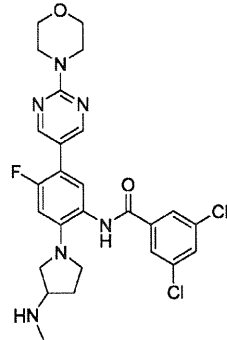
50

- 3.30 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.92 - 2.07 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS [M + H]⁺ = 645.2.

【0613】

ステップ3: 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ベンズアミド、2トリフルオロ酢酸(2CF₃COOH)塩

【化504】



tert-ブチル(1-(2-(3, 5-ジクロロベンズアミド)-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(288mg、0.446mmol)のDCM(3ml)中溶液に、トリフルオロ酢酸(2ml、26.1mmol)を加えた。反応混合物を24℃で1時間攪拌した。その後、TFAおよび溶媒を減圧下で除去し、粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー[0~20%DCM/MeOH]で精製して、3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ベンズアミド(TFA塩)(77.4mg、0.095mmol、21.31%収率)を淡褐色粉末として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 10.18 (s, 1H), 8.73 (br. s., 2H), 8.53 (s, 2H), 7.97 - 8.04 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 13.82 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.38 Hz, 1H), 3.71 - 3.75 (m, 4H), 3.65 - 3.69 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 6.85, 10.76 Hz, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 5.07, 10.70 Hz, 2H), 3.31 - 3.37 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.58 (br. s., 3H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺ = 545.3.

【0614】

実施例301: N-[4-フルオロ-5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

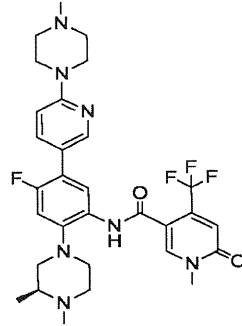
20

30

40

50

【化 5 0 5】



10

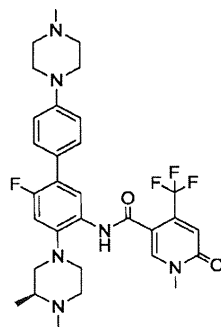
(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フル
 オロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒ
 ドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および 2 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (61 mg
 、0.2 mmol) を用いて、実施例 273 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体
 、36.9 mg、61%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄)
 = 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J
 = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H
), 6.95 (br s, 1H), 6.90 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.6
 6 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 2H),
 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 6H), 2.44 - 2.3
 4 (m, 7H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 60
 2.4.

20

【0615】

実施例 302: N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
 フェニル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1
 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 0 6】



30

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フル
 オロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒ
 ドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) および [4 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ボロン酸、ピナコールエステル (60 mg、0
 .2 mmol) を用いて、実施例 273 に類似の手順により、標記化合物 (淡褐色固体、
 38.6 mg、63%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄)
 = 8.25 (br s, 1H), 7.93 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47
 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 3H), 6.95 (s
 , 1H), 3.66 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 3.12 - 3.0
 1 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 4H),
 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 7H), 1.13 (d, J

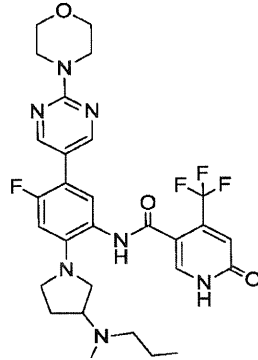
40

50

= 6.4 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 601.5.

【0616】

実施例303: N-[4-フルオロ-2-[3-[メチル(プロピル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化507】



10

N-(4-フルオロ-2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (39 mg、0.069 mmol) およびプロピオンアルデヒド (17.7 mg、0.305 mmol) の1,2-ジクロロエタン (DCE) (3 mL) 中溶液に、酢酸 (33 mg、0.550 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (53.0 mg、0.250 mmol) を加え、反応混合物を室温でさらに20分間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) を加え、生成物をDCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機相をMgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0~30% MeOH / DCM] で精製し、N-(4-フルオロ-2-(3-(メチル(プロピル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・TFA (42.0 mg、0.056 mmol、80% 収率) を灰色がかった白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.80 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.66 (d, J = 14.06 Hz, 1H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 4H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.26 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.34 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 604.5.

20

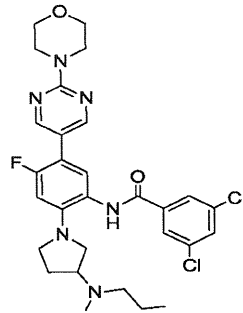
30

【0617】

実施例304: 3,5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-2-[3-[メチル(プロピル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]ベンズアミド

40

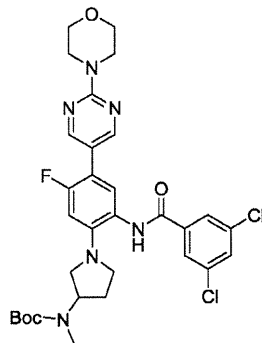
【化 5 0 8】



10

ステップ 1 : tert - ブチル (1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート

【化 5 0 9】



20

tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2 1 1 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l 、 実施例 2 7 7 で記載の調製) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 7 m l 、 1 . 3 3 9 m m o l) の D C M (4 0 m l) 中溶液に、 3 , 5 - ジクロロベンズイルクロリド (9 4 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l) を加えた。その後、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。次に、粗製材料を乾式充填して、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 1 0 % D C M / M e O H] で精製して、目的の tert - ブチル (1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (2 8 8 m g 、 0 . 4 2 4 m m o l 、 9 5 % 収率) を黄色固体として得た。 ^1H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 2 H) , 7 . 9 5 - 8 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 8 0 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 1 3 . 9 4 H z , 1 H) , 5 . 7 5 (s , 1 H) , 4 . 5 5 (b r . s . , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 7 5 (m , 5 H) , 3 . 6 5 - 3 . 6 8 (m , 4 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 1 (m , 2 H) , 3 . 2 5 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 6 9 (s , 3 H) , 1 . 9 2 - 2 . 0 7 (m , 2 H) , 1 . 3 5 (s , 9 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 4 5 . 2 .

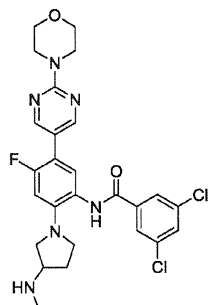
30

【 0 6 1 8 】

ステップ 2 : 3 , 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド・T F A 塩

40

【化 5 1 0】



10

tert - ブチル (1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (288 mg、0.446 mmol) のジクロロメタン (DCM) (3 ml) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml、26.1 mmol) を加えた。反応混合物を 24 で 1 時間攪拌した。その後、TFA および溶媒を減圧下で除去し、粗製材料をフラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 20 % DCM / MeOH] で精製して、3,5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド・2 TFA (77.4 mg、0.095 mmol、21.31 % 収率) を淡褐色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 10.18 (s, 1 H), 8.73 (br. s., 2 H), 8.53 (s, 2 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 13.82 Hz, 1 H), 3.78 (d, J = 5.38 Hz, 1 H), 3.71 - 3.75 (m, 4 H), 3.65 - 3.69 (m, 4 H), 3.62 (dd, J = 6.85, 10.76 Hz, 1 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 3.39 (dd, J = 5.07, 10.70 Hz, 2 H), 3.31 - 3.37 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.58 (br. s., 3 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H); LCMS [M + H]⁺ = 545.3.

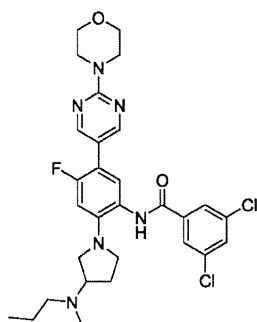
20

【 0 6 1 9】

30

ステップ 3 : 3,5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチル (プロピル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド

【化 5 1 1】



40

3,5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (35 mg、0.064 mmol) およびプロピオンアルデヒド (3.73 mg、0.064 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (DCE) (3 mL) 中溶液に、酢酸 (23 mg、0.383 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、0.236 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) を加え、生成物を DCM (3 x 20 mL)

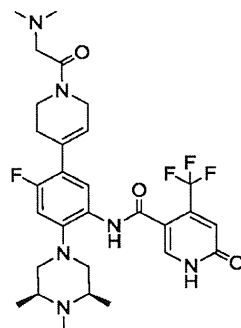
50

）で抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10% MeOH / DCM] で精製し、3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチル(プロピル)アミノ)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル)ベンズアミド (25.0 mg、0.040 mmol、63.0% 収率) をわずかに黄色の粉末として得た。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 10.17 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 14.06 Hz, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 5H), 3.65 - 3.70 (m, 5H), 3.35 - 3.44 (m, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 2.86 (br. s., 1H), 2.13 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 2.13 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.26 - 1.50 (m, 3H), 0.73 - 0.93 (m, 1H), 0.70 (t, J = 7.27 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 587.4.

【0620】

実施例 305: N - [5 - [1 - [2 - (ジメチルアミノ)アセチル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化512】



N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol)、および 2 - (ジメチルアミノ)アセチルクロリド塩酸塩 (12.09 mg、0.065 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (21.5 mg、55% 収率) を得た。 1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.09 - 5.98 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 6H), 2.49 - 2.41 (m, 6H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 1.18 - 1.14 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 593.

【0621】

実施例 306: 4 - [4 - [5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル] - 4 - オキソブタン酸

10

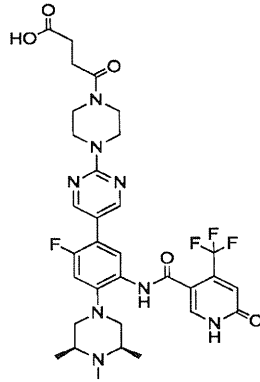
20

30

40

50

【化 5 1 3】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (15 . 32 mg、0 . 026 mmol) および無水コハク酸 (5 . 21 mg、0 . 052 mmol) を N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 . 53 μ L、0 . 026 mmol) およびテトラヒドロフラン (THF) (521 μ L) に溶解した。懸濁液を一晩攪拌し、残留物を MeOH : NH₄OH で溶出するカチオン交換カラムを用いて精製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 55 (s , 2 H) , 7 . 97 (s , 1 H) , 7 . 90 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 10 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 3 . 97 - 3 . 93 (m , 2 H) , 3 . 89 - 3 . 85 (m , 2 H) , 3 . 67 (d , J = 9 . 7 Hz , 4 H) , 3 . 09 (d , J = 8 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 70 (dt , J = 10 . 4 , 7 . 1 Hz , 6 H) , 2 . 58 (t , J = 6 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 45 (s , 3 H) , 1 . 20 (d , J = 5 . 5 Hz , 6 H) ; LCMS HSS [M + 1] ⁺ = 689 . 40 .

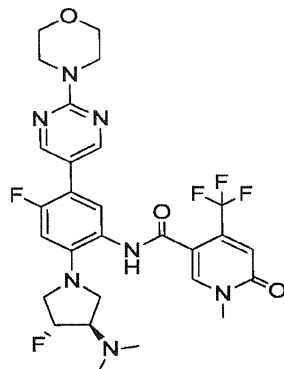
20

【 0 6 2 2 】

実施例 307 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 1 4】

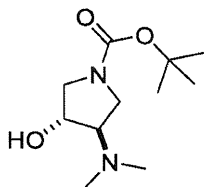


40

ステップ 1 : トランス - tert - ブチル - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 5 1 5】



密閉バイアル中の、tert-ブチル 6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(0.42 mL、2.7 mmol)およびジメチルアミン(2.0 M THF、6.0 mL、12 mmol)の溶液をアルミニウム反応ブロック中、90 で40時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[1~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、トランス-tert-ブチル-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(1.6 g、64%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 5.08(d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10(br s, 1H), 3.49-3.37(m, 3H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.05-2.97(m, 1H), 2.18(s, 6H), 1.39(s, 9H).

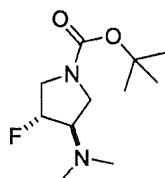
10

【0 6 2 3】

ステップ2: トランス-tert-ブチル-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化 5 1 6】



トランス-tert-ブチル-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(0.50 g、2.2 mmol)のDCM(10 mL)中攪拌溶液に、-78 で、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.40 mL、3.0 mmol)を滴加した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0~3% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製して、トランス-tert-ブチル-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(0.39 g、78%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 5.27-5.12(m, 1H), 3.67-3.55(m, 1H), 3.48(dd, J = 6.8, 11.5 Hz, 1H), 3.42-3.35(m, 1H), 3.27(br s, 1H), 2.90(br s, 1H), 2.19(s, 6H), 1.41(s, 9H).

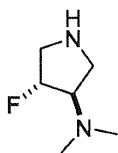
30

【0 6 2 4】

ステップ3: トランス-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

40

【化 5 1 7】



トランス-tert-ブチル-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(0.39 g、1.7 mmol)のDCM(3 mL)中溶液に、室温で、トリフルオロ酢酸(1.3 mL、17 mmol)を加えた。3時間攪拌後、空気流下

50

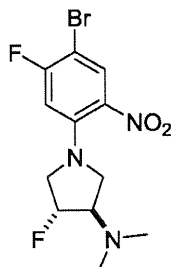
で揮発物を除去し、SCX2カートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより純粋な生成物を単離した。トランス-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.12g、54%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) = 5.08-4.90(m, 1H), 3.09(dd, J = 7.1, 10.8Hz, 1H), 3.02-2.80(m, 2H), 2.59(dt, J = 2.0, 7.5Hz, 1H), 2.45(dd, J = 8.0, 10.8Hz, 1H), 2.17(s, 6H)。

【0625】

ステップ4: トランス-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

【化518】

10



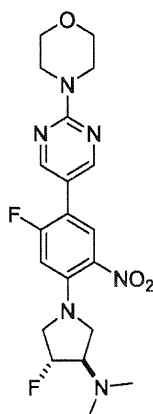
1-ブromo-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(0.225g、0.945mmol)のPhMe(1mL)中溶液を、トランス-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.13g、0.95mmol)および K_2CO_3 (0.065g、0.47mmol)のPhMe(2mL)中の急速攪拌混合物に室温でゆっくり滴加した。15分間攪拌後、反応物を45℃に5時間温めた。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (50mL)とEtOAc(50mL)の間で分配した。層分離させ、水層を追加分のEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[1~10%MeOH/DCM+0.5% NH_4OH]により精製して、トランス-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.25g、76%)を得た。LCMS[M+H] $^+$: 350.3。

20

【0626】

ステップ5: トランス-4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン
【化519】

30



40

30mLのバイアルに、トランス-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.13g、0.36mmol)、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.12g、0.39mmol)、XPhos Pd G2(6mg、7μmol)および

50

XPhos (4 mg、7 μ mol) の混合物を充填した。このバイアルを、セブタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1, 4 - ジオキサン (3 mL) および炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、0.6 mL) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で、90 °C に 18 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製し、生成物 (0.16 g、95%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 435.4.

【0627】

ステップ6: トランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン
【化520】

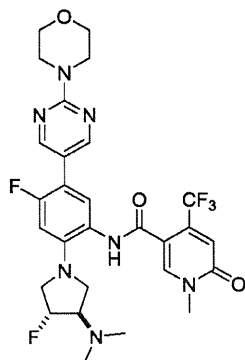


トランス - 4 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.17 g、0.38 mmol) および SnCl₂ (0.22 g、1.2 mmol) の EtOH (6 mL) 中混合物を、75 °C に 5 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製し、トランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.13 g、83%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 405.4.

【0628】

ステップ7: トランス - N - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化521】



1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (0.050 g、0.22 mmol) を、DMF (1 mL) 中の HATU (0.085 g、0.22 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.22 mmol) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、(トラン

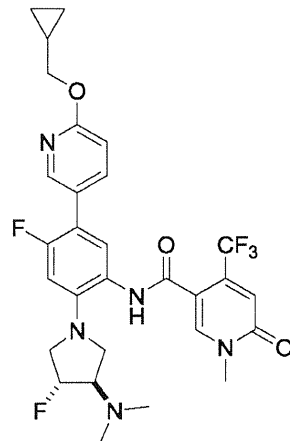
ス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 6 0 g 、 0 . 1 5 m m o l) の D M F (1 m L) 中溶液に加え、反応物を 5 5 に 1 8 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製した。S C X 2 シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルによりさらに精製して、標記化合物のトランス - N - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0 . 0 5 5 g 、 6 1 %) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 6 0 8 . 5 .

10

【 0 6 2 9 】

実施例 3 0 8 : トランス - N - (5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 2 2 】



20

(3 R , 4 S) - 1 - (2 - アミノ - 4 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (5 0 m g 、 0 . 1 2 9 m m o l) および 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (4 2 . 7 m g 、 0 . 1 9 3 m m o l) を用いて、実施例 3 4 に類似の手順に従って、標記化合物 (7 6 m g 、 5 3 % 収率) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (b r d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 8 2 (m , 2 H) , 5 . 3 1 - 5 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 1 4 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 5 4 (s , 3 H) , 3 . 1 6 (b r d d , J = 6 . 6 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 2 2 (s , 6 H) , 0 . 5 9 - 0 . 5 4 (m , 2 H) , 0 . 3 4 (q , J = 4 . 8 H z , 2 H) ; L C M S [M + H] ⁺ : 5 9 2 . 5 .

30

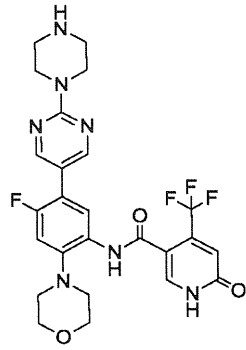
40

【 0 6 3 0 】

実施例 3 0 9 : N - [4 - フルオロ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

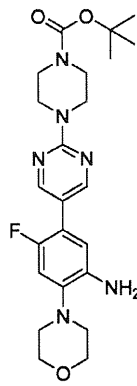
【化 5 2 3】



10

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 2 4】



20

5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - イル) アニリン (190 mg、0.691 mmol)、2 - (4 - boc - ピペラジノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (323 mg、0.829 mmol)、ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (48.9 mg、0.069 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (0.440 g、2.072 mmol) を充填した 5 mL のマイクロ波バイアルに、1, 4 - ジオキサン (12 mL) / 水 (1.3 mL) (9 : 1 混合物) を加え、白色懸濁液を得た。懸濁液を 5 分間攪拌し、脱気して、N₂ でパージし、110 ° で 60 分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 mL の CH₂Cl₂ を加えた。懸濁液を超音波処理し、水 (15 mL) から抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 %、89 % CH₂Cl₂、10 % MeOH、1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製した。化合物を 2 日間凍結乾燥して、標記反応物を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.49 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 8H), 3.52 (s, 4H), 2.94 - 2.90 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); LCMS [M + 1]⁺ = 459.40.

30

40

【0631】

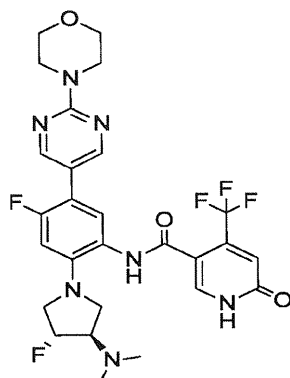
ステップ 2 : N - (4 - フルオロ - 2 - モルホリノ - 5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

C1CNCCN1c2ccc(F)c(c2)c3ncnc4c3c(=O)nc(C(F)(F)F)c4

30

【化 5 2 6】



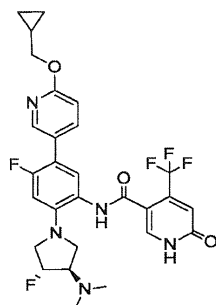
50

(0.068 g、0.22 mmol)を、DMF (1 mL)中のHATU (0.085 g、0.22 mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.22 mmol)を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、(トランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.060 g、0.15 mmol、実施例307から)のDMF (1 mL)中溶液に加え、反応物を55 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 mL)に溶解し、室温下、トリフルオロ酢酸 (2 mL)で処理した。3時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、残留物をセライト上で濃縮した。逆相クロマトグラフィー [5 - 95% MeCN / H₂O + 10 mM NH₄HCO₃]、続けて、凍結乾燥を行って、トランス - N - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.040 g、45%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.81 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.22 (s, 6H); LCMS [M+H]⁺: 594.5.

【0633】

実施例311: N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化527】



4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸 (0.060 g、0.19 mmol)を、DMF (1 mL)中のHATU (0.073 g、0.19 mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.19 mmol)を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、トランス - 1 - (2 - アミノ - 4 - (6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0.050 g、0.13 mmol)のDMF (1 mL)中溶液に加え、反応物を55 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 mL)に溶解し、室温下、トリフルオロ酢酸 (2 mL)で処理した。3時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、残留物をセライト上で濃縮した。逆相クロマトグラフィー [5 ~ 95% MeCN / H₂O + 10 mM NH₄HCO₃]により、18 mg (27%の収率)の標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.

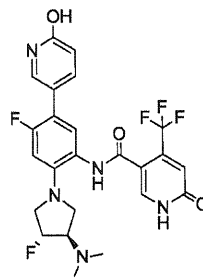
8.1 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (br d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.30 - 5.15 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.17 (dd, $J = 6.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$: 578.5.

【0634】

実施例 312: N-[4-フルオロ-5-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化528】



20

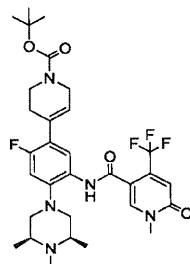
実施例 311 から逆相クロマトグラフィーにより、17 mg (23% の収率) の標記化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 11.92 - 11.65 (m, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.61 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.33 - 5.10 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 5H), 3.13 (dd, $J = 6.7, 10.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.21 (s, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 524.3.

30

【0635】

実施例 313: tert-ブチル 4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化529】



40

ヨードメタン (1.178 μl , 0.019 mmol) を、tert-ブチル 4-(2-フルオロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (

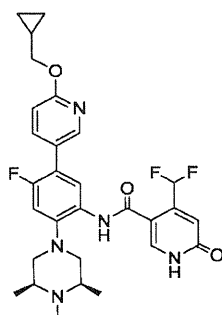
50

10 mg、0.016 mmol) および炭酸セシウム (5.36 mg、0.016 mmol) の DMF (1 ml) 中溶液に室温で加えて、標記化合物 (8 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.95 - 5.83 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 5H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 6H), 2.28 - 2.24 (m, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 9H), 1.06 - 1.03 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 622.5.

【0636】

実施例 314: N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化530】



4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (59.0 mg、0.312 mmol) および 5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (30 mg、0.078 mmol) から標記化合物 (19 mg、46% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) = 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.64 - 0.58 (m, 2H), 0.36 (q, J = 4.7 Hz, 2H); LCMS [M + 1]⁺ = 556.5.

【0637】

実施例 315: 1 - エチル - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

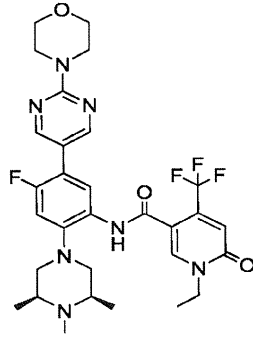
20

30

40

50

【化 5 3 1】



10

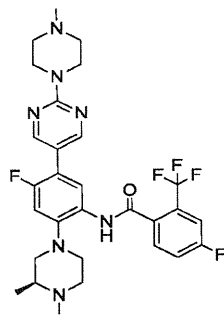
炭酸セシウム (25.5 mg、0.078 mmol) を、N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (46.06 mg、0.078 mmol) およびヨードメタン (7.19 μ l、0.090 mmol) の DMF (1562 μ l) 中溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物を得た後、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100%、89% CH_2Cl_2 、10% MeOH、1% NH_4Ac / CH_2Cl_2) で精製して、目的の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.55 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS HSS [M+1] $^+ = 618.61$.
【0638】

20

実施例 316: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

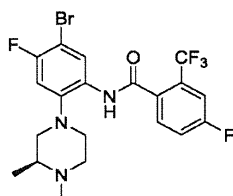
30

【化 5 3 2】



40

ステップ 1: (S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化 5 3 3】



50

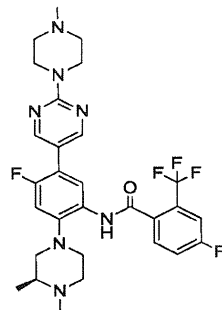
4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (0.61 mL、4 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液に、Et₃N (1.12 mL、8 mmol) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で5分間攪拌し、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (604 mg、2 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を加えた。得られた濃オレンジ色溶液を室温で2時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) でクエンチ後、室温で2分間攪拌し、DCM (20 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を混合し、濃縮して、ライトベージュ色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100%) により精製し、標記化合物を淡黄色固体 (822 mg、82%) として得た。LCMS [M + H]⁺ 492.4.

10

【0639】

ステップ2: (S) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル)フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【化534】



20

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (53 mg、0.1 mmol) および 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (61 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例31の最後のステップに類似の手順に従って、標記化合物 (ベージュ色の固体、15.9 mg、26%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.61 - 8.54 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.56 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 4H), 2.12 (br s, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 590.3.

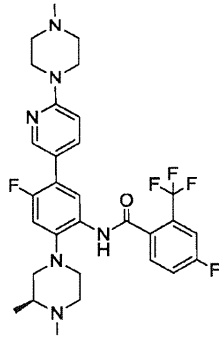
30

【0640】

実施例317: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【化 5 3 5】



10

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (53 mg、0.1 mmol) および 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (61 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法により、標記化合物 (ベージュ色の固体、6.6 mg、11%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 4H), 2.13 (br s, 1H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 589.5.

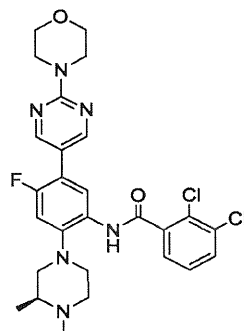
20

【0641】

実施例 318: 2,3-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化 5 3 6】

30



40

2,3-ジクロロ安息香酸 (38 mg、0.2 mmol) および 4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン (40 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 78 に類似の方法で、標記化合物 (ベージュ色固体、45.5 mg、77%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.91 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.60 (dd, J = 8.0, 9.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.9, 12.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 2.88 (br d, J = 11.0 Hz,

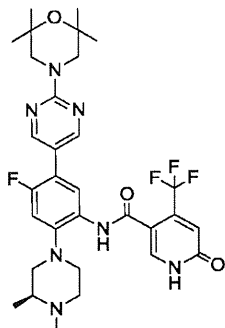
50

$z, 2H), 2.64 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 5H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]^+ = 573.3.$

【0642】

実施例 319: N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化537】



10

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸(31.7mg、0.2mmol)および2,2,6,6-テトラメチルモルホリン(30.1mg、0.21mmol)のEtOH(1mL)中混合物に、トリエチルアミン(0.042mL、0.3mmol)を加えた。得られた懸濁液を70℃で1時間撹拌した。溶媒を除去して、粗製(2-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸中間体を無色の結晶として得た。LCMS[M+H]⁺ 266.3。上記ボロン酸(0.2mmol)および(5S)-N-(5-ブromo-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(49.1mg、0.1mmol)を用いて、実施例40で記載と類似の方法により、標記化合物(白色固体、40.7mg、64%)を調製した。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.71(br s, 1H), 8.54(s, 2H), 8.47(br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.04(d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 3.72(s, 4H), 3.02-2.87(m, 3H), 2.83(br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.60(br t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.35(br s, 4H), 2.22(br s, 1H), 1.29(s, 12H), 1.10(br d, J = 5.9 Hz, 3H); LCMS[M+H]⁺ = 632.5。

20

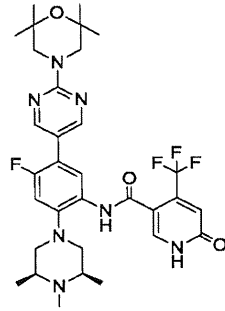
30

【0643】

実施例 320: N-[4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 5 3 8】



10

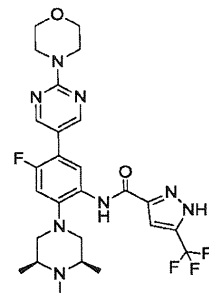
粗製 (2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロ
ン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R)
- 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリ
フルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0
.1 mmol) を用いて、実施例 31 で記載と類似の方法により、標記化合物 (白色固体
、32.3 mg、49%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d
) = 8.70 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.1
Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 3.72 (s
, 4H), 2.82 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.66 (br t, J = 1
0.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 5H), 1.29 (s, 12H), 1.
14 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 646.5.

20

【0644】

実施例 321: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5
- イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェ
ニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 5 3 9】



30

5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (27 mg, 0.1
5 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 -
((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg
、0.1 mmol) を用いて、実施例 34 に類似の方法により、標記化合物 (白色固体、
48.8 mg、86%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d)
= 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.58 (d, J
= 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H
) , 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 2.91 (br
d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.
55 - 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz,
6H); LCMS [M + H]⁺ = 563.5.

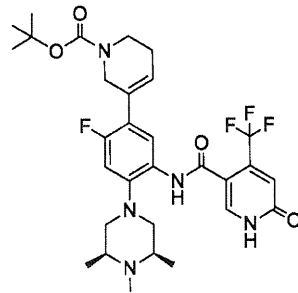
40

【0645】

実施例 322: tert - ブチル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (ト

50

リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート
【化 5 4 0】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (400 mg, 0.661 mmol) および 1 - boc - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエステル (306 mg, 0.991 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、シリルオキシ中間体 tert - ブチル 5 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートの脱保護および精製後、標記化合物 (33 mg, 73% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 4H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 9H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.4.

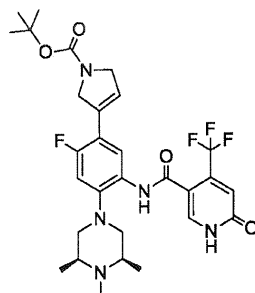
20

30

【0646】

実施例 323: tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2, 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート

【化 5 4 1】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (400 mg, 0.661 mmol) および tert - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2, 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート (292 mg, 0.991 m

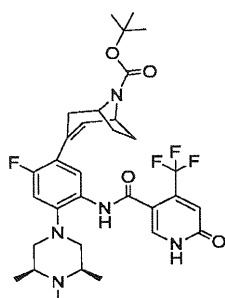
50

mol)を用いて、実施例100で使したものに類似の手順により、シリルオキシピリジル中間体を得た、これを脱保護されたおよび精製して、標記化合物(42.5mg、最終ステップで94%収率)を得た。 ^1H NMR(500MHz, メタノール- d_4) = 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.28 - 6.19 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 9H), 1.13 - 1.09 (m, 6H); LCMS [M+H] $^+$ = 594.6.

【0647】

実施例324: tert-ブチル3-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート

【化542】



N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(400mg、0.661mmol)および8-Boc-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-3-ボロン酸ピナコールエステル(332mg、0.991mmol)から出発する実施例100に類似の手順により、シリルオキシ中間体の標準的な方法を使った脱保護および精製後、標記化合物(33mg、最終ステップで73%収率)を得た。 ^1H NMR(500MHz, メタノール- d_4) = 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.25 - 6.18 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.31 - 2.27 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 9H), 1.08 - 1.04 (m, 6H); LCMS [M+H] $^+$ = 594.6.

【0648】

実施例325: tert-ブチル5-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

10

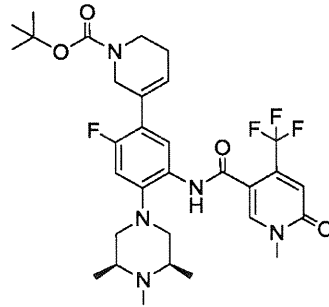
20

30

40

50

【化 5 4 3】



10

ヨードメタン (2.83 μ l、0.045 mmol) を、tert-ブチル 5-(2-フルオロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (24 mg、0.039 mmol) および炭酸セシウム (12.87 mg、0.039 mmol) の DMF (1 ml) 中溶液に室温で加えた。混合物を室温で攪拌した。15 分後、混合物クエンチし、標準的な方法で後処理し、精製して、標記化合物 (15.5 mg、60% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.04 - 5.94 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 5H), 1.40 - 1.37 (m, 9H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 622.5$.

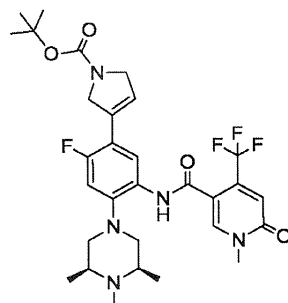
20

【0649】

実施例 326: tert-ブチル 3-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

30

【化 5 4 4】



40

ヨードメタン (3.86 μ l、0.062 mmol)、tert-ブチル 3-(2-フルオロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (32 mg、0.054 mmol)、および炭酸セシウム (17.56 mg、0.054 mmol) を用いて、実施例 325 に類似の手順により、標記化合物 (23.5 mg、68% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.28 - 6.18 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 2.

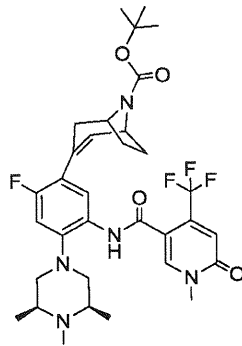
50

9.8 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 1.41 (d, J = 5.4 Hz, 9H), 1.05 - 1.01 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.4.

【0650】

実施例327: tert-ブチル 3-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート

【化545】



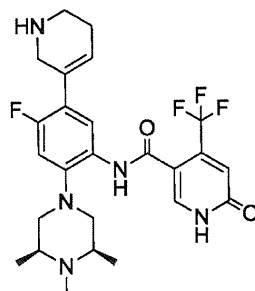
10

ヨードメタン (2.82 μl, 0.045 mmol)、tert-ブチル 3-(2-フルオロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (25 mg, 0.039 mmol)、および炭酸セシウム (12.85 mg, 0.039 mmol) を用いて、実施例325に類似の手順により、標記化合物 (17 mg, 58% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.40 - 1.36 (m, 9H), 1.04 - 1.01 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 648.5.

【0651】

実施例328: N-[4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化546】



40

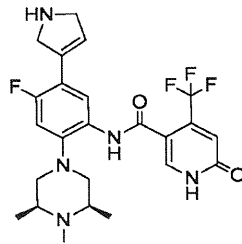
N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピ

50

ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(400 mg、0.661 mmol)および 1 - boc - 5、6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエステル(306 mg、0.991 mmol)を用いて、実施例 100 に類似の手順により、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物(33 mg、73%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 4H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 9H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.4

【0652】

実施例 329: N - [5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド【化547】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(400 mg、0.661 mmol)および tert - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2, 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート(292 mg、0.991 mmol)を用いて、実施例 100 に類似の手順により、N - Bocシリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物(255 mg、最終ステップで95%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール - d₄) = 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 6H); ¹⁹F NMR(471 MHz, メタノール - d₄) = -63.45 (s, 1F), -115.19 (s, 1F).

【0653】

実施例 330: N - [5 - (8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタ - 2 - エン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

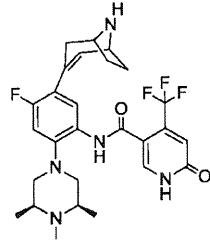
20

30

40

50

【化 5 4 8】

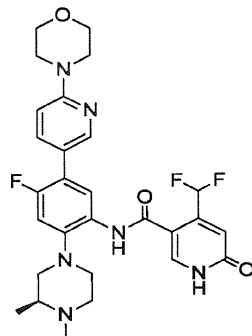


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチ
ルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 0 m g , 0 . 6 6 1 m m o l) および 8 - B
o C - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - エン - 3 - ボロン酸ピナコールエス
テル (3 3 2 m g , 0 . 9 9 1 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、
シリルオキシカップリング中間体の脱保護後、標記化合物を灰色がかった白色粉末として
得た。 (3 3 m g , 7 3 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 .
1 2 - 8 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 7 8 - 6 . 7 2 (m , 1 H) , 6 . 3 9 - 6 . 3 0 (m , 1 H) , 4 .
1 9 - 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 6 1 - 2 . 5 4 (m , 2 H) , 2 . 5 3 - 2 . 4 7 (m , 3 H) , 2 .
3 8 - 2 . 3 5 (m , 3 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 3 (m , 2 H) , 2 . 1 6 - 2 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 4 (m , 1 H) , 1 . 1 7 - 1 . 1 4 (m , 6 H) ; L C
M S [M + H] $^+$ = 5 3 4 . 6 .

【 0 6 5 4】

実施例 3 3 1 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリ
ン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1
- イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 4 9】

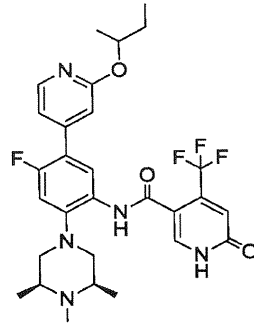


1 0 m l のマイクロ波バイアル中で、4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6
- ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (7 8 m g , 0 . 4 1 5 m m o l) のピリジン、無
水 (5 0 4 μ l , 6 . 2 3 m m o l) 中懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート (6 1 .
5 μ l , 0 . 4 2 5 m m o l) を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を室
温で 2 時間撹拌した。懸濁液が溶液になり、その後、再度懸濁液になった。懸濁液が黄白
色に変わった。これに、(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 -
フルオロ - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アニリン (4 0 m g , 0 . 1 0 4
m m o l) を加え、反応物を 7 0 で 1 6 時間加熱して、後処理および精製後、5 8 m g
(9 3 % 収率) の標記化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , M e O D) = 8 . 2
1 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 .
6 8 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (t , J = 5 5 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9
7 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 7 9 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 6 8

(s, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 4H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 557.52.

【0655】

実施例332: N-[5-(2-ブタン-2-イルオキシピリジン-4-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化550】



10

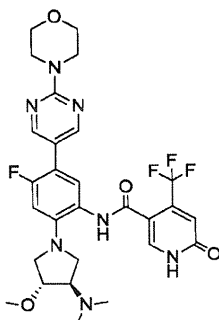
2-(sec-ブトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(34.3mg、0.124mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50mg、0.083mmol)を用いて、実施例100の調製で上記したものにより類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物(31.5mg、66%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 9.58 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.09 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.77 - 1.56 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.01 (br d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 576.6.

20

30

【0656】

実施例333: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化551】



40

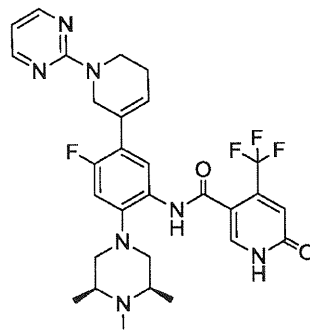
50

標記化合物を、実施例 307 の調製で上記したものに類似の手順で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.81 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.36 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.87 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (br dd, J = 5.9, 10.1 Hz, 1H), 2.75 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 606.5.

【0657】

実施例 334: N-[4-フルオロ-5-(1-ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化552】



エタノール (3 ml) 中の、N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.069 mmol) および 2-プロモピリミジン 95% (12.06 mg、0.076 mmol) に、室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.024 ml、0.138 mmol) を加えた。混合物を、85~90 で 7 時間加熱した。後処理および精製により、標記化合物 (38 mg、88% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.40 - 8.31 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 5H), 1.20 - 1.16 (m, 6H); LCMS $[M+H]^+$ = 586.7.

【0658】

実施例 335: N-[4-フルオロ-5-(1-ピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-3-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

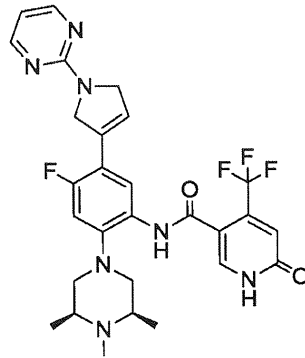
20

30

40

50

【化 5 5 3】



10

N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (35 mg 、 0 . 071 mmol) および 2 - プロモピリミジン 95 % (12 . 40 mg 、 0 . 078 mmol) を用いて、実施例 334 に類似の手順により、精製後および後処理後、標記化合物 (5 . 5 mg 、 12 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 8 . 31 - 8 . 25 (m , 2 H) , 7 . 90 - 7 . 83 (m , 1 H) , 7 . 82 - 7 . 75 (m , 1 H) , 6 . 96 - 6 . 90 (m , 1 H) , 6 . 85 - 6 . 81 (m , 1 H) , 6 . 61 - 6 . 54 (m , 1 H) , 6 . 43 - 6 . 36 (m , 1 H) , 4 . 67 - 4 . 60 (m , 2 H) , 4 . 50 - 4 . 41 (m , 3 H) , 3 . 00 - 2 . 94 (m , 2 H) , 2 . 55 - 2 . 44 (m , 4 H) , 2 . 30 - 2 . 27 (m , 3 H) , 1 . 09 - 1 . 05 (m , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 572 . 6 .

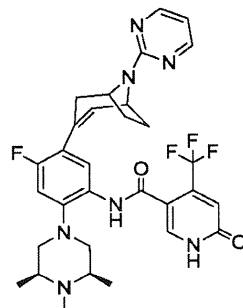
20

【 0 6 5 9 】

実施例 336 : N - [4 - フルオロ - 5 - (8 - ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 2 - エン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 5 4】

30



40

N - (5 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 2 - エン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (35 mg 、 0 . 066 mmol) および 2 - プロモピリミジン 95 % (11 . 5 mg 、 0 . 072 mmol) を用いて、実施例 334 に類似の手順により、標記化合物 (31 mg 、 74 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 8 . 40 - 8 . 34 (m , 2 H) , 7 . 96 - 7 . 91 (m , 1 H) , 7 . 68 - 7 . 59 (m , 1 H) , 6 . 93 - 6 . 87 (m , 2 H) , 6 . 69 - 6 . 64 (m , 1 H) , 6 . 47 - 6 . 42 (m , 1 H) , 5 . 00 - 4 . 95 (m , 1 H) , 4 . 91 - 4 . 89 (m , 1 H) , 3 . 18 - 3 . 10 (m , 1 H) , 3 . 02 - 2 . 96 (m , 2 H)

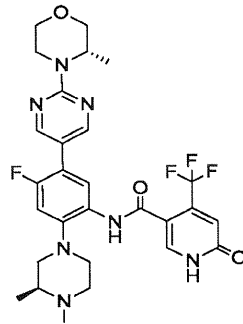
50

, 2.60 - 2.49 (m, 4H), 2.40 - 2.33 (m, 4H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 612.7.

【0660】

実施例 337: N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化555】



10

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸(31.7mg、0.2mmol)および(S)-3-メチルモルホリン(0.042mL、0.21mmol)のEtOH(2mL)中混合物に、トリエチルアミン(0.042mL、0.3mmol)を加えた。得られた混合物を70℃で80分攪拌した。溶媒を除去して淡黄色油を得た。(S)-3-メチルモルホリン(0.042mg、0.21mmol)を上記油に加え、続けて、トリエチルアミン(0.042mL、0.3mmol)およびEtOH(2mL)を加えた。得られた混合物を70℃で一晩18時間加熱した。溶媒を除去して粗製(S)-(2-((3-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を黄色油として得た。LCMS [M+H]⁺ 224.2. ボロン酸および(S)-N-(5-プロモ-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(49.1mg、0.1mmol)を用いて、実施例40と類似の手順により標記化合物(灰色がかった白色の固体、24.5mg、41%)を調製した。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) = 8.71(br s, 1H), 8.56(br s, 2H), 8.51-8.38(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.04(br d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.00(br d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.81-4.71(m, 1H), 4.40(br d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.01(br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.84-3.77(m, 1H), 3.77-3.70(m, 1H), 3.58(br t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.38-3.26(m, 1H), 3.04-2.86(m, 3H), 2.83(br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.61(br s, 1H), 2.50-2.13(m, 5H), 1.38-1.30(m, 3H), 1.16-1.06(m, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 590.6.

20

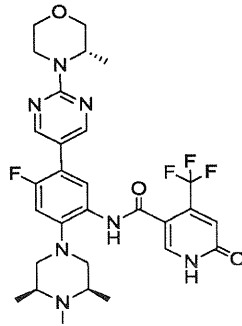
30

40

【0661】

実施例 338: N-[4-フルオロ-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 5 5 6】



10

粗製 (S) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (ライトベージュ色固体、14.4 mg, 23%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.71 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.47 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.42 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 3.4, 11.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2.7, 11.4 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 2.9, 11.8 Hz, 1H), 3.34 (dt, J = 3.8, 13.0 Hz, 1H), 2.83 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 5H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (br d, J = 5.6 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

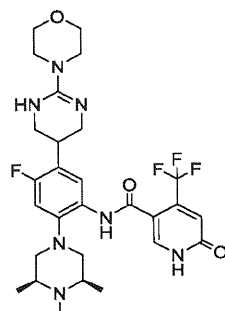
20

【0662】

実施例 339: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 5 7】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (75 mg, 0.127 mmol) およびホウ化水素ナトリウム (289 mg, 7.63 mmol) の MeOH (5 mL) および水 (0.5 mL) 中溶液を、70 °C で 2.5 日間攪拌した。その後、これを飽和 NH₄Cl 水溶液、続けて MeOH でクエンチした。標準的後処理および精製により、N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン

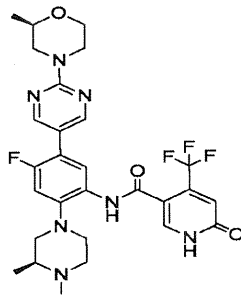
50

- 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロ
 ピリジン - 3 - カルボキサミド・HClを白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.92 - 12.48 (m, 1H), 9.68 - 9.40 (m, 1H), 8.74 - 8.51 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.74 - 7.48 (m, 1H), 7.02 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 5H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.39 (m, 8H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 6H); LCMS (M⁺) = 594.7.

【0663】

実施例340: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化558】



2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (32 mg、0.2 mmol) および (R) - 2 - メチル - モルホリン、塩酸塩 (29 mg、0.21 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 70 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル)ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS [M + H]⁺ 224.2. このボロン酸 (0.2 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ

- 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (49.1 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例273の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (パールベージュ色固体、34.2 mg、55%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.70 (br s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.45 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.01 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.85 - 2.70 (m, 2H), 2.60 (br t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 3H), 1.10 (br d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 590.6.

【0664】

実施例341: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

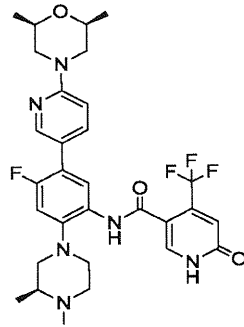
20

30

40

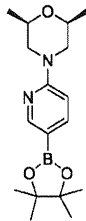
50

【化 5 5 9】



10

ステップ 1 : (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン
【化 5 6 0】



20

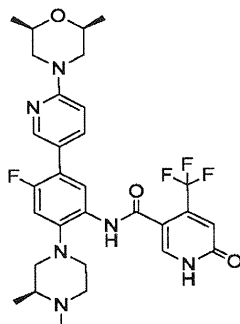
2 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (0 . 9 6 8 g 、 4 m m o l) 、 シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリン (0 . 5 4 g 、 4 . 4 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (1 . 3 9 m l 、 8 m m o l) を充填した 2 0 m L のマイクロ波バイアルに、NMP (2 m L) を加えた。得られた溶液を、140 で 2 時間加熱した。アミン塩基を除去後、混合物をバイオタージサンプレットにロードし、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : E t O A c / h e x 0 ~ 1 0 0 %) で精製して、標記化合物を結晶質ベージュ色固体 (4 8 5 m g 、 3 8 %) として得た。LCMS [M + H] ⁺ 237 . 2 .

30

【 0 6 6 5】

ステップ 2 : N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((S) - 3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 6 1】



40

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (4 9 m g 、 0 . 1 m m o l) および (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (6 3 m g 、 0 . 2 m m o l) を用いて、

50

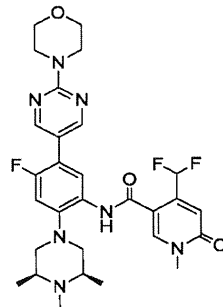
実施例 39 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物（淡褐色固体、27.0 mg、44%）を調製した。 ^1H NMR（500 MHz，クロロホルム-d） δ = 8.72（br s，1H），8.51 - 8.42（m，2H），7.93 - 7.84（m，1H），7.74（br d， J = 8.3 Hz，1H），7.08 - 6.97（m，2H），6.71（br d， J = 8.7 Hz，1H），4.13（br d， J = 12.5 Hz，2H），3.85 - 3.69（m，2H），3.05 - 2.88（m，3H），2.84（br d， J = 10.6 Hz，1H），2.68 - 2.54（m，3H），2.50 - 2.31（m，4H），2.30 - 2.14（m，1H），1.31（dd， J = 1.9，6.1 Hz，6H），1.11（br d， J = 5.7 Hz，3H）；LCMS [M + H] $^+$ = 603.6.

10

【0666】

実施例 342：4 - （ジフルオロメチル） - N - [4 - フルオロ - 5 - （2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル） - 2 - [（3R，5S） - 3，4，5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化562】



20

4 - （ジフルオロメチル） - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1，6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸（0.023 g、0.11 mmol）を、DMF（0.5 mL）中のHATU（0.043 g、0.11 mmol）およびN，N - ジイソプロピルエチルアミン（0.02 mL、0.11 mmol）を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、4 - フルオロ - 5 - （2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル） - 2 - （シス - 3，4，5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル）アニリン（0.030 g、0.075 mmol）のDMF（0.5 mL）中溶液に加え、反応物を55 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製した。画分含有生成物を合わせ、セライト上で再濃縮した。逆相クロマトグラフィー [5 ~ 95% MeCN / H₂O] により、4 - （ジフルオロメチル） - N - （4 - フルオロ - 5 - （2 - モルホリンピリミジン - 5 - イル） - 2 - （シス - 3，4，5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル）フェニル） - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1，6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド（0.012 g、27%）を得た。 ^1H NMR（500 MHz，DMSO-d₆） δ = 9.50（s，1H），8.52（s，2H），8.34（s，1H），7.67（d， J = 8.6 Hz，1H），7.50 - 7.18（m，1H），7.05（d， J = 12.3 Hz，1H），6.64（s，1H），3.76 - 3.74（m，4H），3.69 - 3.66（m，4H），3.52（s，3H），3.03（br d， J = 10.8 Hz，3H），2.37 - 2.30（m，3H），2.18（s，3H），1.00（d， J = 6.1 Hz，6H）；LCMS [M + H] $^+$: 586.6.

30

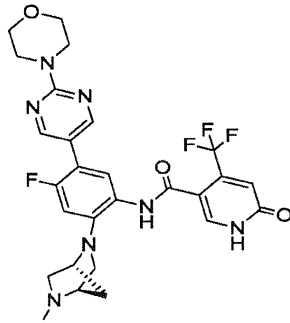
40

【0667】

実施例 343：N - [4 - フルオロ - 5 - （2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル） - 2 - [（1R，4R） - 5 - メチル - 2，5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - （トリフルオロメチル） - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 5 6 3】



10

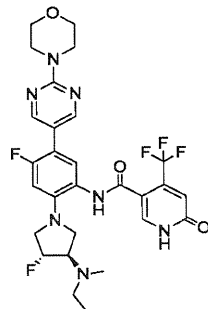
ステップ 1 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、(1R, 4R) - 2 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンジヒドロプロミドを用いて、実施例 234 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.71 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.44 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.23 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.65 (br d, J = 9.0 Hz, 1H); LCMS [M + H]⁺: 574.4.

20

【0668】

実施例 344: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 4R) - 3 - [エチル(メチル)アミノ] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 6 4】



30

ステップ 1 で、ジメチルアミンの代わりに、N - エチルメチルアミンを用いて、実施例 307 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.78 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 608.4.

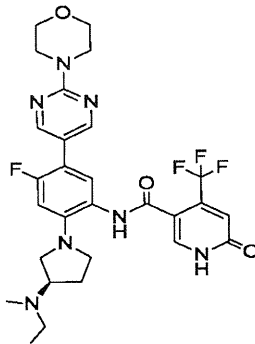
40

【0669】

実施例 345: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5

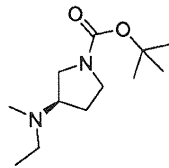
50

-イル)-2-[(3R)-3-[エチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化565】



10

ステップ1: tert-ブチル(R)-3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート
【化566】



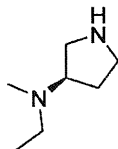
20

(S)-1-Boc-3-メタンスルホニルオキシピロリジン(0.50g、1.9mmol)、N-エチルメチルアミン(0.40mL、4.7mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.82mL、4.7mmol)の混合物を、シールドチューブ中で、70℃に40時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0~5%MeOH/DCM+0.5%NH₄OH]で精製し、tert-ブチル(R)-3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.20g、47%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 3.51-3.43(m, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.22-3.09(m, 1H), 2.97-2.79(m, 2H), 2.47-2.33(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.98(br dd, J=6.4, 10.8 Hz, 1H), 1.72-1.56(m, 1H), 1.39(s, 9H), 0.96(t, J=7.1 Hz, 3H).

30

【0670】

ステップ2: (R)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミン
【化567】



40

tert-ブチル(R)-3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.20g、0.89mmol)のDCM(4mL)中溶液を、室温で、TFA(1.4mL、18mmol)で処理した。2時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、生成物をSCX2シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、(R)-N-メチルピロリジン-3-アミン(0.12g、100%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 2.91(dd, J=7.1, 1

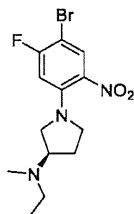
50

0.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 3H), 2.46 (dd, J = 7.6, 10.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.77 (dtd, J = 5.0, 7.4, 12.2 Hz, 1H), 1.45 (qd, J = 8.0, 12.1 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0671】

ステップ3: (R)-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミン

【化568】



10

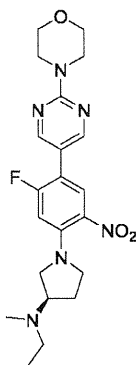
1-ブromo-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(0.22 g、0.95 mmol)のPhMe(1 mL)中溶液を、(R)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミン(0.12 g、0.95 mmol)およびK₂CO₃(0.065 g、0.47 mmol)のPhMe(2 mL)中の急速攪拌混合物に45℃でゆっくり滴加した。4時間後、加熱を停止し、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM + 0.5% NH₄OH]で精製して、(R)-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミン(0.22 g、66%)を得た。LCMS [M+H]⁺: 346.3.

20

【0672】

ステップ4: (R)-N-エチル-1-(5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェニル)-N-メチルピロリジン-3-アミン

【化569】



30

反応バイアルに、(R)-1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミン(0.11 g、0.32 mmol)、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.10 g、0.35 mmol)、XPhos Pd G2(5.0 mg、6.4 μmol)およびXPhos(3.0 mg、6.4 μmol)の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1,4-ジオキサン(3 mL)および2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.6 mL)をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で、90℃に一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、(R)-N-エチル-1-(5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェニル)-N

40

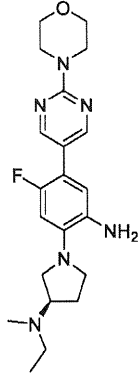
50

- メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 1 1 g 、 7 8 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 3 1 . 4 .

【 0 6 7 3 】

ステップ 5 : (R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン

【 化 5 7 0 】



10

(R) - N - エチル - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 1 0 g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 S n C l ₂ (0 . 2 4 g 、 1 . 2 m m o l) および E t O H (5 m L) の混合物を、75 に1時間加熱した。加熱を停止し、反応物を室温で18時間撹拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 1 % N H ₄ O H] で精製して、(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 8 4 g 、 8 4 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 0 1 . 3 .

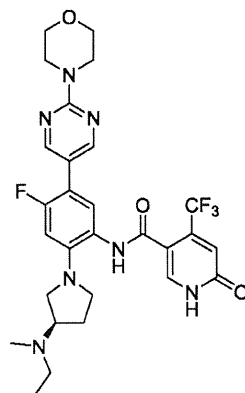
20

【 0 6 7 4 】

ステップ 6 : (R) - N - (2 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【 化 5 7 1 】



40

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0 . 0 4 6 g 、 0 . 1 5 m m o l) を、DMF (0 . 5 m L) 中の H A T U (0 . 0 5 7 g 、 0 . 1 5 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 m L 、 0 . 1 5 m m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 0 m m o l) の DMF (1 m L) 中溶液に加え、反応物を 5 5 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H

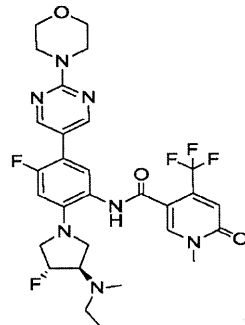
50

/DCM + 0.5% NH₄OH]で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 mL)に溶解し、室温下、TFA (1 mL)で処理した。2時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、標記化合物をSCX2シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、(R)-N-(2-(3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.042 g、71%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.80 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.32 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.38 (br d, J = 8.9 Hz, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.90 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 6.4, 13.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺: 590.5.

【0675】

実施例346: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-[エチル(メチル)アミノ]-4-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化572】



ステップ7で、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例344の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.84 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 6H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 622.6.

【0676】

実施例347: N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-プロパン-2-イルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

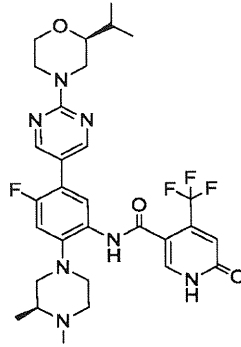
20

30

40

50

【化 5 7 3】



10

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (3 2 m g 、 0 . 2 m m o l) および (S) - 2 - イソプロピルモルホリン (2 7 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の E t O H (2 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 0 7 0 m L 、 0 . 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 5 で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (S) - (2 - (2 - イソプロピルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ 2 5 2 . 3 . このボロン酸 (0 . 2 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (4 9 . 1 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 1 の最後のステップに類似の方法により、標記化合物 (ペールベージュ色固体、 3 4 . 2 m g 、 5 5 %) を調製した。¹ H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 2 (b r s , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 2 H) , 8 . 4 7 (b r d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (b r s , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (b r s , 1 H) , 4 . 6 9 (b r d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (b r d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (d d , J = 2 . 6 , 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 6 4 (d t , J = 2 . 6 , 1 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 2 2 - 3 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 0 (m , 5 H) , 2 . 6 1 (b r t , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 2 3 (b r s , 1 H) , 1 . 8 3 (q d , J = 6 . 8 , 1 3 . 5 H z , 1 H) , 1 . 1 2 (b r d , J = 6 . 0 H z , 3 H) , 1 . 0 6 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) , 1 . 0 4 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 1 8 . 6 .

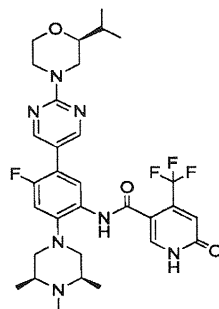
20

30

【 0 6 7 7 】

実施例 3 4 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - プロパン - 2 - イルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 7 4】



40

粗製 (S) - (2 - (2 - イソプロピルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3

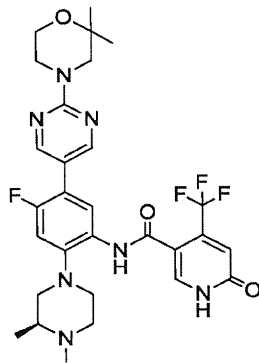
50

, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、30.8 mg、49%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.69 (br s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.45 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 4.67 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.56 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 2.5, 11.4 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 2.6, 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 5H), 1.81 (qd, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 1.14 (br d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 632.6.

【0678】

実施例 349: N - [5 - [2 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化575】



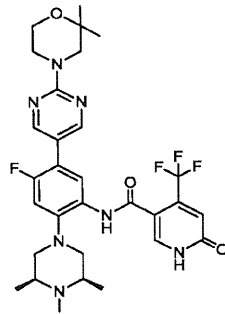
2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (32 mg、0.2 mmol) および 2, 2 - ジメチルモルホリン (24 mg、0.21 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 75 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (2 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS [M + H]⁺ 238.2. このボロン酸 (0.2 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (49.1 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、36.6 mg、60%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.45 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.82 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.60 (br t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.23 (br s, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.10 (br d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

【0679】

実施例 350: N - [5 - [2 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラ

ジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化576】



10

粗製 (2 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、36.6 mg, 58%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.71 (br s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.46 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.83 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.67 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 5H), 1.30 (s, 6H), 1.15 (br d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 618.6.

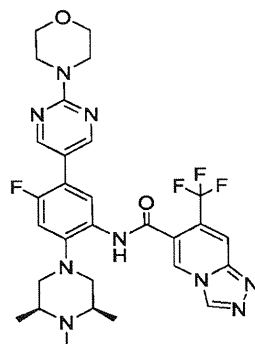
20

【0680】

実施例 351: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 7 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

30

【化577】



40

7 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (46 mg, 0.2 mmol) および 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (40 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 331 に類似の手順により、標記化合物 (黄色固体、49.7 mg, 77%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 13.44 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 3.85 - 3.79 (m

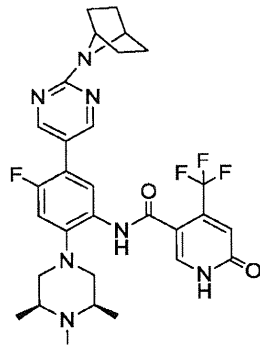
50

, 4 H), 2.99 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2 H), 2.82 (br s, 2 H), 2.78 - 2.64 (m, 2 H), 2.43 (br s, 3 H), 1.17 (br d, $J = 5.9$ Hz, 6 H); LCMS $[M+H]^+ = 614.6$.

【0681】

実施例 352: N-[5-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化578】



10

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸 (32 mg, 0.2 mmol) および (7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (28 mg, 0.21 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL, 0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 75 で 4 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS $[M+H]^+ = 220.3$ 。ボロン酸 (0.2 mmol) および N-(5-プロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、6.5 mg, 11%) を調製した。 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.69 (br s, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 8.43 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.05 - 6.94 (m, 2 H), 4.74 (br s, 2 H), 2.88 - 2.76 (m, 2 H), 2.65 (br s, 2 H), 2.40 - 2.26 (m, 4 H), 1.91 - 1.79 (m, 5 H), 1.53 (br d, $J = 7.1$ Hz, 4 H), 1.14 (br s, 6 H); LCMS $[M+H]^+ = 600.6$.

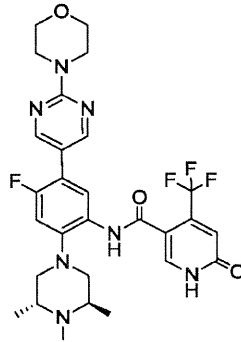
【0682】

実施例 353: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

30

40

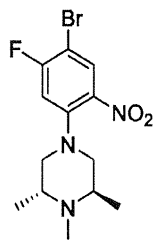
【化 5 7 9】



10

ステップ 1 : (2 R , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

【化 5 8 0】



20

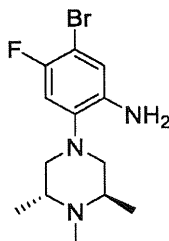
(2 R , 6 R) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (4 g 、 3 2 . 9 m m o l 、 1 . 3 当量) のエタノール (2 0 m L) 中攪拌溶液に、T E A (5 . 2 3 m L 、 3 7 . 5 m m o l 、 1 . 5 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。3 0 分後、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (実施例 1 9 6 、ステップ 4 で示した調製) (6 g 、 2 5 . 0 m m o l 、 1 当量) を室温で加えた。その後、反応混合物を 8 5 ℃ に 1 6 時間加熱した。T L C 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。この粗製化合物を、溶出液として D C M 中の 1 ~ 1 . 5 % メタノールを用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) により精製し、(2 R , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (2 . 8 g 、 3 2 . 2 %) を黄色液体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 3 4 5 . 8 5 .

30

【 0 6 8 3】

ステップ 2 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化 5 8 1】



40

(2 R , 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 8 2 g 、 8 . 0 m m o l 、 1 当量) のエタノール : 水 (9 0 m L : 5 m L) 中攪拌溶液に、N H ₄ C l (1 . 2 9 g 、 2 4 . 2 m m o l 、 3 当量) および鉄粉末 (1 . 3 5 g 、 2 4 . 2 m m o l 、 3 当量) を室温で加え、得られた反応混合物を 8 0 ℃ で 1 6 時間加熱した。反応を T L C でモニターし、T L C により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトベッドを通し

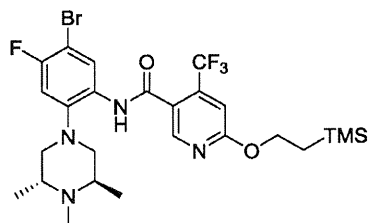
50

て濾過し、セライトベッドをEtOAc(200 mL)で洗浄して、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗製化合物を、DCMを溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製して、5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(750 mg、30%収率)を褐色液体として得た。LCMS: $[M+H]^+$ 316.1.

【0684】

ステップ3: N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化582】

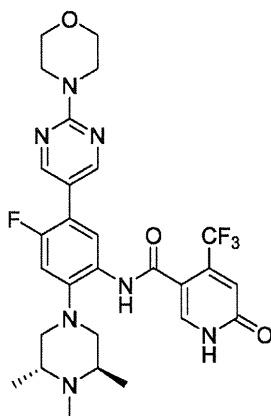


4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(0.22 g、0.71 mmol)およびプロピルホスホン酸無水物(0.7 mL、2.4 mmol)を、5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.15 g、0.47 mmol)のTHF(4 mL)中懸濁液に加えた。4-メチルモルホリン(0.10 mL、0.95 mmol)のTHF(1 mL)中溶液を滴加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発成分を減圧下で除去し、残留物をEtOAcと水との間で分配した。層分離させ、水層を追加分のEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、1N NaOH水溶液、および飽和ブライン溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、無機物を濾過により除去し、濾液を濃縮乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM+0.5% NH₄OH]で精製して、N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.12 g、41%)を得た。LCMS $[M+H]^+$: 605.3.

【0685】

ステップ4: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化583】



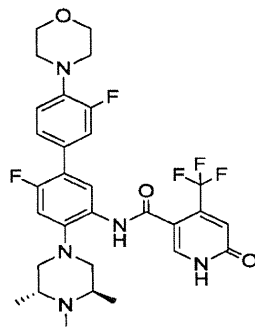
反応バイアルに、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.017 g、0.057 mmol)、XPhos Pd G2(0.00075 g、

0.96 μmol) および XPhos (0.00046 g、0.96 μmol) を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.029 g、0.048 mmol)の1, 4-ジオキサン(0.8 mL)中溶液を、シリンジにより添加し、続けて、炭酸ナトリウム水溶液(0.084 mL、2 M)を加え、バイアルの排気と再充填をさらに行った。反応物を80 に18時間加熱した。反応混合物を、DCMと水との間で分配し、層を分離させた。水層を追加分のDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去した後、濾液を濃縮乾固し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH/DCM + 0.5% NH_4OH]で精製し、シリル保護中間体を得て、これを、DCM(2 mL)中に溶解し、室温で、TFA(0.2 mL)で処理した。1時間攪拌後、揮発物を減圧下で除去し、標記化合物を、Porapak Rxn C Xイオン交換カラムにより、キャッチアンドリリースプロトコルを使って単離し、標記化合物のN-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-((3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.014 g、51%)を得た。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) = 9.30(s, 1H), 8.53(s, 2H), 8.03(s, 1H), 7.74(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 3.79-3.72(m, 4H), 3.70-3.65(m, 4H), 2.90(br d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.84-2.77(m, 2H), 2.64(br dd, J = 6.2, 10.8 Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 0.97(d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 590.6.

【0686】

実施例354: N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-((3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

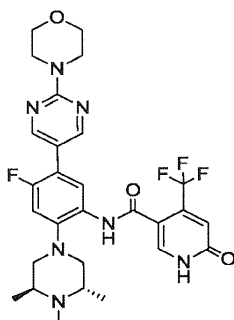
【化584】



ステップ3で、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、3-フルオロ-4-モルホリノフェニルボロン酸を用いて、実施例353の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) = 9.29(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.75(br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33-7.23(m, 2H), 7.19-7.11(m, 1H), 7.03(d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.80-3.73(m, 4H), 3.11-3.02(m, 4H), 2.95-2.88(m, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.64(br dd, J = 6.1, 10.8 Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 0.97(d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 606.6.

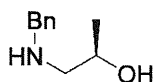
【 0 6 8 7 】

実施例 3 5 5 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 5 8 5 】



10

ステップ 1 : (R) - 1 - (ベンジルアミノ) プロパン - 2 - オール
【 化 5 8 6 】



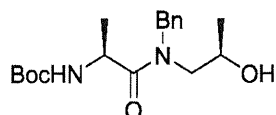
20

(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (5 0 g 、 7 9 2 . 8 m m o l 、 1 当量) の T H F (1 6 8 0 m L) 中溶液に、ベンズアルデヒド (8 4 g 、 7 9 9 . 9 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 M g S O ₄ (4 1 g) をアルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮して粗製中間体を得て、これを、エタノールで希釈し、N a B H ₄ (8 . 4 g 、 2 2 0 . 0 m m o l 、 0 . 3 3 当量) を 1 0 で何度かに分けて加え、室温で 2 時間撹拌した。その後、N a B H ₄ (8 . 4 g 、 2 2 0 . 0 m m o l 、 0 . 3 3 当量) を 1 0 で何度かに分けて加え、室温で 7 2 時間撹拌した。反応を T L C でモニターし、T L C 分析により非極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチルで希釈した後、2 N の H C l 水溶液 (3 X 1 0 0 m L) で抽出した。水相を N a H C O ₃ 水溶液で中和し (p H 7) 、D C M (4 X 1 0 0 m L) で抽出し、続いて、ブライン溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥後、減圧下で濃縮して、粗製 (R) - 1 - (ベンジルアミノ) プロパン - 2 - オール (1 1 0 g 、 1 0 0 % 収率) を無色液体として得た。T L C : 5 % M e O H : D C M ; R _f : 0 . 4

30

【 0 6 8 8 】

ステップ 2 : t e r t - ブチル ((S) - 1 - (ベンジル ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメート
【 化 5 8 7 】



40

(t e r t - ブトキシカルボニル) - L - アラニン (4 5 g 、 2 7 2 . 7 m m o l 、 1 当量) の D C M (8 0 0 m L) 中撹拌溶液に、C D I (4 4 g 、 2 7 2 . 7 m m o l 、 1 当量) をアルゴン雰囲気下 1 0 で加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。D C M (1 0 0 m L) 中の、(R) - 1 - (ベンジルアミノ) プロパン - 2 - オール (4 5 g 、 2 7 2 . 7 m m o l 、 1 当量) を 1 0 で加え、室温で 1 6 時間撹拌した。反応を T L C でモニターし、T L C 分析により低極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。この粗製化合物を、固定相として 1 0 0 ~ 2 0 0 シリカゲル

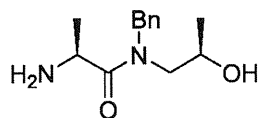
50

および移動相として石油エーテル中の酢酸エチルを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な *tert*-ブチル((*S*)-1-(ベンジル((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(75 g、81.8%収率)を無色液体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 337.0.

【0689】

ステップ3: (*S*)-2-アミノ-N-ベンジル-N-((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)プロパンアミド

【化588】



10

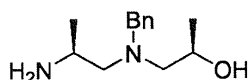
tert-ブチル((*S*)-1-(ベンジル((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(55 g、163.6 mmol、1当量)のDCM(550 mL)中溶液に、TFA(250 mL、3272.0 mmol、20当量)をアルゴン雰囲気下0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。TLC分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。残留物をDCM(250 mL)で希釈し、NaHCO₃飽和溶液(200 mL)で洗浄し、水層をDCM(200 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×150 mL)、続けて、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥後、減圧下濃縮し、粗製(*S*)-2-アミノ-N-ベンジル-N-((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)プロパンアミド(25 g、粗製収率)を無色の液体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 237.0.

20

【0690】

ステップ4: (*R*)-1-(((*S*)-2-アミノプロピル)(ベンジル)アミノ)プロパン-2-オール

【化589】



30

(*S*)-2-アミノ-N-ベンジル-N-((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)プロパンアミド(21 g、89.0 mmol、1当量)のTHF(400 mL)中攪拌溶液を、0℃に冷却し、BH₃·DMS(10 M)(25.5 mL、254.5 mmol、2.86当量)をアルゴン雰囲気下、0℃で滴加した。その後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。0℃に冷却後、反応混合物をHCl(20%、490 mL)でクエンチした。反応物をKOH(5 N、164 mL)およびKOH(310.8 g、37.2当量)で塩基化し、混合物を24時間加熱還流した。次に、MeOH(100 mL)を室温で加えた後、72時間還流した。反応をTLCでモニターし、TLC分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して有機溶媒を除去した。水層をDCM(250 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製化合物を得て、これを、中性アルミナを固定相として使用し、DCM中の0~5% MeOHを移動相として使用して、カラムにより精製して、(*R*)-1-(((*S*)-2-アミノプロピル)(ベンジル)アミノ)プロパン-2-オール(14 g、70.80%収率)を淡緑色液体として得た。LCMS: [M+1]⁺ 223.11.

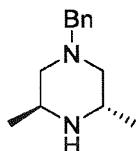
40

【0691】

ステップ5: (3*S*, 5*S*)-1-ベンジル-3,5-ジメチルピペラジン

50

【化590】



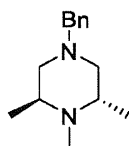
(R)-1-(2-benzylamino-2-methylpropyl)pyrrolidine (4 g, 18.0 mmol, 1 equiv) in THF (160 mL) was stirred in solution with TPP (9.45 g, 36.03 mmol, 2 equiv) at 0 °C. After 10 min stirring, DIAD (7.3 mL, 36.03 mmol, 2 equiv) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. TLC analysis showed the formation of a low polarity spot. The reaction mixture was concentrated to give a crude residue, which was purified by column chromatography using neutral alumina as the stationary phase and DCM with 0 ~ 5% MeOH as the mobile phase. The compound was purified to give (3S, 5S)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperazine (14 g, 41.7% yield) as a colorless liquid. LCMS: $[M+1]^+$ 205.06.

10

【0692】

ステップ6: (2S, 6S)-4-benzyl-1,2,6-trimethylpiperazine

【化591】



20

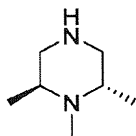
(3S, 5S)-1-benzyl-3,5-dimethylpiperazine (3.5 g, 17.15 mmol, 1 equiv) in DCM:AcOH (35 mL:15 mL:5 mL) was cooled to 0 °C. A 37% HCHO solution (2.8 mL, 34.31 mmol, 2 equiv) was added under argon atmosphere. After addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and NaCNBH₃ (2.1 g, 34.31 mmol, 2 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by TLC. TLC analysis showed the formation of a low polarity spot. The reaction mixture was saturated with NaHCO₃ aqueous solution, extracted with DCM (2 x 250 mL), and the combined organic layers were washed with water (150 mL) and brine solution (100 mL). After drying over Na₂SO₄ and concentration under reduced pressure, the crude compound was purified by column chromatography using silica gel (230 ~ 400 mesh) as the stationary phase and DCM with 2 ~ 5% MeOH as the mobile phase. The compound was purified to give (2S, 6S)-4-benzyl-1,2,6-trimethylpiperazine (3 g, 81.1% yield) as a colorless liquid. LCMS: $[M+H]^+$ 219.11.

30

【0693】

ステップ7: (2S, 6S)-1,2,6-trimethylpiperazine

【化592】



40

(2S, 6S)-4-benzyl-1,2,6-trimethylpiperazine (4.6 g, 21.1 mmol, 1 equiv) in methanol (146 mL) was stirred in solution with Pd(OH)₂ (carbon support 20%, 820 mg) and HCl (4 M inジオキサン, 1 mL). The reaction mixture was stirred under nitrogen for 15 min, then transferred to a Parr shaker for 18 h of hydrogenation. TLC analysis showed the formation of a high polarity spot. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with methanol and DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give (2S, 6S)-

50

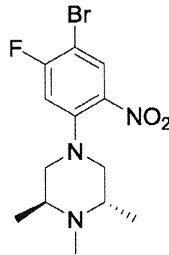
1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (3 g、45 % 粗製収率) を淡黄色液体として得た。

LCMS : $[M + H]^+ \quad 347.96.$

【0694】

ステップ8 : (2S, 6S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン

【化593】



10

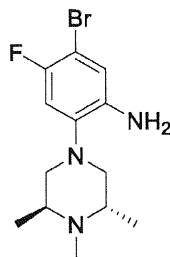
(2S, 6S) - 4 - ベンジル - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (3 g、13.4 mmol、1.3 当量) のエタノール (90 mL) 中溶液に、TEA (2 mL、15.449 mmol、1.5 当量) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた後、30分後、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (4.5 mL、10.299 mmol、1 当量) を室温で加えた。その後、反応物を 85 に 16 時間加熱した。反応を TLC でモニターし、TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗製化合物を、溶出液として DCM 中の 3 % メタノールを用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、230 ~ 400 メッシュ) により精製し、(2S, 6S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (3 g、46.8 %) を黄色液体として得た。LCMS : $[M + H]^+ \quad 347.96.$

20

【0695】

ステップ9 : 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化594】



30

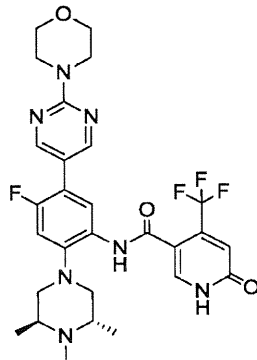
丸底フラスコに、(2S, 6S) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (3.5 g、10.14 mmol、1 当量)、 NH_4Cl (3.25 g、60.86 mmol、6 当量) および鉄粉末 (3.4 g、60.9 mmol、6 当量) を充填し、室温で、エタノール : 水 (60 mL : 10 mL) で覆った。その後、得られた懸濁液を 80 に 16 時間加熱した。反応を TLC でモニターし、TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトベッドを通して濾過し、セライトベッドを EtOAc (200 mL) で洗浄後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗製化合物を、DCM を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (1.4 g、41.1 % 収率) を褐色の半固体として得た。LCMS : $[M + H]^+ : 318.0.$

40

【0696】

50

ステップ 10 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 9 5】



10

ステップ 3 で、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの代わりに、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンを用いて、実施例 3 5 3 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (d , J = 0 . 6 H z , 2 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 3 . 7 8 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 7 1 - 3 . 6 5 (m , 4 H) , 2 . 9 0 (b r d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 2 . 8 1 (d t , J = 3 . 1 , 6 . 1 H z , 2 H) , 2 . 6 4 (b r d d , J = 6 . 2 , 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 0 . 9 7 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 5 9 0 . 6 .

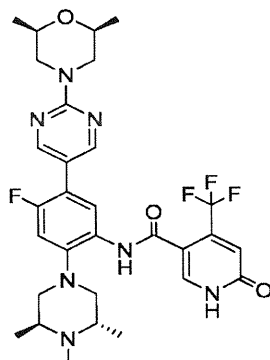
20

【 0 6 9 7 】

実施例 3 5 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 9 6】



40

最終ステップで、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、(2 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を用いて、実施例 3 5 5 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 2 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 9 0 (b r d , J = 8 . 1 H z , 2 H

50

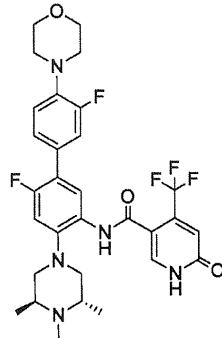
), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.63 (br dd, $J = 6.2, 10.8$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 10.8, 13.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 618.5.

【0698】

実施例 357: N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化597】

10



20

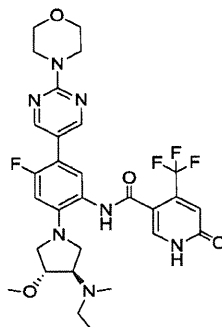
最終ステップで、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、3-フルオロ-4-モルホリノフェニルボロン酸を用いて、実施例 355 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.10 - 3.03 (m, 4H), 2.91 (br d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.64 (br dd, $J = 6.1, 10.8$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 606.6.

30

【0699】

実施例 358: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-[エチル(メチル)アミノ]-4-メトキシピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化598】



40

ステップ 1 で、N-(2-メトキシエチル)メチルアミンの代わりに、N-エチルメチルアミンを用いて、実施例 307 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を

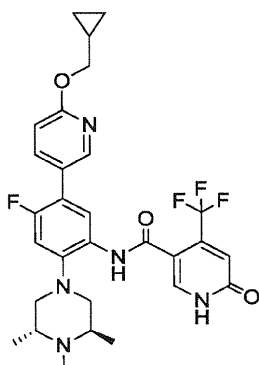
50

調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.78 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (br dd, J = 6.4, 10.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 620.6.

【0700】

実施例 359: N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化599】



ステップ3で、2 - (4 - モルホリノ)ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2 - (シクロプロピルメトキシ) - 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)ピリジンを用いて、実施例 353 の調製で上記したものと同様の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 8.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.61 (br dd, J = 6.2, 10.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$: 574.6.

【0701】

実施例 360: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

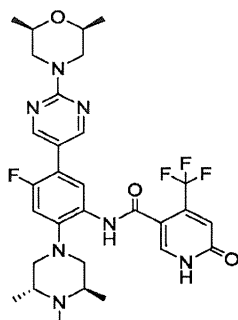
20

30

40

50

【化 6 0 0】



10

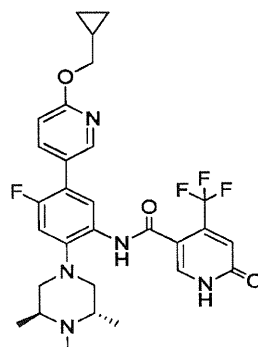
ステップ3で、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を用いて、実施例353の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.28 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 2.3, 6.3, 10.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (dt, J = 3.0, 6.1 Hz, 2H), 2.63 (br dd, J = 6.2, 10.8 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 10.8, 13.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 618.6.

20

【0702】

実施例361: N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 6 0 1】



30

手順の最後のステップで、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに、2-(シクロプロピルメトキシ)-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)ピリジンを用いて、実施例355の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.62 (br dd, J = 6.2, 10.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.59 - 0.53 (m,

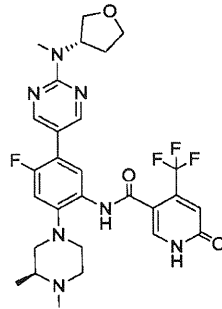
40

50

2 H), 0.37 - 0.31 (m, 2 H); LCMS [M + H]⁺: 574.5.
【0703】

実施例 362: N-[4-フルオロ-5-[2-[メチル-[(3R)-オキソラン-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化602】



10

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸 (32 mg、0.2 mmol) および (S)-メチル-(テトラヒドロフラン-3-イル)-アミン塩酸塩 (29 mg、0.21 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 75 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (S)-(2-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を淡黄色半固体として得た。LCMS [M + H]⁺: 224.2。粗製 (S)-(2-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸 (0.2 mmol) および (S)-N-(5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (49.1 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 273 の最後のステップに類似の手順により、標記化合物 (ライトベージュ色の固体、8.3 mg、14%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.72 (br s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.47 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 4.7, 8.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.79 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.03 - 2.88 (m, 3H), 2.83 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.61 (br t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 5H), 2.23 (br s, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.12 (br d, J = 5.9 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 590.6.

20

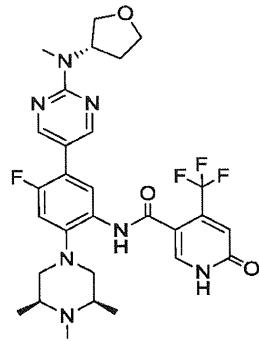
30

【0704】

実施例 363: N-[4-フルオロ-5-[2-[メチル-[(3R)-オキソラン-3-イル]アミノ]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 6 0 3】



10

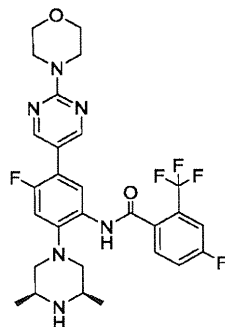
粗製 (S) - (2 - (メチル (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 29 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、5.3 mg, 9%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.70 (br s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.45 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 4.11 (dt, J = 4.6, 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.65 (br t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.16 (m, 6H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.14 (d, J = 4.8 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.6.

20

【0705】

実施例 364: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

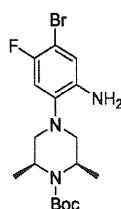
【化 6 0 4】



30

ステップ 1: tert - ブチル (2S, 6R) - 4 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 0 5】



40

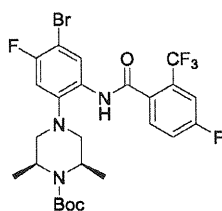
50

K_2CO_3 (366 mg、2.65 mmol、0.525 当量) のトルエン (20 mL) 中懸濁液に、シス - 2, 6 - ジメチルピペラジン (577 mg、5.05 mmol) を加え、続けて、1 - ブロモ - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (0.63 mL、5 mmol) を1分間かけて滴加した。得られた混合物を45 で一晩攪拌した。 H_2O (20 mL) で希釈して不溶塩を溶解した後、 $EtOAc$ (40 mL \times 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥して、橙赤色油としてニトロ中間体 (3 S, 5 R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 3, 5 - ジメチルピペラジンをオレンジ色の固体として得た。LCMS $[M+H]^+$ 332.3. この中間体のTHF (30 mL) 中溶液に、di - tert - ブチルジカルボネート (1.309 g、6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。DMAP (73 mg、0.6 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。追加の di - tert - ブチルジカルボネート (1.309 g、6 mmol) を加え、得られた混合物を週末中、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (勾配液: $EtOAc$ / hex 0 ~ 30%) により精製し、tert - ブチル (2 S, 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.946 g) として得た。上記淡黄色の結晶のMeOH (30 mL) 中溶液に、ラネーニッケル (214 mg、2.5 mmol) のMeOH (5 mL) 中懸濁液、続けて、ヒドラジノー水和物 (0.73 mL、15 mmol) を2分間かけて添加した。添加後、得られた混合物を室温で5分攪拌した後、60 で45分間加熱した。濾過およびMeOH (10 mL) で濯ぎ後、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: $EtOAc$ / hex 0 ~ 30%) で精製し、tert - ブチル (2 S, 6 R) - 4 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (385 mg、3 ステップ全体で19%) として得た。LCMS $[M+H]^+$ 402.4.

【0706】

ステップ2: tert - ブチル (2 S, 6 R) - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化606】

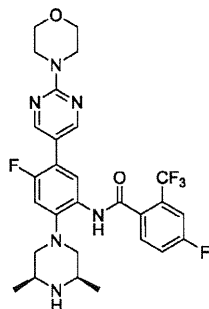


4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.29 mL、1.914 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液に、 Et_3N (0.534 mL、3.83 mmol) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で5分間攪拌し、その後、(2 S, 6 R) - tert - ブチル 4 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (385 mg、0.957 mmol) のDCM (5 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (15 mL) でクエンチ後、室温で10分間攪拌し、DCM (15 mL \times 2) で抽出した。合わせた抽出物を混合し、濃縮して、淡黄色の固体を得た。これをDCM / MeOH (2 mL / 8 mL) でトリチュレートし、濾過および乾燥して、白色固体 (463 mg) を得た。LCMS $[M+H]^+$ 592.4.

【0707】

ステップ3: N - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 6 0 7】



10

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (466 mg、1.6 mmol) および (2S, 6R) - tert - ブチル 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (453 mg、0.765 mmol) を用いて、実施例 29 の最終ステップで使用されたものと類似の方法に従って、tert - ブチル (2S, 6R) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (444 mg) を調製した。LCMS [M + H]⁺ 677.6. 上記固体 (444 mg) を DCM (10 mL) 中に再溶解し、TFA (1.2 mL) で処理した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、1 M NaHCO₃ (15 mL) で塩基化した。室温で 2 時間攪拌後、分離させ、水相を DCM (15 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を濃縮し、乾燥して、淡褐色油を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100%、その後、MeOH / DCM 0 ~ 20%) により精製して、標記化合物を白色固体 (263.7 mg、2つのステップ合わせて 45%) として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.60 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 2H), 8.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 2.36 (br t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 577.5.

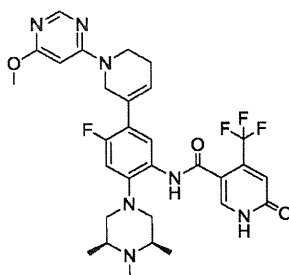
20

30

【0708】

実施例 365: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 0 8】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

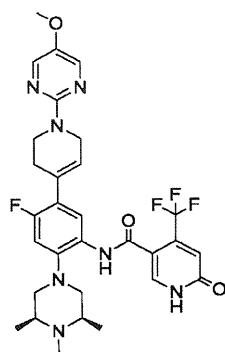
(26 mg、0.051 mmol) および 4-ヨード-6-メトキシピリミジン(13.90 mg、0.059 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物(22 mg、66% 収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 5.96 - 5.92 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 616.6$.

10

【0709】

実施例 366: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化609】



20

2-プロパノール(2.5 ml)中の、N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(38 mg、0.075 mmol)、および 2-プロモ-5-メトキシピリミジン(16.98 mg、0.090 mmol)を用いて、実施例 270 に類似の手順に従った。標準的后処理および精製により、標記化合物を黄褐色粉末(24 mg、50% 収率)として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 3H), 1.18 - 1.16 (m, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 616.7$.

30

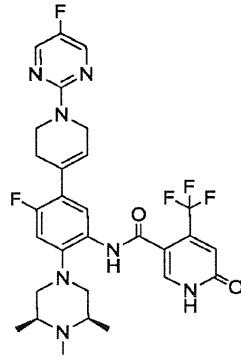
40

【0710】

実施例 367: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 6 1 0】



10

2 - プロパノール (2 . 5 m l) 中の、N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (3 2 m g , 0 . 0 6 3 m m o l) および 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリミジン (1 3 . 3 9 m g , 0 . 0 7 6 m m o l) を用いて、実施例 2 7 0 に類似の手順に従った。後処理および精製により、標記化合物を黄褐色粉末 (2 8 m g , 7 0 % 収率) として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 3 7 - 8 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 9 8 - 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 9 4 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 1 7 - 6 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 0 3 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 7 (m , 4 H) , 2 . 5 6 - 2 . 4 9 (m , 2 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 6 (m , 3 H) , 1 . 1 9 - 1 . 1 6 (m , 6 H) ; L C M S [M + H]⁺ = 6 0 4 . 6 .

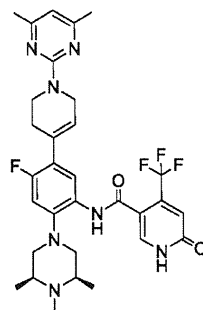
20

【 0 7 1 1】

実施例 3 6 8 : N - [5 - [1 - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 1 1】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) および 2 - ブロモ - 4 , 6 - ジメチルピリミジン (1 3 . 2 7 m g , 0 . 0 7 1 m m o l) を用いて、実施例 2 7 0 に類似の手順により、標記化合物 (2 8 m g , 7 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 9 9 - 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 9 4 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 4 6 - 6 . 3 9 (m , 1 H) , 6 . 1 6 - 6 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 4 1 - 4 . 3 7 (m , 2 H) , 4 . 0 9 -

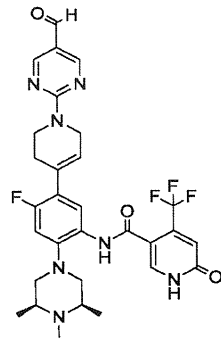
50

4.03 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 6H), 2.39 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 614.7.

【0712】

実施例369: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化612】



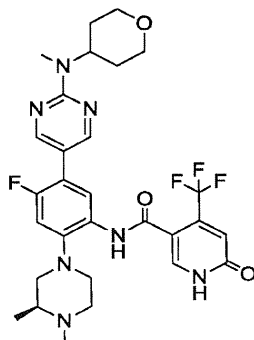
10

N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (50 mg、0.099 mmol)、および2-ブromo-ピリミジン-5-カルバルデヒド (22.11 mg、0.118 mmol) を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物をベージュ色の粉末 (24 mg、38%収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 9.82 - 9.72 (m, 1H), 8.87 - 8.76 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 3H), 1.18 - 1.15 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 614.7.

【0713】

実施例370: N-[4-フルオロ-5-[2-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化613】



40

50

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (3 2 m g 、 0 . 2 m m o l) および N - メチル - N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミン (2 6 μ l 、 0 . 2 1 m m o l) の EtOH (2 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 0 7 0 m L 、 0 . 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 5 で 5 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製 (2 - (メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ = 2 3 8 . 2 . 粗製 (2 - (メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (4 9 . 1 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 2 9 と同様に、標記化合物 (白色固体、5 . 4 m g 、 9 %) を調製した。¹ H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 3 (b r s , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 2 H) , 8 . 5 2 - 8 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 8 7 (b r s , 1 H) , 7 . 1 1 - 6 . 9 1 (m , 2 H) , 4 . 9 8 (b r t , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 1 1 (b r d d , J = 4 . 0 , 1 1 . 4 H z , 2 H) , 3 . 6 1 (b r t , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) , 3 . 0 5 - 2 . 8 2 (m , 4 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 3 8 (b r s , 3 H) , 2 . 3 0 - 2 . 1 6 (m , 1 H) , 1 . 9 4 (d q , J = 4 . 4 , 1 2 . 2 H z , 2 H) , 1 . 7 0 (b r d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 1 . 1 3 (b r s , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 0 4 . 5 .

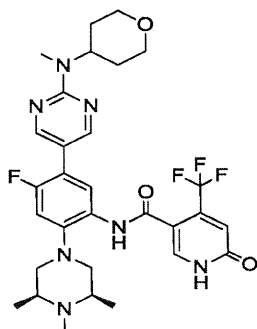
【 0 7 1 4 】

10

20

実施例 3 7 1 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル (オキサン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 6 1 4 】



30

粗製 (2 - (メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 1 と同様に、標記化合物 (白色固体、4 . 6 m g 、 7 %) を調製した。¹ H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 7 2 (b r s , 1 H) , 8 . 5 7 (b r s , 2 H) , 8 . 4 6 (b r s , 1 H) , 7 . 8 6 (b r s , 1 H) , 7 . 0 3 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 4 . 9 7 (b r t , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 1 (b r d d , J = 3 . 6 , 1 1 . 2 H z , 2 H) , 3 . 6 1 (b r t , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 9 1 - 2 . 7 8 (m , 2 H) , 2 . 7 6 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (b r s , 4 H) , 1 . 9 4 (d q , J = 4 . 0 , 1 2 . 0 H z , 3 H) , 1 . 7 0 (b r d , J = 1 1 . 5 H z , 4 H) , 1 . 1 7 (b r s , 6 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 1 8 . 6 .

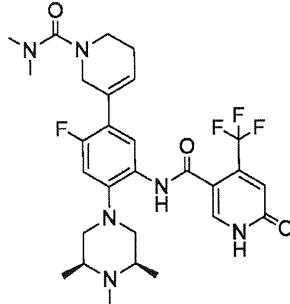
40

50

【 0 7 1 5 】

実施例 372 : N - [5 - [1 - (ジメチルカルバモイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 6 1 5 】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.017 ml、0.099 mmol) の DCM (3 ml) 中混合物に、室温で、ジメチルカルバモイルクロリド (5.67 μ l、0.062 mmol) を加えた。一晩攪拌後、追加のジメチルカルバモイルクロリド (0.5 当量) を加え、混合物をさらに 1.5 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、標準的後処理および精製により、標記化合物を白色粉末 (24 mg、80% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 7.98 - 7.90 (m , 1 H) , 7.81 - 7.71 (m , 1 H) , 7.00 - 6.94 (m , 1 H) , 6.94 - 6.90 (m , 1 H) , 6.16 - 6.03 (m , 1 H) , 4.11 - 4.03 (m , 2 H) , 3.45 - 3.41 (m , 2 H) , 3.07 - 3.01 (m , 2 H) , 2.93 - 2.88 (m , 6 H) , 2.63 - 2.57 (m , 2 H) , 2.57 - 2.50 (m , 2 H) , 2.44 - 2.39 (m , 2 H) , 2.39 - 2.36 (m , 3 H) , 1.18 - 1.15 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 579.6 .

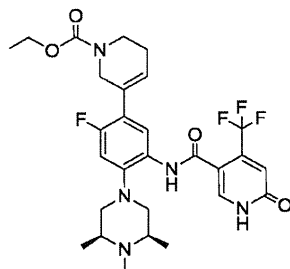
20

30

【 0 7 1 6 】

実施例 373 : エチル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 6 1 6 】



40

この実施例は、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (400 mg、0.661 mmol) および 1 - Boc - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエ

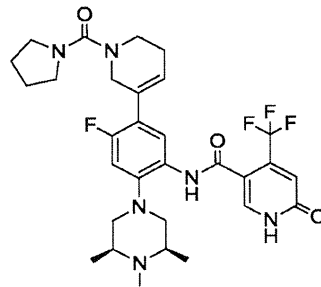
50

ステル (306 mg、0.991 mmol) から実施例 39 に類似の手順を使用し、続けて、DCM (5 ml) 中の TFA の溶液中、室温で 45 分間攪拌することにより、得られた tert - ブチル 5 - (2 - フルオロ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート中間体の一部 (50 mg、0.071 mmol) の脱保護を行うことにより調製した。標準的後処理および精製により、標記化合物 (33 mg、73% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 4H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 9H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.4.

【0717】

実施例 374: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 617】



室温で、DCM (3 mL) 中の、N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.017 mL、0.099 mmol) および 1 - ピロリジンカルボニルクロリド (5.71 μL、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (24 mg、77% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 6H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.64 - 2.50 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 5H), 1.93 - 1.83 (m, 4H), 1.18 - 1.11 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 605.7.

【0718】

実施例 375: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

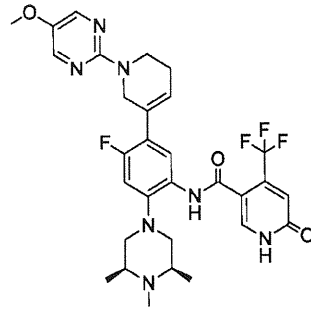
20

30

40

50

【化 6 1 8】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - メトキシピリミジン (13.03 mg、0.069 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (19 mg、61% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) 8.16 (s , 2 H) , 7.96 (s , 1 H) , 7.80 (d , J = 7.82 Hz , 1 H) , 6.98 (d , J = 12.10 Hz , 1 H) , 6.92 (s , 1 H) , 6.13 (br. s. , 1 H) , 4.46 (br. s. , 2 H) , 3.93 (t , J = 5.62 Hz , 2 H) , 3.83 (s , 3 H) , 3.04 (d , J = 11.13 Hz , 2 H) , 2.58 - 2.64 (m , 2 H) , 2.55 (d , J = 5.62 Hz , 2 H) , 2.37 - 2.44 (m , 5 H) , 1.17 (d , J = 5.99 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 616.7.

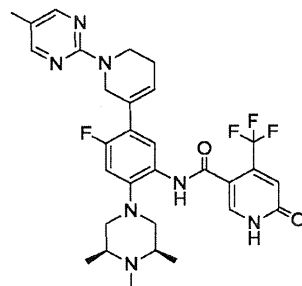
20

【 0 7 1 9】

実施例 376 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 1 9】

30



N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン (8.87 mg、0.069 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (22 mg、70% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) 8.22 (s , 2 H) , 7.96 (s , 1 H) , 7.80 (d , J = 7.95 Hz , 1 H) , 6.98 (d , J = 12.23 Hz , 1 H) , 6.92 (s , 1 H) , 6.15 (br. s. , 1 H) , 4.49 (br. s. , 2 H) , 3.96 (t , J = 5.75 Hz , 2 H) , 3.04 (d , J = 11.13 Hz , 2 H) , 2.58 - 2.65 (m , 2 H) , 2.49 - 2.56 (m , 2 H) , 2.55 (d , J = 4.77 Hz , 2 H) , 2.41 (

40

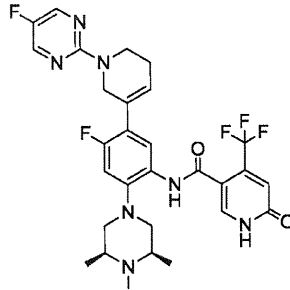
50

d, $J = 3.30 \text{ Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.11 \text{ Hz}$, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 600.7$.

【0720】

実施例 377: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化620】



10

N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および 2-ブromo-5-フルオロピリミジン (10.46 mg、0.059 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (23 mg、74% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.28-8.36 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.95 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 12.23 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 4.51 (br. s., 2H), 3.98 (t, $J = 5.75 \text{ Hz}$, 2H), 3.04 (d, $J = 11.13 \text{ Hz}$, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 3.67 \text{ Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.11 \text{ Hz}$, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 604.5$.

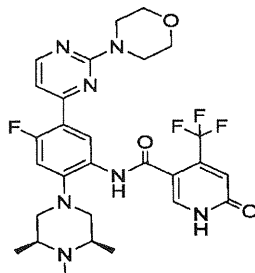
20

30

【0721】

実施例 378: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化621】



40

N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) および 4-[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)-ピリジン-2-イル]-モルホリンを用いて、実施例 39 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製し、N-(4-フルオロ-5-(6-モルホリノピリジン-3

50

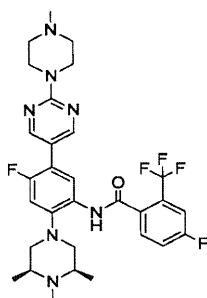
-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド中間体の脱保護後、標記化合物(48.6mg、44%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.58(d, J=8.3Hz, 1H), 8.37(d, J=5.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.13(dd, J=5.0, 1.6Hz, 1H), 7.01(d, J=13.2Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 3.84(d, J=5.0Hz, 4H), 3.77-3.75(m, 4H), 3.16(d, J=10.4Hz, 2H), 2.64(dd, J=23.5, 12.5Hz, 4H), 2.40(s, 3H), 1.18(d, J=5.9Hz, 6H); LCMS HSS [M+1]⁺=590.55.

10

【0722】

実施例379: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化622】



20

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.61mL、4mmol)のDCM(15mL)中溶液に、Et₃N(1.12mL、8mmol)を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で5分間攪拌した後、5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(632mg、2mmol)のDCM(10mL)中溶液を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃で塩基性後処理後、これをフラッシュクロマトグラフィー(勾配液: EtOAc/hex 0~100%)により精製して、N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドをパールベージュ色固体(417mg、39%)として得た。LCMS [M+H]⁺ 506.4. 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(60.8mg、0.2mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(50.6mg、0.1mmol)を用いて、上記実施例に類似の手順により、標記化合物(白色固体、41.2mg、68%)を調製した。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) = 8.60-8.53(m, 4H), 7.66(dd, J=5.3, 8.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=2.3, 8.7Hz, 1H), 7.38(t, J=8.0Hz, 1H), 7.00(d, J=11.2Hz, 1H), 3.96-3.87(m, 4H), 2.82(br d, J=11.0Hz, 2H), 2.62(t, J=10.9Hz, 2H), 2.50(t, J=5.1Hz, 4H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26-2.19(m, 2H), 1.10(d, J=6.2Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺=604.6.

30

40

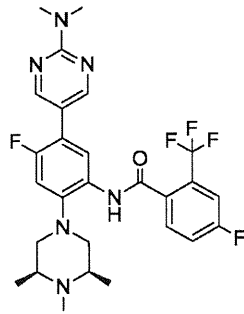
【0723】

実施例380: N-[5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-4-フ

50

ルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニ
ル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 6 2 3】



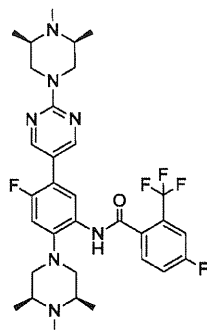
10

N , N - ジメチル - 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) ピリミジン - 2 - アミン (5 0 m g , 0 . 2 m m o l) および N - (5
- ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 0
. 6 m g , 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、標記化合物 (ペ
ールベージュ色の固体、44.9 mg、81%) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H
z , クロロホルム - d) = 8 . 6 2 - 8 . 5 1 (m , 4 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 5
. 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 2 . 3 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3
8 (d t , J = 2 . 3 , 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H)
, 3 . 2 5 (s , 6 H) , 2 . 8 2 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 2 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 2 . 2 8 (s , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 7 (m , 2 H) , 1 . 1 1 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 4 9 . 5 .
【 0 7 2 4 】

20

実施例 3 8 1 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 ,
5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - ト
リメチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオ
ロメチル) ベンズアミド
【化 6 2 4】

30



40

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (4 8 m g , 0 . 3 m m o l) および (2 R , 6
S) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (4 0 m g , 0 . 3 1 5 m m o l) の E t O H
(2 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 0 7 m L , 0 . 5 m m o l) を加えた。
得られた混合物を 8 0 で 1 時間攪拌した。溶媒を除去して粗製 (2 - ((3 S , 5 R)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を淡
黄色油 (半固体) として得た。粗製 (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
ペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 3 m m o l) および N - (5
- ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5

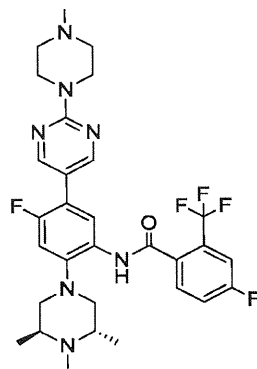
50

0.6 mg、0.1 mmol)を用いて、実施例31に類似の手順で、標記化合物(淡褐色固体、35.3 mg、55%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) = 8.60 - 8.52 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.62 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 7H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 632.7.

【0725】

実施例382: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化625】

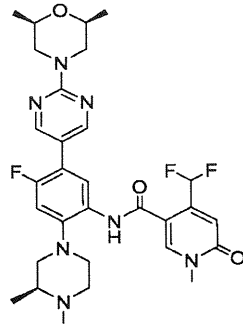


4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.30 mL、2 mmol)のDCM(9 mL)中溶液に、Et₃N(0.56 mL、4 mmol)を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で5分間攪拌した後、5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(316 mg、1 mmol、上記実施例に類似の方法で調製)のDCM(1 mL)中溶液を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃(5 mL)でクエンチした後、室温で5分間攪拌し、DCM層をサンプルットにロードし、フラッシュクロマトグラフィー(勾配液: EtOAc/hex 0~100%後、MeOH/DCM 0~10%)で精製して、N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドをパールベージュ色固体(424 mg、84%)として得た。LCMS [M+H]⁺ 506.4. 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(61 mg、0.2 mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(51 mg、0.1 mmol)を用いて、実施例31に類似の手順により、標記化合物(白色固体、46.3 mg、77%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) = 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.66 (br dd, J = 5.9, 10.6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.93 (br d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 604.5.

【0726】

実施例 383 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

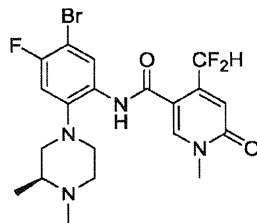
【化 6 2 6】



10

ステップ 1 : (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 2 7】



20

4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (8 g 、 39 . 40 mmol 、 1 当量 、 実施例 217 、 ステップ 6 で調製) の DMF (80 mL) 中 攪拌 溶液 に 、 DIPEA (21 . 7 mL 、 118 . 2 mmol 、 3 当量) 、 HATU (44 . 9 g 、 118 . 2 mmol 、 3 当量) を 加 え 、 そ の 後 、 (S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (11 . 94 g 、 39 . 4 mmol 、 1 当量) を アルゴン 雰 囲 気 下 、 0 で 加 え 、 混 合 物 を 16 時 間 攪 拌 し た 。 T L C 分 析 に よ り 、 非 極 性 ス ポ ッ ト の 形 成 が 示 さ れ た 。 反 応 混 合 物 を 氷 水 (200 mL) で 希 釈 し 、 EtOAc (2 x 500 mL) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を ブ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 Na₂SO₄ 上 で 乾 燥 し 、 減 圧 下 濃 縮 し て 粗 生 成 物 を 得 た 。 粗 生 成 物 を 、 EtOAc 中 の 0 ~ 5 % MeOH を 溶 出 液 と し て 使 用 し て 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (中 性 ア ル ミ ナ) に よ り 精 製 し て 、 (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 . 5 g 、 50 %) を 薄 茶 色 固 体 と し て 得 た 。 L C M S : [M + H] ⁺ 487 . 25 .

30

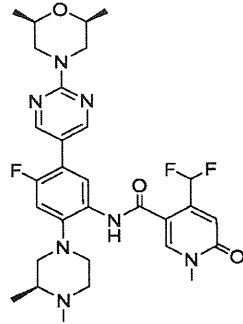
【 0 7 2 7】

ステップ 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 6 2 8】



10

(S)-N-(5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(25mg、0.051mmol)および(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(18.24mg、0.077mmol)を用いて、実施例31に記載のものと類似の手順により、標記化合物を調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 9.48(s, 1H), 8.51(s, 2H), 8.36(s, 1H), 7.68(br d, J = 8.6Hz, 1H), 7.50-7.17(m, 1H), 7.09(br d, J = 12.0Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 4.54(br d, J = 11.7Hz, 2H), 3.57(ddd, J = 2.3, 6.3, 10.3Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.10-2.96(m, 2H), 2.88-2.71(m, 2H), 2.58(ddd, J = 10.8, 13.0Hz, 2H), 2.22(br s, 2H), 1.20-1.11(m, 1H), 1.16(d, J = 6.1Hz, 5H), 0.98(br s, 3H); LCMS [M+H]⁺: 600.6.

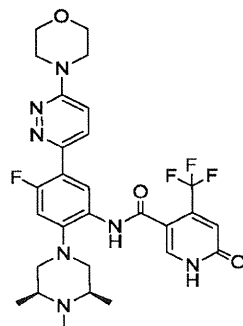
20

【0728】

実施例384: N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリダジン-3-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

30

【化 6 2 9】

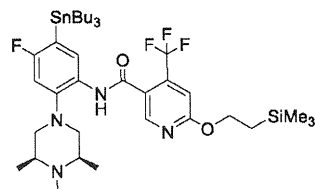


40

ステップ1: N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

50

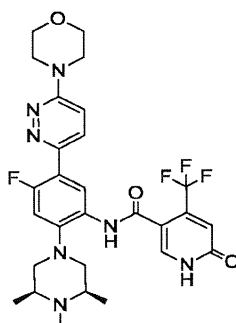
【化 6 3 0】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (10 g、17.01 mmol、1 当量、実施例 39 から) のトルエン (60 mL) 中撹拌溶液を、アルゴンで 15 分間脱気した後、ビス (トリブチルスズ) (17.3 mL、34.1 mmol、2 当量) を加え、続けて、Pd₂ (dppf)₂ Cl₂ · DCM (1.39 g、1.706 mmol、0.1 当量) を加え、その後、アルゴン雰囲気下で 24 時間加熱還流した。TLC 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、石油エーテル中の 0 ~ 5 % EtOAc を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (5.2 g、36.6 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.49 (s, 1 H), 7.92 - 7.81 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.58 - 4.54 (m, 2 H), 3.10 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.64 (d, J = 5.8 Hz, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 7.7 Hz, 3 H), 1.57 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 6 H), 1.42 - 1.32 (m, 10 H), 1.20 (s, 11 H), 1.16 - 1.10 (m, 6 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 9 H), 0.11 (s, 9 H); LCMS C₁₈ [M + 1]⁺ = 817.75.

【 0 7 2 9 】

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリダジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 6 3 1】



N - メチル - 2 - ピロリジノン (NMP) (247 μl) に、N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (100.9 mg、0.124 mmol) を溶解した。この溶液に、4 - (6 - ブロモピリダジン - 3 - イル) モルホリン (33.2 mg、0.136 mmol)、リチウムクロリド (15.73 mg、0.371 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (4.78 mg、6.80 μ

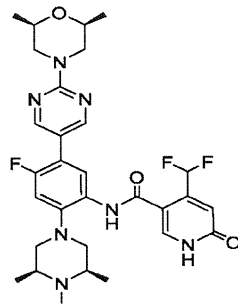
mol) を室温で加えた後、120 で2時間、マイクロ波加熱した。標準の後処理および精製により、標記化合物(2.1 mg、3%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, MeOD) 8.29(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.78(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.11(d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 3.83(s, 4H), 3.65(s, 4H), 2.90(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.58(s, 2H), 1.94(s, 3H), 1.29(s, 6H); ¹⁹F NMR(471 MHz, MeOD) -63.67(s), -119.73(s); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 590.55.

【0730】

10

実施例385: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

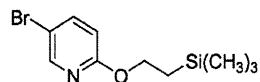
【化632】



20

ステップ1: 5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ピリジン

【化633】



30

TMSエタノール(16.23 ml、194.8 mmol、1.5当量)の乾燥THF(500 mL)中撹拌溶液に、NaH(4.68 g、195.0 mmol、1.5当量)をアルゴン下、0 で加えた。混合物を30分間撹拌し、乾燥THF(125 mL)中の5-ブロモ-2-クロロピリジン(25 g、130.2 mmol、1当量)を同じ温度で加えた。その後、混合物をゆっくりと温め、24時間還流し、TLC分析により、10%の出発材料と共に、低極性スポットの形成が示された。その後、室温まで冷却した反応混合物を、氷水中に注ぎ込み、EtOAc(2X500 mL)で抽出し、水(2X250 mL)およびブライン(2X250 mL)で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として100%石油エーテルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(260~400メッシュ)により精製し、5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ピリジン(22 g、64%)を淡黄色液体として得た。TLC: 石油エーテル中10% EtOAc; R_f: 0.8

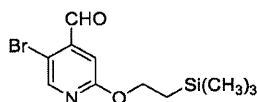
40

【0731】

ステップ2: 5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)イソニコチンアルデヒド

50

【化 6 3 4】



DiPA (5.76 mL、57.0 mmol、1.5 当量) の乾燥 THF (30 mL) 中溶液に、n-BuLi (n-ヘキサン中 2.5 M、15.2 mL、38.09 mmol、1.3 当量) を -78 で加えた後、-30 まで 30 分かけて温めた。新たに調製した LDA に、5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ピリジン (8 g、29.3 mmol、1 当量) の乾燥 THF (200 mL) 中有溶液を、アルゴン雰囲気下、-78 で加え、同じ温度に 1 時間維持した。その後、DMF (2.38 g、32.23 mmol、1.1 当量) の滴加によりクエンチし、同一温度で 10 分間攪拌した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (4 x 200 mL) で抽出した後、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製 5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)イソニコチンアルデヒド (7.8 g、88.6%) を淡黄色液体として得た。粗生成物をさらに精製することなく用いた。TLC: 石油エーテル中 5% EtOAc; R_f: 0.6

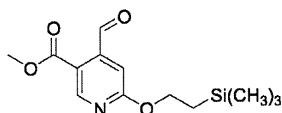
10

【0 7 3 2】

ステップ 3: メチル 4-ホルミル-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート

20

【化 6 3 5】



5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)イソニコチンアルデヒド (7.8 g、25.91 mmol、1 当量) のメタノール (80 mL) 中攪拌溶液に、10 分間アルゴンで脱気した鋼製ボンベ中で、TEA (36.35 mL、259.1 mmol、10 当量) を室温で加えた後、Pd₂(dppf)Cl₂·DCM (2.11 g、2.59 mmol、0.1 当量) を加え、その後、混合物を 250 psi (CO ガス) 下、70 で 16 時間加熱した。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。この粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 5% EtOAc を用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル 4-ホルミル-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート (3.1 g、39.7%) を淡黄色液体として得た。TLC: 石油エーテル中 5% EtOAc; R_f: 0.5.

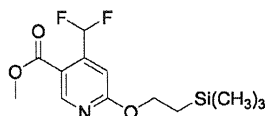
30

【0 7 3 3】

ステップ 4: メチル 4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート

40

【化 6 3 6】



メチル 4-ホルミル-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート (6.1 g、21.7 mmol、1 当量) の DCM (60 mL) 中攪拌溶液に、DAST (5.24 g、32.56 mmol、1.5 当量) を、アルゴン下、-78 で加えた後、室温へゆっくり温め、16 時間攪拌した。TLC 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物を 0 に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM (2 x 2

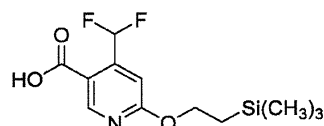
50

0.0 mL)で抽出し、水(2 X 100 mL)およびブライン(2 X 100 mL)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート(6 g、92.87%)を淡黄色液体として得た。粗生成物をさらに精製することなく用いた。TLC: 石油エーテル中5% EtOAc; R_f: 0.6.

【0734】

ステップ5: 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸

【化637】



10

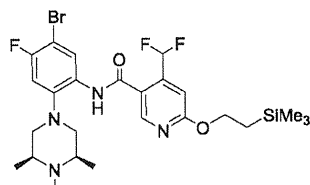
メチル 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチネート(6 g、19.8 mmol、1当量)のMeOH:THF:H₂O(30 mL:30 mL:10 mL)中撹拌溶液に、LiOH(1.66 g、39.6 mmol、2当量)を室温に加え、16時間撹拌した。TLC分析により、極性スポットの形成が示された。溶媒を減圧下で留去し、反応混合物を0 に冷却し、2NのHClで酸性化し、EtOAc(2 X 100 mL)で抽出し、水(2 X 50 mL)およびブライン(2 X 50 mL)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をペンタンで洗浄し、純粋な4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(4.5 g、78.7%)を灰色がかった白色固体として得た。TLC: DCM中の5% MeOH; R_f: 0.1.

20

【0735】

ステップ6: N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化638】



30

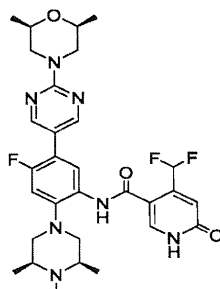
4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(15 g、47.61 mmol、1当量)のDMF(300 mL)中撹拌溶液に、DIPEA(25.7 mL、142.8 mmol、3当量)、HATU(54.27 g、142.8 mmol、3当量)を加え、その後、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)アニリン(14.3 g、47.61 mmol、1当量)をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その後、16時間撹拌した。TLC分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水(200 mL)で希釈し、EtOAc(2 X 500 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として石油エーテル中の0~5% EtOAcを用いて、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(10 g、66%収率)を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: [M + H]⁺ 587.34.

40

【0736】

50

ステップ7: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 6 3 9】



10

マイクロ波バイアルに、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (2 5 m g , 0 . 0 4 3 m m o l) および (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (1 5 . 1 3 m g , 0 . 0 6 4 m m o l) 、三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、 9 8 % (2 7 . 1 m g , 0 . 1 2 8 m m o l) およびビス (d i - t e r t - プチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) (3 . 0 1 m g , 4 . 2 5 μ m o l) を充填した。このバイアルを密閉し、窒素を用いて排気および再充填した (x 3) 。 1 , 4 - ジオキサン (0 . 9 m l) および水 (0 . 1 0 0 m l) を加え、バイアルを窒素で排気および再充填し、 1 1 0 ° で 2 時間マイクロ波加熱した。水性後処理 [水 / D C M] を実施後、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H ; 2 9 0 n m で収集] により精製して、4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド中間体を透明淡黄色フィルムとして得た。この材料を D C M (2 m l) に溶解し、室温下、T F A (0 . 1 6 3 m l , 2 . 1 2 7 m m o l) で処理した。1 時間後、L C M S により、目的の生成物への完全な脱保護が示された。揮発物を減圧下で除去し、残留物を、P o r a P a k R x n C X イオン交換カラムによるキャッチアンドリリースを行って精製し、続けて、凍結乾燥して、標記化合物を白色粉末 (0 . 0 2 9 m m o l , 6 7 . 8 % 収率) として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (d , J = 0 . 7 H z , 2 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 5 3 (s , 1 H) , 4 . 4 7 (b r d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 3 . 5 0 (d d d , J = 2 . 3 , 6 . 2 , 1 0 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 6 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 5 1 (d d , J = 1 0 . 8 , 1 3 . 1 H z , 2 H) , 2 . 3 9 (b r t , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 2 5 (b r s , 2 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 0 9 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) , 0 . 9 3 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ : 6 0 0 . 6 .

20

30

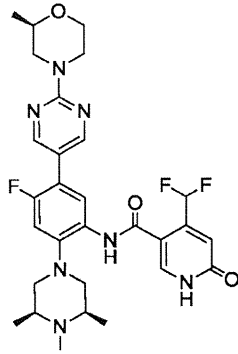
40

【 0 7 3 7 】

実施例 3 8 6 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 6 4 0】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (25 mg、0.043 mmol) および (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (17.08 mg、0.077 mmol) を用いて、実施例 385 に類似の手順により、後処理および精製後、標記化合物 (7, 2 mg、29% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.34 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.45 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 2.6, 11.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 3H), 2.61 (dd, J = 10.4, 13.1 Hz, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.12 (br s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (br s, 6H); LCMS [M + H]⁺: 586.6.

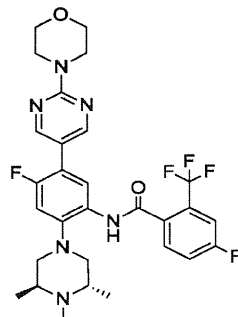
20

【 0 7 3 8 】

実施例 387: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

【化 6 4 1】



40

2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (58 mg、0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (51 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、44.2 mg、74%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.55 - 8.52 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1

50

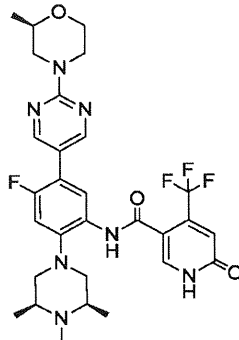
H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.66 (br d, J = 5.9, 10.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.93 (br d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 591.5.

【0739】

実施例388: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化642】

10



20

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸(48mg、0.3mmol)および(R)-2-メチル-モルホリン、塩酸塩(43mg、0.315mmol)のEtOH(3mL)中混合物に、トリエチルアミン(0.105mL、0.75mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製(R)-2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を淡黄色固体として得た。LCMS [M + H]⁺ 224.3. 粗製(R)-2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.3mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(50.5mg、0.1mmol)を用いて、実施例31に類似の方法で、標記化合物(ペールベージュ色固体、18.0mg、29%)を調製した。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) = 8.70 (br s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.44 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 2.6, 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.82 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.66 (br t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 5H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (br d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

30

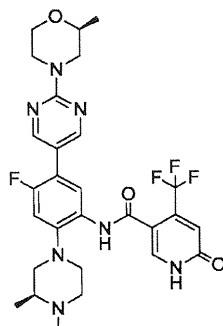
40

【0740】

実施例389: N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 6 4 3】



10

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (48 mg、0.3 mmol) および ((S) - 2 - メチルモルホリン (33 mg、0.33 mmol) の EtOH (3 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 で 1 時間攪拌した。溶媒を除去して粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を黄色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ 224.1. 粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (49.1 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 の最後のステップに類似の方法により、標記化合物 (ペールベージュ色固体、30.2 mg、51%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.45 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 2.5, 11.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.82 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 10.6, 13.0 Hz, 1H), 2.60 (br t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.22 (br s, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (br d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H] ⁺ = 590.6.

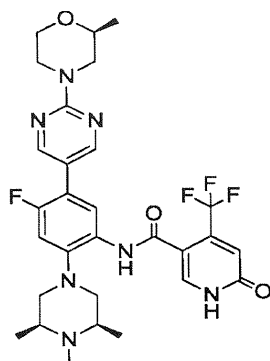
20

30

【 0 7 4 1】

実施例 390: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 4 4】



40

粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) -

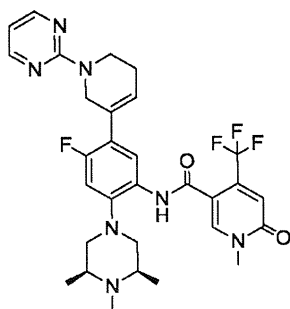
50

3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (パールベージュ色固体、35.5 mg、58%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.44 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 2.7, 11.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.10 (dt, J = 3.4, 12.6 Hz, 1H), 2.82 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.65 (br t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 5H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.6.

【0742】

実施例 391: N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - ピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化645】

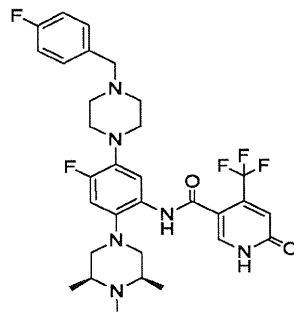


炭酸セシウム (6.68 mg、0.020 mmol) を、N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (12 mg、0.020 mmol) および MeI (1.467 μl、0.024 mmol) の DMF (1 ml) 中溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で連続的に攪拌した。18 分後、目的の生成物への完全な変換が観察された。混合物を DCM (1 mL) で希釈し、水 (2 mL) と混合した。水相を DCM (2 x 1 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (1 mL x 5)、ブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮した。粗製物を、0 ~ 2% の MeOH および 0 ~ 0.2% の NH₄OH を含む DCM で溶出する Isco カラムで精製し、標記化合物を白色固体として得た。(5.3 mg、40%)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.26 - 8.23 (m, 2H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 6.11 - 6.02 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.07 - 1.03 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 600.8.

【0743】

実施例 392: N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル]ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3

- カルボキサミド
【化 6 4 6】



10

2, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (15.4 mg、0.025 mmol)、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (100 mg、0.165 mmol)、酢酸パラジウム (II) (2.2 mg、0.001 mmol)、1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン (35.3 mg、0.182 mmol) および CsCO₃ (215 mg、0.661 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中で混合し、バイアルを窒素でフラッシングした。反応混合物を油浴中、110 °C で 16 時間加熱した。混合物を、135 °C でさらに 5 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄し、合わせた濾液をセライト上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - フルオロ - 5 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドを得て、これを DCM (1.5 mL) 中に溶解した。TFA (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。濃縮し、陽イオン交換樹脂カートリッジ (Isolute SCX-2 6 mL) を通して、MeOH 中 3% NH₃ で溶出し、溶媒除去後、標記化合物を遊離塩基 (11.5 mg、93%) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 4H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 3H), 1.15 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 619.8.

20

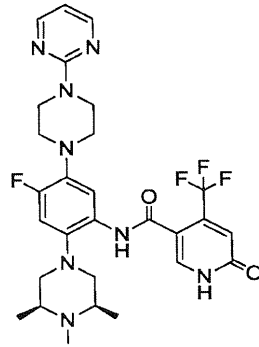
30

【0744】

実施例 393: N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 6 4 7】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 0 m g , 0 . 1 6 5 m m o l) および 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (5 4 . 2 m g , 0 . 3 3 0 m m o l) を用いて、実施例 3 9 2 に類似の手順を使用して、シリオキシピリジル中間体の脱保護後、標記化合物を灰色がかった白色の粉末 (5 0 m g , 9 9 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 . 3 7 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 9 9 - 7 . 9 3 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 0 9 - 7 . 0 1 (m , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 6 4 - 6 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 2 (m , 4 H) , 3 . 1 4 - 3 . 0 8 (m , 4 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 7 9 - 2 . 6 9 (m , 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 6 1 (m , 2 H) , 2 . 5 2 - 2 . 4 4 (m , 3 H) , 1 . 2 2 - 1 . 1 7 (m , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 8 9 . 6 .

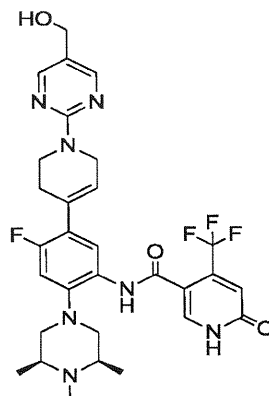
20

【 0 7 4 5 】

実施例 3 9 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 4 8】

30



40

ホウ化水素ナトリウム (7 . 7 1) m g , 0 . 2 0 4 m m o l) を、 N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 m g , 0 . 0 4 1 m m o l) のメタノール (3 m l) および水 (0 . 5 m l) 中溶液に、室温で加えた。反応は 5 分で完結した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶解して、NH₄Cl 溶液でクエンチし、有機相を分離させ、水相を EtOAc (5 x 3 m l) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、セライト上で濃縮し、0

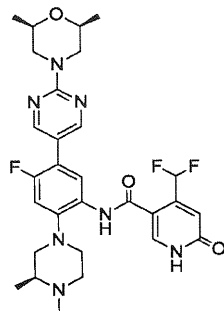
50

～ 4 % MeOH および 0 ～ 0.4 % NH₄OH 含有 DCM で溶出する、Isco (4 G) で精製した。目的の生成物を橙赤色の粉末 (24 mg、91 %) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-*d*₄) = 8.29 - 8.22 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.06 - 5.98 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 5H), 1.15 - 1.12 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 616.7.

【0746】

実施例 395: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化649】



粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル)ボロン酸 (0.3 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 383 に類似の手順により、標記化合物 (パールベージュ色固体、35.5 mg、58 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) = 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.44 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 2.7, 11.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.10 (dt, J = 3.4, 12.6 Hz, 1H), 2.82 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.65 (br t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 5H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 604.6.

【0747】

実施例 396: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

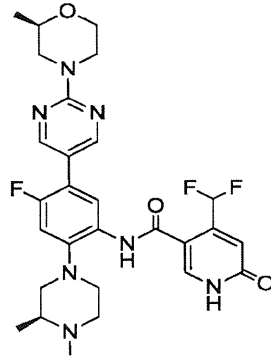
20

30

40

50

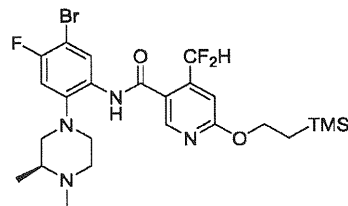
【化 6 5 0】



10

ステップ 1 : (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

【化 6 5 1】



20

4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (10 g、34.59 mmol、1 当量) の DMF (100 mL) 中 攪拌 溶液 に、DIPEA (18.6 mL、103.8 mmol、3 当量)、HATU (39.4 g、103.8 mmol、3 当量) を加えた後、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (10.4 g、34.59 mmol、1 当量) をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その後、16 時間 攪拌 した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 5 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製し、(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (5 g、30 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS : [M + H]⁺ 573.04.

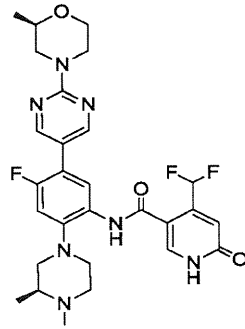
30

【0748】

ステップ 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 6 5 2】



10

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (25 mg、0.044 mmol) および (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (17.50 mg、0.078 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (11 mg、44.1% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.37 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 2.4, 11.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 4H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 572.6.

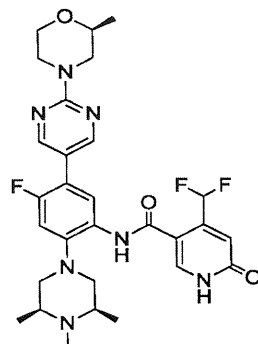
20

【 0 7 4 9 】

実施例 397: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 5 3】

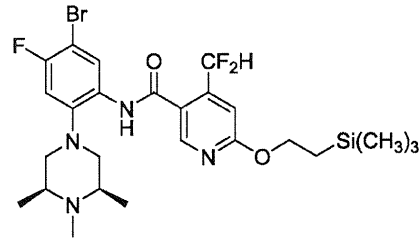


40

ステップ 1: N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

50

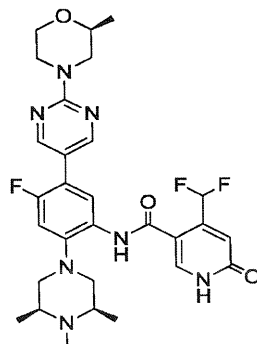
【化 6 5 4】



4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸 (15 g、47.61 mmol、1 当量、実施例 385、ステップ 5 から) の DMF (300 mL) 中撹拌溶液に、DIPEA (25.7 mL、142.83 mmol、3 当量)、HATU (54.27 g、142.83 mmol、3 当量) を加えた後、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (14.3 g、47.61 mmol、1 当量) をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その後、16 時間撹拌した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 X 500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 5 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製し、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (10 g、66 % 収率) を灰色がかった白色固体として得た。LCMS: [M + H]⁺ 587.34. 【0750】

ステップ 2: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 6 5 5】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (25 mg、0.043 mmol) および (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (18.98 mg、0.085 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (9 mg、36 % 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.40 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.67 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.51 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.41 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.21 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.11 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.81 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.71 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.61 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.51 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.41 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.31 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.21 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.11 (dd, J = 2.3 Hz, 1H), 0.01 (dd, J = 2.3 Hz, 1H).

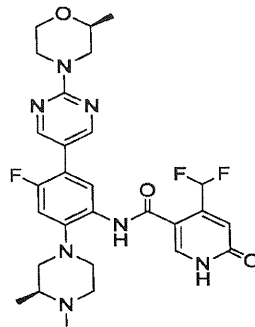
3, 11.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.68 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.00 (br d, J = 5.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) = -118.73 (br s, 1F), -119.35 (br s, 1F). LCMS [M+H]⁺ = 604.6.

【0751】

実施例 398: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化656】



20

標記化合物を、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(25 mg、0.044 mmol)および(S)-(2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(19.44 mg、0.087 mmol)を用いて、実施例 39 に類似の手順により調製して、標記化合物(11.7 mg、47.0%収率)を白色粉末として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 12.38 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.20 (m, 1H), 7.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 2.9, 11.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 5H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 572.6.

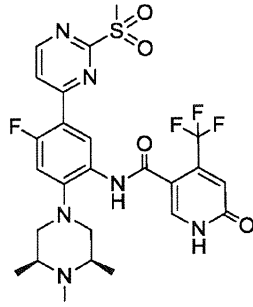
30

【0752】

実施例 399: N-[4-フルオロ-5-(2-メチルスルホニルピリミジン-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 6 5 7】



10

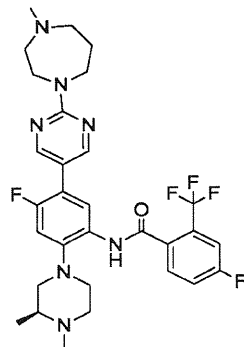
N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 6 m g 、 0 . 1 3 0 m m o l) および 4 - プロモ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (3 0 . 8 m g 、 0 . 1 3 0 m m o l) を用いて、実施例 3 8 4 に類似の方法により、標記化合物 (4 . 5 m g 、 6 % 収率) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , M e O D) 8 . 9 9 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 8 . 6 3 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 3 . 4 4 (s , 3 H) , 3 . 2 5 (d , J = 1 1 . 7 H z , 2 H) , 2 . 6 8 (t , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 5 9 (s , 2 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 1 . 1 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + 1] $^+$ = 5 8 3 . 5 .

20

【 0 7 5 3 】

実施例 4 0 0 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 6 5 8】

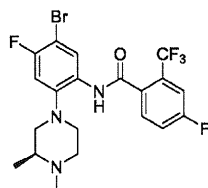


30

ステップ 1 : (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

40

【化 6 5 9】



4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0 . 6 1 m L 、 4 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中溶液に、 Et_3N (1 . 1 2 m L , 8 m m o l) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した後、(S) - 5 - プロモ - 2

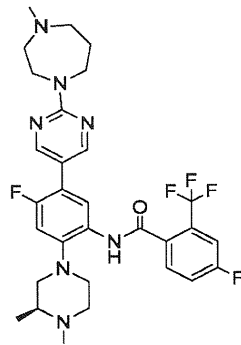
50

- (3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロアニリン (604 mg、2 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を 1 分で加えた。得られた濃オレンジ色溶液を室温で 2 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) でクエンチ後、室温で 2 分間撹拌し、DCM (20 x 2 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、濃縮して、ライトベージュ色の固体を得た。これを DCM / MeOH と共に試料にロードし、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100%) で精製して、標記化合物を淡黄色固体 (822 mg、82%) として得た。LCMS [M+H]⁺ 492.4.

【0754】

ステップ 2: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化660】



粗製 (2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-5-イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (49.2 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、30.5 mg、51%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.63 - 8.52 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 4H), 2.12 (br s, 1H), 2.04 (quin, J = 5.8 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 604.6.

【0755】

実施例 401: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

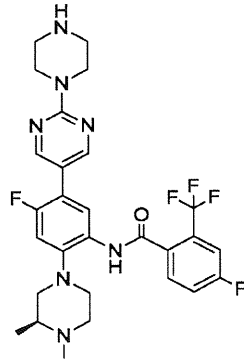
20

30

40

50

【化 6 6 1】



10

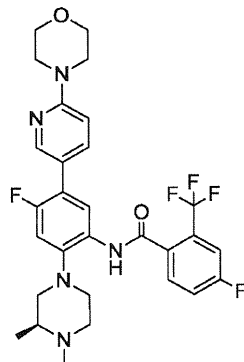
(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (53 mg、0.1 mmol) および 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (61 mg、0.2 mmol)) を用いて、実施例 400 に類似の手順に従って、標記化合物 (ベージュ色の固体、15.9 mg、26%) を調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 8.61 - 8.54 (m, 4 H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.97 - 3.87 (m, 4 H), 2.97 - 2.81 (m, 4 H), 2.56 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 2.50 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.32 - 2.25 (m, 4 H), 2.12 (br s, 1 H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 590.3.

20

【 0 7 5 6 】

実施例 402 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 6 6 2】



30

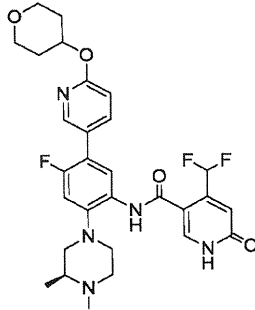
4 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリン (60 mg、0.2 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (51 mg、0.104 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の方法により、標記化合物 (ペールベージュ色の固体、38.7 mg、63%) を調製した。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) = 8.60 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.76 (br d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 11.4 Hz, 1

40

50

H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 2.99 - 2.81 (m, 4H), 2.57 (br t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 576.5. 【0757】

実施例403: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[6-(オキサシ-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化663】



10

5 mLのマイクロ波バイアル中で、(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(35 mg、0.061 mmol)、2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-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)ピリジン(27.9 mg、0.092 mmol)、ビス(di-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(4.32 mg、6.10 μmol)および三塩基性リン酸カリウム試薬グレード(0.026 g、0.122 mmol)を1,4-ジオキサン(1.098 mL)/水(0.122 mL)(9:1混合物)中に溶解し、白色懸濁液を得た。懸濁液を5分間攪拌し、脱気して、N₂でパージし、110℃で60分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 mLのCH₂Cl₂を加えた。懸濁液を超音波処理し、水(15 mL)から抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%、89% CH₂Cl₂、10% MeOH、1% NH₄Ac/CH₂Cl₂)で精製して、保護された化合物を得た。生成物を2 mLのジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸(70 μL、0.915 mmol)を加えた。紫色の溶液を1時間攪拌し、溶媒を留去した。MeOH:NH₄OHで溶出するカチオン交換カラムを用いて、残留物を精製し、2日間凍結乾燥して標記化合物を得た。¹H NMR(500 MHz, MeOD) 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.25 (tt, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 9.7, 4.5 Hz, 2H), 3.63 (ddd, J = 11.8, 9.3, 2.8 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 26.7, 11.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.13 (d, J = 5.9 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 572.56. 【0758】

20

30

40

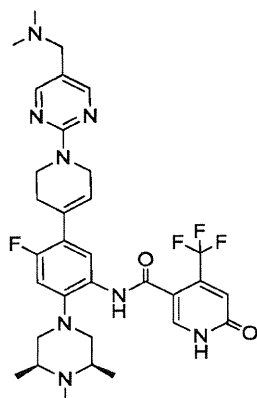
実施例404: N-[5-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチ

50

C[C@H]1CN(C)CC[C@H]1N2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C=C3)C(=O)N4C=CC(=C(C=C4)C(F)(F)F)C5=CC=C(C=C5)C#N)C6=CC=CC=C6

【 0 7 5 9 】

【化 6 6 5】



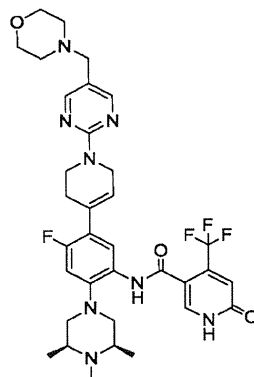
9.8% (9.79 mg、0.163 mmol) を無水 DCE 中で混合した。濁った溶液

が得られた。5分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25.9mg、0.122mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(塩基性)で反応をクエンチした。有機(org)相を分離させ、水(aq)相をDCM(x2)で抽出し、合わせたorg相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮し、粗生成物を得た。これを、0~7%のMeOHおよび0~0.7%NH₄OHを含むDCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(4G)で精製して、標記化合物を白色粉末(24mg、87%)として収集した。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 8.37-8.30(m, 2H), 7.98-7.93(m, 1H), 7.84-7.75(m, 1H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.94-6.89(m, 1H), 6.17-6.09(m, 1H), 4.42-4.35(m, 2H), 4.11-4.04(m, 2H), 3.48-3.42(m, 2H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.63-2.52(m, 6H), 2.39-2.36(m, 3H), 2.34-2.30(m, 6H), 1.18-1.14(m, 6H); LCMS[M+H]⁺ = 643.8.

【0760】

実施例406: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化666】



N-(4-フルオロ-5-(1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド(25mg、0.041mmol)およびモルホリン(5.32mg、0.061mmol)を用いて、実施例405に類似の手順により、標記化合物(28mg、95%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 8.37-8.31(m, 2H), 7.98-7.92(m, 1H), 7.84-7.76(m, 1H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.17-6.09(m, 1H), 4.42-4.35(m, 2H), 4.06(t, J = 5.6Hz, 2H), 3.72-3.68(m, 4H), 3.44-3.40(m, 2H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.64-2.53(m, 6H), 2.51-2.44(m, 4H), 2.41-2.37(m, 3H), 1.19-1.15(m, 6H); LCMS[M+H]⁺ = 685.7.

【0761】

実施例407: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

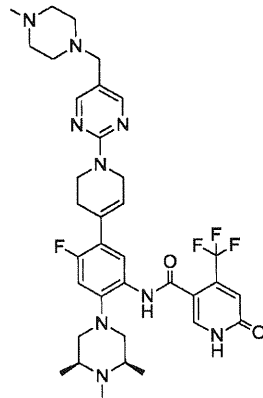
20

30

40

50

【化 6 6 7】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) および 1 - メチルピペラジン (6 . 1 2 m g 、 0 . 0 6 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 5 に類似の手順により、標記化合物 (2 7 . 5 m g 、 9 2 % 収率) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 3 6 - 8 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 9 9 - 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 4 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 8 8 (m , 1 H) , 6 . 1 7 - 6 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 1 0 - 4 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 4 4 (s , 2 H) , 3 . 0 3 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 6 (m , 6 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 7 (m , 4 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 7 (m , 3 H) , 2 . 3 4 - 2 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 9 8 . 8 .

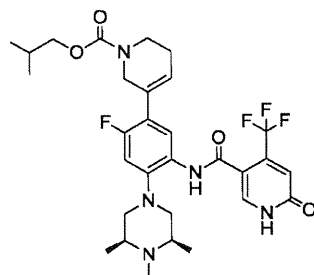
20

【 0 7 6 2 】

実施例 4 0 8 : 2 - メチルプロピル 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 6 6 8】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) およびイソブチルククロホルレート (7 . 0 8 μ l 、 0 . 0 5 4 m m o l) を用いて、実施例 2 5 3 に類似の手順により、標記化合物 (2 5 m g 、 7 9 % 収率) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 9 8 - 7 . 9 3 (m , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 8 8 (m , 1 H) , 6 . 1 4 - 6 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 9 5 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 0 (m ,

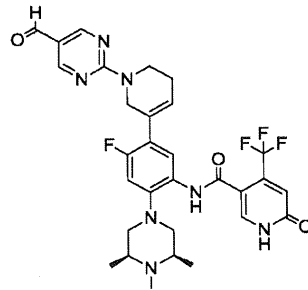
50

2 H), 3.08 - 3.00 (m, 2 H), 2.64 - 2.51 (m, 4 H), 2.40 - 2.34 (m, 5 H), 2.04 - 1.92 (m, 1 H), 1.19 - 1.15 (m, 6 H), 1.01 - 0.96 (m, 6 H).

【0763】

実施例 409: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化669】



10

N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (225 mg, 0.443 mmol)、および 2-ブromo-ピリミジン-5-カルバルデヒド (99 mg, 0.532 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (196 mg, 68% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 9.81 - 9.70 (m, 1 H), 8.86 - 8.76 (m, 2 H), 8.01 - 7.92 (m, 1 H), 7.86 - 7.77 (m, 1 H), 7.04 - 6.98 (m, 1 H), 6.95 - 6.88 (m, 1 H), 6.25 - 6.15 (m, 1 H), 4.77 - 4.69 (m, 2 H), 4.21 - 4.13 (m, 2 H), 3.10 - 3.02 (m, 2 H), 2.66 - 2.53 (m, 4 H), 2.51 - 2.43 (m, 2 H), 2.41 - 2.36 (m, 3 H), 1.20 - 1.16 (m, 6 H); LCMS [M+H]⁺ = 614.7.

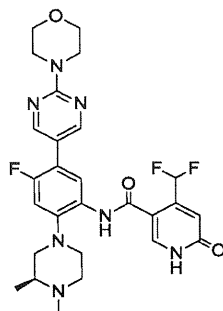
20

30

【0764】

実施例 410: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化670】



40

標記化合物を、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル (41.1 mg, 0.141 mmol) および (S)-N-(5-bromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (54 mg, 0.094

50

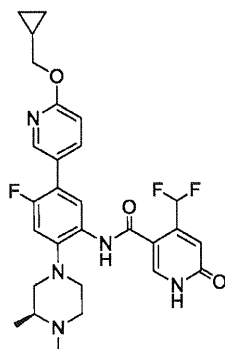
mmol)を用いて、実施例39に類似の手順に従って調製し、標記化合物(43.6mg、81%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.54(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31(t, J=5.5Hz, 1H), 7.08(d, J=12.1Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.85-3.81(m, 4H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.11(d, J=11.2Hz, 1H), 3.06(d, J=11.5Hz, 1H), 2.93(t, J=10.0Hz, 2H), 2.59-2.52(m, 2H), 2.41(d, J=7.5Hz, 1H), 2.37(s, 3H), 1.12(d, J=6.3Hz, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz, MeOD) -120.63(s), -120.73- -122.51(m); LCMS [M+1]⁺ = 558.65.

10

【0765】

実施例411: N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化671】



20

標記化合物を、2-(シクロプロピルメトキシ)-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)ピリジン(36.5mg、0.133mmol)および(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50.8mg、0.089mmol)を用いて、実施例39に類似の手順に従って調製し、標記化合物(47.9mg、75%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.27(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.86(d, J=8.7Hz, 1H), 7.83(d, J=8.3Hz, 1H), 7.30(t, J=5.5Hz, 1H), 7.07(d, J=12.1Hz, 1H), 6.87(d, J=8.6Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 4.15(d, J=7.1Hz, 2H), 3.10(dd, J=26.1, 10.9Hz, 2H), 2.94(t, J=10.5Hz, 2H), 2.57(t, J=10.9Hz, 2H), 2.45(s, 1H), 2.39(s, 3H), 1.30(ddd, J=11.9, 7.4, 3.7Hz, 1H), 1.13(d, J=6.3Hz, 3H), 0.64-0.59(m, 2H), 0.36(q, J=4.7Hz, 2H); ¹⁹F NMR(471MHz, MeOD) -120.63(s), -121.62(q, J=292.8Hz); LCMS [M+1]⁺ = 542.54.

30

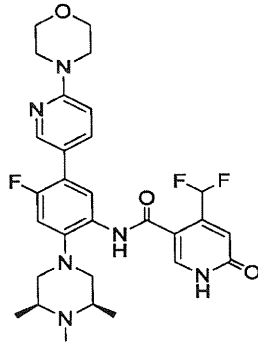
40

【0766】

実施例412: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 6 7 2】



10

5 mL のマイクロ波バイアル中で、4 - [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) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリン (36 . 9 mg 、 0 . 127 mmol) 、 N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (49 . 9 mg 、 0 . 085 mmol) 、ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6 . 01 mg 、 8 . 49 μmol) および三塩基性リン酸カリウム試薬グレード (0 . 036 g 、 0 . 170 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (1 . 527 mL) / 水 (0 . 170 mL) (9 : 1 混合物) 中に溶解し、白色懸濁液を得た。懸濁液を 5 分間攪拌し、脱気して、N₂ でパージし、110 ° で 60 分間マイクロ波加熱した。溶媒を留去し、15 mL の CH₂Cl₂ を加えた。懸濁液を超音波処理し、水 (15 mL) から抽出した。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 、 89 % CH₂Cl₂ 、 10 % MeOH 、 1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製して、保護された中間体を得た。生成物を 2 mL のジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸 (97 μL 、 1 . 273 mmol) を加えた。この溶液を 1 時間攪拌し、溶媒を留去した。MeOH : NH₄OH で溶出するカチオン交換カラムを用いて、残留物を精製し、2 日間凍結乾燥して標記化合物を得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 31 (s , 1 H) , 8 . 01 (s , 1 H) , 7 . 81 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 78 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 31 (t , J = 55 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 90 (d , J = 8 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 80 (s , 1 H) , 3 . 82 - 3 . 80 (m , 4 H) , 3 . 55 - 3 . 51 (m , 4 H) , 3 . 06 (d , J = 11 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 61 (t , J = 11 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 55 (d , J = 5 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 0 Hz , 6 H) ; LCMS [M + 1]⁺ = 569 . 40 .

20

30

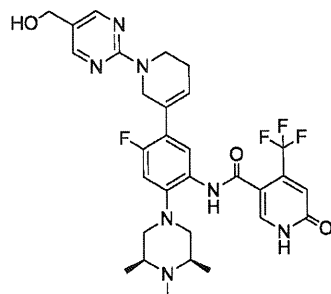
【 0 7 6 7 】

実施例 413 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - [5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 6 7 3】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.041 mmol) の MeOH (3 ml) および水 (0.5 ml) 中混合物に、周囲温度で、ホウ化水素ナトリウム (7.71 mg、0.204 mmol) を加えた。反応物を室温で 5 分間攪拌し、NH₄Cl 溶液でクエンチし、MeOH を除去して、aq 相をクロロホルム / IPA 4 : 1 溶液 (4 × 2 ml) で抽出した。合わせた org 相を Na₂SO₄ 上で乾燥して、セライト上で濃縮し、sgc (4 g カラム) を用いて、0 ~ 8 % MeOH および 0 ~ 0.8 % NH₄OH 含有 DCM で溶出して精製した。目的の生成物を橙赤色の粉末 (20 mg、76 % 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.29 - 8.22 (m, 2 H), 7.87 - 7.80 (m, 1 H), 7.73 - 7.61 (m, 1 H), 6.90 - 6.84 (m, 1 H), 6.82 - 6.76 (m, 1 H), 6.08 - 5.99 (m, 1 H), 4.46 - 4.41 (m, 2 H), 4.38 - 4.33 (m, 2 H), 3.94 - 3.86 (m, 2 H), 2.97 - 2.89 (m, 2 H), 2.55 - 2.40 (m, 4 H), 2.33 - 2.25 (m, 5 H), 1.08 - 1.03 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 616.7.

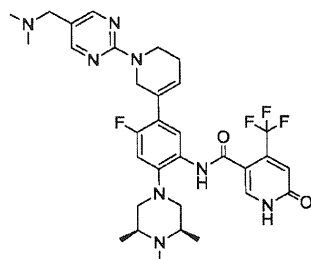
20

【 0 7 6 8】

実施例 414 : N - [5 - [1 - [5 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピリミジン - 2 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 7 4】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.041 mmol)、およびジメチルアミン (THF 中 2.0 M、0.041 ml、0.081 mmol) を用いて、実施例 405 に類似の手順により、標記化合物 (24.5 mg、89 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.17 - 8.24 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 7.95 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 1

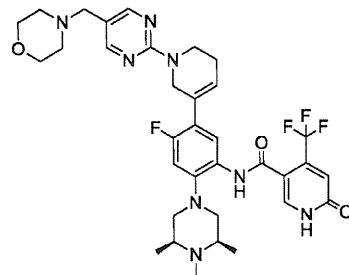
50

2.23 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 2H), 3.90 (t, J = 5.75 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.13 Hz, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.30 (d, J = 3.55 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.05 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 643.8.

【0769】

実施例 415: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化675】

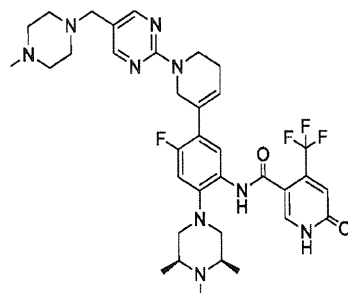


N-(4-フルオロ-5-(1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド (25 mg, 0.041 mmol) およびモルホリン (7.10 mg, 0.081 mmol) を用いて、実施例 405 に類似の手順により、標記化合物 (20 mg, 68% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 8.30 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.95 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.53 (br. s., 2H), 3.99 (t, J = 5.75 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.46 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.02 (d, J = 11.13 Hz, 2H), 2.56 - 2.63 (m, 2H), 2.49 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (br. s., 4H), 2.39 (d, J = 3.42 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 685.9.

【0770】

実施例 416: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化676】



10

20

30

40

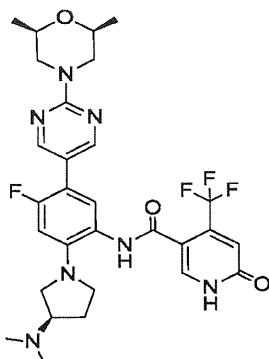
50

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.041 mmol) および 1 - メチルピペラジン (4.08 mg、0.041 mmol) を用いて、実施例 405 で使用されたものに類似の手順により、標記化合物 (24 mg、80% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.22 - 8.16 (m , 2 H) , 7.88 - 7.83 (m , 1 H) , 7.72 - 7.64 (m , 1 H) , 6.90 - 6.84 (m , 1 H) , 6.82 - 6.77 (m , 1 H) , 6.07 - 6.00 (m , 1 H) , 4.47 - 4.41 (m , 2 H) , 3.92 - 3.88 (m , 2 H) , 3.33 - 3.29 (m , 2 H) , 2.96 - 2.89 (m , 2 H) , 2.64 - 2.45 (m , 5 H) , 2.45 - 2.38 (m , 5 H) , 2.37 - 2.27 (m , 4 H) , 2.26 - 2.24 (m , 3 H) , 2.21 - 2.19 (m , 3 H) , 2.12 - 2.12 (m , 1 H) , 1.05 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 698.8 .

【 0771 】

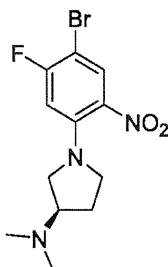
実施例 417 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 677 】



ステップ 1 : (R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン

【 化 678 】



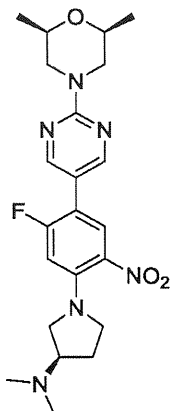
1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (2.7 mL、21 mmol) のトルエン (5 mL) 中溶液を、(3 R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン (2.4 g、21 mmol) および炭酸カリウム (1.4 g、10 mmol) のトルエン (50 mL) 中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。20 分間攪拌後、反応物を 45 に 30 分間温めた。反応物を室温まで冷却後、反応混合物を水 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) との間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 10% MeOH / DCM +

0.5% NH_4OH]により精製して、(R)-1-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(6.4 g、91%)を得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 332.1.

【0772】

ステップ2: (R)-1-(4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

【化679】



10

20

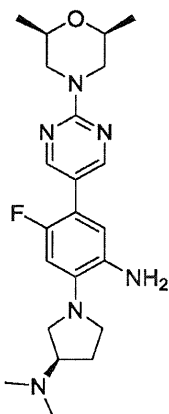
バイアルに、(R)-1-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.050 g、0.15 mmol)、(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.050 g、0.21 mmol)、XPhos Pd G2(2 mg、3.0 μmol)およびXPhos(1.5 mg、3.0 μmol)の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1,4-ジオキサン(3 mL)および2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.4 mL)をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で、95 °Cに18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~9.5% MeOH / DCM + 0.5% NH_4OH]で精製し、(R)-1-(4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(0.066 g、99%)を得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 445.6.

30

【0773】

ステップ3: (R)-1-(2-アミノ-4-(2-(シス-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-5-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

【化680】



40

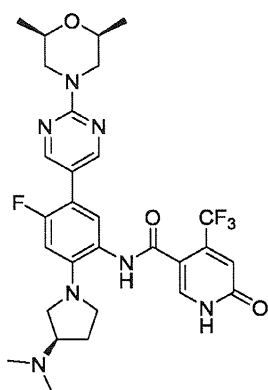
50

(R) - 1 - (4 - (2 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 6 6 g , 0 . 1 5 m m o l) および塩化スズ (I I) (0 . 1 1 g , 0 . 6 0 m m o l) の E t O H (5 m L) 中混合物を、75 に1時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製して、(R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - (2 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 5 0 g , 8 1 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 4 1 5 . 5 .

【 0 7 7 4 】

ステップ4 : N - (2 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 6 8 1 】

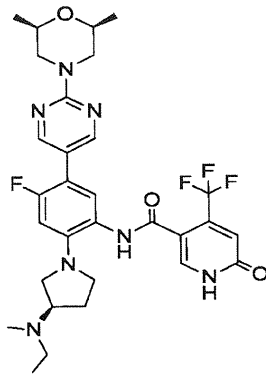


4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0 . 0 2 8 g , 0 . 0 9 0 m m o l) を、DMF (0 . 5 m L) 中の H A T U (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 9 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 m L , 0 . 0 9 0 m m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、(R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - (2 - (シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 2 5 g , 0 . 0 6 0 m m o l) の DMF (1 m L) 中溶液に加え、反応物を55 に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 7 . 5 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 m L) に溶解し、室温下、TFA (1 m L) で処理した。2時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、標記化合物をSCX2シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、標記化合物 (0 . 0 1 9 g , 5 2 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 2 . 5 3 (b r s , 1 H) , 9 . 8 1 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (s , 2 H) , 7 . 9 5 (b r s , 1 H) , 7 . 2 9 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 6 . 6 6 (b r d , J = 1 4 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 2 (b r d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 3 (m , 4 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 3 (m , 4 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 6 9 (q u i n , J = 9 . 9 H z , 1 H) , 1 . 1 6 (b r d , J = 6 . 1 H z , 6 H) , 1 . 0 9 - 0 . 9 7 (m , 1 H) ; LCMS [M + H] ⁺ : 6 0 4 . 6 .

【 0 7 7 5 】

実施例 4 1 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ

ル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 6 8 2】



10

ステップ 1 で、(3R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジンの代わりに、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンを用いて、実施例 4 1 7 の調製で上記に類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.53 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.30 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.52 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, J = 9.2 Hz, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.89 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.95 (br t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 618.5.

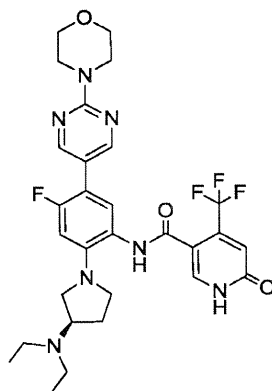
20

【0776】

実施例 4 1 9 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - (ジエチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 8 3】



40

ステップ 1 で、N - エチルメチルアミンの代わりにジエチルアミンを用い、ステップ 2 で、(2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)ボロン酸を用いて、実施例 4 1 7 の調製で上記したものに類似の手順により、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.44 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.31 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 3.37 - 3.35 (m, 3H)

50

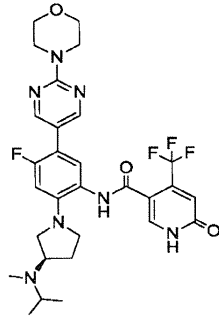
), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 5H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 0.99 (br d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 604.5.

【0777】

実施例420: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化684】

10



20

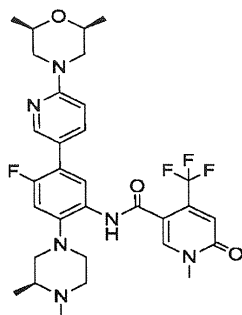
ステップ1で、N-エチルメチルアミンの代わりにN-イソプロピル-N-メチルアミンを用い、ステップ2で、(2-モルホリノピリミジン-5-イル)ボロン酸を用いて、実施例417の調製で上記したものに類似の手順により、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.79 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.30 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.41 - 3.35 (m, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 0.98 (br d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 604.5.

30

【0778】

実施例421: N-[4-フルオロ-5-[6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化685】



40

(2S,6R)-2,6-ジメチル-4-(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)ピリジン-2-イル)モルホリン (47 mg, 0.15 mmol) および (S)-N-(5-プロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロ

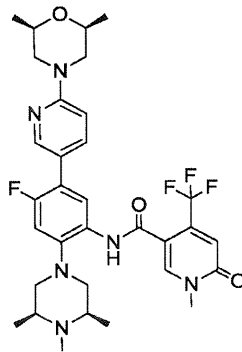
50

メチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.4 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 209 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、26.0 mg、42%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (br t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [$M+H$] $^+$ = 617.6.

【0779】

実施例 422: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化686】



(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (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)ピリジン - 2 - イル)モルホリン (47 mg、0.15 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (51.8 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 209 に類似の手順により、標記化合物 (白色固体、26.4 mg、42%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.51 (m, 6H), 2.44 (br s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.21 (br s, 6H); LCMS [$M+H$] $^+$ = 631.6.

【0780】

実施例 423: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

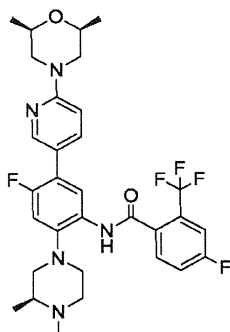
20

30

40

50

【化 6 8 7】



10

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (47 mg、0.15 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (49.2 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の方法により、標記化合物 (ギ酸塩、灰色がかった白色の固体、43.0 mg、66%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.52 - 8.35 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.08 (m, 5H), 2.94 - 2.77 (m, 4H), 2.55 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 3H), 1.27 (br d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.6.

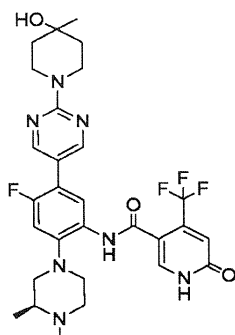
20

【0781】

実施例 424: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 8 8】



40

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (48 mg、0.3 mmol) および 4 - メチルピリジン - 4 - オール (36 mg、0.315 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.070 mL、0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 で 1 時間攪拌し、溶媒を除去して、粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を黄色固体として得た。LCMS [M + H]⁺ 238.4. 粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ

50

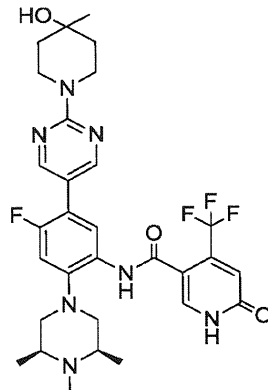
- 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (49 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 40 に類似の方法に従って、標記化合物 (ライトベージュ色固体、34.7 mg、57%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.51 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.29 (td, J = 4.0, 13.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

10

【0782】

実施例 425: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化689】



20

粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (51 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順に従って、標記化合物 (ライトベージュ色固体、29.2 mg、47%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.51 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.29 (td, J = 4.2, 13.3 Hz, 2H), 3.58 (dddd, J = 3.5, 10.3, 13.3 Hz, 2H), 3.07 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 618.5.

30

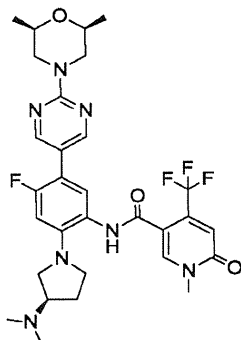
【0783】

実施例 426: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 6 9 0】



10

(R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (25 mg , 0 . 060 mmol) および 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (20 . 00 mg , 0 . 090 mmol) を用いて、実施例 417、ステップ 4 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物 (37 . 3 mg , 34 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 79 (s , 1 H) , 8 . 47 (s , 2 H) , 8 . 33 (s , 1 H) , 7 . 28 (d , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 86 (s , 1 H) , 6 . 69 (d , J = 13 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 52 (br d , J = 12 . 0 \text{ Hz} , 2 H) , 3 . 60 - 3 . 52 (m , 7 H) , 3 . 25 - 3 . 19 (m , 2 H) , 2 . 67 - 2 . 56 (m , 7 H) , 2 . 14 (s , 6 H) , 2 . 10 - 2 . 03 (m , 1 H) , 1 . 75 - 1 . 65 (m , 1 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 2 \text{ Hz} , 6 H) ; \text{LCMS} [\text{M} + \text{H}] ^+ : 618 . 5 .

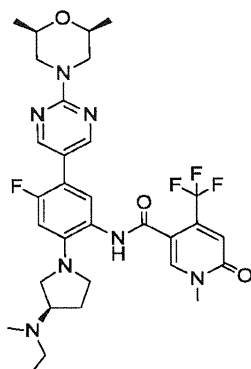
20

【 0 7 8 4】

実施例 427 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S) - 3 - [エチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 6 9 1】



40

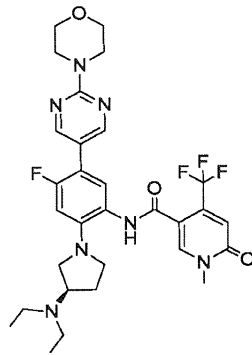
ステップ 4 で、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸の代わりに、1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 417 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 78 (s , 1 H) , 8 . 47 (s , 2 H) , 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 28 (d , J = 8 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 86 (s , 1 H) , 6 . 69 (d , J = 13 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 52 (br d , J = 11 . 7 \text{ Hz} , 2 H) , 3 . 59 - 3 . 52 (m , 5 H) , 3 . 42 - 3 . 36 (m , 4 H) , 3 . 27 - 3 . 20 (m , 1 H) , 2 . 93 -

50

2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 632.6.

【0785】

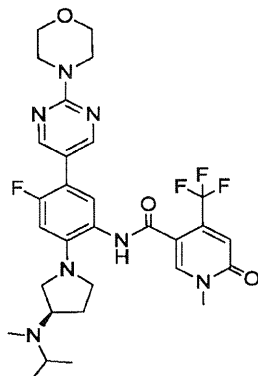
実施例428: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化692】



標記化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1ml)中に溶解し、活性化
化酸1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン
-3-カルボン酸(15.20mg、0.069mmol)の溶液で処理した(R)-1
-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)
)-N,N-ジエチルピロリジン-3-アミン(19mg、0.046mmol)を用い
て、実施例417の調製に類似の手順により調製し、標記化合物(28.3mg、最終ス
テップで35%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 9.7
6(s, 1H), 8.49(s, 2H), 8.33(s, 1H), 7.29(d, J = 8
.7 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.68(d, J = 13.8 Hz, 1H),
3.75 - 3.72(m, 4H), 3.70 - 3.65(m, 4H), 3.54(s, 3
H), 3.40 - 3.35(m, 4H), 3.25 - 3.17(m, 2H), 2.57 -
2.52(m, 5H), 2.11 - 2.03(m, 1H), 1.73 - 1.64(m, 1
H), 0.91(t, J = 7.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 618.5.

【0786】

実施例429: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-
-イル)-2-[(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イルアミノ)]ピロリジン-1
-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-
3-カルボキサミド
【化693】

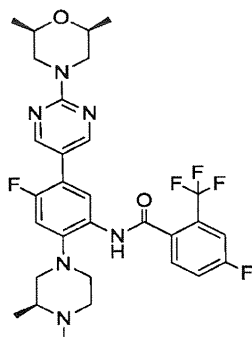


標記化合物を、DMFに溶解した(R)-1-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-
-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-N-イソプロピル-N-メチルピロリ
ジン-3-アミン(18mg、0.043mmol)および1-メチル-6-オキソ-4
-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(9.60mg
、0.043mmol)を用いて、実施例417の調製に類似の手順により調製して、最
終ステップで、標記化合物(26.8mg、49%収率)を得た。¹H NMR(500
MHz, DMSO-d₆) = 9.78(s, 1H), 8.49(s, 2H), 8.32
(s, 1H), 7.28(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.6
8(d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.69-3.
66(m, 4H), 3.54(s, 3H), 3.26-3.20(m, 2H), 3.12
-3.01(m, 1H), 2.97-2.87(m, 1H), 2.12-2.03(m,
4H), 1.71-1.62(m, 1H), 0.92(br d, J = 6.1 Hz, 6H)
; LCMS [M+H]⁺: 618.6.

【0787】

実施例430: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2
, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,
4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズア
ミド

【化694】



(2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロ
ン酸(36mg、0.15mmol)および(S)-N-(5-ブromo-2-(3, 4-
ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリ
フルオロメチル)ベンズアミド(49mg、0.1mmol)を用いて、実施例400で
使用したものに類似の手順に従って、標記化合物(ギ酸塩、白色固体、36.2mg、5
5%)を調製した。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 8.57(s,
2H), 8.37(br s, 1H), 8.04(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.8
2(dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 2.2, 9.0 Hz
, 1H), 7.58(dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.20(d, J = 11
.9 Hz, 1H), 4.68-4.63(m, 2H), 3.71-3.64(m, 2H)
, 3.43-3.37(m, 1H), 3.31-3.22(m, 2H), 3.16-3.
04(m, 3H), 2.91-2.80(m, 1H), 2.79-2.75(m, 3H)
, 2.68-2.60(m, 2H), 1.33(br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1
.26(d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 605.5.

【0788】

実施例431: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2
, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S, 5R)
-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチ
ル)ベンズアミド

10

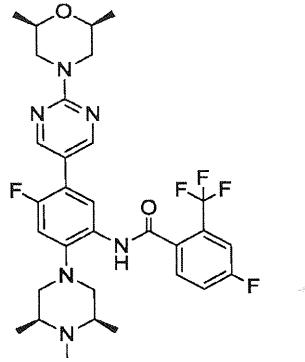
20

30

40

50

【化 6 9 5】



10

(2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル)ボロ
ン酸 (36 mg、0.15 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((
3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - フルオ
ロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (51 mg、0.1 mmol) を用いて、
実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、白色固体、36.5 mg、39
%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2
H), 8.42 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81
(dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)
(d, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 11.9 Hz
z, 1H), 4.65 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.67 (br dd, J
= 6.4, 7.9 Hz, 2H), 3.26 (br d, J = 13.0 Hz, 4H), 2.
94 - 2.82 (m, 2H), 2.77 (br d, J = 9.4 Hz, 3H), 2.68
- 2.60 (m, 2H), 1.37 (br d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.25 (d
, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 619.5.

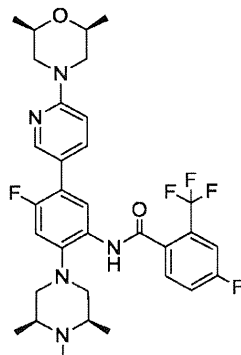
20

【0789】

実施例 432: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2
, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S, 5R) -
3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル
)ベンズアミド

30

【化 6 9 6】



40

(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (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)ピリジン - 2 - イル)モルホリン (47 mg、
0.15 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3
, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフ
ルオロメチル)ベンズアミド (51 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類
似の手順により、標記化合物 (白色固体、35.8 mg、56%) を調製した。¹H N
MR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, J

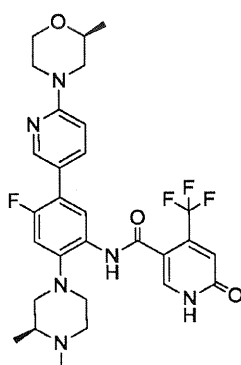
50

= 8.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.17 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.06 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.63 (br t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 4H), 2.35 (br s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 618.5.

【0790】

実施例 433: N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[6-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化697】



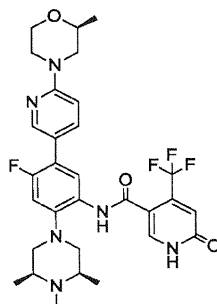
2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(479 mg、2 mmol)、(S)-2-メチルモルホリン(223 mg、2.2 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.70 mL、4 mmol)を充填した5 mLのマイクロ波バイアルに、NMP(1 mL)を加えた。得られた溶液を、140 で2時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーを2回(勾配液:それぞれ、EtOAc/hex 0~100%およびEtOAc/hex 0~50%)行つて精製し、(S)-2-メチル-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを結晶質ライトベージュ色固体(102 mg)として得た。ボロン酸のLCMS [M+H]⁺ 223.2 (S)-2-メチル-4-(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)ピリジン-2-イル)モルホリン(50 mg)および(S)-N-(5-プロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(49.1 mg、0.1 mmol)を用いて、実施例400に類似の方法により、標記化合物(ペールベージュ色の固体、21.1 mg、34%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 4.16 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.47 (br s, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (br d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 589.5.

【0791】

実施例 434: N-[4-フルオロ-5-[6-[(2R)-2-メチルモルホリン-

4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化698】



10

(S) - 2 - メチル - 4 - (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)ピリジン - 2 - イル)モルホリン(50 mg、80%純度、0.16 mmol)およびN - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(50.5 mg、0.1 mmol)を用いて、実施例400に類似の手順により、標記化合物(ペールベージュ色の固体、26.5 mg、40%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, メタノール - d₄) = 8.32(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.92(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.90(m, 2H), 4.16(br d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.99(m, 2H), 3.75 - 3.66(m, 2H), 3.07(br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.96(dt, J = 3.4, 12.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.56(m, 5H), 2.41(s, 3H), 1.26(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19(d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS[M + H]⁺ 603.6.

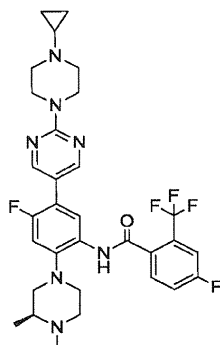
20

【0792】

30

実施例435: N - [5 - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化699】



40

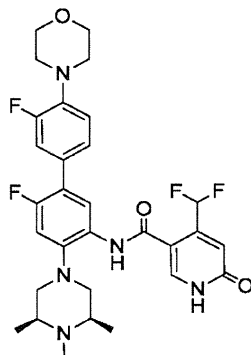
2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸(633 mg、4 mmol)および1 - シクロプロピルピペラジン(0.56 mL、4.4 mmol)のEtOH(8 mL)中混合物に、トリエチルアミン(0.84 mL、6 mmol)を加えた。得られた混合物を75 で1時間攪拌し、濃縮し、乾燥して、粗製2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル)ボロン酸をベージュ色の固体として得た(1.319 g、完全変換を仮定して75%純度)。LCMS[M + H]⁺ 249.2粗製(2 - (4 - シクロ

50

プロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 7 m m o l)
 および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4
 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7
 m g 、 8 6 % 純度 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 に類似の手順に従って、標記
 化合物 (ベージュ色固体、15.9 m g 、 2 5 %) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M
 H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 0 3 (d , J = 8 . 2 H z ,
 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 2 .
 3 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d t , J = 2 . 3 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 3
 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0
 4 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 7 7 - 2 . 7 0 (m , 4 H) ,
 2 . 5 8 (t , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 2 . 4 9 (d t , J = 2 . 6 , 1 1 . 5 H z
 , 1 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 2 (m , 4 H) , 1 . 7 6 - 1 . 7 2 (m , 1 H) , 1 . 1
 3 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , 0 . 6 0 - 0 . 4 8 (m , 4 H) ; L C M S [M + H
]⁺ 実測 : 6 1 6 . 6 .

【 0 7 9 3 】

実施例 4 3 6 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ
 - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチ
 ルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
 【化 7 0 0 】

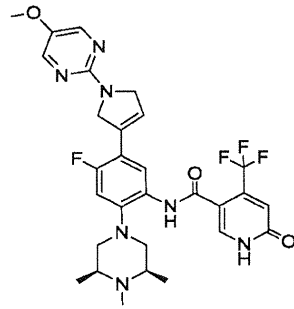


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
 ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチル
 シリル) エトキシ) ニコチンアミド (9 2 . 3 m g 、 0 . 1 5 7 m m o l) および 3 - フ
 ルオロ - 4 - モルホリノフェニルボロン酸 (4 2 . 4 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l) を使用
 し、実施例 3 9 7 に類似の手順を用いて、N - (3 ' , 6 - ジフルオロ - 4 ' - モルホリノ
 - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' -
 ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル
) エトキシ) ニコチンアミド中間体 (1 0 8 m g 、 0 . 1 5 7 m m o l) の脱保護後、標
 記化合物 (1 3 . 6 m g 、 1 4 . 1 5 % 収率) を白色粉末として得た。¹ H N M R (5
 0 0 M H z , D M S O - d₆) = 1 2 . 3 9 (b r . s . , 1 H) , 9 . 5 6 (s , 1
 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 6 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 - 7
 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 0 9 - 7 . 1 6 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 1 2 . 7 2
 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (s , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 8 1 (m , 4 H) , 3 . 0 0 - 3
 . 0 9 (m , 6 H) , 2 . 4 8 (b r . s . , 1 H) , 2 . 3 3 (d , J = 6 . 6 0 H z
 , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 1 1 H z , 6 H) ; L C M S
 [M + H]⁺ = 5 8 8 . 5 .

【 0 7 9 4 】

実施例 4 3 7 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル
) - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリ
 メチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) -

1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 7 0 1】



10

N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (20 mg、0.041 mmol)、および 2 - ブロモ - 5 - メトキシピリミジン (10.72 mg、0.057 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順を使用して、標記化合物 (13.5 mg、53% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.04 - 8.11 (m , 2 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.77 (d , J = 8.07 Hz , 1 H) , 6.91 (d , J = 12.96 Hz , 1 H) , 6.80 (s , 1 H) , 6.37 (br . s . , 1 H) , 4.53 - 4.62 (m , 2 H) , 4.38 (br . s . , 2 H) , 3.73 (s , 3 H) , 2.94 (d , J = 11.37 Hz , 2 H) , 2.46 - 2.53 (m , 2 H) , 2.37 - 2.44 (m , 2 H) , 2.37 - 2.44 (m , 2 H) , 2.25 (s , 3 H) , 1.05 (d , J = 6.11 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 602.7.

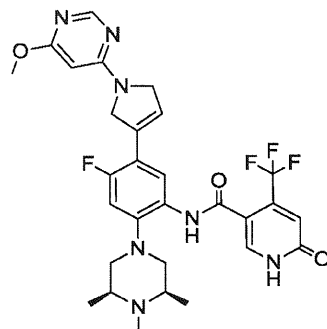
20

【 0 7 9 5】

実施例 438 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 0 2】

30



40

N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (20 mg、0.041 mmol)、および 4 - ヨード - 6 - メトキシピリミジン (13.39 mg、0.057 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順を使用して、標記化合物 (19 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 8.19 - 8.28 (m , 1 H) , 7.99 (s , 1 H) , 7.89 (d , J = 7.95 Hz , 1 H) , 7.04 (d , J = 12.96 Hz , 1 H) , 6.93 (s , 1 H) , 6.49 (br . s . , 1 H) , 5.86 (br . s . , 1 H) , 4.26 - 4.72 (m , 4 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.07 (d , J = 11.25 Hz , 2 H) , 2.

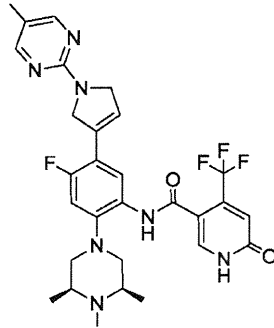
50

5.8 - 2.65 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.11 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.17 (d, J = 5.99 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 602.7.

【0796】

実施例 439: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化703】



10

N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (20 mg, 0.041 mmol)、および 2-クロロ-5-メチルピリミジン (7.29 mg, 0.057 mmol) を使用して、実施例 270 に類似の手順を用いて、標記化合物 (16.5 mg, 63% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 8.26 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.95 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 12.96 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48 - 6.53 (m, 1H), 6.50 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 2H), 4.52 (br. s., 2H), 3.07 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.53 (d, J = 6.36 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.16 - 1.18 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 586.7.

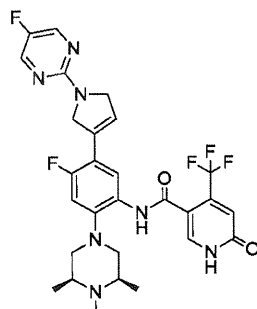
20

30

【0797】

実施例 440: N-[4-フルオロ-5-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化704】



40

N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (2

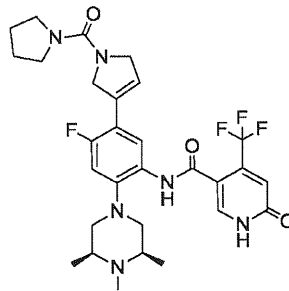
50

0 mg、0.041 mmol)、および2-ブロモ-5-フルオロピリミジン(7.17 mg、0.041 mmol)を使用して、実施例270に類似の手順を用いて、標記化合物(17.5 mg、70%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.40-8.31(m, 2H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.94-7.85(m, 1H), 7.08-7.00(m, 1H), 6.95-6.88(m, 1H), 6.53-6.46(m, 1H), 5.51(s, 1H), 4.75-4.68(m, 2H), 4.56-4.48(m, 2H), 3.12-3.03(m, 2H), 2.66-2.58(m, 2H), 2.56-2.49(m, 2H), 2.41-2.36(m, 3H), 1.19-1.15(m, 6H); LCMS[M+H]⁺ = 590.7.

【0798】

実施例441: N-[4-フルオロ-5-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化705】



N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(24 mg、0.049 mmol)および1-ピロリジンカルボニルクロリド(5.37 μl、0.049 mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(22 mg、73%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.03-7.93(m, 1H), 7.87-7.76(m, 1H), 7.06-6.98(m, 1H), 6.94-6.87(m, 1H), 6.41-6.30(m, 1H), 4.71-4.62(m, 2H), 4.51-4.43(m, 2H), 3.54-3.47(m, 4H), 3.10-3.02(m, 2H), 2.64-2.57(m, 2H), 2.56-2.49(m, 2H), 1.97-1.88(m, 4H), 1.20-1.15(m, 6H); LCMS[M+H]⁺ = 591.7.

【0799】

実施例442: N-[4-フルオロ-5-[1-(ピラジン-2-カルボニル)-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

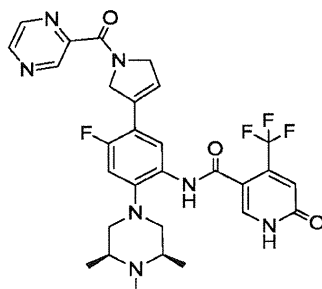
20

30

40

50

【化 7 0 6】



10

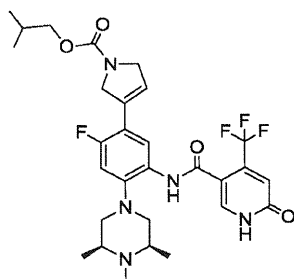
N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) およびピラジン - 2 - カルボニルクロリド (10.83 mg、0.076 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (11 mg、34 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 9.17 - 9.09 (m , 1 H) , 8.78 - 8.70 (m , 2 H) , 8.02 - 7.94 (m , 1 H) , 7.93 - 7.75 (m , 1 H) , 7.09 - 6.99 (m , 1 H) , 6.96 - 6.91 (m , 1 H) , 6.50 - 6.36 (m , 1 H) , 5.14 - 5.07 (m , 1 H) , 4.72 - 4.65 (m , 1 H) , 3.13 - 3.03 (m , 2 H) , 2.65 - 2.52 (m , 4 H) , 2.41 - 2.36 (m , 3 H) , 1.17 (t , J = 6.5 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 600.6 .

20

【 0 8 0 0】

実施例 443 : 2 - メチルプロピル 3 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 1 - カルボキシレート

【化 7 0 7】



30

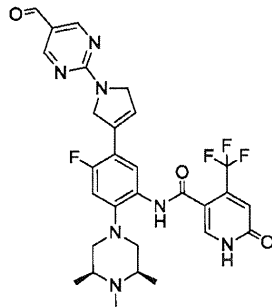
N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) およびイソブチルクロロホルメート (6.62 μl、0.051 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (25 mg、79 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.01 - 7.93 (m , 1 H) , 7.87 - 7.77 (m , 1 H) , 7.05 - 6.98 (m , 1 H) , 6.95 - 6.90 (m , 1 H) , 6.42 - 6.32 (m , 1 H) , 4.63 - 4.53 (m , 2 H) , 4.43 - 4.31 (m , 2 H) , 3.94 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 3.10 - 3.03 (m , 2 H) , 2.65 - 2.58 (m , 2 H) , 2.58 - 2.49 (m , 2 H) , 2.08 - 1.92 (m , 1 H) , 1.21 - 1.15 (m , 6 H) , 1.05 - 0.97 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 594.4 .

40

【 0 8 0 1】

50

実施例 444 : N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 708】



10

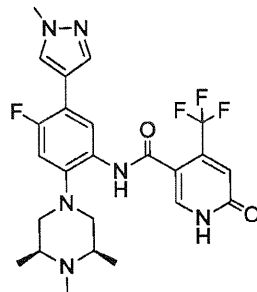
N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.405 mmol)、および 2 - ブロモ - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (91 mg、0.486 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (212 mg、83 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 12.85 - 12.28 (m , 1 H) , 9.88 - 9.77 (m , 1 H) , 9.57 - 9.46 (m , 1 H) , 8.93 - 8.84 (m , 2 H) , 8.03 - 7.91 (m , 1 H) , 7.73 (b r d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 7.06 - 6.96 (m , 1 H) , 6.87 - 6.78 (m , 1 H) , 6.51 - 6.43 (m , 1 H) , 4.82 - 4.72 (m , 2 H) , 4.64 - 4.56 (m , 2 H) , 3.10 - 3.01 (m , 2 H) , 2.48 - 2.42 (m , 2 H) , 2.39 - 2.30 (m , 2 H) , 2.23 - 2.17 (m , 3 H) , 1.01 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 600.6.

20

【0802】

30

実施例 445 : N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 709】

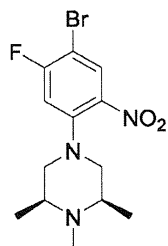


40

ステップ 1 : シス - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

50

【化 7 1 0】

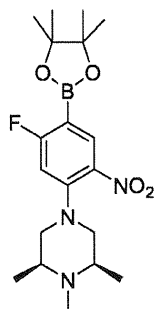


1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (5 . 0 g 、 2 1 m m o l) のトルエン (5 m L) 中溶液を、シス - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (2 . 7 g 、 2 1 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 4 g 、 1 0 m m o l) のトルエン (5 0 m L) 中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。2 0 分間攪拌後、反応物を 4 5 に 3 0 分間温めた。反応物を室温まで冷却後、反応混合物を水 (1 0 0 m L) と酢酸エチル (1 0 0 m L) との間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] により精製して、シス - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (6 . 8 g 、 9 3 %) を得た。L C M S [M + H]⁺ : 3 4 6 . 3 .

【 0 8 0 3】

ステップ 2 : シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 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) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン

【化 7 1 1】



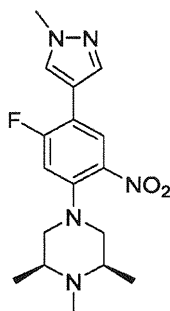
磁気攪拌子を含む 2 つの反応バイアルに、シス - 4 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 5 5 g 、 1 . 6 m m o l) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 7 3 g 、 2 . 9 m m o l) 、酢酸カリウム (0 . 4 4 g 、 4 . 5 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (0 . 1 2 g 、 0 . 1 6 m m o l) を充填した。バイアルをセプタムで密閉した。バイアルを窒素で排気および再充填後、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) および D M S O (0 . 2 m L) をシリンジで加え、バイアルをさらに窒素で排気および再充填した。反応バイアルを 1 0 0 に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を合わせて、セライトのパッドを通し、D C M で溶出した。濾液を乾固近くまで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 9 . 5 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製し、シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 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) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 9 5 g 、 7 6 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) = 8 . 0 6 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 1 4 (b r d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 2 (b r t , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 2 . 2 8 - 2 . 2 2 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 2 9 (

s, 1.2 H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6 H).

【0804】

ステップ3: シス-4-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン

【化712】



10

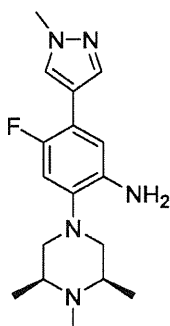
30 mLのバイアルに、シス-4-(5-フルオロ-2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(0.045 g、0.11 mmol)、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール(0.020 g、0.13 mmol)、XPhos Pd G2(1.8 mg、2.3 μmol)およびXPhos(1.1 mg、2.3 μmol)の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1,4-ジオキサン(3 mL)および2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物を95 に20時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~9.5% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、シス-4-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(0.014 g、35%)を得た。LCMS [M + H]⁺: 348.1.

20

【0805】

ステップ4: 4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン

【化713】



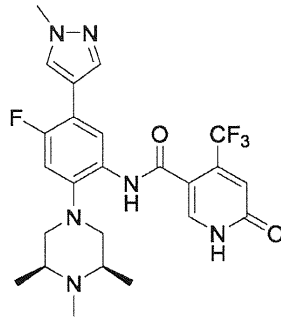
40

シス-4-(5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1,2,6-トリメチルピペラジン(0.014 g、0.04 mmol)および塩化スズ(II)(0.030 g、0.14 mmol)のEtOH(3 mL)およびMeOH(1 mL)の混合物中の溶液を、65 に4時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.009 g、70%)を得た。LCMS [M + H]⁺: 318.5.

50

【 0 8 0 6 】

ステップ5：N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキシ
- 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 7 1 4】



10

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸
(0 . 0 1 7 g , 0 . 0 5 7 m m o l) を、DMF (0 . 5 m L) 中のHATU (0 . 0
2 2 g , 0 . 0 5 7 m m o l) およびN , N - ジイソプロピルエチルアミン ((1 0 μ l
、 0 . 0 5 7 m m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、4 - フルオロ -
5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリ、エ
チルピペラジン - 1 - イル) アミリン (0 . 0 0 9 g , 0 . 0 3 0 m m o l) のDMF (20
0 . 5 m L) 中溶液に加え、5 0 に 1 8 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を
セライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % MeOH / DCM
+ 0 . 5 % NH₄OH] で精製した。シリル保護アミドをDCM (2 m L) に溶解し、室
温下、TFA (0 . 5 m L) で処理した。2 時間撹拌後、空気流下で揮発物を除去し、標
記化合物をSCX 2 シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルによ
り単離し、標記化合物N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 -
オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
(0 . 0 1 1 g , 7 7 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) = 1
2 . 5 6 (b r s , 1 H) , 9 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 4
(s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (s , 1 H) , 6 . 9
9 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 2
. 9 8 (b r d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 4 4 (b r t , J = 1 0 . 9 H z ,
2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 8 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J =
6 . 1 H z , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 5 0 7 . 6 .

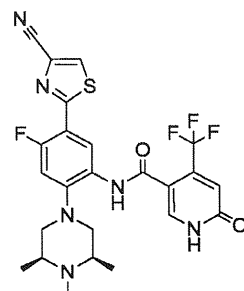
20

30

【 0 8 0 7 】

実施例 4 4 6 : N - [5 - (4 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 - フル
オロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル
] - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 7 1 5】

40

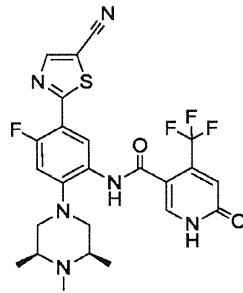


50

ステップ3で4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾールの代わりに、2-ブromo-4-シアノチアゾールを用いて、実施例445の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.68 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.18 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.01 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 535.5.

【0808】

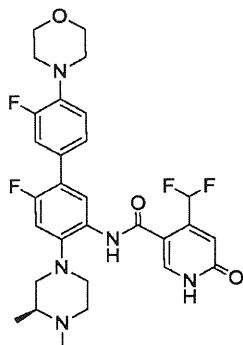
実施例447: N-[5-(5-シアノ-1,3-チアゾール-2-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化716】



ステップ3で4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾールの代わりに、2-ブromo-5-シアノチアゾールを用いて、実施例445の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.71 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.22 (br d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.37 (br s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 535.5.

【0809】

実施例448: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化717】



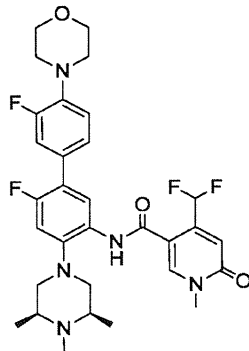
(S)-N-(5-ブromo-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (96 mg, 0.167 mmol) および 3-フルオロ-4-モルホリノフェニルボロン酸 (111 mg, 0.493 mmol) を使用し、実施例396に類

似の手順に従い、中間体 (S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3', 6 - ジフルオロ - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミドの脱保護後、標記化合物 (69.0 mg、0.118 mmol、70.3% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.35 (br. s., 1H), 9.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.21 - 7.48 (m, 3H), 7.09 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 2.99 - 3.09 (m, 6H), 2.72 - 2.89 (m, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (br. s., 3H), 0.98 (d, J = 5.62 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 574.5.

【0810】

実施例 449: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化718】

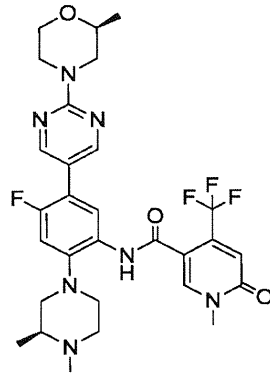


N - (3', 6 - ジフルオロ - 4' - モルホリノ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (70 mg、0.095 mmol) および炭酸セシウム (46.6 mg、0.143 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 中混合物に、室温でヨードメタン (10 μl、0.161 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、続けて LCMS を実施した。MeI の 10 および 5 μL ずつを 15 分間隔で連続的に加え、反応を後処理し、生成物を精製して、標記化合物 (0.022 mmol、22.71% 収率) を灰色がかった白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.47 (s, 1H), 8.32 - 8.35 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 4H), 3.47 - 3.55 (m, 3H), 3.35 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 2.97 - 3.10 (m, 6H), 2.45 (br. s., 1H), 2.36 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 3H), 1.01 (d, J = 5.62 Hz, 6H). LCMS [M + H]⁺ = 602.5.

【0811】

実施例 450: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 1 9】



10

粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (ライトベージュ色固体、31.6 mg, 52%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 5H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.43 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

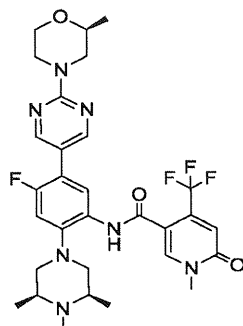
20

【0812】

実施例 451: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 7 2 0】



40

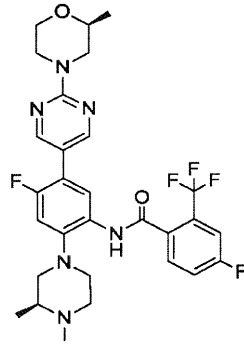
粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (52 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の方法で、標記化合物 (灰色がかった白色固体、12.9 mg, 21%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.55 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.64 - 4

50

. 52 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 2.6, 11.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 5H), 3.12 - 3.03 (m, 3H), 2.76 - 2.54 (m, 5H), 2.41 (br s, 3H), 1.26 - 1.23 (m, 3H), 1.19 (br d, J = 4.3 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 618.5.

【0813】

実施例452: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化721】



粗製(S)-(2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.2 mmol)および(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(49 mg, 0.1 mmol)を用いて、実施例400に類似の手順により、標記化合物(ギ酸塩、ベージュ色の固体、28.1 mg, 43%)を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.55 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 8.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 3.97 (br dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.35 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 4H), 2.84 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 1.30 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 591.5.

【0814】

実施例453: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

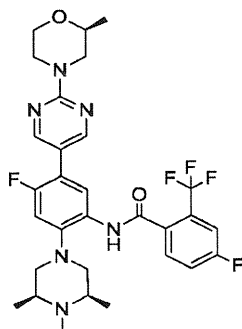
20

30

40

50

【化 7 2 2】



10

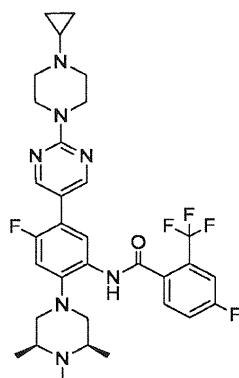
粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (51 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ベージュ色の固体、35.8 mg, 54%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.55 (s, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.4, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.30 (br d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 605.5.

20

【0815】

実施例 454: N - [5 - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 7 2 3】



30

粗製 (2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.27 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (57 mg, 89% 純度, 0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順に従って、標記化合物 (ベージュ色固体、4.2 mg, 7%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.2, 9.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.

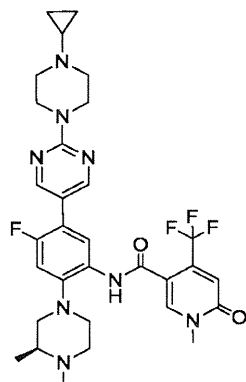
40

50

3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.07 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.58 - 0.49 (m, 4H); LCMS [M + H]⁺ = 630.6. 【0816】

実施例 455: N-[5-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化724】

10



20

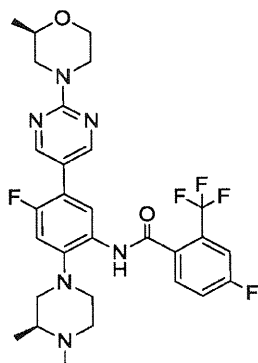
粗製(2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.27 mmol)および(S)-N-(5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(49 mg, 0.1 mmol)を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物(ライトベージュ色の固体、28.3 mg, 44%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.54 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.86 (br s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.74 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.58 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 629.6. 【0817】

30

実施例 456: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【化 7 2 5】



10

粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (49 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ベージュ色の固体、25.0 mg, 38%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.57 (s, 2H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.5, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 10.5, 13.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 591.5.

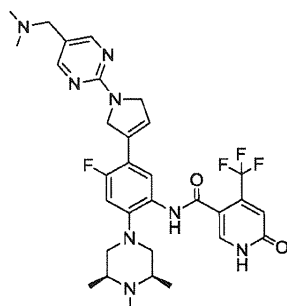
20

【0818】

実施例 457: N - [5 - [1 - [5 - [(ジメチルアミノ)メチル]ピリミジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 7 2 6】



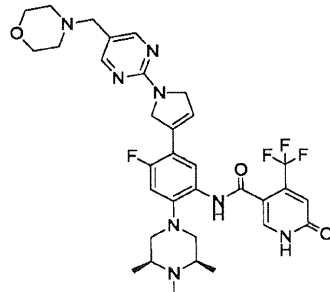
40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg, 0.050 mmol)、およびジメチルアミン (THF 中 2.0 M, 0.050 ml, 0.100 mmol) を用いて、実施例 148 に類似の手順により、標記化合物 (23 mg, 70% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.40 - 8.34 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m

50

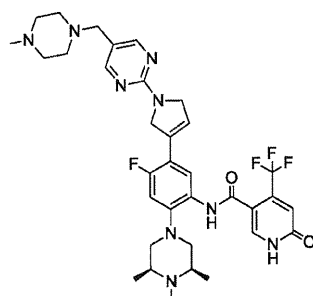
, 1 H), 6.95 - 6.89 (m, 1 H), 6.55 - 6.46 (m, 1 H), 4.76 - 4.72 (m, 2 H), 4.57 - 4.53 (m, 2 H), 3.46 - 3.42 (m, 2 H), 3.11 - 3.05 (m, 2 H), 2.65 - 2.58 (m, 2 H), 2.56 - 2.48 (m, 2 H), 2.40 - 2.36 (m, 3 H), 2.33 - 2.28 (m, 6 H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 629.8.
【0819】

実施例458: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化727】



N-(4-フルオロ-5-(1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg, 0.050 mmol) およびモルホリン (8.72 mg, 0.100 mmol) を使用して、実施例148に類似の手順を用いて、標記化合物 (10 mg, 28% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.41 - 8.32 (m, 2 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.94 - 7.86 (m, 1 H), 7.08 - 7.00 (m, 1 H), 6.95 - 6.89 (m, 1 H), 6.55 - 6.47 (m, 1 H), 4.76 - 4.71 (m, 2 H), 4.57 - 4.51 (m, 2 H), 3.75 - 3.68 (m, 4 H), 3.46 - 3.42 (m, 2 H), 3.12 - 3.04 (m, 2 H), 2.66 - 2.59 (m, 2 H), 2.57 - 2.52 (m, 2 H), 2.51 - 2.44 (m, 4 H), 2.41 - 2.37 (m, 3 H), 1.19 - 1.15 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 671.8.
【0820】

実施例459: N-[4-フルオロ-5-[1-[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]-2,5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化728】



10

20

30

40

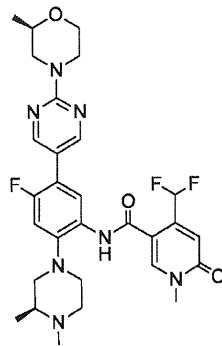
50

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg , 0 . 050 mmol) および 1 - メチルピペラジン (10 . 02 mg , 0 . 100 mmol) を使用して、実施例 148 に類似の手順により、標記化合物 (25 mg , 69 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 38 - 8 . 32 (m , 2 H) , 8 . 02 - 7 . 97 (m , 1 H) , 7 . 95 - 7 . 87 (m , 1 H) , 7 . 07 - 7 . 01 (m , 1 H) , 6 . 95 - 6 . 88 (m , 1 H) , 6 . 54 - 6 . 47 (m , 1 H) , 4 . 78 - 4 . 71 (m , 2 H) , 4 . 58 - 4 . 51 (m , 2 H) , 3 . 49 - 3 . 44 (m , 2 H) , 3 . 12 - 3 . 03 (m , 2 H) , 2 . 80 - 2 . 40 (m , 12 H) , 2 . 38 - 2 . 35 (m , 3 H) , 2 . 34 - 2 . 29 (m , 3 H) , 1 . 19 - 1 . 15 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 584 . 6 .

【0821】

実施例 460 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化729】



(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (20 mg , 0 . 041 mmol) および (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (45 . 8 mg , 0 . 205 mmol) を用いて、実施例 383 に記載のものと類似の手順に従って、標記化合物 (8 . 1 mg , 33 . 7 % 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 47 (s , 1 H) , 8 . 52 (s , 2 H) , 8 . 36 (s , 1 H) , 7 . 68 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 47 - 7 . 18 (m , 1 H) , 7 . 08 (d , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 65 (s , 1 H) , 4 . 52 (br d , J = 13 . 1 Hz , 1 H) , 4 . 44 (br d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 91 (br dd , J = 2 . 4 , 11 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 52 (s , 4 H) , 3 . 08 - 2 . 95 (m , 3 H) , 2 . 86 - 2 . 79 (m , 1 H) , 2 . 76 (br d , J = 11 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 67 (dd , J = 10 . 5 , 13 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 42 (br t , J = 10 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 38 - 2 . 29 (m , 1 H) , 2 . 20 (s , 3 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) , 0 . 97 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 586 . 6 .

【0822】

実施例 461 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

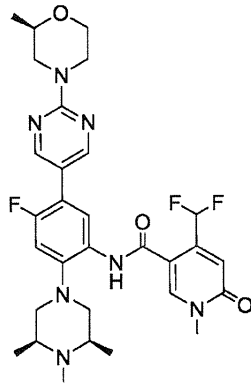
20

30

40

50

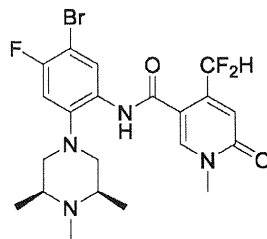
【化 7 3 0】



10

ステップ 1 : N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 3 1】



20

4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (4 g 、 19 . 7 mmol 、 1 当量、実施例 3 4 、ステップ 4 から) の DMF (40 mL) 中 攪拌 溶液 に、DIPEA (9 . 9 mL 、 59 . 0 mmol 、 3 当量) 、 HATU (22 . 4 g 、 59 . 1 mmol 、 3 当量) を加え、その後、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (6 . 2 g 、 19 . 7 mmol 、 1 当量) を 0 ~ 室温 で 16 時間 に わり 滴 加 し た。TLC 分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、DCM 中の 0 ~ 5 % MeOH を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、2 . 5 g (30 %) を薄茶色固体として得た。LCMS : [M + H] ⁺ 501 . 07 .

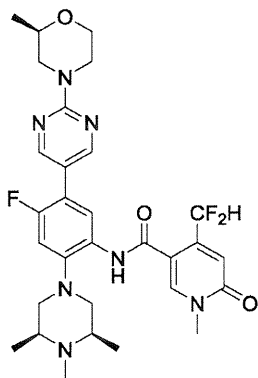
30

【0823】

ステップ 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 7 3 2】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) および (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (3 5 . 6 m g 、 0 . 1 6 0 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に記載のものと類似の手順に従って、標記化合物 (1 1 . 0 m g 、 4 6 % 収率) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 5 1 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 2 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 6 5 (s , 1 H) , 4 . 5 2 (b r d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 5 (b r d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (d d , J = 2 . 4 , 1 1 . 7 H z , 1 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 0 4 (b r d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 3 . 0 1 - 2 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 6 4 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ : 6 0 0 . 6 .

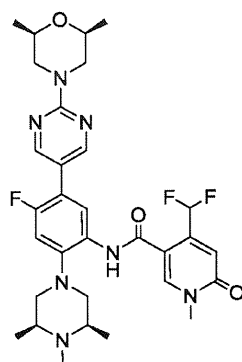
20

【 0 8 2 4 】

実施例 4 6 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 7 3 3】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) および (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (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) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン (1 9 .

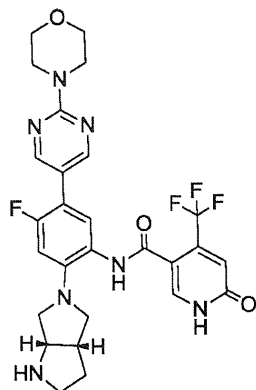
50

10 mg、0.060 mmol)を用いて、実施例31に記載のものと類似の手順に従って、標記化合物(4.8 mg、20%収率)を調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.40(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18(br s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.44-7.12(m, 1H), 6.96(br d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.88(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.12(br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.61-3.51(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.95(br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.28(br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.10(br d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.93(br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 613.6.

【0825】

実施例463: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3aR, 6aR)-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピロール-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化734】

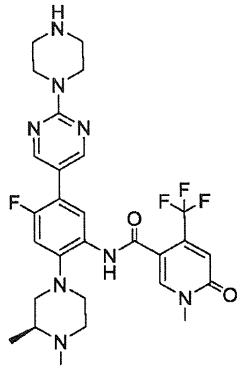


tert-ブチル(3aS, 6aS)-5-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート(1.31 g、2.70 mmol)および4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(0.96 g、3.12 mmol)から出発して、続けて、実施例39の最終ステップに記載のものと類似の手順を使って、シリルオキシピリジン中間体のTFA脱保護を行い、灰色がかった白色の粉末として、標記化合物(22.5 mg、1.219%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.70(br s, 1H), 8.51(s, 2H), 8.06(s, 1H), 7.50(d, J = 8.68 Hz, 1H), 6.82(d, J = 13.20 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 3.74(d, J = 5.01 Hz, 7H), 3.68(d, J = 4.89 Hz, 7H), 3.17-3.29(m, 9H), 3.09(d, J = 9.05 Hz, 2H), 2.97(dd, J = 4.46, 9.72 Hz, 2H), 2.88(dd, J = 6.60, 10.39 Hz, 2H), 2.68-2.81(m, 3H), 1.82(dd, J = 7.64, 12.17 Hz, 1H), 1.48-1.58(m, 1H); LCMS [M+H]⁺ = 574.5.

【0826】

実施例464: N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5

-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化735】



10

2-(4-Boc-ピペラジノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(234 mg、0.6 mmol)および(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(202 mg、0.4 mmol)を用いて、実施例31に類似の手順に従い、中間体tert-ブチル(S)-4-(5-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロ-5-(1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(褐色固体)を調製した。LCMS[M+H]⁺ 689.6.その後、DCM(20 mL)中のTFA(1.2 mL)を使っての脱保護および溶媒の除去を行い、残留物をporapak(20 cc、DCM/2MのNH₃/MeOHで濯ぎを実施)を通し、分取HPLCおよびバイオタージIsoluteSCX-2カラムにより精製して、標記化合物を淡黄色固体(117.4 mg、2つのステップ合わせて49%)として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.55(s, 2H), 8.27(s, 1H), 7.92(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12(d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 3.91-3.83(m, 4H), 3.67(s, 3H), 3.14-3.03(m, 2H), 2.99-2.89(m, 6H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.44-2.34(m, 4H), 1.13(d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS[M+H]⁺ = 589.6.

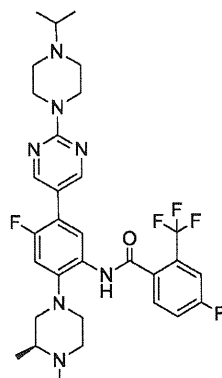
20

30

【0827】

実施例465: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化736】



40

50

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (6 3 3 m g 、 4 m m o l) および 1 - イソプロピルピペラジン (0 . 5 7 m L 、 4 . 4 m m o l) の E t O H (8 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 8 4 m L 、 6 m m o l) を加えた。得られた混合物 (濁った懸濁液、決して透明にはならなかった) を 7 5 で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で乾燥して、粗製 (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸をベージュ色の固体 (1 . 2 7 2 g 、 完全変換を仮定して 7 9 % 純度) として得た。LCMS [M + H] ⁺ 実測 : 2 5 1 . 4 . 粗製 (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 7 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 6 % 純度、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (ライトベージュ色の固体、 3 4 . 1 m g 、 5 4 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 0 3 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 2 . 1 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (t , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 1 (b r s , 4 H) , 3 . 1 4 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 0 0 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 6 7 (b r t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 2 . 5 8 (b r t , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 2 . 5 2 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 1 (m , 4 H) , 1 . 1 8 - 1 . 1 1 (m , 9 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 1 8 . 6 .

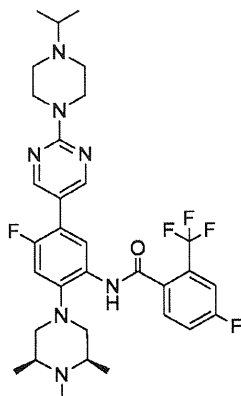
10

20

【 0 8 2 8 】

実施例 4 6 6 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - プロパン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 7 3 7 】



30

粗製 (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 7 m m o l) および (N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 9 % 純度、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に類似の手順により、標記化合物 (ペールベージュ色の固体、 3 4 . 3 m g 、 5 4 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 0 3 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 2 . 2 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d t , J = 2 . 2 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 1 (b r s , 4 H) , 3 . 0 6 (b r d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 7 4 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 6 0 (m , 6 H) , 2 . 4 7 (b r s , 2 H) , 2 . 3 8 - 2 . 3 1 (m , 3 H) , 1 . 1 7 (b r d , J = 6 . 4 H z , 6 H) , 1 . 1

40

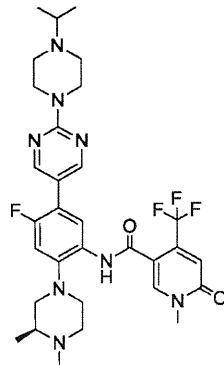
50

5 (br d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H); LCMS $[M + H]^+ = 632.7$.

【0829】

実施例467: N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化738】



10

粗製(2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.27 mmol)および(S)-N-(5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(50.5 mg、89%純度、0.1 mmol)を用いて、実施例31に類似の手順に従い、標記化合物(ベージュ色の固体、25.4 mg、40%)を調製した。 ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 8.55 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.68 (br s, 4H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 1.18 - 1.11 (m, 9H); LCMS $[M + H]^+ = 631.6$.

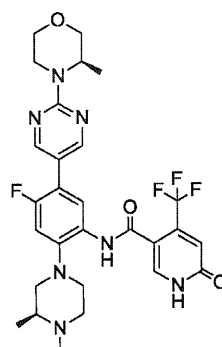
20

30

【0830】

実施例468: N-[4-フルオロ-2-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化739】



40

2-クロロピリミジン-5-ボロン酸(633 mg、4 mmol)および(R)-3-メチルモルホリン(0.55 mL、4.8 mmol)のEtOH(8 mL)中混合物に、トリエチルアミン(0.84 mL、6 mmol)を加えた。得られた混合物を75 で5

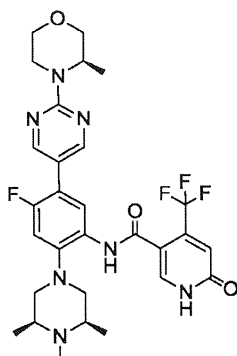
50

時間攪拌した。溶媒を除去して濃オレンジ色油を得て、これを高真空下で乾燥し、粗製 (R) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を黄色発泡体 (953 mg、LCMS に基づいて 90% 変換を仮定して 84% 純度) として得た。LCMS [M + H]⁺ 224.3。粗製 (R) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol × 2) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (49.1 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 で使用したものに類似した手順により、標記化合物 (ページ色固体、6.3 mg、10%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.55 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.75 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.80 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.21 - 2.63 (m, 8H), 2.54 (br s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.21 (br s, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 590.6.

【0831】

実施例 469: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化740】



粗製 (R) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol × 2) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 31 で使用したものに類似した手順に従い、標記化合物 (ライトページ色固体、6.4 mg、10%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.00 (br dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 2.9, 11.6 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 2.9, 11.9 Hz, 1H), 3.12 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.68 (m, 4H), 2.52 (br s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 4.8 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

【0832】

10

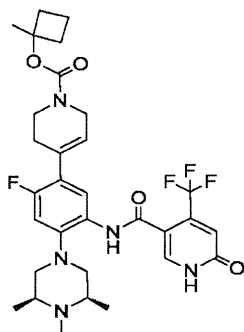
20

30

40

50

実施例 470 : (1-メチルシクロブチル) 4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート
【化 741】



10

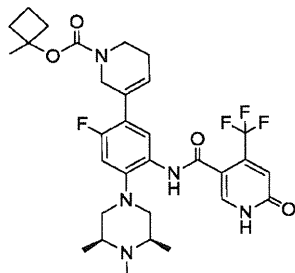
トリエチルアミン (0.019 ml、0.138 mmol) を加えた、ジクロロメタン (DCM) (3 mL) 中の、N-(4-フルオロ-5-((1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.069 mmol)、および J. Med. Chem. 2016, 59 (18), pp 8345-8368 に記載のようにして調製した 1-メチルシクロブチル (4-ニトロフェニル) カルボネート (22 mg、0.070 mmol) の溶液を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (18 mg、38% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.87-7.80 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.92-5.83 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 6H), 2.31-2.23 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 620.7.

20

30

【0833】

実施例 471 : (1-メチルシクロブチル) 5-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート
【化 742】



40

N-(4-フルオロ-5-((1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.069 mmol) および 1-メチルシクロブチル (4-ニトロフェニル)

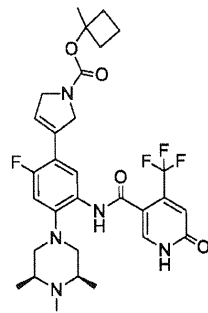
50

カルボネート (21.66 mg、0.069 mmol) を用いて、実施例 470 に類似の手順により、標記化合物 (19 mg、41% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 4H), 2.29 - 2.20 (m, 7H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 620.8.

【0834】

実施例 472: (1-メチルシクロブチル) 3-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

【化743】



N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.061 mmol) および 1-メチルシクロブチル (4-ニトロフェニル) カルボネート (19.09 mg、0.061 mmol) を用いて、実施例 470 に類似の手順により、標記化合物 (27 mg、70% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.29 - 6.18 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.38 (m, 4H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.49 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 606.7.

【0835】

実施例 473: N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

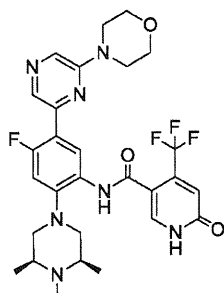
40

50

C[C@H]1CN(C[C@@H]1C)Nc2cc(F)c(NC(=O)c3cc(=O)[nH]c3C(F)(F)F)c2c4ccc(nc4)N5CCOCC5

20

実施例 474: N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピラジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 7 4 5】

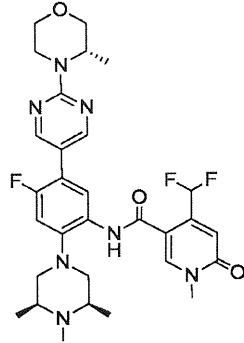


50

【 0 8 3 7 】

実施例 4 7 5 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ
ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 4 6 】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) および (S) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (3 5 . 6 m g 、 0 . 1 6 0 m m o l) を用いて、実施例 3 1 に記載のものと類似の手順に従って、標記化合物 (1 0 . 6 m g 、 4 4 . 6 % 収率) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d_6) = 9 . 5 0 (b r s , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 2 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (s , 1 H) , 4 . 6 5 (b r d d , J = 2 . 3 , 6 . 7 H z , 1 H) , 4 . 3 3 - 4 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (b r d d , J = 3 . 1 , 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 7 3 (d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 6 0 (d d , J = 2 . 9 , 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 3 . 4 4 (d t , J = 2 . 8 , 1 1 . 8 H z , 1 H) , 3 . 1 9 (d t , J = 3 . 7 , 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 3 (b r d , J = 1 1 . 0 H z , 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 1 . 2 1 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 6 0 0 . 5 .

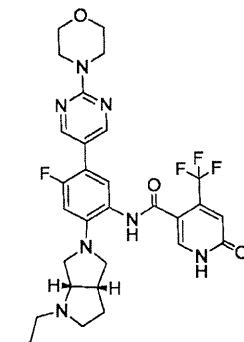
20

30

【 0 8 3 8 】

実施例 4 7 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - プロピル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 4 7 】



40

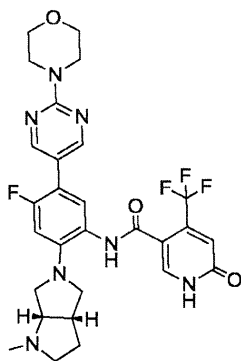
50

N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド・T F A (7 0 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l 、 実施例 4 6 3 から得た) の 1 , 2 - ジクロロエタン (D C E) (3 m L) 中溶液に、プロピオンアルデヒド (1 9 . 4 m g 、 0 . 3 3 4 m m o l) および酢酸 (3 6 m g 、 0 . 5 9 9 m m o l) を室温で加えた。反応混合物を 1 5 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 4 . 0 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) を加えた。9 0 分後、反応混合物を 2 0 m L の N a H C O ₃ 飽和水溶液中に注ぎ込んだ。生成物を、D C M (3 x 3 0 m L) を用いて抽出した。有機相を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 3 0 % M e O H / D C M] で精製し、N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (1 - プロピルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (1 0 . 7 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l 、 2 5 . 6 % 収率) を白色粉末として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 2 . 5 8 (b r . s . , 1 H) , 9 . 6 3 (b r . s . , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 2 H) , 8 . 0 2 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 7 . 8 3 H z , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 8 8 (m , 2 H) , 3 . 7 2 - 3 . 7 8 (m , 5 H) , 3 . 6 5 - 3 . 7 0 (m , 5 H) , 3 . 1 9 (b r . s . , 1 H) , 3 . 1 1 (b r . s . , 1 H) , 2 . 9 2 - 3 . 0 7 (m , 3 H) , 2 . 7 4 (d , J = 9 . 7 8 H z , 1 H) , 2 . 4 3 (b r . s . , 1 H) , 2 . 3 6 (b r . s . , 1 H) , 2 . 1 9 (b r . s . , 2 H) , 1 . 9 8 (b r . s . , 1 H) , 1 . 6 1 (b r . s . , 1 H) , 1 . 3 5 (b r . s . , 1 H) , 1 . 2 3 (b r . s . , 1 H) , 0 . 8 1 - 0 . 9 6 (m , 1 H) , 0 . 7 7 (t , J = 7 . 0 9 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 1 6 . 6 .

【 0 8 3 9 】

実施例 4 7 7 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 4 8 】



N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド・T F A (8 7 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) およびホルムアルデヒド溶液、水中 3 7 重量 % (3 6 m g 、 0 . 4 4 4 m m o l) を使用し、実施例 4 7 6 に類似の手順により、標記化合物 (2 1 . 2 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l 、 4 2 . 8 % 収率) を白色粉末として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 2 . 5 6 (b r . s . , 1 H) , 9 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 2 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 6 8 H z , 1 H) , 6 . 7 6 - 6 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 7 1 - 3 . 7 6 (m , 5 H) , 3

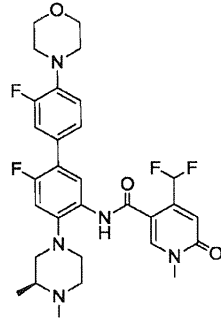
. 65 - 3.69 (m, 5H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 4.59, 9.48 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 4.83, 10.33 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 2.71 - 2.82 (m, 2H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.15 - 2.24 (m, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 1.53 - 1.63 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺ = 588.5.

【0840】

実施例 478: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

【化749】



20

(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3', 6 - ジフルオロ - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (39 mg, 0.068 mmol) および炭酸セシウム (24.37 mg, 0.075 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中懸濁液に、室温で MeI (4.66 μL, 0.075 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。反応混合物を、水中に注ぎ込み、生成物を DCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を MeOH に溶解し、キャッチアンドエリート法 (catch and elute method) 用の PoraPak Rnx CX (20 cc - 2 g) カートリッジを通過させた。カートリッジを MeOH (20 mL) で洗浄し、生成物の MeOH 溶液をカートリッジに加えた。カートリッジを MeOH (2 x 20 mL) で濯ぎ、生成物を、10 mL の MeOH 中の、10 mL の溶液 (MeOH 中の 7 N の NH₃) で放出させて、(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3', 6 - ジフルオロ - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの遊離塩基 (32.4 mg, 0.052 mmol, 76% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.21 - 7.34 (m, 3H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.00 - 3.10 (m, 6H), 2.72 - 2.89 (m, 2H), 2.43 (t, J = 10.27 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 2.21 (br. s., 4H), 0.98 (d, J = 6.36 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 588.4.

30

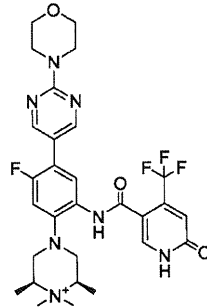
40

【0841】

実施例 479: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 4, 5 - テトラメチルピペラジン - 4 - イウム - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 7 5 0】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (60 mg、0.102 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 中懸濁液に、室温でヨードメタン (8.24 μ l、0.132 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した後、DCM (3.00 mL) を加えて全生成物を溶解した。30分後、MeI (60 μ l、0.961 mmol) を室温に加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物をEt₂Oでトリチュレートした。濾過後、淡黄色粉末として、(2 R , 6 S) - 4 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1 , 1 , 2 , 6 - テトラメチルピペラジン - 1 - イウム、ヨウ化物、I - [BC] (61.2 mg、0.079 mmol、77% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 12.60 (br. s. , 1 H) , 9.54 (s , 1 H) , 8.54 (s , 2 H) , 7.99 (d , J = 8.56 Hz , 2 H) , 7.33 (d , J = 11.98 Hz , 1 H) , 6.84 (s , 1 H) , 3.82 - 3.90 (m , 2 H) , 3.74 - 3.78 (m , 5 H) , 3.66 - 3.70 (m , 5 H) , 3.14 - 3.27 (m , 5 H) , 3.11 (s , 3 H) , 2.88 (s , 3 H) , 1.34 (d , J = 6.60 Hz , 7 H) ; LCMS [M]⁺ = 604.5.

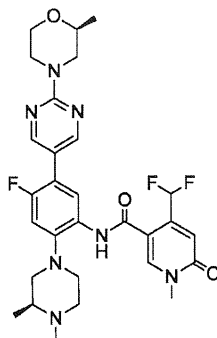
20

【 0 8 4 2】

30

実施例 480 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 5 1】



40

粗製 (S) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) を用いて、実施例 40 に類似の手順で、標記化合物 (ライトベージュ色固体、31.6

50

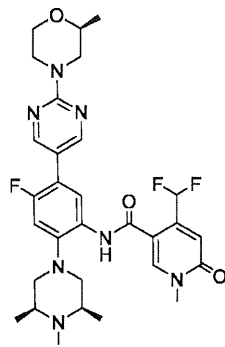
mg、52%)を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.56 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 5H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.43 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+ = 604.5$.

【0843】

実施例481: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ

10

【化752】



20

粗製(S)-(2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.2 mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(52 mg, 0.1 mmol)を用いて、実施例29に類似の手順で、標記化合物(灰色がかった白色固体、12.9 mg、21%)を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.55 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 2.6, 11.4$ Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 5H), 3.12 - 3.03 (m, 3H), 2.76 - 2.54 (m, 5H), 2.41 (br s, 3H), 1.26 - 1.23 (m, 3H), 1.19 (br d, $J = 4.3$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 618.5$.

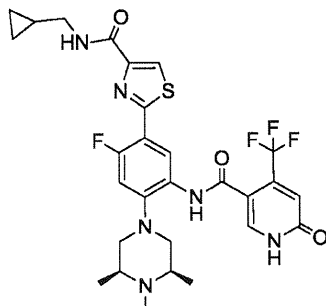
30

【0844】

実施例482: N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド

40

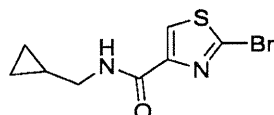
【化 7 5 3】



10

ステップ 1 : 2 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 7 5 4】



2 - ブロモ - 4 - チアゾールカルボン酸 (0 . 1 0 g 、 0 . 4 8 m m o l) を、DMF (1 m l) 中の H A T U (0 . 2 7 g 、 0 . 7 2 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 m l 、 0 . 7 2 m m o l) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、アミノメチルシクロプロパン (0 . 0 6 m l 、 0 . 7 2 m m o l) の DMF (1 m l) 中の攪拌溶液に、室温で加えた。室温で 1 8 時間攪拌した後、DMF を減圧下除去した。残留物を、DCM (5 m l) と Na H C O ₃ 飽和水溶液 (5 m l) との間で分配した。デカントした有機層をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [E t O A c / ヘキサン] で精製して、2 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 0 g 、 8 2 %) を得た。LCMS [M + H] ⁺ : 2 6 1 . 2 .

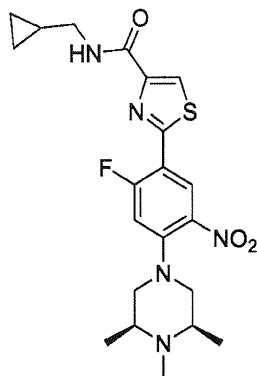
20

【 0 8 4 5 】

ステップ 2 : N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 7 5 5】



40

反応バイアルに、シス - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 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) - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 2 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 4 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 1 3 m m o l) の混合物を充填した。バイアルを、セプタムで密閉した後、窒素を用いて排気お

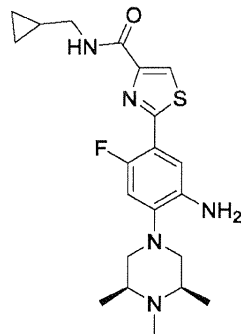
50

よび再充填した。1, 4 - ジオキサン (3 m l) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (1 . 0 m l) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物をアルミニウムブロック中で 9 5 ° で 5 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 9 . 5 % MeOH / DCM + 0 . 5 % NH₄OH] で精製し、N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 6 g 、 4 5 %) を得た。LCMS [M + H]⁺ : 448 . 4 .

【 0 8 4 6 】

ステップ 3 : 2 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 7 5 6 】

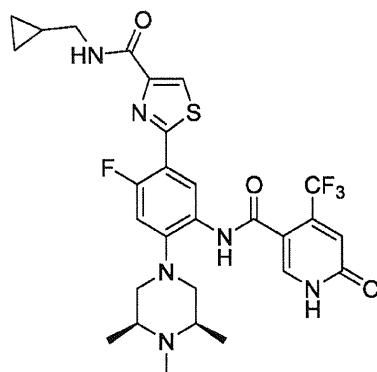


N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 2 6 g 、 0 . 0 5 8 m m o l) および塩化スズ (II) (0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 7 m m o l) の EtOH (3 m l) および MeOH (1 m l) の混合物中の溶液を、7 5 ° に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュ [0 . 5 ~ 1 0 % MeOH / DCM + 0 . 5 % NH₄OH] で精製し、2 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 0 1 7 g 、 7 0 %) を得た。LCMS [M + H]⁺ : 418 . 4 .

【 0 8 4 7 】

ステップ 4 : N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボキサミド

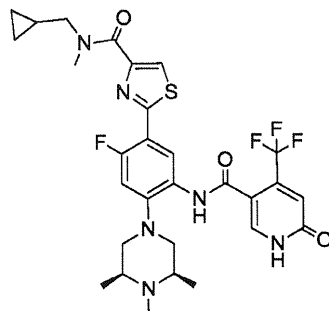
【 化 7 5 7 】



4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸

(0.025 g、0.081 mmol)を、DMF (0.5 mL)中のHATU (0.031 g、0.081 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.014 mL、0.081 mmol)を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、2-(5-アミノ-2-フルオロ-4-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(シクロプロピルメチル)チアゾール-4-カルボキサミド (0.017 g、0.041 mmol)のDMF (0.5 mL)中溶液に加え、50℃に18時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製した。シリル保護ピリジン中間体をDCM (2 mL)に溶解し、室温下、TFA (0.7 mL)で処理した。18時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、生成物をSCX2シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離した。生成物を逆相クロマトグラフィー [5~95% MeCN / 10 mM NH₄HCO₃]によりさらに精製して、標記化合物N-(シクロプロピルメチル)-2-(2-フルオロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド (0.008 g、32%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.56 (br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.44 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.10 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.34 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 1.01 (br d, J = 5.9 Hz, 6H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.29-0.23 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺: 607.3. 【0848】

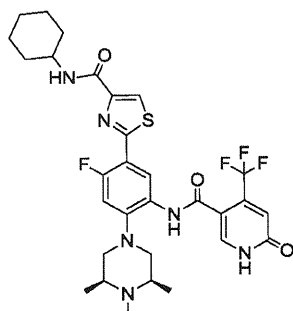
実施例483: N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド
【化758】



ステップ1でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミンを用いて、実施例482の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.67-9.59 (m, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.11 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.19-3.11 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.00 (br d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.29 (br s, 1H), 0.19-0.10 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺: 621.5. 【0849】

実施例484: N-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-

(トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド
【化 7 5 9】



10

ステップ 1 でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用いて、実施例 482 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.60 (br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.09 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.16 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.59 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 5H), 1.20 - 1.10 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 635.5.

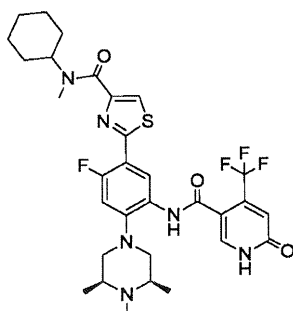
20

【0850】

実施例 485: N - シクロヘキシル - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 7 6 0】

30



40

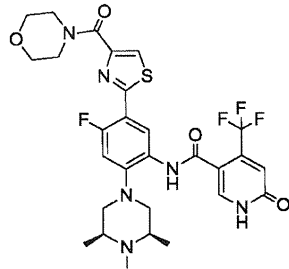
ステップ 1 でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、N - メチルシクロヘキシルアミンを用いて、実施例 482 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.64 (br s, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.15 (br d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.36 (br d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (br d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.02 (br d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 649.5.

50

【 0 8 5 1 】

実施例 4 8 6 : N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 6 1 】



10

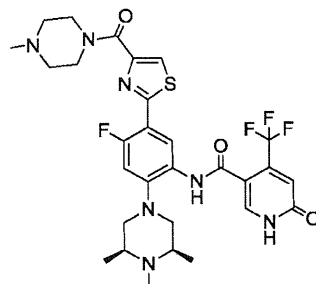
ステップ 1 でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、モルホリンを用いて、実施例 4 8 2 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 4 0 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 1 3 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m , 8 H) , 3 . 1 4 (b r d , J = 1 1 . 0 Hz , 3 H) , 2 . 3 6 (b r t , J = 6 . 8 Hz , 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 0 2 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 6 2 3 . 4 .

20

【 0 8 5 2 】

実施例 4 8 7 : N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 6 2 】



30

ステップ 1 でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、1 - メチルピペラジンを用いて、実施例 4 8 2 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 1 3 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 3 . 6 6 (b r s , 4 H) , 3 . 1 4 (b r d , J = 1 1 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 3 7 (b r s , 5 H) , 2 . 2 0 (b r s , 6 H) , 1 . 0 2 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 6 3 6 . 5 .

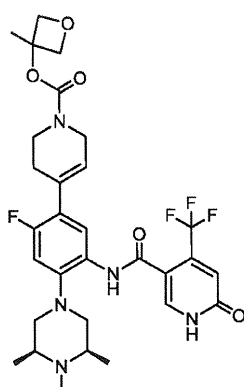
40

【 0 8 5 3 】

実施例 4 8 8 : (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3

50

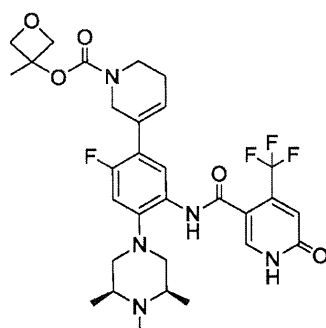
、6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート
【化763】



N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (35 mg、0.069 mmol)、および 3 - メチルオキサタン - 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (20.08 mg、0.079 mmol) を用いて、実施例 472 に類似の手順により、標記化合物 (29 mg、64% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) = 7.85 - 7.81 (m , 1 H) , 7.70 - 7.61 (m , 1 H) , 6.88 - 6.82 (m , 1 H) , 6.81 - 6.76 (m , 1 H) , 5.94 - 5.85 (m , 1 H) , 4.72 - 4.67 (m , 2 H) , 4.42 - 4.37 (m , 2 H) , 4.10 - 3.93 (m , 2 H) , 3.65 - 3.49 (m , 2 H) , 2.95 - 2.89 (m , 2 H) , 2.49 - 2.39 (m , 6 H) , 2.28 - 2.24 (m , 3 H) , 1.66 - 1.62 (m , 3 H) , 1.05 (d , J = 6.0 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 622.5.

【 0 8 5 4 】

実施例 489: (3-メチルオキセタン-3-イル)5-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート
【化764】



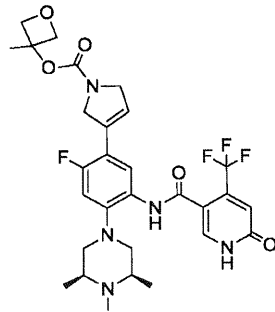
N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) および 3 - メチルオキセタン - 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (17.96 mg、0.071 mmol) を用いて、実施例 472 に類似の手順により、標記化合物 (23 mg、60% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) δ = 7.88 - 7.80 (m , 1 H) , 7.70 - 7.

5.9 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 4H), 2.28 - 2.23 (m, 5H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 622.7.

【0855】

実施例490: (3-メチルオキセタン-3-イル)3-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

【化765】



N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(34 mg、0.069 mmol)および3-メチルオキセタン-3-イル(4-ニトロフェニル)カーボネート(20.93 mg、0.083 mmol)を用いて、実施例472に類似の手順により、標記化合物(29 mg、66%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 4H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 608.6.

【0856】

実施例491: N-[4-フルオロ-5-[5-(モルホリン-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

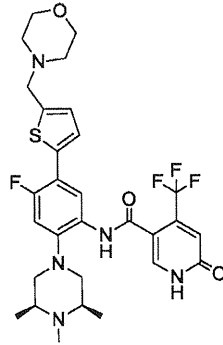
20

30

40

50

【化 7 6 6】



10

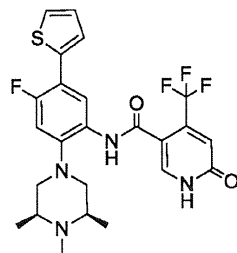
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (62 . 27 mg 、 0 . 103 mmol) および 5 - ((モルホリノ) メチル) - 2 - チオフェンボロン酸ピナコールエステル (47 . 7 mg 、 0 . 154 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (62 . 5 mg 、 54 % 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 14 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 30 (d , J = 3 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 98 (d , J = 3 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 3 . 75 (s , 2 H) , 3 . 72 - 3 . 70 (m , 4 H) , 3 . 05 (d , J = 11 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 61 (t , J = 11 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 53 (s , 6 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + 1] ⁺ = 608 . 45 .

20

【 0 8 5 7 】

実施例 492 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - チオフェン - 2 - イルフェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 6 7】



30

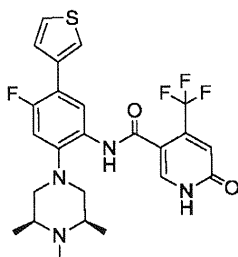
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (60 . 4 mg 、 0 . 100 mmol) およびチオフェン - 2 - ボロン酸 (19 . 2 mg 、 0 . 150 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (50 . 7 mg 、 32 % 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 16 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 45 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 7 . 12 (t , J = 4 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 05 (d , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 3 . 05 (d , J = 11 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 61 (t , J = 11 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 54 (d , J = 6 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 1 . 16 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + 1] ⁺ = 509 . 14 .

40

【 0 8 5 8 】

50

実施例 493: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチル
 ピペラジン - 1 - イル] - 5 - チオフェン - 3 - イルフェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト
 リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
 【化 7 6 8】



10

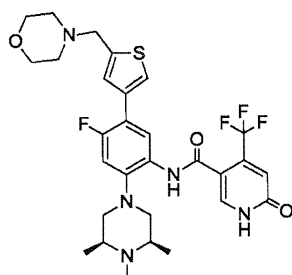
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
 ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチ
 ルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (62 mg、0.102 mmol) および 3 - チエ
 ニルボロン酸 (19.65 mg、0.154 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手
 順により、標記化合物 (52.1 mg、29% 収率) を調製した。¹H NMR (500
 MHz, MeOD) 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H),
 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H),
 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6
 .91 (s, 1H), 3.06 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS
 [M + 1]⁺ = 509.29.

20

【 0 8 5 9】

実施例 494: N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) チオ
 フェン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 -
 イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カ
 ルボキサミド

【化 7 6 9】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピ
 ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチ
 ルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (61.40 mg、0.101 mmol) および 2
 - (モルホリン - 4 - イルメチル) チオフェン - 4 - ボロン酸、ピナコールエステル (4
 7.0 mg、0.152 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合
 物 (61.6 mg、23% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD)

40

8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H
), 7.32 (s, 1H), 7.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.91 (s,
 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 4H), 3.05 (d, J =
 11.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.
 38 (s, 3H), 1.16 (d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS HSS [M + 1]

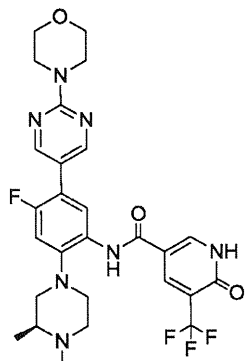
50

$^+ = 608.45$.

【0860】

実施例495：N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化770】



10

5 mLのマイクロ波バイアル中で、6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(114 mg、0.553 mmol)のピリジン、無水(671 μ l、8.29 mmol)中の懸濁液に、ジエチルクロロホスフェート(90 μ l、0.622 mmol)を窒素雰囲気下、室温でゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。懸濁液が溶液になり、その後、再度懸濁液になった。この混合物に、(S)-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)アニリン(53.4 mg、0.138 mmol)を加え、反応物を70℃で3時間加熱した。完了後、ピリジンを減圧下除去し、残留物をジクロロメタン(3 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(3 mL)との間で分配した。懸濁液を10分間撹拌した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%、89% CH_2Cl_2 、10%MeOH、1% NH_4Ac / CH_2Cl_2)で精製して、標記化合物を得た。

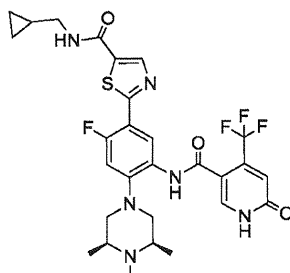
20

30

【0861】

実施例496：N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化771】



40

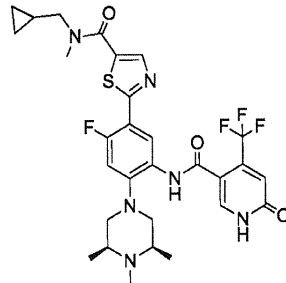
ステップ1で、2-ブromo-4-チアゾールカルボン酸の代わりに、2-ブromo-5-チアゾールカルボン酸を用いて、実施例482の調製で記載したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR(500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 9.50 (br s, 1H), 8.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.17-3.10 (m, 5H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.

50

1.9 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.49 - 0.43 (m, 2H), 0.24 (q, J = 4.6 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺: 607.5.
【0862】

実施例 497: N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化772】



10

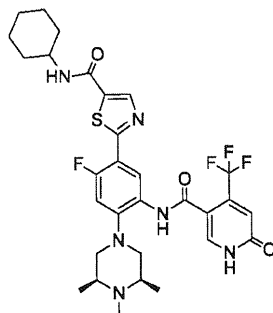
ステップ1で、アミノメチルシクロプロパンの代わりに、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミンを用いて、実施例482の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.53 - 9.43 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.18 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.15 (br d, J = 11.4 Hz, 5H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.11 - 1.06 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.32 - 0.22 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺: 621.4.

20

【0863】

実施例 498: N-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化773】



40

ステップ1でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用いて、実施例482の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.54 (br s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.14 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (br s, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.61 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.30 (br t, J = 9.5 Hz, 4H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz

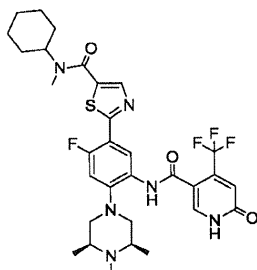
50

z, 6 H); LCMS [M + H]⁺: 635.5.

【0864】

実施例499: N-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

【化774】



10

ステップ1でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、N-メチルシクロヘキシルアミンを用いて、実施例482の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。

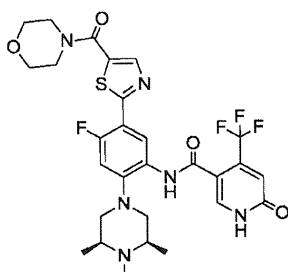
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.49 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.04 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.09 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.29 (br t, J = 7.9 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (br s, 2H), 1.52 (br s, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 649.4.

20

【0865】

実施例500: N-[4-フルオロ-5-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化775】



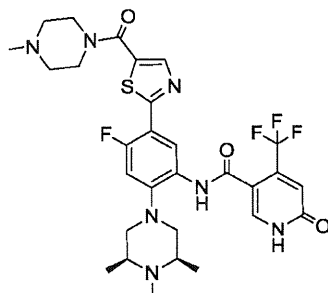
40

ステップ1でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、モルホリンを用いて、実施例482の調製で記載したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.54 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 9H), 3.16 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 623.4.

【0866】

50

実施例 501: N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 776】



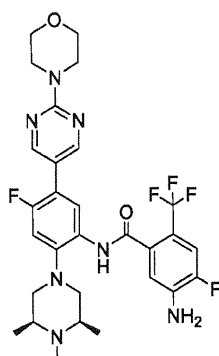
10

ステップ 1 でアミノメチルシクロプロパンの代わりに、1 - メチルピペラジンを用いて、実施例 482 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.59 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.69 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.15 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 636.5.

20

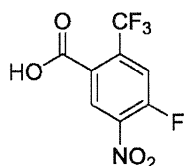
【0867】

実施例 502: 5 - アミノ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
【化 777】



30

ステップ 1: 4 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸
【化 778】



40

4 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (0.50 g、2.4 mmol) の硫酸 (4 mL) 中溶液に 0 で発煙硝酸 (0.11 mL、2.6 mmol) を加えた。反応物を室温まで温め、18 時間攪拌した。追加の当量の発煙硝酸 (0.1

50

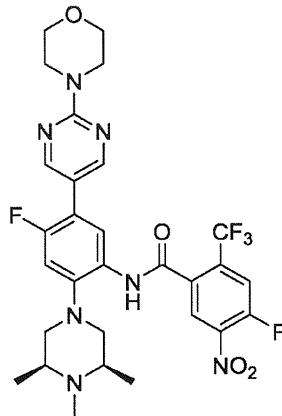
1 mL、2.6 mmol) を反応混合物に加え、反応物を 45 に 4 時間温めた。室温まで冷却した後、0 で混合物を水 (25 mL) に滴加した。混合物を、分液漏斗に移し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] により精製して、4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.12 g、19%) を得た。LCMS [M-H]⁻: 252.0.

【0868】

ステップ 2: 4-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

【化779】



20

塩化チオニル (0.18 mL、2.5 mmol) を、4-フルオロ-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.020 g、0.075 mmol) 含有バイアルに加えた。得られた懸濁液を 80 で 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固した後、減圧下で急速に乾燥して、粗製酸塩化物を得て、これをすぐに使用した。4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン (0.020 g、0.050 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.030 mL、0.15 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液を、DCM (1 mL) 中の上記で調製した酸塩化物の溶液を用いて室温で処理した。反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製して、標記化合物の 4-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.014 g、45%) を得た。1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) = 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 4H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 2.84 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.66 (br t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

30

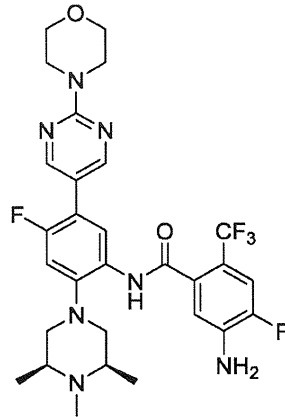
40

【0869】

ステップ 3: 5-アミノ-4-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

【化 7 8 0】



10

4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 2 2 m m o l) およびスズ (I I) クロリド (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 6 6 m m o l) の E t O H (2 m L) 中混合物を、75 に1時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製し、標記化合物 5 - アミノ - 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 0 0 9 g 、 6 9 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 5 5 (d , J = 0 . 9 H z , 2 H) , 8 . 0 6 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 1 (m , 4 H) , 3 . 7 9 - 3 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 6 0 (t , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 4 3 (d t , J = 3 . 2 , 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 3 2 (s , 3 H) , 1 . 1 4 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ : 6 0 6 . 4 .

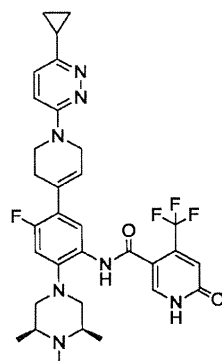
20

【 0 8 7 0 】

30

実施例 5 0 3 : N - [5 - [1 - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 8 1】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) 、 および 3 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - ピリダジ

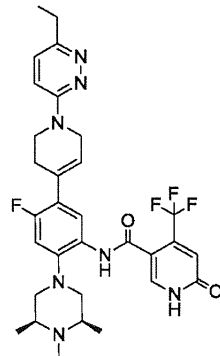
50

ンヒドロブロミド (23.17 mg、0.083 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (5 mg、11% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.08 - 6.01 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 6H), 2.29 - 2.26 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.07 - 1.04 (m, 6H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 626.7.

【0871】

実施例 504: N - [5 - [1 - (6 - エチルピリダジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化782】



N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol)、および 3 - ブロモ - 6 - エチル - ピリダジンヒドロブロミド (22.17 mg、0.083 mmol) を用いて、実施例 372 に類似の手順により、標記化合物 (4 mg、9% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 1H), 6.09 - 6.02 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 6H), 2.28 - 2.27 (m, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 3H), 1.07 - 1.05 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 614.6.

【0872】

実施例 505: N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - (オキサン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

COc1cc(C(F)(F)F)cc(C(=O)Nc2cc(F)c(c3cc(Oc4ccccc4)cc3)cc2)n1COc1cc(C(F)(F)F)c(C(=O)O)cn1CN1C[C@H](C)CCN1C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(Br)C(=C2)NC(=O)C3=CC(OC)=NC=C3C(F)(F)F

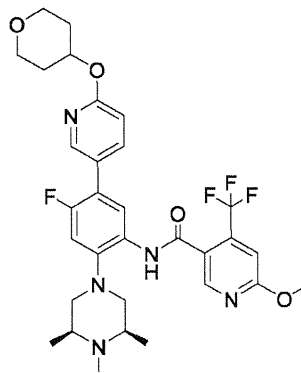
50

た。LCMSは、粗製物の純度を96%と示した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H)。

【0874】

ステップ3: N-(4-フルオロ-5-(6-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

【化786】



N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド (40 mg, 0.077 mmol)、および2-(4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-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)ピリジン (35.3 mg, 0.116 mmol) を用いて、実施例39に類似の手順により、標記化合物 (29 mg, 58% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 618.7$ 。

【0875】

実施例506: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-((3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

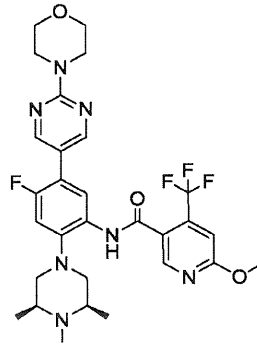
20

30

40

50

【化 7 8 7】



10

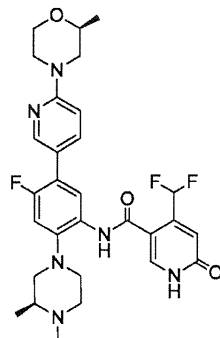
ステップ 3 で、N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) および 2 - (4 - モルホリノ) ピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (3 3 . 6 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l) を用いて、実施例 5 0 5 に類似の手順により、標記化合物を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 4 8 - 8 . 4 1 (m , 3 H) , 7 . 9 1 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 2 (m , 3 H) , 3 . 7 6 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 3 (m , 4 H) , 2 . 9 8 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 5 4 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 4 (m , 2 H) , 2 . 2 7 - 2 . 2 2 (m , 3 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S [M + H]⁺ = 6 0 4 . 4 .

20

【 0 8 7 6 】

実施例 5 0 7 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 8 8】



30

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 0 . 7 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) および (S) - 2 - メチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (1 1 2 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l) を使用し、実施例 3 9 に類似の手順に従い、シリルオキシ中間体の T F A 脱保護後、標記化合物 (6 4 . 8 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l 、 6 3 . 3 % 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d₆) = 1 2 . 0 2 (b r . s , 1 H) , 9 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 3 4 (t , J = 5 4 . 0 0 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 1 2 . 4 7 H z ,

40

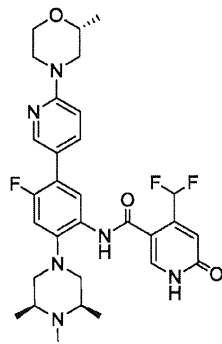
50

1 H), 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.18 (d, J = 12.47 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 12.84 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 2.51, 11.43 Hz, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 3.00 (dd, J = 11.07, 19.13 Hz, 2 H), 2.73 - 2.89 (m, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.42 (t, J = 10.51 Hz, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.24 (m, 4 H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.24 Hz, 3 H); LCMS [M]⁺ = 571.4.

【0877】

実施例 508: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化789】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (100.4 mg、0.171 mmol) および (R) - 2 - メチル - 4 - (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)ピリジン - 2 - イル)モルホリン (107.3 mg、0.353 mmol) を使用し、実施例 39 に類似の手順に従い、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (55.7 mg、54.7% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.07 (br. s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H), 7.35 (t, J = 54.90 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 12.59 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.18 (d, J = 12.72 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 12.84 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 2.38, 11.43 Hz, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.01 (d, J = 10.88 Hz, 2 H), 2.84 (dt, J = 3.42, 12.35 Hz, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.45 (t, J = 11.00 Hz, 2 H), 2.28 - 2.37 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 6.11 Hz, 6 H); LCMS [M]⁺ = 585.5.

【0878】

実施例 509: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

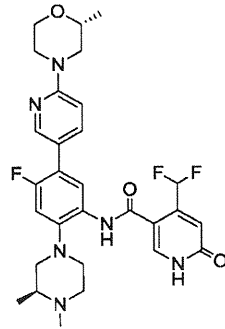
10

20

30

40

【化 7 9 0】



10

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 1 . 4 m g 、 0 . 1 7 7 m m o l 、 実施例 3 9 6 から) および (R) - 2 - メチル - 4 - (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) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (1 0 9 . 6 m g 、 0 . 3 6 0 m m o l) を使用し、実施例 3 9 に記載のものに類似の手順に従い、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (6 3 . 3 m g 、 6 0 . 3 % 収率) を白色粉末として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) = 1 2 . 0 9 (b r . s , 1 H) , 9 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 6 8 H z , 2 H) , 7 . 3 4 (t , J = 5 6 . 5 0 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 9 3 H z , 1 H) , 6 . 5 8 (s , 1 H) , 4 . 1 8 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (d , J = 1 2 . 8 4 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (d d , J = 2 . 5 1 , 1 1 . 5 5 H z , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 6 1 (m , 2 H) , 3 . 0 1 (d d , J = 1 1 . 0 0 , 1 9 . 5 6 H z , 2 H) , 2 . 7 2 - 2 . 8 8 (m , 3 H) , 2 . 5 2 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (t , J = 1 0 . 5 1 H z , 1 H) , 2 . 2 8 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 2 1 (s , 4 H) , 2 . 1 9 - 2 . 2 5 (m , 4 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 1 1 H z , 3 H) , 0 . 9 7 (d , J = 6 . 2 4 H z , 3 H) ; L C M S [M] $^+$ = 5 7 1 . 5 .

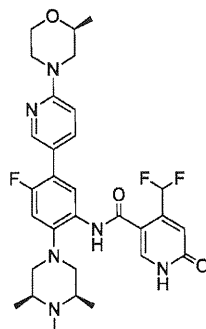
20

30

【 0 8 7 9 】

実施例 5 1 0 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 9 1】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 4 . 6 m g 、 0 . 1 7 8 m m o l) および (S) - 2 - メチル - 4 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ

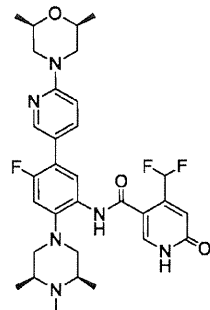
50

ロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (1 0 9 . 7 m g 、 0 . 3 6 1 m m o l) を使用し、実施例 3 9 に類似の手順に従い、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (5 7 . 6 m g 、 5 4 . 2 % 収率) を白色粉末として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 1 . 9 1 (b r . s , 1 H) , 9 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 1 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (t , J = 5 4 . 3 0 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 9 3 H z , 1 H) , 6 . 5 8 (s , 1 H) , 4 . 1 8 (d , J = 1 2 . 5 9 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (d , J = 1 2 . 8 4 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (d d , J = 2 . 4 5 , 1 1 . 4 9 H z , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 0 1 (d , J = 1 0 . 7 6 H z , 2 H) , 2 . 8 4 (d t , J = 3 . 5 5 , 1 2 . 3 5 H z , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 4 5 (t , J = 1 1 . 0 0 H z , 2 H) , 2 . 2 7 - 2 . 3 8 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 2 4 H z , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 2 4 H z , 6 H) ; L C M S [M] ⁺ = 5 8 5 . 5 .

【 0 8 8 0 】

実施例 5 1 1 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 7 9 2 】

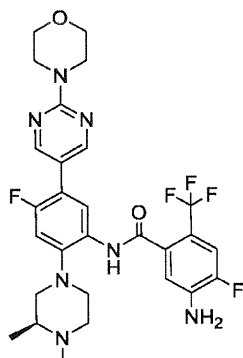


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 0 . 1 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) および (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (1 0 9 . 7 m g 、 0 . 3 4 5 m m o l) を使用し、実施例 3 9 に類似の手順に従い、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (5 3 m g 、 5 1 . 0 % 収率) を白色粉末として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 2 . 1 4 (b r . s , 1 H) , 9 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 8 . 5 6 H z , 2 H) , 7 . 3 5 (t , J = 5 6 . 7 0 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 9 3 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 1 9 (d , J = 1 1 . 4 9 H z , 2 H) , 3 . 6 1 (d d d , J = 2 . 3 8 , 6 . 3 0 , 1 0 . 3 9 H z , 2 H) , 3 . 0 1 (d , J = 1 1 . 0 0 H z , 2 H) , 2 . 4 0 - 2 . 4 8 (m , 4 H) , 2 . 3 2 (d , J = 6 . 3 6 H z , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 2 4 H z , 6 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 2 4 H z , 6 H) ; L C M S [M] ⁺ = 5 9 9 . 4 .

【 0 8 8 1 】

実施例 5 1 2 : 5 - アミノ - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 7 9 3】



10

ステップ2で、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの代わりに、(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリンを用いて、実施例 5 0 2 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d_4) = 8 . 5 5 (d , J = 1 . 0 Hz , 2 H) , 8 . 0 6 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 1 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 1 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 2 (m , 4 H) , 3 . 7 9 - 3 . 7 4 (m , 4 H) , 3 . 0 7 (b r d d , J = 2 . 2 , 1 1 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 1 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 5 6 (t , J = 1 0 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 4 5 (d t , J = 2 . 9 , 1 1 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 1 0 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$: 5 9 2 . 4 .

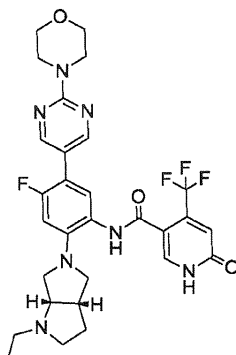
20

【 0 8 8 2】

実施例 5 1 3 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 a R , 6 a R) - 1 - エチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 7 9 4】



40

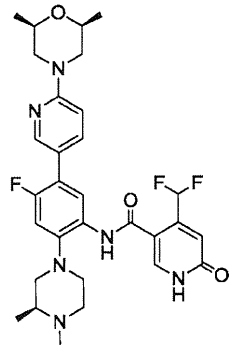
N - (4 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド・TFA (7 0 mg , 0 . 0 6 4 mmol) およびプロピオンアルデヒド (1 9 . 4 mg , 0 . 3 3 4 mmol) を使用し、実施例 4 7 6 に類似の手順に従い、標記化合物 (1 0 . 7 mg , 0 . 0 1 6 mmol , 2 5 . 6 % 収率) を白色粉末として得た。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) = 1 2 . 5 8 (b r . s . , 1 H) , 9 . 6 3 (b r . s . , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 2 H) , 8 . 0 2 (b r . s . , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 7 .

50

8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 5H), 3.65 - 3.70 (m, 5H), 3.19 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.92 - 3.07 (m, 3H), 2.74 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 2.43 (br. s., 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 2H), 1.98 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.81 - 0.96 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.09 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 616.6. 【0883】

実施例 514: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化795】



(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (97 mg, 0.169 mmol) および (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - 4 - (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)ピリジン - 2 - イル)モルホリン (112 mg, 0.352 mmol) を使用し、実施例 39 に類似の手順に従い、TFA によるシリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (43.2 mg, 0.069 mmol, 40.6% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.35 (bs, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 56.50 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.19 (d, J = 11.49 Hz, 2H), 3.61 (ddd, J = 2.20, 6.30, 10.33 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 11.07, 19.75 Hz, 2H), 2.71 - 2.85 (m, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.11 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.24 Hz, 3H); LCMS [M]⁺ = 585.5.

【0884】

実施例 515: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

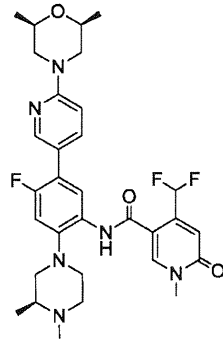
20

30

40

50

【化 7 9 6】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (6 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (22.6 mg, 0.039 mmol) および炭酸セシウム (13.85 mg, 0.043 mmol) の DMF (3 mL) 中懸濁液に、室温で MeI (2.65 μ l, 0.043 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水中に注ぎ込み、生成物を DCM で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を MeOH に溶解し、キャッチアンドエリート法 (catch and elute method) 用の PoraPak Rnx CX (20 cc - 2 g) カートリッジを通過させた。カートリッジを MeOH で洗浄した後、生成物の MeOH 溶液をカートリッジに加えた。カートリッジを MeOH (2 x 20 mL) で濯ぎいた後、生成物を、40 mL の MeOH 中の、10 mL の溶液 (MeOH 中の 7 N の NH₃) で標記化合物の遊離塩基 (22.6 mg, 0.035 mmol, 90% 収率) を灰色がかった白色の粉末として放出させた。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.45 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.68 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 55.40 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 12.47 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.19 (d, J = 11.49 Hz, 2 H), 3.61 (ddd, J = 2.26, 6.33, 10.24 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.97 - 3.08 (m, 2 H), 2.73 - 2.86 (m, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 3 H), 2.30 - 2.38 (m, 1 H), 2.18 - 2.27 (m, 1 H + 3 H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 6 H), 0.97 (d, J = 6.24 Hz, 3 H); LCMS [M]⁺ = 599.4. 【0885】

20

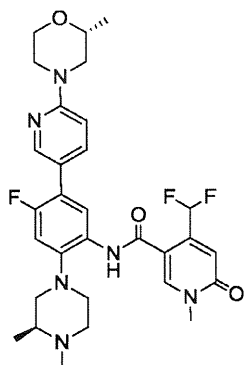
30

実施例 516: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 7 9 7】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (39.7 mg、0.070 mmol) を使用し、実施例 515 に類似の手順に従い、標記化合物 (39.2 mg、0.064 mmol、92% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 5.51 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.63, 11.31 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 2.57 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.97 - 3.08 (m, 2H), 2.84 (br. s., 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.21 (br. s., 4H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 5.99 Hz, 3H); LCMS [M]⁺ = 585.5.

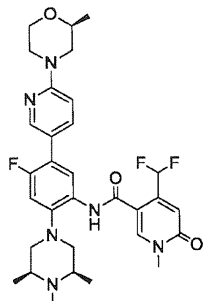
20

【0886】

実施例 517: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 7 9 8】



40

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (6 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (35.2 mg、0.060 mmol) および炭酸セシウム (21.58 mg、0.066 mmol) の DMF (6 mL) 中懸濁液に、室温でヨードメタン (4.12 μl、0.066 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を、水中に注ぎ込み、生成物を DCM で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を Et₂O でトリチュレートした。減圧下、Et₂O を除去後、目的の、4 - (ジ

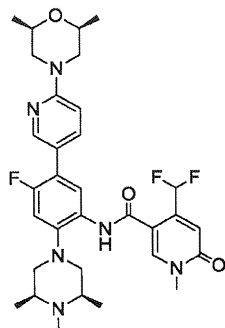
50

フルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (6 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ)
 ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボ
 キサミド (35 . 5 mg 、 0 . 056 mmol 、 94 % 収率) を白色粉末として得た。 ^1H
 NMR (500 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 47 (s , 1 H) , 8 . 35 (s
 , 1 H) , 8 . 26 (s , 1 H) , 7 . 64 - 7 . 70 (m , 2 H) , 7 . 33 (t , J
 = 56 . 50 Hz , 1 H) , 7 . 03 (d , J = 12 . 59 Hz , 1 H) , 6 . 94 (d
 , J = 8 . 93 Hz , 1 H) , 6 . 64 (s , 1 H) , 4 . 18 (d , J = 12 . 72 Hz
 , 1 H) , 4 . 08 (d , J = 12 . 84 Hz , 1 H) , 3 . 92 (dd , J = 2 . 3
 2 , 11 . 37 Hz , 1 H) , 3 . 56 (dd , J = 2 . 51 , 11 . 07 Hz , 2 H)
 , 3 . 49 - 3 . 54 (m , 3 H) , 3 . 02 (d , J = 11 . 00 Hz , 2 H) , 2 .
 84 (dt , J = 3 . 42 , 12 . 29 Hz , 1 H) , 2 . 51 - 2 . 54 (m , 1 H)
 , 2 . 46 (s , 2 H) , 2 . 28 - 2 . 38 (m , 2 H) , 2 . 18 (s , 4 H) , 1
 . 17 (d , J = 6 . 11 Hz , 3 H) , 1 . 00 (d , J = 6 . 11 Hz , 7 H) ; LCMS
 $[\text{M}]^+ = 599 . 4$.

【 0887 】

実施例 518 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R
 , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3
 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル -
 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 799 】

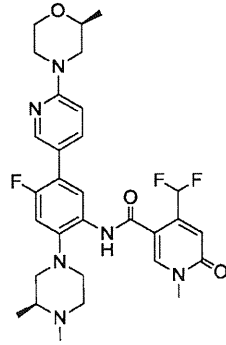


(2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1
 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリン (47 mg 、
 0 . 15 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3
 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4
 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (51 . 8
 mg 、 0 . 1 mmol) を用いて、標記化合物 (白色固体、26 . 4 mg 、 42 %) を調
 製した。 ^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) = 8 . 31 (s , 1 H) , 8
 . 26 (s , 1 H) , 7 . 93 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 79 (br d , J
 = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 95 (s , 1 H
) , 6 . 92 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 16 (br d , J = 12 . 1 Hz ,
 2 H) , 3 . 78 - 3 . 70 (m , 2 H) , 3 . 66 (s , 3 H) , 3 . 09 (br d
 , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 73 - 2 . 51 (m , 6 H) , 2 . 44 (br s , 3
 H) , 1 . 27 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) , 1 . 21 (br s , 6 H) ; LCMS
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 631 . 6$.

【 0888 】

実施例 519 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3
 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン
 - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 -
 カルボキサミド

【化 8 0 0】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (43.4 mg、0.076 mmol) および炭酸セシウム (27.3 mg、0.084 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) 中懸濁液に、室温で MeI (5.21 μ l、0.084 mmol) を加えた。前記反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水中に注ぎ込み、生成物を DCM で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を Et₂O でトリチュレートした。減圧下で Et₂O を除去後、目的の、4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (45.7 mg、0.074 mmol、98% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 56.10 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.59 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.51, 11.55 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 2.32, 11.00 Hz, 2H), 3.49 - 3.53 (m, 3H), 2.96 - 3.09 (m, 2H), 2.74 - 2.88 (m, 3H), 2.41 (d, J = 10.88 Hz, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.20 (s, 4H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.24 Hz, 3H); LCMS [M]⁺ = 585.4.

20

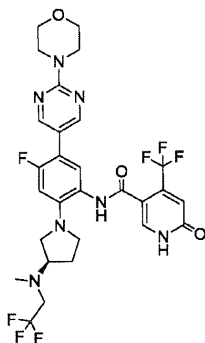
30

【0889】

実施例 520: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3 - [メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

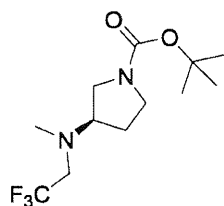
【化 8 0 1】



10

ステップ 1: tert - ブチル (R) - 3 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 0 2】



20

トリフルオロ酢酸 (0 . 3 0 m L 、 3 . 7 m m o l) を、DMF (3 m L) 中の H A T U (1 . 4 g 、 3 . 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 5 m L 、 3 . 7 m m o l) を用いて室温で活性化した。10 分間攪拌後、活性化酸の溶液を、(R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 5 0 g 、 2 . 5 m m o l) の DMF (3 m L) 中の溶液含有バイアルに、室温で加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を D C M と N a H C O ₃ 飽和水溶液との間で分配した。層分離させ、有機成分を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去した後、濾液を濃縮乾固し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー [2 5 ~ 7 5 % E t O A c / ヘキサン] で精製した。得られたトリフルオロアセトアミドを T H F (1 2 m L) 中に溶解し、0 に冷却した。ボラン硫化ジメチル錯体の溶液 (3 . 3 m L 、 2 M T H F) を加え、氷浴を取り外した。反応混合物を 6 0 に 4 時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を N a H C O ₃ 飽和水溶液で注意深くクエンチした後、D C M と水で希釈した。層分離させ、水層を追加分の D C M で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過による無機物の除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 3 0 % E t O A c / ヘキサン] により、tert - ブチル (R) - 3 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 4 g 、 7 7 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 3 . 4 6 (q , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 3 . 3 9 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 3 . 2 7 - 3 . 0 9 (m , 4 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (b r s , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 6 2 (m , 1 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) .

30

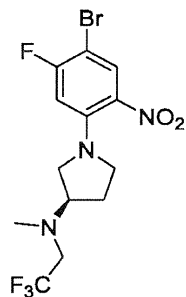
40

【 0 8 9 0】

ステップ 2: (R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - アミン

50

【化 8 0 3】



10

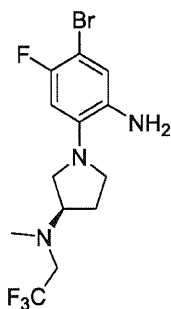
tert - ブチル (R) - 3 - (エチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 4 g 、 1 . 9 3 m m o l) の D C M (5 m l) 中溶液を、室温で、T F A (3 . 0 m L) で処理した。一晚室温で攪拌後、空気流下で揮発物を除去した。脱保護アミンの T F A 塩をトルエン (3 m L) 中に懸濁させ、炭酸カリウム (0 . 4 0 g 、 2 . 9 m m o l) を少しずつ分けて注意深く加えた。1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (0 . 4 6 g 、 1 . 9 3 m m o l) のトルエン (3 m L) 中溶液を滴加し、反応物を 5 0 に温めた。3 時間後、反応混合物を室温に冷却し、水と E t O A c の間で分配した。層分離させ、水層を追加分の E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過により無機物を除去後、濾液をセライト上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー [1 0 ~ 5 0 % E t O A c /

20

【 0 8 9 1】

ステップ 3 : (R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - アミン

【化 8 0 4】



30

塩化スズ (0 . 5 7 g 、 3 . 0 0 m m o l) を、(R) - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - アミン (0 . 4 0 g 、 1 . 0 0 0 m m o l) の E t O H (8 m L) 中の溶液に加え、反応物を 8 0 に 1 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で直接濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H] で精製し、(R) - 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - アミン (0 . 3 4 g 、 9 1 %) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 3 7 0 . 1 .

40

【 0 8 9 2】

ステップ 4 : (R) - N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチル (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

50

BrC1=CC(=C(C=C1)F)N2CCCC2[C@H](N3CCCC3N(C)CC(F)(F)F)C(=O)N4C=CC(=C(C=C4)C(F)(F)F)OCC[Si](C)(C)C

10

20

CN(C)C[C@H]1CCN1c2cc(F)c(cc2N3C(=O)c4cc(C(F)(F)F)cc(=O)[nH]4)nc3c5nc6ccccc6n5

30

40

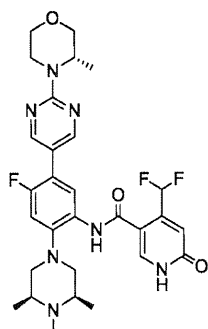
50

リング経由で加え、バイアルをさらに排気と再充填した。反応物を 90 に 18 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 10 % MeOH / DCM + 0.5 % NH₄OH] で精製し、シリル保護アミドを得た。中間体生成物を DCM (2 mL) に溶解し、TFA (0.30 mL) で処理した。1 時間攪拌後、揮発物を減圧下で除去し、生成物を、PoraPak Rxn CXイオン交換カラムを使った、キャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、標記化合物の (R) - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチル (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.020 g、41 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.57 (br s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.96 (br s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.73 (br d, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.68 (br d, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.29 - 3.08 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.11 (br dd, J = 5.5, 10.8 Hz, 1 H), 1.79 - 1.67 (m, 1 H); LCMS [M + H]⁺: 644.3.

【 0894 】

実施例 521: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 807 】

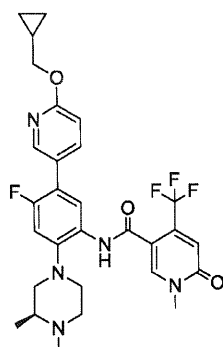


(S) - (2 - (3 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.2 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50.5 mg、0.1 mmol) から、標記化合物 (ライトベージュ色固体、14.4 mg、23 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) = 8.71 (br s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.47 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.06 - 6.98 (m, 2 H), 4.81 - 4.75 (m, 1 H), 4.42 (br d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 3.4, 11.2 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 2.7, 11.4 Hz, 1 H), 3.60 (dt, J = 2.9, 11.8 Hz, 1 H), 3.34 (dt, J = 3.8, 13.0 Hz, 1 H), 2.83 (br d, J = 10.4 Hz, 2 H), 2.75 - 2.61 (m, 2 H), 2.41 - 2.27 (m, 5 H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.16 (br d, J = 5.6 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 604.5.

【 0895 】

実施例 522: N - [5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] -

1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 0 8】



10

30 mL のバイアルに、(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) および 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 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)ピリジン (37.1 mg、0.135 mmol) の混合物を充填した。1, 4 - ジオキサン (5 mL) および三塩基性リン酸カリウム (25.2 mg、0.119 mmol) の水 (0.5 mL) 中溶液を、シリンジ経由で加え、バイアルをアルゴンで 10 分間フラッシングした。その後、ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6.31 mg、8.91 μ mol) を加え、反応物を 110 のマイクロ波加熱下で 1.5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製材料をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 30 % MeOH / DCM] で精製して、目的の (S) - N - (5 - (6 - (シクロプロピルメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (28.4 mg、0.049 mmol、82 % 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.14 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.98 - 3.09 (m, 2H), 2.83 (br. s., 1H), 2.72 - 2.79 (m, 1H), 2.42 (t, J = 10.45 Hz, 1H), 2.31 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.29 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 0.98 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 0.56 (dd, J = 1.59, 8.07 Hz, 2H), 0.34 (d, J = 4.89 Hz, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 574.4.

20

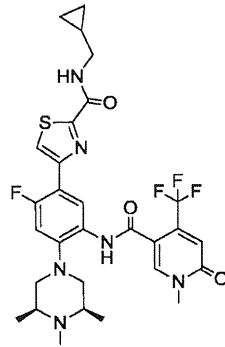
30

【0896】

実施例 523: N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド

40

【化 8 0 9】



10

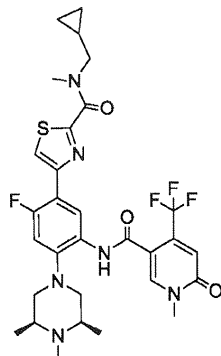
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸および 4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (シクロプロピルメチル)チアゾール - 2 - カルボキサミドを用いて、実施例 34 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.55 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.12 - 1.05 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺: 621.1.

20

【0897】

実施例 524: N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - N - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 8 1 0】



30

1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸および 4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミドを用いて、実施例 482 に類似の手順を使用して、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.46 - 9.37 (m, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.89 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.00 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.19 - 1

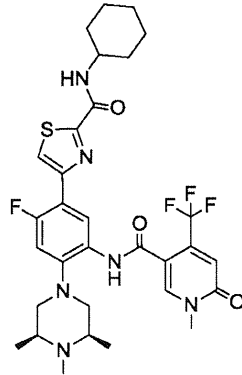
40

50

. 12 (m, 1H), 0.95 (br d, J = 5.9 Hz, 6H), 0.48 - 0.34 (m, 2H), 0.28 - 0.16 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺: 635.1. 【0898】

実施例 525: N-シクロヘキシル-4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

【化811】



10

20

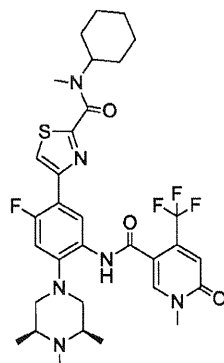
1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸および4-(5-アミノ-2-フルオロ-4-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-N-シクロヘキシルチアゾール-2-カルボキサミドを用いて、実施例482に類似の手順により、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.55 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.08 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (dq, J = 3.1, 12.0 Hz, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 649.2.

30

【0899】

実施例 526: N-シクロヘキシル-4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

【化812】



40

50

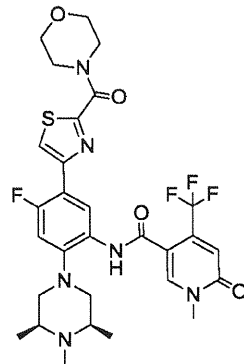
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸および 4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - シクロヘキシル - N - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミドを用いて、実施例 482 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.49 (br s, 1H), 8.39 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.09 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.37 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.78 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.38 (br d, J = 9.8 Hz, 3H), 1.02 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 663.4.

10

【0900】

実施例 527: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 813】



20

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸および (4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)チアゾール - 2 - イル(モルホリン)メタノンの代わりに、1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 482 の調製で上記したものと類似の手順に従い標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.70 (br s, 6H), 3.53 (s, 3H), 3.09 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 637.3.

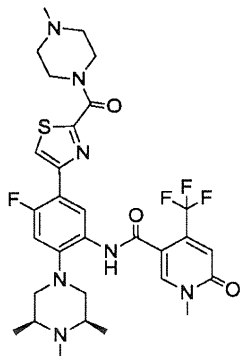
30

【0901】

実施例 528: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 8 1 4】



10

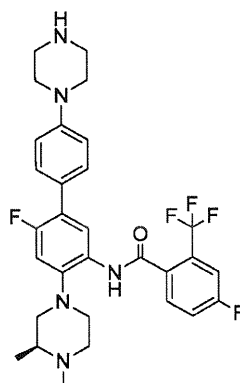
1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸および (4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)チアゾール - 2 - イル (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メタノンを用いて、実施例 482 の調製で上記したものと類似の手順に従い標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.08 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.42 (br s, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 650.3.

20

【0902】

実施例 529: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) - 2 - ((3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化 8 1 5】



30

tert - ブチル (S) - 4 - (4' - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2' - フルオロ - 5' - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (68.4 mg、0.102 mmol、実施例 400 に類似の方法により調製) の DCM (3 ml) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 ml、39.2 mmol) を加えた。反応混合物を 24 で 30 分間攪拌した。後処理および精製により、標記化合物 (58.1 mg、0.096 mmol、95% 収率) を白色粉末として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.60 (s, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 3H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 3H), 6.88 - 6.97 (m, 1H), 3.09 - 3.14 (m, 4H), 3.09 - 3.14 (m, 4H), 2.98 - 3.08 (m

40

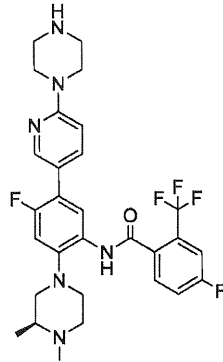
50

, 4 H), 2.84 - 2.89 (m, 6 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.43 (t, J = 10.51 Hz, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 2.19 (s, 4 H), 0.98 (d, J = 6.24 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 574.4.

【0903】

実施例 530: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化816】



10

tert-ブチル(S)-4-(5-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロ-5-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(69.9 mg、0.104 mmol、実施例 400 に類似の方法により調製)のDCM(3 ml)中溶液に、TFA(3 ml、39.2 mmol)を加えた。反応混合物を24 で30分間撹拌した。標準的後処理および精製により、標記化合物(47.7 mg、0.081 mmol、79%収率)を白色粉末として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.63 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 3 H), 7.72 (dt, J = 1.96, 8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 12.35 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.93 Hz, 1 H), 3.43 - 3.48 (m, 4 H), 3.02 (dd, J = 10.94, 18.28 Hz, 2 H), 2.72 - 2.86 (m, 7 H), 2.43 (t, J = 10.51 Hz, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 2.19 (s, 4 H), 0.98 (d, J = 6.24 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 575.4.

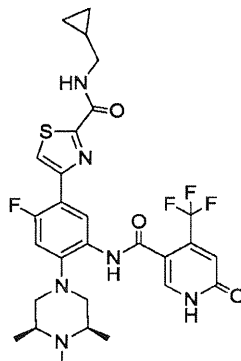
20

30

【0904】

実施例 531: N-(シクロプロピルメチル)-4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

【化817】



40

50

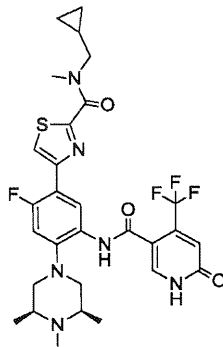
4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸
 および 4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチ
 ルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (シクロプロピルメチル)チアゾール - 2 -
 カルボキサミドから実施例 482 に類似の方法で標記化合物を調製した。¹H NMR (
 500 MHz, DMSO - d₆) = 9.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0
 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz
 , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.75
 (s, 1H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.08 (br d, J = 11
 . 1 Hz, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.24
 (s, 1H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.47 - 0.42 (m, 2H)
), 0.29 - 0.24 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺: 607.0.

10

【0905】

実施例 532: N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オ
 キソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 -
 [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - N - メ
 チル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 818】



20

4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピ
 ペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルチアゾー
 ル - 2 - カルボキサミドおよび 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリ
 ル)エトキシ)ニコチン酸を用いて、実施例 482 に類似の手順に従って、標記化合物
 を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.43 - 9.32 (m
 , 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H),
 7.86 (br s, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.62 (br s, 1
 H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.34 (br
 d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.00 (br d, J = 10.
 1 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (s
 , 1H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.46 - 0.35 (m, 2H)
 , 0.27 - 0.17 (m, 2H); LCMS [M + H]⁺: 621.6.

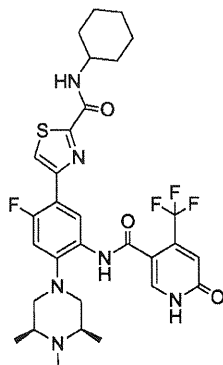
30

【0906】

実施例 533: N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキシ - 4 -
 (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3R,
 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1, 3 - チアゾー
 ル - 2 - カルボキサミド

40

【化 8 1 9】



10

4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - シクロヘキシルチアゾール - 2 - カルボキサミドおよび 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸から、実施例 4 8 2 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 4 1 (br s , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 1 2 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 1 3 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 6 1 (br s , 1 H) , 3 . 7 0 (dt d , J = 3 . 7 , 7 . 7 , 1 5 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 0 0 (br d , J = 1 0 . 9 Hz , 3 H) , 2 . 2 9 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 7 9 - 1 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 6 6 (br d , J = 1 3 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 5 0 (m , 1 H) , 1 . 4 4 - 1 . 3 3 (m , 2 H) , 1 . 2 9 - 1 . 1 5 (m , 4 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 3 (m , 1 H) , 0 . 9 3 (d , J = 6 . 1 Hz , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 6 3 5 . 2 .

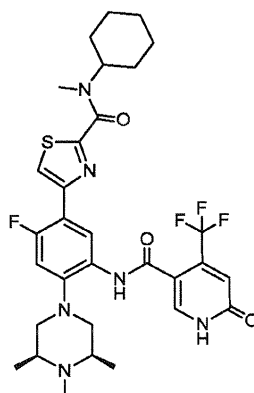
20

【 0 9 0 7】

実施例 5 3 4 : N - シクロヘキシル - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド

30

【化 8 2 0】



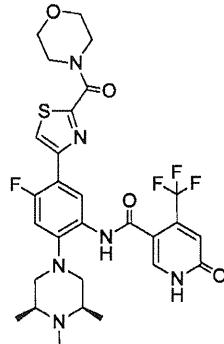
40

4 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - シクロヘキシル - N - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミドおよび 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸から、実施例 4 8 2 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 3 4 - 8 . 2 5 (m , 1 H) , 8 . 1 3 (s , 1 H) , 7 . 9 5 - 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 7 6 (s , 1 H) , 5 . 2 3 - 5 . 0 9 (m , 1 H) ,

50

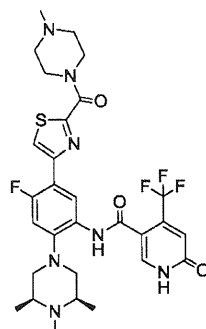
4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.08 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.36 (br dd, J = 3.4, 6.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 5H), 1.46 - 1.29 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 649.4.
【0908】

実施例 535: N-[4-フルオロ-5-[2-(モルホリン-4-カルボニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化821】



(4-(5-アミノ-2-フルオロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル(モルホリノ)メタノンおよび4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸から、実施例 482 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.65 - 12.42 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.39 (br s, 2H), 3.71 (br s, 6H), 3.09 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 623.5.
【0909】

実施例 536: N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化822】



(4-(5-アミノ-2-フルオロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-2-イル(4-メチルピペラジン-1-

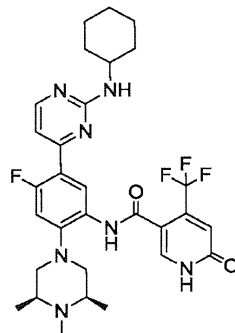
イル)メタノンおよび4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸から、実施例482に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.50 (br s, 1H), 8.40 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 3.08 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.43 (br s, 4H), 2.38 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (br s, 6H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 7H); LCMS [M+H] $^+$: 636.5.

【0910】

実施例537: N-[5-[2-(シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

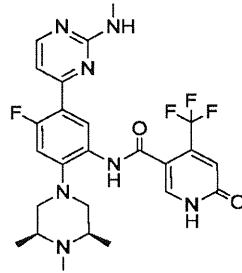
【化823】



N,N-ジメチルホルムアミド(520 μ l)中に、N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタニル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(106 mg、0.130 mmol、実施例384に記載の調製)を溶解した。この溶液に、(4-プロモピリミジン-2-イルシクロヘキシルアミン(33.3 mg、0.130 mmol)、LiCl(16.53 mg、0.390 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(5.02 mg、7.15 μ mol)を室温に加えた後、120 で3時間、マイクロ波加熱した。反応混合物を水でクエンチした後、DCMで抽出した。有機層を分離し、濃縮して、カラムクロマトグラフィーで精製した。バイオタージカラム、(100~0%、 CH_2Cl_2 : CH_2Cl_2 中10% MeOH + NH_4Ac ;これで10分間、およびKP-SIL 10 gカラムを用いて無勾配で5分間[新型機種アイソレラ2.3]。20%の CH_2Cl_2 で収集)により精製を実施し、純粋な生成物を得て、これを1日間凍結乾燥した。いくつかの不純物が存在したので、脱保護の後で分取HPLCにより精製することにした。生成物を2 mlのDCMに溶解し、トリフルオロ酢酸(995 μ l、12.99 mmol)を加えた。紫色の溶液を1時間攪拌し、溶媒を留去した。生成物を分取HPLCにより精製し、標記化合物(4.3 mg、6%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 25.1, 12.5 Hz, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 3H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 6H); LCMS [M+1] $^+$ = 602.7.

【0911】

実施例 538 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (メチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 2 4】



10

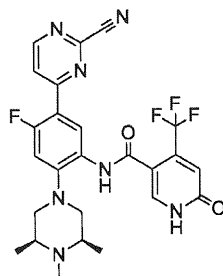
4 - ブロモ - N - メチルピリミジン - 2 - アミンおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドを用いて、実施例 537 の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 53 (s , 1 H) , 8 . 27 (d , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 94 (s , 1 H) , 7 . 06 (dd , J = 5 . 1 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 03 (d , J = 13 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 3 . 19 (s , 2 H) , 2 . 98 (s , 3 H) , 2 . 69 (s , 2 H) , 2 . 45 (s , 2 H) , 1 . 20 (s , 6 H) ; LCMS [M + 1] ⁺ = 534 . 6 .

20

【 0 9 1 2 】

実施例 539 : N - [5 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 2 5】



30

4 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニトリルおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドを用いて、実施例 537 の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO) 9 . 72 (s , 1 H) , 9 . 00 (d , J = 5 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 28 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 13 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 08 (d , J = 13 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 82 (s , 1 H) , 3 . 23 (d , J = 10 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 55 (d , J = 11 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 34 (s , 2 H) , 2 . 19 (s , 4 H) , 1 . 01 (d , J = 5 . 9 Hz , 6 H) ; ¹⁹F NMR (471 MHz , DMSO) - 61 . 26 (s) , - 114 . 60 (s) ; LCMS HSS [M + 1] ⁺ = 530 . 5 .

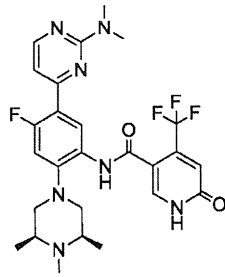
40

【 0 9 1 3 】

実施例 540 : N - [5 - [2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

ル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 2 6】



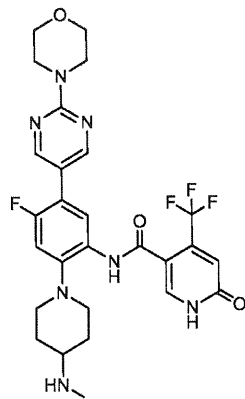
10

4 - ブロモ - N, N - ジメチルピリミジン - 2 - アミンおよび N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミドを用いて、実施例 5 3 7 の調製で上記したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCM S [M + 1]⁺ = 590.6.

20

【0914】

実施例 5 4 1: N - [4 - フルオロ - 2 - [4 - (メチルアミノ)ピリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル)フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 8 2 7】



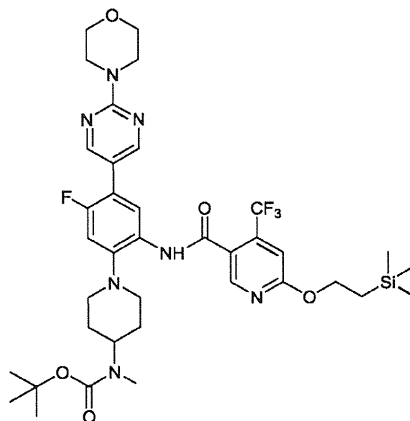
30

ステップ 1: tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド)フェニル)ピリジン - 4 - イル) (メチル)カルバメート

40

50

【化 8 2 8】



10

tert - ブチル (1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ピリジン - 4 - イル) (メチル) カルバメート、 (0 . 6 2 3 g、1 . 2 8 0 m m o l、tert - ブチルメチル (ピリジン - 4 - イル) カルバメートおよび 1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼンから出発して、上記実施例に類似の 3 ステップの手順から調製)、 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0 . 5 1 2 g、1 . 6 6 4 m m o l) の酢酸エチル (Et O A c) (1 5 m l) 中の溶液に、 4 - メチルモルホリン (0 . 4 2 2 m l、3 . 8 4 m m o l) を 0 で加えた。反応混合物を 1 5 分間撹拌した後、プロピルホスホン酸無水物溶液 (2 . 2 8 7 m l、3 . 8 4 m m o l) を滴加した。反応混合物を 0 でさらに 1 時間撹拌し、室温で追加の 5 時間撹拌した。標準的後処理およびシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により標記化合物 (1 . 0 8 g、8 4 % 収率) を得た。LCMS [M + H] ⁺ = 7 7 6 . 5 .

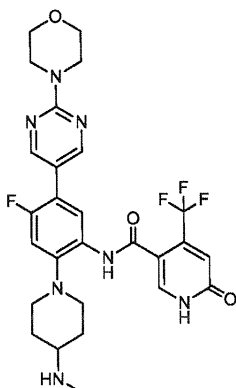
20

【 0 9 1 5】

ステップ 2 : N - [4 - フルオロ - 2 - [4 - (メチルアミノ) ピリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 8 2 9】



40

tert - ブチル (1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド) フェニル) ピリジン - 4 - イル) (メチル) カルバメート (1 . 0 7 5 6 g、1 . 0 8 1 m m o l) の D C M (3 m l) 中溶液に、T F A (3 m l、3 9 . 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 4 で 3 0 分間撹拌した。T F A および溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 3 0 % M e O H / D C M] で精製して、N - (4 - フルオロ - 2 - (4 - (メチルアミノ) ピリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメ

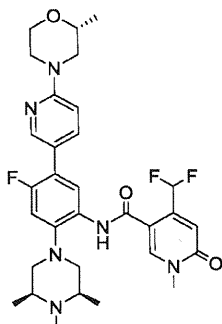
50

チル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの T F A 塩を得た。生成物を M e O H に溶解し、キャッチアンドエルト法 (c a t c h a n d e l u t e m e t o d) 用の P o r a P a k R n x C X (2 0 c c - 2 g) カートリッジを通過させた。カートリッジを M e O H で洗浄した後、生成物の M e O H 溶液をカートリッジに加えた。カートリッジを M e O H (2 x 2 0 m L) で濯ぎいた後、4 0 m L の M e O H 中の、1 0 m L の溶液 (M e O H 中の 7 N の N H ₃) で標記化合物の遊離塩基 (2 2 8 . 9 m g 、 0 . 3 3 8 m m o l 、 3 1 . 3 % 収率) を白色粉末として放出させた。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 0 . 8 6 H z , 2 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d , J = 8 . 5 6 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 1 2 . 3 5 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 6 5 - 3 . 7 0 (m , 4 H) , 3 . 1 1 (d , J = 1 1 . 7 4 H z , 2 H) , 2 . 6 6 (t , J = 1 1 . 1 9 H z , 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 4 8 (m , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 1 . 8 8 (d , J = 1 4 . 5 5 H z , 2 H) , 1 . 4 4 (d , J = 1 0 . 1 5 H z , 2 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 6 . 5 .

【 0 9 1 6 】

実施例 5 4 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [(2 R) - 2 - メチルホルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 8 3 0 】



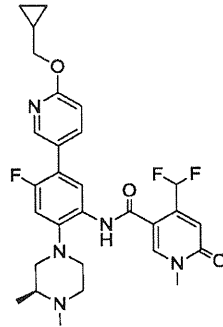
4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (6 - ((R) - 2 - メチルホルホリン) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (4 1 . 8 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) および炭酸セシウム (2 5 . 6 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L) 中懸濁液に、室温でヨードメタン (4 . 9 0 μ l 、 0 . 0 7 9 m m o l) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を、水中に注ぎ込み、生成物を D C M で抽出した。有機相を M g S O ₄ 上で乾燥させた。濾過および溶媒を留去後、生成物を M e O H に溶解し、キャッチアンドエルト法 (c a t c h a n d e l u t e m e t o d) 用の P o r a P a k R n x C X (2 0 c c - 2 g) カートリッジを通過させた。カートリッジを M e O H で洗浄した後、生成物の M e O H 溶液をカートリッジに加えた。カートリッジを M e O H (2 x 2 0 m L) で濯ぎいた後、4 0 m L の M e O H 中の、1 0 m L の溶液 (M e O H 中の 7 N の N H ₃) で、4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (6 - ((R) - 2 - メチルホルホリン) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの遊離塩基 (3 6 . 2 m g 、 8 0 % 収率) を灰色がかった白色の粉末として放出させた。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (t , J = 5 4 . 5 0 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 9 3 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (s , 1 H) , 4 . 1 8 (

d, J = 12.47 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.45, 11.49 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 2.51, 11.07 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.02 (d, J = 10.88 Hz, 2H), 2.84 (dt, J = 3.42, 12.35 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.24 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 4H), 1.00 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M]⁺ = 599.6.

【0917】

実施例 543: N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド
【化 831】

10



20

(S)-N-(5-ブromo-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg, 0.059 mmol) および 2-(シクロプロピルメトキシ)-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)ピリジン (37.1 mg, 0.135 mmol) を使用し、実施例 217 に類似の手順に従い、標記化合物 (28.4 mg, 0.049 mmol, 82% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.14 (d, J = 7.21 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.98-3.09 (m, 2H), 2.83 (br. s., 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.42 (t, J = 10.45 Hz, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 0.98 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 0.56 (dd, J = 1.59, 8.07 Hz, 2H), 0.34 (d, J = 4.89 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 574.4.

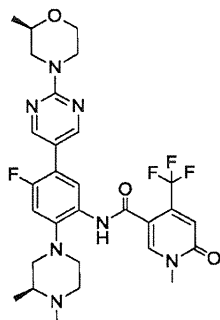
30

【0918】

実施例 544: N-[4-フルオロ-2-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 8 3 2】



10

粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.15 mmol x 2) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (38 mg, 0.075 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (灰色がかった白色固体、16.4 mg, 35%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.5, 11.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 10.5, 13.3 Hz, 1H), 2.59 (br t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.47 (br s, 1H), 2.41 (br s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (br d, J = 6.1 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 604.4.

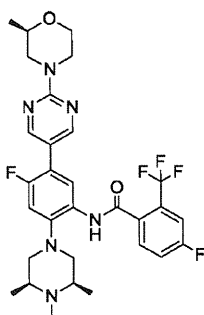
20

【0919】

実施例 545: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

【化 8 3 3】



40

粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (57 mg, 89% 純度, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、灰色がかった白色の固体、44.0 mg, 67%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.57 (s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11

50

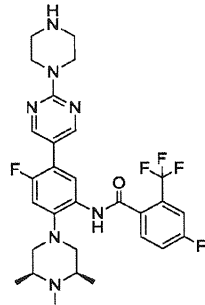
. 7 H z , 1 H) , 4 . 6 6 - 4 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 9 9 (d d , J = 3 . 1 , 1 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 8 - 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 1 9 (m , 4 H) , 3 . 1 8 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 7 (m , 3 H) , 2 . 7 4 (d d , J = 1 0 . 5 , 1 3 . 1 H z , 1 H) , 1 . 3 7 (d d , J = 1 . 5 , 6 . 1 H z , 6 H) , 1 . 2 5 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 0 5 . 4 .

【 0 9 2 0 】

実施例 5 4 6 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - ピペラジン - 1 - イル
ピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン -
1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

【 化 8 3 4 】



20

2 - (4 - B o c - ピペラジノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (7 8
m g 、 0 . 2 m m o l) および N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (ト
リフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 9 % 純度、 0 . 1 m m o l) を用いて、
実施例 4 0 0 に類似の手順により、中間体 t e r t - ブチル 4 - (5 - (2 - フルオロ
- 5 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 4 - ((3 R , 5
S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル
) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (暗褐色固体) を調製した。 L C M S [M + H] ⁺
6 9 0 . 4 . この固体を D C M (5 m L) に再溶解し、 T F A (0 . 3 1 m L) で処理し
た。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒の除去後、残留物を分取 H P L C および
バイオタージ I s o l u t e S C X - 2 カラムにより精製して、標記化合物をベージュ
色の固体 (4 9 . 0 m g 、 2 つのステップ合わせて 8 1 %) として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z ,
メタノール - d ₄) = 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 0 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d d ,
J = 2 . 3 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d t , J = 2 . 2 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (b r s , 4 H) , 3 . 0 6 (b r d , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (b r s , 4 H) , 2 . 6 2 (b r t , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 3 4 (s , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 9 0 . 4 .

30

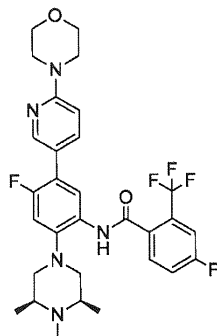
40

【 0 9 2 1 】

実施例 5 4 7 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イル
ピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1
- イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

【化 8 3 5】



10

4 - [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) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリン (5 8 m g 、 0 . 2 m m o l) および N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 9 % 純度 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ペールベージュ色の固体、57.1 mg、88%) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 4 2 (b r s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 6 7 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (b r t , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (b r d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 5 6 (b r s , 4 H) , 3 . 4 2 (b r s , 2 H) , 3 . 3 0 (b r d , J = 1 2 . 8 H z , 2 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 0 . 5 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (b r d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 9 0 . 4 .

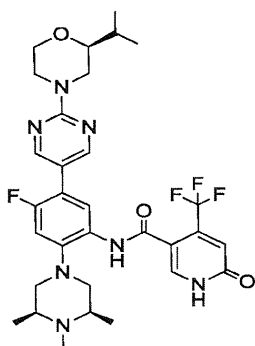
20

【 0 9 2 2 】

実施例 5 4 8 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - プロパン - 2 - イル モルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 8 3 6】



40

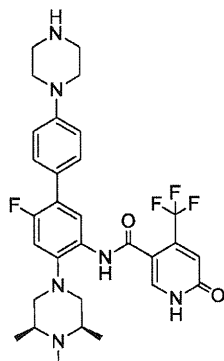
粗製 (S) - (2 - (2 - イソプロピルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 2 m m o l) および N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 . 5 m g 、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 2 9 に類似の手順により、標記化合物 (ベージュ色固体、30.8 mg、49%) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) = 8 . 6 9 (b r s , 1 H) , 8 . 5 6 (s , 2 H) , 8 . 4 5 (b r d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 0 6 - 6 . 9 7 (m , 2 H) , 4 . 6 7 (b r d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (b r d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4

50

【 0 9 2 3 】

10

【化 8 3 7】



20

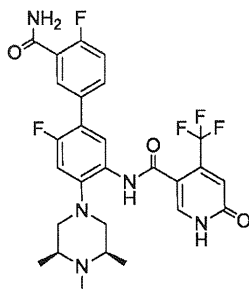
30

40

【 0 9 2 4 】

実施例 550 : N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオ
ロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル]
- 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 3 8】



10

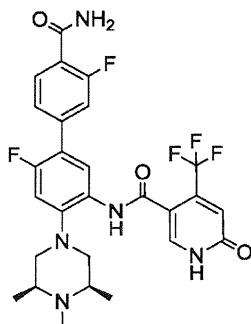
3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 100 で使用したものに類似の手順に従って、標記化合物 (TFDA 塩) を白色固体 (43 mg、0.060 mmol、98% 収率) として調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.85 (s, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.24 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 564$.

【0925】

20

実施例 551: N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 8 3 9】



30

N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (62 mg、0.102 mmol) および 4-カルバモイル-3-フルオロフェニルボロン酸、96% (28.1 mg、0.154 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、中間体の脱保護後、標記化合物を白色固体 (53 mg、最終ステップで 99% 収率) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.31 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 564$.

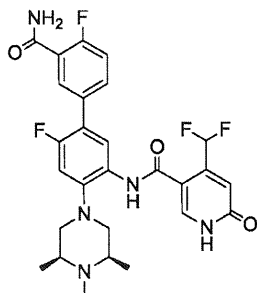
40

【0926】

実施例 552: N-[5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 8 4 0】



10

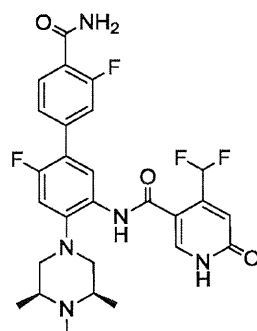
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (6 0 m g , 0 . 1 0 2 m m o l , 実施例 3 9 7 に示す調製) および 3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸、 9 7 % (2 8 . 0 m g , 0 . 1 5 3 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、シリルオキシ中間体の脱保護後、標記化合物 (T F A 塩) を白色固体 (6 1 m g , 0 . 0 7 5 m m o l , 9 5 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (b r d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 3 1 (b r d , J = 1 3 . 3 H z , 2 H) , 2 . 8 8 (s , 3 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 3 4 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$ = 5 4 6 .

20

【 0 9 2 7 】

実施例 5 5 3 : N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 4 1】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (6 0 m g , 0 . 1 0 2 m m o l) および 4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニルボロン酸、 9 6 % (2 8 . 0 m g , 0 . 1 5 3 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物を調製した。 T F A による脱保護により、生成物 (T F A 塩) を灰色がかった白色の固体 (6 6 . 8 m g , 0 . 0 8 2 m m o l , 9 5 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H) , 3 . 4 5 - 3 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 3 4 (b r d , J = 1 3 . 3 H z , 2 H) , 2 . 9 1 (s

40

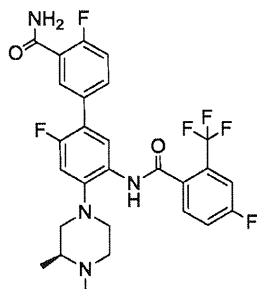
50

, 3 H), 2.89 - 2.83 (m, 2 H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6 H);
LCMS [M + H]⁺ = 546.

【0928】

実施例554: 2-フルオロ-5-[2-フルオロ-5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化842】



10

(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (62 mg、0.126 mmol) および 3-カルバモイル-4-フルオロフェニルボロン酸、97% (34.6 mg、0.189 mmol) を用いて、実施例400に類似の手順により、
標記化合物を、極淡黄色の発砲粉末 (45.7 mg、0.079 mmol、62.6% 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.02 (br d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1 H), 7.77 - 7.71 (m, 1 H), 7.66 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.14 (br dd, J = 1.9, 11.4 Hz, 1 H), 3.10 - 3.04 (m, 1 H), 3.00 - 2.95 (m, 1 H), 2.92 (br d, J = 13.8 Hz, 1 H), 2.59 (t, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.49 (dt, J = 2.6, 11.2 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 551.

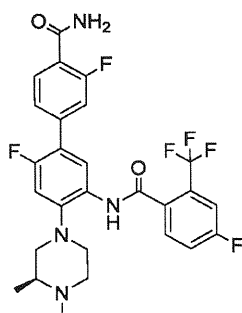
20

30

【0929】

実施例555: 2-フルオロ-4-[2-フルオロ-5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化843】



40

(S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (62 mg、0.126 mmol) および 4-カルバモイル-3-フルオロフェニルボロン酸、96% (34.6 mg、0.189 mmol) を用いて、実施例400に類似の手順により、

50

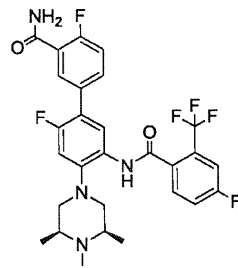
標記化合物を、灰色がかった白色の発泡粉末 (41 mg、0.071 mmol、56.2% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 (br dd, J = 1.7, 11.4 Hz, 1H), 3.11 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.59 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.49 (dt, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 551.

10

【0930】

実施例 556: 2-フルオロ-5-[2-フルオロ-5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化844】



20

N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (31 mg、0.061 mmol) および 3-カルバモイル-4-フルオロフェニルボロン酸、97% (16.80 mg、0.092 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物を、ふわふわした白色粉末 (25.9 mg、0.044 mmol、71.2% 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 10.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 2.97 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 565.

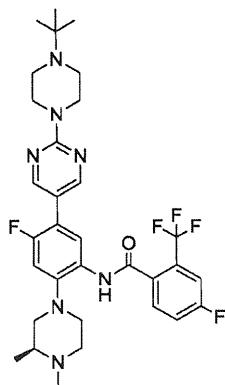
30

【0931】

実施例 557: N-[5-[2-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

【化 8 4 5】



10

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (6 3 3 m g , 4 m m o l) および 1 - t e r t - ブチルピペラジン (0 . 6 4 m L , 4 . 4 m m o l) の E t O H (8 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 8 4 m L , 6 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 5 ° で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で乾燥して、粗製 (2 - (4 - (t e r t - ブチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸をライトベージュ色の固体 (1 . 3 6 1 g , 完全変換を仮定して 7 7 % 純度) として得た。LCMS [M + H] ⁺ 2 6 5 . 3 2 . 粗製 (2 - (4 - (t e r t - ブチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 3 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g , 8 6 % 純度 , 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (ニギ酸塩、淡褐色固体、5 6 . 7 m g , 7 8 %) を調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 6 4 (s , 2 H) , 8 . 4 3 (b r s , 2 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 2 . 0 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (d t , J = 2 . 1 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 2 1 (b r s , 4 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 6 (m , 5 H) , 3 . 2 6 (b r t , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 3 . 2 1 - 3 . 0 3 (m , 3 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 7 3 (m , 3 H) , 1 . 4 7 (s , 9 H) , 1 . 3 4 (b r d , J = 6 . 5 H z , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 3 2 . 4 .

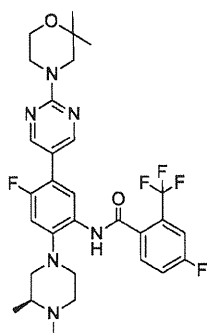
20

30

【 0 9 3 2 】

実施例 5 5 8 : N - [5 - [2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 8 4 6】



40

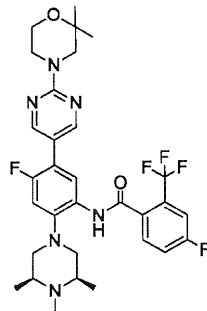
粗製 (2 - (2 , 2 - ジメチルモルホリン) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 3 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 -

50

イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (57 mg、86% 純度、0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、灰色がかった白色固体、35.1 mg、54%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.53 (s, 2H), 8.42 (br s, 1H), 8.03 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.82 (br dd, J = 4.2, 15.8 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 3H), 2.90 (br s, 1H), 2.80 (br s, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.24 (s, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 605.3.

【0933】

実施例 559: N - [5 - [2 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル)ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化 847】



粗製 (2 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (57 mg、89% 純度、0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ペールベージュ色の固体、26.4 mg、40%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.54 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.81 (br s, 3H), 1.37 (br d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 619.4.

【0934】

実施例 560: N - [5 - [2 - [4 - (シクロプロピルメチル)ピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

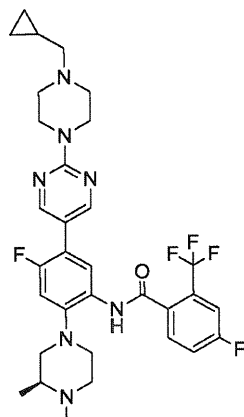
20

30

40

50

【化 8 4 8】



10

2 - クロロピリミジン - 5 - ボロン酸 (6 3 3 m g 、 4 m m o l) および 1 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン (0 . 6 2 m L 、 4 . 4 m m o l) の E t O H (8 m L) 中混合物に、トリエチルアミン (0 . 8 4 m L 、 6 m m o l) を加えた。得られた混合物を 7 5 で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を高真空下で乾燥して、粗製 (2 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸を黄色固体 (1 . 4 5 8 g 、 完全変換を仮定して 7 2 % 純度) として得た。LCMS [M + H] ⁺ 2 6 3 . 4 . 粗製 (2 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 3 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 6 % 純度、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 4 0 に類似の手順により、標記化合物 (ニギ酸塩、ペバージュ色の固体、 4 5 . 9 m g 、 6 3 %) を調製した。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 6 2 (s , 2 H) , 8 . 4 6 (b r s , 2 H) , 8 . 0 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 5 . 4 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (t , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (b r s , 4 H) , 3 . 5 6 - 3 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 4 (m , 4 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 5 (m , 3 H) , 3 . 2 3 - 3 . 1 4 (m , 2 H) , 3 . 0 4 (b r d , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 2 . 9 7 (b r d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 2 . 8 3 (b r s , 3 H) , 1 . 4 3 - 1 . 3 2 (m , 3 H) , 1 . 1 6 (b r s , 1 H) , 0 . 8 1 - 0 . 7 3 (m , 2 H) , 0 . 4 7 - 0 . 4 0 (m , 2 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 6 3 0 . 4 .

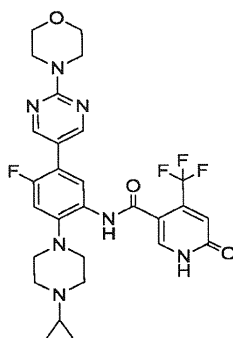
20

30

【 0 9 3 5】

実施例 5 6 1 : N - [2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 4 9】



40

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸

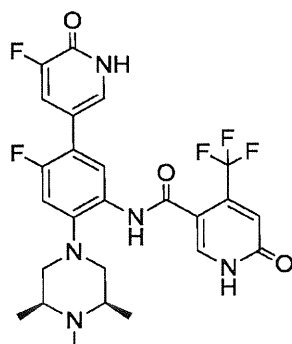
50

(65.3 mg、0.212 mmol) および 2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (65.1 mg、0.163 mmol) を使用し、実施例 541 に類似の手順により、ならびに N - (2 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド中間体の脱保護により、標記化合物 TFA 塩 (24.0 mg、最終ステップで 95% 収率) を淡褐色粉末として単離した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.65 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.98 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.57 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.99 (br s, 2H), 2.89 (br s, 1H), 0.99 (br s, 2H), 0.85 (br d, J = 5.01 Hz, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 588.4.

【0936】

実施例 562: N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化850】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) および (5 - フルオロ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ボロン酸を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (19 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 4H), 2.50 - 2.40 (m, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 538.5.

【0937】

実施例 563: ベンジル N - [5 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ピリジン - 3 - イル] カルバメート

10

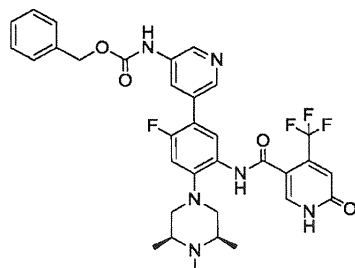
20

30

40

50

【化 8 5 1】

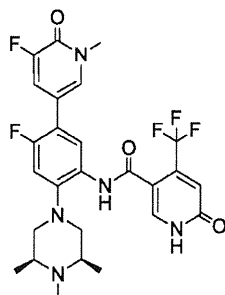


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (7 0 m g , 0 . 1 1 6 m m o l) 5 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ピリジン - 3 - ボロン酸、ピナコールエステル (6 1 . 4 m g , 0 . 1 7 3 m m o l) から出発して、実施例 3 9 に類似の手順により、標記化合物 (1 4 m g , 6 1 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 8 . 8 3 - 8 . 5 7 (m , 1 H) , 8 . 5 3 - 8 . 3 2 (m , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 8 . 0 8 - 7 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 3 1 (m , 5 H) , 7 . 2 0 - 7 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 8 5 (m , 1 H) , 5 . 3 5 - 5 . 1 7 (m , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 5 1 (m , 4 H) , 2 . 5 0 - 2 . 2 6 (m , 3 H) , 1 . 3 1 - 1 . 0 4 (m , 6 H) ; L C M S [M + H]⁺ = 6 5 3 . 4 .

【 0 9 3 8 】

実施例 5 6 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - イル) - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 5 2】



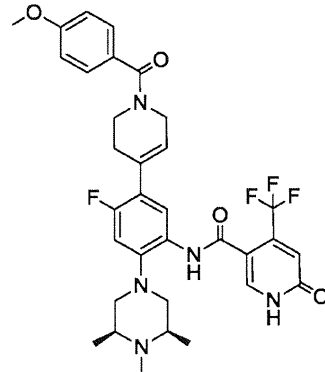
N - (4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (実施例 5 6 2 の調製での中間体として得た) を、炭酸セシウム (1 8 . 9 0 m g , 0 . 0 5 8 m m o l) およびヨードメタン (5 . 4 2 μ l , 0 . 0 8 7 m m o l) の D M F (1 . 5 m l) 中溶液により室温で処理した。標準的条件を用いた、N - (4 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドの精製および脱保護により、標記化合物 (9 m g , 4 4 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (b r d , J = 1 0 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 6 (m , 3 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 2 . 9

2 (br s, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.59 (br s, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 552.5.

【0939】

実施例 565: N-[4-フルオロ-5-[1-(4-メトキシベンゾイル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化853】



10

20

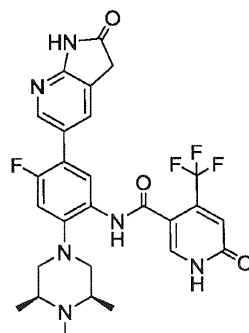
N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) および 4-メトキシベンゾイルクロリド、99% (8.55 μl、0.062 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物を白色粉末 (23 mg、58% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.12 - 5.64 (m, 1H), 4.32 - 3.99 (m, 2H), 3.98 - 3.67 (m, 4H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.65 - 2.42 (m, 6H), 2.37 - 2.27 (m, 3H), 1.08 (br d, J = 4.9 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 642.5

30

【0940】

実施例 566: N-[4-フルオロ-5-(2-オキソ-1,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化854】



40

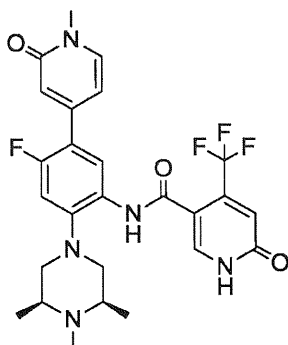
5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-

50

1 h - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 (3 h) - オン (0.034 g、0.129 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0.05216 g、0.086 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (16 mg、32% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) 11.92 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.95 (d, J = 13.2 Hz, 8H), 1.82 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO) -61.35 (s), -119.83 (s); LCMS HS S [M + 1]⁺ = 559.32. 報告された主要回転異性体。

【0941】

実施例 567: N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 2 - オキソピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 855】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (40 mg、0.066 mmol) および 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルボロン酸ピナコールエステル (23.29 mg、0.099 mmol) を用いて、実施例 39 に類似の手順により、標記化合物 (28 mg、最終ステップで 90% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 7.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.14 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 534.2.

【0942】

実施例 568: N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

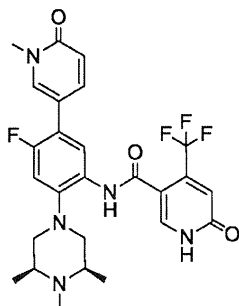
20

30

40

50

【化 8 5 6】



10

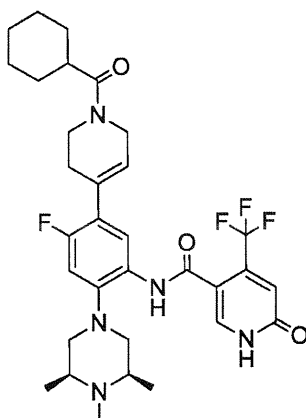
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (40 mg、0.066 mmol) および 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (23.3 mg、0.099 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (30 mg、最終ステップで 97 % 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.97 (s , 1 H) , 7.94 (s , 1 H) , 7.89 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.79 (br d , J = 9.4 Hz , 1 H) , 7.09 (d , J = 12.1 Hz , 1 H) , 6.93 (s , 1 H) , 6.65 (d , J = 9.3 Hz , 1 H) , 3.67 (s , 3 H) , 3.07 (br d , J = 11.0 Hz , 2 H) , 2.67 - 2.54 (m , 4 H) , 2.40 (s , 3 H) , 1.21 - 1.16 (m , 6 H) LCMS [M + H]⁺ = 534.5.

20

【 0 9 4 3】

実施例 569 : N - [5 - [1 - (シクロヘキサンカルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 5 7】



30

40

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) およびシクロヘキサンカルボニルクロリド (7.03 μl、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物を得た。 (23 mg、72 % 収率) 。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.98 - 7.92 (m , 1 H) , 7.82 - 7.74 (m , 1 H) , 6.99 - 6.94 (m , 1 H) , 6.93 - 6.89 (m , 1 H) , 6.09 - 5.99 (m , 1 H) ,

50

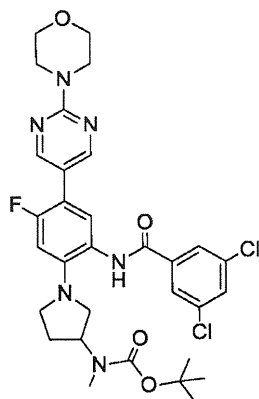
4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 6H), 2.39 - 2.37 (m, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 5H), 1.54 - 1.36 (m, 5H), 1.18 - 1.15 (m, 6H), -0.71 - -0.73 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺ = 618.5.

【0944】

実施例570: tert-ブチルN-[1-[2-[(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]-5-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバメート

【化858】

10



20

tert-ブチル(1-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(211mg、0.446mmol、実施例541に類似の手順を用いて調製)およびトリエチルアミン(0.187ml、1.339mmol)のDCM(40ml)中溶液に、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド(94mg、0.446mmol)を加えた。その後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、粗製材料を乾式充填して、フラッシュクロマトグラフィー[0~10%DCM/MeOH]で精製して、目的のtert-ブチル(1-(2-(3,5-ジクロロベンズアミド)-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(288mg、0.424mmol、95%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 10.16(s, 1H), 8.52(s, 2H), 7.95 - 8.02(m, 2H), 7.88(s, 1H), 7.34(d, J = 8.80Hz, 1H), 6.72(d, J = 13.94Hz, 1H), 5.75(s, 1H), 4.55(br.s., 1H), 3.71 - 3.75(m, 5H), 3.65 - 3.68(m, 4H), 3.35 - 3.41(m, 2H), 3.25 - 3.30(m, 2H), 2.69(s, 3H), 1.92 - 2.07(m, 2H), 1.35(s, 9H); LCMS [M+H]⁺ = 645.2.

30

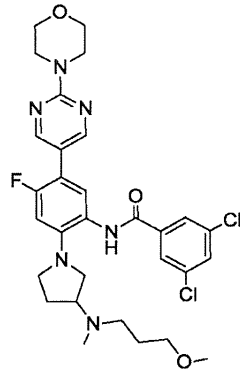
【0945】

40

実施例571: 3,5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-2-[3-[3-メトキシプロピル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]ベンズアミド

50

【化 8 5 9】



10

3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (35 mg、0.064 mmol、上記手順により調製) および 3 - メトキシプロパノール (11 mg、0.125 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中溶液に、酢酸 (23 mg、0.383 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50 mg、0.236 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間 30 分撹拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) を加え、生成物を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10 % MeOH / DCM] で精製し、3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (3 - メトキシプロピル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) ベンズアミド (20.1 mg、0.031 mmol、48.2 % 収率) を黄色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 10.16 (s, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 7.99 (d, J = 1.71 Hz, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 14.06 Hz, 1 H), 3.71 - 3.75 (m, 4 H), 3.65 - 3.69 (m, 4 H), 3.41 (t, J = 8.19 Hz, 1 H), 3.34 - 3.37 (m, 1 H), 3.27 - 3.30 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 2.19 - 2.37 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.03 - 2.08 (m, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 1.55 (quin, J = 6.82 Hz, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 617.3.

20

30

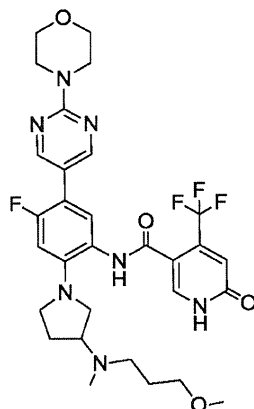
【0946】

実施例 572: N - [4 - フルオロ - 2 - [3 - [3 - メトキシプロピル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

【化 8 6 0】



10

N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (42 mg、0.075 mmol) および 3 - メトキシプロパナール (20 mg、0.227 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (DCE) (3 mL) 中溶液に、酢酸 (33 mg、0.550 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (57.1 mg、0.269 mmol) を加え、反応混合物を室温でさらに 20 分間撹拌した。その後、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) を加え、生成物を DCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過後、溶媒を除去して、粗製材料を乾式充填し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 30 % MeOH / DCM] で精製し、N - (4 - フルオロ - 2 - (3 - ((3 - メトキシプロピル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド・TFA 塩 (17.6 mg、0.022 mmol、29.9 % 収率) を灰色がかった白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 11.99 (br. s., 2 H), 9.80 (s, J = 7.01, 7.01 Hz, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 6.79 (s, J = 18.52, 18.52 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 14.06 Hz, 1 H), 3.71 - 3.76 (m, 4 H), 3.65 - 3.70 (m, 4 H), 3.38 (br. s., 2 H), 3.20 - 3.29 (m, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.07 (d, J = 3.91 Hz, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.61 (t, J = 6.72 Hz, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 634.4.

20

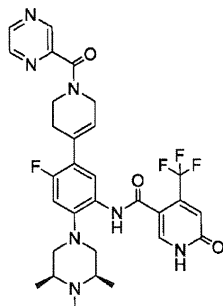
30

【 0 9 4 7】

実施例 573: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピラジン - 2 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 8 6 1】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) およびピラジン - 2 - カルボニルクロリド (7.37 mg、0.052 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (11 mg、35% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8.96 - 8.89 (m , 1 H) , 8.76 - 8.72 (m , 1 H) , 8.71 - 8.68 (m , 1 H) , 7.99 - 7.91 (m , 1 H) , 7.85 - 7.76 (m , 1 H) , 7.01 - 6.95 (m , 1 H) , 6.94 - 6.91 (m , 1 H) , 6.16 - 5.92 (m , 1 H) , 4.45 - 4.41 (m , 1 H) , 4.33 - 4.30 (m , 1 H) , 4.10 - 4.10 (m , 1 H) , 4.06 - 4.02 (m , 1 H) , 3.77 (t , J = 5.6 Hz , 1 H) , 3.07 - 3.01 (m , 2 H) , 2.71 - 2.65 (m , 2 H) , 2.63 - 2.53 (m , 4 H) , 2.40 - 2.37 (m , 3 H) , 1.19 - 1.16 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 614.4 .

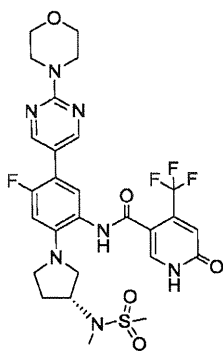
20

【 0 9 4 8 】

実施例 574 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 8 6 2】



40

ステップ 3 で、(R) - N - エチル - N - メチルピロリジン - 3 - アミンの代わりに、(R) - N - メチル - N - (ピロリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミドを用いて、実施例 417 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 9.80 (s , 1 H) , 8.51 (s , 2 H) , 7.98 (br s , 1 H) , 7.38 (br d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 6.79 (s , 1 H) , 6.74 (br d , J = 13.6 Hz , 1 H) , 4.45 - 4.34 (m , 1 H) , 3.73 (br d , J = 4.2 Hz , 4 H) , 3.68 (br d , J = 3.9 Hz , 4 H) , 3.39 (br d , J = 5.0 Hz , 4 H) , 2.92 (s , 3 H

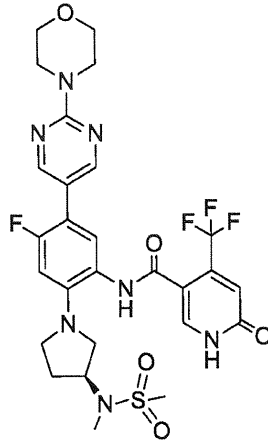
50

), 2.75 (s, 3H), 2.12 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺: 640.4.

【0949】

実施例 575: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3S)-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化863】



10

20

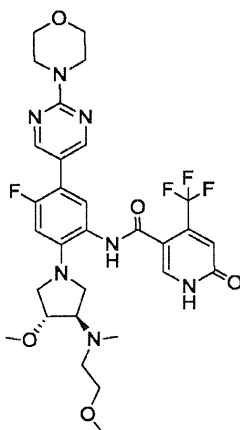
ステップ3で、(R)-N-エチル-N-メチルピロリジン-3-アミンの代わりに、(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドを用いて、実施例 417 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.73 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 2H), 4.33 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.67 (br d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 3.36 - 3.29 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H); LCMS [M+H]⁺: 640.5.

30

【0950】

実施例 576: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-メトキシ-4-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化864】

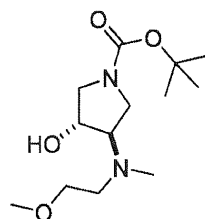


40

ステップ1: tert-ブチルトランス-3-ヒドロキシ-4-((2-メトキシエチ

50

ル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート
【化 8 6 5】

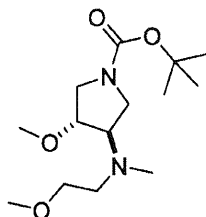


密閉マイクロ波バイアル中の、tert - ブチル 6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (0 . 8 4 m L 、 5 . 4 m m o l) および N - (2 - メトキシエチル) メチルアミン (0 . 5 9 m L 、 1 0 . 8 m m o l) の溶液を 6 0 で 4 8 時間撹拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % Me O H / D C M + 0 . 5 % N H 4 O H] により tert - ブチルトランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 4 8 g 、 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 5 . 0 8 (b r d , J = 2 . 9 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (b r s , 1 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 6 (m , 4 H) , 3 . 2 3 (s , 3 H) , 3 . 1 2 (d t , J = 5 . 7 , 1 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 8 5 (b r d d , J = 6 . 1 , 1 4 . 5 H z , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 5 7 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) .

【 0 9 5 1】

ステップ 2 : tert - ブチルトランス - 3 - メトキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 6 6】



tert - ブチルトランス - 3 - ヒドロキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 6 g 、 0 . 9 5 m m o l) の T H F (1 0 m L) 中溶液に、0 で、水素化ナトリウム (6 0 % 、 0 . 0 5 5 g 、 1 . 4 2 m m o l) を加え、反応混合物を 0 で 1 0 分間撹拌した。ヨードメタン (0 . 0 8 m L 、 1 . 2 3 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を N H ₄ C l 飽和水溶液飽和水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和水性ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過による無機物の除去後、濾液をセライト上で濃縮乾固し、tert - ブチルトランス - 3 - メトキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 8 9 g 、 3 2 %) を得て、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【 0 9 5 2】

ステップ 3 : トランス - 1 - (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン

10

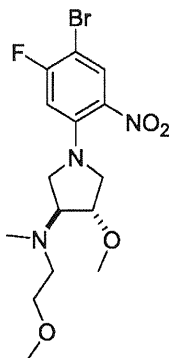
20

30

40

50

【化 8 6 7】



10

tert - ブチルトランス - 3 - メトキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 g , 0 . 4 8 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液に、T F A (0 . 1 9 m L , 2 . 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をトルエン (1 m L) 中に溶解した。脱保護アミンの溶液を、1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (0 . 1 2 0 g , 0 . 4 8 m m o l) 、炭酸カリウム (0 . 0 3 3 g , 0 . 2 4 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 8 5 m L , 0 . 4 8 m m o l) のトルエン (2 m L) 中の急速攪拌混合物に室温で滴加した。室温で 2 0 分間攪拌後、反応混合物を 4 5 に 1 8 時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。層分離させ、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去した後、濾液を濃縮乾固し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー [1 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製し、トランス - 1 - (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 3 4 g , 1 7 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 0 1 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (q , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 4 (d d , J = 5 . 9 , 1 0 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 7 (m , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 3 7 (s , 3 H) , 3 . 3 3 (s , 3 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 1 1 (d d , J = 4 . 5 , 1 0 . 9 H z , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 4 (m , 1 H) , 2 . 7 3 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) .

20

30

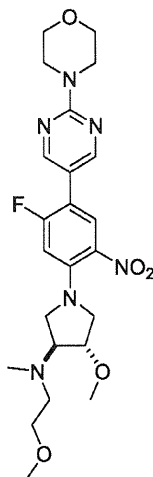
【 0 9 5 3 】

ステップ 4 : トランス - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン

40

50

【化 8 6 8】



10

マイクロ波バイアルに、2 - (4 - モルホリノ) ピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコール
 エステル (0 . 0 3 7 g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 リン酸カリウム (0 . 0 5 3 g 、 0 . 2
 5 m m o l) およびビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホス
 フィン) ジクロロパラジウム (II) (0 . 0 0 6 g 、 8 . 4 μ m o l) を充填した。バ
 イアルを、セプタムで密閉した後、窒素を用いて排気および再充填した。トランス - 1 -
 (4 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキ
 シエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 3 4 g 、 0 . 0 8 4 m m o l)
 の 1 , 4 - ジオキサン (4 . 4 m L) 中溶液を、シリンジを介して加え、続けて、水 (0
 . 5 m L) を加えた。反応物を 1 1 0 に 4 0 分間照射した。反応混合物を水と D C M と
 の間で分配した。層分離させ、水層を追加分の D C M で抽出した。合わせた有機層を硫酸
 マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去した後、濾液を濃縮乾固し、残留
 物をフラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 7 . 5 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H
 4 O H] で精製し、トランス - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン -
 5 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N -
 メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 4 3 g 、 1 0 0 %) を得た。L C M S [M + H]
 + : 4 9 1 . 5 .

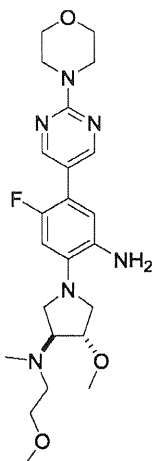
20

30

【 0 9 5 4】

ステップ 5 : トランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリ
 ミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチ
 ルピロリジン - 3 - アミン

【化 8 6 9】



40

トランス - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 -

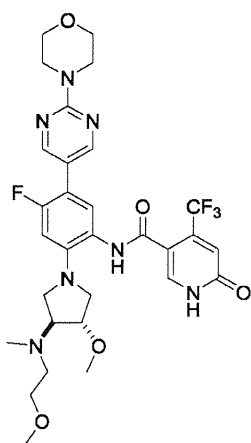
50

ニトロフェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 4 0 g、0 . 0 8 2 m m o l) および塩化スズ (I I) (0 . 0 4 6 g、0 . 2 5 m m o l) の E t O H (5 m L) 中混合物を、7 0 °C に 1 8 時間加熱した。反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製して、標記化合物のトランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 2 3 g、6 1 %) を得た。L C M S [M + H] ⁺ : 4 6 1 . 5 .

【 0 9 5 5 】

ステップ 6 : N - (4 - フルオロ - 2 - (トランス - 3 - メトキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 8 7 0 】



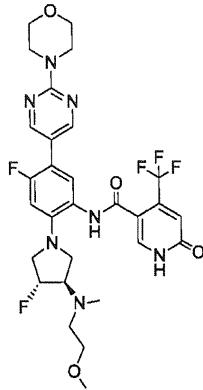
4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0 . 0 2 2 g、0 . 0 7 2 m m o l) およびプロピルホスホン酸無水物溶液 (0 . 1 5 m L、0 . 4 8 m m o l) を、トランス - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (0 . 0 2 2 g、0 . 0 4 8 m m o l) の T H F (0 . 8 m L) 中懸濁液に加えた。4 - メチルモルホリン (0 . 0 1 3 m L、0 . 1 2 m m o l) の T H F (0 . 2 m L) 中溶液を滴加し、反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を水と D C M との間で分配した。層分離させ、水層を追加分の D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を水、1 N N a O H 水溶液、および飽和ブライン溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により無機物を除去した後、濾液を濃縮乾固し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー [0 . 5 ~ 1 0 % M e O H / D C M + 0 . 5 % N H ₄ O H] で精製した。シリル保護アミドを D C M (2 m L) に溶解し、室温下、T F A (0 . 2 m L) で処理した。1 時間撹拌後、揮発物を減圧下で除去し、標記化合物を、P o r a P a k R x n C X イオン交換カラムにより、キャッチアンドリリースプロトコルを使って単離し、標記化合物の N - (4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 4 S) - 3 - メトキシ - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (6 . 0 m g、2 1 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 2 H) , 7 . 9 7 (b r s , 1 H) , 7 . 3 6 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 1 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (q , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 3 . 7 7 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 4 (m , 4 H) , 3 . 5 0 (d d , J = 6 . 2 , 1 0 . 5 H z , 1 H) , 3 . 4 4 (b r

dd, $J = 7.4, 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.38 (br t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.23 (s, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 650.6.

【0956】

実施例 577: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化871】

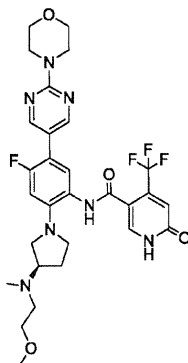


ステップ1で、ジメチルアミンの代わりに、N-(2-メトキシエチル)メチルアミンを用いて、実施例307の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.83 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.41 (br d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.67 (m, 5H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (br d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 3H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (br dd, $J = 6.9, 9.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 638.5.

【0957】

実施例 578: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化872】



(R)-1-(2-amino-5-fluoro-4-(2-morpholinopyrimidin-5-yl

ル)フェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルピロリジン-3-アミン(50 mg、0.116 mmol、実施例541に記載のものに類似の経路により調製)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1 ml)に溶解し、活性化酸の溶液[N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(0.5 ml)中の、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(53.5 mg、0.174 mmol)、HATU(66.2 mg、0.174 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.030 ml、0.174 mmol)]により室温で処理した。室温で30分間攪拌後、標準的后処理および精製により、標記化合物(0.065 mmol、55.6%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.77(s, 1H), 8.51(s, 2H), 8.00-7.94(m, 1H), 7.31(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76(br s, 1H), 6.67(d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.70-3.66(m, 4H), 3.40-3.37(m, 4H), 3.27-3.22(m, 2H), 3.21(s, 3H), 3.03-2.94(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.11-2.06(m, 2H), 1.70(quin, J = 10.0 Hz, 1H); LCMS [M+H]⁺: 620.6.

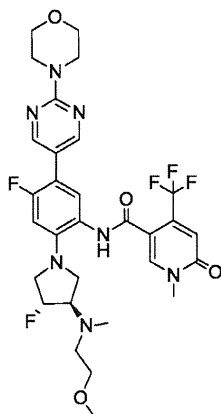
10

【0958】

実施例579: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R, 4R)-3-フルオロ-4-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフル

20

【化873】



30

上記に類似の手順を用いて、シス(3R, 4S)-1-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルピロリジン-3-アミン(50 mg、0.111 mmol)および[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(37.0 mg、0.167 mmol)から標記化合物(47 mg、57%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.84(s, 1H), 8.52(s, 2H), 8.36(s, 1H), 7.39(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.81(m, 2H), 5.32-5.12(m, 1H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.70-3.67(m, 4H), 3.64-3.57(m, 2H), 3.56-3.52(m, 4H), 3.43-3.39(m, 2H), 3.28-3.24(m, 1H), 3.22(s, 3H), 3.15(dd, J = 6.7, 10.0 Hz, 1H), 2.64(br t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.59(br t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.26(s, 3H); LCMS [M+H]⁺: 652.5.

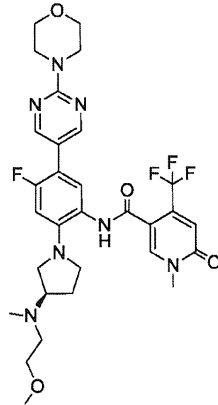
40

【0959】

実施例580: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5

50

-イル)-2-[(3R)-3-[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド
【化874】



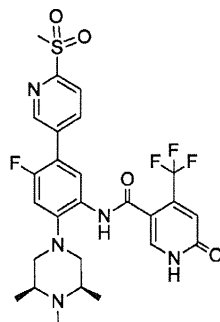
10

上記に類似の手順に従い、(R)-1-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルピロリジン-3-アミン(50mg、0.116mmol)および[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(38.5mg、0.174mmol)から、標記化合物(46mg、53%収率)を調製した。
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) = 9.79 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, J = 13.8Hz, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 5H), 3.24 (br d, J = 7.2Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.70 (quin, J = 9.8Hz, 1H); LCMS $[M+H]^+$: 634.6.
【0960】

20

実施例581: N-[4-フルオロ-5-(6-メチルスルホニルピリジン-3-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化875】

30



40

2-(メチルスルホニル)-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)ピリジンを使って、実施例39に記載のものに類似の方法で標記化合物を調製した。
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) = 9.64 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 1.2, 8.3Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.11 (br d, J = 11.0Hz, 2H), 2.37 (br s, 2H), 2.21 (

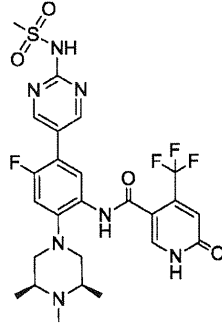
50

br s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 582.1.

【0961】

実施例582: N-[4-フルオロ-5-[2-(メタンスルホンアミド)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化876】



10

2-(メチルスルホニルアミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから、実施例39の調製に類似の方法で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.69 - 12.34 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H), 0.98 (br s, 6H); LCMS [M + H]⁺: 598.4.

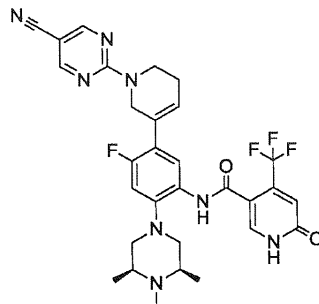
20

【0962】

実施例583: N-[5-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

30

【化877】



40

N-(4-フルオロ-5-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg, 0.059 mmol) および 2-ブロモ-5-シアノピリミジン (13.05 mg, 0.071 mmol) を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物 (27 mg, 71% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.59 - 8.44 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H),

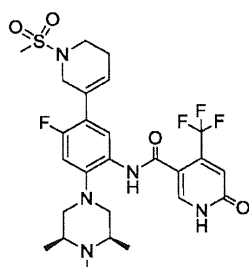
50

6.14 - 5.97 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 611.5.

【0963】

実施例584: N-[4-フルオロ-5-(1-メチルスルホニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化878】

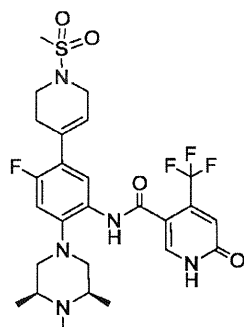


N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25mg, 0.049mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.017ml, 0.099mmol) の DCM (3ml) 中溶液に、室温で、メタンスルホニルクロリド (4.00μl, 0.052mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した後、MeOHでクエンチし、セライト上で濃縮した。これを Isco カラム (4g) を使い、0~6%の MeOH および 0~0.6% NH₄OH を含む DCM で溶出して精製した。目的画分を合わせ、濃縮して、標記化合物を白色粉末 (15mg, 49%) として得た。¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) = 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.35 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 3H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.0Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 686.7.

【0964】

実施例585: N-[4-フルオロ-5-(1-メチルスルホニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化879】



10

20

30

40

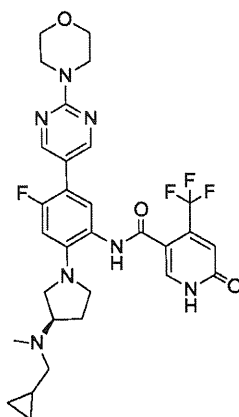
50

N - (4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (34 mg、0.067 mmol) から実施例 584 で使用したものに類似の手順により、標記化合物 (17.5 mg、42% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 7.99 - 7.93 (m , 1 H) , 7.83 - 7.75 (m , 1 H) , 7.00 - 6.95 (m , 1 H) , 6.94 - 6.90 (m , 1 H) , 6.09 - 6.01 (m , 1 H) , 4.00 - 3.94 (m , 2 H) , 3.53 - 3.48 (m , 2 H) , 3.06 - 3.01 (m , 2 H) , 2.95 - 2.92 (m , 3 H) , 2.67 - 2.62 (m , 2 H) , 2.62 - 2.57 (m , 2 H) , 2.56 - 2.50 (m , 2 H) , 2.41 - 2.36 (m , 3 H) , 1.19 - 1.16 (m , 6 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 686.7 .

【 0965 】

実施例 586 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [シクロプロピルメチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 880 】

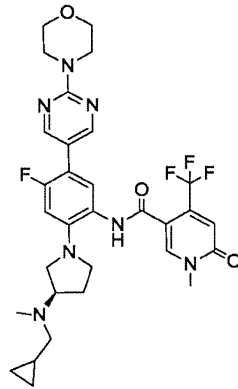


(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (20 mg、0.047 mmol) および [4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (21.62 mg、0.070 mmol) から上記実施例に類似の手順により、および TFA を用いた中間体の脱保護により、標記化合物 (17 mg、59% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) = 12.48 (br s , 1 H) , 9.79 (s , 1 H) , 8.50 (s , 2 H) , 7.96 (br s , 1 H) , 7.31 (br d , J = 8.7 Hz , 1 H) , 6.80 (s , 1 H) , 6.66 (d , J = 13.8 Hz , 1 H) , 3.75 - 3.71 (m , 4 H) , 3.68 - 3.65 (m , 4 H) , 3.38 - 3.35 (m , 3 H) , 3.27 - 3.22 (m , 2 H) , 2.98 - 2.90 (m , 1 H) , 2.25 (s , 3 H) , 2.23 - 2.19 (m , 2 H) , 2.10 - 2.04 (m , 1 H) , 1.75 - 1.64 (m , 1 H) , 0.99 (br d , J = 5.7 Hz , 2 H) , 0.85 - 0.78 (m , 1 H) , 0.43 (br d , J = 7.9 Hz , 2 H) , 0.02 (br d , J = 4.5 Hz , 2 H) ; LCMS [M + H]⁺ : 616.5 .

【 0966 】

実施例 587 : N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 - [シクロプロピルメチル (メチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジ

ン - 3 - カルボキサミド
【化 8 8 1】



10

(R) - 1 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル)フェニル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミン (20 mg、0.047 mmol) および 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (15.55 mg、0.070 mmol) から出発して、続けて、上記のものに類似の手順により脱保護を行い、標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.78 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 5H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 0.84 - 0.76 (m, 1H), 0.43 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.02 (br d, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS [M + H]⁺: 630.6.

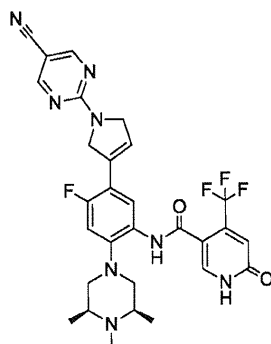
20

【0967】

実施例 588: N - [5 - [1 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2,5 - ジヒドロピロール - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3,4,5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 8 8 2】



40

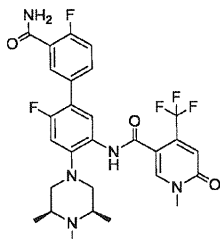
N - (5 - (2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3,4,5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (20 mg、0.041 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノピリミジン (8.95 mg、0.049 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (10 mg、39% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 9.5

50

3 - 9 . 4 2 (m , 1 H) , 8 . 9 0 - 8 . 7 9 (m , 2 H) , 8 . 0 3 - 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 0 7 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 7 2 (m , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 6 7 (m , 2 H) , 4 . 5 8 - 4 . 5 1 (m , 2 H) , 3 . 0 8 - 3 . 0 1 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 8 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 0 3 - 0 . 9 8 (m , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 9 7 . 6 .

【 0 9 6 8 】

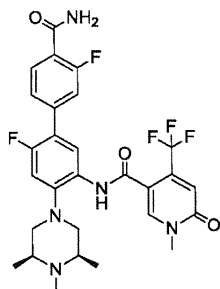
実施例 5 8 9 : N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 8 8 3 】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l 、 実施例 2 2 6 、 ステップ 1 から) および 3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸、 9 7 % (2 6 . 4 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) を使用して、実施例 4 0 0 に類似の手順を用いた。標記化合物を、ふわふわした白色粉末 (2 7 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l 、 4 6 . 1 % 収率) として単離した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (b r d , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 2 1 (d d , J = 8 . 7 , 1 0 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 5 4 (s , 3 H) , 2 . 9 5 (b r d , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 5 6 - 2 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 0 5 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 8 .

【 0 9 6 9 】

実施例 5 9 0 : N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 8 8 4 】

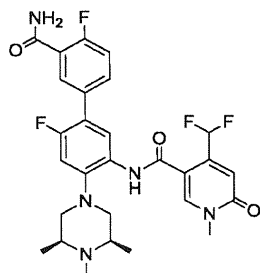


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) および 4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニルボロン酸、 9 6 % (2 6 . 4 m g 、 0 .

144 mmol) を使用して、実施例 400 に類似の手順を用いた。標記化合物を、ふわふわした白色粉末 (26 mg、0.043 mmol、44.4% 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.98 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 578.

【0970】

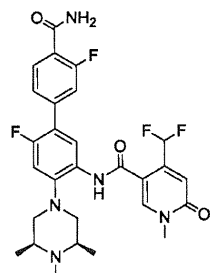
実施例 591: N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 885】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.100 mmol、実施例 461 で記載の調製) および 3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸、97% (27.4 mg、0.150 mmol) を使用して、実施例 400 に類似の手順を用いた。標記化合物を、ふわふわした灰色がかった白色粉末 (15.9 mg、0.027 mmol、27.1% 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.20 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.05 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.7 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 560.

【0971】

実施例 592: N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 886】



N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ

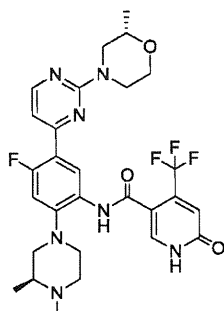
- 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.100 mmol) および 4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニルボロン酸、96% (27.4 mg、0.150 mmol) を使って、実施例 400 に類似の手順により標記化合物 (11.9 mg、20.3% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ = 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 560.

10

【0972】

実施例 593: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

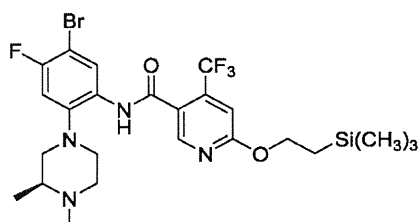
【化887】



20

ステップ 1: (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化888】



30

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸 (5 g、16.28 mmol、1 当量、実施例 39 に記載の調製) の DMF (50 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (6 mL、32.57 mmol、2 当量)、HATU (44.9 g、12.37 mmol、2 当量) を加えた後、(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (4.6 g、16.28 mmol、1 当量) をアルゴン雰囲気下、0 で加え、その後、16 時間攪拌した。TLC 分析により、非極性スポットの形成が示された。反応混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、石油エーテル中の 0 ~ 5% EtOAc を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (4 g、41.6% 収率) を淡黄色固体として得た。TLC:

40

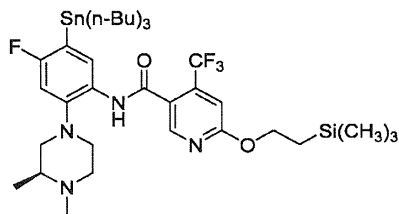
50

D C M 中の 5 % M e O H ; R _f : 0 . 5 .

【 0 9 7 3 】

ステップ 2 : (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

【 化 8 8 9 】



10

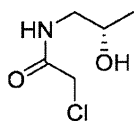
(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 g 、 6 . 7 7 m m o l 、 1 当量) のトルエン (4 0 m L) 中攪拌溶液を、アルゴンで 1 5 分間脱気した後、ビス (トリブチルスズ) (6 . 8 9 m L 、 1 3 . 5 m m o l 、 2 当量) を加え、続けて、P d ₂ (d p p f) ₂ C l ₂ (0 . 5 5 g 、 0 . 6 7 m m o l 、 0 . 1 当量) を加え、その後、反応混合物をアルゴン雰囲気下で 1 6 時間加熱還流した。T L C 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、E t O A c で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗製化合物を、石油エーテル中の 0 ~ 3 0 % E t O A c を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (2 . 8 g 、 5 1 % 収率) を淡黄色液体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 8 0 3 . 1 6 .

20

【 0 9 7 4 】

ステップ 3 : (S) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド

【 化 8 9 0 】



30

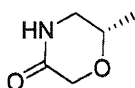
(S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (2 5 g 、 3 3 2 . 8 m m o l 、 1 当量) の T H F (5 0 0 m L) 中の溶液を、- 1 0 に冷却し、K ₂ C O ₃ (1 3 7 . 9 8 g 、 9 9 8 . 5 m m o l 、 3 当量) の溶液を、H ₂ O (2 5 0 m L 、 1 0 V) に加え、続けて、クロロアセチルクロリド (2 8 . 2 5 m L 、 3 6 6 . 2 m m o l 、 1 . 1 当量) を加えた。反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。反応を T L C でモニターし、T L C 分析により非極性スポットの形成が示された。前記反応混合物を酢酸エチルで希釈し (3 0 0 m L) 、相分離させた。水層を酢酸エチル (2 x 2 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下濃縮して、(S) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド (2 9 g 、 5 7 . 6 6 % 収率) を無色油として得た。L C M S : [M + H] ⁺ 1 5 2 . 3 1 .

40

【 0 9 7 5 】

ステップ 4 : (S) - 6 - メチルモルホリン - 3 - オン

【 化 8 9 1 】



50

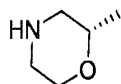
(S)-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド(29 g、192.05 mmol、1当量)のDCM(580 mL)中溶液を、0 に冷却し、t-BuOK(86.18 g、768.2 mmol、4当量)のIPA(580 mL、20 V)中溶液を加えた。反応混合物を同じ温度で1時間撹拌した。反応をTLCでモニターし、TLC分析により非極性スポットの形成が示された。反応混合物を2N HClで中和し(pH 7)、減圧下で濃縮した。DCM(250 mL)中の5%メタノールを残留物に加え、混合物を30分間撹拌した。これをセライトに通して濾過し、5%メタノール:DCMで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して、粗生成物を得て、これを、溶出液としてDCM中の5%メタノールを含有する中性アルミナのカラムを通して濾過し、(S)-6-メチルモルホリン-3-オン(14 g、63.4%収率)を白色固体として得た。LCMS:[M+H]⁺ 116.34.

10

【0976】

ステップ5:(S)-2-メチルモルホリン

【化892】



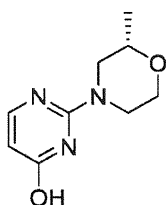
(S)-6-メチルモルホリン-3-オン(14 g、121.7 mmol、1当量)のTHF(280 mL、20 V)中溶液を、0 に冷却し、LAH(13.8 g、365.2 mmol、3当量)をアルゴン雰囲気下、何度かに分けてゆっくり加えた。その後、反応混合物を16時間かけて室温にした。反応をTLCでモニターし、TLC分析により、極性スポットの形成が示された。反応混合物をH₂O(14 mL)、2N NaOH(28 mL)続けて、H₂O(7 mL)でクエンチし、得られた沈殿物を室温で1時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下で濾液を濃縮して、(S)-2-メチルモルホリン(10 g、81.3%収率)を白色固体として得た。LCMS(ELSD):[M+H]⁺ 102.24.

20

【0977】

ステップ6:(S)-2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-オール

【化893】



30

(S)-2-メチルモルホリン(5 g、49.29 mmol、2当量)の懸濁液に、2-(メチルチオ)ピリミジン-4-オール(3.5 g、24.64 mmol、1当量)を室温で加え、得られた懸濁液を150 で2時間加熱した。反応をTLCでモニターし、TLC分析により、スポットの形成が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製化合物を得た。粗製化合物を、溶出液として5%メタノール:酢酸エチルを用いて、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ)により精製し、(S)-2-(2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-オール(2.5 g、52%収率)を淡黄色液体として得た。LCMS:[M+H]⁺ 196.03.

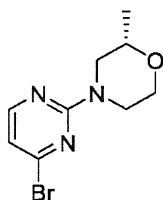
40

【0978】

ステップ7:(S)-4-(4-プロモピリミジン-2-イル)-2-メチルモルホリン

50

【化 8 9 4】

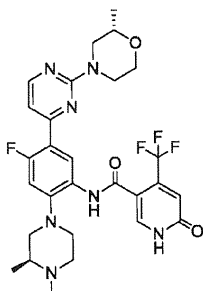


(S) - 2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - オール (5 g 、 25 . 64 mmol 、 1 当量) の ACN (50 mL) 中懸濁液に、POBr₃ (9 . 5 g 、 33 . 3 mmol 、 1 . 3 当量) を室温で加え、80 に3時間加熱した。反応をTLCでモニターし、TLC分析により非極性スポットの形成が示された。その後、反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、H₂O (2 X 100 mL) で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗製化合物を、溶出液として2%メタノール：酢酸エチルを用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200メッシュ) により精製し、(S) - 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルモルホリン (3 g 、 45 . 59% 収率) を淡黄色固体として得た。LCMS : [M + H] ⁺ 258 . 14 .

【0979】

ステップ8 : N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 8 9 5】

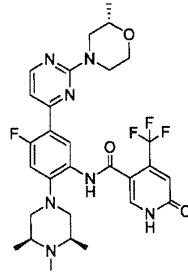


(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (108 mg 、 0 . 135 mmol) を用いて、実施例384に類似の手順に従った。(S) - 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルモルホリン (38 . 3 mg 、 0 . 148 mmol) を含む溶液を加えて標記化合物 (16 . 6 mg 、 21% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , MeOD) 8 . 61 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 37 (d , J = 5 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 12 (dd , J = 4 . 9 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 02 (d , J = 13 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 92 (s , 1 H) , 4 . 65 (d , J = 13 . 1 Hz , 1 H) , 4 . 58 (d , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 96 (dd , J = 11 . 4 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 64 (td , J = 11 . 9 , 2 . 5 Hz , 2 H) , 3 . 22 (d , J = 10 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 14 (s , 1 H) , 3 . 05 (td , J = 13 . 4 , 3 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 96 (t , J = 10 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 70 (dd , J = 13 . 1 , 10 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 60 (t , J = 10 . 8 Hz , 2 H) , 2 . 47 (s , 1 H) , 2 . 40 (s , 3 H) , 1 . 23 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) , 1 . 15 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) ; ¹⁹F NMR (471 MHz , MeOD) - 6

3.79, -115.96; LCMS [M+1]⁺ = 590.35.
【0980】

実施例594: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化896】



10

N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (102 mg、0.125 mmol、実施例384、ステップ1で記載の調製)、および (S)-4-(4-ブromoピリミジン-2-イル)-2-メチルモルホリン (35.5 mg、0.138 mmol) を用いて、実施例384に類似の手順により、標記化合物 (29.4 mg、37% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.16 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.04 (td, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.2, 10.6 Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 5.8 Hz, 6H); LCMS [M+1]⁺ = 604.34.

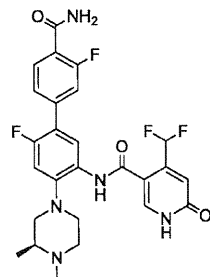
20

30

【0981】

実施例595: N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化897】



40

4-カルバモイル-3-フルオロフェニルボロン酸、96% (23.92 mg、0.131 mmol) および (S)-N-(5-bromo-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (50 mg、0.087 mmol) を用いて、実

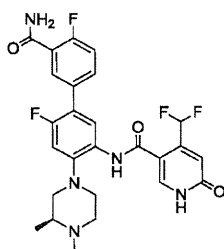
50

実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (TFA 塩) を白色粉末 (42 mg、最終ステップで 100% 収率) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.97 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 3.53 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 1.31 (br d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LCMS $[M + H]^+ = 532$.

【0982】

実施例 596: N - [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 898】

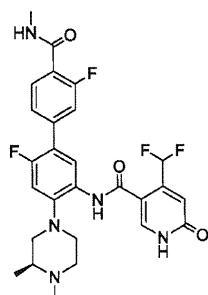


3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニルボロン酸、97% (15.95 mg、0.087 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (50 mg、0.087 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (TFA 塩) を白色粉末 (50 mg、100% 収率) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.53 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.31 (br d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.31 (br d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LCMS $[M + H]^+ = 532$.

【0983】

実施例 597: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 899】



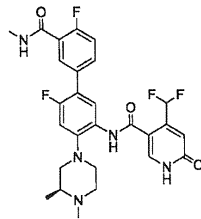
3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニルボロン酸 (25.8 mg、0.131 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン -

1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50 mg、0.087 mmol)を用いて、実施例100に類似の手順により、標記化合物(TFA塩)を白色粉末(59 mg、0.072 mmol、97%収率)として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.09(s, 1H), 7.87-7.82(m, 2H), 7.50(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.20(m, 2H), 7.18(d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.84-6.80(m, 1H), 3.65(br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.43(br d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.99(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.95-2.88(m, 1H), 1.43(d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 546.

10

【0984】

実施例598: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル)フェニル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化900】



20

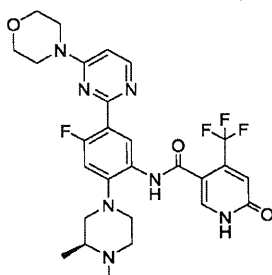
N - メチル - 5 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド(25.8 mg、0.131 mmol)および(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(50 mg、0.087 mmol)を用いて、実施例100に類似の手順により、標記化合物(TFA塩)を白色粉末(53 mg、最終ステップで100%収率)として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.97(s, 1H), 7.82(br d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61(br dd, J = 3.4, 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.08(m, 2H), 7.06(br d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.72-6.67(m, 1H), 3.53(br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.30(br d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.09-2.96(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.82-2.73(m, 1H), 1.31(d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 546.

30

【0985】

実施例599: N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化901】

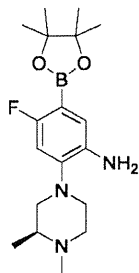
40



50

ステップ 1 : (S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - 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) ア
ニリン

【化 9 0 2】



10

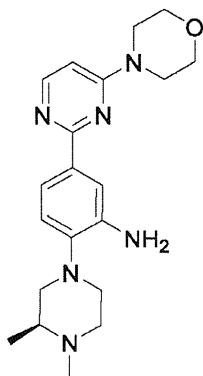
酢酸カリウム (0 . 6 0 1 g 、 6 . 1 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 7 4 5 g 、 2 . 0 4 0 m m o l) の ジオキサン (1 2 m l) 中 懸濁液を、 N_2 で 1 0 分
間脱気した後、 $PdCb(dppf)$ (0 . 0 5 0 g 、 0 . 0 6 1 m m o l) で処理した
。反応物をさらに 1 0 分間、 N_2 スパージした。混合物を 8 0 に一晩加熱した後、室温
に冷却した。反応を H_2O でクエンチし、 $EtOAc$ で希釈した。層を分離させた。水相
を $EtOAc$ (3 X) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (3 X) で洗浄し、 Na_2SO_4
で乾燥し、濾過、濃縮して、黒色残留物を得た。粗製材料を最小量の CH_2Cl_2 に溶解
し、クロマトグラフ処理した。粗生成物を分取シリカゲルクロマトグラフィーにより精製
し、(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - 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) アニリン (0
. 6 5 6 g 、 8 0 % 収率) を褐色残留物として得た。

20

【 0 9 8 6】

ステップ 2 : (S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (4 - モ
ルホリノピリミジン - 2 - イル) アニリン

【化 9 0 3】



30

(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - 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) アニリン (0 .
1 4 3 m g 、 0 . 4 1 0 m m o l) 、 4 - (2 - プロモピリミジン - 4 - イル) モルホリ
ン (0 . 1 5 0 g 、 0 . 6 1 5 m m o l) 、 K_3PO_4 (0 . 1 7 4 g 、 0 . 8 1 9 m m o l) を充填したマイクロ波バイアルに、ジオキサン (2 m l) および水 (2 m l) を加
え、バイアルを窒素でフラッシングした。ビス (di - tert - ブチル (4 - ジメチル
アミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (0 . 0 0 8 7 g 、 0 . 0 3
0 m m o l) を加え、バイアルを密閉し、混合物をマイクロ波反応器中で 1 1 0 で 3 0
分間加熱した。粗製混合物をセライト上で濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー (水 : $AcCN$ の 0 ~ 1 0 0 % 勾配液) を用いて精製した。生成物を減圧下で乾燥し
、標記化合物を褐色固体 (0 . 0 9 7 g 、 6 1 %) として得た。LCMS [$M + H$] $^+$

40

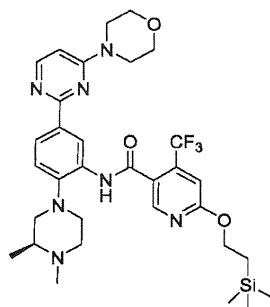
50

3 8 7 .

【 0 9 8 7 】

ステップ 3 : (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (4 - モルホリノピリミジン - 2 - イルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

【 化 9 0 4 】



10

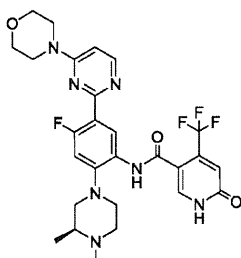
4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸、(7 2 m g 、 0 . 2 3 3 m m o l)、H A T U (8 9 m g 、 0 . 2 3 3 m m o l) および D I E A (0 . 0 8 1 m l 、 0 . 4 6 6 m m o l) を D M F (3 . 0 m l) 中で合わせた。3 0 分後、(S) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリノピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 5 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l) を加え、反応物を 6 0 に一晩加熱した。反応物をセライト上で濃縮した後、0 ~ 1 0 0 % 水 / A c C N 勾配液を用いて、逆相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、不純物共に目的の生成物 (7 0 m g 、 8 9 %) を薄い茶色の油として得た。L C M S [M + H] ⁺ 6 7 6 .

20

【 0 9 8 8 】

ステップ 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 9 0 5 】



30

(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリノピリミジン - 2 - イルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (7 0 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l 、 1 当量) を入れたバイアルに、T F A / C H ₂ C l ₂ (2 m l の 1 : 1 混合物) を加えた。反応混合物を 2 2 で 1 時間攪拌した (L C M S で完結したと判断) 。溶媒を減圧下除去し、残留物をエーテルでトリチュレートし、5 1 m g の標記化合物 (R F = 0 . 9 8 分) をベージュ色の固体として、不純物 (R F = 1 . 1 2 分) と共に得た。その後、分取 H P L C (溶出液として、水 / A c C N 中の 0 . 1 % ギ酸) によりさらに精製して、1 8 m g (2 7 % 収率) の標記生成物をベージュ色の固体として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 3 9 (b r d , J = 7 . 9 H z , 2 H) , 8 . 2 7 (d , J = 6 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 6 - 7 . 9 4 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (s , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H

40

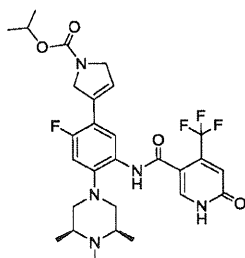
50

), 3.83 - 3.72 (m, 8H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.90 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.77 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 576.

【0989】

実施例600: プロパン-2-イル 3-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

【化906】

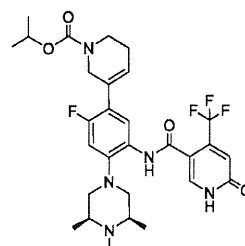


N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.061 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.061 ml、0.061 mmol) を用いて、実施例372に類似の手順により、標記化合物 (24 mg、65%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.29 - 6.16 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 6H), 1.04 (br d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 580.2.

【0990】

実施例601: プロパン-2-イル 5-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化907】



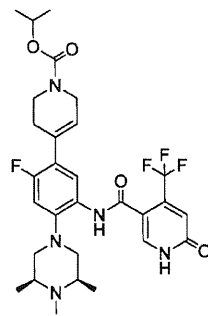
N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.059 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.059 m

1、0.059 mmol)を用いて、実施例372に類似の手順により、標記化合物(27 mg、73%収率)を得た。 ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.91 (br d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 5H), 1.17 (br d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 594.6$.

【0991】

実施例602: プロパン-2-イル 4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化908】



N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(30 mg、0.059 mmol)およびイソプロピルクロロホルメート(0.059 ml、0.059 mmol)を用いて、実施例372に類似の手順により、標記化合物(28 mg、76%収率)を得た。 ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 4H), 2.27 - 2.23 (m, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 6H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 594.2$.

【0992】

実施例603: N-[4-フルオロ-5-[3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

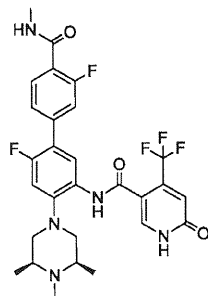
20

30

40

50

【化 9 0 9】



10

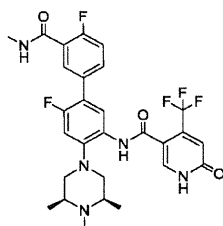
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (54 mg、0.089 mmol) および 3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルボロン酸 (26.3 mg、0.134 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (TFA 塩) を白色粉末 (58.8 mg、0.069 mmol、89% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 5H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 578.

20

【 0 9 9 3】

実施例 604: N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 9 1 0】



30

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (50 mg、0.083 mmol) および N - メチル - 5 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド (24.40 mg、0.124 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物 (TFA 塩) を灰色がかった白色のふわふわした粉末 (53.7 mg、0.074 mmol、99% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.1, 6.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 10.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.31 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 5H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 578.

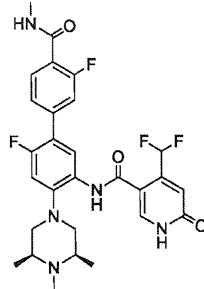
40

50

【 0 9 9 4 】

実施例 6 0 5 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 9 1 1 】



10

3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルボロン酸 (2 5 . 1 m g 、 0 . 1 2 8 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (5 0 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を灰色がかった白色のふわふわした粉末 (5 0 . 7 m g 、 0 . 0 6 1 m m o l 、 8 7 % 収率) として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 3 1 (b r d , J = 1 3 . 3 H z , 2 H) , 2 . 8 7 (s , 3 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 9 (m , 5 H) , 1 . 3 3 (d , J = 6 . 5 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 6 0 .

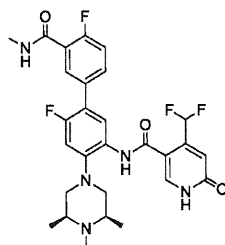
20

【 0 9 9 5 】

実施例 6 0 6 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【 化 9 1 2 】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (5 0 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l) および N - メチル - 5 - ボロノ - 2 - フルオロベンズアミド (2 5 . 1 m g 、 0 . 1 2 8 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を白色粉末 (4 2 . 1 m g 、 8 7 % 収率) として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 1 . 2 , 6 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 6 7 (m , 1 H) ,

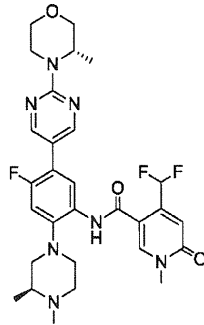
50

3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.31 (br d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 5H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 560$.

【0996】

実施例 607: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 913】

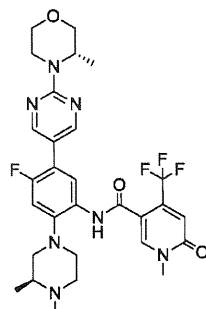


(S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イルフェニル) - 1, 2 - ジメチルピペラジンおよび 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 31 に類似の手順により標記化合物を得た。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.48 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (br dd, $J = 2.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.4, 13.5$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 3.5, 11.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 3.1, 11.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 3.19 (dt, $J = 3.8, 13.0$ Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.43 (br t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.36 (br t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+ : 586.2$.

【0997】

実施例 608: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 914】

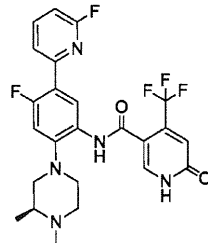


1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸および (S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イルフェニル) - 1, 2 - ジメチルピペラジンをを用いて、実施例 31 に類似の手順を使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.46 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.65 (br dd, J = 2.8, 6.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 2.3, 13.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.5, 11.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 3.1, 11.9 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 3.9, 13.0 Hz, 1H), 3.02 (br t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (br d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 604.3.

【0998】

実施例 609: N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化915】



(S) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタニル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (107 mg, 0.133 mmol) および 2 - ブロモ - 6 - トリフルオロメチルピリジン (33.2 mg, 0.147 mmol) を用いて、実施例 384 に類似の手順により、標記化合物 (15.3 mg, 21% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) = 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.16 (d, J = 4.7 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 558.07.

【0999】

実施例 610: N - [4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

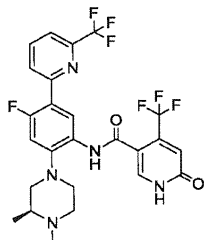
20

30

40

50

【化 9 1 6】

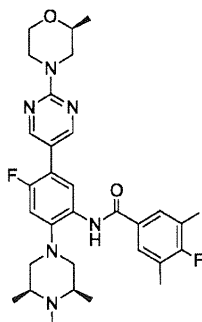


(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (1 0 9 m g , 0 . 1 3 6 m m o l) および 2 - プロモ - 6 - フルオロピリジン (2 6 . 3 m g , 0 . 1 5 0 m m o l) を用いて、実施例 3 8 4 に類似の手順により、標記化合物 (9 m g , 1 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , M e O D) 8 . 3 5 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 7 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 3 . 1 5 (d d , J = 2 6 . 8 , 1 1 . 1 H z , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 1 0 . 9 H z , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 4 3 (s , 1 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) ; L C M S [M + 1] ⁺ = 5 0 8 . 2 6 .

【 1 0 0 0 】

実施例 6 1 1 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 5 - ジメチルベンズアミド

【化 9 1 7】



4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 (7 5 7 m g , 4 . 5 m m o l) 、 H A T U (1 . 7 1 1 g , 4 . 5 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 8 4 m l , 4 . 5 m m o l) の D M F (6 m L) 中混合物を、6 0 ° で 5 分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0 . 9 4 9 g , 3 m m o l) を 1 度に加えた。得られた混合物を 6 0 ° で 4 . 5 時間および 8 0 ° で 2 時間加熱した。D M F を除去して褐色固体を得て、これを、D C M (5 0 m L) と、N a H C O ₃ 飽和溶液 (3 0 m L) と、H ₂ O (1 5 m L) との間で分配し、その後分離させた。a q 層を D C M (3 0 m L) で抽出し、合わせた抽出物を濃縮して褐色固体を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液 : E t O A c / h e x a n e 0 ~ 1 0 0 % , その後、M e O H / D C M 0 ~ 5 %) で精製して、N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルベンズアミドを、薄紅色の結晶質固体 (6 0 8 m g , 8 6 . 5 % 純度を基準にして 3 7 . 6 % 収率) として得た。L C M S [M + H] ⁺ 4 6 6 . 1 . 粗製 (S) - (2 - (2

-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸)0.2mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-3,5-ジメチルベンズアミド(54mg、86.5%純度、0.1mmol)を用いて、実施例29に類似の手順により、標記化合物(ギ酸塩、白色固体、22.0mg、36%)を調製した。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.57(s,2H), 8.46(br s,1H), 8.02(d,J=8.3Hz,1H), 7.70(d,J=6.7Hz,2H), 7.13(d,J=12.0Hz,1H), 4.65-4.55(m,2H), 3.99(dd,J=2.4,11.5Hz,1H), 3.68-3.60(m,2H), 3.20(br d,J=11.5Hz,2H), 3.08(ddd,J=3.5,12.0,13.3Hz,1H), 2.88-2.71(m,5H), 2.57(s,3H), 2.37(d,J=1.8Hz,6H), 1.25(d,J=6.2Hz,9H); LCMS[M+H]⁺ = 565.4.

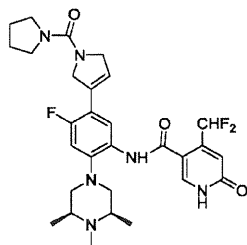
10

【1001】

実施例612: 4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化918】

20



1-ピロリジンカルボニルクロリド(5.81μl、0.053mmol)4-(ジフルオロメチル)-N-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(25mg、0.053mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(27.5mg、87%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.05-8.00(m,1H), 7.76-7.68(m,1H), 7.44-7.19(m,1H), 7.03-6.95(m,1H), 6.84-6.78(m,1H), 6.38-6.31(m,1H), 4.69-4.60(m,2H), 4.50-4.41(m,2H), 3.54-3.44(m,4H), 3.12-3.02(m,2H), 2.63-2.55(m,2H), 2.54-2.46(m,2H), 2.39-2.33(m,3H), 1.99-1.88(m,4H), 1.20-1.10(m,6H); LCMS[M+H]⁺ = 573.6.

30

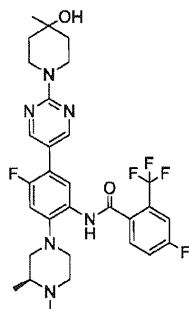
40

【1002】

実施例613: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

【化 9 1 9】



10

粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (57 mg, 86% 純度, 0.1 mmol) を用いて、実施例 400 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色の固体、26.0 mg, 40%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.53 (s, 2H), 8.39 (br s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 5.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.31 (br d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.25 (br d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 3.12 (br s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 4H), 1.37 - 1.31 (m, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H); LCMS $[M + H]^+ = 605.3$.

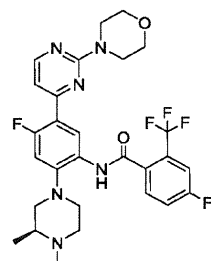
20

【1003】

実施例 614: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 9 2 0】

30



4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.045 mL, 0.3 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に、 Et_3N (0.084 mL, 0.6 mmol) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌し、その後、(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル アニリン (38.6 mg, 0.1 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、LC-MS 後、追加の、DCM (2 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.045 mL, 0.3 mmol) および Et_3N (0.084 mL, 0.6 mmol) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、LCMS で反応が完了したことを判断した。標準の後処理およびフラッシュクロマトグラフィー (勾配液: $\text{EtOAc} / \text{hex}$ 0 ~ 100%, 次に、 MeOH / DCM 0 ~ 10%, さらに後で、 MeOH

40

50

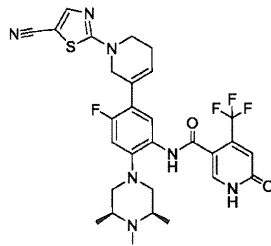
/ D C M 20%中の1% N H₃) および分取 H P L C での精製により、標記化合物 (ギ酸塩、淡褐色固体、7.5 mg、12%) を得た。¹ H N M R (500 M H z, メタノール - d₄) = 8.73 (d, J = 8.2 H z, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.3 H z, 1 H), 7.77 (dd, J = 5.4, 8.3 H z, 1 H), 7.68 (dd, J = 2.3, 9.0 H z, 1 H), 7.58 (dt, J = 2.0, 8.2 H z, 1 H), 7.17 (dd, J = 1.7, 5.1 H z, 1 H), 7.08 (d, J = 13.1 H z, 1 H), 3.90 - 3.86 (m, 4 H), 3.81 - 3.77 (m, 4 H), 3.30 - 3.23 (m, 2 H), 3.20 - 3.13 (m, 1 H), 3.05 (br t, J = 11.0 H z, 1 H), 2.82 - 2.69 (m, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.24 (br d, J = 5.5 H z, 3 H); L C M S [M + H]⁺ = 577.3.

10

【1004】

実施例 615: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化921】



20

N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.31 mg、0.049 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (24 mg、75% 収率) を得た。¹ H N M R (500 M H z, メタノール - d₄) = 7.87 - 7.80 (m, 1 H), 7.73 - 7.70 (m, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 6.93 - 6.85 (m, 1 H), 6.82 - 6.77 (m, 1 H), 6.12 - 6.05 (m, 1 H), 4.30 - 4.23 (m, 2 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 2.97 - 2.89 (m, 2 H), 2.52 - 2.46 (m, 2 H), 2.45 - 2.38 (m, 4 H), 2.29 - 2.25 (m, 3 H), 1.08 - 1.03 (m, 6 H); L C M S [M + H]⁺ = 616.6.

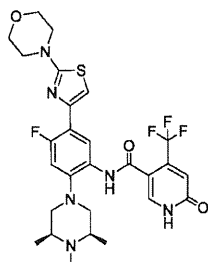
30

【1005】

実施例 616: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

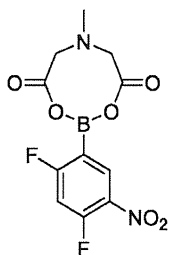
【化 9 2 2】



10

ステップ 1：2 - (2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキシアザボロカン - 4 , 8 - ジオン

【化 9 2 3】



20

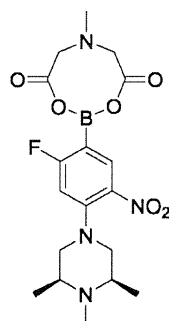
2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニルボロン酸 (4 . 5 g 、 2 2 m m o l) 、 メチルイミノ二酢酸 (3 . 6 g 、 2 4 m m o l) の D M F (3 6 m L) 中の混合物を窒素下、8 5 ° で 1 8 時間加熱した。D M F を減圧下除去し、ワックス状黄色固体を減圧下で一晩乾燥して、2 - (2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキシアザボロカン - 4 , 8 - ジオン (7 g 、 定量収率) を得て、これは精製の必要がなかった。L C M S [M - H] ⁻ : 3 1 3 . 2 .

【1 0 0 6】

ステップ 2：2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキシアザボロカン - 4 , 8 - ジオン

30

【化 9 2 4】



40

シス - 1 , 2 , 6 - トリメチルピペラジン (0 . 4 2 g 、 3 . 4 m m o l) の無水トルエン (4 m L) 中溶液を、2 - (2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6 - メチル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキシアザボロカン - 4 , 8 - ジオン (1 . 0 g 、 3 . 2 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 2 2 g 、 1 . 6 m m o l) の無水トルエン (3 m L) および無水 D M S O (1 . 0 m L) 中の混合物に加えた。反応混合物を 5 0 ° に 1 . 5 時間加熱した。室温まで冷却後、有機液相を無機物からデカントし、セライトのショートパッドを通して濾過し、反応バイアルとセライトを D C M および M e O H の溶液で定性的に濯いだ。濾液の乾固までの濃縮と、減圧下での一晩の乾燥により、目的の生成物 2 - (2 - フ

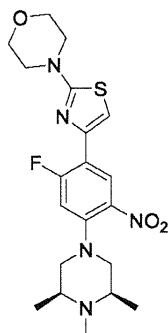
50

ルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキシアザボロカン - 4, 8 - ジオン (1.5 g、定量的収率) を、粘稠な琥珀色油として得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS [M + H]⁺: 423.3.

【1007】

ステップ3: 4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) モルホリン

【化925】



10

反応バイアルに、2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキシアザボロカン - 4, 8 - ジオン (0.060 g、0.14 mmol)、4 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) モルホリン (0.042 g、0.17 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.016 g、0.014 mmol) の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1, 4 - ジオキサン (4 mL) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.9 mL) をシリッジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物を 90 °C に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 9.5 % MeOH / DCM + 0.5 % NH₄OH] で精製し、4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) モルホリン (0.051 g、82 %) を得た。LCMS [M + H]⁺: 436.3.

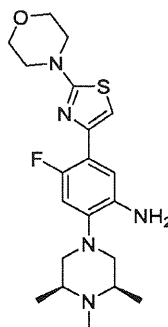
20

30

【1008】

ステップ4: 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化926】



40

4 - (4 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) モルホリン (0.051 g、0.12 mmol) および塩化スズ(II) (0.070 g、0.35 mmol) の MeOH (1.5 mL) および EtOH (1.5 mL) 中混合物を 50 °C で 1 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~

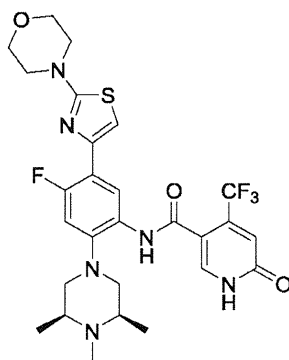
50

9.5% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製し、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0.080 g、定量的収率) を得た。LCMS [M+H]⁺: 406.3.

【1009】

ステップ5: N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化927】



4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸 (0.031 g、0.10 mmol) を、DMF (1 mL) 中の HATU (0.040 g、0.10 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.017 mL、0.10 mmol) を用いて室温で活性化した。活性化酸の溶液を、4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0.024 g、0.060 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液に加え、反応物を 50 に 18 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0.5 ~ 9.5% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH] で精製した。シリル保護アミドを DCM (1 mL) に溶解し、室温下、TFA (0.5 mL) で処理した。4 時間攪拌後、空気流下で揮発物を除去し、標記化合物を SCX2 シリカカートリッジを用いてキャッチアンドリリースプロトコルにより単離し、標記化合物 N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.016 g、46%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.71 - 12.39 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.18 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 3H), 1.04 (br s, 6H); LCMS [M+H]⁺: 595.2.

【1010】

実施例 617: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

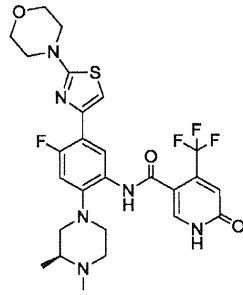
20

30

40

50

【化 9 2 8】



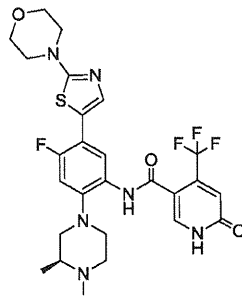
10

ステップ2で、シス - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジンの代わりに、(S) - 1, 2 - ジメチルピペラジン二塩酸塩を用いて、実施例 616 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.47 (s, 1H), 8.17 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 3.02 (br dd, J = 11.2, 19.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 3H), 2.41 (br t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 581.2.

20

【1011】

実施例 618: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 9 2 9】



30

ステップ2で、シス - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジンの代わりに (S) - 1, 2 - ジメチルピペラジン二塩酸塩を使い、およびステップ3で、4 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) モルホリンを使って、実施例 616 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.48 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 4H), 3.46 - 3.42 (m, 4H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS $[M+H]^+$: 581.3.

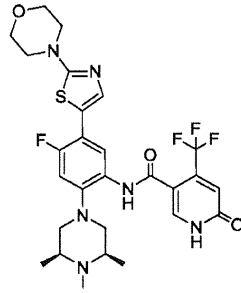
40

【1012】

実施例 619: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 9 3 0】



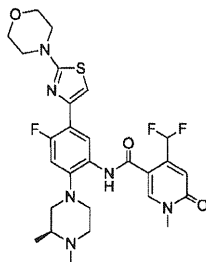
10

ステップ3で、4 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) モルホリンの代わりに、4 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) モルホリンを用いて、実施例 6 1 6 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d , J = 8 . 3 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 2 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 4 6 - 3 . 4 0 (m , 4 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 1 . 2 \text{ Hz} , 2 H) , 2 . 4 4 (b r t , J = 1 1 . 1 \text{ Hz} , 2 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 0 \text{ Hz} , 6 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 5 9 5 . 3 .

20

【 1 0 1 3 】

実施例 6 2 0 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 9 3 1】



30

ステップ5で、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸に代わりに、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 6 1 7 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d_6) = 9 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 2 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 1 3 . 3 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 6 3 (s , 1 H) , 3 . 7 5 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 5 2 (s , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 9 (m , 4 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 8 (m , 2 H) , 2 . 8 4 - 2 . 7 1 (m , 3 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 3 4 - 2 . 2 7 (m , 1 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 0 . 9 5 (d , J = 6 . 2 \text{ Hz} , 3 H) ; LCMS [M + H] $^+$: 5 7 7 . 3 .

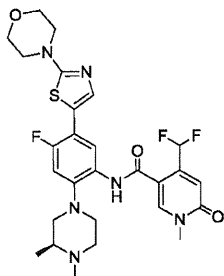
40

【 1 0 1 4 】

実施例 6 2 1 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 9 3 2】



10

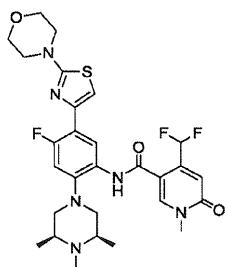
ステップ5で、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例618の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 4H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺: 577.1.

20

【1015】

実施例622: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化 9 3 3】



30

ステップ5で、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例616の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 3.04 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.44 (br t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.30 (dt, J = 3.1, 6.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 591.4.

40

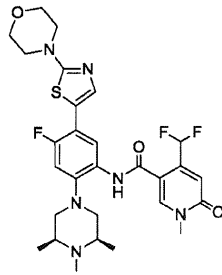
【1016】

実施例623: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-

50

カルボキサミド

【化 9 3 4】



10

ステップ5で、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 6 1 9 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆)

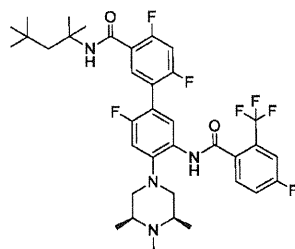
= 9.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 4H), 3.00 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 591.3.

20

【1017】

実施例 6 2 4: 2, 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル)ベンズアミド

【化 9 3 5】



30

2, 4 - 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) - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル)ベンズアミド

(50.0 mg、0.126 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (40 mg、0.079 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (39 mg、0.053 mmol、67.5% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄)

40

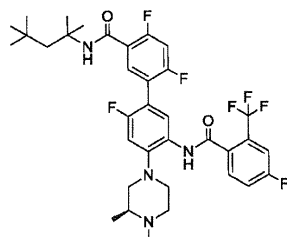
= 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.51 (m, 4H), 7.45 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.00 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.54 (br t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.26 (br s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.94 (s, 9H); LCMS [M + H]⁺ = 695.

50

【 1 0 1 8 】

実施例 6 2 5 : 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド

【 化 9 3 6 】



10

2 , 4 - 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) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (5 1 . 4 m g , 0 . 1 3 0 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム試薬グレード、 9 8 % (5 1 . 7 m g , 0 . 2 4 4 m m o l) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (4 0 m g , 0 . 0 8 1 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (3 3 m g , 0 . 0 4 6 m m o l 、 5 6 . 7 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 8 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (d t , J = 2 . 4 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (t , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 0 9 - 3 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 0 1 (b r d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 2 . 9 0 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 2 . 5 1 (b r t , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 2 . 4 5 (b r s , 1 H) , 2 . 3 7 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 2 9 (b r s , 3 H) , 1 . 8 3 (s , 2 H) , 1 . 3 9 (s , 6 H) , 1 . 0 4 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 5 (s , 9 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 6 8 1 .

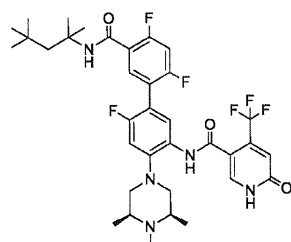
20

30

【 1 0 1 9 】

実施例 6 2 6 : N - [5 - [2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イルカルバモイル) フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 9 3 7 】



40

2 , 4 - 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) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (4 1 . 8 m g , 0 . 1 0 6 m m o l) および N - (5 - プロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 m g , 0 . 0 6 6 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (

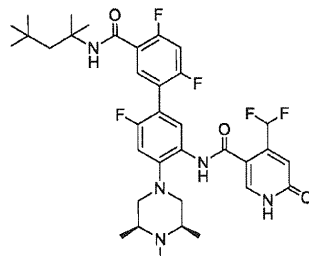
50

TFA塩)を白色のふわふわした粉末(12.7mg、0.013mmol、94%収率)として得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 7.92(s, 1H), 7.79(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.73(br s, 1H), 7.58(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 2H), 6.87-6.82(m, 1H), 3.47-3.38(m, 2H), 3.33(br d, J = 13.1Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 2.89-2.80(m, 2H), 1.85(s, 2H), 1.40(s, 6H), 1.37(d, J = 6.5Hz, 6H), 0.96(s, 9H); LCMS [M+H]⁺ = 694.

【1020】

実施例627: 4-(ジフルオロメチル)-N-[5-[2,4-ジフルオロ-5-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イルカルバモイル)フェニル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化938】



2,4-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド(43.1mg、0.109mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(40mg、0.068mmol)を使用して、実施例100に類似の手順を用いた。標記化合物(TFA塩)を、ふわふわした白色粉末(13mg、0.015mmol、100%収率)として収集した。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 7.95(s, 1H), 7.69(br d, J = 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.56(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.32-7.10(m, 1H), 7.09-7.04(m, 2H), 6.72-6.66(m, 1H), 3.42-3.36(m, 2H), 3.35-3.31(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.85-2.79(m, 2H), 1.83(s, 2H), 1.38(s, 6H), 1.34(d, J = 6.4Hz, 6H), 0.94(s, 9H); LCMS [M+H]⁺ = 676.

【1021】

実施例628: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

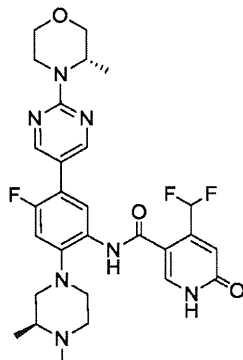
20

30

40

50

【化 9 3 9】



10

(S) - 3 - メチル - 4 - (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) ピリミジン - 2 - イル) モルホリンおよび (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドを用いて、実施例 3 9 に類似の手順に従って、標記化合物を調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 5 4 (d , J = 1 . 0 Hz , 2 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 4 . 7 4 (b r d d , J = 2 . 8 , 6 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 3 7 (d d , J = 2 . 6 , 1 3 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 9 8 (d d , J = 3 . 6 , 1 1 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 8 4 - 3 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 7 5 - 3 . 6 8 (m , 1 H) , 3 . 5 6 (d t , J = 3 . 1 , 1 1 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 6 1 - 2 . 4 9 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 1 . 3 0 (d , J = 6 . 8 Hz , 3 H) , 1 . 1 2 (d , J = 6 . 2 Hz , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ : 5 7 2 . 4 .

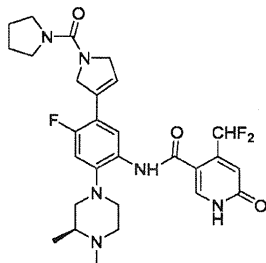
20

【 1 0 2 2 】

実施例 6 2 9 : (S) - 4 - (シフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 9 4 0】



40

(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 mg 、 0 . 0 5 4 mmol) および 1 - ピロリジンカルボニルクロリド (5 . 9 9 μ l 、 0 . 0 5 4 mmol) を用いて、実施例 2 5 3 に類似の手順により、標記化合物 (2 5 mg 、 7 8 % 収率) を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 0 7 - 8 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 8 4 - 6 . 7 8 (m , 1 H) , 6 . 3 8 - 6 . 3 1 (m

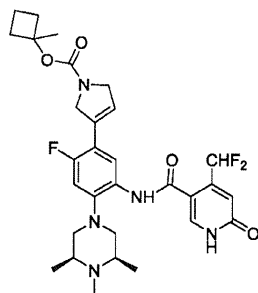
50

, 1 H), 4.70 - 4.58 (m, 2 H), 4.51 - 4.39 (m, 2 H), 3.55 - 3.43 (m, 4 H), 3.15 - 3.02 (m, 2 H), 2.97 - 2.87 (m, 2 H), 2.58 - 2.48 (m, 2 H), 2.42 - 2.34 (m, 4 H), 1.97 - 1.87 (m, 4 H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 559.5.

【1023】

実施例 630: 1 - メチルシクロブチル 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート

【化941】

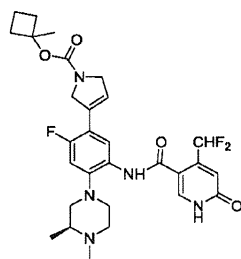


4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.053 mmol) および 1 - メチルシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (18.16 mg、0.058 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (22 mg、68% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.06 - 7.99 (m, 1 H), 7.75 - 7.66 (m, 1 H), 7.45 - 7.19 (m, 1 H), 7.03 - 6.94 (m, 1 H), 6.84 - 6.77 (m, 1 H), 6.39 - 6.30 (m, 1 H), 4.57 - 4.46 (m, 2 H), 4.38 - 4.26 (m, 2 H), 3.12 - 3.03 (m, 2 H), 2.63 - 2.56 (m, 2 H), 2.55 - 2.47 (m, 2 H), 2.45 - 2.35 (m, 5 H), 2.21 - 2.12 (m, 2 H), 1.91 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 - 1.67 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 3.4 Hz, 3 H), 1.18 - 1.13 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 588.6.

【1024】

実施例 631: 1 - メチルシクロブチル (S) - 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート

【化942】



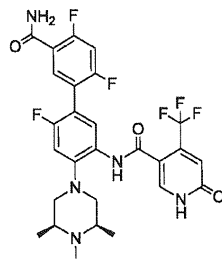
(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル

) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 m g 、 0 . 0 5 4 m m o l) および 1 - メチルシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (1 8 . 7 1 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) を用いて、実施例 2 5 3 に類似の手順により、標記化合物 (1 8 m g 、 5 5 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 0 7 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 2 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 6 . 3 9 - 6 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 5 9 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 4 . 3 8 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 5 9 - 2 . 4 9 (m , 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m , 6 H) , 2 . 2 3 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 8 (m , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 8 (m , 3 H) , 1 . 1 5 - 1 . 0 9 (m , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 7 4 . 5 .

10

【 1 0 2 5 】

実施例 6 3 2 : N - [5 - (5 - カルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 9 4 3 】



20

2 , 4 - 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) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (4 1 . 8 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 . m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (3 2 m g 、 9 6 % 収率) として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (t , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (t , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 6 . 8 4 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (d d d , J = 2 . 9 , 6 . 8 , 1 0 . 2 H z , 2 H) , 3 . 3 1 (b r d , J = 1 3 . 2 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (s , 3 H) , 2 . 8 8 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 3 5 (d , J = 6 . 5 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 2 .

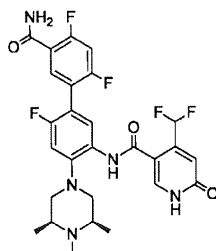
30

40

【 1 0 2 6 】

実施例 6 3 3 : N - [5 - (5 - カルバモイル - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 9 4 4】

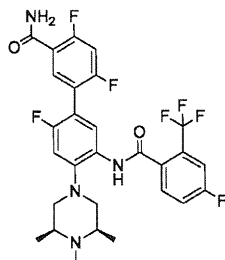


2, 4 - ジフルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ
 ロラン - 2 - イル) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド
 (43 . 1 m g , 0 . 1 0 9 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (
 (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジ
 フルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 m
 g , 0 . 0 6 8 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (3 5 m g , 0 . 0 4 2 m m o l , 9
 3 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 7 . 0 3 (s
 , 1 H) , 6 . 8 9 (t , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 7 . 6 H z , 1
 H) , 6 . 3 9 - 6 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 1 4 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 5
 . 7 9 - 5 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 4 1 (b r d
 , J = 1 4 . 1 H z , 2 H) , 1 . 9 6 (s , 3 H) , 1 . 9 1 (b r t , J = 1 2 .
 0 H z , 2 H) , 0 . 4 1 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6
 4 .

【 1 0 2 7】

実施例 6 3 4 : 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2
 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -
 トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 9 4 5】

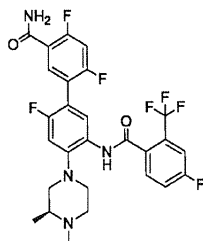


2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ
 ロラン - 2 - イル) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド
 (5 0 . 0 m g , 0 . 1 2 6 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - (
 (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フル
 オロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (4 0 m g , 0 . 0 7 9 m m o l) を使
 用して、実施例 1 0 0 に類似の手順を用いた。標記化合物 (T F A 塩) を、灰色がかった
 白色のふわふわした粉末 (4 0 m g , 0 . 0 4 7 m m o l , 9 3 % 収率) として収集した
 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 9 0 (d , J = 7 . 7 H z ,
 1 H) , 7 . 8 3 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 4
 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (d t , J = 2 . 1 , 8 . 3
 H z , 1 H) , 7 . 1 5 (t , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 1 . 0
 H z , 1 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 3 3 (b r d , J = 1 3 . 4 H
 z , 2 H) , 2 . 9 0 - 2 . 8 1 (m , 5 H) , 1 . 3 5 (d , J = 6 . 5 H z , 6 H)
 ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 3 .

【 1 0 2 8 】

実施例 6 3 5 : 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【 化 9 4 6 】



10

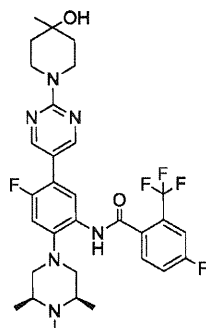
2 , 4 - ジフルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (5 1 . 4 m g 、 0 . 1 3 0 m m o l) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (4 0 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (2 8 m g 、 8 7 % 収率) として得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 8 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (b r d d , J = 5 . 3 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (d t , J = 2 . 0 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 5 (t , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 3 . 5 5 (b r d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 2 8 (m , 3 H) , 3 . 0 9 - 2 . 9 9 (m , 1 H) , 2 . 8 7 (s , 3 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 9 (m , 2 H) , 1 . 3 3 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] $^+$ = 5 6 9 .

20

【 1 0 2 9 】

実施例 6 3 6 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 9 4 7 】



40

粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 3 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5 7 m g 、 8 9 % 純度、 0 . 1 m m o l) を用いて、実施例 3 9 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ペールベージュ色の固体、 2 4 . 5 m g 、 3 7 %) を調製した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 . 5 3 (s , 2 H) , 8 . 4 0 (b r s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 8 . 2 H z

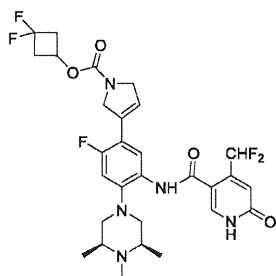
50

, 1 H), 7.81 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 1.9, 9.1 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.31 (td, J = 4.0, 13.3 Hz, 2 H), 3.63 - 3.55 (m, 2 H), 3.25 (br d, J = 12.5 Hz, 2 H), 3.21 - 3.11 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 2 H), 2.75 (br s, 3 H), 1.70 - 1.59 (m, 4 H), 1.35 (br d, J = 6.1 Hz, 6 H), 1.29 (s, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 619.5.

【1030】

実施例 637: 3, 3 - ジフルオロシクロブチル 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 2 - フルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート

【化948】

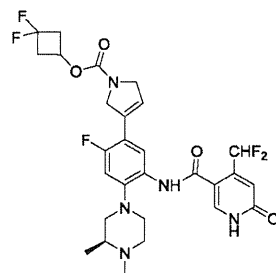


4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.053 mmol、同じように、実施例 100 に類似の手順を用いて実施例 397、ステップ 1 の中間体から調製) および 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (15.80 mg、0.058 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (25 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.06 - 7.98 (m, 1 H), 7.76 - 7.66 (m, 1 H), 7.44 - 7.19 (m, 1 H), 7.04 - 6.94 (m, 1 H), 6.83 - 6.76 (m, 1 H), 6.40 - 6.28 (m, 1 H), 4.99 - 4.91 (m, 1 H), 4.62 - 4.50 (m, 2 H), 4.43 - 4.30 (m, 2 H), 3.12 - 2.98 (m, 4 H), 2.83 - 2.67 (m, 2 H), 2.64 - 2.56 (m, 2 H), 2.55 - 2.47 (m, 2 H), 2.41 - 2.34 (m, 3 H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 610.4.

【1031】

実施例 638: 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (S) - 3 - (5 - (4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボキシレート

【化949】



10

20

30

40

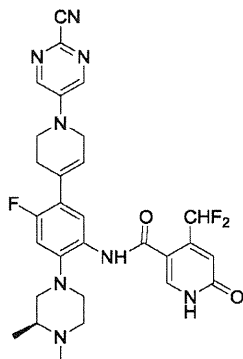
50

(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.054 mmol、実施例 100 に記載のものに類似のカップリング法からの実施例 396、中間体 1 から調製) および 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (16.28 mg、0.060 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (25 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.41 - 6.31 (m, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 596.4.

【1032】

実施例 639: (S) - N - (5 - (1 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 950】



5 - ブロモ - 2 - シアノピリミジン (14.51 mg、0.079 mmol) および (S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.063 mmol、実施例 638 で記載のものと類似の方法を用いて調製) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物を灰色がかった白色固体 (8 mg) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 9.61 - 9.41 (m, 1H), 8.71 - 8.46 (m, 2H), 8.38 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 1H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 6.13 - 5.98 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 4H), 1.00 - 0.93 (m, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 579.5.

【1033】

実施例 640: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

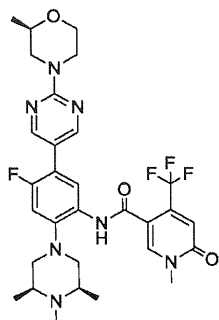
20

30

40

50

【化 9 5 1】



10

粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (52 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ライトベージュ色の固体、31.4 mg, 47%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.53 - 8.33 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.6, 11.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 5H), 3.26 - 3.05 (m, 5H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 4H), 1.34 (br d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 618.3.

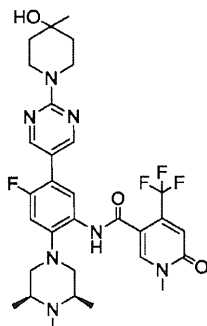
20

【1034】

実施例 641: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 9 5 2】

30



40

粗製 (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (52 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色の固体、27.6 mg, 40%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.52 (s, 2H), 8.41 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H)

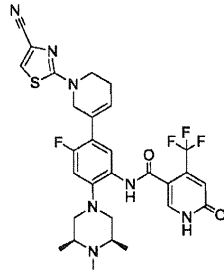
50

, 3.67 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 2.89 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.80 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.37 (br d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 632.5.

【1035】

実施例 642: N - [5 - [1 - (4 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化953】

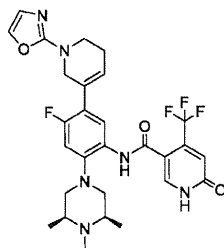


N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.049 mmol) および 2 - ブロモ - 4 - シアノチアゾール (9.31 mg, 0.049 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (19 mg, 60% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.12 - 6.04 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 616.5.

【1036】

実施例 643: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化954】



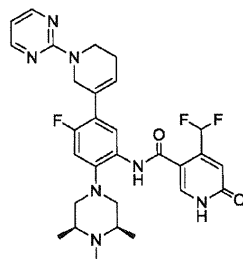
N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.049 mmol) および 2 - ヨードオキサゾール (9.60 mg, 0.

0.49 mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(6 mg、20%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 1.06 - 1.03 (m, 6H); LCMS [M + H] $^+$ = 575.5

【1037】

実施例644: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(1-ピリジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化955】

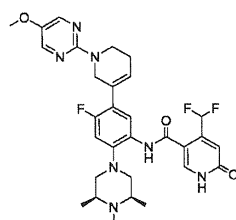


4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(30 mg、0.061 mmol)および2-プロモピリミジン95%(12.18 mg、0.077 mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(29 mg、79%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 8.28 - 8.18 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.35 - 7.08 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 1H), 6.09 - 6.00 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.52 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 3H), 1.06 - 1.02 (m, 6H); LCMS [M + H] $^+$ = 568.6.

【1038】

実施例645: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化956】



10

20

30

40

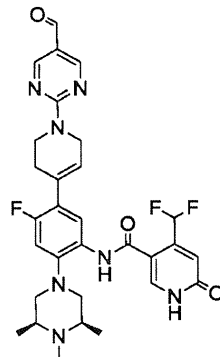
50

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.061 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - メトキシピリミジン (16.2 mg、0.086 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (24 mg、62% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 3H), 1.06 - 1.03 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 598.5.

【1039】

実施例 646: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミルピリミジン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化957】



4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40 mg、0.082 mmol) および 2 - ブロモ - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (19.86 mg、0.106 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (32.5 mg、63% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 9.70 - 9.54 (m, 1H), 8.75 - 8.61 (m, 2H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.33 - 7.06 (m, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 6.04 - 5.92 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 596.5.

【1040】

実施例 647: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

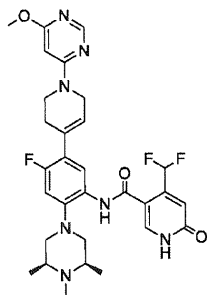
20

30

40

50

【化 9 5 8】



10

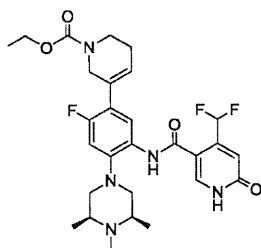
4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.061 mmol) および 4 - ヨード - 6 - メトキシピリミジン (18.80 mg、0.080 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (28 mg、73% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.32 - 7.07 (m, 1H), 6.82 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 5.94 - 5.87 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 5H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 598.5.

20

【1041】

実施例 648: エチル 5 - [5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

【化 9 5 9】



30

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.061 mmol) およびエチルクロロホルメート (5.83 μl、0.061 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (29 mg、80% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.06 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 5H), 1.21 - 1.16 (m, 3H), 1.07 - 1.01 (m, 6H); LCMS [M +

40

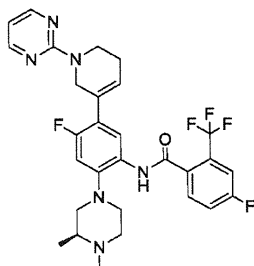
50

$H]^+ = 562.5.$

【1042】

実施例649：4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(1-ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化960】



10

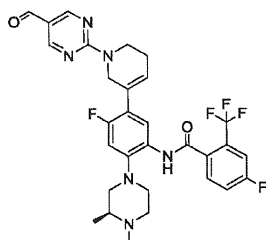
(S)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(30mg、0.061mmol)および2-ブロモピリミジン95%(12.06mg、0.076mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(26mg、71%収率)を得た。 1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 8.41-8.30(m, 2H), 7.97-7.89(m, 1H), 7.82-7.74(m, 1H), 7.69-7.62(m, 1H), 7.60-7.51(m, 1H), 7.07-6.96(m, 1H), 6.61(t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21-6.10(m, 1H), 4.63-4.49(m, 2H), 4.07-3.96(m, 2H), 3.13-3.01(m, 2H), 2.97-2.86(m, 2H), 2.60-2.51(m, 1H), 2.50-2.44(m, 1H), 2.44-2.40(m, 2H), 2.37-2.29(m, 4H), 1.12(d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [$M+H$] $^+$ = 573.5.

20

【1043】

実施例650：4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化961】



40

(S)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(35mg、0.071mmol)および2-ブロモ-ピリミジン-5-カルバルデヒド(17.21mg、0.092mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(33mg、74%収率)を得た。 1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) = 9.80-9.73(m, 1H), 8.87-8.76(m, 2H), 7.98-7.89(m, 1H), 7.81-7.74(m, 1H), 7.69-7.62(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 7.

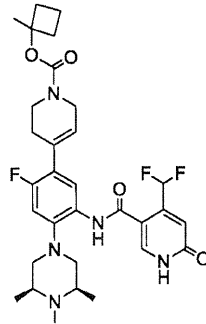
50

0.8 - 6.98 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 1.14 - 1.10 (m, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 601.5.

【1044】

実施例651: (1-メチルシクロブチル) 4-[5-[[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化962】

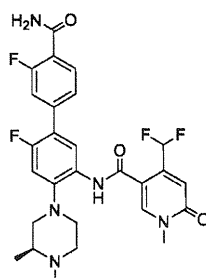


4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) および 1-メチルシクロブチル (4-ニトロフェニル) カルボネート (22 mg、0.070 mmol) を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物 (16.5 mg、37% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.32 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.93 - 5.80 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.21 (td, J = 1.6, 3.2 Hz, 8H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 4H), 2.30 - 2.22 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 3H), 1.06 - 1.02 (m, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 602.6.

【1045】

実施例652: N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化963】



10

20

30

40

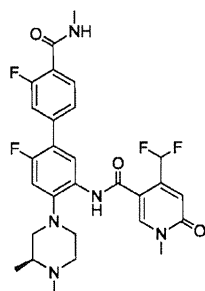
50

4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニルボロン酸、96% (22.52 mg、0.123 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40 mg、0.082 mmol、実施例 461, ステップ 1 から) を使用し、実施例 100 に類似の手順に従い、標記化合物をふわふわした白色粉末 (8.4 mg、17.8% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.23 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 1H), 7.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 546.

【1046】

実施例 653: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化964】



3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニルボロン酸 (24.25 mg、0.123 mmol) および (S) - N - (5 - プロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (40 mg、0.082 mmol) を使用して、実施例 100 に類似の手順に従った。標記化合物を、ベージュ色のふわふわした粉末 (34.8 mg、72.0% 収率) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.19 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (br dd, J = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 2.3, 11.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 560.

【1047】

実施例 654: 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

10

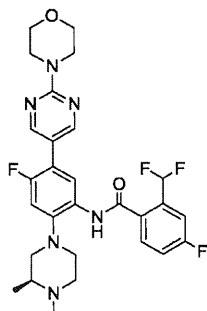
20

30

40

50

【化 9 6 5】



10

(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) アニリン (77 mg、0.2 mmol) および 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ安息香酸 (Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 5955 - 5958 に記載のようにして調製) を使用して、実施例 331 の調製で上記した手順と類似の方式で標記化合物 (ギ酸塩、淡褐色固体、48.2 mg、39%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール - d_4) = 8.55 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (br dd, J = 5.4, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.39 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.86 (br dd, J = 10.1, 12.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS [$M + H$] $^+$ = 559.4.

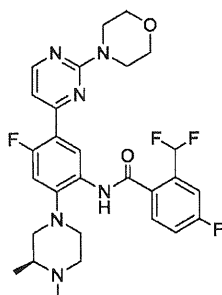
20

【1048】

実施例 655: 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル]ベンズアミド

【化 9 6 6】

30



(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) アニリン (84 mg、91.6% 純度、0.2 mmol) および 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ安息香酸を使用して、実施例 331 の調製で記載した手順と類似の方式で標記化合物 (ギ酸塩、淡褐色固体、34.3 mg、28%) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール - d_4) = 8.57 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 3.18 - 3.01 (m, 3H), 2.86 (br dd, J = 10.2, 12.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz,

40

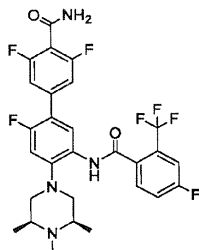
50

3 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 559.3.

【1049】

実施例 656 : 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 967】



10

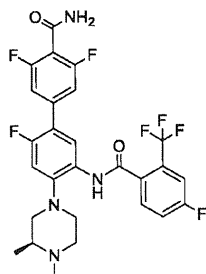
4 - (アミノカルボニル) - 3, 5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (23.81 mg、0.119 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (40 mg、0.079 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法により、標記化合物を、ページュ色のふわふわした粉末 (25 mg、0.041 mmol、51.6% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 2.99 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 583.

20

【1050】

実施例 657 : 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド

【化 968】



40

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (40 mg、0.081 mmol) および 4 - (アミノカルボニル) - 3, 5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (24.49 mg、0.122 mmol) を用いて、実施例 100 に類似の手順により、標記化合物を、淡黄色のふわふわした粉末 (31 mg、0.052 mmol、63.8% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 12.3

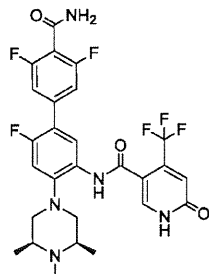
50

H z , 1 H) , 3 . 0 5 (b r d d , J = 2 . 2 , 1 1 . 5 H z , 1 H) , 3 . 0 1 - 2 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 8 7 - 2 . 8 3 (m , 1 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 4 7 (t , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 2 . 3 7 (d t , J = 2 . 8 , 1 1 . 2 H z , 1 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 6 9 .

【 1 0 5 1 】

実施例 6 5 8 : N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 9 6 9 】

10



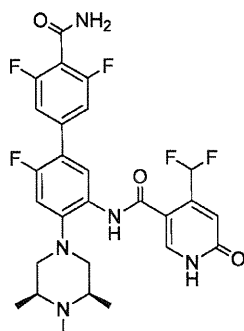
4 - (アミノカルボニル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (1 9 . 9 1 m g 、 0 . 0 9 9 m m o l) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、標記化合物 (T F A 塩) を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (3 4 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l 、 8 5 % 収率) として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 3 0 (b r d , J = 1 3 . 2 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (s , 3 H) , 2 . 8 8 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 3 4 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 5 8 2 .

20

30

【 1 0 5 2 】

実施例 6 5 9 : N - [5 - (4 - カルバモイル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 9 7 0 】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) および 4 - (アミノカルボニル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸 (2 0 . 5 2 m g 、 0 . 1 0 2 m

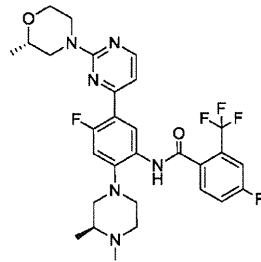
50

mol)を用いて、実施例100に類似の手順により、標記化合物(TFA塩)を、灰色がかった白色のふわふわした粉末(40mg、0.048mmol、91%収率)として得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 7.97(s, 1H), 7.71(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.34-7.09(m, 3H), 7.06(d, J = 12.1Hz, 1H), 6.72-6.67(m, 1H), 3.43-3.35(m, 2H), 3.32(br d, J = 13.4Hz, 2H), 2.88(s, 3H), 2.86-2.79(m, 2H), 1.33(d, J = 6.5Hz, 6H); LCMS[M + H]⁺ = 564.

【1053】

実施例660: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化971】



(S)-N-(5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(572mg、86%純度、1mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(508mg、2mmol)Pd(dppf)Cl₂(37mg、0.05mmol)およびKOAc(294mg、3mmol)を充填した20mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン(10mL)を加え、得られた混合物を110℃で6時間、マイクロ波加熱した。粗製(S)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-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-イルフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを、ジオキサンで希釈して、20mLの合計体積にし、各種基質との反応を調べるために、これを均等に5つの部分に分けた(それぞれ4mL、0.2mmol)。ジオキサン中の上記粗製(S)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-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-イルフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(完全変換を仮定して、0.2mmol)および(S)-4-(4-ブロモピリミジン-2-イル)-2-メチルモルホリン(62mg、0.24mmol)の混合物に、ビス(di-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(14mg、0.02mmol)および1MのK₃PO₄(0.6mL、0.6mmol)を加えた。得られた混合物を110℃で2時間マイクロ波加熱した。ブライン(5mL)で希釈後、EtOAc(15mL x 2)で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(勾配液: EtOAc/hex 0~100%、その後、MeOH/DCM 0~10%)、分取HPLCおよびバイオタージSCX-2カラムで精製して、白色固体を得た。これをMeOH(10mL)に再溶解し、2滴のHCO₂Hで処理し、留去、乾燥して、標記化合物をパールベージュ色固体(ギ酸塩、71.6mg、2つのステップ合わせて56%)として得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.74(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.47-8.41(m, 1H), 8.40(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.77(dd, J = 5.3, 8.4Hz, 1H), 7.68(dd, J = 2.2, 9.0Hz, 1H), 7.58(dt, J = 2.3, 8.3Hz, 1H), 7.16(dd, J = 1.7, 5.

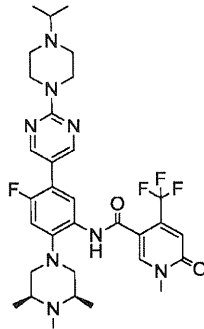
1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.68 (br d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.61 (br d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 2.4, 11.5 Hz, 1 H), 3.69 - 3.60 (m, 2 H), 3.39 - 3.26 (m, 3 H), 3.14 - 3.03 (m, 2 H), 2.99 - 2.89 (m, 2 H), 2.87 - 2.77 (m, 1 H), 2.73 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1 H), 2.69 - 2.65 (m, 3 H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 591.3.

【1054】

実施例 661: N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化972】



20

粗製(2-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)ボロン酸(0.3 mmol)およびN-(5-ブromo-4-フルオロ-2-[(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(52 mg, 0.1 mmol)を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物(二ギ酸塩、ライトベージュ色の固体、42.4 mg, 57%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.61 (s, 2 H), 8.50 (br s, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.16 (br d, J = 11.9 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.12 (br s, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (br s, 6 H), 3.06 - 2.89 (m, 2 H), 2.79 (br d, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.65 - 2.57 (m, 3 H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.31 - 1.26 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 645.4.

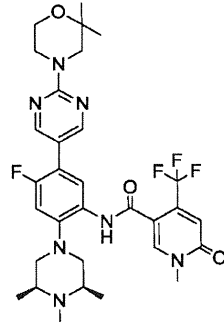
30

【1055】

実施例 662: N-[5-[2-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 9 7 3】



10

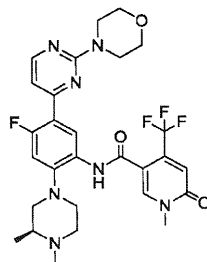
粗製 (2 - (2, 2 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.3 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (52 mg, 0.1 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順により、標記化合物 (ギ酸塩、ライトベージュ色の固体、32.9 mg, 48%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.58 - 8.53 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (s, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 632.4.

20

【1056】

実施例 663: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 9 7 4】



30

1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (44 mg, 0.2 mmol)、HATU (76 g, 0.2 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.052 ml, 0.3 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、60 で 5 分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) アニリン (39 mg, 0.1 mmol) を 1 度に加えた。得られた混合物を 60 で一晩加熱した。溶媒を除去し、残留物を分取 HPLC およびバイオターゲット SCX - 2 カラムにより精製して、標記化合物を淡褐色固体 (34.8 mg, 58%) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 1.8, 5.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 4H), 3.80 - 3.76 (

40

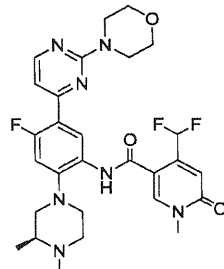
50

m, 4 H), 3.66 (s, 3 H), 3.24 - 3.13 (m, 2 H), 3.01 - 2.91 (m, 2 H), 2.64 - 2.51 (m, 2 H), 2.43 (br s, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 590.4.

【1057】

実施例 664: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化975】

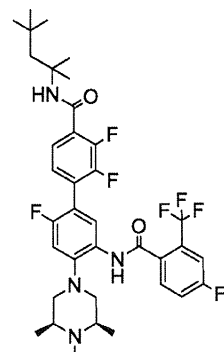


4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(41 mg、0.2 mmol)、HATU(76 g、0.2 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.052 ml、0.3 mmol)のDMF(2 mL)中混合物を、60℃で5分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、(S)-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリンピリミジン-4-イル)アニリン(39 mg、0.1 mmol)を1度に加えた。得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶媒を除去し、残留物を分取HPLCおよびバイオタージSCX-2カラムにより精製して、標記化合物を褐色固体(25.2 mg、43%)として得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.40 - 8.37 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.28 (t, J = 55.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 1.7, 5.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.88 - 3.83 (m, 4 H), 3.79 - 3.73 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 3.26 - 3.13 (m, 2 H), 3.01 - 2.90 (m, 2 H), 2.62 - 2.50 (m, 2 H), 2.46 - 2.35 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 572.4.

【1058】

実施例 665: 2,3-ジフルオロ-4-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド

【化976】



10

20

30

40

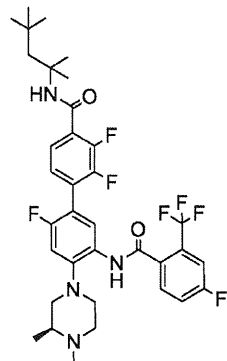
50

2, 3 - ジフルオロ - 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) - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (68.4 mg、0.173 mmol) および N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (51.5 mg、0.102 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法により、標記化合物を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (59 mg、79% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.05 (br d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.34 (br s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.11 (br s, 6H), 0.96 (s, 9H); LCMS [M + H]⁺ = 695.

【 1059 】

実施例 666 : 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド

【 化 977 】

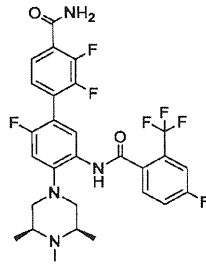


2, 3 - ジフルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (70.3 mg、0.178 mmol) および (S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (51.5 mg、0.105 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法により、標記化合物を、ベージュ色のふわふわした粉末 (52 mg、69.4% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.31 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.04 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.06 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H); LCMS [M + H]⁺ = 681.

【 1060 】

実施例 667 : 2, 3 - ジフルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 -

トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] ベンズアミド
【化 9 7 8】



10

2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド (68.4 mg、0.173 mmol) および N-(5-ブromo-4-フルオロ-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (51.5 mg、0.102 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法と、それに続く脱保護により、標記化合物 (TFA 塩) を、ページュ色のふわふわした粉末 (60 mg、0.068 mmol、91% 収率) として単離して得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (br t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.46 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 5H), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 583.

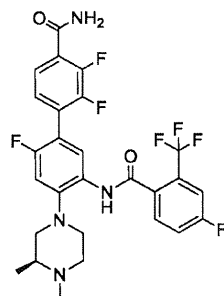
20

【1061】

実施例 668: 2,3-ジフルオロ-4-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド

【化 9 7 9】

30



2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド (70.3 mg、0.178 mmol) および (S)-N-(5-ブromo-2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (51.5 mg、0.105 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法と、それに続く酸性脱保護により、標記化合物 (TFA 塩) を、ページュ色のふわふわした粉末 (55 mg、93% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (br dd, J = 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.37 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (br d, J

40

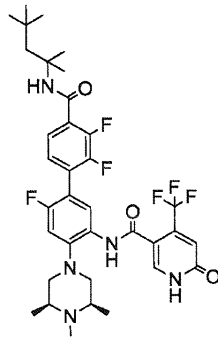
50

= 12.3 Hz, 1H), 3.44 (br s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 569.

【1062】

実施例 669: N-[5-[2,3-ジフルオロ-4-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イルカルバモイル)フェニル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化980】



10

2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド (69.7 mg、0.176 mmol) および 2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド (69.7 mg、0.176 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法により、標記化合物 (TFA 塩) を白色のふわふわした粉末 (17 mg、0.020 mmol、93% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.34 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.98 (s, 9H); LCMS [M+H]⁺ = 694.

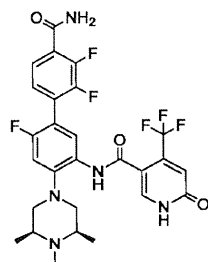
20

30

【1063】

実施例 670: N-[5-(4-カルバモイル-2,3-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化981】



40

2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンズアミド (69.7 mg、0.176 mmol) および 2,3-ジフルオロ-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)-N-(2,4,4-ト

50

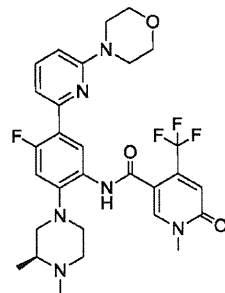
リメチルペンタン - 2 - イル) ベンズアミド (69.7 mg、0.176 mmol) を用いて、実施例 100 に類似のカップリング法により、標記化合物 (TFA 塩) を白色のふわふわした粉末 (50 mg、0.059 mmol、90% 収率) として単離して得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 582.

【1064】

10

実施例 671: N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化982】



20

(S) - 5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロアニリン (907 mg、3 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.524 g、6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (110 mg、0.15 mmol) および KOAc (883 mg、9 mmol) を充填した 20 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (12 mL) を加え、得られた混合物を、110 で 7 時間、マイクロ波加熱した。ジオキサン中の、粗生成物 (S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - 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) アニリンを 2 つの均等な体積に分割し、その後の鈴木カップリングに直接使用した。ジオキサン中の粗製 (S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - 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) アニリン (完全変換を仮定して、1.5 mmol) および 4 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) モルホリン (438 mg、1.8 mmol) の混合物に、ビス(di-tert-ブチル(4 - ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (53 mg、0.075 mmol) および 1 M の K₃PO₄ (3 mL、3 mmol) を加えた。得られた混合物を 110 で 2 時間マイクロ波加熱した。ブライン (5 mL) で希釈後、EtOAc (15 mL x 2) で抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配液: EtOAc / hex 0 ~ 100% 後、MeOH / DCM 0 ~ 100%) で精製して、(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) アニリンを褐色の発泡体 (403 mg、87.44% 純度を基準にして 2 つのステップを合わせて 61%) として得た。LCMS [M + H]⁺ 386.4. 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (44 mg、0.2 mmol)、HATU (76 g、0.2 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL、0.3 mmol) の DMF (1 mL) 中混合物を、60 で 5 分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) アニリン (44 mg、87.44% 純度、0.1 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を 1 度に加えた。得られた混合物を 60

30

40

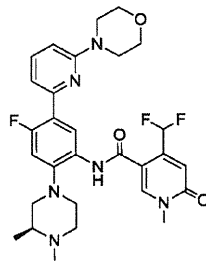
50

で一晩加熱した。溶媒を除去し、残留物を分取HPLCおよびバイオターゲットSCX-2カラムにより精製して、標記化合物をベージュ色の固体(27.1mg、45%)として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 8.53(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.63(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.23(dd, J = 1.7, 7.5Hz, 1H), 7.03(d, J = 13.0Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.77(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.86-3.80(m, 4H), 3.66(s, 3H), 3.62-3.55(m, 4H), 3.18-3.06(m, 2H), 2.99-2.90(m, 2H), 2.61-2.50(m, 2H), 2.44-2.34(m, 4H), 1.14(d, J = 6.4Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 589.4.

10

【1065】

実施例672: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド
【化983】



20

4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(41mg、0.2mmol)、HATU(76g、0.2mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.052ml、0.3mmol)のDMF(1mL)中混合物を、60℃で5分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、(S)-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)アニリン(44mg、87.4%純度、0.1mmol)のDMF(1mL)中溶液を1度に加えた。得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶媒を除去し、残留物を分取HPLCおよびバイオターゲットSCX-2カラムにより精製して、標記化合物を褐色固体(20.5mg、35%)として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 8.38-8.33(m, J = 8.3Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.41-7.17(m, 2H), 7.01(d, J = 12.8Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.79-6.75(m, J = 8.4Hz, 1H), 3.83-3.78(m, 4H), 3.64(s, 3H), 3.60-3.54(m, 4H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.99-2.87(m, 2H), 2.60-2.48(m, 2H), 2.45-2.34(m, 4H), 1.13(d, J = 6.2Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 571.3.

30

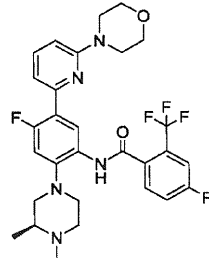
40

【1066】

実施例673: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

【化 9 8 4】



10

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (0.045 mL、0.3 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に、Et₃N (0.084 mL、0.6 mmol) を室温で加えた。添加後、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌し、その後、(S) - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) アニリン (44 mg、87.44% 純度、0.1 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を分取 HPLC により精製して、標記化合物を褐色固体 (ギ酸塩、19.8 mg、31%) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.70 - 8.65 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.79 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.26 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.42 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 576.2.

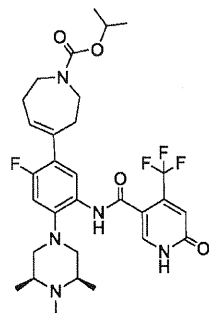
20

【1067】

実施例 674: プロパン - 2 - イル 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート

30

【化 9 8 5】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (32 mg、0.061 mmol、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) - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 1 - カルボキシレートおよび N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミドを

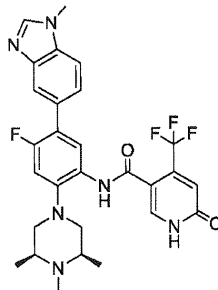
50

使用して実施例 372 と類似の方式で調製)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.021 ml、0.123 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液に、イソプロピルクロロホルメート (0.031 ml、0.5 ml の DCM 中の 0.031 mmol) を加えた。5 分後、LCMS により反応の完結が示された。反応混合物を水および DCM で希釈した。有機層を分離した。水層を DCM で数回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮し、セライトにロードし、乾燥した。その後、これを逆相 Isco (C18 13.3 g カートリッジ、溶出液: 10%、10Z ~ 100%、その後、100% AcCN/水) により精製した。標記化合物を水/アセトニトリルから凍結乾燥し、ふわふわした白色粉末 (25 mg、0.039 mmol、63.7% 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.92 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 4.09 (br dd, J = 4.8, 14.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.03 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 7H), 1.18 (br d, J = 5.3 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 608.

【1068】

実施例 675: N - [4 - フルオロ - 5 - (1 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化986】



ステップ 3 で、4 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) モルホリンの代わりに、5 - プロモ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾールを用いて、実施例 616 の調製で上記したもの類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 12.52 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.05 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 557.2.

【1069】

実施例 676: N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

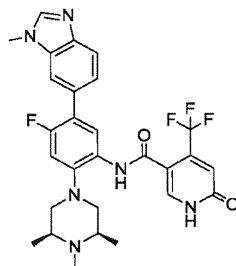
20

30

40

50

【化 9 8 7】



10

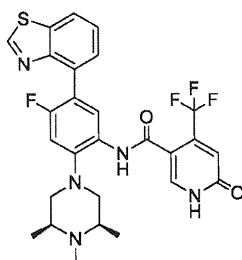
ステップ3で、4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリンの代わりに、6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを用いて、実施例616の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 12.55(br s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.83(br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73(br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.34(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06(br d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.05(br d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.37(br d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.21(s, 3H), 1.03(br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 557.1.

20

【1070】

実施例677: N-[5-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 9 8 8】



30

ステップ3で、4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリンの代わりに、4-プロモ-1,3-ベンゾチアゾールを用いて、実施例616の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 12.52(br s, 1H), 9.53(br d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.39-9.34(m, 1H), 8.23(dd, J = 3.2, 7.5 Hz, 1H), 7.91(br s, 1H), 7.87-7.79(m, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.06(br dd, J = 3.8, 11.4 Hz, 1H), 6.80(br d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.08(br d, J = 9.5 Hz, 3H), 2.39(br s, 3H), 2.23(br s, 3H), 1.04(br d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 560.2.

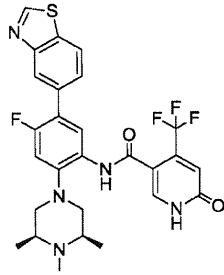
40

【1071】

実施例678: N-[5-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 9 8 9】



10

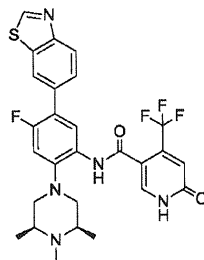
ステップ3で、4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリンの代わりに、5-プロモベンゾチアゾールを用いて、実施例616の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 12.45 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.08 (br d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.38 (br d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 560.2.

【1072】

20

実施例679: N-[5-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 9 9 0】



30

ステップ3で、4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリンの代わりに、5-プロモベンゾチアゾールを用いて、実施例616の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 12.43 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.07 (br d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.03 (br d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 560.3.

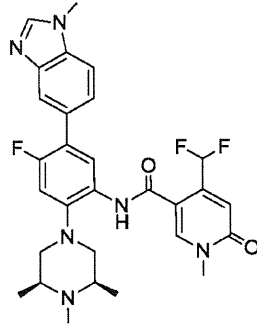
40

【1073】

実施例680: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(1-メチルベンゾイミダゾール-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 9 9 1】



10

標記化合物を、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(0.017g、0.054mmol)および4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.010g、0.027mmol)から調製した。後者の試薬は、2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキシアザボロカン-4,8-ジオンおよび5-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを使って、実施例616に類似の経路により調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) = 9.49(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.67(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.48-7.23(m, 2H), 7.05(d, J = 12.5Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.06(br d, J = 11.0Hz, 3H), 2.42-2.32(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.02(d, J = 6.1Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 553.3.

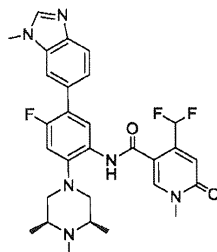
20

【1074】

実施例681: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(3-メチルベンゾイミダゾール-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

30

【化 9 9 2】



40

4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.012g、0.060mmol)および4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.011g、0.030mmol)を用いて、実施例616の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物(13mg、79%収率)を調製した。後者の試薬は、2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチル-1,3,6,2-ジオキシアザボロカン-4,8-ジオン(0.075g、0.178mmol)、6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.056g、0.266mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

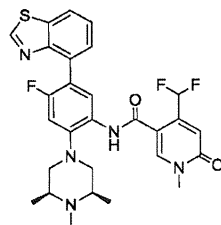
50

(0.021 g、0.018 mmol) から出発して、実施例 616 に類似の経路により調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.47 - 7.23 (m, 2H), 7.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.36 (td, J = 3.4, 6.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 553.1.

【1075】

実施例 682: N-[5-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化993】

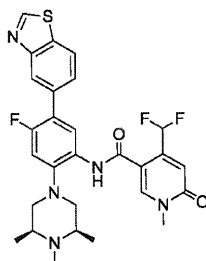


ステップ5で、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例 677 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.49 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.38 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 556.3.

【1076】

実施例 683: N-[5-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化994】

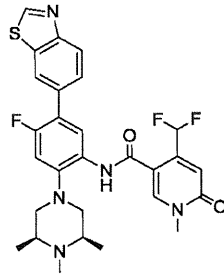


ステップ5で、4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸を用いて、実施例 678 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.56 (br d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), $7.40 - 7.15$ (m, 1 H), 7.02 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.02 (br d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.30 (br d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H); LCMS $[M + H]^+$: 556.3.

【1077】

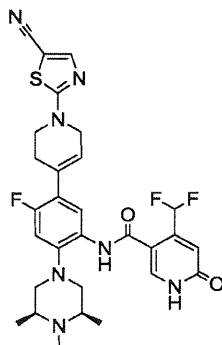
実施例 684: N - [5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド
【化995】



ステップ5で、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸の代わりに、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 679 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.48 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.80 (br d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.66 (br d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.46 - 7.21 (m, 1 H), 7.09 (br d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.08 (br d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2 H), 2.37 (br d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.02 (br d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H); LCMS $[M + H]^+$: 556.1.

【1078】

実施例 685: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化996】



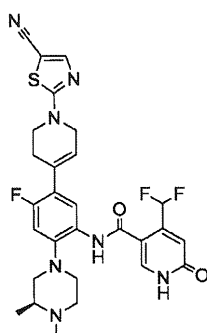
4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン -

1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.65 mg、0.051 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (22 mg、69% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 7.89 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 7.08 - 7.33 (m, 1H), 6.84 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.10 (d, J = 2.69 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.75 Hz, 2H), 2.90 - 2.95 (m, 2H), 2.93 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.58 (br. s., 2H), 2.44 - 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 598.5.

【1079】

実施例 686: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化997】



(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.053 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.94 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (23.5 mg、73% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.07 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 584.5.

【1080】

実施例 687: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

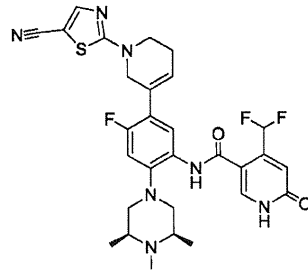
20

30

40

50

【化 9 9 8】

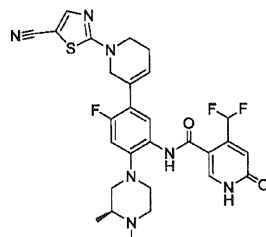


4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.65 mg、0.051 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (22 mg、69% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 7.89 (s, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.08 - 7.33 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.06 - 6.11 (m, 1H), 6.06 - 6.11 (m, 1H), 4.25 (d, J = 1.59 Hz, 2H), 3.67 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.72 (m, 2H), 2.94 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.45 - 2.51 (m, 2H), 2.37 - 2.42 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.02 - 1.05 (m, 6H), 1.04 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ 598.6.

【1081】

実施例 688: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 9 9 9】

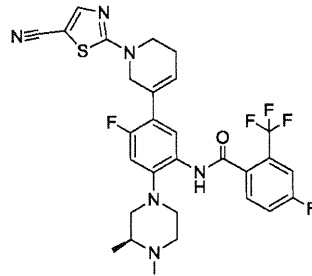


(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、0.053 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.94 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (15 mg、46% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.32 - 7.07 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 4H), 2.31 - 2.24 (m, 4H), 1.03 - 0.99 (m, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 584.4.

【 1 0 8 2 】

実施例 6 8 9 : N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 1 0 0 0 】



10

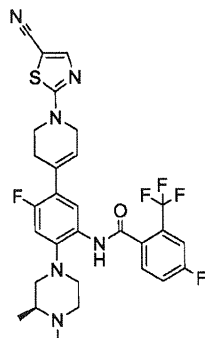
(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (2 5 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9 . 5 6 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) を用いて、実施例 2 7 0 に類似の手順により、標記化合物 (2 6 . 5 m g , 8 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 8 4 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 6 . 9 5 - 6 . 8 8 (m , 1 H) , 6 . 1 3 - 6 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 2 7 (b r s , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 4 (m , 1 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 9 (m , 3 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 9 (m , 4 H) , 1 . 0 3 - 0 . 9 8 (m , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 0 3 . 5 .

20

【 1 0 8 3 】

実施例 6 9 0 : N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【 化 1 0 0 1 】



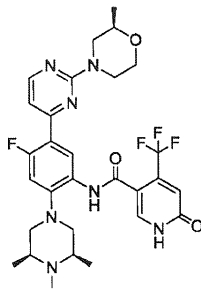
40

(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (2 5 m g , 0 . 0 5 1 m m o l , 上記と類似の手順を用いて調製) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9 . 5 6 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) を用いて、実施例 2 7 0 に類似の手順により、標記化合物 (2 2 m g , 6 9 %

50

収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 3H); LCMS $[M+H]^+ = 603.5$
【1084】

実施例 691: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド
【化1002】



N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (102 mg、0.125 mmol) および (R)-4-(4-プロモピリミジン-2-イル)-2-メチルモルホリン (35.5 mg、0.138 mmol) を用いて、実施例 384 に記載のものと類似の手順により、標記化合物 (21.7 mg、26% 収率) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H); LCMS HSS $[M+1]^+ = 604.34$.

【1085】

実施例 692: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

CN1C[C@H](c2cc(F)c(cc2NC(=O)c3ccc(N)cc3F)c4ccnc4n5c6ccccc6[n+]15)cn(C)[C@@H]1CCCC1CC1(C)CN(C2=CC(=CC(=C2)C(F)=CC(Sn(C)C)C)N2C1)C(=O)c3cc(CF2H)nc(OCC[Si](C)(C)C)c3CN1CC(C)(C)N(C1)C(F)c2cc(C3=CN=CN=C3OCCO)cc(NC(=O)c4cc(OC)cc(C(F)F)n4)c2

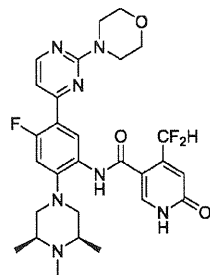
N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (537 μl) に、4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3,

4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (107 mg, 0.134 mmol) を溶解した。この溶液に、4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (36.0 mg, 0.148 mmol)、リチウムクロリド (17.06 mg, 0.402 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5.18 mg, 7.38 μ mol) を室温に加えた後、これを 120 で 3 時間、マイクロ波加熱した。反応混合物に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離させ、濃縮して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100%, 89% CH_2Cl_2 、10% MeOH、1% NH_4Ac / CH_2Cl_2) で精製して、標記化合物を得た。LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 672.43$ 。

10

【1087】

ステップ 3: 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリンピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1006】



20

生成物を 2 ml の DCM に溶解し、TFA (1027 μ l, 13.41 mmol) を加えた。紫色の溶液を 1 時間攪拌し、溶媒を留去した。MeOH : NH_4OH で溶出するカチオン交換カラムを用いて、残留物を精製し、2 日間凍結乾燥し、生成物を白色粉末として得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 4H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) -115.98 (s), -121.71 (s); LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 572.44$ 。

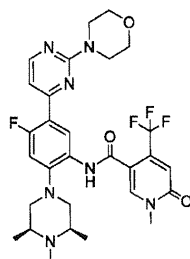
30

【1088】

実施例 693: N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1007】

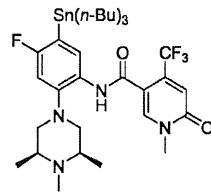
40



ステップ 1: 4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタ

50

ンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド
【化1008】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 g、3.86 mmol、1当量、実施例226で記載の手順による) のトルエン (70 mL) 中の攪拌溶液を、アルゴンで15分間脱気した後、ビス(トリブチルスズ) (4.47 g、7.72 mmol、2当量)、続けて、Pd₂(dppf)₂Cl₂ (315 mg、0.386 mmol、0.1当量) を加え、その後、アルゴン雰囲気下で24時間加熱還流した。TLC分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗製化合物を、DCM中の0~5% MeOHを溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1.4 g、50%) を淡黄色固体として得た。LCMS [M + 1]⁺ = 731.4.

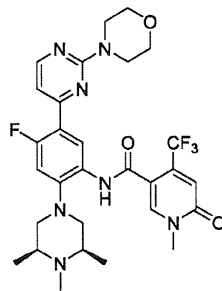
20

【1089】

ステップ2: N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1009】

30



N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (592 μl) に、N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (108 mg、0.148 mmol) を溶解した。この溶液に、4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (39.8 mg、0.163 mmol)、リチウムクロリド (18.83 mg、0.444 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (5.72 mg、8.14 μmol) を室温に加えた後、これを120 °Cで3時間、マイクロ波加熱した。反応混合物に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離させ、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~100%、89% CH₂Cl₂、10% MeOH、1% NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製し、画分を濃縮し、2日間凍結乾燥して、生

40

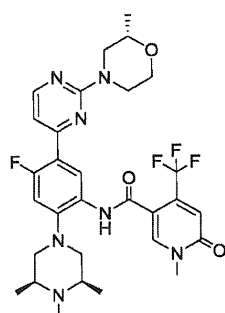
50

成物を白色粉末として得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.77 - 3.75 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 604.34.

【1090】

実施例 694: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1010】



標記化合物を、4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル)モルホリンの代わりに、(S) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルモルホリンを用いて、実施例 693 の調製で上記したものに類似の手順で調製した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.52 (ddd, $J = 10.1, 7.6, 4.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 618.34.

【1091】

実施例 695: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (オキサン - 4 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

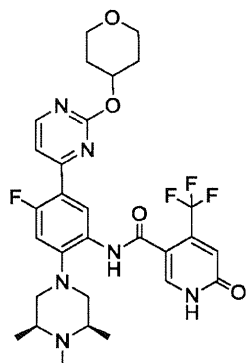
20

30

40

50

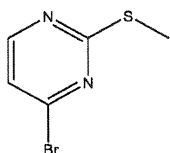
【化 1 0 1 1】



10

ステップ 1 : 4 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン

【化 1 0 1 2】



20

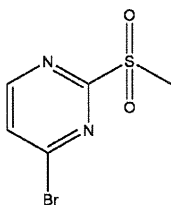
2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (5 g、35.21 mmol、1 当量) の ACN (100 mL) 中撹拌溶液に、POBr₃ (12.1 g、42.3 mmol、1.2 当量) を室温で加え、その後、反応混合物を 80 °C に 5 時間加熱した。TLC によるモニター下で、反応混合物を室温に冷却し、氷水中にクエンチした後、EtOAc (2 X 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 10 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、4 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (6 g、83 %) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS : [M + H]⁺ 204.9.

【1 0 9 2】

30

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン

【化 1 0 1 3】



撹拌 30 % H₂O₂ (6 g、29.4 mmol、1 当量) に、モリブデン酸アンモニウム四水和物 (1.09 g、0.88 mmol、0.03 当量) を 0 °C で何度かに分けて加えた後、20 分間撹拌し、その後、4 - ブロモ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (6 g、29.41 mmol、1 当量) の溶液を 0 °C でゆっくり加えた後、室温に 3 時間置いた。TLC によるモニター下で、反応混合物を濃縮して粗製残留物を得て、これを水で希釈した後、DCM (3 X 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を 5 % H₂SO₄ 溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 40 % EtOAc を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (6 g、86 %) を灰色がかった白色の固体として得た。LCMS : [M + H]⁺ 238.84.

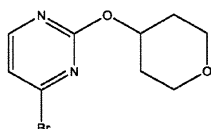
40

50

【 1 0 9 3 】

ステップ3：4 - プロモ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ)
ピリミジン

【化 1 0 1 4】

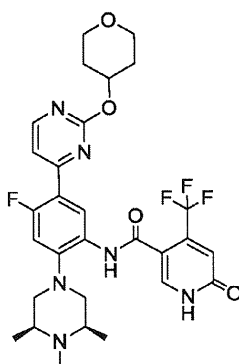


テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (1 . 6 6 m L 、 1 6 . 3 1 m m o l 、 1 . 1 当量) の T H F 中攪拌溶液に、 K - t O B u (1 7 . 7 9 m L 、 1 7 . 7 9 m m o l 、 1 . 2 当量、 T H F 中の 1 M) を 0 で加え、攪拌を 2 0 分間継続した後、反応混合物を - 7 8 まで冷却し、これに対し、 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (3 . 5 g 、 1 4 . 8 3 m m o l 、 1 当量、 5 0 m L の T H F 中) の溶液を加え、 - 7 8 で 3 時間攪拌を継続した。 T L C によるモニター後、反応混合物をジエチルエーテル (2 0 0 m L) で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して粗製化合物を得た。粗製化合物を、溶出液として石油エーテル中の 0 ~ 2 0 % E t O A c を用いて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) により精製し、 4 - ブロモ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン (3 . 2 g 、 8 3 %) を白色固体として得た。 L C M S $[\text{M} + \text{H}]^+$: 2 5 9 . 0 9 .

【 1 0 9 4 】

ステップ 4 : N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (オキサ - 4 - イルオキシ) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 1 5】



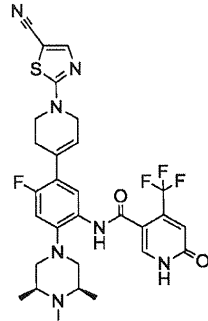
N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (1 0 8 m g , 0 . 1 3 2 m m o l) および 4 - ブロモ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン (3 7 . 7 m g , 0 . 1 4 6 m m o l) を使用して実施例 3 8 4 の調製で上記したカップリング手順と同様にして標記化合物 (1 0 . 2 m g , 1 2 . 3 % 収率) を調製した。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , M e O D) 8 . 7 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (s , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 5 . 3 5 (d d d , J = 1 3 . 0 , 8 . 7 , 4 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 0 (d t , J = 1 2 . 0 , 4 . 4 H z , 2 H) , 3 . 6 7 (d d d , J = 1 2 . 0 , 9 . 3 , 2 . 9 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (d t , J = 3 . 4 , 1 . 6 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (t , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 5 8 - 2 . 5 4 (m , 2 H) , 2 . 3 7 (

s, 3 H), 2.21 - 2.16 (m, 2 H), 1.88 - 1.81 (m, 2 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6 H); LCMS [M + 1]⁺ = 605.39.

【1095】

実施例 696: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R, 5 S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1016】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.049 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (9.31 mg, 0.049 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (10.5 mg, 33% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.77 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 1 H), 6.89 - 6.83 (m, 1 H), 6.82 - 6.78 (m, 1 H), 6.03 - 5.96 (m, 1 H), 4.13 - 4.08 (m, 2 H), 3.82 - 3.71 (m, 2 H), 2.97 - 2.87 (m, 2 H), 2.64 - 2.54 (m, 2 H), 2.52 - 2.39 (m, 4 H), 2.30 - 2.24 (m, 3 H), 1.08 - 1.03 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 616.4.

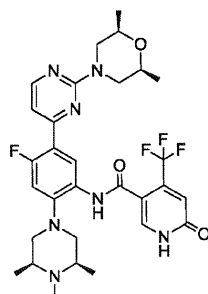
20

30

【1096】

実施例 697: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1017】

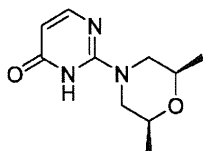


40

ステップ 1: 2 - ((2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ)ピリミジン - 4 (3 H) - オン

50

【化 1 0 1 8】



2 - メチルチオ - 4 - ピリミドン) 0.6 g、4.22 mmol) に、シス - 2, 6 - ジメチルモルホリン (0.650 mL、5.28 mmol) を加えた。混合物を 145 に 2 時間、マイクロ波加熱し、次いで室温に冷却した。固体をメタノールから再結晶させた。白色ニードルを EtOH で洗浄し、4000 RPM の遠心分離により収集した。生成物を 2 日間、凍結乾燥し、2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 4(3H) - オン (308 mg、35% 収率) を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.64 (dq d, J = 12.5, 6.2, 2.4 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.2, 10.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS C18 [M + 1]⁺ = 210.0.

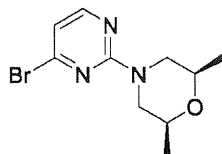
10

【1 0 9 7】

ステップ 2: ((2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン

20

【化 1 0 1 9】



2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 4(3H) - オン (108 mg、0.516 mmol) およびリン (V) オキシプロミド (192 mg、0.671 mmol) のアセトニトリル (5161 μl) 中混合物を 82 で 1 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮し、氷上に注ぎ込んだ。得られた混合物を NaHCO₃ 飽和溶液で中和し、その後、塩化メチレンで抽出した。有機相を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100%, 89% CH₂Cl₂、10% MeOH、1% NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製して、((2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (106 mg、74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 13.2, 1.2 Hz, 2H), 3.60 (dq d, J = 12.5, 6.2, 2.4 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 271.77.

30

【1 0 9 8】

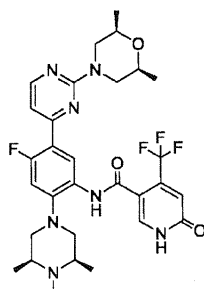
ステップ 3: N - (5 - (2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド

40

CN1CC(C)(C)CC1N2C(=O)C(=O)C(=O)C2C(F)(F)Fc3cc(C(F)(F)F)nc(C(F)(F)F)c3C(F)(F)F

【 1 0 9 9 】

【化 1 0 2 1】



10

20

30

40

50

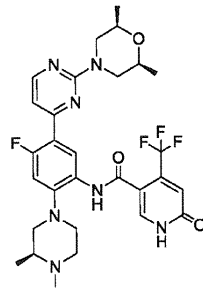
7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.57 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 10.4, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ^{19}F NMR (471 MHz, MeOD) -63.66 (s), -115.74 (s); LCMS [M + 1]⁺ = 618.34.

【1100】

実施例 698: N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピ

10

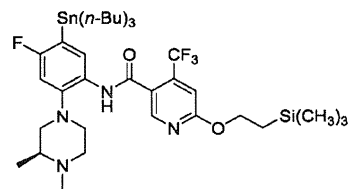
【化1022】



20

ステップ 1: (S)-N-(2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド

【化1023】



30

(S)-N-(5-ブromo-2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (4 g, 6.77 mmol, 1当量) のトルエン (40 mL) 中撹拌溶液を、アルゴンで15分間脱気した後、ビス(トリブチルスズ) (6.89 mL, 13.5 mmol, 2当量) を加え、続けて、Pd₂(dppf)₂Cl₂ (0.55 g, 0.67 mmol, 0.1当量) を加え、その後、アルゴン雰囲気下で16時間加熱還流した。TLC分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗製化合物を、石油エーテル中の0~30% EtOAcを溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、(S)-N-(2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (2.8 g, 51% 収率) を淡黄色液体として得た。LCMS: [M + H]⁺ 803.16.

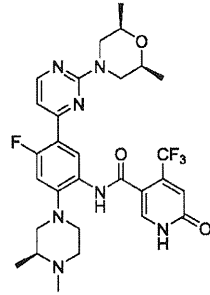
40

【1101】

ステップ 2: N-(5-(2-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル)-2-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 0 2 4】



10

(S) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (115 mg、0.143 mmol) および (2S, 6R) - 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (42.9 mg、0.158 mmol) を用いて、実施例 697 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物 (10.1 mg、12% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.67 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 10.3, 6.2, 2.3 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.45 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (471 MHz, MeOD) -63.74 (s), -115.95 (s); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 604.27.

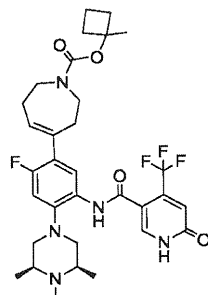
20

【1102】

実施例 699: (1 - メチルシクロブチル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート

30

【化 1 0 2 5】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30.6 mg、0.059 mmol) および 1 - メチルシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (15.48 mg、0.062 mmol) の DCM (3 ml) 中溶液に、ピリジン (0.019 ml、0.235 mmol) を加えた。反応混合物を、90 で 1 時間加熱した。反応物を冷却し、セライト上で濃縮した。粗製物を Isco (4 g シリカカラム、0 ~ 5% の MeOH および 0 ~ 0.5% NH₄OH を含む DCM で溶出) で精製した。目的の生成物を水 / アセトニトリルから凍結乾燥し、標記化合物を、

50

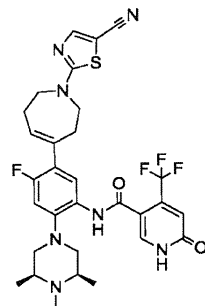
ふわふわした白色粉末 (18 mg、0.027 mmol、46.0% 収率) として得た。

^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.91 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.00 - 5.88 (m, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.00 (br d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.61 (br d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.56 (br d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.92 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.81 (br dd, $J = 2.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H); LCMS: 634.

【1103】

実施例 700: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロアゼピン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1026】



N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.058 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (10.87 mg、0.058 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (23 mg、0.035 mmol、60.3% 収率) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.24 (br d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.81 (br t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 2.89 (br d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.45 (br d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 2.41 (br d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); LCMS $[M + H]^+ = 630$.

【1104】

実施例 701: N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

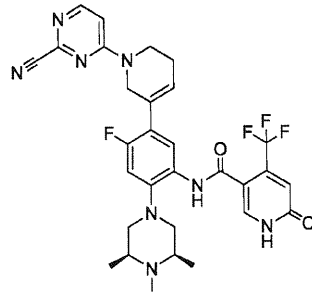
20

30

40

50

【化 1 0 2 7】



10

炭酸セシウム (32.1 mg、0.099 mmol)、4-ブロモピリミジン-2-カルボニトリル (9.97 mg、0.054 mmol)、および N-(4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg、0.049 mmol) の NMP 中混合物を、油浴中、85 で 0.5 ~ 5 時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、DCM と水の間で分配し、org 相を分離させ、aq 相を DCM (2 x) で抽出し、合わせた org 相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥後、濃縮して、褐色の残留物を得て、これを、セライト上で濃縮し、Isco (4 g) カラムを用いて、0 ~ 5 % MeOH および 0 ~ 0.5 % NH₄OH 含有 DCM で溶出して精製した。目的の生成物を灰色がかった白色固体 (10 mg、32 %) として単離した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 4.50 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.69 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 6H), 0.04 - 0.02 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺ = 611.5.

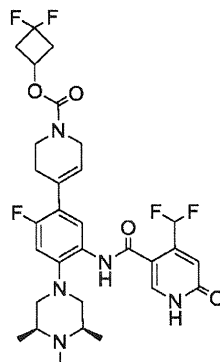
20

【1105】

実施例 702: (3,3-ジフルオロシクロブチル) 4-[5-[[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

30

【化 1 0 2 8】



40

4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg、0.051 mmol) および 3,3-ジフルオロシクロブチル-(4-ニトロフェニル)カーボネート (15.35 mg、0.056 mmol) を用いて、実施例 25

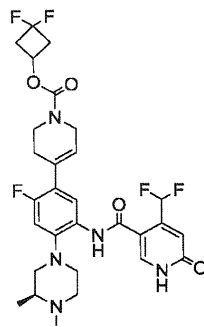
50

3 に類似の手順により、標記化合物 (2 1 m g 、 6 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) 7 . 8 5 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 1 9 H z , 1 H) , 7 . 0 7 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 6 . 8 1 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 5 . 8 8 (b r . s . , 1 H) , 4 . 7 8 - 4 . 8 4 (m , 1 H) , 3 . 9 5 - 4 . 0 8 (m , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 9 7 (m , 4 H) , 2 . 5 5 - 2 . 6 7 (m , 2 H) , 2 . 5 5 - 2 . 6 7 (m , 2 H) , 2 . 3 6 - 2 . 4 8 (m , 6 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 0 3 (d , J = 5 . 9 9 H z , 6 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 2 4 . 5 .

【 1 1 0 6 】

実施例 7 0 3 : (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 1 0 2 9 】



(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (2 5 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) 、 および 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (1 5 . 8 0 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) を用いて、実施例 2 5 3 に類似の手順により、標記化合物 (2 6 m g 、 7 7 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d₄) 7 . 8 6 - 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 8 . 1 9 H z , 1 H) , 7 . 0 7 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 6 . 8 4 (d , J = 1 2 . 4 7 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 5 . 8 8 (b r . s . , 1 H) , 4 . 7 9 - 4 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 9 5 - 4 . 1 0 (m , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 6 3 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 9 9 (m , 4 H) , 2 . 7 5 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 3 7 - 2 . 4 5 (m , 4 H) , 2 . 2 2 - 2 . 2 9 (m , 4 H) , 1 . 0 0 (d , J = 6 . 3 6 H z , 3 H) ; L C M S [M + H] ⁺ = 6 1 0 . 5 .

【 1 1 0 7 】

実施例 7 0 4 : (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

10

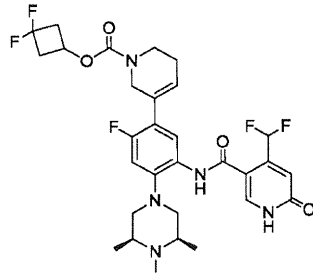
20

30

40

50

【化 1 0 3 0】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.051 mmol) および 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (15.35 mg, 0.056 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (26 mg, 77% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 6.84 (d, J = 12.35 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 4.78 - 4.84 (m, 1H), 4.15 (d, J = 17.12 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 19.81 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.13 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 6.36 Hz, 2H), 2.43 - 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.43 (m, 2H), 2.25 (s, 5H), 1.04 (d, J = 5.99 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 624.

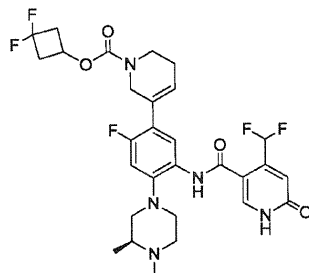
20

【1108】

実施例 705: (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) 5 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル]アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 0 3 1】

30



(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル)フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.053 mmol)、および 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (15.80 mg, 0.058 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (23 mg, 68% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) 11.86 - 11.88 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 6.86 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 4.78 - 4.85 (m, 1H), 4.15 (d, J = 17.36 Hz, 2H), 3.53 (

40

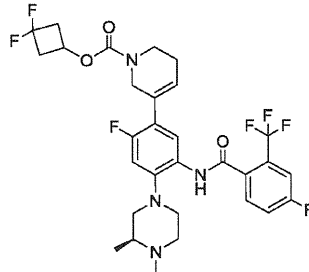
50

d, $J = 19.68 \text{ Hz}$, 2H), 2.88 - 3.00 (m, 4H), 2.76 - 2.83 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 5.50 \text{ Hz}$, 2H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.23 - 2.31 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.24 \text{ Hz}$, 3H); LCMS $[M+H]^+ = 610.5$.

【1109】

実施例706: (3,3-ジフルオロシクロブチル)5-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化1032】

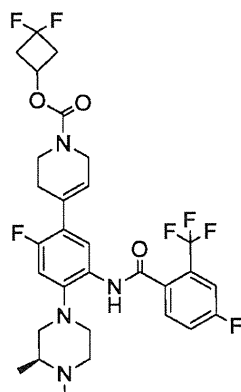


(S)-N-(2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(25mg、0.051mmol)および3,3-ジフルオロシクロブチル(4-ニトロフェニル)カーボネート(15.19mg、0.056mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(22.5mg、67%収率)を得た。 ^1H NMR (500MHz, メタノール- d_4) = 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.05 - 5.99 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 6H), 1.02 - 0.99 (m, 3H); LCMS $[M+H]^+ = 629.4$.

【1110】

実施例707: (3,3-ジフルオロシクロブチル)4-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化1033】



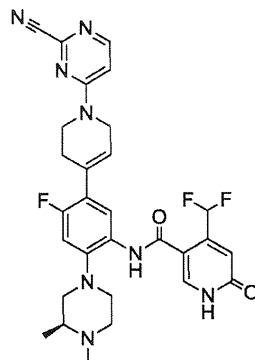
(S)-N-(2-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-

(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(25 mg、0.051 mmol)、および3,3-ジフルオロシクロブチル(4-ニトロフェニル)カーボネート(15.19 mg、0.056 mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(17 mg、51%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) 7.77(d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 5.32, 8.50 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 2.38, 9.11 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 2.38, 8.28 Hz, 1H), 6.87(d, J = 12.35 Hz, 1H), 5.90(br s., 1H), 4.79-4.85(m, 1H), 3.98-4.09(m, 2H), 3.54-3.63(m, 2H), 2.88-2.98(m, 4H), 2.76-2.82(m, 2H), 2.56-2.67(m, 2H), 2.39-2.47(m, 3H), 2.31-2.37(m, 1H), 2.19-2.25(m, 4H), 0.99(d, J = 6.36 Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 629.5.

【1111】

実施例708: N-[5-[1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化1034】



NMP中の、炭酸セシウム(34.3 mg、0.105 mmol)、4-ブromoピリミジン-2-カルボニトリル(10.64 mg、0.058 mmol)および(S)-4-(ジフルオロメチル)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(25 mg、0.053 mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(5.5 mg、17%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) 8.35-8.19(m, 1H), 8.15-8.08(m, 1H), 7.98-7.90(m, 1H), 7.62-7.53(m, 1H), 7.31-7.06(m, 1H), 6.95-6.81(m, 2H), 6.72-6.68(m, 1H), 6.06-5.99(m, 1H), 4.31-4.03(m, 2H), 4.01-3.72(m, 2H), 3.28-3.23(m, 1H), 3.15-3.07(m, 2H), 3.01-2.89(m, 3H), 2.72-2.61(m, 4H), 2.54(br s., 2H), 1.21-1.19(m, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 579.5.

【1112】

実施例709: N-[5-[1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

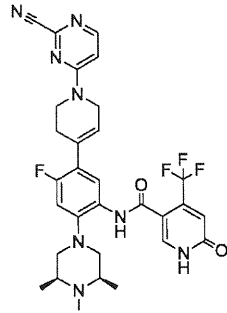
20

30

40

50

【化 1 0 3 5】



10

NMP中の、炭酸セシウム(32.1mg、0.099mmol)、4-ブロモピリミジン-2-カルボニトリル(9.97mg、0.054mmol)およびN-(4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(25mg、0.049mmol)を用いて、実施例270に類似の手順により、標記化合物(6mg、19%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.14-8.09(m,1H), 7.89-7.83(m,1H), 7.75-7.69(m,1H), 6.95-6.90(m,1H), 6.89-6.79(m,2H), 6.08-5.99(m,1H), 4.31-4.05(m,2H), 4.00-3.73(m,2H), 3.08-3.03(m,2H), 3.01-2.88(m,2H), 2.70-2.63(m,2H), 2.58-2.53(m,5H), 1.20-1.18(m,6H); LCMS[M+H]⁺ = 611.4.

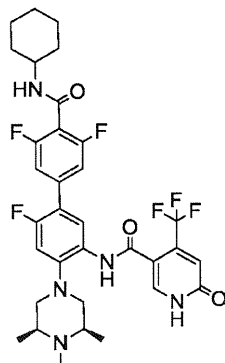
20

【1113】

実施例710: N-[5-[4-(シクロヘキシルカルバモイル)-3,5-ジフルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 0 3 6】

30

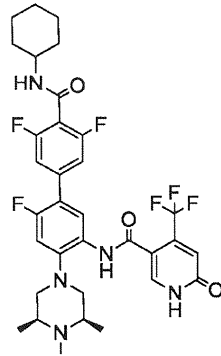


40

ステップ1: 2',3,5-トリフルオロ-5'-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4'-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

50

【化 1 0 3 7】



10

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (3 0 0 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) 、 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - カルボキシフェニルボロン酸 (2 0 0 m g , 0 . 9 9 1 m m o l) および三塩基性リン酸カリウム、試薬グレード、 9 8 % (1 5 8 m g , 0 . 7 4 3 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) 中で混合した。水を加え、バイアルを窒素でフラッシングした。反応混合物をマイクロ波反応器中、 1 0 0 ° で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、DCMと水との間で分配し、クエン酸 (1 N 、 0 . 8 m l 、 pH 5 ~ 6) で中和した。a q 相を DCM / i - P r O H / C H C l 3 で数回抽出した。化合物は、懸濁液を形成した。若干のブラインおよび若干の水を加えて、懸濁状態を破壊した。ミルク状有機層は、乾燥することなくそのまま蒸発した。粗生成物を DCM (5 m l) 中に懸濁させ、TFA (2 m l) を加えた。懸濁液を室温で 3 0 分間攪拌すると、LCMSにより反応完結が示された。溶媒が蒸発させ、残留物を MeOH 中に溶解し、MeOH で予め洗浄してある陽イオン交換樹脂カートリッジ (2 g p o r a p a k , 2 0 c c 容量) を通した。これにより、MeOH、その後、MeOH 中の 3 % NH₄OH で溶出された。全生成物を含む画分を濃縮した。残留物を若干のアセトニトリルに溶解し、若干の水を加えた。その後、これを凍結乾燥し、生成物を淡黄色のふわふわした粉末を得た。LCMS [M + H] ⁺ = 5 8 3 . 2 .

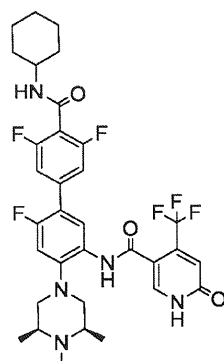
20

30

【 1 1 1 4 】

ステップ 2 : N - [5 - [4 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 3 8】



40

HATU (2 9 . 4 m g , 0 . 0 7 7 m m o l) 、シクロヘキシルアミン (7 . 6 6 m g , 0 . 0 7 7 m m o l) および 2 ' , 3 , 5 - トリフルオロ - 5 ' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 ' - ((

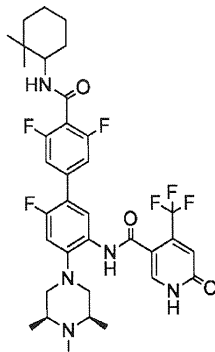
50

3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.052 mmol) を 30 ml のバイアルに充填した。N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 ml) を加えた後、混合物を室温で 5 分間撹拌した時点で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.036 ml、0.206 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 30 分間撹拌し、反応を停止させた。これを逆相 Isco (C18 13.3 g カラム; 溶出液: 10%、10~70%、その後、70% AcCN/水) で精製して、凍結乾燥後、標記化合物をふわふわした白色粉末 (6.7 mg、9.59 μmol、18.6% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 2.99 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 4H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 664.

【1115】

実施例 711: N - [5 - [4 - [(2, 2 - ジメチルシクロヘキシル) カルバモイル] - 3, 5 - ジフルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1039】

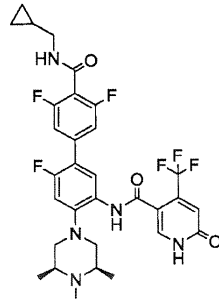


実施例 711 は、2, 2 - ジメチルシクロヘキサミン (10.16 mg、0.080 mmol) および 2', 3, 5 - トリフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (31 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 710 に類似の手順により調製して、標記化合物をふわふわした白色粉末 (3 mg、4.08 μmol、7.7% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 4.1, 11.4 Hz, 1H), 2.99 (br d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.87 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.23 (m, 4H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 692.

【1116】

実施例 712: N - [5 - [4 - (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 3, 5 - ジ

フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1040】



10

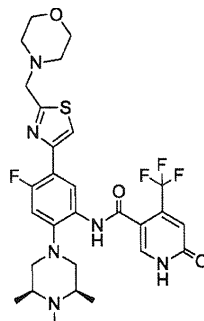
実施例712は、アミノメチルシクロプロパン(5.49mg、0.077mmol)および2', 3, 5 - トリフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸(30mg、0.052mmol)を用いて、実施例710に類似の手順により調製して、標記化合物をふわふわした白色粉末(5.7mg、8.52μmol、16.54%収率)として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール - d₄) = 7.91(s, 1H), 7.84(br d, J = 8.2Hz, 1H), 7.18(br d, J = 8.6Hz, 2H), 6.98(d, J = 12.3Hz, 1H), 6.79 - 6.72(m, 1H), 2.99(br d, J = 11.2Hz, 2H), 2.55 - 2.48(m, 2H), 2.47 - 2.37(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.06(d, J = 6.2Hz, 6H), 0.99(ddd, J = 5.1, 7.2, 12.0Hz, 1H), 0.47 - 0.43(m, 2H), 0.20(q, J = 4.9Hz, 2H); LCMS [M + H]⁺ = 636.

20

【1117】

実施例713: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1041】

30



40

4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸(16.48mg、0.054mmol)、HATU(20.39mg、0.054mmol)および4 - フルオロ - 5 - (2 - (モルホリノメチル)チアゾール - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)アニリン(15mg、0.036mmol)から、実施例482の調製に使用したものに類似の手順により標記化合物を調製して、標記化合物(6.2mg、29%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO - d₆) = 12.81 - 12.20(m, 1H), 9.49

50

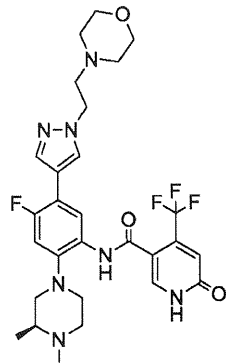
(s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.03 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 609.2.

【1118】

実施例 714: N-[4-フルオロ-5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化1042】



20

(S)-N-(5-ブromo-2-[(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル]-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(0.050 g、0.085 mmol)および1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-ボロン酸、ピナコールエステル(0.031 g、0.101 mmol)から、実施例39に記載のものに類似の方法で、標記化合物(13 mg、26%収率)を調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 12.53 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺: 592.4.

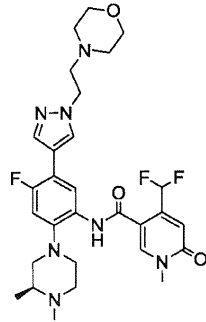
30

【1119】

実施例 715: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル]-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 0 4 3】



10

(S) - N - (5 - ブロモ - 2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.050 g, 0.103 mmol) および 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - ボロン酸、ピナコールエステル (0.038 g, 0.123 mmol) を用いて、実施例 217 の調製で記載したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 1H), 7.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 8H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 5H), 2.44 - 2.39 (m, 7H), 2.32 (dt, J = 2.7, 10.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 4H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS $[M + H]^+$: 588.2.

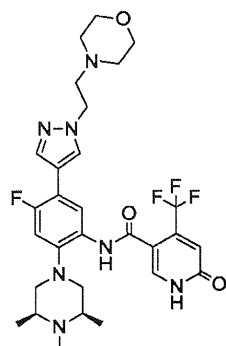
20

【1120】

実施例 716: N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 0 4 4】



40

N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (0.050 g, 0.083 mmol) および 1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - ボロン酸、ピナコールエステル (0.030 g, 0.099 mmol) を用いて、実施例 39 に記載のものに類似の方法で、標記化合物 (19 mg, 38% 収率) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 12.55 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

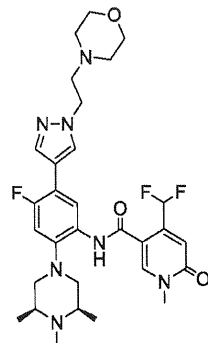
50

), 7.75 (s, 1H), 6.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.98 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 5H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 606.4.

【1121】

実施例 717: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル]-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化1045】

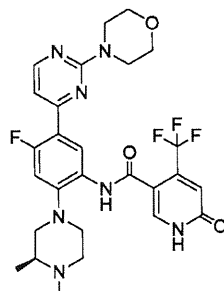


N-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.050 g、0.100 mmol) および 1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-ボロン酸、ピナコールエステル (0.037 g、0.120 mmol) を用いて、実施例 461 に類似の手順で、標記化合物 (33 mg、55% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) = 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 - 7.24 (m, 1H), 7.00 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 8H), 3.00 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 5H), 2.41 (br d, J = 3.4 Hz, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺: 602.5.

【1122】

実施例 718: N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化1046】



10

20

30

40

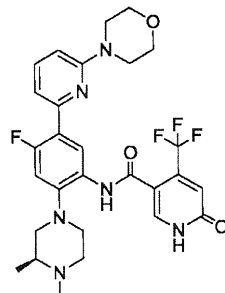
50

(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド (120 mg、0.15 mmol)、4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (44 mg、0.18 mmol)、LiCl (19 mg、0.45 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10.5 mg、0.15 mmol、10 mol %) を充填した 5 mL のマイクロ波バイアルに、DMF (1.5 mL) を加えた。得られた混合物を 120 で 3 時間マイクロ波照射した。これを MeOH (20 mL) で希釈し、SCX - 2 カラム (2 g、15 cc) を通過させて、乾燥し、粗製 (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミドを淡褐色固体として得た。LCMS [M + H] ⁺ 676.4. 上記中間体を 2 mL の DCM に再溶解し、TFA (0.92 mL、12 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発物を除去し、残留物を分取 HPLC およびバイオターゲット SCX - 2 カラムにより精製して、標記化合物をライトベージュ色の固体 (12.8 mg、15 %) として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.60 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 1.8, 5.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H] ⁺ = 576.3.

【 1123 】

実施例 719 : N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

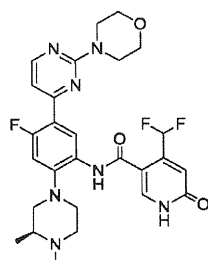
【 化 1047 】



4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) モルホリンおよび (S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル)フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミドを用いて、実施例 718 の調製で上記したものと類似の 2 ステップ手順により標記化合物 (ライトベージュ色固体、18.5 mg、21 %) を調製した。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 8.53 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H] ⁺ = 575.3.

【 1 1 2 4 】

実施例 7 2 0 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 1 0 4 8 】



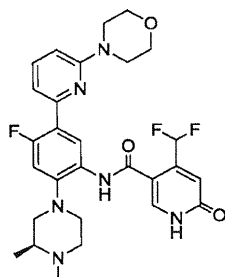
10

(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドの代わりに、(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (157 mg、0.2 mmol) を用いて、実施例 7 1 8 の調製で上記したものと類似の 2 ステップ手順により標記化合物 (ライトベージュ色固体、18.2 mg、16%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 55.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 1.8, 5.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.89 - 3.83 (m, 4 H), 3.80 - 3.75 (m, 4 H), 3.24 - 3.14 (m, 2 H), 3.02 - 2.89 (m, 2 H), 2.63 - 2.50 (m, 2 H), 2.46 - 2.35 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); LCMS [M + H]⁺ = 558.3.

20

【 1 1 2 5 】

実施例 7 2 1 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 2 - イル) - 2 - [(3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 1 0 4 9 】



40

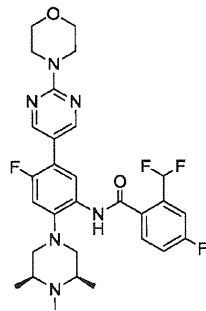
(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミドおよび 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリンの代わりに、(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) フェニル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (157 mg、0.2 mmol) および 4 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) モルホリン (58 mg、0.24

50

mmol)を用いて、実施例718の調製で上記したものと類似の2ステップ手順により標記化合物(灰色がかった白色の固体、8.0mg、7%)を調製した。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.39(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.44-7.20(m, 2H), 7.01(d, J = 13.0Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.77(d, J = 8.6Hz, 1H), 3.86-3.78(m, 4H), 3.63-3.55(m, 4H), 3.21-3.10(m, 2H), 3.03-2.92(m, 2H), 2.59(br t, J = 10.8Hz, 2H), 2.47(br s, 1H), 2.41(s, 3H), 1.15(d, J = 6.2Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 557.3.
【1126】

10

実施例722: 2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド
【化1050】



20

2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ安息香酸(76mg、0.4mmol)、HATU(152g、0.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11ml、0.6mmol)のDMF(2mL)中混合物を、60℃で5分間加熱して、透明な無色溶液を得た後、4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]アニリン(80mg、0.2mmol)を1度に加えた。得られた混合物を60℃で1時間加熱した。溶媒を除去し、残留物を分取HPLCおよびバイオタージSCX-2カラムにより精製して、ライトベージュ色の固体を得た。これをMeOH(10mL)に懸濁させ、HCO₂H(0.05mL)で処理し、濾過して、濾液を濃縮、乾燥して、標記化合物を淡褐色固体(ギ酸塩、35.4mg、28%)として得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) = 8.58(s, 2H), 8.41(s, 1H), 7.97(br d, J = 8.1Hz, 1H), 7.88(br dd, J = 5.6, 7.8Hz, 1H), 7.56(dd, J = 2.3, 9.3Hz, 1H), 7.51-7.25(m, 2H), 7.17(d, J = 11.9Hz, 1H), 3.90-3.82(m, 4H), 3.82-3.75(m, 4H), 3.25(br d, J = 12.2Hz, 2H), 3.11-2.95(m, 2H), 2.87-2.77(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.31(d, J = 6.4Hz, 6H); LCMS [M+H]⁺ = 573.3.
【1127】

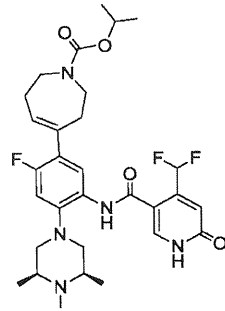
30

40

実施例723: プロパン-2-イル 4-[5-[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2,3,6,7-テトラヒドロアゼピン-1-カルボキシレート

50

【化 1 0 5 1】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg, 0.060 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.060 ml, 0.060 mmol) を使用し、実施例 253 に類似の手順に従い、標記化合物をふわふわした白色粉末 (24 mg, 0.039 mmol, 64.9% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.93 - 5.72 (m, 1H), 3.96 (br dd, J = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.90 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 (br d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.16 (br t, J = 5.2 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 590.

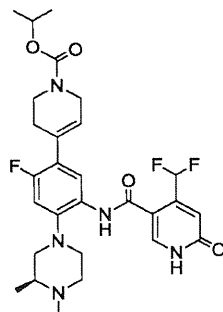
20

【1128】

実施例 724: プロパン - 2 - イル 4 - [5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボキシレート

30

【化 1 0 5 2】



40

(S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg, 0.053 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.045 ml, 0.045 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (20.5 mg, 6.6% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.07 - 7.31 (m, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.88 (br. s., 1H), 4.80 - 4.86 (m, 1H), 4.00 (br. s., 2

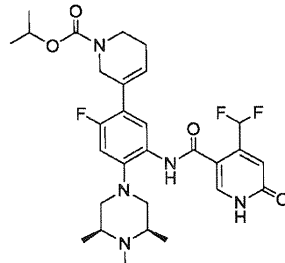
50

H), 3.55 (br. s., 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 2.88 - 2.93 (m, 1H), 2.75 - 2.83 (m, 2H), 2.36 - 2.44 (m, 4H), 2.22 - 2.31 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.24 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.36 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 562.5.

【1129】

実施例725：プロパン-2-イル 5-[5-[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化1053】

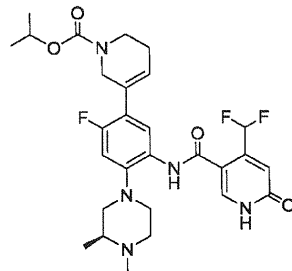


4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg, 0.051 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.049 mL, 0.049 mmol) を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物 (23 mg, 74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.95 Hz, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 6.83 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.79 - 4.85 (m, 1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.50 (br. s., 2H), 2.93 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.43 - 2.50 (m, 2H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 - 2.23 (m, 2H), 1.15 - 1.18 (m, 6H), 1.15 - 1.18 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 576.5.

【1130】

実施例726：プロパン-2-イル 5-[5-[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化1054】



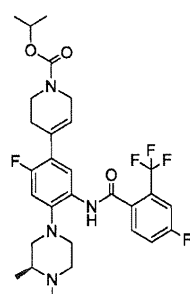
(S)-4-(ジフルオロメチル)-N-(2-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (25 mg, 0.053 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.050 mL, 0.050 mmol) を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物 (23 mg, 74% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.95 Hz, 1H), 7.07 - 7.32 (m, 1H), 6.83 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.79 - 4.85 (m, 1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.50 (br. s., 2H), 2.93 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.43 - 2.50 (m, 2H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 - 2.23 (m, 2H), 1.15 - 1.18 (m, 6H), 1.15 - 1.18 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.24 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.11 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 576.5.

mol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(25.5mg、82%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) 7.90(s,1H), 7.57(d,J=7.95Hz,1H), 7.07-7.32(m,1H), 6.85(d,J=12.35Hz,1H), 6.70(s,1H), 5.98(br.s.,1H), 4.78-4.85(m,1H), 4.13(br.s.,2H), 3.50(br.s.,2H), 2.95-3.01(m,1H), 2.92(d,J=11.49Hz,1H), 2.75-2.83(m,2H), 2.37-2.45(m,2H), 2.20-2.31(m,6H), 1.13-1.19(m,6H), 1.00(d,J=6.24Hz,3H); LCMS[M+H]⁺=562.5.

【1131】

実施例727:プロパン-2-イル 4-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化1055】



(S)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(25mg、0.051mmol)およびイソプロピルクロロホルメート(0.048ml、0.048mmol)を用いて、実施例253に類似の手順により、標記化合物(21mg、68%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄) 7.73-7.80(m,1H), 7.64(dd,J=5.32,8.38Hz,1H), 7.53(dd,J=2.32,9.05Hz,1H), 7.44(dt,J=2.32,8.25Hz,1H), 6.80-6.93(m,1H), 5.82-5.96(m,1H), 4.79-4.87(m,1H), 4.01(br.s.,2H), 3.56(br.s.,2H), 2.92-2.99(m,1H), 2.89(d,J=11.49Hz,1H), 2.76-2.83(m,2H), 2.38-2.51(m,3H), 2.29-2.37(m,1H), 2.19-2.26(m,4H), 1.16-1.20(m,6H), 1.18(d,J=6.24Hz,6H), 0.99(d,J=6.36Hz,3H); LCMS[M+H]⁺=581.6.

【1132】

実施例728:プロパン-2-イル 5-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

10

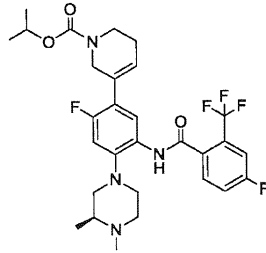
20

30

40

50

【化 1 0 5 6】



10

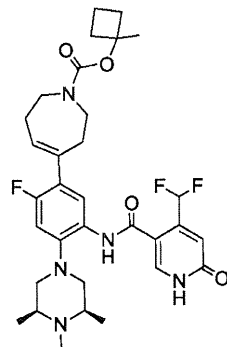
(S) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (25 mg、0.051 mmol) およびイソプロピルクロロホルメート (0.048 ml、0.048 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物 (22 mg、71% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) 7.85 - 7.92 (m、1 H)、7.76 (dd、J = 5.38、8.44 Hz、1 H)、7.65 (dd、J = 2.32、9.05 Hz、1 H)、7.57 (dt、J = 2.32、8.31 Hz、1 H)、7.00 (d、J = 12.23 Hz、1 H)、6.12 (br. s.、1 H)、4.90 - 4.97 (m、1 H)、4.27 (d、J = 1.59 Hz、2 H)、3.64 (br. s.、2 H)、3.06 - 3.13 (m、1 H)、3.03 (d、J = 11.49 Hz、1 H)、2.87 - 2.96 (m、2 H)、2.55 (t、J = 10.82 Hz、1 H)、2.43 - 2.51 (m、1 H)、2.30 - 2.40 (m、6 H)、1.28 - 1.32 (m、6 H)、1.12 (d、J = 6.36 Hz、3 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 581.5. 【 1 1 3 3 】

20

実施例 729 : (1 - メチルシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3 R、5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート

【化 1 0 5 7】

30



40

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3 S、5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg、0.060 mmol) および 1 - メチルシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カルボネート (15.72 mg、0.063 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物をふわふわした白色粉末 (29 mg、0.045 mmol、75% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) = 7.88 (s、1 H)、7.51 - 7.43 (m、1 H)、7.32 - 7.07 (m、1 H)、6.80 (br dd、J = 3.3、11.9 Hz、1 H)、6.70 (s、1 H)、

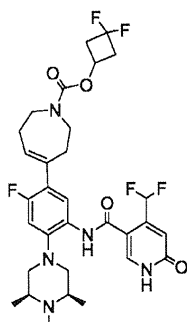
50

5.92 - 5.78 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.90 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.81 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 616.

【1134】

実施例 730: (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [5 - [[4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 2 - フルオロ - 4 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロアゼピン - 1 - カルボキシレート

【化1058】



4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg, 0.060 mmol) および 3, 3 - ジフルオロシクロブチル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (17.90 mg, 0.066 mmol) を用いて、実施例 253 に類似の手順により、標記化合物をふわふわした白色粉末 (26 mg, 65.0 % 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.88 (br s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 1H), 6.80 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.93 - 5.79 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 5.9, 15.2 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 4H), 2.62 - 2.50 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 638.

【1135】

実施例 731: N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロアゼピン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

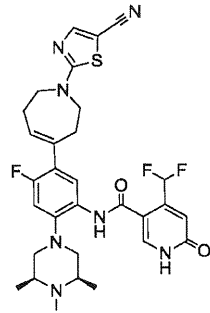
20

30

40

50

【化 1 0 5 9】



10

4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 - (2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 4 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (30 mg, 0.060 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - シアノチアゾール (11.26 mg, 0.060 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物をふわふわした白色粉末 (32 mg, 0.050 mmol, 83% 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.05 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.02 - 5.80 (m, 1H), 4.24 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 2.90 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.22 (m, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 612.

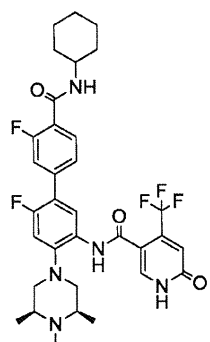
20

【1136】

実施例 732: N - [5 - [4 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 0 6 0】

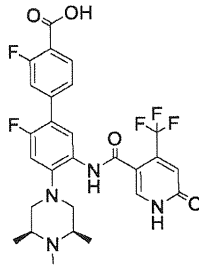


40

ステップ 1: 2', 3 - ジフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸

50

【化 1 0 6 1】



10

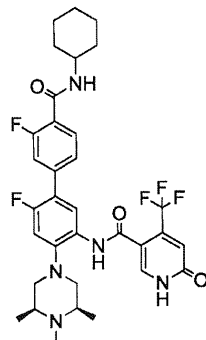
N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアミド (3 0 0 m g , 0 . 4 9 5 m m o l) 、 4 - カルボキシ - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (1 3 7 m g , 0 . 7 4 3 m m o l) を用いて、実施例 1 0 0 に類似の手順により、シリルオキシピリジル中間体の脱保護後、標記化合物 (1 9 3 m g , 8 8 % 収率) を淡黄色の粉末として得た。LCMS : [M + H] ⁺ 5 6 5 . 2 .

【 1 1 3 7 】

ステップ 2 : N - [5 - [4 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 1 0 6 2】



30

3 0 m L のバイアルに、HATU (3 0 . 3 m g , 0 . 0 8 0 m m o l) およびシクロヘキシルアミン (7 . 9 1 m g , 0 . 0 8 0 m m o l) を充填した。2' , 3 - ジフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (3 0 m g , 0 . 0 5 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m l) 中のストック溶液を加えた。混合物の室温での 5 分間の攪拌時に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 7 m l , 0 . 2 1 3 m m o l) をシリンジで加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌すると、LCMS が反応の完結を示した。粗生成物をセライトに吸着させ、乾燥後、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (C 1 8 1 3 . 3 g カラム、溶出液 : 1 0 % 、 1 0 ~ 7 0 % 、その後、7 0 % A c C N / 水) で精製した。生成物画分を減圧下濃縮し、凍結乾燥して、標記化合物を白色粉末 (4 m g , 5 . 8 9 μ m o l , 1 1 . 1 % 収率) として得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 7 . 8 8 - 7 . 8 1 (m , 2 H) , 7 . 6 3 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 7 8 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 5 (m , 1 H) , 3 . 0 0 (b r d , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 2 . 5 6 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 4 7 (b r d , J = 5 . 0 H z , 2 H

40

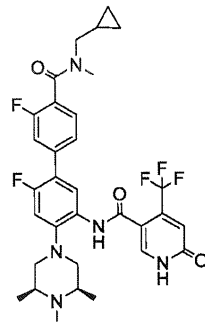
50

), 2.28 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.39 - 1.12 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 646.

【1138】

実施例733: N-[5-[4-[シクロプロピルメチル(メチル)カルバモイル]-3-フルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化1063】



10

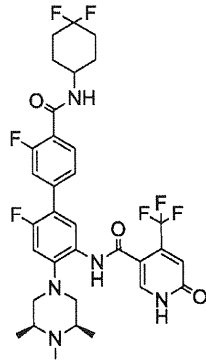
ステップ2で、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン(6.79mg、0.080mmol)および2', 3-ジフルオロ-5'-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4'-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸(30mg、0.053mmol)を用いて、実施例732に類似の手順により、標記化合物を、ふわふわした白色粉末(4mg、6.02μmol、11.3%収率)として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) = 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.96 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.50 - 0.46 (m, 1H), 0.44 - 0.39 (m, 1H), 0.27 - 0.22 (m, 1H), 0.02 - 0.04 (m, 1H); LCMS [M + H]⁺ = 632.

【1139】

実施例734: N-[5-[4-[(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]-3-フルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 0 6 4】



10

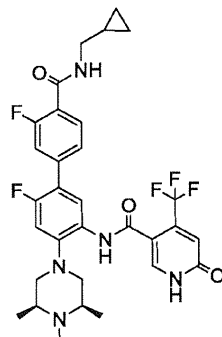
ステップ2で、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシルアミン塩酸塩 (13.68 mg、0.080 mmol) および 2', 3 - ジフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 732 に類似の手順により、標記化合物を灰色がかった白色のふわふわした粉末 (25.8 mg、63.4% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.36 - 8.25 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 3.96 (br t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 682.1140

20

実施例 735: N - [5 - [4 - (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル] - 4 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 6 5】

30



40

ステップ2で、アミノメチルシクロプロパン (5.67 mg、0.080 mmol) および 2', 3 - ジフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 732 に類似の手順により、標記化合物を、ふわふわした白色粉末 (1 mg、2.4% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz

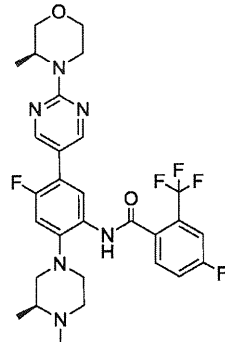
50

, 1 H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (br d, J = 12.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 6.83 - 6.78 (m, 1 H), 3.00 (br d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.57 - 2.51 (m, 2 H), 2.48 (br d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 1.04 - 0.97 (m, 1 H), 0.47 - 0.42 (m, 2 H), 0.23 - 0.17 (m, 2 H); LCMS [M + H]⁺ = 618.

【1141】

実施例 736: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化1066】



5-ブromo-2-クロロピリミジン(967 mg、5 mmol)および(S)-3-メチルモルホリン(0.62 mL、5.5 mmol)を充填した20 mLのマイクロ波バイアルに、EtOH(5 mL)、続けて、Et₃N(1.40 mL、10 mmol)を加えた。得られた混合物を120℃で1時間マイクロ波加熱した。溶媒を除去し、残留物を乾燥して、粗製(S)-4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-3-メチルモルホリンを淡褐色油(1.152 g、87%)として得た。LCMS [M + H]⁺ 258.2。(S)-4-(4-ブromoピリミジン-2-イル)-2-メチルモルホリンの代わりに、(S)-4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-3-メチルモルホリンを使用して、実施例 660の調製で記載した第2ステップに従って、標記化合物(ギ酸塩、淡黄色固体、50.4 mg、NMR計算純度94%、37%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 8.56 (s, 2 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.56 (dt, J = 2.5, 8.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.78 - 4.72 (m, 1 H), 4.38 (dd, J = 2.6, 13.6 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 3.7, 11.4 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.71 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1 H), 3.56 (dt, J = 3.1, 11.9 Hz, 1 H), 3.38 - 3.32 (m, 2 H), 3.28 - 3.20 (m, 2 H), 3.13 - 3.04 (m, 1 H), 3.01 (br d, J = 9.2 Hz, 2 H), 2.82 (dd, J = 10.4, 12.5 Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 1.34 - 1.28 (m, 6 H); LCMS [M + H]⁺ = 591.3.

【1142】

実施例 737: 4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

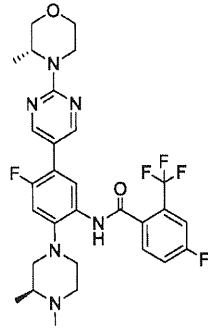
20

30

40

50

【化 1 0 6 7】



10

5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (9 6 7 m g 、 5 m m o l) および (R) - 3 - メチルモルホリン (0 . 6 2 m L 、 5 . 5 m m o l) を充填した 2 0 m L のマイクロ波バイアルに、E t O H (5 m L) 、続けて、E t ₃ N (1 . 4 0 m L 、 1 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を 1 2 0 ° で 1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を除去し、残留物を乾燥して、粗製 (R) - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルモルホリンを淡褐色油 (1 . 0 0 3 g 、 7 4 %) として得た。LCMS [M + H] ⁺ 2 5 8 . 2 . (S) - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルモルホリンの代わりに、粗製 (R) - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルモルホリンを使用して、実施例 7 3 6 の調製で上記した第 2 ステップに従って、標記化合物 (ギ酸塩、淡黄色固体、3 6 . 5 m g 、 N M R 計算純度 8 9 % 、 2 6 %) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d ₄) = 8 . 5 7 (s , 2 H) , 8 . 4 6 (b r s , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 5 . 3 , 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 2 . 4 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (d t , J = 2 . 5 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 7 2 (m , 1 H) , 4 . 4 0 (d d , J = 2 . 6 , 1 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 0 (d d , J = 3 . 6 , 1 1 . 3 H z , 1 H) , 3 . 8 1 (d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 3 (d d , J = 3 . 1 , 1 1 . 5 H z , 1 H) , 3 . 5 8 (d t , J = 3 . 0 , 1 1 . 9 H z , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 1 7 (m , 3 H) , 3 . 0 7 (b r t , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 4 (m , 2 H) , 2 . 8 1 - 2 . 7 4 (m , 1 H) , 2 . 6 4 (s , 3 H) , 1 . 3 4 - 1 . 3 1 (m , 3 H) , 1 . 2 7 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) ; LCMS [M + H] ⁺ = 5 9 1 . 3 .

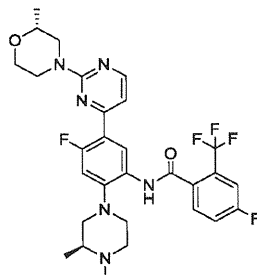
20

30

【 1 1 4 3 】

実施例 7 3 8 : 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 2 - [(3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [2 - [(2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 1 0 6 8】



40

(S) - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルモルホリンの代わりに、(R) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルモルホリンを使用して、実施例 7 3 6 の調製で上記した第 2 ステップに従って、標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色固体、6 8 . 8 m g 、 5 3 %) を調製した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , メタ

50

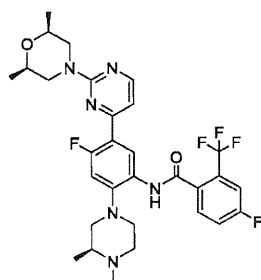
ノール - d₄) = 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 5.3, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 4.68 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.61 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.17 - 2.97 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 591.3.

10

【1144】

実施例 739: 4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化1069】



20

(S) - 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルモルホリンの代わりに、(2S, 6R) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリンを使用して、実施例 736 の調製で上記した第 2 ステップに従って、標記化合物 (ギ酸塩、パールベージュ色固体、74.3 mg、57%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 605.3.

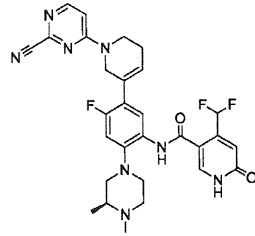
30

【1145】

実施例 740: N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [(3R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 1070】

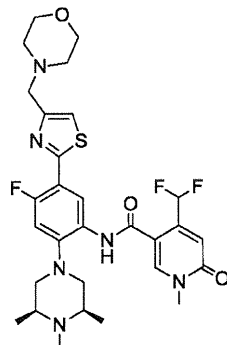


4 - プロモピリミジン - 2 - カルボニトリル (10 . 64 mg、0 . 058 mmol)
 および (S) - 4 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン -
 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル)
 フェニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg、
 0 . 053 mmol) を用いて、実施例 270 に類似の手順により、標記化合物 (17 mg、
 53 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz , メタノール - d₄) = 8 . 13
 - 8 . 05 (m , 1 H) , 7 . 93 - 7 . 87 (m , 1 H) , 7 . 64 - 7 . 57 (m ,
 1 H) , 7 . 33 - 7 . 08 (m , 1 H) , 6 . 92 - 6 . 83 (m , 2 H) , 6 . 74
 - 6 . 67 (m , 1 H) , 6 . 13 - 6 . 05 (m , 1 H) , 4 . 52 - 4 . 16 (m ,
 2 H) , 3 . 98 - 3 . 66 (m , 2 H) , 3 . 03 - 2 . 96 (m , 1 H) , 2 . 96
 - 2 . 90 (m , 1 H) , 2 . 84 - 2 . 77 (m , 2 H) , 2 . 46 - 2 . 39 (m ,
 2 H) , 2 . 38 - 2 . 33 (m , 2 H) , 2 . 32 - 2 . 25 (m , 4 H) , 1 . 03
 - 0 . 99 (m , 3 H) ; LCMS [M + H]⁺ = 579 . 5 .

【 1146 】

実施例 741 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホ
 リン - 4 - イルメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3 R , 5 S) - 3
 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド

【化 1071】



ステップ 1 : 4 - ((2 - プロモチアゾール - 4 - イル) メチル) モルホリン

【化 1072】

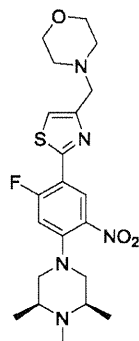


2 - プロモ - チアゾール - 4 - カルバルデヒド (0 . 15 g、0 . 781 mmol)、
 モルホリン (0 . 14 mL、1 . 6 mmol) および酢酸 (0 . 18 mL、3 . 1 mmol)
 を無水 DCE (8 mL) 中で混合した。5 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ

ウム (0.50 g、2.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応をクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過による無機物の除去後、濾液を減圧下濃縮して、4 - ((2 - ブロモチアゾール - 4 - イル) メチル) モルホリン (0.18 g、47%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 263.1.

【1147】

ステップ 2: 4 - ((2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) モルホリン
【化 1073】



10

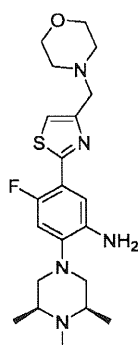
反応バイアルに、2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 6 - メチル - 1, 3, 6, 2 - ジオキシアザボロカン - 4, 8 - ジオン (0.075 g、0.18 mmol)、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (0.056 g、0.27 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.021 g、0.018 mmol) の混合物を充填した。このバイアルを、セプタムで密閉し、窒素を用いて排気および再充填した。1, 4 - ジオキサン (5 mL) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.5 mL) をシリンジ経由で加え、バイアルをさらに排気および再充填した。反応物を 90 °C に 18 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー [0 ~ 10% MeOH / DCM + 0.1% NH₄OH] で精製し、4 - ((2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) モルホリン (0.090 g、84%) を得た。LCMS [M + H]⁺: 450.2.

20

【1148】

ステップ 3: 4 - フルオロ - 5 - (4 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - イル) - 2 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン

【化 1074】



40

4 - ((2 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 4 - (シス - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) メチル) モルホリン (0.090 g、0.20 mmol) および塩化スズ (0.11 g、0.60 mmol) の EtOH (4 mL) 中混合物を、80 °C に 3 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物をセライト

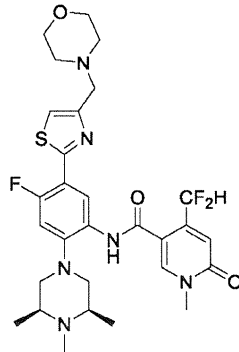
50

上で濃縮し、フラッシュ[0.5~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製し、4-フルオロ-5-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.039 g、46%)を得た。LCMS[M+H]⁺: 420.4.

【1149】

ステップ4: 4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

【化1075】



4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(0.014 g、0.068 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(0.026 g、0.068 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.012 mL、0.068 mmol)を用いて活性化した。5分間攪拌後、活性化酸の溶液を、4-フルオロ-5-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン(0.019 g、0.045 mmol)のDMF(1 mL)中攪拌溶液に滴加し、反応物を40℃に18時間温めた。反応混合物をセライト上にロードし、フラッシュクロマトグラフィー[0.5~10% MeOH / DCM + 0.5% NH₄OH]で精製した。画分含有生成物を合わせ、セライト上で濃縮し、逆相クロマトグラフィー[5~95% MeCN / 10 mM NH₄HCO₃]により再精製して、標記化合物4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-2-(シス-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.0089 g、32%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) = 9.60(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.26(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49-7.20(m, 1H), 7.08(d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 3.64(s, 2H), 3.58(t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.52(s, 3H), 3.13(br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.47(s, 1H), 2.44(br s, 3H), 2.38-2.28(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.00(d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS[M+H]⁺: 605.3.

【1150】

実施例742: N-[4-フルオロ-5-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)-2-[(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

10

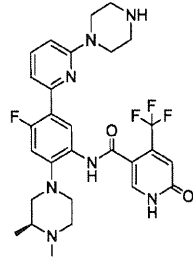
20

30

40

50

【化 1 0 7 6】



10

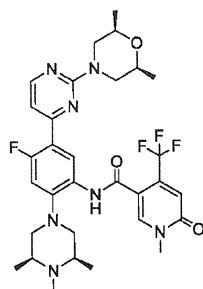
(2S, 6R) - 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリンの代わりに、4 - Boc - 1 - (6 - プロモ - 2 - ピリジル) ピペラジンを用いて、実施例 698 の調製で記載したものに類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 6.2, 4.3 Hz, 4H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 3.10 (dt, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 4H), 2.94 (td, J = 10.6, 2.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS [M + 1]⁺ = 574.32.

20

【1151】

実施例 743: N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 7 7】



30

N - (4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (113 mg, 0.155 mmol) および (2R, 6S) - 4 - (4 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (46.4 mg, 0.170 mmol) を用いて、実施例 693 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物 (25 mg, 26% 収率) を調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, J = 13.4, 11.0 Hz, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz

40

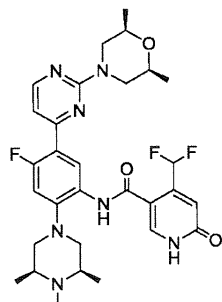
50

z, 6 H); LCMS HSS [M + 1]⁺ = 632.41.

【1152】

実施例744: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化1078】



10

4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアミド(111 mg、0.139 mmol)および(2R, 6S)-4-(4-プロモピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルモルホリン(41.7 mg、0.153 mmol)を用いて、実施例692の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物(26.2 mg、29%収率)を調製した。¹H NMR(500 MHz, MeOD) 8.50(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.35(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.32(t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.10(dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99(d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 4.67(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.66(ddd, J = 10.5, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.16(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.61(dt, J = 13.1, 9.3 Hz, 4H), 2.55-2.50(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.23(d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.16(d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 600.35.

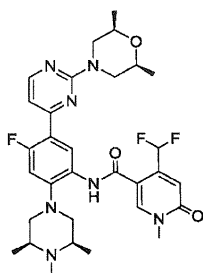
20

30

【1153】

実施例745: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化1079】

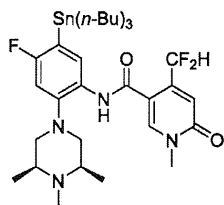


40

ステップ1: 4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-[(3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

50

【化1080】

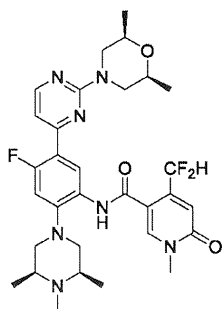


N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (6 g , 12 . 0 mmol , 1 当量、
実施例 416 で記載のようにして調製) のトルエン : DMF (60 : 5 mL) 中撹拌溶液
を、アルゴンで 15 分間脱気した後、これに、ビス (トリブチルスズ) (12 . 22 mL
、 24 . 0 mmol , 2 当量) 、続けて、Pd₂ (dppf)₂ Cl₂ (0 . 97 g , 1 .
2 mmol , 0 . 1 当量) を加え、その後、アルゴン雰囲気下で、24 時間加熱還流した。
TLC 分析により、低極性スポットの形成が示された。反応混合物をセライトベッドを
通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗製化合物を、石油エ
ーテル中の 0 ~ 50 % EtOAc を溶出液として使用して、カラムクロマトグラフィー (
中性アルミナ) により精製して、4 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - フルオロ - 5 -
(トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン
- 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カ
10
20
L C M S : [M + H]⁺ 713 . 46 .

【1154】

ステップ 2 : 4 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6
- ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S , 5 R)
- 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ
- 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1081】



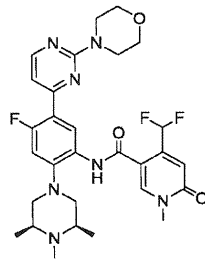
N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (635 μl) に、4 - (ジフルオロメチル)
(4 - フルオロ - 5 - (トリブチルスタンニル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 ,
4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 ,
6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (113 mg , 0 . 159 mmol) を溶解
した。この溶液に、(2 R , 6 S) - 4 - (4 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6
- ジメチルモルホリン (47 . 5 mg , 0 . 175 mmol) 、リチウムクロリド (20
、 20 mg , 0 . 476 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (
I I) ジクロリド (6 . 13 mg , 8 . 74 μmol) を室温に加えた後、これを 120
で 3 時間、マイクロ波加熱した。反応混合物に水を加えた後、DCM で抽出した。有機
層を分離させ、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % , 89 %
CH₂Cl₂ , 10 % MeOH , 1 % NH₄Ac / CH₂Cl₂) で精製し、画分を濃縮し
、2 日間凍結乾燥して、生成物を白色粉末として得た。¹H NMR (500 MHz , M
eOD) 8 . 47 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 35 (d , J = 5 . 4 Hz , 1
40
50

H), 8.26 (s, 1H), 7.29 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 13.4, 2.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 6.8, 5.3, 2.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.50 (dddd, J = 10.8, 6.7, 3.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 614.35.

【1155】

実施例746: 4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

【化1082】

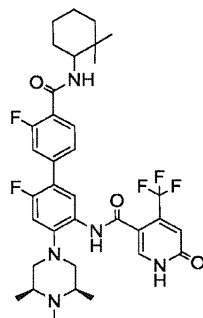


4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(トリブチルスタンニル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(111mg、0.156mmol)および4-(4-プロモピリミジン-2-イル)モルホリン(38.1mg、0.156mmol)を用いて、実施例745の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物(19.7mg、22%収率)を調製した。¹H NMR(500MHz, MeOD) 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.28 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.76 - 3.74 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS [M + 1]⁺ = 586.36.

【1156】

実施例747: N-[5-[4-[(2, 2-ジメチルシクロヘキシル)カルバモイル]-3-フルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

【化1083】



10

20

30

40

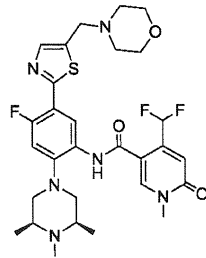
50

2, 2 - ジメチルシクロヘキサンアミン (10.14 mg、0.080 mmol) および 2', 3 - ジフルオロ - 5' - (6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4' - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.053 mmol) を用いて、実施例 732 に類似の手順により、標記化合物を、灰色がかった白色のふわふわした粉末 (15.4 mg、38.2% 収率) として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.06 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 674.

【1157】

実施例 748: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

【化1084】



ステップ 1 で、2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルバルデヒドの代わりに、2 - ブロモ - 5 - ホルミルチアゾールを用いて、実施例 741 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 9.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.14 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.42 (br s, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (br s, 3H), 1.01 (br s, 6H); LCMS [M + H]⁺: 605.1.

【1158】

実施例 749: 4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド

10

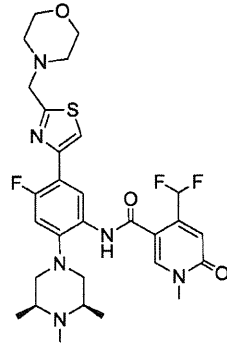
20

30

40

50

【化 1 0 8 5】



10

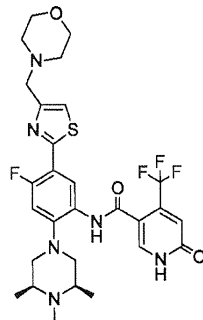
ステップ 1 で、2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルバルデヒドの代わりに、4 - ブロモ - 2 - ホルミルチアゾールを用いて、実施例 7 4 1 の調製で上記したものに類似の手順により標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.06 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.46 - 2.46 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 605.3.

20

【1159】

実施例 7 5 0: N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル]フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 8 6】



30

ステップ 4 で、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシ)ニコチン酸を用いて、実施例 7 4 1 の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) = 9.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.11 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.48 (br s, 1H), 2.45 (br d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+$: 609.3.

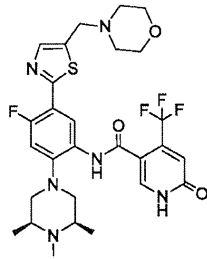
40

【1160】

実施例 7 5 1: N - [4 - フルオロ - 5 - [5 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1

50

, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(3R, 5S) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1087】



10

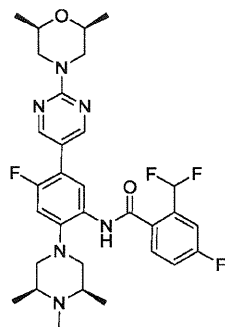
ステップ4で、4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、4 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチン酸を用いて、実施例748の調製で上記したものと類似の手順で標記化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) = 12.77 - 12.17 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.58 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.11 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.42 (br s, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺: 609.2.

20

【1161】

実施例752: 2 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - フルオロベンズアミド

【化1088】



30

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ安息香酸 (171 mg、0.9 mmol)、HATU (342 mg、0.9 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL、1.2 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、70 °C で1分間加熱して、透明な溶液を得た後、5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (190 mg、0.6 mmol) を1度に加えた。得られた混合物を70 °C で2時間加熱した。これを EtOAc (20 mL) で希釈し、H₂O (30 mL x 2) で洗浄し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / hex 0 ~ 100 % 後、MeOH / DCM 0 ~ 5 %) で精製し、粗製 N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロベンズアミドを暗褐色 (416 mg、完全変化を仮定して、70 %) として得た。LCMS [M + H]⁺

40

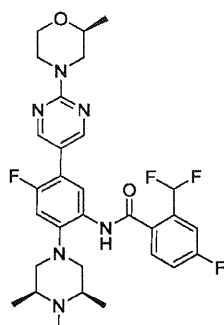
50

10

20

30

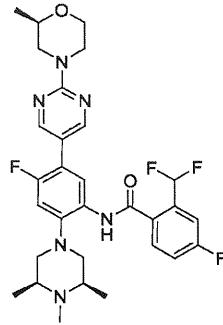
40



50

実施例 754: 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ)ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)ベンズアミド

【化 1 0 9 0】



10

粗製 (R) - (2 - (2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (0.6 mmol + 0.3 mmol) およびジオキサン中の粗製 N - (5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロベンズアミド (0.2 mmol) を用いて、実施例 31 に類似の手順に従い、標記化合物 (ギ酸塩、白色固体、12.3 mg、NMR 計算純度 89%、9%) を調製した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.57 (s, 2H), 8.42 (br s, 1H), 7.97 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (br dd, J = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.27 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 3H), 2.84 (br t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LCMS [M + H]⁺ = 587.4.

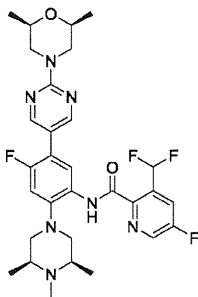
20

【1164】

実施例 755: 3 - (ジフルオロメチル) - N - (5 - (2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド

30

【化 1 0 9 1】



40

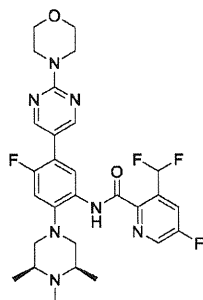
標記化合物を、ふわふわした黄色粉末 (41.5 mg, 0.066 mmol、69.7% 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール - d₄) = 8.78 (br s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.55 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 - 7.90 (m, 1H), 7.14 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.66 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.06 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.26 (br d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.19 (br d, J = 5.0 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 602.

50

【 1 1 6 5 】

実施例 7 5 6 : 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピコリンアミド

【 化 1 0 9 2 】



10

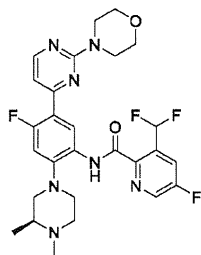
標記化合物を、ふわふわした黄褐色粉末 (3 6 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l 、 7 0 . 6 % 収率) として収集した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 8 . 6 6 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 1 . 1 H z , 2 H) , 8 . 4 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 4 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 1 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 6 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 7 7 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 2 (m , 4 H) , 2 . 9 6 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 2 (m , 4 H) , 2 . 3 4 (s , 3 H) , 1 . 0 7 (d , J = 5 . 7 H z , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 5 7 4 .

20

【 1 1 6 6 】

実施例 7 5 7 : (S) - 3 - (ジフルオロメチル) - N - (2 - (3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド

【 化 1 0 9 3 】



30

標記化合物を、ふわふわしたベージュ色の粉末 (2 5 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l 、 4 0 . 6 % 収率) として収集した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 9 . 0 4 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 6 7 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d d , J = 2 . 5 , 8 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 8 1 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 7 1 - 3 . 6 8 (m , 4 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 9 2 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 4 2 (m , 4 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 0 4 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 5 6 0 .

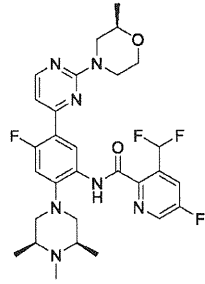
40

【 1 1 6 7 】

実施例 7 5 8 : 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ピコリンアミド

50

【化 1 0 9 4】



10

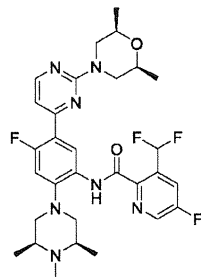
標記化合物を、ふわふわした黄褐色粉末 (56 mg、0.091 mmol、63.1% 収率) として収集した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 9.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.76 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 1.9, 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.64 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.50 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.6, 11.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.63 (dd, J = 10.5, 13.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 5.6 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 588$.

20

【1168】

実施例 759: 3-(ジフルオロメチル)-N-(5-(2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-フルオロピコリンアミド

【化 1 0 9 5】



30

標記化合物を、ふわふわしたダークベージュ色の粉末 (39 mg、0.062 mmol、42.9% 収率) として収集した。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) = 9.24 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.26 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.77 (m, 1H), 7.02 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.95 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.64 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.02 (br d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (br d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.07 (br d, J = 5.0 Hz, 6H); LCMS $[M+H]^+ = 602$.

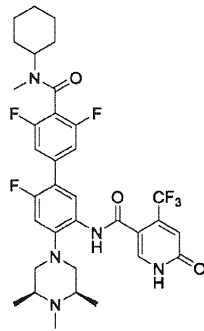
40

【1169】

実施例 760: N-(4'-(シクロヘキシル(メチル)カルバモイル)-3', 5', 6-トリフルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-

50

1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 1 0 9 6】



10

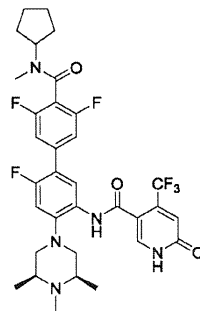
標記化合物を、ふわふわした灰色がかった白色粉末 (13.9 mg、0.019 mmol、29.1% 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.6, 11.4 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 4.3, 12.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 4.39 (tt, J = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 3.00 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (br d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 3.1, 12.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 678.

20

【1170】

実施例 761: N - (4' - (シクロペンチル (メチル) カルバモイル) - 3', 5', 6 - トリフルオロ - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 9 7】



30

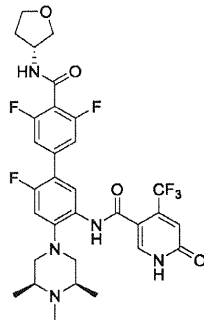
標記化合物を、ふわふわした灰色がかった白色粉末 (19.7 mg、0.028 mmol、54.8% 収率) として収集した。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) = 7.86 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.22 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 3.96 (quin, J = 7.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.43 (br s, 1H), 1.09 (br d, J = 5.5 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 664.

40

【1171】

実施例 762: 6 - オキソ - N - (3', 5', 6 - トリフルオロ - 4' - ((R) - テ 50

トラヒドロフラン - 3 - イル) カルバモイル) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1098】



10

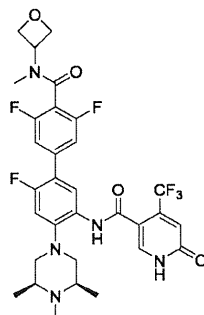
標記化合物を、ふわふわした白色粉末(15.7 mg、0.023 mmol、44.4 %収率)として収集した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.74 (dt, J = 5.5, 8.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 3.4, 9.3 Hz, 1H), 3.00 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.57 - 2.42 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (qd, J = 7.7, 13.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 652.

20

【1172】

実施例763: 6 - オキソ - N - (3', 5', 6 - トリフルオロ - 4' - (メチル(オキセタン - 3 - イル)カルバモイル) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド
【化1099】

30



40

標記化合物を、ふわふわした白色粉末(14 mg、0.020 mmol、32.1 %収率)として収集した。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) = 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 5.37 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, J = 5.9 Hz, 6H); LCMS [M + H]⁺ = 652.

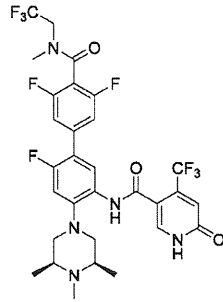
【1173】

実施例764: 6 - オキソ - N - (3', 5', 6 - トリフルオロ - 4' - (メチル(2, 2 - トリフルオロエチル)カルバモイル) - 4 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - ト

50

リメチルピペラジン - 1 - イル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 0 0】



10

標記化合物を、ふわふわした白色粉末 (1 6 . 9 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l 、 4 6 . 0 % 収率) として収集した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , メタノール - d_4) = 7 . 8 7 (t , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 4 . 2 7 (q , J = 9 . 1 H z , 2 H) , 4 . 0 3 - 3 . 9 7 (m , 1 H) , 3 . 0 9 (b r d , J = 1 2 . 0 H z , 2 H) , 3 . 0 3 (s , 3 H) , 2 . 7 6 (b r d , J = 2 . 3 H z , 2 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 4 6 (b r s , 3 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; LCMS [$M + H$] $^+$ = 6 7 8 .

20

【 1 1 7 4】

C . 生物学的アッセイ

本出願の化合物は、下記のアッセイで証明されるように、WDR5 とその結合パートナーとの間の結合の阻害を示した。

【 1 1 7 5】

(i) 表面プラズモン共鳴法 (SPR) アッセイ

プロトコル

本出願の代表的化合物を 1 0 m M で 1 0 0 % DMSO に溶解し、フレッシュな試料のアッセイを行い、その後、 - 2 0 で貯蔵し、反復調査とその他の実験用とした。N末端ヒスチジンタグおよびC末端 Avi Tag (Avidity Inc .) を有する完全長WDR5 を、インビボで、ピオチン標識タンパク質に対する BirA を同時発現する大腸菌中で発現させた。タンパク質の生成を、Ni - NTA を使って実施した。精製されたWDR5 タンパク質は、4 1 9 7 6 D a の分子量を有する。

30

【 1 1 7 6】

SPR 調査は、Biacore (登録商標) T 2 0 0 測定器 (GE Health Sciences Inc .) を用いて実施した。ピオチン化WDR5 タンパク質 (約 3 0 0 0 R U) は、製造業者のプロトコル (GE Health Sciences Inc .) に従って、ストレプトアビジン結合 SA チップに安定に捕捉された。使用ランニングバッファは、HBS - EP (2 0 m M ヘプス pH 7 . 4 、 1 5 0 m M NaCl 、 3 m M EDTA 、 0 . 0 5 % P - 2 0) + 5 % DMSO で、4 0 μ l / 分の流量とした。SPR 分析のために、5 種の異なる濃度のそれぞれ本出願の代表的化合物を、D 3 0 0 デジタルディスペンサーを用いて、9 6 または 3 8 4 ウェルプレートに噴霧した。濃度は、約 1 9 5 n M ~ 約 1 2 n M の範囲で、2 倍系列とした。濃度範囲は、より弱い化合物またはより強力な化合物に対し、必要に応じ、それぞれより高い濃度またはより低い濃度に調節した。K_D の測定に関しては、オンタイム 6 0 秒、オフタイム 3 0 0 または 6 0 0 秒の単一サイクル動態解析を実施した。カーブフィッティングおよび K_D 計算は、Biacore T 2 0 0 評価ソフトウェア (GE Health Sciences Inc .) を用いて実施した。

40

【 1 1 7 7】

結果

50

表 1 は、本出願の代表的化合物の W D R 5 タンパク質に対する結合親和性値 (K_D) を示す。本出願の代表的化合物は、ナノモル濃度の範囲の結合親和性を有する。

【 1 1 7 8 】

(i i) M L L 1 - W R A D 2 酵素アッセイ

化合物の効力を、ヒーラ細胞から精製したオリゴヌクレオソーム中への 3 H - S A M の取込により評価した。特に、組換えヒト M L L 1 (a a 3 7 4 5 - 3 9 6 9 、ジェンバンク受入番号 N M _ 0 0 5 9 3 3) 、 W D R 5 (a a 2 2 - 3 3 4 、ジェンバンク受入番号 N M _ 0 1 7 5 8 8) 、 R b B P 5 (a a 1 - 5 3 8 、ジェンバンク受入番号 N M _ 0 0 5 0 5 7) 、 A s h 2 L (a a 2 - 5 3 4 、ジェンバンク受入番号 N M _ 0 0 1 1 0 5 2 1 4) 、および D P Y - 3 0 (a a 1 - 9 9 、ジェンバンク受入番号 N M _ 0 3 2 5 7 4 2) は、全て N 末端ヒスチジンタグを有し、大腸菌中で発現され、また、1 : 1 : 1 : 1 : 2 のモル比で混合された。1 0 n M の構築した M L L 1 - W R A D 2 複合体を、1 0 0 n M の W R A D 2 と混合して複合体形成を強化した後、0 . 0 5 m g / m l のヌクレオソーム基質および本出願の代表的化合物と共に、(1 0 点二重反復用量反応滴定として (1 0 p o i n t d u p l i c a t e d o s e r e s p o n s e t i t r a t i o n) として) 、5 0 m M トリス (p H 8 . 5) 、5 m M M g C l 2 、5 0 m M N a C l 、1 m M D T T 、0 . 0 1 % ブリージ 3 5 、および 1 % D M S O からなる緩衝液中で、1 5 分間インキュベーションした。1 μ M の 3 H - S A M で反応を開始し、3 0 で 1 時間インキュベートした。反応混合物を P 8 1 濾紙に移し、P B S で洗浄後、検出した。

【 1 1 7 9 】

結果

表 2 は、インビトロメチルトランスフェラーゼアッセイ (M L L 1 - W R A D 2 アッセイ) における、本発明の代表的化合物の阻害活性を示す。

【 1 1 8 0 】

(i i i) インセル H 3 K 4 ジメチル化の検出

9 6 - ウェルプレートを用い、T 2 4 細胞を 1 5 0 μ l の培地 (1 0 % F B S 、1 0 0 μ g / m l の N o r m o c i n 、および 5 0 μ g / m l のゲンタマイシン、I n v i t r o g e n 、を含む M c C o y 5 A) 中に 4 0 0 細胞 / ウェルで播種した。H P D 3 0 0 デジタルディスペンサーを用いて、D M S O または 1 0 点の濃度 (高用量 1 0 μ M) 範囲にわたる試験化合物と共に、細胞を添加し、3 7 の 5 % C O 2 インキュベーターで培養物を増殖させた。5 日後、プレートをインキュベーターから取り出し、培地を吸引し、細胞を P B S で洗浄した。細胞溶解、ヒストン抽出、および H 3 K 4 ジメチル化 (H 3 K 4 m e 2) の検出を、A l p h a L i s a キットを用いて製造業者の説明書 (P e r k i n E l m e r) に従って実施した。信号を E n v i s o n プレートリーダーを用いて測定した。

【 1 1 8 1 】

結果

表 3 に示すように、本出願の代表的化合物は、T 2 4 細胞の H 3 K 4 の脱メチル化を顕著に阻害する。

【 1 1 8 2 】

(i v) 細胞増殖アッセイ

9 6 - ウェルプレートを用い、M V 4 - 1 1 細胞を 1 5 0 μ l の培地 (1 0 % F B S 、1 0 0 μ g / m l の N o r m o c i n 、および 5 0 μ g / m l のゲンタマイシン、I n v i t r o g e n 、を含むアルファ M E M) 中に 1 , 0 0 0 細胞 / ウェルで播種した。H P D 3 0 0 デジタルディスペンサーを用いて、D M S O または 1 0 点の濃度 (高用量 1 0 μ M) 範囲にわたる試験化合物と共に、細胞を添加し、3 7 の 5 % C O 2 インキュベーターで培養物を増殖させた。5 日後、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で平衡化した。等容積の A T P l i t e アッセイ試薬をそれぞれのウェルに加え、製造業者の説明書 (P e r k i n E l m e r) に従って、試料を処理した。発光信号を、U S - 発

光検出器を備えた Envison プレートリーダーを用いて測定した。

【1183】

結果

表4は、本発明の代表的化合物の抗増殖活性を示す。

【1184】

(v) 滞留時間

薬物のそれらの標的高分子との相互作用の生化学的および細胞アッセイは、従来から、熱力学的平衡条件下における薬物 - 標的結合親和性の測定をベースにしてきた。最大半量阻害性濃度 (IC_{50})、最大半量応答に対するエフェクター濃度 (EC_{50})、平衡解離定数 (K_D) および阻害定数 (K_i) などの平衡結合尺度は、全て、閉鎖系条件下でのインビトロアッセイに関連し、この場合、薬物分子と標的は、実験の間を通して不変濃度で存在する [Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5, 730 - 739; Biochemistry 2008, 47, 5481 - 5492; Expert Opin. Drug Discov. 2010, 5, 305 - 310]。生体では、局在型タンパク質標的との相互作用のために利用できる薬物の濃度は、種々の生理学的プロセスが原因で、常に変化している。このようなプロセスには、消化管吸収、肝臓および腎臓代謝、および組織分布が含まれる。したがって、薬物 - 標的相互作用の平衡尺度は、インビボ薬理学のオープンな、非平衡条件においては、全面的に妥当なわけではない。インビボ薬理活性および持続時間の重要な決定因子は、薬物のその目的とする標的に対する結合親和性ではなく、二成分系薬物 - 標的複合体の寿命、または滞留時間であることが示唆されてきた。薬理活性は通常、薬物のその目的とする標的に対する結合に依存し、薬理活性は通常、その薬物が結合している間のみ、持続する。薬物がその標的から解離するとすぐに、その標的タンパク質は、自由に病態生理学的機能を再開でき、これは、おそらく、疾患の分子前駆体であろう。

【1185】

薬物のその標的上での寿命は、2つの速度定数：会合速度定数 (k_{on}) と解離速度定数 (k_{off}) により決まる。原理的には、二成分系薬物 - 標的複合体の寿命は、従って、迅速な薬物結合速度および/または遅い薬物 - 標的解離速度により延長される。薬物 - 標的複合体のインビボ寿命は、 k_{off} の値に最も明確に依存する [Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5, 730 - 739; Biochemistry 2008, 47, 5481 - 5492; Expert Opin. Drug Discov. 2010, 5, 305 - 310]。薬物 - 標的滞留時間は、 k_{off} の逆数 ($T = 1 / k_{off}$) として定義され、滞留時間を、通常のインビトロアッセイ方法により容易に測定されるパラメーターにする。さらに、滞留時間は、インビボ薬力学に影響する複数の重要なパラメーターに寄与する [Anal. Biochem. 2014, 468, 42 - 49]。

【1186】

薬物 - 標的結合相互作用の能力 (K_D で測定) および滞留時間は、別々のパラメーターであるが、それらは、それにもかかわらず、相互依存性である。この相互依存性は、種々の結合方式に対する K_D の数学的定義から明らかである (下記参照)。最も単純な結合相互作用は、1 : 1 結合反応であり、1つのリガンド分子 (L 、この場合薬物分子) が1つのタンパク質標的分子 (R 、薬理学的介入の標的) と相互作用する、すなわち、単一の立体構造状態で保持される。リガンドおよび標的の会合は、 k_{on} により定義される単一反応速度ステップで起こり；同様に、二成分系複合体の解離は、 k_{off} で定義される単一反応速度ステップで起こる。この結合方式に対し、 K_D は、下記の式により定義される。

$$K_D = k_{off} / k_{on}$$

したがって、このもであるから、 K_D は、 k_{off} に直接関連し、滞留時間 ($1 / k_{off}$) および k_{on} の両方に逆相関の関係にあることが予測されよう。しかし、多くのタンパク質標的に対する強力なリガンド結合の場合には、 k_{on} の値は、一連の化学的に関連するリガンド (例えば、ファルマコフォアシリーズ) のタンパク質標的に対する結合に対し、またはタンパク質標的変異体に対する特定のリガンド結合に対し、一定であることがわ

かる。

【1187】

遅い結合および特に遅い薬物 - 標的複合体解離は、耐久性のある薬理インビボ活性の重要な分子的前提となる可能性があることを示唆する実験データに基づいて、薬物 - 標的滞留時間モデルが公式化された [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11202 - 11206; J. Am. Chem. Soc. USA 1996, 118, 2359 - 2365; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 7625 - 7630]。遅い結合および解離酵素抑制動力学を解析するための数学的基礎は、MorrisonとWalshの重要な研究で開発された [Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 1988, 61, 201 - 299]。表面プラズモン共鳴法 (SPR) 法の登場は、タンパク質 - リガンド会合および解離動力学の測定能力、および、従って、それへの関心の復活をもたらした [Future Med. Chem. 2009, 1, 1399 - 1414]。

10

【1188】

多くの実験研究に基づいて、薬物 - 標的滞留時間モデルは、耐久性のある薬力学は、目的の標的上での長い滞留時間を有する薬物分子の開発により達成され得ることを予測する。薬物のその標的上での滞留時間が、体循環における薬物の薬物動態学的半減期を超える場合には、大部分の薬物が身体から除去された後であっても、持続性薬力学活性の逆説的に見える状況をも実現可能であろう [Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5, 730 - 739; Biochemistry 2008, 47, 5481 - 5492; Drug Discov. Today 2013, 18: 697 - 707 (2013)]。実際に、この予想外の薬物動態学 - 薬力学の時間的関連性を示す、長い滞留時間の薬物の多数の例が現時点で実在する [Curr. Opin. Drug Discov. 2009, 12, 488 - 496; Curr. Opin. Chem. Biol. 2010, 14, 467 - 474]。バルク薬物の循環からの排出後に、耐久性のある薬力学を持続する能力は、患者のための好都合な投与スケジュールおよびオフターゲット媒介毒性の回避の観点で重要な利点を提供できる [Nat. Rev. Drug Discov. 2016, 15 (2): 87 - 95]。

20

【1189】

過去10年間にわたり、薬物 - 標的滞留時間モデルがさらに精密化され、薬物発見および開発の取り組みに適用されてきた。我々は、WDR5タンパク質 - タンパク質結合を阻害する、新規な種類の化合物を発見した。さらに、構造活性相関調査は、特定の化学的機能がより長い滞留時間に寄与することを実証した。より長い滞留時間を有するWDR5阻害剤は、MLL1触媒活性の阻害を高めることを実証し、血液腫瘍および固形腫瘍で観察される増殖抑制の顕著な改善をもたらした (表5および6)。

30

【1190】

本出願が実施例に関連して説明されたきたが、請求項の範囲は、実施例で示された実施形態に限定されるべきではなく、全体としての記載と一致する最も広い解釈を与えられるべきである。

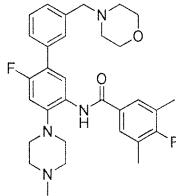
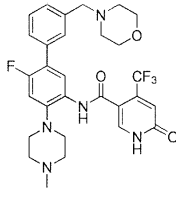
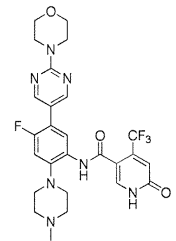
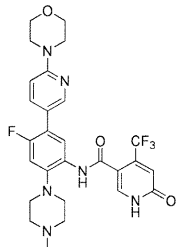
【1191】

全ての出版物、特許および特許出願は、あたかも、それぞれ個別の出版物、特許または特許出願が具体的に、また、個別に参照によってその全体が本明細書に組み込まれることが示されるのと同程度にその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。本出願における用語が、参照により本明細書に組み込まれる文献中で異なって定義されているのが判明した場合には、本明細書で提供される定義が用語の定義として機能すべきである。

40

【表 1】

表 1：表面プラズモン共鳴法（SPR）アッセイから得た結合親和性（ K_D ）

実施例番号	構造	IUPAC名	WDR5結合親和性 (K_D , μM)
1		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フェニル]-3,5-ジメチルベンズアミド	0.084
2		N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.011
3		N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.002
4		N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.004

10

20

30

40

50

5		N-〔5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.033
6		N-〔2-〔(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.003
7		N-〔2-〔(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00006
8		N-〔4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-〔(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0003
9		N-〔4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジ	0.005

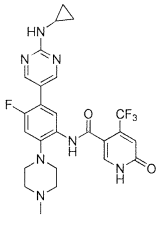
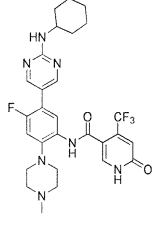
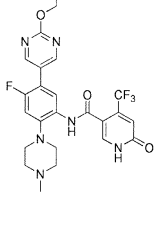
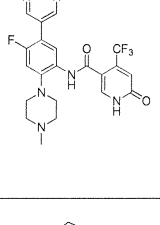
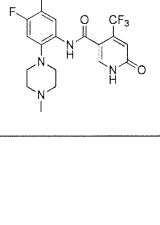
10

20

30

40

50

		ン-3-カルボキサミド	
10		N-〔5-〔2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル〕-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.013
11		N-〔5-〔2-(シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-5-イル〕-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.005
12		N-〔5-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.005
13		N-〔4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.004
14		N-〔5-〔6-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-3-イル〕-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリ	0.005

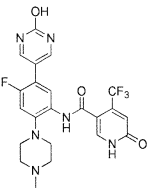
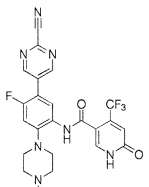
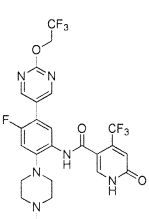
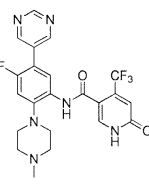
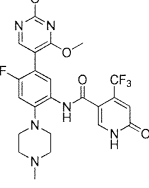
10

20

30

40

50

		ジーン-3-カルボキサミド	
15		N-[4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.026
16		N-[5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.002
17		N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.006
18		N-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ピリミジン-5-イルフェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.009
19		N-[5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.004

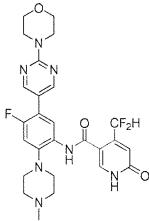
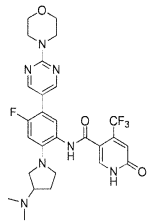
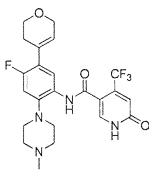
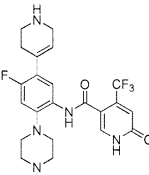
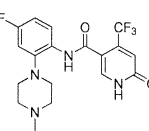
10

20

30

40

50

20		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）-5-（2-モルホリン-4-イルピリジン-5-イル）フェニル〕-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.002
21		N-〔2-〔3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕-4-フルオロ-5-（2-モルホリン-4-イルピリジン-5-イル）フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0009
22		N-〔5-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0076
23		N-〔4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）-5-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0171
24		N-〔4-フルオロ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0756

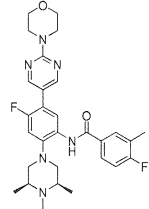
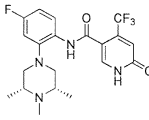
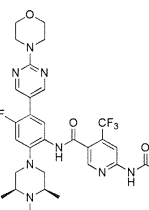
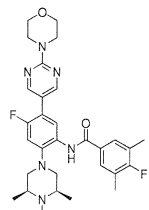
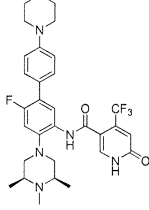
10

20

30

40

50

25		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-メチルベンズアミド	0.0085
26		N-[4-フルオロ-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0425
27		6-アセトアミド-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.2940
28		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,5-ジメチルベンズアミド	0.0015
29		N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0009

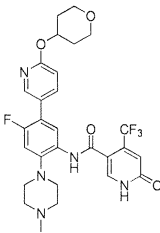
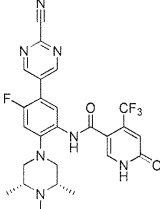
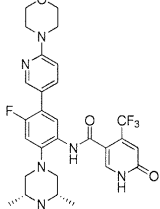
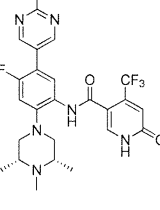
10

20

30

40

50

30		N-〔4-フルオロ-2- - (4-メチルピペラジ ン-1-イル) -5-〔 6- (オキサン-4-イ ルオキシ) ピリジン-3 -イル〕 フェニル〕 -6 -オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) -1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.0032
31		N-〔5- (2-シアノ ピリミジン-5-イル) -4-フルオロ-2-〔(3S, 5R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル〕 フェニル 〕 -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.0014
32		N-〔4-フルオロ-5 - (6-モルホリン-4 -イルピリジン-3-イ ル) -2-〔(3S, 5R) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.0004
33		N-〔4-フルオロ-5 - (2-メチルピリミジ ン-5-イル) -2-〔(3S, 5R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル〕 フェニル 〕 -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.0005

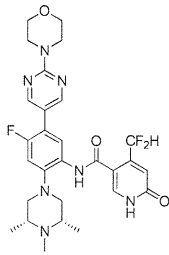
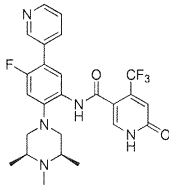
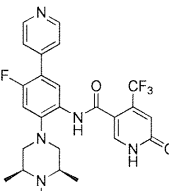
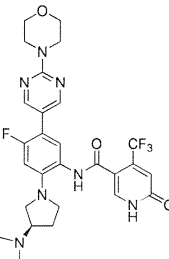
10

20

30

40

50

34		4- (ジフルオロメチル))-N- [4-フルオロ -5- (2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル) -2- [(3 S , 5 R) -3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-1H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.0001
35		N- [4-フルオロ-5 -ピリジン-3-イル- 2- [(3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] -6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) -1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.0026
36		N- [4-フルオロ-5 -ピリジン-4-イル- 2- [(3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] -6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) -1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.0022
37		N- [2- [(3 R) -3 - (ジメチルアミノ) ピ ロリジン-1-イル] - 4-フルオロ-5- (2 -モルホリン-4-イル ピリミジン-5-イル) フェニル] -6-オキシ -4- (トリフルオロメ チル) -1H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.0002

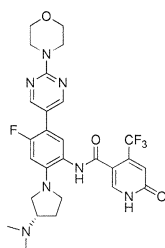
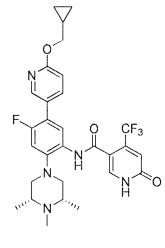
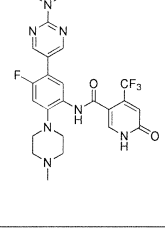
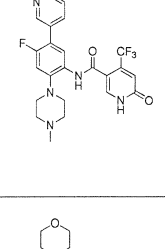
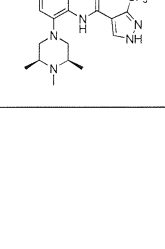
10

20

30

40

50

38		N- [2- [(3 S) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0038
39		N- [5- [6- (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-3-イル] -4-フルオロ-2- [(3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0003
40		N- [5- [2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-5-イル] -4-フルオロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0078
41		N- [4-フルオロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) -5- [6- (モルホリン-4-イルメチル) ピリジン-3-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0086
42		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-イル] -2- [(3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -3- (トリフルオロメチル)	0.009

10

20

30

40

50

		<p>－ 1 H－ピラゾール－ 4 －カルボキサミド</p>	
43		<p>N－（ 2' , 6－ジフル オロ－ 4－（ 4－メチル ピペラジン－ 1－イル） － 5'－（モルホリノメ チル）－〔 1, 1'－ビ フェニル〕－ 3－イル） － 6－オキソ－ 4－（ト リフルオロメチル）－ 1 , 6－ジヒドロピリジン － 3－カルボキサミド</p>	0.020
44		<p>N－（ 3'－（（シクロペ ンチルアミノ）メチル） － 6－フルオロ－ 4－（ 4－メチルピペラジン－ 1－イル）－〔 1, 1' －ビフェニル〕－ 3－イ ル）－ 6－オキソ－ 4－ （トリフルオロメチル） － 1, 6－ジヒドロピリ ジン－ 3－カルボキサミ ド</p>	0.005
45		<p>N－（ 4－（ 3, 4－ジ メチルピペラジン－ 1－ イル）－ 6－フルオロ－ 3'－（モルホリノメチ ル）－〔 1, 1'－ビフ ェニル〕－ 3－イル）－ 6－オキソ－ 4－（トリ フルオロメチル）－ 1, 6－ジヒドロピリジン－ 3－カルボキサミド</p>	0.009
46		<p>N－（ 4－フルオロ－ 2 －（ 4－メチルピペラジ ン－ 1－イル）－ 5－（ 2－モルホリノピリジン － 4－イル）フェニル） － 6－オキソ－ 4－（ト リフルオロメチル）－ 1 , 6－ジヒドロピリジン － 3－カルボキサミド</p>	0.005

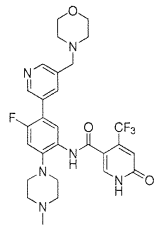
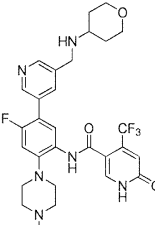
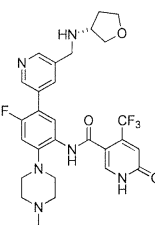
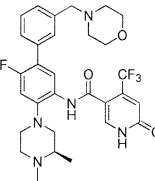
10

20

30

40

50

47		N- (4-フルオロ-2- - (4-メチルピペラジ ン-1-イル) -5- (5- (モルホリノメチル)) ピリジン-3-イル) フェニル) -6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) -1, 6-ジヒド ロピリジン-3-カルボ キサミド	0.019
48		N- (4-フルオロ-2- - (4-メチルピペラジ ン-1-イル) -5- (5- (((テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イル)) アミノ) メチル) ピリ ジン-3-イル) フェニ ル) -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.015
49		(R) -N- (4-フル オロ-2- (4-メチル ピペラジン-1-イル) -5- (5- (((テトラ ヒドロフラン-3-イル)) アミノ) メチル) ピリ ジン-3-イル) フェニ ル) -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.014
50		(R) -N- (4- (3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル) -6-フル オロ-3' - (モルホ リノメチル) - [1, 1 ' -ビフェニル] -3- イル) -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1, 6-ジヒドロピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.012

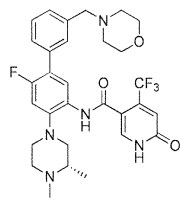
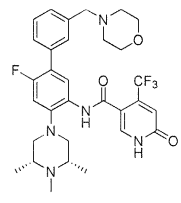
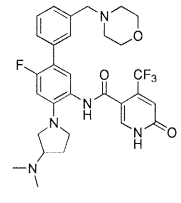
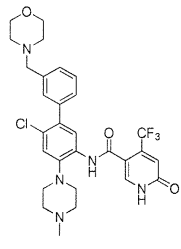
10

20

30

40

50

51		(S)-N-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.007
52		N-(6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.006
53		N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0057
54		N-(6-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0510

10

20

30

40

50

55 (比較例)		N-〔4-メトキシ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	>0.200
56		N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0175
57		N-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.036
58		N-(5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-((3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0035
59 (比較例)		N-〔5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフ	>0.200

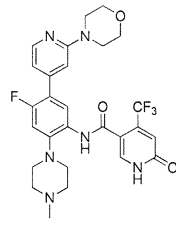
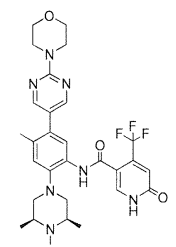
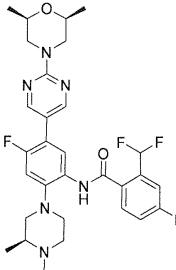
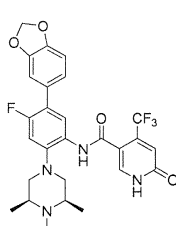
10

20

30

40

50

		ルオロメチル) - 1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	
60		N- [4-フルオロ-2- - (4-メチルピペラジ ン-1-イル) - 5- (2- モルホリン-4-イル ピリジン-4-イル) フ ェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメ チル) - 1 H-ピリジン - 3-カルボキサミド	0.00479
61 (比較 例)		N- [4-メチル-5- (2-モルホリン-4- イルピリミジン-5-イ ル) - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.026
62		2- (ジフルオロメチル))-N- (5- (2- ((2 S, 6 R) - 2, 6-ジ メチルモルホリノ) ピ リミジン-5-イル) - 2- ((S) - 3, 4-ジメチル ピペラジン-1-イル) - 4-フルオロフェニル) - 4-フルオロベンズアミ ド	XXX
63		N- [5- (1, 3-ベン ゾジオキソール-5-イ ル) - 4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-ト リメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] - 6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) - 1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.000694

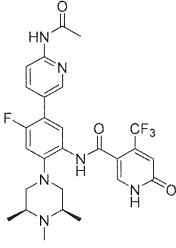
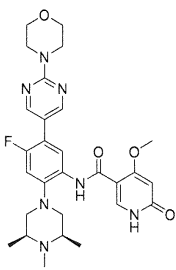
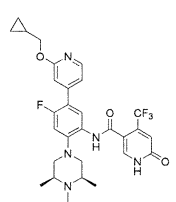
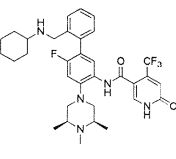
10

20

30

40

50

64		N-〔5-(6-アセト アミドピリジン-3-イ ル)-4-フルオロ-2 -〔rac-(3R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル〕フェニル〕-6- オキソ-4-(トリフル オロメチル)-1H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.000199
65		N-〔4-フルオロ-5 -(2-モルホリン-4 -イルピリミジン-5- イル)-2-〔rac- (3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル〕フェ ニル〕-4-メトキシ-6 -オキソ-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.0572
66		N-〔5-〔2-(シク ロプロピルメトキシ)ピ リジン-4-イル〕-4 -フルオロ-2-〔rac- (3R, 5S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル〕フ ェニル〕-6-オキソ- 4-(トリフルオロメチ ル)-1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00116
67		N-〔5-〔2-〔(シク ロヘキシルアミノ)メチ ル〕フェニル〕-4-フ ルオロ-2-〔rac- (3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル〕フェ ニル〕-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00482

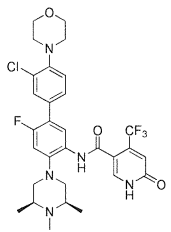
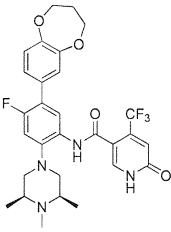
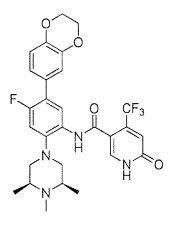
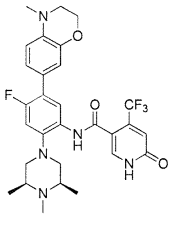
10

20

30

40

50

68		N-〔5-(3-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00134
69		N-〔5-(3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-7-イル)-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000225
70		N-〔5-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000429
71		N-〔4-フルオロ-5-(4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル)-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000623

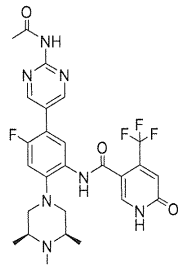
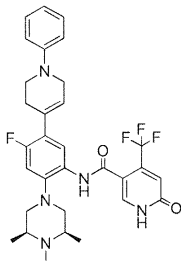
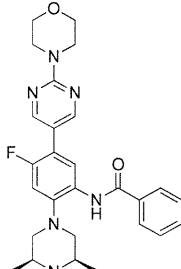
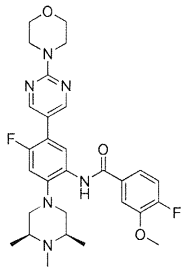
10

20

30

40

50

72		N-[5-(2-アセト アミドピリミジン-5- イル)-4-フルオロ- 2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル]-6 -オキソ-4-(トリフ ルオロメチル)-1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.000823
73		N-[4-フルオロ-5- -(1-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピ リジン-4-イル)-2 -[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル]-6 -オキソ-4-(トリフ ルオロメチル)-1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00363
74		N-[4-フルオロ-5- -(2-モルホリン-4 -イルピリミジン-5- イル)-2-[r a c- (3 R, 5 S)-3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] ベンズアミド	0.253
75		4-フルオロ-N-[4 -フルオロ-5-(2- モルホリン-4-イル ピリミジン-5-イル)- 2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル]-3 -メトキシベンズアミド	0.0409

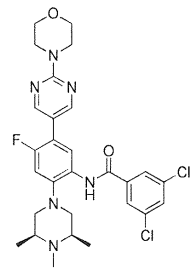
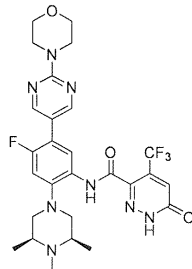
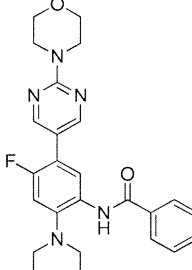
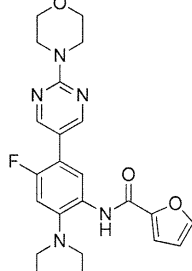
10

20

30

40

50

76		3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00207
77		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリダジン-3-カルボキサミド	0.00443
78		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0179
79		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]フラン-2-カルボキサミド	>0.200

10

20

30

40

50

80		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5-イ -ル) -2-〔r a c- (3 R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル〕フェニル〕ピリジン -3-カルボキサミド	>0.200
81 (比較 例)		N-〔4-クロロ-5- (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5-イ -ル) -2-〔r a c- (3 R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル〕フェニル〕-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.0111
82 (比較 例)		N-〔4-クロロ-5- (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5-イ -ル) -2-〔r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.0106
83		N-〔4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4- -イルピリジン-4-イ -ル) -2-〔r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.000391

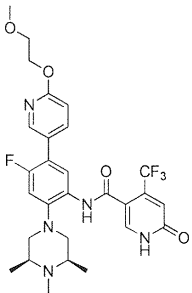
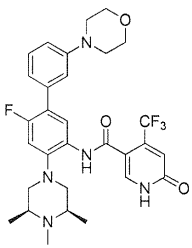
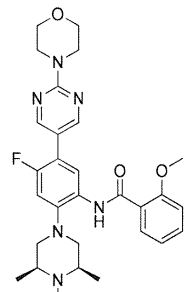
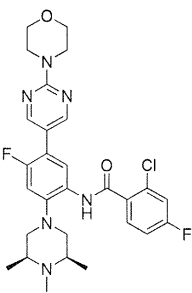
10

20

30

40

50

84		N- [4-フルオロ-5- - [6- (2-メトキシ エトキシ) ピリジン-3 -イル] -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -6-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	0.000338
85		N- [4-フルオロ-5- - (3-モルホリン-4 -イルフェニル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000703
86		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4 -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -2-メトキシベン ズアミド	0.204
87		2-クロロ-4-フルオ ロ-N- [4-フルオロ -5- (2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] ベンズアミド	0.00821

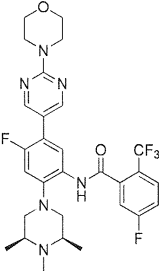
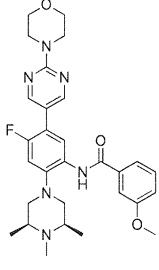
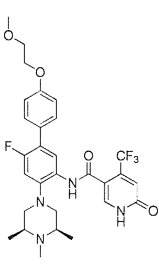
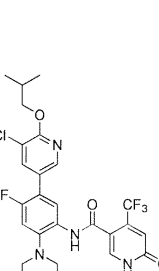
10

20

30

40

50

88		5-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0241
89		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-メトキシベンズアミド	0.0338
90		N-[4-フルオロ-5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000441
91		N-[5-[5-クロロ-6-(2-メチルプロポキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00447

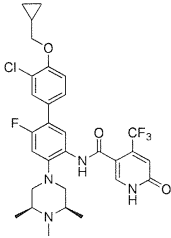
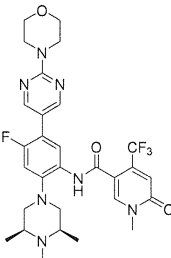
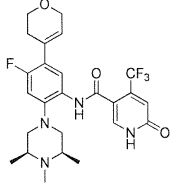
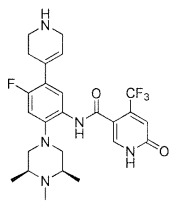
10

20

30

40

50

92		N- [5- [3-クロロ-4- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0109
93		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00217
94		N- [5- (3, 6-ジヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00406
95		N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] -5- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00718

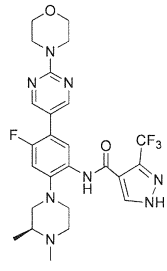
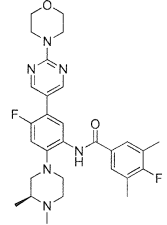
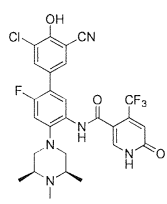
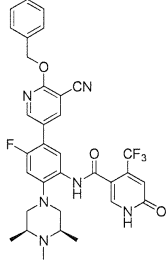
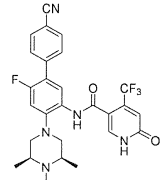
10

20

30

40

50

96		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリジン-5- -イル) -2- [r a c - (3 R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -3- (ト リフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4- カルボキサミド	0.00771
97		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-5- (2- モルホリン-4-イルピ リジン-5-イル) -2- [r a c - (3 R) -3, 4-ジメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -3, 5-ジメチ ルベンズアミド	0.00221
98		N- [5- (3-クロロ -5-シアノ-4-ヒド ロキシフェニル) -4- フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.0195
99		N- [5- (5-シアノ -6-フェニルメトキシ ピリジン-3-イル) -4- フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) -1 H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.0111
100		N- [5- (4-シアノ フェニル) -4-フルオ ロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト	0.000508

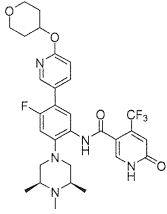
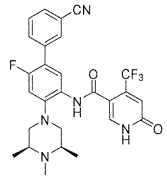
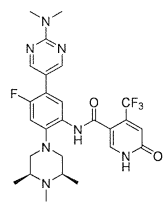
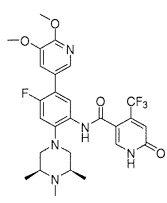
10

20

30

40

50

		リフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	
101		N-[4-フルオロ-5- -[6-(オキサン-4- -イルオキシ)ピリジン -3-イル]-2-[r a c-(3R, 5S)- 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル]-6-オキソ -4-(トリフルオロメ チル)-1H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.00032
102		N-[5-(3-シアノ フェニル)-4-フルオ ロ-2-[r a c-(3 R, 5S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル] -6-オキソ-4-(ト リフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00208
103		N-[5-[2-(ジメ チルアミノ)ピリミジ ン-5-イル]-4-フル オロ-2-[r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(ト リフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.000168
104		N-[5-(5、6-ジ メトキシピリジン-3- イル)-4-フルオロ- 2-[r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-6- オキソ-4-(トリフ ルオロメチル)-1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00241

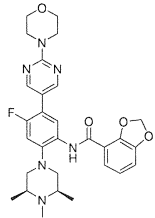
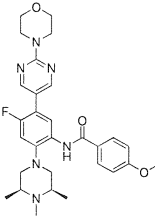
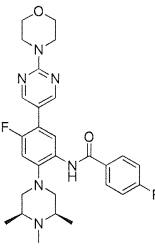
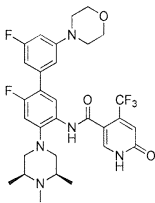
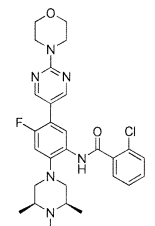
10

20

30

40

50

105		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンゾジオキソール-4-カルボキサミド	0.466
106		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-メトキシベンズアミド	5.4
107		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.137
108		N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00391
109		2-クロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.175

10

20

30

40

50

110		2-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-メトキシベンズアミド	1.73
111		3, 4-ジフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0706
112		N-[4-フルオロ-5-(4-メトキシフェニル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00244
113		N-[5-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000858
114		N-[4-フルオロ-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリ	0.00406

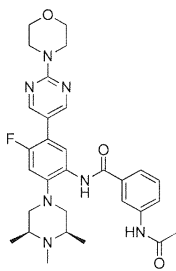
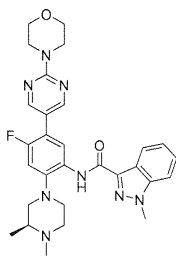
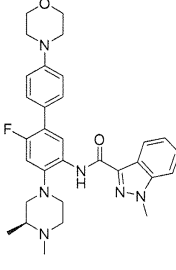
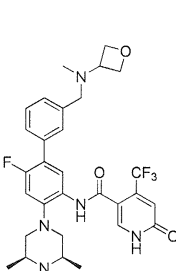
10

20

30

40

50

		ジン-3-カルボキサミド	
115		3-アセトアミド-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	>0.200
116		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチルインダゾール-3-カルボキサミド	0.0768
117		N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチルインダゾール-3-カルボキサミド	0.0428
118		N-[4-フルオロ-5-[3-[[メチル(オキシタン-3-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00453

10

20

30

40

50

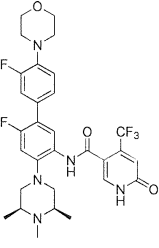
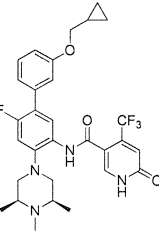
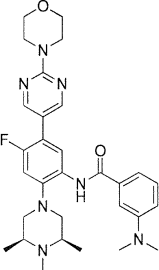
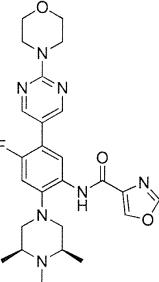
119		N-[4-フルオロ-5- - [3-[(4-フルオロ ピリジン-1-イル)メ チル]フェニル]-2- [rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00512
120		N-[2-(3, 4, 6 , 7, 9, 9a-ヘキサ ヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c][1, 4] オキサジン-8-イル) -4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イル ピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	>0.200
121		N-[4-フルオロ-5- -(2-モルホリン-4- イルピリミジン-5- イル)-2-[rac- (3R)-3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メ チルピラゾール-4-カ ルボキサミド	0.0334
122		N-[4-フルオロ-5- -(4-モルホリン-4- イルフェニル)-2- [rac-(3R)-3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-1-メチルピラゾ ール-4-カルボキサミド	0.0702
123		N-[5-(5-シアノ -6-ヒドロキシピリジ ン-3-イル)-4-フル オロ-2-[rac- (3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル]フェニ ル]-6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00988

10

20

30

40

		ル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	
124		N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル フェニル) - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペ ラジン - 1 - イル] フェ ニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.000439
125		N - [5 - [3 - (シク ロプロピルメトキシ) フ ェニル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリ フルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボ キサミド	0.0109
126		3 - (ジメチルアミノ) - N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペ ラジン - 1 - イル] フェ ニル] ベンズアミド	3.5
127		N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラ ジン - 1 - イル] フェニ ル] - 1 , 3 - オキサゾ ール - 4 - カルボキサミ ド	>0.200

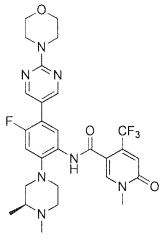
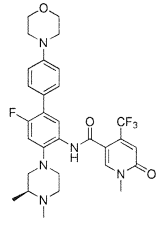
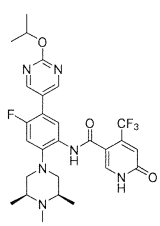
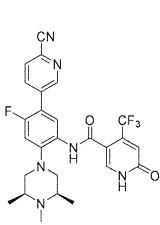
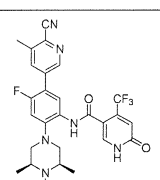
10

20

30

40

50

128		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリジン-5- イル) -2-〔r a c- (3 R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1- イル〕フェニル〕-1-メ チル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00636
129		N-〔4-フルオロ-5- - (4-モルホリン-4- -イルフェニル) -2- 〔r a c- (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル〕フェニル 〕-1-メチル-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-3 -カルボキサミド	0.0129
130		N-〔4-フルオロ-5- - (2-プロパン-2- -イルオキシピリジン- 5-イル) -2-〔r a c- (3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル〕フ ェニル〕-6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) -1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.000656
131		N-〔5- (6-シアノ ピリジン-3-イル) - 4-フルオロ-2-〔r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル〕 フェニル〕-6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) -1 H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.00243
132		N-〔5- (6-シアノ -5-メチルピリジン- 3-イル) -4-フルオ ロ-2-〔r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5 -トリメチルピペラジン	0.0014

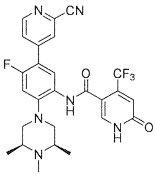
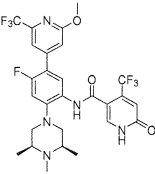
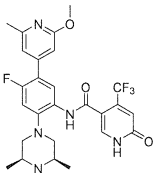
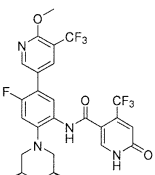
10

20

30

40

50

		<p>－１－イル] フェニル] －６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１ Ｈ－ピリジン－３－カル ボキサミド</p>	
133		<p>N－〔５－（２－シアノ ピリジン－４－イル）－ ４－フルオロ－２－〔r a c－（３R，５S）－ ３，４，５－トリメチル ピペラジン－１－イル〕 フェニル〕－６－オキソ －４－（トリフルオロメ チル）－１H－ピリジン －３－カルボキサミド</p>	0.00133
134		<p>N－〔４－フルオロ－５ －〔２－メトキシ－６－ （トリフルオロメチル） ピリジン－４－イル〕－ ２－〔r a c－（３R， ５S）－３，４，５－トリ メチルピペラジン－１ －イル〕フェニル〕－６ －オキソ－４－（トリフ ルオロメチル）－１H－ ピリジン－３－カルボキ サミド</p>	0.00101
135		<p>N－〔４－フルオロ－５ －（２－メトキシ－６－ メチルピリジン－４－イ ル）－２－〔r a c－（ ３R，５S）－３，４， ５－トリメチルピペラジ ン－１－イル〕フェニル 〕－６－オキソ－４－（ トリフルオロメチル）－ １H－ピリジン－３－カ ルボキサミド</p>	0.00281
136		<p>N－〔４－フルオロ－５ －〔６－メトキシ－５－ （トリフルオロメチル） ピリジン－３－イル〕－ ２－〔r a c－（３R， ５S）－３，４，５－トリ メチルピペラジン－１ －イル〕フェニル〕－６ －オキソ－４－（トリフ ルオロメチル）－１H－</p>	0.000463

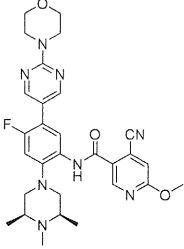
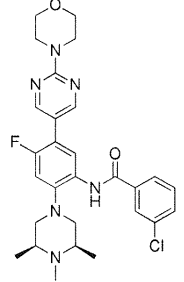
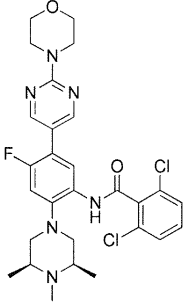
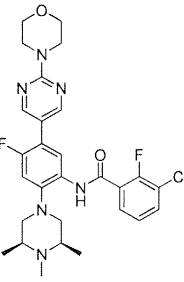
10

20

30

40

50

		ピリジン-3-カルボキサミド	
137		4-シアノ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-メトキシピリジン-3-カルボキサミド	0.0197
138		3-クロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0113
139		2, 6-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00586
140		3-クロロ-2-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0188

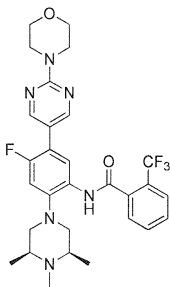
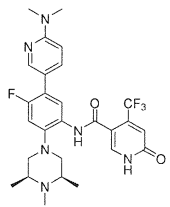
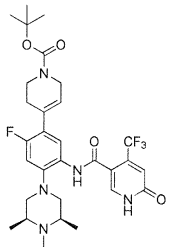
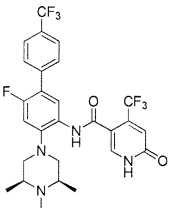
10

20

30

40

50

141		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	0.0162
142		N- [5- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000985
143		t e r t-ブチル4- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] -4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00124
144		N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00606

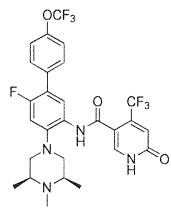
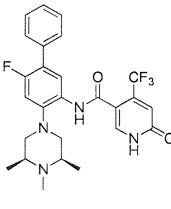
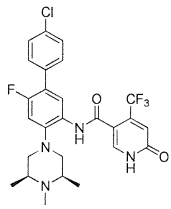
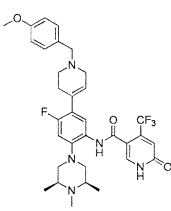
10

20

30

40

50

145		N- [4-フルオロ-2- - [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] - 5- [4- (ト リフルオロメトキシ) フ ェニル] フェニル] - 6 -オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) - 1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00683
146		N- [4-フルオロ-5- -フェニル-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00602
147		N- [5- (4-クロロ フェニル) - 4-フルオ ロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00444
148		N- [4-フルオロ-5- - [1- [(4-メトキシ フェニル) メチル] - 3 , 6-ジヒドロ-2 H- ピリジン-4-イル] - 2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] - 6 -オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) - 1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00054

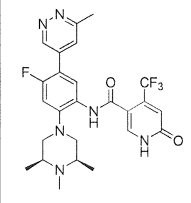
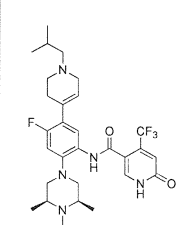
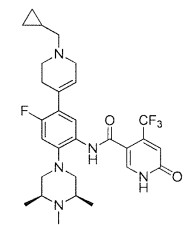
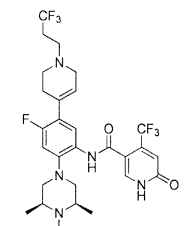
10

20

30

40

50

149		N-〔4-フルオロ-5-〔6-メチルピリダジン-4-イル〕-2-〔r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00465
150		N-〔4-フルオロ-5-〔1-（2-メチルプロピル）-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル〕-2-〔r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.009
151		N-〔5-〔1-（シクロプロピルメチル）-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル〕-4-フルオロ-2-〔r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00746
152		N-〔4-フルオロ-2-〔r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕-5-〔1-（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00633

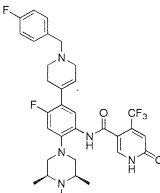
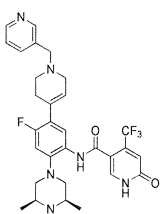
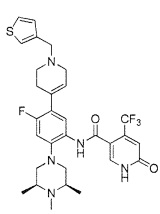
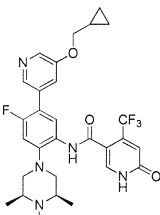
10

20

30

40

50

153		N-〔4-フルオロ-5-〔1-〔(4-フルオロフェニル)メチル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00108
154		N-〔4-フルオロ-5-〔1-(ピリジン-3-イルメチル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00546
155		N-〔4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕-5-〔1-(チオフェン-3-イルメチル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00476
156		N-〔5-〔5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル〕-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00861

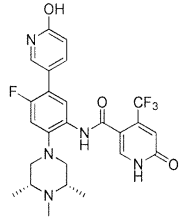
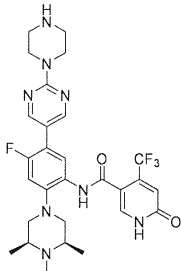
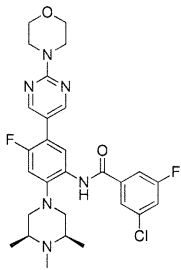
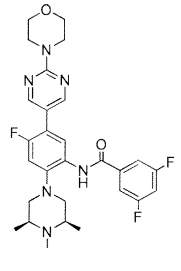
10

20

30

40

50

		ル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
157		N-[4-フルオロ-5-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00216
158		N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000345
159		3-クロロ-5-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.029
160		3, 5-ジフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0268

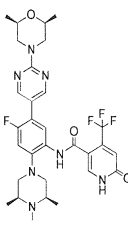
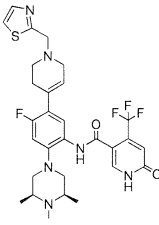
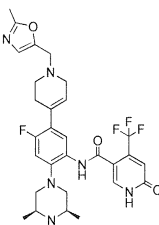
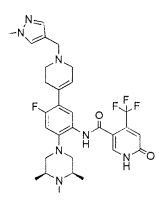
10

20

30

40

50

161		N- [4-フルオロ-5- [2- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.001
162		N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] -5- [1- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] フェニル] -6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00283
163		N- [4-フルオロ-5- [1- [(2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00405
164		N- [4-フルオロ-5- [1- [(1-メチルピラゾール-4-イル) メチル] -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペ	0.00143

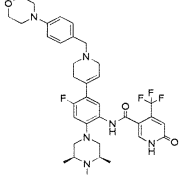
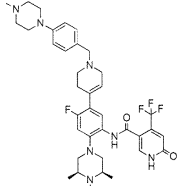
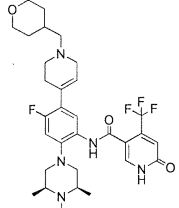
10

20

30

40

50

		ラジシン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
165		N-[4-フルオロ-5-[1-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジシン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00628
166		N-[4-フルオロ-5-[1-[[4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジシン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00023
167		N-[4-フルオロ-5-[1-(オキサシ-4-イルメチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジシン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00576

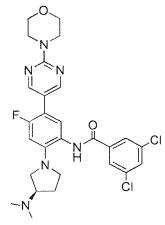
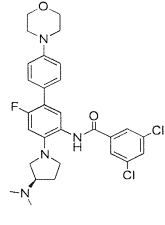
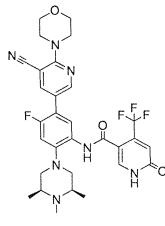
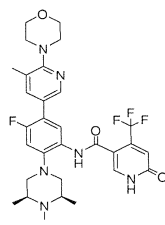
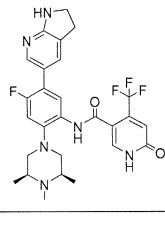
10

20

30

40

50

168		3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.03
169		3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.122
170		N-[5-(5-シアノ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00117
171		N-[4-フルオロ-5-(5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0025
172		N-[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-4-フルオロ-2-[(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン	0.0103

10

20

30

40

50

		<p>－１－イル] フェニル] －６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１ Ｈ－ピリジン－３－カル ボキサミド</p>	
173		<p>N－〔４－フルオロ－２ －〔r a c－（３R，５ S）－３，４，５－トリ メチルピペラジン－１－ イル〕－５－〔５－（ト リフルオロメチル）ピリ ジン－３－イル〕フェニ ル〕－６－オキソ－４－ （トリフルオロメチル） －１H－ピリジン－３－ カルボキサミド</p>	0.00278
174		<p>N－〔５－〔５－（t e r t－ブチルカルバモイ ル）ピリジン－３－イル 〕－４－フルオロ－２－ 〔r a c－（３R，５S ）－３，４，５－トリメ チルピペラジン－１－イ ル〕フェニル〕－６－オ キソ－４－（トリフルオ ロメチル）－１H－ピリ ジン－３－カルボキサミ ド</p>	0.00153
175		<p>３－クロロ－N－〔４－ フルオロ－５－（２－モ ルホリン－４－イルピリ ミジン－５－イル）－２ －〔r a c－（３R，５ S）－３，４，５－トリ メチルピペラジン－１－ イル〕フェニル〕－５－ （トリフルオロメチル） ベンズアミド</p>	0.0206
176		<p>３－フルオロ－N－〔４ －フルオロ－５－（２－ モルホリン－４－イルピ リミジン－５－イル）－ ２－〔r a c－（３R， ５S）－３，４，５－トリ メチルピペラジン－１ －イル〕フェニル〕－５ －（トリフルオロメチル ）ベンズアミド</p>	0.0509

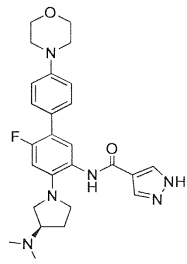
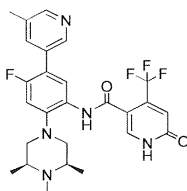
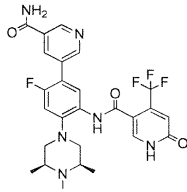
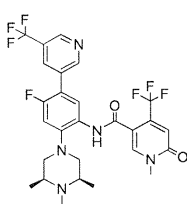
10

20

30

40

50

177		N- [4-フルオロ-5- - (4-モルホリン-4- -イルフェニル) -2- [r a c - (3 R) -3 - (ジメチルアミノ) ピ ロリジン-1-イル] フ ェニル] -1 H-ピラゾ ール-4-カルボキサミ ド	>0.200
178		N- [4-フルオロ-5- - (5-メチルピリジン -3-イル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) -1 H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.0065
179		N- [5- (5-カルバ モイルピリジン-3-イ ル) -4-フルオロ-2 - [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.0115
180		N- [4-フルオロ-2 - [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] -5- [5- (ト リフルオロメチル) ピ リジン-3-イル] フェ ニル] -1-メチル-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) ピリジン- 3-カルボキサミド	0.0354

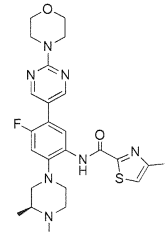
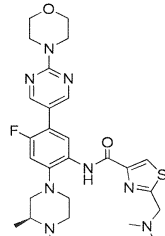
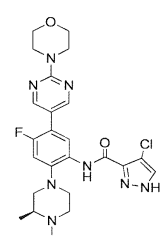
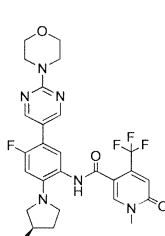
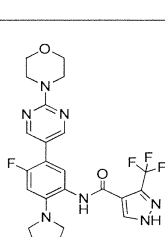
10

20

30

40

50

181		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -4-メ チル-1, 3-チアゾー ル-2-カルボキサミド	>0.200
182		2- [(ジメチルアミノ) メチル] -N- [4-フル オロ-5- (2-モル ホリン-4-イルピリミ ジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -1, 3-チアゾール -4-カルボキサミド	>0.200
183		4-クロロ-N- [4-フ ルオロ-5- (2-モ ルホリン-4-イルピリ ミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -1 H-ピラゾール -3-カルボキサミド	0.113
184		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) -3- (ジメチ ルアミノ) ピロリジン- 1-イル] フェニル] - 1-メチル-6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.0098
185		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) -3- (ジメチ ルアミノ) ピロリジン- 1-イル] フェニル] - 3- (トリフルオロメチ ル) -1 H-ピラゾール	0.0298

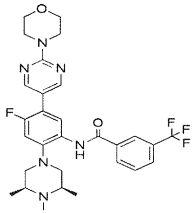
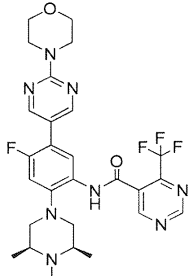
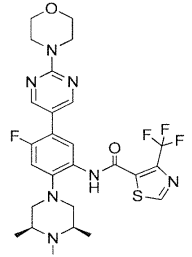
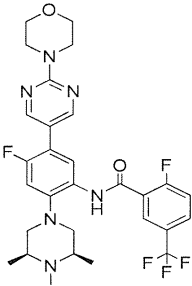
10

20

30

40

50

		－４－カルボキサミド	
186		N－〔４－フルオロ－５－（２－モルホリン－４－イルピリミジン－５－イル）－２－〔ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル〕フェニル〕－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド	0.0402
187		N－〔４－フルオロ－５－（２－モルホリン－４－イルピリミジン－５－イル）－２－〔ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル〕フェニル〕－４－（トリフルオロメチルピリミジン－５－カルボキサミド	0.209
188		N－〔４－フルオロ－５－（２－モルホリン－４－イルピリミジン－５－イル）－２－〔ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル〕フェニル〕－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド	0.0932
189		２－フルオロ－N－〔４－フルオロ－５－（２－モルホリン－４－イルピリミジン－５－イル）－２－〔ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル〕フェニル〕－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド	0.442

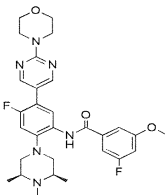
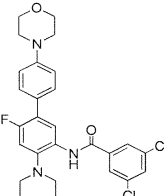
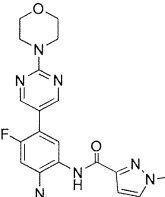
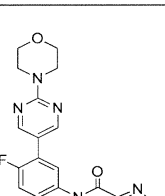
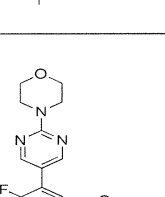
10

20

30

40

50

190		3-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-5-メトキシベンズアミド	0.0147
191		3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0215
192		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチルピラゾール-3-カルボキサミド	1.26
193		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	0.592
194		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド	0.113

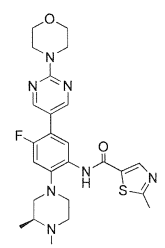
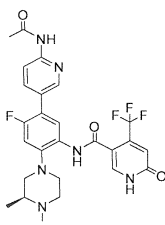
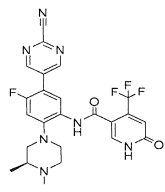
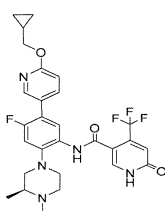
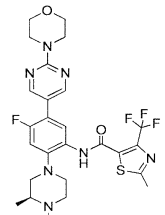
10

20

30

40

50

195		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -2-メ チル-1, 3-チアゾー ル-5-カルボキサミド	0.106
196		N-〔5- (6-アセト アミドピリジン-3-イ ル) -4-フルオロ-2- -〔rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル〕 フェニ ル〕 -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00024
197		N-〔5- (2-シアノ ピリミジン-5-イル) -4-フルオロ-2-〔 rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル〕 フェニ ル〕 -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.000681
198		N-〔5-〔6- (シク ロプロビルメトキシ) ピ リジン-3-イル〕 -4- フルオロ-2-〔rac- (3R) -3, 4-ジ メチルピペラジン-1- イル〕 フェニル〕 -6- オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) -1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.000666
199		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -2-メ チル-4- (トリフルオ	0.0234

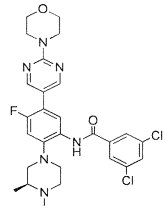
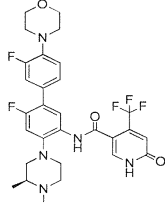
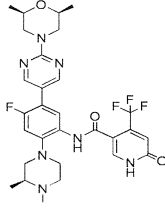
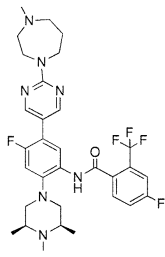
10

20

30

40

50

		ロメチル) - 1, 3-チ アゾール-5-カルボキ サミド	
200		3, 5-ジクロロ-N- [4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イ ルピリミジン-5-イル) - 2 - [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] ベンズアミド	0.0097
201		N-[4-フルオロ-5- (3-フルオロ-4- モルホリン-4-イルフ ェニル) - 2 - [r a c (3 R) - 3, 4-ジ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] - 6- オキソ-4-(トリフル オロメチル) - 1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.000466
202		N-[4-フルオロ-5- [2-[r a c - (2 R, 6 S) - 2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-5- イル] - 2 - [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] - 6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル) - 1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000434
203		4-フルオロ-N-[4- フルオロ-5-[2-(4-メチル-1, 4- ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-5-イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン - 1-イル] フェニル] - 2-(トリフルオロメチ ル) ベンズアミド	0.00166

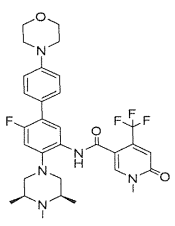
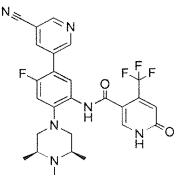
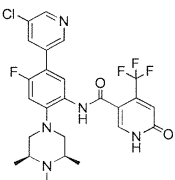
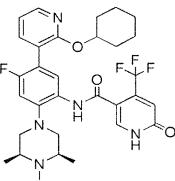
10

20

30

40

50

204		N- [4-フルオロ-5- - (4-モルホリン-4- -イルフェニル) - 2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イル] フェニル] - 1-メ チル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキ サミド	0.0138
205		N- [5- (5-シアノ ピリジン-3-イル) - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ - 4- (トリフルオロメ チル) - 1 H-ピリジン - 3-カルボキサミド	0.00815
206		N- [5- (5-クロロ ピリジン-3-イル) - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ - 4- (トリフルオロメ チル) - 1 H-ピリジン - 3-カルボキサミド	0.00385
207		N- [5- (2-シクロ ヘキシルオキシピリジン - 3-イル) - 4-フル オロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00669

10

20

30

40

50

208		N-[4-フルオロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)アセチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00057
209		N-[4-フルオロ-5-[6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00953
210		N-[4-フルオロ-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00386
211		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-カルボキサミド	0.12

10

20

30

40

50

212		3, 5-ジクロロ-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00271
213		2, 3-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00691
214		N-[4-フルオロ-5-[3-[[メチル(オキシセタン-3-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00215
215		N-[5-(5-エトキシピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00576
216		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1	0.00271

10

20

30

40

50

		ーメチルー6ーオキソピ リジンー3ーカルボキサ ミド	
217		Nー〔5ー（6ーアセト アミドピリジンー3ーイ ル）ー4ーフルオロー2 ー〔r a cー（3 R）ー 3, 4ージメチルピペラ ジンー1ーイル〕フェニ ル〕ー4ー（ジフルオロ メチル）ー1ーメチルー 6ーオキソピリジンー3 ーカルボキサミド	0.00432
218		Nー〔5ー（2ーシアノ ピリミジンー5ーイル） ー4ーフルオロー2ー〔 r a cー（3 R）ー3, 4ージメチルピペラジ ンー1ーイル〕フェニル〕 ー4ー（ジフルオロメチ ル）ー1ーメチルー6ー オキソピリジンー3ーカ ルボキサミド	0.00318
219		Nー〔5ー〔6ー（ジメ チルアミノ）ピリジン ー3ーイル〕ー4ーフルオ ロー2ー〔r a cー（3 R）ー3, 4ージメチル ピペラジンー1ーイル〕 フェニル〕ー6ーオキシ ー4ー（トリフルオロメ チル）ー1 Hーピリジ ンー3ーカルボキサミド	0.0014
220		Nー〔5ー〔5ーシアノ ー6ー（ジメチルアミノ ）ピリジンー3ーイル〕 ー4ーフルオロー2ー〔 r a cー（3 R, 5 S） ー3, 4, 5ートリメチ ルピペラジンー1ーイル 〕フェニル〕ー6ーオキ ソー4ー（トリフルオロ メチル）ー1 Hーピリジ ンー3ーカルボキサミド	0.00225

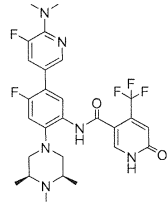
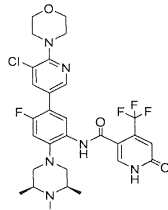
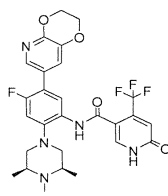
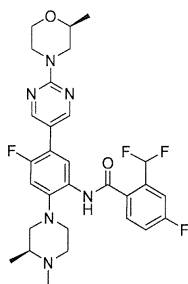
10

20

30

40

50

221		N- [5- [6- (ジメチルアミノ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000769
222		N- [5- (5-クロロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00134
223		N- [5- (2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00163
224		2- (ジフルオロメチル) -N- (2- ((S) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) - 4-フルオロ-5- (2- ((S) - 2-メチルモルホリノ) ピリミジン-5-イル) フェニル) - 4-フルオロベンズアミド	

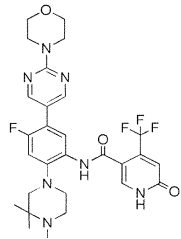
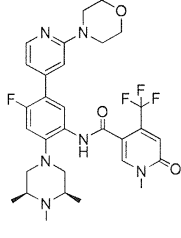
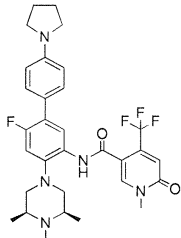
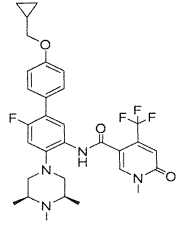
10

20

30

40

50

225		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- (3, 3, 4-トリメチルピペラジ ン-1-イル) フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	3
226		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリジン-4-イ ル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00799
227		N- [4-フルオロ-5- - (4-ピロリジン-1- -イルフェニル) -2- [r a c - (3 R, 5 S)] -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -1-メ チル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00914
228		N- [5- [4- (シク ロプロピルメトキシ) フ ェニル] -4-フルオロ -2- [r a c - (3 R , 5 S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 1-メチル-6-オキシ -4- (トリフルオロメ チル) ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00726

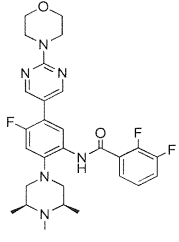
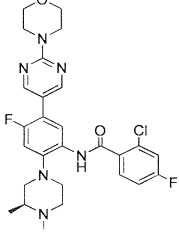
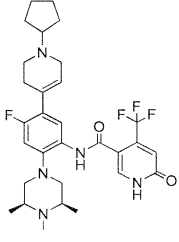
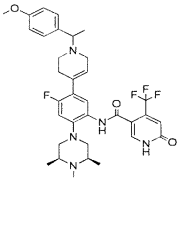
10

20

30

40

50

229		2, 3-ジフルオロ-N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4- イルピリミジン-5-イ ル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.083
230		2-クロロ-4-フルオ ロ-N-[4-フルオロ -5-(2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル)-2-[rac- (3R)-3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル]フェニル]ベン ズアミド	0.00895
231		N-[5-(1-シクロ ペンチル-3, 6-ジヒ ドロ-2H-ピリジン- 4-イル)-4-フルオ ロ-2-[rac-(3 R, 5S)-3, 4, 5 -トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル] -6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00251
232		N-[4-フルオロ-5 -[1-[1-(4-メ トキシフェニル)エチル]-3, 6-ジヒドロ- 2H-ピリジン-4-イ ル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00272

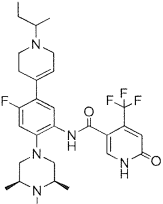
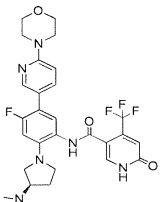
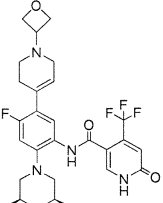
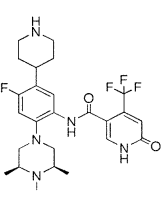
10

20

30

40

50

233		N- [5- (1-ブタン-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル) - 4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00389
234		N- [4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) - 2- [r a c- (3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00186
235		N- [4-フルオロ-5- [1- (オキセタン-3-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000943
236		N- [4-フルオロ-5-ピリジン-4-イル-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0311

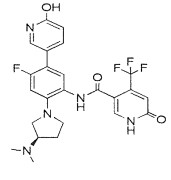
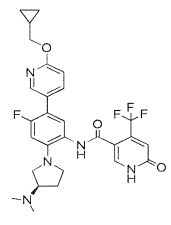
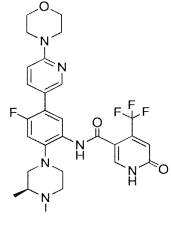
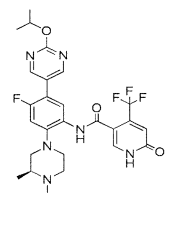
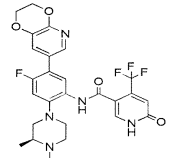
10

20

30

40

50

237		N- [4-フルオロ-5- (6-ヒドロキシピリジン-3-イル) -2- [rac- (3R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00933
238		N- [5- [6- (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-3-イル] -4-フルオロ-2- [rac- (3R) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00511
239		N- [4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00107
240		N- [4-フルオロ-5- (2-プロパン-2-イルオキシピリミジン-5-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00223
241		N- [5- (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) -4-フルオロ-2- [rac- (3R) -3, 4-	0.00282

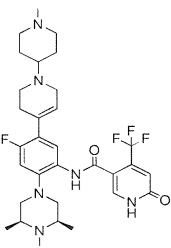
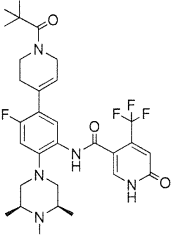
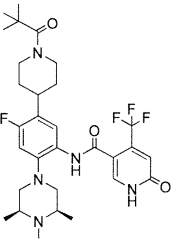
10

20

30

40

50

		ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
242		N-[4-フルオロ-5-[1-(1-メチルピリジン-4-イル)]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00349
243		N-[5-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00216
244		N-[5-[1-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0197

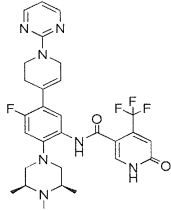
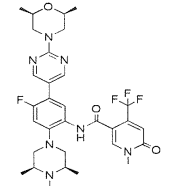
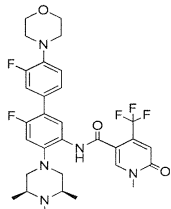
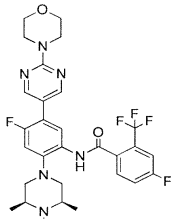
10

20

30

40

50

245		N- [4-フルオロ-5- - (1-ピリミジン-2- -イル) - 3, 6-ジヒ ドロ-2H-ピリジン- 4-イル) - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) - 1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00139
246		N- [4-フルオロ-5- - [2- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-5- イル] - 2- [r a c- (3 S, 5 R) - 3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] - 1-メチル-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) ピリジ ン-3-カルボキサミ ド	0.00251
247		N- [4-フルオロ-5- - (3-フルオロ-4- モルホリン-4-イルフ ェニル) - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] - 1-メチル-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) ピリジ ン-3-カルボキサミ ド	0.00516
248		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-5- (2- モルホリン-4-イルピ リミジン-5-イル) - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル] - 2 - (トリフルオロメチ ル) ベンズアミド	0.00133

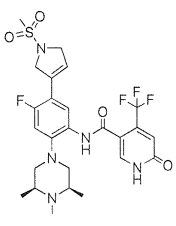
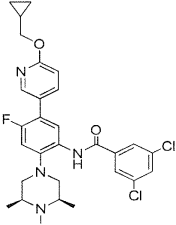
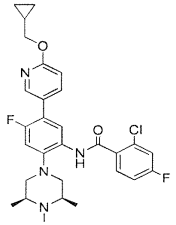
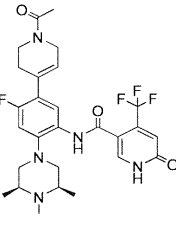
10

20

30

40

50

249		N-[4-(4-fluoro-5-((1-methylsulfonyl)pyrrol-2-yl)-5-(2,5-dihydro-1H-pyridin-3-yl)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]phenyl]-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1H-pyridin-3-yl)carbamoyl]pyridine-3-carboxamide	0.000665
250		3,5-dichloro-N-[5-[6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]-4-fluoro-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]phenyl]-6-oxo-4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyridin-3-yl]carbamoyl]pyridine-3-carboxamide	0.0769
251		2-chloro-N-[5-[6-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]-4-fluoro-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]phenyl]-6-oxo-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyridin-3-yl]carbamoyl]pyridine-3-carboxamide	0.0156
252		N-[5-(1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-4-fluoro-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]phenyl]-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1H-pyridin-3-yl]carbamoyl]pyridine-3-carboxamide	0.00279

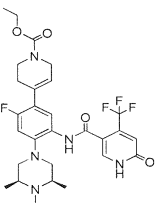
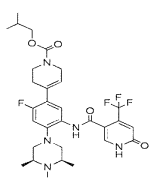
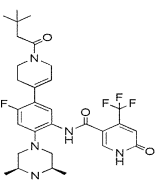
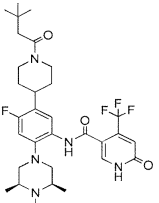
10

20

30

40

50

253		エチル 4-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.0033
254		2-メチルプロピル 4-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00334
255		N-〔5-〔1-(3, 3-ジメチルブタノイル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕-4-フルオロ-2-〔r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00198
256		N-〔5-〔1-(3, 3-ジメチルブタノイル)ピリジン-4-イル〕-4-フルオロ-2-〔r a c-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジ	0.0118

10

20

30

40

50

		ン-3-カルボキサミド	
257		N-[4-フルオロ-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-[<i>rac</i> -(3 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピリジン-3-カルボキサミド	0.0017
258		N-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピリジン-1-イル]-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピリジン-3-カルボキサミド	0.0661
259		N-[2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-イル]-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピリジン-3-カルボキサミド	-
260		N-[2-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル]-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピリジン-3-カルボキサミド	-

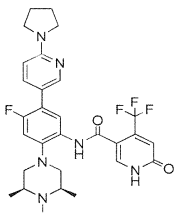
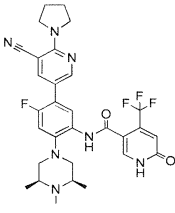
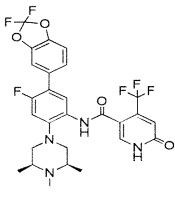
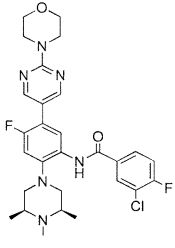
10

20

30

40

50

261		N-[4-フルオロ-5-(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00164
262		N-[5-(5-シアノ-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	-
263		N-[5-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピロリジン-3-カルボキサミド	-
264		3-クロロ-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00294

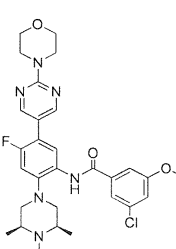
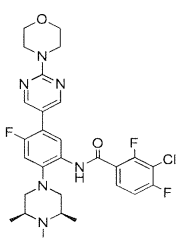
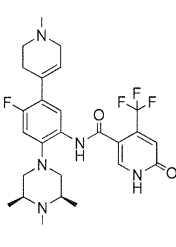
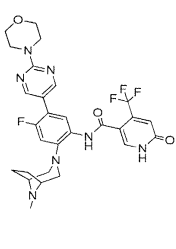
10

20

30

40

50

265		3-クロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-5-メトキシベンズアミド	0.0283
266		3-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0137
267		N-[4-フルオロ-5-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0107
268		N-[4-フルオロ-2-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	-

10

20

30

40

50

269		N-〔5-〔6-シアノ-4-メチルピリジン-3-イル〕-4-フルオロ-2-〔r a c-〔3 R, 5 S〕-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-〔トリフルオロメチル〕-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00874
270		N-〔4-フルオロ-5-〔1-ピリジン-2-イル〕-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル〕-2-〔r a c-〔3 R, 5 S〕-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-〔トリフルオロメチル〕-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000938
271		N-〔4-フルオロ-5-〔1-〔5-メチルピリミジン-2-イル〕-3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル〕-2-〔r a c-〔3 R, 5 S〕-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-〔トリフルオロメチル〕-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000499
272		N-〔4-フルオロ-5-〔6-〔r a c-〔2 R, 6 S〕-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕ピリジン-3-イル〕-2-〔r a c-〔3 S, 5 R〕-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-〔トリフルオロメチル〕-1 H-ピリジン-3-カ	0.000532

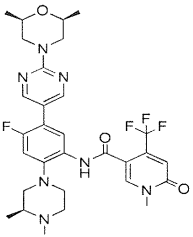
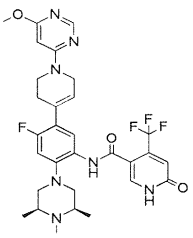
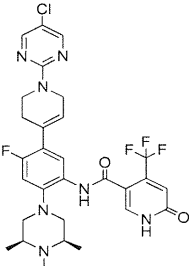
10

20

30

40

50

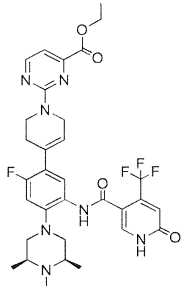
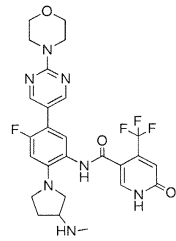
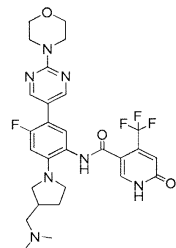
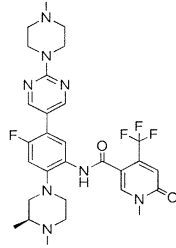
		ルボキサミド	
273		N- [4-フルオロ-5- [2- [rac- (2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00211
274		N- [4-フルオロ-5- [1- (6-メトキシピリミジン-4-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00129
275		N- [5- [1- (5-クロロピリミジン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] -4-フルオロ-2- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00154

10

20

30

40

276		エチル 2-〔4-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕ピリミジン-4-カルボキシレート	0.00167
277		N-〔4-フルオロ-2-〔3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0149
278		N-〔2-〔3-〔(ジメチルアミノ)メチル〕ピロリジン-1-イル〕-4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	-
279		N-〔4-フルオロ-5-〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル〕-2-〔rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00208

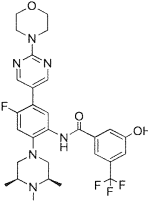
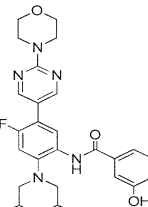
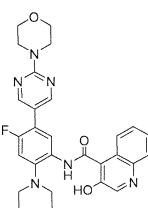
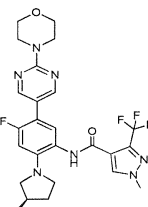
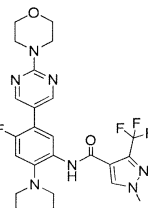
10

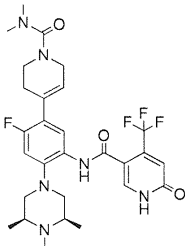
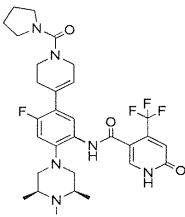
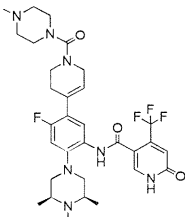
20

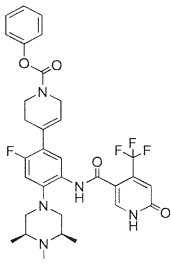
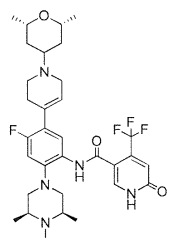
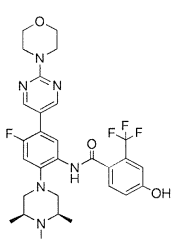
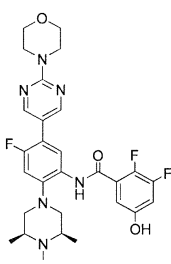
30

40

50

280		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -3-ヒドロキシ 5- (トリフルオロメチ ル) ベンズアミド	0.00312
281		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -3-ヒドロキシベ ンズアミド	0.0291
282		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -3-ヒドロキシキ ノリン-4-カルボキサ ミド	0.00198
283		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R) -3- (ジメチ ルアミノ) ピロリジン- 1-イル] フェニル] - 1-メチル-3- (トリ フルオロメチル) ピラゾ ール-4-カルボキサミ ド	0.0148
284		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -1-メ チル-3- (トリフルオ	0.00813

		ロメチル) ピラゾールー 4-カルボキサミド	
285		N-[5-[1-(ジメチルカルバモイル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00101
286		N-[4-フルオロ-5-[1-(ピロリジン-1-カルボニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00118
287		N-[4-フルオロ-5-[1-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00139

288		フェニル 4-〔2-フル オロ-5-〔〔6-オキシ -4-(トリフルオロメ チル)-1H-ピリジン -3-カルボニル〕アミ ノ〕-4-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル〕フェニル 〕-3, 6-ジヒドロ- 2H-ピリジン-1-カ ルボキシレート	0.00111
289		N-〔4-フルオロ-5 -〔1-〔rac-(2 R, 6S)-2, 6-ジ メチルオキサン-4-イ ル〕-3, 6-ジヒドロ -2H-ピリジン-4-イ ル〕-2-〔rac-(3S, 5R)-3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキシ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00374
290		N-〔4-フルオロ-5 -(2-モルホリン-4 -イルピリミジン-5-イ ル)-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-4-ヒドロキシ- 2-(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド	0.0089
291		2, 3-ジフルオロ-N -〔4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イ ルピリミジン-5-イ ル)-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル〕フェニル 〕-5-ヒドロキシベン ズアミド	0.00421

10

20

30

40

50

292		N- [5- [2- (シクロブチルメトキシ) ピリジン-4-イル] -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00432
293		N- [5- [2- (2,2-ジメチルプロポキシ) ピリジン-4-イル] -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.003
294		N- [5- [2- (ジエチルアミノ) ピリミジン-5-イル] -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00224
295		3-フルオロ-N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	0.0111

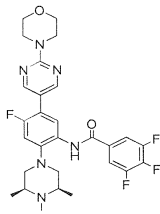
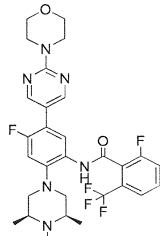
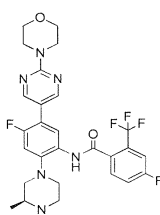
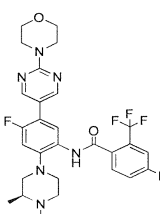
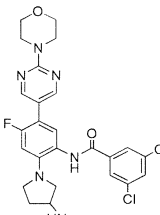
10

20

30

40

50

296		3, 4, 5-トリフルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0212
297		2-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0229
298		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00422
299		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.000569
300		3, 5-ジクロロ-N-[4-フルオロ-2-[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]ベンズアミド	-

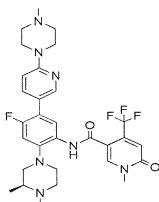
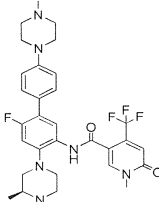
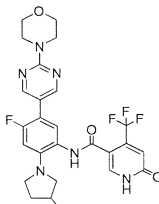
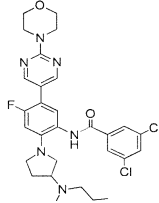
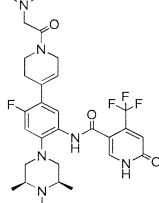
10

20

30

40

50

301		N- [4-フルオロ-5- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00526
302		N- [4-フルオロ-5- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00537
303		N- [4-フルオロ-2- [3- [メチル (プロピル) アミノ] ピロリジン-1-イル] -5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00168
304		3, 5-ジクロロ-N- [4-フルオロ-2- [3- [メチル (プロピル) アミノ] ピロリジン-1-イル] -5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) フェニル] ベンズアミド	-
305		N- [5- [1- [2- (ジメチルアミノ) アセチル] -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] -4-フルオロ-2- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-	0.00261

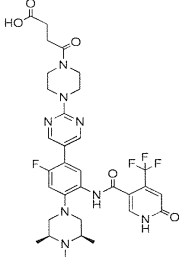
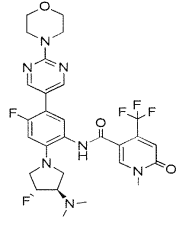
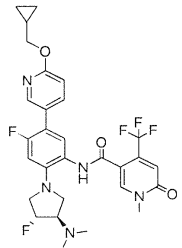
10

20

30

40

50

		1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1H- ピリジン-3-カルボ キサミド	
306		4-[4-[5-[2- フルオロ-5-[[6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピリ ジン-3-カルボニル] アミノ]-4-[rac- (3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] ピリミジン-2- イル] ピペラジン-1- イル]-4-オキソブタ ン酸	0.000789
307		N-[4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル)-2-[rac- (3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4- フルオロピロリジン-1- -イル] フェニル]-1- -メチル-6-オキソ- 4-(トリフルオロメチ ル)ピリジン-3-カル ボキサミド	-
308		N-[5-[6-(シク ロプロピルメトキシ)ピ リジン-3-イル]-4- フルオロ-2-[rac- (3R, 4R)-3- (ジメチルアミノ)-4- フルオロピロリジン- 1-イル] フェニル]- 1-メチル-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)ピリジン-3- カルボキサミド	-

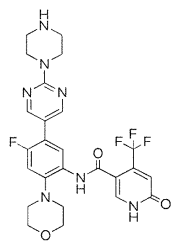
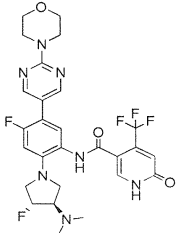
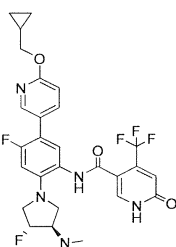
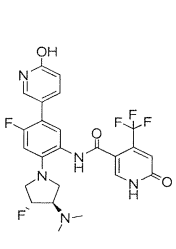
10

20

30

40

50

309		N- [4-フルオロ-2- -モルホリン-4-イル -5- (2-ピペラジン -1-イルピリミジン- 5-イル) フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	-
310		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c - (3 R, 4 R) -3- (ジ メチルアミノ) -4- フルオロピロリジン-1 -イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) -1 H- ピリジン-3-カルボキ サミド	-
311		N- [5- [6- (シク ロプロピルメトキシ) ピ リジン-3-イル] -4- フルオロ-2- [r a c - (3 R, 4 R) -3- (ジ メチルアミノ) -4- フルオロピロリジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	-
312		N- [4-フルオロ-5- - (6-ヒドロキシピリ ジン-3-イル) -2- [r a c - (3 R, 4 R) -3- (ジメチルアミ ノ) -4-フルオロピロ リジン-1-イル] フェ ニル] -6-オキソ-4- - (トリフルオロメチ ル) -1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	-

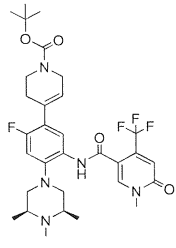
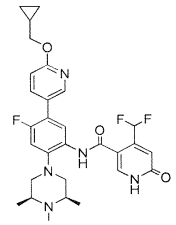
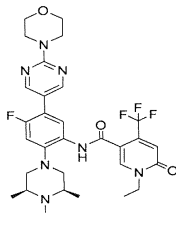
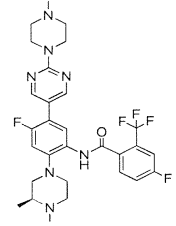
10

20

30

40

50

313		tert-ブチル4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ -4-(トリフルオロメ チル)ピリジン-3-カル ボニル]アミノ]-4 -[rac-(3R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピ リジン-1-カルボキシ レート	0.0031
314		N-[5-[6-(シク ロプロピルメトキシ)ピ リジン-3-イル]-4 -フルオロ-2-[rac -(3R, 5S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フェ ニル]-4-(ジフル オロメチル)-6-オキ ソ-1H-ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00167
315		1-エチル-N-[4- フルオロ-5-(2-モ ルホリン-4-イルピリ ミジン-5-イル)-2 -[rac-(3R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-6- オキソ-4-(トリフル オロメチル)ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00849
316		4-フルオロ-N-[4 -フルオロ-5-[2- (4-メチルピペラジン -1-イル)ピリミジン -5-イル]-2-[rac -(3R)-3, 4 -ジメチルピペラジン -1-イル]フェニル]- 2-(トリフルオロメチ ル)ベンズアミド	0.000989

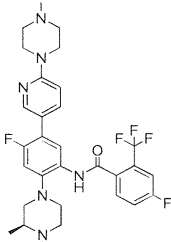
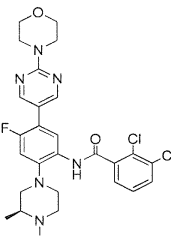
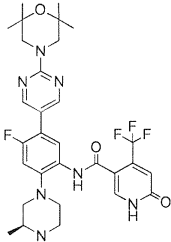
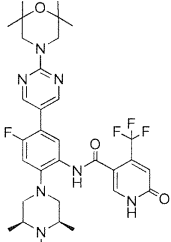
10

20

30

40

50

317		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00554
318		2,3-ジクロロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00668
319		N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00161
320		N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-(2,2,6,6-テトラメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000722

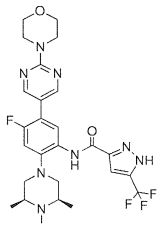
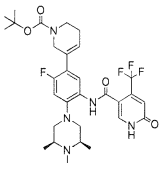
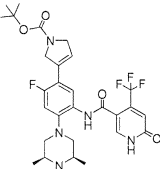
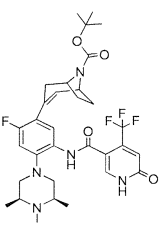
10

20

30

40

50

321		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -5- (トリフルオ ロメチル) -1H-ピラ ゾール-3-カルボキサ ミド	0.0631
322		tert-ブチル5- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ] -4- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -3, 6- ジヒドロ-2H-ピリジ ン-1-カルボキシレー ト	0.00136
323		tert-ブチル3- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ] -4- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -2, 5- ジヒドロピロール-1- カルボキシレート	0.00248
324		tert-ブチル3- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ] -4- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -8-アザ ビシクロ [3. 2. 1] オクター2-エン-8-	0.0152

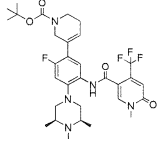
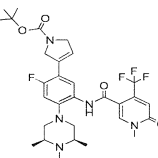
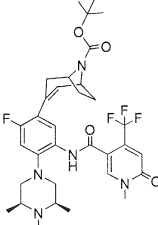
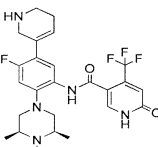
10

20

30

40

50

		カルボキシレート	
325		t e r t -ブチル 5 - [2 -フルオロ - 5 - [[1 -メチル - 6 -オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -カルボニル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラジン - 1 -イル] フェニル] - 3 , 6 -ジヒドロ - 2 H -ピリジン - 1 -カルボキシレート	0.0073
326		t e r t -ブチル 3 - [2 -フルオロ - 5 - [[1 -メチル - 6 -オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -カルボニル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラジン - 1 -イル] フェニル] - 2 , 5 -ジヒドロピロール - 1 -カルボキシレート	0.00305
327		t e r t -ブチル 3 - [2 -フルオロ - 5 - [[1 -メチル - 6 -オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -カルボニル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラジン - 1 -イル] フェニル] - 8 -アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクター - 2 -エン - 8 -カルボキシレート	0.123
328		N - [4 -フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラジン - 1 -イル] - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 -テトラヒドロピリジン - 5 -イル) フェニル] - 6 -オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)	0.00189

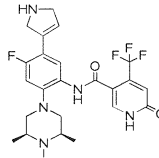
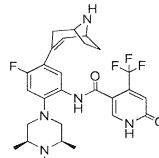
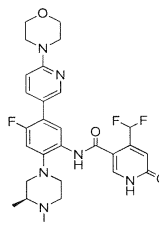
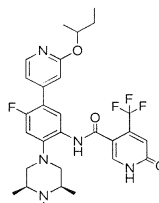
10

20

30

40

50

) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
329		N-[5-(2,5-ジ ヒドロ-1H-ピロール -3-イル)-4-フル オロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00405
330		N-[5-(8-アザビ シクロ[3.2.1]オ クタ-2-エン-3-イ ル)-4-フルオロ-2 -[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル]フェニル]-6- オキソ-4-(トリフル オロメチル)-1H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00574
331		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ -5-(6-モルホリン -4-イルピリジン-3 -イル)-2-[r a c- (3 R)-3, 4-ジ メチルピペラジン-1 -イル]フェニル]-6- オキソ-1H-ピリジン -3-カルボキサミド	0.00201
332		N-[5-(2-ブタン -2-イルオキシピリジ ン-4-イル)-4-フ ルオロ-2-[r a c- (3 R, 5 S)-3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル]フェニ ル]-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	-

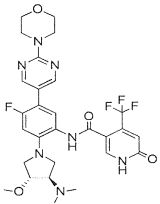
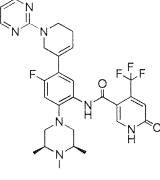
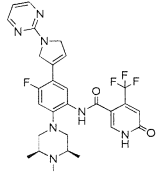
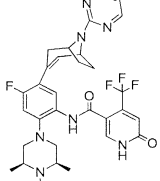
10

20

30

40

50

333		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イル)ピリミジン-5- -イル) -2- [rac- (3R, 4R) -3- (ジ メチルアミノ) -4- メトキシピロリジン-1 -イル] フェニル] -6 -オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) -1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	-
334		N- [4-フルオロ-5- - (1-ピリミジン-2- -イル) -3, 6-ジヒ ドロ-2H-ピリジン- 5-イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] -6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) -1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	9.5e-05
335		N- [4-フルオロ-5- - (1-ピリミジン-2- -イル) -2, 5-ジヒ ドロピロール-3-イル) -2- [rac- (3 R, 5S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00256
336		N- [4-フルオロ-5- - (8-ピリミジン-2- -イル) -8-アザビシ クロ [3. 2. 1] オク ター-2-エン-3-イル) -2- [rac- (3 R, 5S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル	0.0125

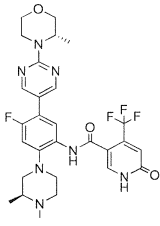
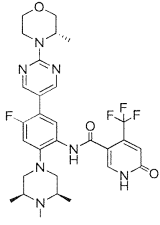
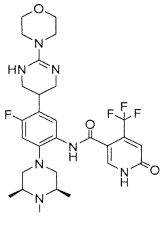
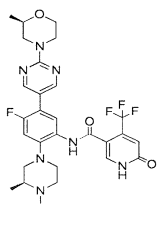
10

20

30

40

50

		ボキサミド	
337		N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -5- [2- [r a c- (3 R)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00116
338		N- [4-フルオロ-5- [2- [r a c- (3 R)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00208
339		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.275
340		N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -5- [2- [r a c- (2 R)-2-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -	0.000551

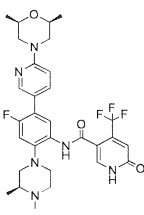
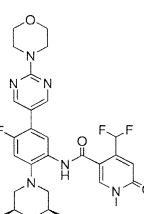
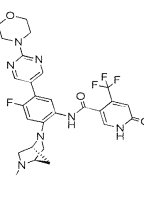
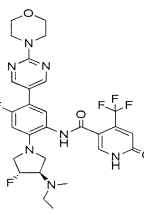
10

20

30

40

50

		1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	
341		N-[4-フルオロ-5- -[6-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル]ピリジン-3-イル] -2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル]-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1 H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00197
342		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-(2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フ ェニル]-1-メチル- 6-オキソピリジン-3 -カルボキサミド	0.00687
343		N-[4-フルオロ-5- -(2-モルホリン-4- イルピリミジン-5- イル)-2-[r a c- (1 R, 4 R)-5-メ チル-2, 5-ジアザビ シクロ[2. 2. 1]ヘ プタン-2-イル]フェ ニル]-6-オキソ-4- -(トリフルオロメチル))-1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	-
344		N-[4-フルオロ-5- -(2-モルホリン-4- イルピリミジン-5- イル)-2-[r a c- (3 R, 4 R)-3-[エチル(メチル)アミノ]-4-フルオロピロリ ジン-1-イル]フェニ ル]-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル))-1 H-ピリジン-3-	0.0124

10

20

30

40

50

		カルボキサミド	
345		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔r a c- (3 R) -3-〔エチル (メチル) アミノ〕ピロ リジン-1-イル〕フェ ニル〕-6-オキソ-4- - (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	0.0012
346		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔r a c- (3 R, 4 R) -3-〔 エチル (メチル) アミノ 〕-4-フルオロピロリ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-1-メチル-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) ピリジン- 3-カルボキサミド	-
347		N-〔4-フルオロ-2- -〔r a c- (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル〕-5- 〔2-〔r a c- (2 R) -2-プロパン-2- イルモルホリン-4-イ ル〕ピリミジン-5-イ ル〕フェニル〕-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000606
348		N-〔4-フルオロ-5- -〔2-〔r a c- (2 R) -2-プロパン-2- イルモルホリン-4- イル〕ピリミジン-5- イル〕-2-〔r a c- (3 S, 5 R) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル)	0.00228

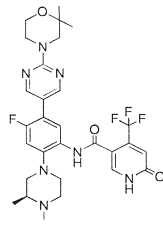
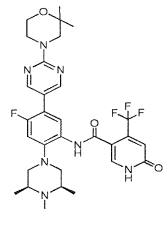
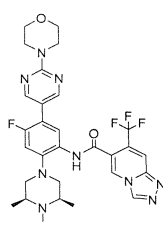
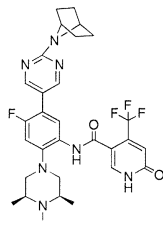
10

20

30

40

50

		－１Ｈ－ピリジン－３－ カルボキサミド	
349		N－〔５－〔２－（２， ２－ジメチルモルホリン －４－イル）ピリミジン －５－イル〕－４－フル オロ－２－〔ｒ ａ ｃ－（ ３Ｒ）－３，４－ジメチ ルピペラジン－１－イル 〕フェニル〕－６－オキ ソ－４－（トリフルオロ メチル）－１Ｈ－ピリジ ン－３－カルボキサミド	0.00235
350		N－〔５－〔２－（２， ２－ジメチルモルホリン －４－イル）ピリミジン －５－イル〕－４－フル オロ－２－〔ｒ ａ ｃ－（ ３Ｒ，５Ｓ）－３，４， ５－トリメチルピペラジ ン－１－イル〕フェニル 〕－６－オキソ－４－（ トリフルオロメチル）－ １Ｈ－ピリジン－３－カ ルボキサミド	0.00142
351		N－〔４－フルオロ－５ －（２－モルホリン－４ －イルピリミジン－５－ イル）－２－〔ｒ ａ ｃ－ （３Ｒ，５Ｓ）－３，４ ，５－トリメチルピペラ ジン－１－イル〕フェニ ル〕－７－（トリフルオ ロメチル）－〔１，２， ４〕トリアゾロ〔４，３ －ａ〕ピリジン－６－カ ルボキサミド	-
352		N－〔５－〔２－（７－ アザビシクロ〔２．２． １〕ヘプタン－７－イル ）ピリミジン－５－イル 〕－４－フルオロ－２－ 〔ｒ ａ ｃ－（３Ｒ，５Ｓ ）－３，４，５－トリメ チルピペラジン－１－イ ル〕フェニル〕－６－オ キソ－４－（トリフルオ ロメチル）－１Ｈ－ピリ	0.00273

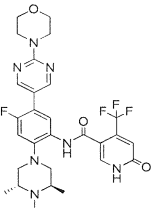
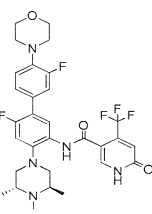
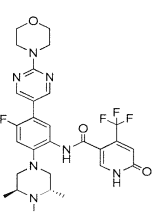
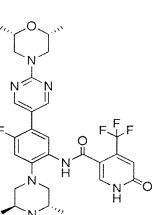
10

20

30

40

50

		ジン-3-カルボキサミド	
353		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	-
354		N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	-
355		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0379
356		N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0199

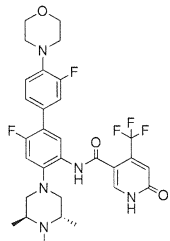
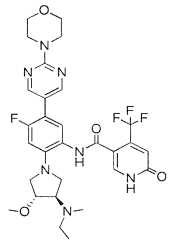
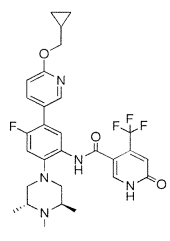
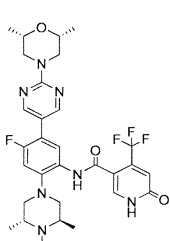
10

20

30

40

50

357		N-〔4-フルオロ-5- - (3-フルオロ-4- -モルホリン-4-イルフ ェニル) -2-〔rac - (3R, 5R) -3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル〕フェ ニル〕-6-オキソ-4- - (トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3 -カルボキサミド	0.133
358		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R, 4R) -3-〔 エチル (メチル) アミノ 〕-4-メトキシピロリ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキソ-4- - (トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3- カルボキサミド	-
359		N-〔5-〔6- (シク ロプロピルメトキシ) ピ リジン-3-イル〕-4- -フルオロ-2-〔rac - (3R, 5R) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル〕フ ェニル〕-6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) -1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	-
360		N-〔4-フルオロ-5- -〔2-〔rac- (2 R, 6S) -2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル〕ピリミジン-5- イル〕-2-〔rac- (3S, 5S) -3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル〕フェ ニル〕-6-オキソ-4- - (トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3- カルボキサミド	-

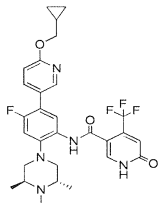
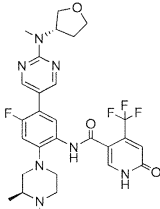
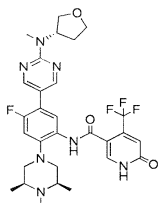
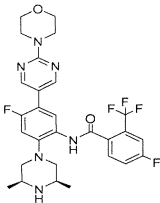
10

20

30

40

50

361		N-〔5-〔6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル〕-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0483
362		N-〔4-フルオロ-5-〔2-〔メチル-〔rac-(3R)-オキソラン-3-イル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕-2-〔rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000244
363		N-〔4-フルオロ-5-〔2-〔メチル-〔rac-(3R)-オキソラン-3-イル〕アミノ〕ピリミジン-5-イル〕-2-〔rac-(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000634
364		4-フルオロ-N-〔4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00587

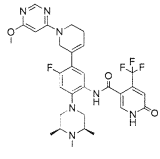
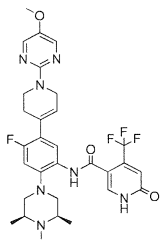
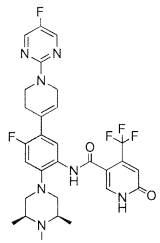
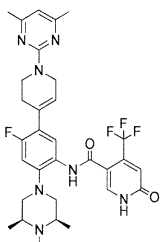
10

20

30

40

50

365		N- [4-フルオロ-5- - [1- (6-メトキシ ピリミジン-4-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-5-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5 -トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.000246
366		N- [4-フルオロ-5- - [1- (5-メトキシ ピリミジン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5 -トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00176
367		N- [4-フルオロ-5- - [1- (5-フルオロ ピリミジン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5 -トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00104
368		N- [5- [1- (4, 6-ジメチルピリミジン -2-イル) -3, 6- ジヒドロ-2 H-ピリジ ン-4-イル] -4-フ ルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル]	0.0023

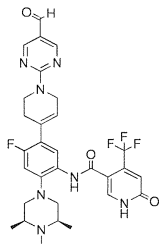
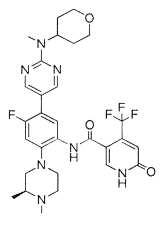
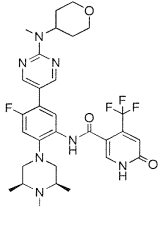
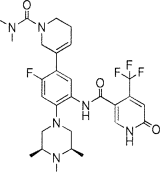
10

20

30

40

50

		ル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	
369		N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - ホルミル ピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カル ボキサミド	0.000685
370		N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル (オキ サン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチル ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメ チル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.000866
371		N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [メチル (オキ サン - 4 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カル ボキサミド	0.00059
372		N - [5 - [1 - (ジメ チルカルバモイル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチル ピペラジン - 1 - イル]	0.00175

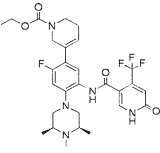
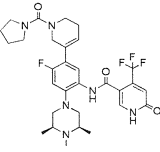
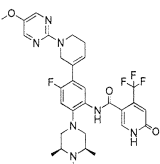
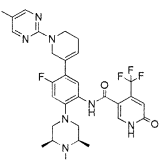
10

20

30

40

50

		フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメ チル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	
373		エチル 5 - [2 - フルオ ロ - 5 - [[6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ ル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カル ボキシレート	0.000808
374		N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピ リジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリ メチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフル オロメチル) - 1 H - ピ リジン - 3 - カルボキサ ミド	0.00115
375		N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メトキシ ピリミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (ト リフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カル ボキサミド	0.000688
376		N - [4 - フルオロ - 5 - [1 - (5 - メチルピ リミジン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 R	0.000673

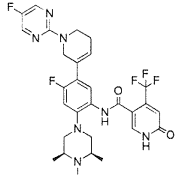
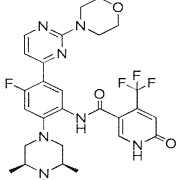
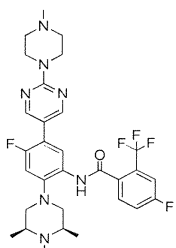
10

20

30

40

50

		, 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	
377		N-[4-フルオロ-5- -[1-(5-フルオロ ピリミジン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-5-イル]-2-[rac-(3 R, 5 S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル] -6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.0013
378		N-[4-フルオロ-5- -(2-モルホリン-4- -イルピリミジン-4- イル)-2-[rac-(3 R, 5 S)-3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル]フェ ニル]-6-オキソ-4- (トリフルオロメチ ル)-1 H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.000877
379		4-フルオロ-N-[4- フルオロ-5-[2- (4-メチルピペラジ ン-1-イル)ピリミジ ン-5-イル]-2-[rac-(3 R, 5 S)-3, 4, 5- トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル]-2-(トリ フルオロメチル)ベン ズ アミド	0.000933

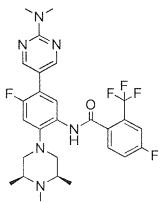
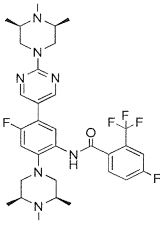
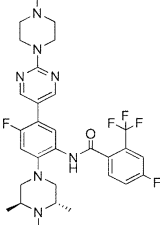
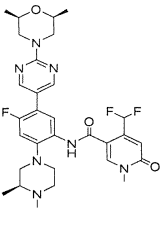
10

20

30

40

50

380		N-[5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0017
381		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00031
382		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.117
383		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00119

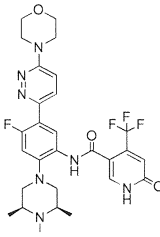
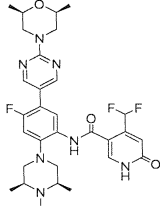
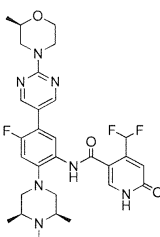
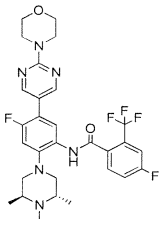
10

20

30

40

50

384		N-〔4-フルオロ-5- - (6-モルホリン-4- -イルピリダジン-3- イル) -2-〔rac- (3R, 5S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル〕フェニ ル〕-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00153
385		4-(ジフルオロメチル))-N-〔4-フルオロ -5-〔2-〔rac- (2R, 6S) -2, 6 -ジメチルモルホリン- 4-イル〕ピリミジン- 5-イル〕-2-〔rac- (3S, 5R) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル〕フ ェニル〕-6-オキソ- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00072
386		4-(ジフルオロメチル))-N-〔4-フルオロ -5-〔2-〔rac- (2R) -2-メチルモ ルホリン-4-イル〕ピ リミジン-5-イル〕- 2-〔rac-(3R, 5S) -3, 4, 5-ト リメチルピペラジン-1 -イル〕フェニル〕-6 -オキソ-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00149
387		4-フルオロ-N-〔4 -フルオロ-5-(2- モルホリン-4-イルピ リミジン-5-イル)- 2-〔rac-(3R, 5R) -3, 4, 5-ト リメチルピペラジン-1 -イル〕フェニル〕-2 -(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0835

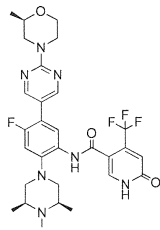
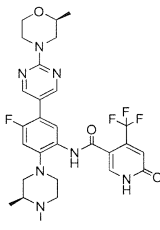
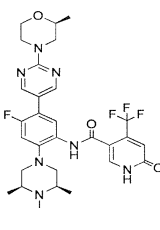
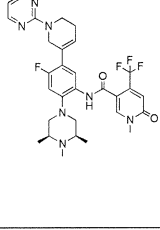
10

20

30

40

50

388		N-[4-フルオロ-5- -[2-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホ リン-4-イル]ピリミ ジン-5-イル]-2- [r a c-(3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル]フェニル]-6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)-1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000788
389		N-[4-フルオロ-2- -[r a c-(3 R)- 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル]-5- [2-[r a c-(2 R) -2-メチルモルホリ ン-4-イル]ピリミジ ン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(ト リフルオロメチル)- 1 H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.000522
390		N-[4-フルオロ-5- -[2-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホ リン-4-イル]ピリミ ジン-5-イル]-2- [r a c-(3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル]フェニル]-6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)-1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000634
391		N-[4-フルオロ-5- -(1-ピリミジン-2- -イル)-3, 6-ジヒ ドロ-2 H-ピリジン- 5-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フ ェニル]-1-メチル- 6-オキソ-4-(トリ	0.00427

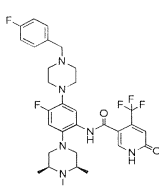
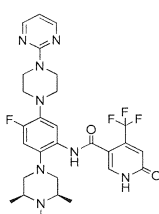
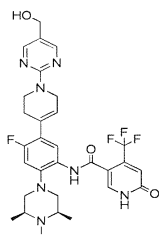
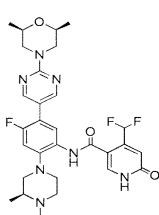
10

20

30

40

50

		フルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	
392		N-[4-フルオロ-5-[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00808
393		N-[4-フルオロ-5-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0133
394		N-[4-フルオロ-5-[1-[5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000775
395		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6	0.000152

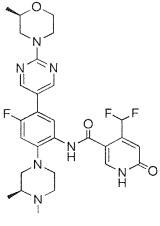
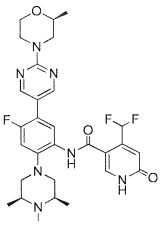
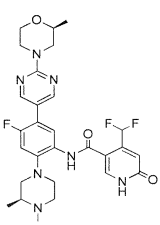
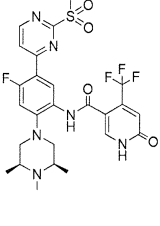
10

20

30

40

50

		ーオキソー１Ｈーピリジ ンー３ーカルボキサミド	
396		４ー（ジフルオロメチル） ーＮー〔４ーフルオロ ー２ー〔ｒ ａ ｃー（３Ｓ） ー３，４ージメチルピ ペラジンー１ーイル〕ー ５ー〔２ー〔ｒ ａ ｃー（ ２Ｒ）ー２ーメチルモル ホリンー４ーイル〕ピリ ミジンー５ーイル〕フェ ニル〕ー６ーオキソー１ Ｈーピリジンー３ーカル ボキサミド	0.000564
397		４ー（ジフルオロメチル） ーＮー〔４ーフルオロ ー５ー〔２ー〔ｒ ａ ｃー （２Ｒ）ー２ーメチルモ ルホリンー４ーイル〕ピ リミジンー５ーイル〕ー ２ー〔ｒ ａ ｃー（３Ｓ， ５Ｒ）ー３，４，５ー トリメチルピペラジン ー１ーイル〕フェニル〕 ー６ーオキソー１Ｈー ピリジンー３ーカルボ キサミド	0.00068
398		４ー（ジフルオロメチル） ーＮー〔４ーフルオロ ー２ー〔ｒ ａ ｃー（３Ｒ） ー３，４ージメチルピ ペラジンー１ーイル〕ー ５ー〔２ー〔ｒ ａ ｃー（ ２Ｒ）ー２ーメチルモル ホリンー４ーイル〕ピリ ミジンー５ーイル〕フェ ニル〕ー６ーオキソー１ Ｈーピリジンー３ーカル ボキサミド	0.000899
399		Ｎー〔４ーフルオロー５ ー（２ーメチルスルホ ニルピリミジンー４ー イル）ー２ー〔ｒ ａ ｃー （３Ｒ，５Ｓ）ー３，４， ５ートリメチルピペ ラジンー１ーイル〕 フェニル〕ー６ー オキソー４ー（トリ フルオロメチル）ー １Ｈーピリジンー３ ーカル	0.00458

10

20

30

40

50

		ボキサミド	
400		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00147
401		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00111
402		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[r a c-(3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0037
403		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[6-(オキサソ-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00116

10

20

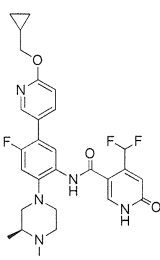
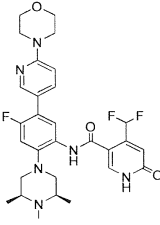
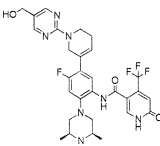
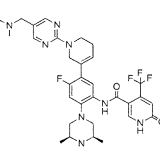
30

40

50

404		N- [5- [1- (5- シアノピリミジン- 2- イル) - 3, 6-ジヒド ロ- 2H-ピリジン- 4- イル] - 4-フルオロ - 2- [r a c- (3 R , 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリ フルオロメチル) - 1 H -ピリジン- 3-カルボ キサミド	0.001
405		N- [5- [1- [5- [(ジメチルアミノ) メチ ル] ピリミジン- 2-イ ル] - 3, 6-ジヒドロ - 2H-ピリジン- 4-イ ル] - 4-フルオロ- 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリ メチルピペラジン- 1- イル] フェニル] - 6- オキソ- 4- (トリフ ルオロメチル) - 1 H- ピリジン- 3-カルボキ サミド	9.5e-05
406		N- [4-フルオロ- 5- [1- [5- (モルホ リン- 4-イルメチル) ピリミジン- 2-イル] - 3, 6-ジヒドロ- 2 H-ピリジン- 4-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン - 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリ フルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カル ボキサミド	0.000457

407		N-[4-フルオロ-5-[1-[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000231
408		2-メチルプロピル 5-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレ-ート	0.00275
409		N-[4-フルオロ-5-[1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000229
410		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6	0.00084

		ーオキソー 1 H-ピリジ ン- 3-カルボキサミド	
411		N- [5- [6- (シク ロプロピルメトキシ) ピ リジン- 3-イル] - 4 -フルオロ- 2- [r a c- (3 R) - 3, 4- ジメチルピペラジン- 1 -イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6-オキソ- 1 H-ピ リジン- 3-カルボキサ ミド	0.00229
412		4- (ジフルオロメチル)- N- [4-フルオロ - 5- (6-モルホリン - 4-イルピリジン- 3 -イル) - 2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン- 1-イル] フェ ニル] - 6-オキソ- 1 H-ピリジン- 3-カル ボキサミド	0.000962
413		N- [4-フルオロ- 5 - [1- [5- (ヒドロ キシメチル) ピリミジン - 2-イル] - 3, 6- ジヒドロ- 2 H-ピリジ ン- 5-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキ ソ- 4- (トリフルオロ メチル) - 1 H-ピリジ ン- 3-カルボキサミド	0.000302
414		N- [5- [1- [5- [(ジメチルアミノ) メチ ル] ピリミジン- 2-イ ル] - 3, 6-ジヒドロ - 2 H-ピリジン- 5- イル] - 4-フルオロ- 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリ メチルピペラジン- 1 -イル] フェニル] - 6 -オキソ- 4- (トリフ	0.000658

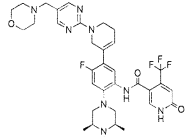
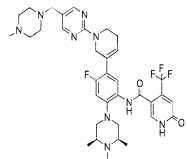
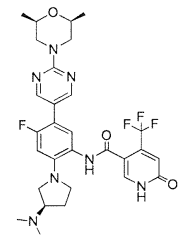
10

20

30

40

50

		ルオロメチル) - 1 H- ピリジン- 3 -カルボキ サミド	
415		N - [4 -フルオロ - 5 - [1 - [5 - (モルホ リン - 4 -イルメチル) ピリミジン - 2 -イル] - 3, 6 -ジヒドロ - 2 H -ピリジン - 5 -イル] - 2 - [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5 -トリメチルピペラジン - 1 -イル] フェニル] - 6 -オキソ - 4 - (ト リフルオロメチル) - 1 H -ピリジン - 3 -カル ボキサミド	0.0011
416		N - [4 -フルオロ - 5 - [1 - [5 - [(4 -メ チルピペラジン - 1 -イル) メチル] ピリミジン - 2 -イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H -ピリジ ン - 5 -イル] - 2 - [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5 -トリメチ ルピペラジン - 1 -イル] フェニル] - 6 -オキ ソ - 4 - (トリフルオロ メチル) - 1 H -ピリジ ン - 3 -カルボキサミド	0.000108
417		N - [4 -フルオロ - 2 - [r a c - (3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 -イル] - 5 - [2 - [r a c - (2 R, 6 S) - 2, 6 -ジメチルモルホリン - 4 -イル] ピリミジン - 5 -イル] フェニル] - 6 -オキソ - 4 - (トリ フルオロメチル) - 1 H -ピリジン - 3 -カルボ キサミド	0.00141

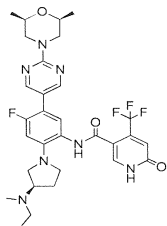
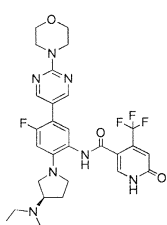
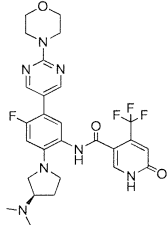
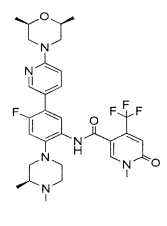
10

20

30

40

50

418		N- [4-フルオロ-5- - [2- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-5- イル] -2- [r a c- (3 S) - 3- [エチル (メチル) アミノ] ピロ リジン-1-イル] フェ ニル] -6-オキソ-4- - (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00105
419		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) - 3- (ジエチ ルアミノ) ピロリジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	0.00537
420		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) - 3- [メチル (プロパン-2-イルア ミノ] ピロリジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.172
421		N- [4-フルオロ-5- - [6- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリジン-3-イル] -2- [r a c- (3 R) - 3, 4-ジメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチ ル-6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) ピ リジン-3-カルボキサ	0.00196

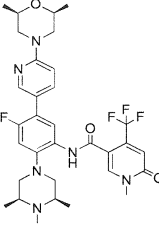
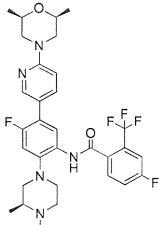
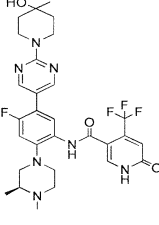
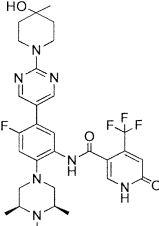
10

20

30

40

50

		ミド	
422		N- [4-フルオロ-5- - [6- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリジン-3-イ ル] - 2- [r a c- (3 S, 5 R) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] - 1-メチル-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00243
423		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-5- [6- [r a c- (2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモ ルホリン-4-イル] ピ リジン-3-イル] - 2 - [r a c- (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] - 2- (トリフルオ ロメチル) ベンズアミド	0.00193
424		N- [4-フルオロ-5- - [2- (4-ヒドロキシ -4-メチルピリジン -1-イル) ピリミジン -5-イル] - 2- [r a c- (3 R) - 3, 4- ジメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) - 1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	0.000609
425		N- [4-フルオロ-5- - [2- (4-ヒドロキシ -4-メチルピリジン -1-イル) ピリミジン -5-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキシ -4- (トリフルオロメ チル) - 1 H-ピリジン	0.00106

10

20

30

40

50

		－ 3－カルボキサミド	
426		N－[4－フルオロ－ 2－[r a c－(3 S)－ 3－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル]－ 5－[2－[r a c－(2 R, 6 S)－ 2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル]ピリミジン－ 5－イル]フェニル]－ 1－メチル－ 6－オキソ－ 4－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 3－カルボキサミド	0. 0109
427		N－[4－フルオロ－ 5－[2－[r a c－(2 R, 6 S)－ 2, 6－ジメチルモルホリン－ 4－イル]ピリミジン－ 5－イル]－ 2－[r a c－(3 S)－ 3－[エチル(メチル)アミノ]ピロリジン－1－イル]フェニル]－ 1－メチル－ 6－オキソ－ 4－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 3－カルボキサミド	0. 00559
428		N－[4－フルオロ－ 5－(2－モルホリン－ 4－イルピリミジン－ 5－イル)－ 2－[r a c－(3 R)－ 3－(ジエチルアミノ)ピロリジン－ 1－イル]フェニル]－ 1－メチル－ 6－オキソ－ 4－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 3－カルボキサミド	0. 145
429		N－[4－フルオロ－ 5－(2－モルホリン－ 4－イルピリミジン－ 5－イル)－ 2－[r a c－(3 R)－ 3－[メチル(プロパン－ 2－イルアミノ]ピロリジン－ 1－イル]フェニル]－ 1－メチル－ 6－オキソ－ 4－(トリフルオロメチル)	－

10

20

30

40

50

		<p>) ピリジン-3-カルボキサミド</p>	
430		<p>4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド</p>	0.000296
431		<p>4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 S, 5 R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド</p>	0.000649
432		<p>4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[6-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 S, 5 R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド</p>	0.00231
433		<p>N-[4-フルオロ-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[6-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1</p>	0.00284

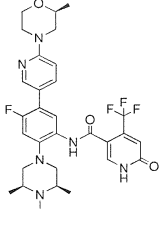
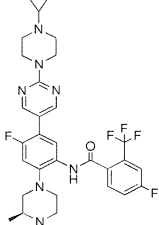
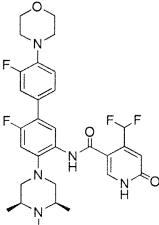
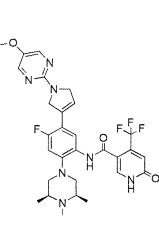
10

20

30

40

50

		H-ピリジン-3-カルボキサミド	
434		N-[4-フルオロ-5-[6-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[rac-(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000617
435		N-[5-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00147
436		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00139
437		N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2, 5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000721

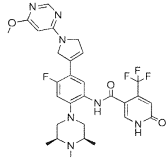
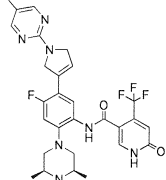
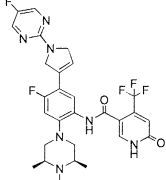
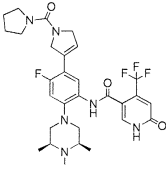
10

20

30

40

50

		ド	
438		N- [4-フルオロ-5- - [1- (6-メトキシ ピリミジン-4-イル) -2, 5-ジヒドロピロ ール-3-イル] -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00199
439		N- [4-フルオロ-5- - [1- (5-メチルピ リミジン-2-イル) - 2, 5-ジヒドロピロ ール-3-イル] -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00245
440		N- [4-フルオロ-5- - [1- (5-フルオロ ピリミジン-2-イル) -2, 5-ジヒドロピロ ール-3-イル] -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00288
441		N- [4-フルオロ-5- - [1- (ピロリジン- 1-カルボニル) -2, 5-ジヒドロピロ ール-3-イル] -2- [r a c - (3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] -6-オキソ-	0.00191

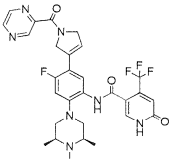
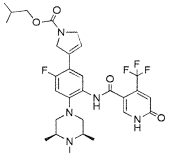
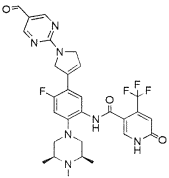
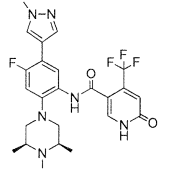
10

20

30

40

50

		4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	
442		N- [4-フルオロ-5- [1- (ピラジン-2-カルボニル) -2, 5-ジヒドロピロール-3-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00367
443		2-メチルプロピル 3- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] -4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート	0.00237
444		N- [4-フルオロ-5- [1- (5-ホルミルピリミジン-2-イル) -2, 5-ジヒドロピロール-3-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00296
445		N- [4-フルオロ-5- (1-メチルピラゾール-4-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロ	0.00195

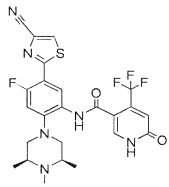
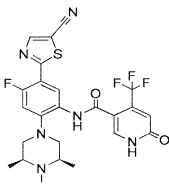
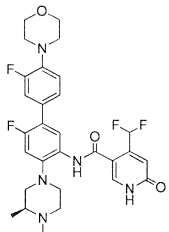
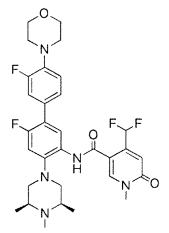
10

20

30

40

50

		メチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
446		N- [5- (4-シアノ-1, 3-チアゾール-2-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00294
447		N- [5- (5-シアノ-1, 3-チアゾール-2-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00288
448		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- (3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル) -2- [r a c- (3 R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00101
449		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- (3-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00903

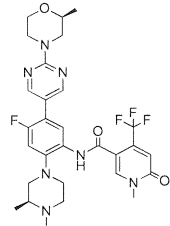
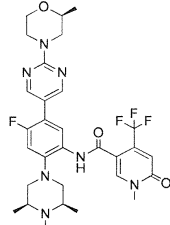
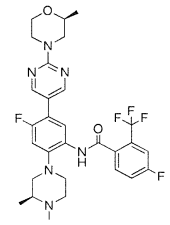
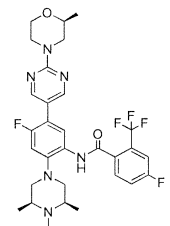
10

20

30

40

50

450		N- [4-フルオロ-2- - [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル] -5- [2- [r a c - (2 R) -2-メチルモルホリ ン-4-イル] ピリミジ ン-5-イル] フェニル] -1-メチル-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00102
451		N- [4-フルオロ-5- - [2- [r a c - (2 R) -2-メチルモルホ リン-4-イル] ピリミ ジン-5-イル] -2- [r a c - (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -1-メ チル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00172
452		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-2- [r a c - (3 R) -3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル] -5- [2- [r a c - (2 R) -2- メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-5- イル] フェニル] -2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	0.000493
453		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-5- [2- [r a c - (2 R) -2- メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-5- イル] -2- [r a c - (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -2- (トリフル オロメチル) ベンズアミ ド	0.000822

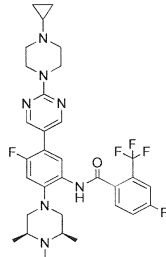
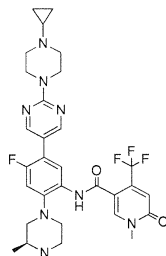
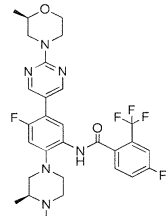
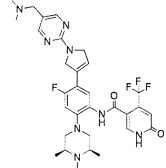
10

20

30

40

50

454		N-[5-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00405
455		N-[5-[2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00198
456		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00108
457		N-[5-[1-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリミジン-2-イル]-2, 5-ジヒドロピロール-3-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00257

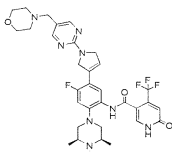
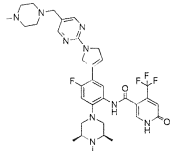
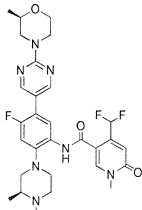
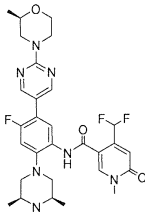
10

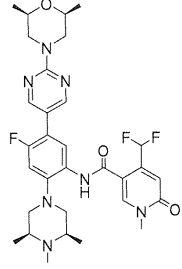
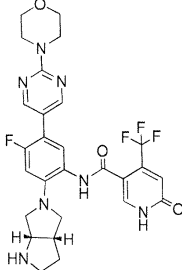
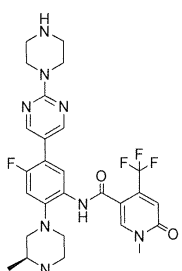
20

30

40

50

458		N-[4-フルオロ-5-[1-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]-2, 5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000474
459		N-[4-フルオロ-5-[1-[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]-2, 5-ジヒドロピロール-3-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000392
460		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00343
461		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリ	0.00493

		リメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	
462		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[2-[race-(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[race-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.0037
463		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[race-(3aR, 6aR)-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピロール-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.168
464		N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)-2-[race-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00221

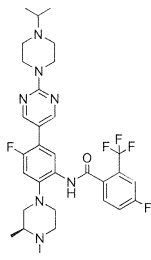
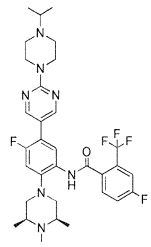
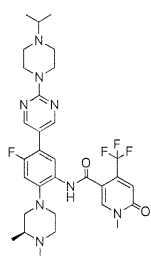
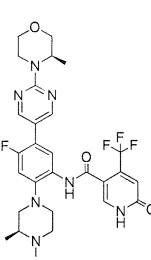
10

20

30

40

50

465		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00177
466		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00228
467		N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00254
468		N-[4-フルオロ-2-[r a c-(3 S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[r a c-(3 R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00228

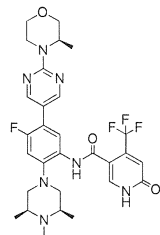
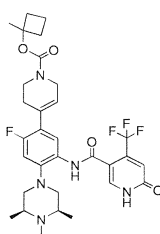
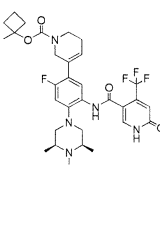
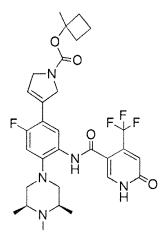
10

20

30

40

50

469		N-〔4-フルオロ-5-〔2-〔r a c- (3 R) - 3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリジン-5-イル〕-2-〔r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00564
470		(1-メチルシクロブチル) 4-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00427
471		(1-メチルシクロブチル) 5-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.000494
472		(1-メチルシクロブチル) 3-〔2-フルオロ-5-〔〔6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-4-〔r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.000407

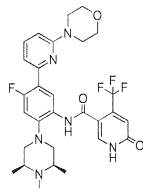
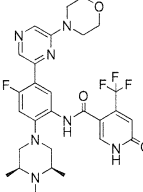
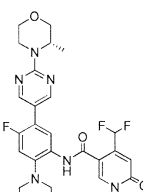
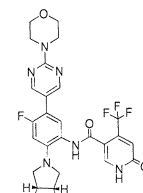
10

20

30

40

50

		1-イル] フェニル] - 2, 5-ジヒドロピロー ルー1-カルボキシレー ト	
473		N-[4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4- -イルピリジン-2-イ ル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.000533
474		N-[4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4- -イルピラジン-2-イ ル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.0012
475		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ -5-[2-[rac-(3R)-3-メチルモ ルホリン-4-イル] ピ リミジン-5-イル]- 2-[rac-(3S, 5R)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル]-1 -メチル-6-オキソピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00352
476		N-[4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル)-2-[rac-(3aR, 6aR)-1- -プロビル-2, 3, 3 a, 4, 6, 6a-ヘキ サヒドロピロロ[2, 3 -c]ピロール-5-イ	0.00971

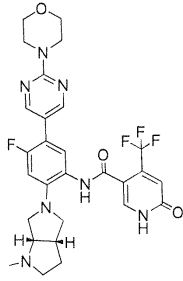
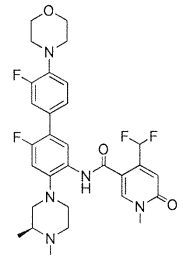
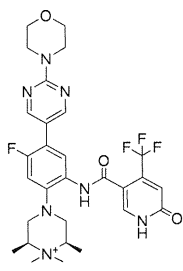
10

20

30

40

50

		ル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	
477		N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 a R, 6 a R) - 1 - メチル - 2, 3, 3 a, 4, 6, 6 a - ヘキサヒドロピロロ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.0242
478		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニル) - 2 - [r a c - (3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00532
479		N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 4, 5 - テトラメチルピペラジン - 4 - イウム - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00354

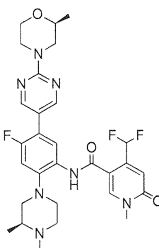
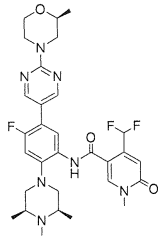
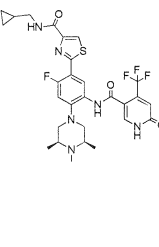
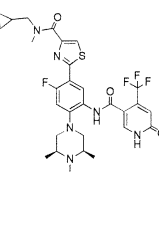
10

20

30

40

50

480		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -5- [2- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00215
481		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- [2- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-5-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00489
482		N- (シクロプロピルメチル) -2- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] -4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド	0.00175
483		N- (シクロプロピルメチル) -2- [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] -4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -N-メチル-1, 3	0.00397

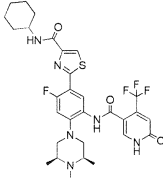
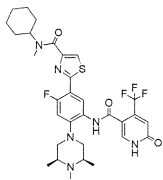
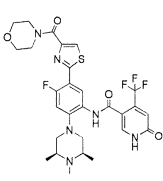
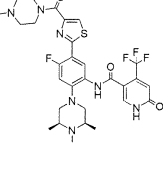
10

20

30

40

50

		ーチアゾールー４ーカル ボキサミド	
484		N-シクロヘキシルー２ ー〔２ーフルオロー５ー 〔〔６ーオキソー４ー（ト リフルオロメチル）ー１ Ｈーピリジンー３ーカル ボニル〕アミノ〕ー４ー 〔r a c-（３ R, ５ S ）ー３, ４, ５ートリメ チルピペラジンー１ーイ ル〕フェニル〕ー１, ３ ーチアゾールー４ーカル ボキサミド	0.00307
485		N-シクロヘキシルー２ ー〔２ーフルオロー５ー 〔〔６ーオキソー４ー（ト リフルオロメチル）ー１ Ｈーピリジンー３ーカル ボニル〕アミノ〕ー４ー 〔r a c-（３ R, ５ S ）ー３, ４, ５ートリメ チルピペラジンー１ーイ ル〕フェニル〕ーN-メ チルー１, ３ーチアゾー ルー４ーカルボキサミド	0.00221
486		N-〔４ーフルオロー５ ー〔４ー（モルホリンー ４ーカルボニル）ー１, ３ーチアゾールー２ーイ ル〕ー２ー〔r a c-（ ３ R, ５ S）ー３, ４, ５ートリメチルピペラジ ンー１ーイル〕フェニル 〕ー６ーオキソー４ー（ トリフルオロメチル）ー １ H-ピリジンー３ーカ ルボキサミド	0.00244
487		N-〔４ーフルオロー５ ー〔４ー（４ーメチルピ ペラジンー１ーカルボニ ル）ー１, ３ーチアゾー ルー２ーイル〕ー２ー〔 r a c-（３ R, ５ S） ー３, ４, ５ートリメチ ルピペラジンー１ーイル 〕フェニル〕ー６ーオキ ソー４ー（トリフルオロ	0.00281

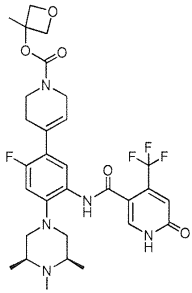
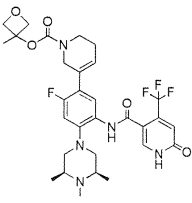
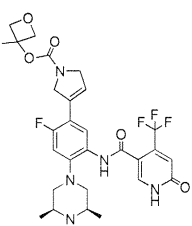
10

20

30

40

50

		メチル) - 1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	
488		(3-メチルオキシタン-3-イル) 4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00487
489		(3-メチルオキシタン-3-イル) 5-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00274
490		(3-メチルオキシタン-3-イル) 3-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート	0.00324

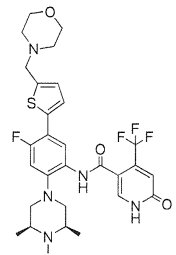
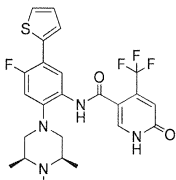
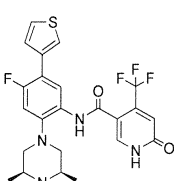
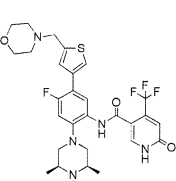
10

20

30

40

50

491		N-〔4-フルオロ-5-〔5-(モルホリン-4-イルメチル)チオフエン-2-イル〕-2-〔r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00359
492		N-〔4-フルオロ-2-〔r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕-5-チオフエン-2-イルフェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00335
493		N-〔4-フルオロ-2-〔r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕-5-チオフエン-3-イルフェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00286
494		N-〔4-フルオロ-5-〔5-(モルホリン-4-イルメチル)チオフエン-3-イル〕-2-〔r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00301

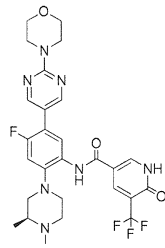
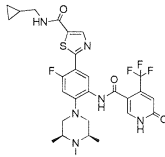
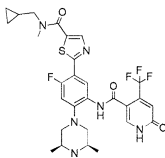
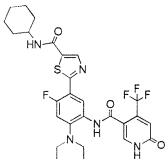
10

20

30

40

50

495		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0249
496		N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド	0.00303
497		N-(シクロプロピルメチル)-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド	0.00259
498		N-シクロヘキシル-2-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド	0.00147

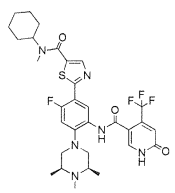
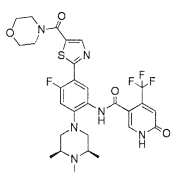
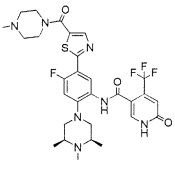
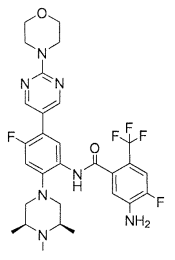
10

20

30

40

50

499		N-シクロヘキシル-2- - [2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボニル] アミノ] -4- [rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] -N-メ チル-1, 3-チアゾー ル-5-カルボキサミド	0.0034
500		N-[4-フルオロ-5- - [5-(モルホリン- 4-カルボニル)-1, 3-チアゾール-2-イ ル] -2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00185
501		N-[4-フルオロ-5- - [5-(4-メチルピ ペラジン-1-カルボニ ル)-1, 3-チアゾー ル-2-イル] -2-[rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00344
502		5-アミノ-4-フルオ ロ-N-[4-フルオロ -5-(2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル) -2-[rac- (3R, 5S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] -2-(トリフ ルオロメチル) ベンズ ア ミド	0.00115

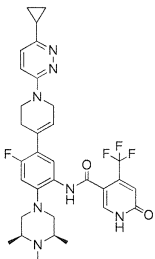
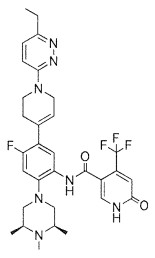
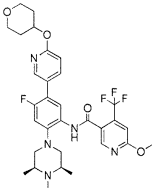
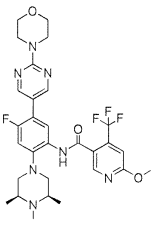
10

20

30

40

50

503		N- [5- [1- (6-シクロプロピルピリダジン-3-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00244
504		N- [5- [1- (6-エチルピリダジン-3-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00244
505		N- [4-フルオロ-5- [6- (オキサン-4-イルオキシ) ピリジン-3-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	-
506		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.354

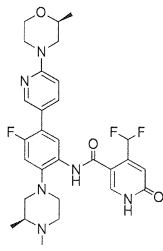
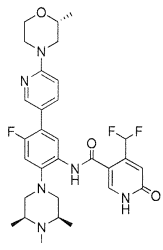
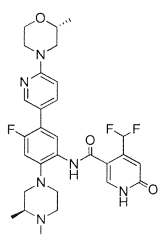
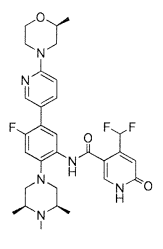
10

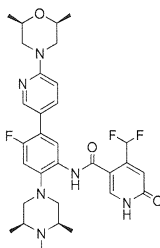
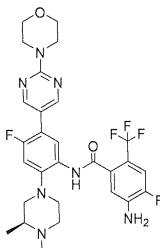
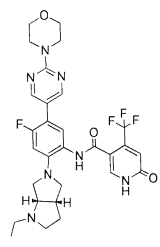
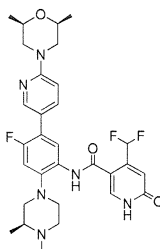
20

30

40

50

507		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [r a c - (2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00176
508		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [r a c - (2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00266
509		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 S) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [r a c - (2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.000947
510		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [6 - [r a c - (2 R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - [r a c - (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.000623

511		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[6-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000779
512		5-アミノ-4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.000711
513		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-[r a c-(3 a R, 6 a R)-1-エチル-2, 3, 3 a, 4, 6, 6 a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロール-5-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0099
514		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[6-[r a c-(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000959

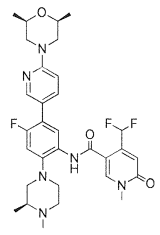
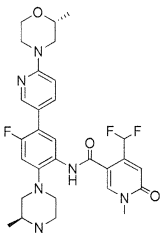
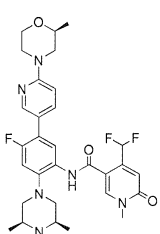
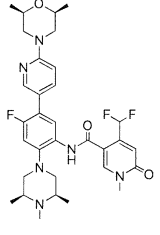
10

20

30

40

50

515		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- [6- [r a c- (2 R, 6 S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピリジン-3-イル] -2- [r a c- (3 S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00409
516		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-2- [r a c- (3 S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] -5- [6- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホリン-4-イル] ピリジン-3-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.004
517		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- [6- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホリン-4-イル] ピリジン-3-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00597
518		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- [6- [r a c- (2 R, 6 S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピリジン-3-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェ	0.00341

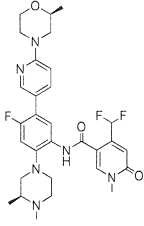
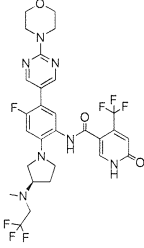
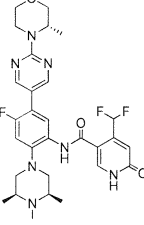
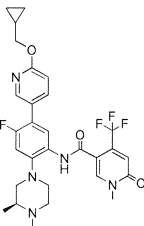
10

20

30

40

50

		ニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド	
519		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピ ペラジン - 1 - イル] - 5 - [6 - [r a c - (2 R) - 2 - メチルモ ルホリン - 4 - イル] ピ リジン - 3 - イル] フェ ニル] - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カ ルボキサミド	0.00339
520		N - [4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル) - 2 - [r a c - (3 R) - 3 - [メチル (2 , 2 , 2 - トリフル オロエチル) アミノ] ピ ロリジン - 1 - イル] フェ ニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ ル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	-
521		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [r a c - (3 R) - 3 - メチルモ ルホリン - 4 - イル] ピ リミジン - 5 - イル] - 2 - [r a c - (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - ト リメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジ ン - 3 - カルボキサミド	0.000579
522		N - [5 - [6 - (シク ロプロピルメトキシ) ピ リジン - 3 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチ	0.00562

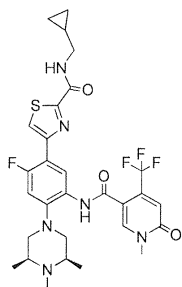
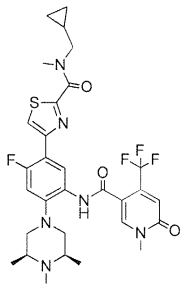
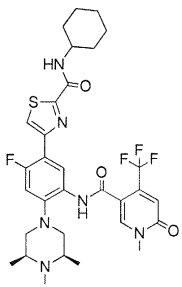
10

20

30

40

50

		ル) ピリジン-3-カルボキサミド	
523		N-(シクロプロピルメチル)-4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド	0.00459
524		N-(シクロプロピルメチル)-4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド	0.00503
525		N-シクロヘキシル-4-[2-フルオロ-5-[[1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド	0.00542

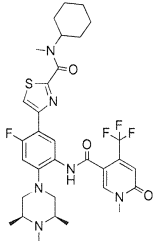
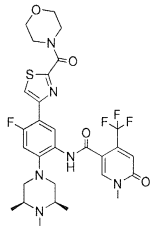
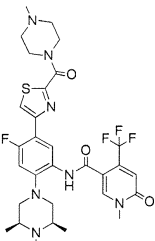
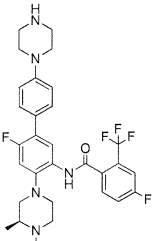
10

20

30

40

50

526		N-シクロヘキシル-4- -[2-フルオロ-5- [[1-メチル-6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)ピリジン-3 -カルボニル]アミノ] -4-[rac-(3R , 5S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]- N-メチル-1, 3-チ アゾール-2-カルボキ サミド	0.00489
527		N-[4-フルオロ-5- -[2-(モルホリン- 4-カルボニル)-1, 3-チアゾール-4-イ ル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オ キソ-4-(トリフルオ ロメチル)ピリジン-3 -カルボキサミド	0.00566
528		N-[4-フルオロ-5- -[2-(4-メチルピ ペラジン-1-カルボニ ル)-1, 3-チアゾール -4-イル]-2-[rac-(3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチ ル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00405
529		4-フルオロ-N-[4- フルオロ-5-(4- ピペラジン-1-イルフ ェニル)-2-[rac -(3R)-3, 4-ジ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	0.00292

10

20

30

40

50

530		4 - フルオロ-N - [4 -フルオロ-5 - (6 - ピペラジン-1 -イルピ リジン-3 -イル) - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 -ジメチルピペラ ジン-1 -イル] フェニ ル] - 2 - (トリフルオ ロメチル) ベンズアミド	0.00216
531		N - (シクロプロピルメ チル) - 4 - [2 -フル オロ-5 - [[6 -オキシ - 4 - (トリフルオロメ チル) - 1 H -ピリジン - 3 -カルボニル] アミ ノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラ ジン-1 -イル] フェニ ル] - 1 , 3 -チアゾール - 2 -カルボキサミド	0.00106
532		N - (シクロプロピルメ チル) - 4 - [2 -フル オロ-5 - [[6 -オキシ - 4 - (トリフルオロメ チル) - 1 H -ピリジン - 3 -カルボニル] アミ ノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメチルピペラ ジン-1 -イル] フェニ ル] - N - メチル- 1 , 3 -チアゾール- 2 -カル ボキサミド	0.000694
533		N - シクロヘキシル- 4 - [2 -フルオロ- 5 - [[6 -オキシ- 4 - (ト リフルオロメチル) - 1 H -ピリジン- 3 -カル ボニル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 -トリメ チルピペラジン- 1 -イ ル] フェニル] - 1 , 3 -チアゾール- 2 -カル ボキサミド	0.00198

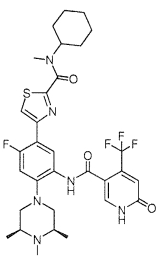
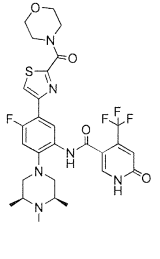
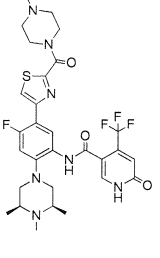
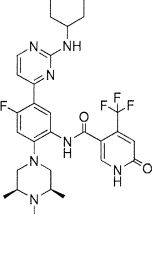
10

20

30

40

50

534		N-シクロヘキシル-4- -[2-フルオロ-5- [[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボニル]アミノ]-4- [rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イル]フェニル]-N-メ チル-1, 3-チアゾー ル-2-カルボキサミド	0.00131
535		N-[4-フルオロ-5- -[2-(モルホリン- 4-カルボニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-2-[rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)- 1H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.0028
536		N-[4-フルオロ-5- -[2-(4-メチルピ ペラジン-1-カルボニ ル)-1, 3-チアゾール- 4-イル]-2-[rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00103
537		N-[5-[2-(シク ロヘキシルアミノ)ピリ ミジン-4-イル]-4- フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)]-3, 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フ ェニル]-6-オキソ- 4-(トリフルオロメチ ル)-1H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.000944

10

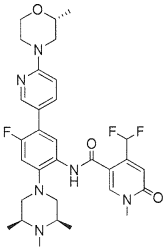
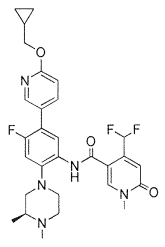
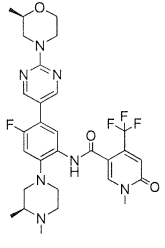
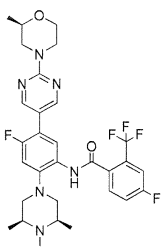
20

30

40

50

538		N- [4-フルオロ-5- - [2- (メチルアミノ)) ピリミジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S)-3, 4, 5- -トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00302
539		N- [5- (2-シアノ ピリミジン-4-イル) -4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキ ソ-4- (トリフルオロ メチル)-1 H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00256
540		N- [5- [2- (ジメ チルアミノ) ピリミジン -4-イル] -4-フル オロ-2- [r a c- (3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.0011
541		N- [4-フルオロ-2- - [4- (メチルアミノ)) ピリジン-1-イル] -5- (2-モルホリン -4-イルピリミジン- 5-イル) フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル)-1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	0.00744

542		4-（ジフルオロメチル）-N-[4-フルオロ-5-[6-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリジン-3-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00553
543		N-[5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00821
544		N-[4-フルオロ-2-[r a c-(3 S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.0018
545		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[r a c-(2 R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0034

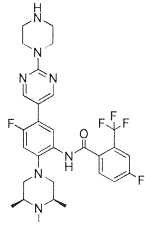
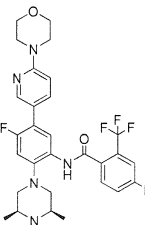
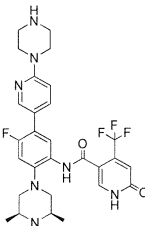
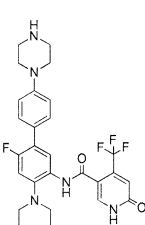
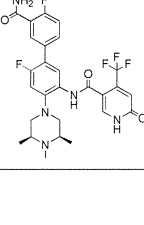
10

20

30

40

50

546		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-ピペラジン-1-イルピリジン-5-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0021
547		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.0015
548		N-[4-フルオロ-5-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0005
549		N-[4-フルオロ-5-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0008
550		N-[5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-	0.0025

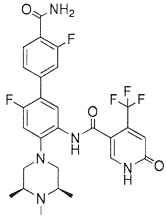
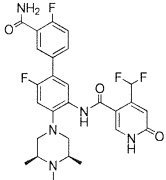
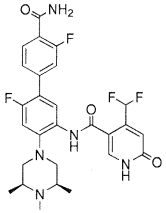
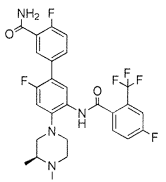
10

20

30

40

50

		1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1H -ピリジン-3-カルボ キサミド	
551		N-[5-(4-カルバ モイル-3-フルオロフ ェニル)-4-フルオロ -2-[r a c-(3 R , 5 S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1H -ピリジン-3-カルボ キサミド	0.0006
552		N-[5-(3-カルバ モイル-4-フルオロフ ェニル)-4-フルオロ -2-[r a c-(3 R , 5 S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 4-(ジフルオロメチル) -6-オキソ-1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.0031
553		N-[5-(4-カルバ モイル-3-フルオロフ ェニル)-4-フルオロ -2-[r a c-(3 R , 5 S)-3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 4-(ジフルオロメチル) -6-オキソ-1H- ピリジン-3-カルボキ サミド	0.001
554		2-フルオロ-5-[[2 -フルオロ-5-[[4- フルオロ-2-(トリフ ルオロメチル) ベンゾイ ル] アミノ]-4-[r a c-(3 R)-3, 4- ジメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] ベ ンズアミド	0.0053

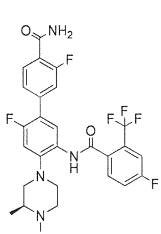
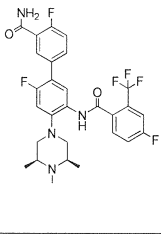
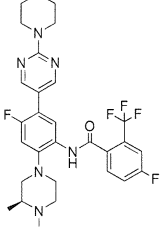
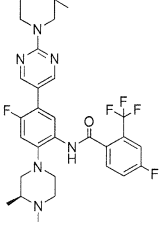
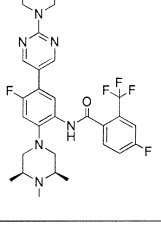
10

20

30

40

50

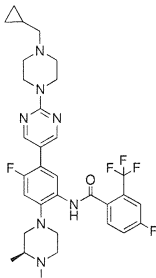
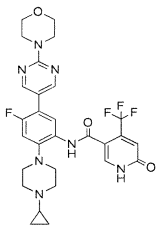
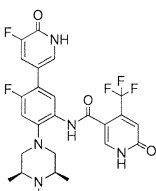
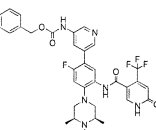
555		2-フルオロ-4-〔2-フルオロ-5-〔〔4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ〕-4-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.00294
556		2-フルオロ-5-〔2-フルオロ-5-〔〔4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ〕-4-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0104
557		N-〔5-〔2-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル〕-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル〕-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00109
558		N-〔5-〔2-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル〕-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル〕-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00378
559		N-〔5-〔2-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル〕-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル〕-4-フルオロ-2-	0.00292

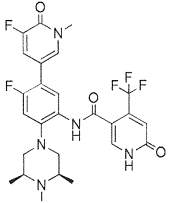
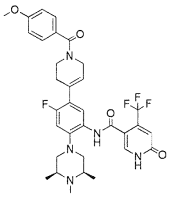
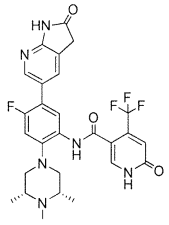
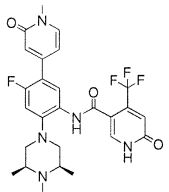
10

20

30

40

		(トリフルオロメチル) ベンズアミド	
560		N- [5- [2- [4- (シクロプロピルメチル)] ピペラジーン-1-イル] ピリミジーン-5-イル] -4-フルオロ-2- [r a c - (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンズアミド	0.00112
561		N- [2- (4-シクロ プロピルピペラジーン-1 -イル) -4-フルオロ -5- (2-モルホリン -4-イルピリミジーン- 5-イル) フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H -ピリジーン-3-カルボ キサミド	0.0235
562		N- [4-フルオロ-5- - (5-フルオロ-6- オキソ-1 H-ピリジ ン-3-イル) -2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジーン-1-イル] フェニル] -6-オキソ -4- (トリフルオロメ チル) -1 H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.000904
563		ベンジル N- [5- [2- フルオロ-5- [[6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジーン-3-カルボニル] アミノ] -4- [r a c - (3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジーン-1-イル] フェ ニル] ピリジーン-3- イル] カルバメート	0.00332

564		N-〔4-フルオロ-5- - (5-フルオロ-1- メチル-6-オキソピリ ジン-3-イル) -2- 〔r a c - (3 R, 5 S) 〕 -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00152
565		N-〔4-フルオロ-5- -〔1-(4-メトキシ ベンゾイル)-3, 6- ジヒドロ-2 H-ピリジ ン-4-イル〕 -2-〔 r a c - (3 R, 5 S) 〕 -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.000943
566		N-〔4-フルオロ-5- - (2-オキソ-1, 3- ジヒドロピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-5-イ ル) -2-〔r a c - (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル〕 フェ ニル〕 -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.000896
567		N-〔4-フルオロ-5- - (1-メチル-2-オ キソピリジン-4-イ ル) -2-〔r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジ ン-1-イル〕 フェニル〕 -6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00118

10

20

30

40

50

568		N- [4-フルオロ-5- - (1-メチル-6-オ キソピリジン-3-イル)-2- [r a c - (3 R, 5 S) - 3, 4, 5 -トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.00458
569		N- [5- [1- (シク ロヘキサンカルボニル) - 3, 6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-4-イル] - 4-フルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S)- 3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] - 6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) - 1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00199
570		t e r t -ブチルN- [1- [2- [(3, 5-ジ クロロベンゾイル) アミ ノ] - 5-フルオロ-4 - (2-モルホリン-4 -イルピリミジン-5- イル) フェニル] ピロリ ジン-3-イル] - N- メチルカルバメート	-
571		3, 5-ジクロロ-N- [4-フルオロ-2- [3- [3-メトキシプロ ピル (メチル) アミノ] ピロリジン-1-イル] - 5- (2-モルホリン - 4-イルピリミジン- 5-イル) フェニル] ベ ンズアミド	-

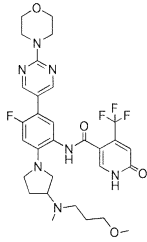
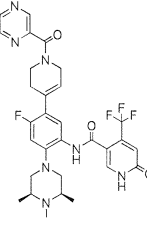
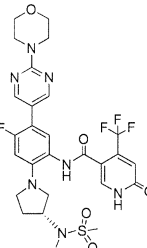
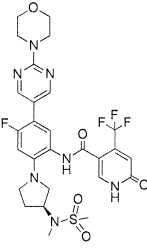
10

20

30

40

50

572		N- [4-フルオロ-2- - [3- [3-メトキシ プロピル (メチル) アミ ノ] ピロリジン-1-イル]-5- (2-モルホ リン-4-イルピリミジ ン-5-イル) フェニル]-6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.113
573		N- [4-フルオロ-5- - [1- (ピラジン-2- -カルボニル) -3, 6- -ジヒドロ-2H-ピリ ジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S)]-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00219
574		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) -3- [メチル (メチルスルホニル) ア ミノ] ピロリジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	-
575		N- [4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2- [r a c- (3 R) -3- [メチル (メチルスルホニル) ア ミノ] ピロリジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	-

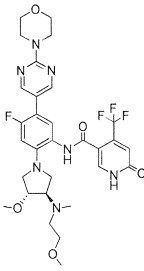
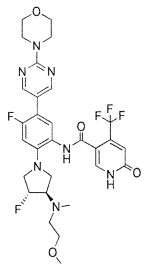
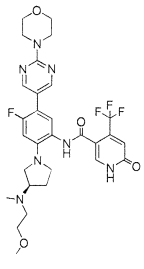
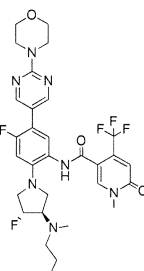
10

20

30

40

50

576		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R, 4R) -3-メ トキシ-4-〔2-メト キシエチル (メチル) ア ミノ〕ピロリジン-1- イル〕フェニル〕-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1H-ピ ロリジン-3-カルボキサ ミド	-
577		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R, 4R) -3-フ ルオロ-4-〔2-メト キシエチル (メチル) ア ミノ〕ピロリジン-1- イル〕フェニル〕-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1H-ピ ロリジン-3-カルボキサ ミド	-
578		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R) -3-〔2-メ トキシエチル (メチル) アミノ〕ピロリジン-1- イル〕フェニル〕-6- オキソ-4- (トリフ ルオロメチル) -1H- ピロリジン-3-カルボキ サミド	0.0169
579		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イルピリミジン-5- イル) -2-〔rac- (3R, 4R) -3-フ ルオロ-4-〔2-メト キシエチル (メチル) ア ミノ〕ピロリジン-1- イル〕フェニル〕-1- メチル-6-オキソ-4	-

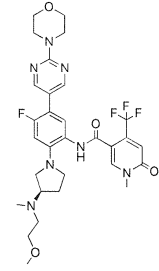
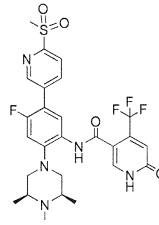
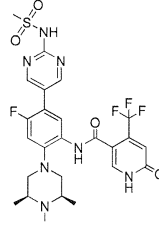
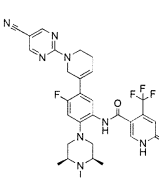
10

20

30

40

50

		<p>ー (トリフルオロメチル) ピリジンー3ーカルボ キサミド</p>	
580		<p>Nー [4ーフルオロー5 ー (2ーモルホリンー4 ーイル) ピリミジンー5ー イル) ー2ー [r a cー (3 R) ー3ー [2ーメ トキシエチル (メチル) アミノ] ピロリジンー1 ーイル] フェニル] ー1 ーメチルー6ーオキソ ー4ー (トリフルオロメチ ル) ピリジンー3ーカル ボキサミド</p>	ー
581		<p>Nー [4ーフルオロー5 ー (6ーメチルスルホニ ルピリジンー3ーイル) ー2ー [r a cー (3 R , 5 S) ー3, 4, 5ー トリメチルピペラジン ー1ーイル] フェニル] ー 6ーオキソー4ー (トリ フルオロメチル) ー1 H ーピリジンー3ーカルボ キサミド</p>	0.000768
582		<p>Nー [4ーフルオロー5 ー [2ー (メタンスルホ ンアミド) ピリミジン ー5ーイル] ー2ー [r a cー (3 R, 5 S) ー3 , 4, 5ートリメチルピ ペラジンー1ーイル] フ ェニル] ー6ーオキソ ー4ー (トリフルオロメチ ル) ー1 Hーピリジン ー3ーカルボキサミド</p>	0.00578
583		<p>Nー [5ー [1ー (5ー シアノピリミジンー2 ーイル) ー3, 6ージヒド ロー2 Hーピリジンー5 ーイル] ー4ーフルオロ ー2ー [r a cー (3 R , 5 S) ー3, 4, 5ー トリメチルピペラジン ー1ーイル] フェニル] ー 6ーオキソー4ー (トリ フルオロメチル) ー1 H</p>	0.000877

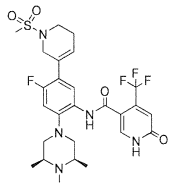
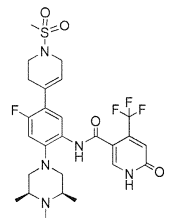
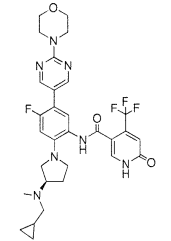
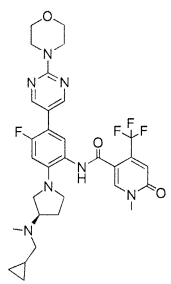
10

20

30

40

50

		ーピリジンー3ーカルボキサミド	
584		N-[4-フルオロ-5-(1-メチルスルホニル-2H-ピリジン-5-イル)-2H-ピリジン-5-イル]-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00121
585		N-[4-フルオロ-5-(1-メチルスルホニル-2H-ピリジン-4-イル)-2H-ピリジン-4-イル]-2-[[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000829
586		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2H-ピリジン-5-イル]-2-[[rac-(3R)-3-(シクロプロピルメチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0155
587		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2H-ピリジン-5-イル]-2-[[rac-(3R)-3-(シクロプロピルメチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.253

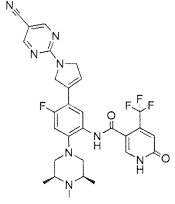
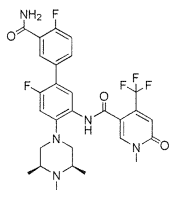
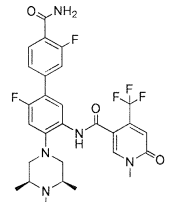
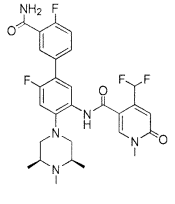
10

20

30

40

50

		チル) ピリジン-3-カルボキサミド	
588		N-[5-[[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロピラゾール-3-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00172
589		N-[5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00746
590		N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00332
591		N-[5-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.0155

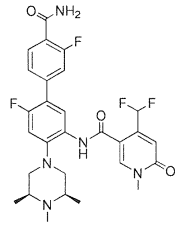
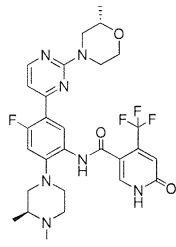
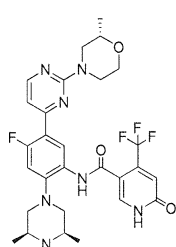
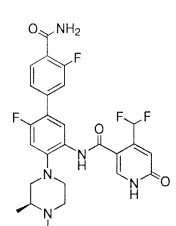
10

20

30

40

50

592		N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.0068
593		N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000737
594		N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[rac-(3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000712
595		N-[5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00118

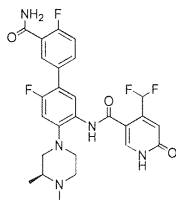
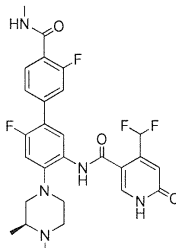
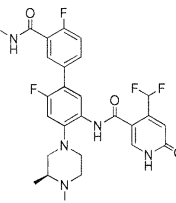
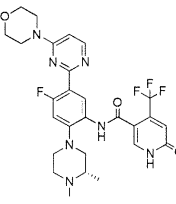
10

20

30

40

50

596		N- [5 - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00403
597		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.000711
598		4 - (ジフルオロメチル) - N - [4 - フルオロ - 5 - [4 - フルオロ - 3 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00151
599		N - [4 - フルオロ - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - イル) - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00418

10

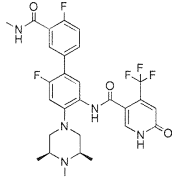
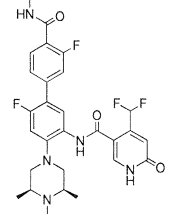
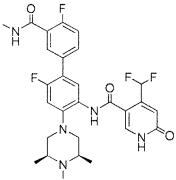
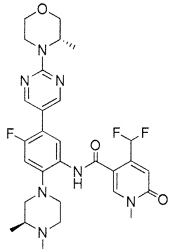
20

30

40

50

600		プロパン-2-イル 3- - [2-フルオロ-5- - [[6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボニル] アミノ]-4- [r a c - (3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル]-2, 5 -ジヒドロピロール-1 -カルボキシレート	0.000779
601		プロパン-2-イル 5- - [2-フルオロ-5- - [[6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボニル] アミノ]-4- [r a c - (3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル]-3, 6 -ジヒドロ-2H-ピリ ジン-1-カルボキシレ ート	0.000271
602		プロパン-2-イル 4- - [2-フルオロ-5- - [[6-オキソ-4-(トリ フルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カル ボニル] アミノ]-4- [r a c - (3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル]-3, 6 -ジヒドロ-2H-ピリ ジン-1-カルボキシレ ート	0.000475
603		N- [4-フルオロ-5- - [3-フルオロ-4- - (メチルカルバモイル) フェニル]-2- [r a c - (3 R, 5 S)-3 - 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フェ ニル]-6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル)-1H-ピ リジン-	0.00109

		3-カルボキサミド	
604		N-[4-フルオロ-5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00171
605		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[3-フルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0006
606		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[4-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)フェニル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00186
607		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00153

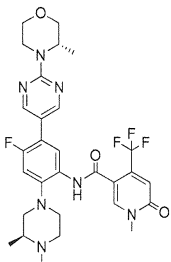
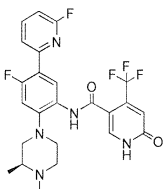
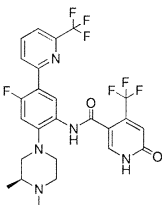
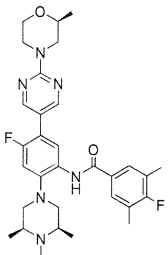
10

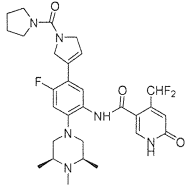
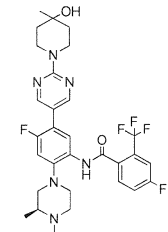
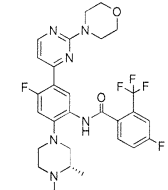
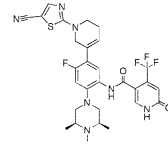
20

30

40

50

608		N- [4-フルオロ-2- - [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル] -5- [2- [r a c - (3 R)) -3-メチルモルホリ ン-4-イル] ピリミジ ン-5-イル] フェニル]-1-メチル-6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-3 -カルボキサミド	0.000977
609		N- [4-フルオロ-5- - (6-フルオロピリジ ン-2-イル) -2- [r a c - (3 R) -3, 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3-カル ボキサミド	0.000774
610		N- [4-フルオロ-2- - [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラ ジン-1-イル] -5- [6- (トリフルオロメ チル) ピリジン-2-イル] フェニル] -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000552
611		4-フルオロ-N- [4- フルオロ-5- [2- [r a c - (2 R) -2- -メチルモルホリン-4- -イル] ピリミジン-5- -イル] -2- [r a c - (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -3, 5-ジメチ ルベンズアミド	0.00155

612		4-(ジフルオロメチル)-N-(4-フルオロ-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.00194
613		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.000922
614		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.000733
615		N-[5-[1-(5-シアノ-1,3-チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.000375

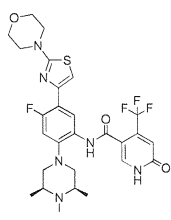
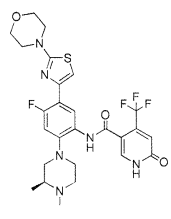
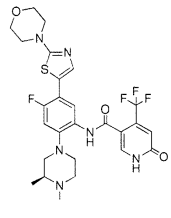
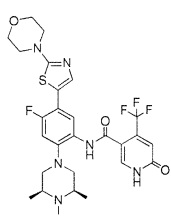
10

20

30

40

50

616		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イル-1, 3-チアゾ ール-4-イル) -2- 〔 r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000748
617		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イル-1, 3-チアゾ ール-4-イル) -2- 〔 r a c - (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル〕 フェニル 〕 -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	000558
618		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イル-1, 3-チアゾ ール-5-イル) -2- 〔 r a c - (3 R) -3 , 4-ジメチルピペラジ ン-1-イル〕 フェニル 〕 -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) - 1 H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00113 0.
619		N-〔4-フルオロ-5- - (2-モルホリン-4- -イル-1, 3-チアゾ ール-5-イル) -2- 〔 r a c - (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル〕 フェニル〕 -6-オ キソ-4- (トリフルオ ロメチル) -1 H-ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.000948

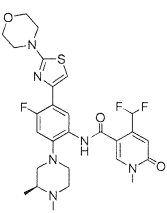
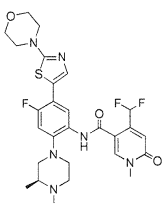
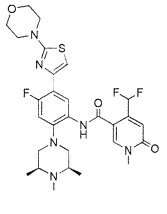
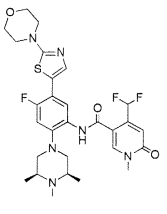
10

20

30

40

50

620		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-5-（2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル）-2-〔rac-（3R）-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00419
621		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-5-（2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-イル）-2-〔rac-（3R）-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00484
622		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-5-（2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル）-2-〔rac-（3R,5S）-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00515
623		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-5-（2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-イル）-2-〔rac-（3R,5S）-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00557

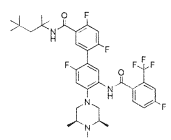
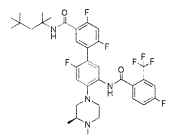
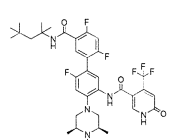
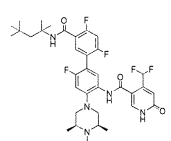
10

20

30

40

50

624		2, 4-ジフルオロ-5- -[2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ]- 4-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1 -イル] フェニル]-N -(2, 4, 4-トリメ チルペンタン-2-イル) ベンズアミド	-
625		2, 4-ジフルオロ-5- -[2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ]- 4-[rac-(3R) -3, 4-ジメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル]-N-(2, 4, 4-トリメチルペンタ ン-2-イル) ベンズアミ ド	0.172
626		N-[5-[2, 4-ジ フルオロ-5-(2, 4 , 4-トリメチルペン タン-2-イルカルバモ イル) フェニル]-4-フ ルオロ-2-[rac- (3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル]-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00524
627		4-(ジフルオロメチル))-N-[5-[2, 4- ジフルオロ-5-(2 , 4, 4-トリメチルペ ンタン-2-イルカルバ モイル) フェニル]-4 -フルオロ-2-[rac -(3R, 5S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル]-6-オキソ-	0.0233

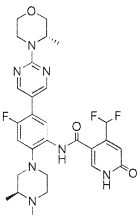
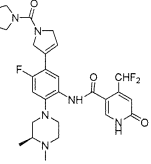
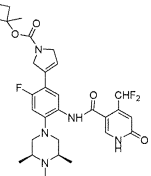
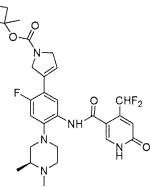
10

20

30

40

50

		1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	
628		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-6-オキソ-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00125
629		(S)-4-(シフルオロメチル)-N-(2-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.00222
630		1-メチルシクロブチル-3-(5-(4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-2-フルオロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1 H-ピロール-1-カルボキシレート	0.00198
631		1-メチルシクロブチル(S)-3-(5-(4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1 H	0.00265

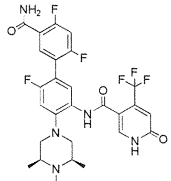
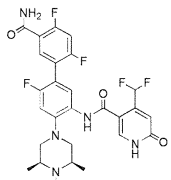
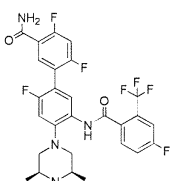
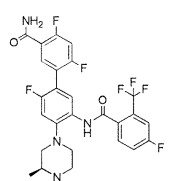
10

20

30

40

50

		ーピロールー１ーカルボキシレート	
632		N-[5-(5-カルバモイル-2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0114
633		N-[5-(5-カルバモイル-2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0119
634		2,4-ジフルオロ-5-[2-フルオロ-5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[r a c-(3 R, 5 S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0695
635		2,4-ジフルオロ-5-[2-フルオロ-5-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[r a c-(3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]ベンズアミド	0.0669

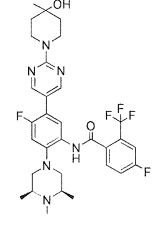
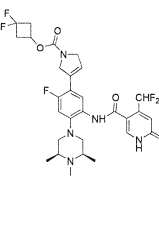
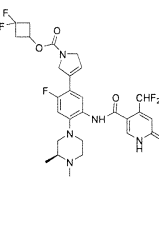
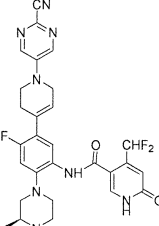
10

20

30

40

50

636		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00142
637		3, 3-ジフルオロシクロブチル 3-(5-(4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-2-フルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート	0.00226
638		3, 3-ジフルオロシクロブチル (S)-3-(5-(4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)-4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート	0.00227
639		(S)-N-(5-(1-(2-シアノピリミジン-5-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.00497

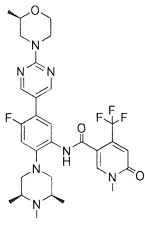
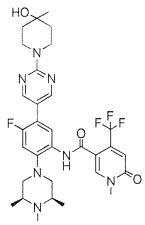
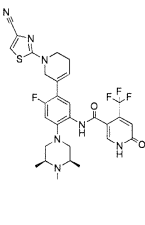
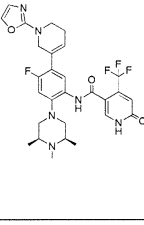
10

20

30

40

50

640		N- [4-フルオロ-5- - [2- [r a c- (2 R) - 2-メチルモルホ リン-4-イル] ピリミ ジン-5-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル] - 1-メ チル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキ サミド	0.00174
641		N- [4-フルオロ-5- - [2- (4-ヒドロキ シ-4-メチルピリジン -1-イル) ピリミジン -5-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フェニル] - 1-メチル -6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) ピリ ジン-3-カルボキサミ ド	0.00192
642		N- [5- [1- (4- シアノ-1, 3-チアゾ ール-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2 H-ピ リジン-5-イル] - 4 -フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル] フ ェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチ ル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.0013
643		N- [4-フルオロ-5- - [1- (1, 3-オキ サゾール-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2 H -ピリジン-5-イル] - 2- [r a c- (3 R , 5 S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン -1-イル] フェニル] -	0.00126

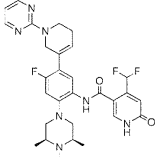
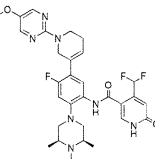
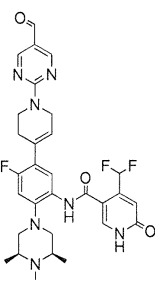
10

20

30

40

50

		6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
644		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-(1-ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00132
645		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-2-[(rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00141
646		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[1-(5-ホルミルピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-2-[(rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00141

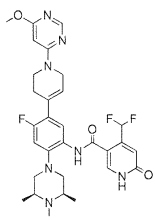
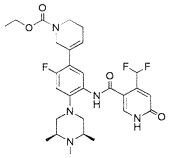
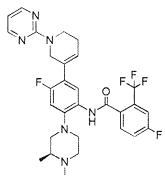
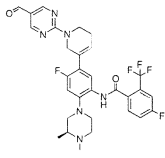
10

20

30

40

50

647		4-（ジフルオロメチル）-N-〔4-フルオロ-5-〔1-（6-メトキシピリミジン-4-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕-2-〔rac-（3R,5S）-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00159
648		エチル 5-〔5-〔〔4-（ジフルオロメチル）-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル〕アミノ〕-2-フルオロ-4-〔rac-（3R,5S）-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00197
649		4-フルオロ-N-〔4-フルオロ-5-（1-ピリミジン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル〕-2-〔rac-（3R）-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド	0.00187
650		4-フルオロ-N-〔4-フルオロ-5-〔1-（5-ホルミルピリミジン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル〕-2-〔rac-（3R）-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド	0.00518

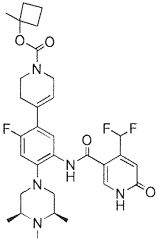
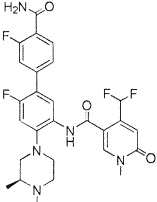
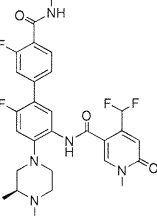
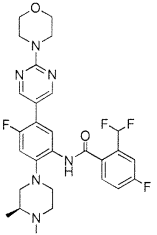
10

20

30

40

50

651		(1-メチルシクロブチル) 4- [5- [[4- (ジフルオロメチル) - 6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 2-フルオロ - 4- [rac- (3R, 5S) - 3, 4, 5- トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.000897
652		N- [5- (4-カルバモイル-3-フルオロフェニル) - 4-フルオロ - 2- [rac- (3R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 4- (ジフルオロメチル) - 1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00529
653		4- (ジフルオロメチル) - N- [4-フルオロ - 5- [3-フルオロ - 4- (メチルカルバモイル) フェニル] - 2- [rac- (3R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00343
654		2- (ジフルオロメチル) - 4-フルオロ-N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) - 2- [rac- (3R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] ベンズアミド	-

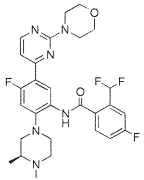
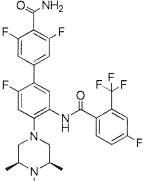
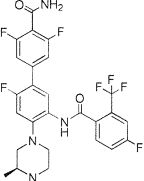
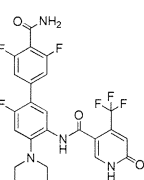
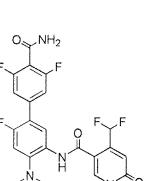
10

20

30

40

50

655		2- (ジフルオロメチル) - 4-フルオロ-N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリジン-4-イル) - 2- [r a c- (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] ベンズアミド	0.00106 -
656		2, 6-ジフルオロ-4- [2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] ベンズアミド	0.00544
657		2, 6-ジフルオロ-4- [2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c- (3 R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] ベンズアミド	0.00469
658		N- [5- (4-カルバモイル-3, 5-ジフルオロフェニル) - 4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00188
659		N- [5- (4-カルバモイル-3, 5-ジフルオロフェニル) - 4-フルオロ-2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 4- (ジフルオロメチル) - 6-オキソ-	0.00193

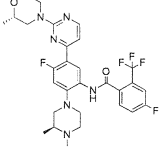
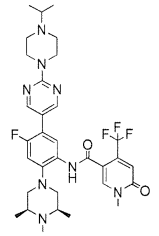
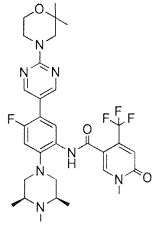
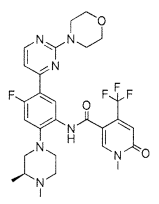
10

20

30

40

50

		1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
660		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-5-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00029
661		N-[4-フルオロ-5-[2-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00323
662		N-[5-[2-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.00229
663		N-[4-フルオロ-5-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル)-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	0.0025

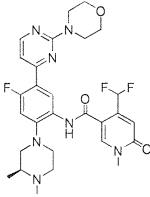
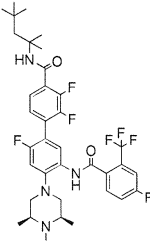
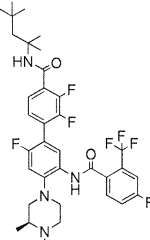
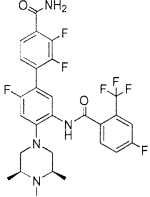
10

20

30

40

50

664		4- (ジフルオロメチル))-N- [4-フルオロ -5- (2-モルホリン -4-イルピリミジン- 4-イル) -2- [r a c- (3 R) -3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] -1 -メチル-6-オキソピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00268
665		2, 3-ジフルオロ-4 - [2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-ト リメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] -N - (2, 4, 4-トリメ チルペンタン-2-イル) ベンズアミド	0.151
666		2, 3-ジフルオロ-4 - [2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c- (3 R) -3, 4-ジメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -N- (2, 4, 4-トリメチルペンタ ン-2-イル) ベンズアミ ド	0.117
667		2, 3-ジフルオロ-4 - [2-フルオロ-5- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-ト リメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] ベン ズアミド	0.00965

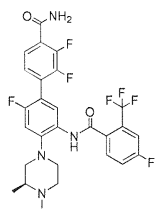
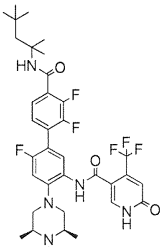
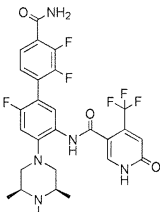
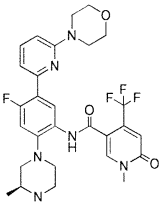
10

20

30

40

50

668		2, 3-ジフルオロ-4- - [2-フルオロ-5- - [[4-フルオロ-2- - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4- [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] ベンズアミド	0.0183
669		N- [5- [2, 3-ジ フルオロ-4- (2, 4 , 4-トリメチルペンタ ン-2-イルカルバモイ ル) フェニル] -4-フ ルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00971
670		N- [5- (4-カルバ モイル-2, 3-ジフル オロフェニル) -4-フ ルオロ-2- [r a c - (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1 H-ピリジン-3- カルボキサミド	0.00385
671		N- [4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4- -イルピリジン-2-イ ル) -2- [r a c - (3 R) - 3, 4-ジメチ ルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチ ル-6-オキソ-4- (ト リフルオロメチル) ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00442

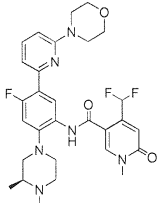
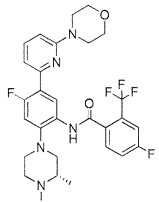
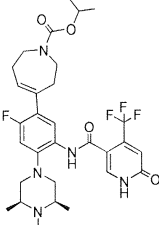
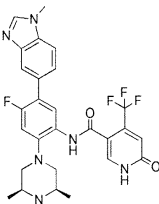
10

20

30

40

50

672		4-（ジフルオロメチル）-N-[4-フルオロ-5-（6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル）-2-[r a c-（3 R）-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00502
673		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-（6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル）-2-[r a c-（3 R）-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-2-（トリフルオロメチル）ベンズアミド	0.00318
674		プロパン-2-イル 4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボニル] アミノ]-4-[r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピン-1-カルボキシレート	0.00494
675		N-[4-フルオロ-5-（1-メチルベンゾイミダゾール-5-イル）-2-[r a c-（3 R, 5 S）-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00197

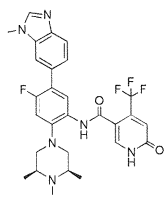
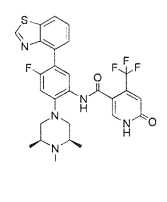
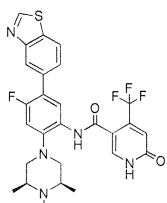
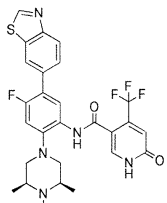
10

20

30

40

50

676		N- [4-フルオロ-5- - (3-メチルベンゾイ ミダゾール-5-イル) -2- [r a c- (3 R , 5 S) -3, 4, 5- トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ-4- (トリ フルオロメチル) -1 H -ピリジン-3-カルボ キサミド	0.00439
677		N- [5- (1, 3-ベ ンゾチアゾール-4-イ ル) -4-フルオロ-2 - [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00529
678		N- [5- (1, 3-ベ ンゾチアゾール-5-イ ル) -4-フルオロ-2 - [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00326
679		N- [5- (1, 3-ベ ンゾチアゾール-6-イ ル) -4-フルオロ-2 - [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル] フェニル] -6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) -1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00297

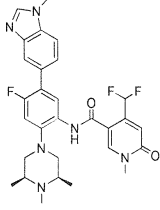
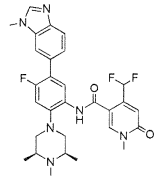
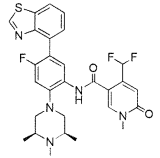
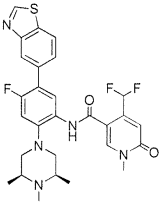
10

20

30

40

50

680		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-(1-メチルベン ゾイミダゾール-5-イ ル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オ キソピリジン-3-カル ボキサミド	0.0582
681		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-(3-メチルベン ゾイミダゾール-5-イ ル)-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジ ン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オ キソピリジン-3-カル ボキサミド	0.0393
682		N-[5-(1, 3-ベ ンゾチアゾール-4-イ ル)-4-フルオロ-2 -[rac-(3R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-4- (ジフルオロメチル)- 1-メチル-6-オキシ ピリジン-3-カルボキ サミド	0.0204
683		N-[5-(1, 3-ベ ンゾチアゾール-5-イ ル)-4-フルオロ-2 -[rac-(3R, 5 S)-3, 4, 5-トリ メチルピペラジン-1- イル]フェニル]-4- (ジフルオロメチル)- 1-メチル-6-オキシ ピリジン-3-カルボキ サミド	0.0123

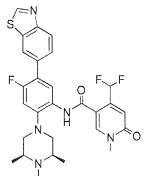
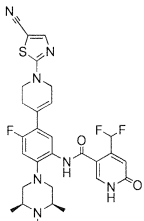
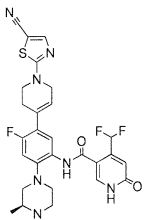
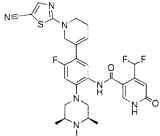
10

20

30

40

50

684		N- [5 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00782
685		N- [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00223
686		N- [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00199
687		N- [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 5 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキ	0.00184

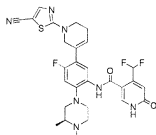
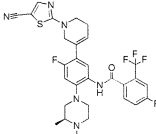
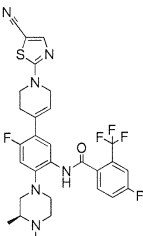
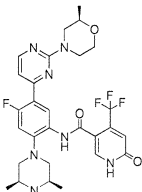
10

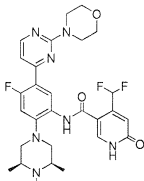
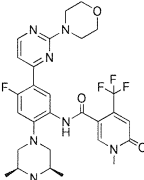
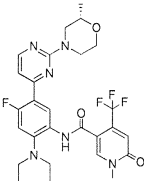
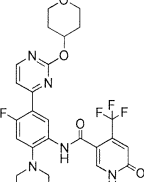
20

30

40

50

		ソ・1 H-ピリジン-3 -カルボキサミド	
688		N- [5- [1- (5- シアノ-1, 3-チアゾ ール-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピ リジン-5-イル] -4 -フルオロ-2- [r a c- (3 R) -3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] -4 - (ジフルオロメチル) -6-オキソ-1 H-ピ リジン-3-カルボキサ ミド	0.00249
689		N- [5- [1- (5- シアノ-1, 3-チアゾ ール-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピ リジン-5-イル] -4 -フルオロ-2- [r a c- (3 R) -3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] -4 -フルオロ-2- (トリ フルオロメチル) ベンズ アミド	0.00628
690		N- [5- [1- (5- シアノ-1, 3-チアゾ ール-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2 H-ピ リジン-4-イル] -4 -フルオロ-2- [r a c- (3 R) -3, 4- ジメチルピペラジン-1 -イル] フェニル] -4 -フルオロ-2- (トリ フルオロメチル) ベンズ アミド	0.00417
691		N- [4-フルオロ-5 - [2- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホ リン-4-イル] ピリミ ジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S)]-3, 4, 5-トリメ チルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オ	0.00131

		キソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
692		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.0024
693		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル) -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00479
694		N- [4-フルオロ-5- [2- [r a c- (2 R) -2-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-4-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -1-メチル-6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド	0.00492
695		N- [4-フルオロ-5- [2- (オキサソ-4-イルオキシ) ピリミジン-4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロ	0.00253

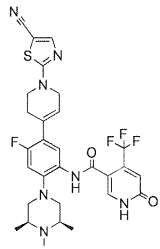
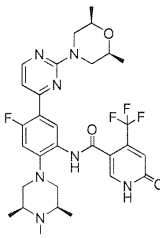
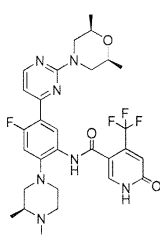
10

20

30

40

50

		メチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	
696		N - [5 - [1 - (5 - シアノ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00131
697		N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [r a c - (2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [r a c - (3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	-
698		N - [4 - フルオロ - 5 - [2 - [r a c - (2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド	0.00159

10

20

30

40

50

699		(1-メチルシクロブチル) 4-[2-フルオロ-5-[[6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピシン-1-カルボキシレート	0.0037
700		N-[5-[1-(5-シアノ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピシン-4-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00731
701		N-[5-[1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00173
702		(3, 3-ジフルオロシクロブチル) 4-[5-[[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラ	0.00347

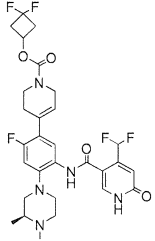
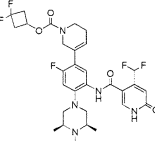
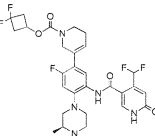
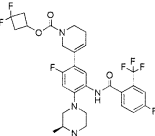
10

20

30

40

50

		ジン-1-イル] フェニ ル] - 3, 6-ジヒドロ - 2H-ピリジン-1- カルボキシレート	
703		(3, 3-ジフルオロシ クロブチル) 4-[5- [[4-(ジフルオロメチ ル)-6-オキソ-1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ]-2-フ ルオロ-4-[rac- (3R)-3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル]-3, 6 -ジヒドロ-2H-ピリ ジン-1-カルボキシレ ート	0.00103
704		(3, 3-ジフルオロシ クロブチル) 5-[5- [[4-(ジフルオロメチ ル)-6-オキソ-1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ]-2-フ ルオロ-4-[rac- (3R, 5S)-3, 4 , 5-トリメチルピペラ ジン-1-イル] フェニ ル]-3, 6-ジヒドロ -2H-ピリジン-1- カルボキシレート	0.00272
705		(3, 3-ジフルオロシ クロブチル) 5-[5- [[4-(ジフルオロメチ ル)-6-オキソ-1H -ピリジン-3-カルボ ニル] アミノ]-2-フ ルオロ-4-[rac- (3R)-3, 4-ジメ チルピペラジン-1-イ ル] フェニル]-3, 6 -ジヒドロ-2H-ピリ ジン-1-カルボキシレ ート	0.00202
706		(3, 3-ジフルオロシ クロブチル) 5-[2- フルオロ-5-[[4-フル オロ-2-(トリフル オロメチル) ベンゾイル	0.00381

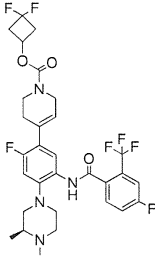
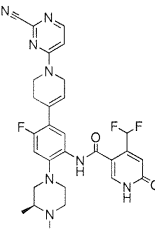
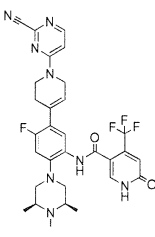
10

20

30

40

50

		<p>] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート</p>	
707		<p>(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) 4 - [2 - フルオロ - 5 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 4 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル] フェニル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート</p>	0.00216
708		<p>N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R) - 3 , 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル] フェニル] - 4 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド</p>	0.00058 -
709		<p>N - [5 - [1 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 4 - フルオロ - 2 - [r a c - (3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジーン - 1 - イル] フェニル] - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピリジン - 3 - カルボキサミド</p>	0.00072 -

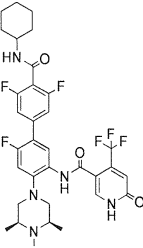
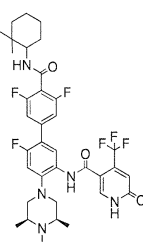
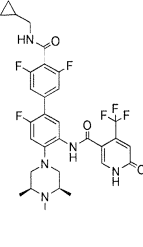
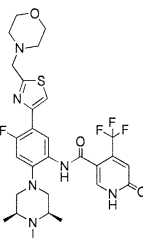
10

20

30

40

50

710		N- [5- [4- (シクロヘキシルカルバモイル) - 3, 5-ジフルオロフェニル] - 4-フルオロ- 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00203 -
711		N- [5- [4- [(2, 2-ジメチルシクロヘキシル) カルバモイル] - 3, 5-ジフルオロフェニル] - 4-フルオロ- 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00317 -
712		N- [5- [4- (シクロプロピルメチルカルバモイル) - 3, 5-ジフルオロフェニル] - 4-フルオロ- 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カルボキサミド	0.00223
713		N- [4-フルオロ- 5- [2- (モルホリン- 4-イルメチル) - 1, 3-チアゾール- 4-イル] - 2- [r a c- (3 R, 5 S) - 3, 4, 5-トリメチルピペラジン- 1-イル] フェニル] - 6-オキソ- 4- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピリジン- 3-カ	0.00259

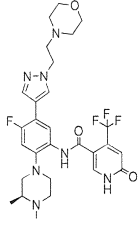
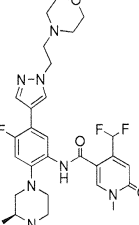
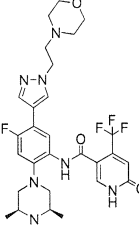
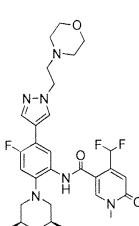
10

20

30

40

50

		ルボキサミド	
714		N-〔4-フルオロ-5-〔1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル〕-2-〔rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00276
715		4-(ジフルオロメチル)-N-〔4-フルオロ-5-〔1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル〕-2-〔rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.01092
716		N-〔4-フルオロ-5-〔1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル〕-2-〔rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00242
717		4-(ジフルオロメチル)-N-〔4-フルオロ-5-〔1-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピラゾール-4-イル〕-2-〔rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.02157

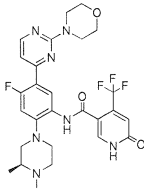
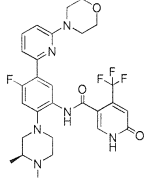
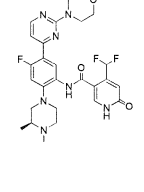
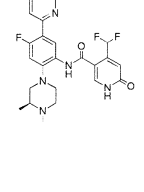
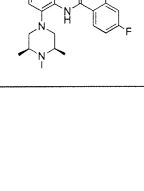
10

20

30

40

50

718		N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00109
719		N- [4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00118
720		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00131
721		4- (ジフルオロメチル) -N- [4-フルオロ-5- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) -2- [rac- (3R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00162
722		2- (ジフルオロメチル) -4-フルオロ-N- [4-フルオロ-5- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) -2- [rac- (3R, 5S) -3, 4, 5	0.00136

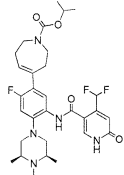
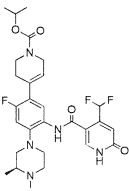
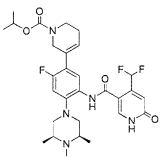
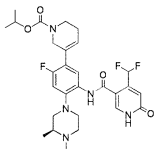
10

20

30

40

50

		ートリメチルピペラジン ー１－イル] フェニル] ベンズアミド	
723		プロパンー２－イル ４ ー [５ ー [[４ ー (ジフル オロメチル) ー ６ ー オキ ソー １ Ｈ ー ピリジン ー ３ ー カルボニル] アミノ] ー ２ ー フルオロ ー ４ ー [r a c ー (３ R , ５ S) ー ３ , ４ , ５ ー トリメチ ルピペラジン ー １ ー イル] フェニル] ー ２ , ３ , ６ , ７ ー テトラヒドロア ゼピン ー １ ー カルボキシ レート	0.00312
724		プロパンー２－イル ４ ー [５ ー [[４ ー (ジフル オロメチル) ー ６ ー オキ ソー １ Ｈ ー ピリジン ー ３ ー カルボニル] アミノ] ー ２ ー フルオロ ー ４ ー [r a c ー (３ R) ー ３ , ４ ー ジメチルピペラジン ー １ ー イル] フェニル] ー ３ , ６ ー ジヒドロ ー ２ Ｈ ー ピリジン ー １ ー カル ボキシレート	0.00282
725		プロパンー２－イル ５ ー [５ ー [[４ ー (ジフル オロメチル) ー ６ ー オキ ソー １ Ｈ ー ピリジン ー ３ ー カルボニル] アミノ] ー ２ ー フルオロ ー ４ ー [r a c ー (３ R , ５ S) ー ３ , ４ , ５ ー トリメチ ルピペラジン ー １ ー イル] フェニル] ー ３ , ６ ー ジヒドロ ー ２ Ｈ ー ピリジ ン ー １ ー カルボキシレー ト	0.00159
726		プロパンー２－イル ５ ー [５ ー [[４ ー (ジフル オロメチル) ー ６ ー オキ ソー １ Ｈ ー ピリジン ー ３ ー カルボニル] アミノ] ー ２ ー フルオロ ー ４ ー [r a c ー (３ R) ー ３ ,	0.0021

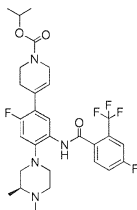
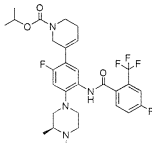
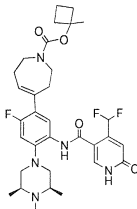
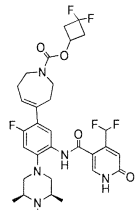
10

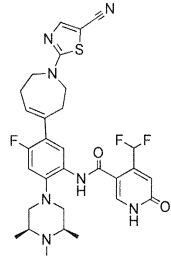
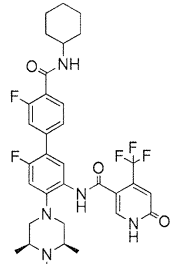
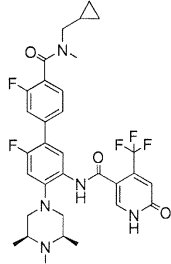
20

30

40

50

		4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	
727		プロパン-2-イル 4-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00246
728		プロパン-2-イル 5-[2-フルオロ-5-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-4-[rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート	0.00355
729		(1-メチルシクロブチル) 4-[5-[[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピシン-1-カルボキシレート	0.00311
730		(3, 3-ジフルオロシクロブチル) 4-[5-[[4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニル]アミノ]-2-フルオロ-4-[rac-(3R, 5S)-3, 4	0.00799

		， 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] - 2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピン-1-カルボキシレート	
731		N-[5-[1-(5-シアノ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロアゼピン-4-イル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00761
732		N-[5-[4-(シクロヘキシルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00276
733		N-[5-[4-[シクロプロピルメチル(メチル)カルバモイル]-3-フルオロフェニル]-4-フルオロ-2-[r a c-(3 R, 5 S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1 H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00129

10

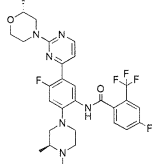
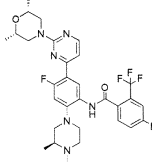
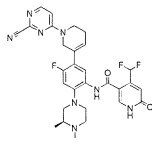
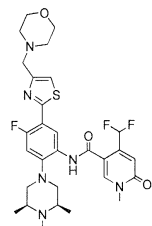
20

30

40

50

734		N-〔5-〔4-〔(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル〕-3-フルオロフェニル〕-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00413
735		N-〔5-〔4-(シクロプロピルメチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル〕-4-フルオロ-2-〔rac-(3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00423
736		4-フルオロ-N-〔4-フルオロ-2-〔rac-(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル〕-5-〔2-〔rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル〕ピリミジン-4-イル〕フェニル〕-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00029
737		4-フルオロ-N-〔4-フルオロ-2-〔rac-(3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル〕-5-〔2-〔rac-(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル〕ピリミジン-5-イル〕フェニル〕-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.00461

738		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-2-[rac-(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-[2-[rac-(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.004
739		4-フルオロ-N-[4-フルオロ-5-[2-[rac-(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	0.003
740		N-[5-[1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-イル]-4-フルオロ-2-[rac-(3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00447
741		4-(ジフルオロメチル)-N-[4-フルオロ-5-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[rac-(3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-1-メチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	0.00675

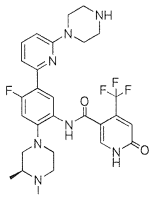
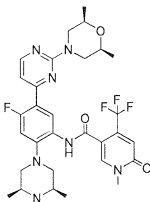
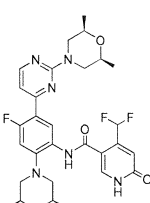
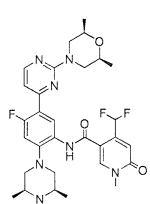
10

20

30

40

50

742		N- [4-フルオロ-5- - (6-ピペラジン-1- -イルピリジン-2-イル) -2- [r a c- (3 R) -3, 4-ジメチル ピペラジン-1-イル]] フェニル] -6-オキ ソ-4- (トリフルオロ メチル) -1 H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00287
743		N- [4-フルオロ-5- - [2- [r a c- (2 R, 6 S) -2, 6-ジ メチルモルホリン-4- イル] ピリミジン-4- イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3, 4 , 5-トリメチルピペ ラジン-1-イル] フェ ニル] -1-メチル-6- オキソ-4- (トリフル オロメチル) ピリジン -3-カルボキサミド	0.00522
744		4- (ジフルオロメチル))-N- [4-フルオロ -5- [2- [r a c- (2 R, 6 S) -2, 6 -ジメチルモルホリン -4-イル] ピリミジン -4-イル] -2- [r a c- (3 S, 5 R) -3 , 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フ ェニル] -6-オキソ- 1 H-ピリジン-3-カ ルボキサミド	0.00276
745		4- (ジフルオロメチル))-N- [4-フルオロ -5- [2- [r a c- (2 R, 6 S) -2, 6 -ジメチルモルホリン -4-イル] ピリミジン -4-イル] -2- [r a c- (3 R, 5 S) -3 , 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル] フ ェニル] -1-メチル- 6-オキソピリジン-3	0.0056

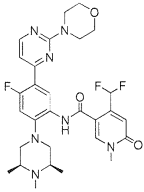
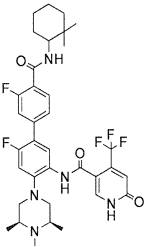
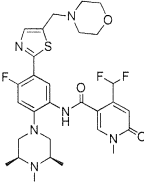
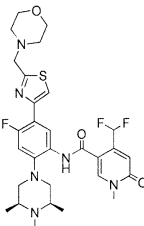
10

20

30

40

50

		ーカルボキサミド	
746		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-(2-モルホリン -4-イルピリミジン- 4-イル)-2-[rac (3R, 5S)-3 , 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フ ェニル]-1-メチル- 6-オキソピリジン-3 -カルボキサミド	13565
747		N-[5-[4-[(2, 2-ジメチルシクロヘキ シル)カルバモイル]- 3-フルオロフェニル] -4-フルオロ-2-[rac-(3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチ ルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキ ソ-4-(トリフルオロ メチル)-1H-ピリジ ン-3-カルボキサミド	0.00485
748		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-[5-(モルホリ ン-4-イルメチル)- 1, 3-チアゾール-2 -イル]-2-[rac (3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フェ ニル]-1-メチル-6 -オキソピリジン-3- カルボキサミド	0.05181
749		4-(ジフルオロメチル))-N-[4-フルオロ -5-[2-(モルホリ ン-4-イルメチル)- 1, 3-チアゾール-4 -イル]-2-[rac (3R, 5S)-3, 4, 5-トリメチルピ ペラジン-1-イル]フェ ニル]-1-メチル-6 -オキソピリジン-3- カルボキサミド	0.01061

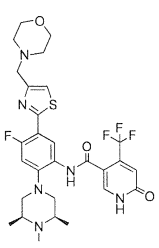
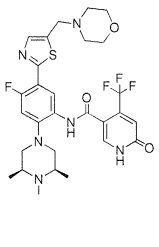
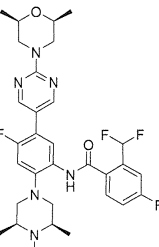
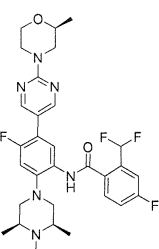
10

20

30

40

50

750		N-〔4-フルオロ-5-〔4-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル〕-2-〔rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00171
751		N-〔4-フルオロ-5-〔5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル〕-2-〔rac-(3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	0.00827
752		2-(ジフルオロメチル)-N-(5-(2-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロベンズアミド	-----
753		2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(2-((S)-2-メチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-2-((3S, 5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロベンズアミド	-----

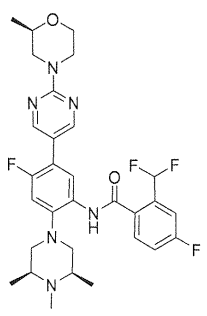
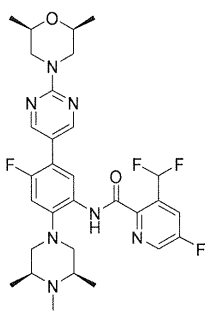
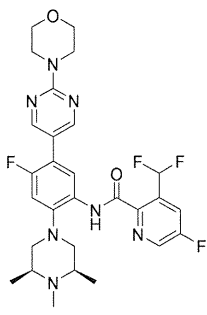
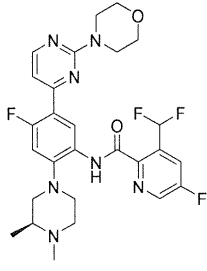
10

20

30

40

50

754		2 - (ジフルオロメチル))- 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - ((R) - 2 - メチル モルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジ ン - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド	-
755		3 - (ジフルオロメチル))- N - (5 - (2 - ((2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピ リミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジ ン - 1 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリ ンアミド	-
756		3 - (ジフルオロメチル))- 5 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((3 S, 5 R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジ ン - 1 - イル) フェニル) ピコリンアミド	-
757		(S) - 3 - (ジフルオ ロメチル) - N - (2 - (3, 4 - ジメチルピペ ラジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) フェニル) - 5 - フルオロピコリンア ミド	-

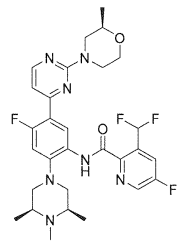
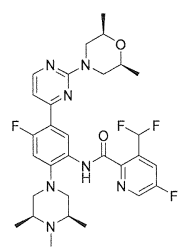
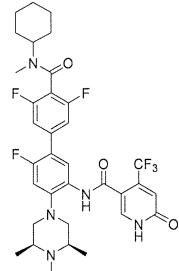
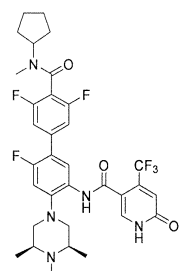
10

20

30

40

50

758		3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(2-((R)-2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド	-
759		3-(ジフルオロメチル)-N-(5-(2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)-4-フルオロ-2-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-フルオロピコリンアミド	-
760		N-(4'-(シクロヘキシル(メチル)カルバモイル)-3', 5', 6-トリフルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.002
761		N-(4'-(シクロペンチル(メチル)カルバモイル)-3', 5', 6-トリフルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.002

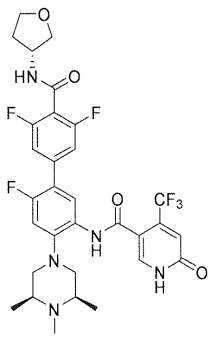
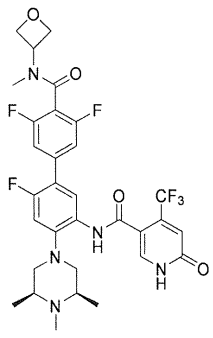
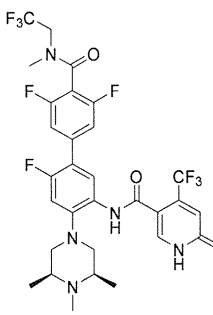
10

20

30

40

50

762		6-オキソ-N-(3', 5', 6-トリフルオロ-4'-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)カルバモイル)-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0009
763		6-オキソ-N-(3', 5', 6-トリフルオロ-4'-(メチル(オキセタン-3-イル)カルバモイル)-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	0.0007
764		6-オキソ-N-(3', 5', 6-トリフルオロ-4'-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	-

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：インビトロメチルトランスフェラーゼアッセイ
(MLL1-WRAD2アッセイ)における本出願の代表的化合物の阻害活性

実施例番号	WDR5結合親和性 (K_D , μM)	インビトロMLL1活性 (IC_{50} , μM)	滞留時間(t, 分)
1	0.084	15	1.36
2	0.011	2.71	4.62
3	0.002	0.272	26.50
4	0.004	0.82	12.94
5	0.033	1.31	6.76
6	0.003	0.885	14.2
7	0.00006	0.054	299.22
8	0.0003	0.043	132.28
9	0.005	0.984	11.22
10	0.013	8.36	8.23
11	0.005	0.993	17.29
12	0.005	2.07	14.66
13	0.004	9.53	7.51
14	0.005	1.49	13.26
15	0.026	19	1.59
16	0.002	0.467	22.61
17	0.006	2.07	16.20
18	0.009	9.83	4.05
19	0.004	3.67	9.29
20	0.002	0.213	14.93
21	0.0009	0.272	54.29
22	0.0076	6.65	6.49
23	0.017	>30	1.61
24	0.076	>30	1.68
25	0.009	3.34	12.98
26	0.043	>30	1.82
27	0.294	NT	ND
28	0.002	2.74	72.78
29	0.0009	0.182	66.40
30	0.003	1.0	13.65
31	0.001	0.075	31.69
32	0.0004	0.111	56.31

10

20

30

40

50

33	0.0005	1.01	39.78
34	0.0001	0.036	114.16
35	0.003	0.620	20.20
36	0.002	0.316	39.78
37	0.0002	0.106	55.93
38	0.004	9.85	2.04
39	0.0003	0.174	69.44
40	0.008	0.774	5.52
41	0.009	4.91	5.39
42	0.009	NT	3.45
43	0.020	15.7	1.35
44	0.005	1.64	7.4
45	0.009	0.78	3.09
46	0.005	2.29	6.96
47	0.019	19.6	4.82
48	0.015	11.2	2.88
49	0.014	17.7	3.38
50	0.012	9.41	1.37
51	0.007	0.478	25.84
52	0.006	1.28	17.25
53	0.006	1.49	7.65
54	0.051	26.7	0.53
55	0.052	NT	0.63
56	0.019	0.864	2.32
57	0.030	9.50	1.26
58	0.004	1.57	11.52

【表 3】

表 3：本出願の代表的化合物のインセルH 3 K 4 ジメチル化

化合物ID	T24細胞、H3K4Me2中のインビトロ全細胞能力 (IC ₅₀ , μM)
3	0.882
6	1.07
7	0.166
8	0.144
39	0.626

【表 4】

表 4 : MV-411 細胞中の本出願の代表的化合物の全細胞能力

実施例番号	MV-411細胞中のインビトロ全細胞能力、(IC ₅₀ , μM)
1	NT
2	2.25
3	0.749
4	0.574
5	0.881
6	0.828
7	0.051
8	0.044
9	0.507
10	>10
11	1.27
12	0.929
13	>10
14	1.524
15	>10
16	0.844
17	NT
18	NT
19	NT
20	0.604
21	0.271
22	5.266
23	>10
24	>10
25	>10
26	>10
27	NT
28	2.76
29	0.045
30	0.21
31	0.571
32	0.067
33	0.072
34	0.038
35	0.669
36	0.85
37	0.054
38	4.07
39	0.213
40	>10
41	0.213
42	0.428
43	NT
44	NT

10

20

30

40

50

45	0.491
46	2.90
47	NT
48	>10
49	>10
50	2.895
51	0.389
52	>10
53	>10
54	NT
55	0.389
56	0.435
57	NT
58	1.47
63	0.206
64	0.366
90	0.120
91	0.257
92	0.071
93	0.048
161	0.028
197	0.044
201	0.113
202	0.020
216	0.388
221	0.120
245	0.125
247	0.854
248	0.137
274	0.075
279	0.118
334	0.031
341	0.052
348	0.042
378	0.020
383	0.149
395	0.031
398	0.044
401	0.030
410	0.063
413	0.057
414	0.008
415	0.017
418	0.070
430	0.049
451	0.092
452	0.062
456	0.089

10

20

30

40

50

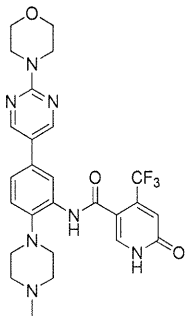
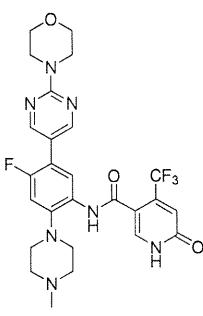
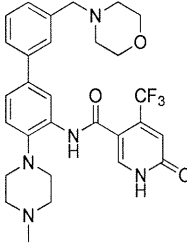
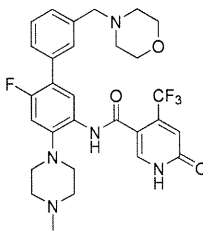
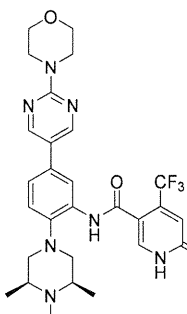
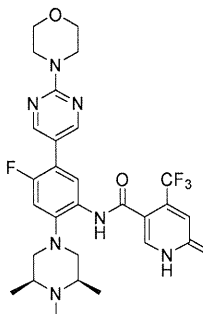
464	0.049
465	0.100
470	0.056
471	0.078
472	0.104
473	0.032
483	0.024
508	0.073
521	0.068
532	0.022
540	0.027
593	0.014
594	0.019
600	0.052
617	0.036

10

【表 5】

表 5 : A 位置でのフルオロ置換の滞留時間 (t) および MLL1 阻害に与える効果

20

化合物 番号	構造	アッセイ 結果	化合物 番号	化合物	アッセイ結果
56		K_D (SPR) = 0.0175 μ M τ = 1.8分 IC_{50} (HMT) = 0.86 μ M	3		K_D (SPR) = 0.0015 μ M τ = 26分 IC_{50} (MLL1) = 0.38 μ M
57		K_D (SPR) = 0.036 μ M τ = 0.78 分 IC_{50} (HMT) = 9.5 μ M	2		K_D (SPR) = 0.011 μ M τ = 4.6分 IC_{50} (MLL1) = 2.71 μ M
58		K_D (SPR) = 0.0035 μ M τ = 11.5 分 IC_{50} (HMT) = 1.57 μ M	8		K_D (SPR) = 0.000323 μ M τ = 132分 IC_{50} (MLL1) = 0.043 μ M

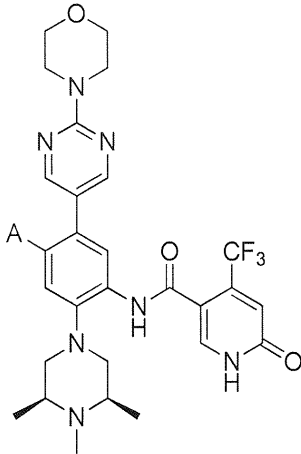
30

40

50

【表 6】

表 6：A 位置での異なる置換の滞留時間（t）および M L L 1 阻害に与える効果



実施例番号	A	SPR Kd (nM)	T (分)
8	F	<0.5	>100
58	H	3.5	11.5
82	Cl	10	6.7
591	CH ₃	26	17.4
592	CF ₃	>10000	ND
593	OCH ₃	>200	ND

10

20

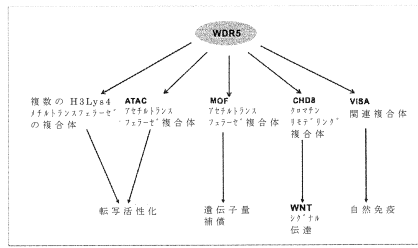
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	213/82 (2006.01)	C 0 7 D	213/82	
C 0 7 D	241/04 (2006.01)	C 0 7 D	241/04	
C 0 7 D	295/135 (2006.01)	C 0 7 D	295/135	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/10 (2006.01)	C 0 7 D	403/10	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	451/02 (2006.01)	C 0 7 D	451/02	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 7
C 0 7 D	491/056 (2006.01)	C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	491/056	
		C 0 7 D	498/04	1 1 1

カナダ国, オンタリオ州 エム5エス 2エックス8, トロント, 2 2 0 1 - 1 1 6 6 ベイ スト
リート

(72)発明者 ゼペダ - ベラスケス, カルロス アルマンド

カナダ国, オンタリオ州 エル5ジー 1エム1, ミシサガ, 6 0 4 - 5 2 パーク ストリート

(72)発明者 ボダ, ゲンナギー

カナダ国, オンタリオ州 エム6エス 4ケー8, トロント, 3 4 ハンパークレスト ブールヴァード

(72)発明者 アイザック, メスヴィン

カナダ国, オンタリオ州 エル6ピー 2シー1, ブランプトン, 1 7 レイノルズ アベニュー

(72)発明者 ユーリン, デイビッド

カナダ国, オンタリオ州, エム5エム 4エヌ3, トロント, # 8 0 9, 2 6 8 リドレー ブール
ヴァード

(72)発明者 ウィルソン, ブライアン

カナダ国, オンタリオ州 エル4エックス 0エー3, ミシサガ, 9 8 - 1 8 1 2 パーナムソーブ
ロード イースト

(72)発明者 ジョセフ, バブ

カナダ国, オンタリオ州 エル6エイチ 3ケー5, オークビル, 1 1 1 2 グッドソン クレセント

(72)発明者 リュウ, ヤン

カナダ国, オンタリオ州 エル6エイチ 3ケー5, オークビル, 1 0 6 6 ハークロフト コート

(72)発明者 スブラマニアン, パンディアラシュ

カナダ国, オンタリオ州 エル6エム 0ダブリュー9, オークビル, 1 3 3 マスターマン クレ
セント

(72)発明者 ママイ, アフメド

カナダ国，オンタリオ州 エル5ケー 2エス7，ミシサガ，ユニット #9，2088 リアン プールヴァード

(72)発明者 ブラケシュ，マイケル

カナダ国，オンタリオ州 エム4シー 3ワイ2，トロント，80 ウッドマウント アベニュー

(72)発明者 スティル，ジュリア カスリーン

カナダ国，オンタリオ州 ケー2シー 4シー6，オタワ，66 グレンウィッチ サークル

合議体

審判長 井上 典之

審判官 野田 定文

審判官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第2014/003124(WO，A1)

特表2010-520228(JP，A)

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)

C07D

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