

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6750806号
(P6750806)

(45) 発行日 令和2年9月2日 (2020.9.2)

(24) 登録日 令和2年8月17日 (2020.8.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/40 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 231/40 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 30 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-561810 (P2017-561810)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月3日 (2016.6.3)
 (65) 公表番号 特表2018-516917 (P2018-516917A)
 (43) 公表日 平成30年6月28日 (2018.6.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/053267
 (87) 国際公開番号 W02016/193939
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日 (2016.12.8)
 審査請求日 令和1年5月30日 (2019.5.30)
 (31) 優先権主張番号 2803/CHE/2015
 (32) 優先日 平成27年6月4日 (2015.6.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド (IN)
 (31) 優先権主張番号 6214/CHE/2015
 (32) 優先日 平成27年11月18日 (2015.11.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド (IN)

(73) 特許権者 512332149
 オーリジーン ディスカバリー テクノロ
 ジーズ リミテッド
 AURIGENE DISCOVERY
 TECHNOLOGIES LIMITE
 D
 インド共和国 560 100 バンガロ
 ール, ホスール ロード, エレクトロニッ
 ク シティ フェーズ 11, ケーアイエ
 ーディービー インダストリアル エリア
 , 39-40番
 #39-40, KIADB Indus
 trial Area, Electro
 nic City Phase 11,
 Hosur Road, Bangalo
 最終頁に続く

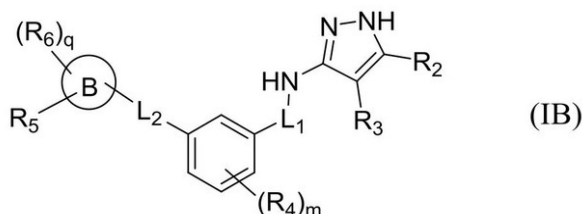
(54) 【発明の名称】 CDK阻害剤としての置換型ヘテロシクリル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I B) の化合物、

【化 1】

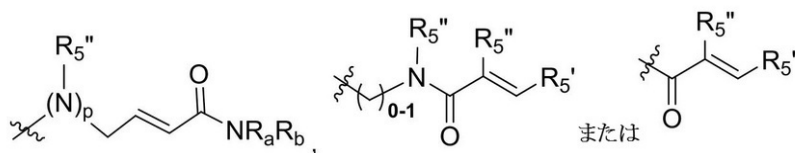


10

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体であって、
 ここで、環 B は、アリールまたはヘテロシクリルであり、
 R_2 は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、
 R_3 は水素またはアルキルであり、
 代替的に、 R_2 は、 R_3 とともに、結合する環原子と一体となって、6 員の芳香環を形成
 し、
 発生の都度、 R_4 は、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり、
 R_5 は、

20

【化 2】

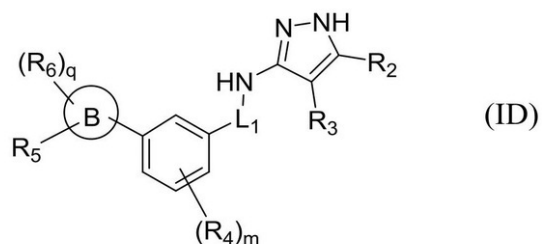


であり、ここで、 R_5' は水素、アルキル、アルコキシアルキル、または $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H または アルキル であり、
 R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、代替的に、 R_a および R_b は、結合する窒素原子と一体となって、独立して N、O、または S である 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、シアノ、シアノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、 $-COOH$ または $-COO-$ アルキル であり、
 発生の都度、 R_6 は、ハロ、アルキル、アルコキシ、またはハロアルキル であり、
 L_1 は $*-C(R_c)R_d-C(O)-$ であるか、または存在せず、ここで、 $*$ はフェニル環との結合点であり、
 R_c および R_d は独立して、水素またはアルキル であり、代替的に、 R_c および R_d は結合する炭素原子を伴い、シクロアルキル環を形成し、
 L_2 は $-C(O)NH-$ であるか、または存在せず、
 m は 0、1、または 2 であり、
 p は 1 であり、および、
 q は 0 から 3 である、化合物。

【請求項 2】

式 (ID) の化合物、

【化 3】

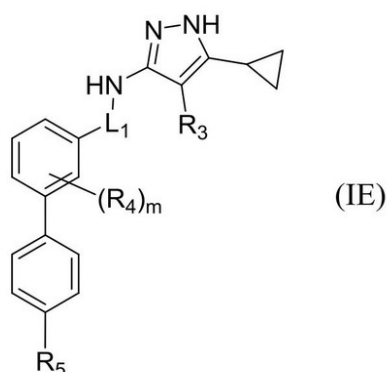


あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (IE) の化合物、

【化 4】



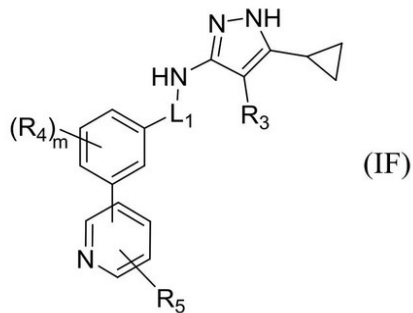
あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を有し、

ここで、 L_1 は $*-C R_c R_d-C(O)-$ であり、ここで、 $*$ はフェニル環との結合点である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (IF) の化合物、

【化 5】

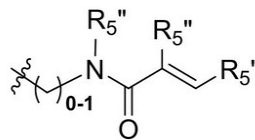


10

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を有し、
ここで、 R_3 は水素であり、

R_5 は、

【化 6】



20

であり、ここで、 R_5' は水素、アルコキシアルキル、または $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H またはアルキルであり、
 L_1 は $*-C R_c R_d-C(O)-$ であり、ここで、 $*$ はフェニル環との結合点であり、
 m は 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 B は単環式または二環式のアリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

30

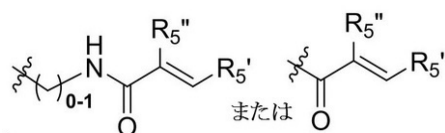
【請求項 6】

R_2 はシクロアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 は、

【化 7】



40

である、請求項 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

R_5' は $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、ここで R_a および R_b はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、代替的に、 R_a および R_b は結合する窒素原子と一体となって、独立して N、O、または S である 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、またはアルコキシである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_a および R_b は結合する窒素原子と一体となって、独立して O、S、N である 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される複素環を形成する、請求項 8 に記載の化合物

50

。

【請求項 10】

L_1 は $* - C R_c R_d - C(O) -$ であり、ここで、 $*$ はフェニル環との結合点である、請求項 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 11】

L_2 は $* - C(O)NH -$ であり、ここで、 $*$ は、環 B との結合点である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

以下から選択される化合物、あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【表 1 - 1】

化合物番号	IUPAC 名
1	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
2	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド (化合物 1 の異性体-1);
3	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド (化合物 1 の異性体-2);
4	(E)-N-(5'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
5	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
7	(E)-N-(3'-(2-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
8	(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3'-(1-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ブト-2-エナミド;
9	(E)-N-(3'-(1-((5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
10	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;
11	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド (化合物 10 の

10

20

30

40

【表 1 - 2】

	異性体-1)；	
12	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド (化合物 10 の異性体-2)；	
13	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド；	10
14	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド；	
15	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド；	
16	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド；	20
17	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド；	
18	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド；	
19	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド；	
20	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド；	30
21	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (化合物 20 の異性体-1)；	
22	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (化合物 20 の異性体-2)；	
23	N-(5'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2',3-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド；	
24	N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-	40

【表 1 - 3】

	2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;	
25	2-(4'-アクリルアミド-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルブタンアミド;	
26	2-(3-(5-アクリルアミドピリジン-2-イル)フェニル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタンアミド;	
27	2-(4'-アクリルアミド-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタンアミド;	10
28	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
29	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)インドリン-5-イル)フェニル)プロパンアミド;	
30	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	20
31	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
32	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
33	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
34	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
35	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
36	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミ	40

【表 1 - 4】

	ド;	
37	(E)-4-((6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブト-2-エナミド;	
38	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	10
39	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
40	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
41	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-メトキシブト-2-エナミド;	
42	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
43	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
44	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
45	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
46	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
47	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 46 の異性体-1);	
48	E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパ	40

【表 1 - 5】

	ン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 46 の異性体-2);	
49	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド	
50	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 49 の異性体-1);	10
51	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 49 の異性体-2);	
52	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
53	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 52 の異性体-1);	20
54	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 52 の異性体-2);	
55	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
56	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	30
57	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピペリジン 1-イル)ブト-2-エナミド;	
58	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン 3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
59	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパ	40

【表 1 - 6】

	ン-2-イル)フェニル)-6-フルオロピリジン 2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
60	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
61	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
62	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(メトキシ(メチル)アミノ)ブト-2-エナミド;	10
63	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-3-フルオロピリジン 2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
64	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン 3-イル)-4-(3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド;	
65	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	20
66	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
67	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3,5-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
68	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブト-2-エナミド;	30
69	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブト-2-エナミド;	
70	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
71	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イ	40

【表 1 - 7】

	ル)ブト-2-エナミド (化合物 70 の異性体-1);	
72	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 70 の異性体-2);	
73	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	10
74	N-((5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド;	
75	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
76	2-(3-(1-アクリロイルインドリン-5-イル)フェニル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド;	
77	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((2S,4S)-4-フルオロ-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	20
78	(E)-4-(3-シアノピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	
79	N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アクリルアミド;	
80	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
81	メチル ((E)-4-((5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブト-2-エン-1-イル)-L-プロリネート;	
82	(E)-4-((S)-2-(シアノメチル)ピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	

10

20

30

40

【表 1 - 8】

83	4-アクリルアミド-N-(3-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド;
84	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)プロパンアミド;
85	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパンアミド;
86	N-(3'-(2-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;
87	N-(3'-(1-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;
88	N-(3'-(1-((5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;
89	(E)-N-(3-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)ベンズアミド;
90	N-(3'-(1-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;
91	(E)-N-(3'-(1-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
92	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;
93	(S,E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;
94	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(3-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
95	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;

10

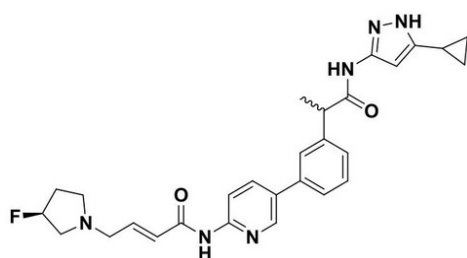
20

30

【請求項 13】

以下の式の化合物（化合物 47）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体

【化 8】



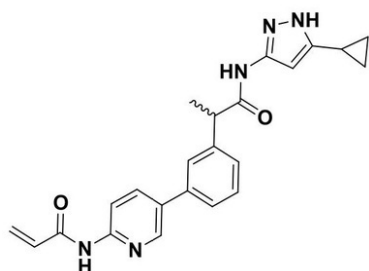
【請求項 14】

40

50

以下の式の化合物（化合物 22）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 9】

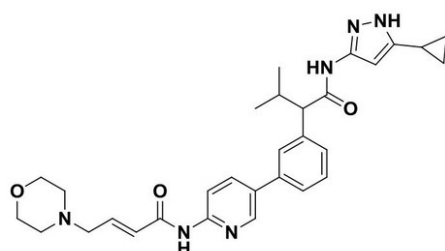


10

【請求項 15】

以下の式の化合物（化合物 44）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 10】

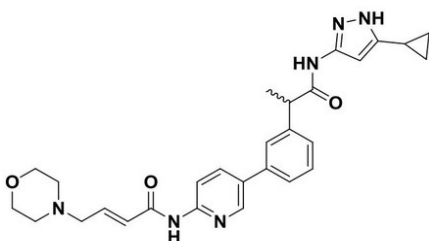


20

【請求項 16】

以下の式の化合物（化合物 12）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 11】

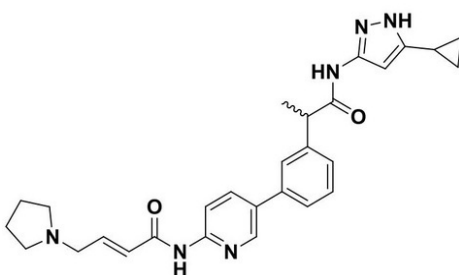


30

【請求項 17】

以下の式の化合物（化合物 54）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 12】

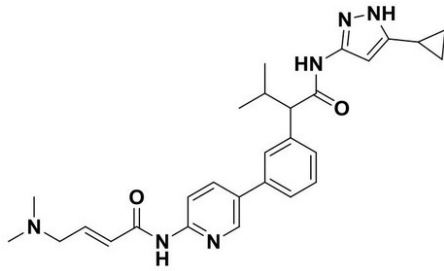


40

【請求項 18】

以下の式の化合物（化合物 56）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 1 3】

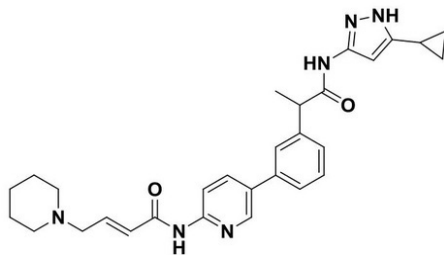


【請求項 1 9】

10

以下の式の化合物（化合物 4 0）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 1 4】

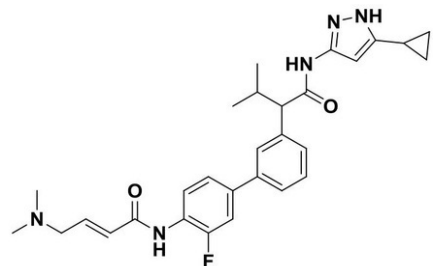


20

【請求項 2 0】

以下の式の化合物（化合物 4 3）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 1 5】

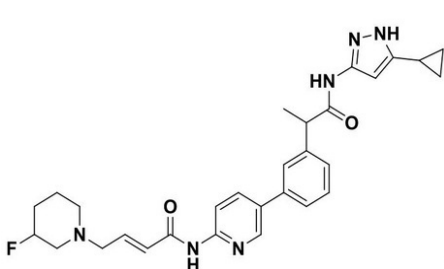


30

【請求項 2 1】

以下の式の化合物（化合物 5 7）、またはその薬学的に許容できる塩または立体異性体。

【化 1 6】



40

【請求項 2 2】

がんの処置のための薬物の製造における請求項 1 - 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

請求項 1 - 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体、および少なくとも 1 つの薬学的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。

50

【請求項 2 4】

選択的転写 C D K の異常活性に関連する疾病および / または疾患を処置する際に使用され、ここで、疾病および / または疾患は、がん、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および感染性疾患から成る群から選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

疾病および / または疾患は、転写 C D K 9、C D K 1 2、C D K 1 3 または C D K 1 8 の異常活性に関連する、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

疾病および / または疾患は転写 C D K 7 の異常活性に関連する、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 7】

選択的転写 C D K により媒介される疾病および / または疾患を処置する際に使用するための薬物の製造における請求項 1 - 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用であって、ここで、選択的転写 C D K により媒介される疾病および / または疾患は、がん、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および感染性疾患から成る群から選択される、使用。

【請求項 2 8】

がんは、乳がん、肝臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がんを含む肺がん、大腸がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、甲状腺がん、食道がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、胆嚢がん、子宮頸部がん、前立腺がん、扁平上皮癌を含む皮膚がんを含むがん、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、B 細胞性リンパ腫、T 細胞性リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、およびパーケットリンパ腫を含む、リンパ系の造血器腫瘍；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病を含む、骨髄系の造血器腫瘍；線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉系起源の腫瘍；星細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマ、および神経鞘腫を含む、中枢神経系と末梢神経系の腫瘍；ならびに、セミノーマ、黒色腫、骨肉腫、奇形癌腫、角化棘細胞腫、色素性乾皮症、濾胞性甲状腺癌、およびカボジ肉腫などの他の腫瘍からなるグループから選択される、請求項 2 2 に記載の使用。

20

【請求項 2 9】

抗増殖剤、抗がん剤、免疫抑制剤、および鎮痛剤から独立して選択される 1 つ以上の追加の化学療法剤を伴う、請求項 2 7 または 2 8 に記載の使用。

30

【請求項 3 0】

選択的転写 C D K は、C D K 7、C D K 9、C D K 1 2、C D K 1 3、または C D K 1 8 である、請求項 2 7 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2015 年 6 月 4 日に提出のインド仮出願番号 2 8 0 3 / C H E / 2 0 1 5、2015 年 1 月 1 8 日に提出の 6 2 1 4 / C H E / 2 0 1 5 の利益を主張し、両文献の明細書はすべて参照により本出願に組み込まれる。

【0 0 0 2】

40

本発明は、C D K 7、C D K 9、C D K 1 2、C D K 1 3 および C D K 1 8、そして特に転写性のあるサイクリン依存性キナーゼ - 7 (C D K 7) を含む、選択的転写サイクリン依存性キナーゼ (C D K) 活性を阻害する化合物に関連するものである。本発明では、本発明の化合物を含む許容医薬組成物、および選択的転写 C D K 阻害に関連する疾病・疾患の治療における同組成物の使用方法も提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

生物学において最も重要で基本的なプロセスの 1 つは、細胞周期に介在する細胞分裂である。定義の生物学的機能を用いて、後に行われる細胞誕生の制御生成を本プロセスで確実にする。非常に規制された現象であり、セル内・外部要因双方からの細胞シグナルの複

50

雑な組合せに反応するものである。遺伝子生成を活性化したり抑えたりしている腫瘍の複雑なネットワークは、遺伝子の信号伝達プロセスにおいて重要構成部である。発がん促進性成分の過剰発現や腫瘍を抑制している生成物の後の損失は、無秩序な細胞増殖および腫瘍発現につながるものである。(非特許文献1)。

【0004】

キナーゼは必要不可欠な細胞機能を果たす重要な細胞性酵素で、細胞分裂と細胞増殖を管理し、また、抑制することのできない細胞増殖と細胞分化が特徴となっている多くの疾病状態において決定的な役割を果たすとも考えられている。これらの疾病状態には、様々な細胞型とがん、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、他の増殖性疾患などの病気が含まれる(非特許文献2)。

10

【0005】

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)は比較的小さなタンパク質で、34から40kDaの範囲の分子量があり、キナーゼ領域よりも少し多く含まれている。CDKでは、サイクリンと呼ばれる調節タンパク質を結合する。サイクリンがないものだとCDKにほとんどキナーゼ活性がなく、サイクリン-CDK複合体のみが活性のあるキナーゼである。CDKはセリンとトレオニン上でその基質をリン酸化するので、セリン-トレオニンキナーゼとなる。(非特許文献3)。

【0006】

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)の構成は細胞増殖における重要な調節的役割を果たすものである。現在、20の哺乳類CDKが知られている。CDK7-13と18が転写に繋がっている一方、CDK1、2、4および6のみに細胞周期との実証関係がある。哺乳類のCDK、CDK7の中で一意であるのは、細胞周期と転写の双方を調整する強化キナーゼ活性をもつということである。そのサイトゾル内には、CDK7がヘテロ三量体複合体として存在し、CDK1/2活性キナーゼ(CAK)として機能すると考えられている。それにより、CDK7が抑制するCDK1/2内の保存残基のリン酸化には、完全な触媒CDK活動と細胞周期の進行が必要となる。(非特許文献4)。

20

【0007】

サイクリンHおよびMAT1と複合体を形成するCDK7は、T-ループ活性化において細胞周期CDKをリン酸化し、その活動を促進する(非特許文献5)。そのようなものとして、CDK7を阻害することが細胞周期の進行を妨げる強力手段となることが提案されており、このことは、細胞周期のためのCDK2、CDK4、およびCDK6の絶対条件が少なくとも大部分の細胞型には不足しているということがマウス遺伝子ノックアウト研究から動かし証拠となっている(非特許文献6)ことを前提とすると、とりわけ関連するものであるかもしれない。その一方で、異なる腫瘍は他の中間CDK(CDK2、CDK4、CDK6)のいくつかを必要としているが、それらから独立しているように思われる。最近の遺伝および生化学研究によると、細胞周期の進行過程にCDK7の重要性が確認されている。(非特許文献7;非特許文献8)。

30

【0008】

サイクリン依存性キナーゼ7(CDK7)は細胞周期のCDKを活性し、一般的な転写因子IIヒト(TFIIF)のメンバーである。CDK7では、転写における役割も果たしており、おそらくはDNA修復の役割を果たすであろう。その三量体Cak錯体CDK7/サイクリンH/MAT1はTFIIF成分、一般的な転写/DNA修復因子IIHでもある(非特許文献9)。TFIIFサブユニットとして、CDK7はRNAポリメラーゼII(pol II)最大サブユニットのCTD(カルボキシ末端ドメイン)をリン酸化する。哺乳類のRNAポリメラーゼII(pol II)のCTDは、コンセンサス配列1YSP TSP S7が52回繰り返すヘプタドリピートで構成されており、2と5の位置でのセリン残基のリン酸化状態がRNAP-II活性化において重要であることも認められている。また、RNAP-II活性化がCTD機能に重要な役割を持っている可能性が高いということを示している。CDK7が主に転写初期の一部として促進状態でRNAP-IIのセリン-5(PS5)をリン酸化する(非特許文献10)。対照的に、CDK

40

50

9はC T D 7 価の原子であるセリン - 2 とセリン - 5 双方をリン酸化する（非特許文献 1 1）。

【 0 0 0 9 】

C D K 7 に加え、他のC D K もリン酸化を繰り返し、R N A ポリメラーゼ（I I）C T D を調節する。他のC D K には、陽性転写伸長要因（P - T E F b）の活性型を形成するC d k 9 / サイクリンT 1 またはT 2 が含まれ、（非特許文献 1 2）、R N A P I I C T D キナーゼの最新要素として、C d k 1 2 / サイクリンK および C d k 1 3 / サイクリンK が含まれる。（非特許文献 1 3；非特許文献 1 4）。

【 0 0 1 0 】

R N A P I I C T D リン酸化中断は短い半減期のタンパク質に優先して影響すると認められており、抗アポトーシス性のB C L - 2 系のものも含まれる（非特許文献 1 5）。転写性のある非選択的サイクリン依存性キナーゼ阻害剤フラボピリドールには、多発性骨髄腫細胞でM c l - 1 の転写抑制とダウン調整を行うアポトーシスが含まれる（非特許文献 1 6）。

【 0 0 1 1 】

このことはC D K 7 酵素複合体が細胞周期制御、転写調節、D N A 修復といった細胞内の複数機能に参与していることを示唆する。その一部が相互排他的であっても、そのような多様な細胞プロセスに参与するキナーゼを見つけることは驚くべきことであり、C D K 7 キナーゼ活性において細胞周期依存的変化を見つける複数の試行に失敗したままであることは不可解でもある。これは、細胞周期の間、基質・C D C 2 の活動およびリン酸化状態が変動することから、予期できないものである。事実、c d k 7 活性が、C d c 2 / サイクリンA 複合体およびC d c 2 / サイクリンB 複合体双方の活性化のため、また細胞分裂のために必要であることが示されている。（非特許文献 1 7）。実際、フラボピリドールという、C T D キナーゼをターゲットとした非選択的パン - C D K 阻害剤は慢性リンパ球性白血病（C L L）に有効だと実証されているが、劣性毒形状を発症する（非特許文献 1 8；非特許文献 1 9）。

【 0 0 1 2 】

生体外実験では、C D K 7 では異なる気質特異性、おそらく別の生体内機能をもつ異なる複合体を形成するというを示す、別のC D K 7 複合体の基質偏好が見られた（非特許文献 2 0；非特許文献 2 1）。

【 0 0 1 3 】

従って、転写C D K が細胞周期調整で担う役割の観点から見ると、C D K 7、C D K 9、C D K 1 2、C D K 1 3、およびC D K 1 8、特にC D K 7 を含む、選択的転写C D K に関連する疾病・疾患治療を行う化合物が必要である。そのため、本発明の目的はそのような疾病・疾患治療や予防、改善に有効な化合物を実現することである。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 4 】

【非特許文献 1】P a r d e e , S c i e n c e 2 4 6 : 6 0 3 - 6 0 8、1 9 8 9

【非特許文献 2】K r i s M G e t a l、J A M A 2 9 0 (1 6) : 2 1 4 9 - 5 8、2 0 0 3

【非特許文献 3】M o r g a n , D . O . , C e l l D i v i s i o n、2 : 2 7、2 0 0 7

【非特許文献 4】D e s a i e t a l、M o l e c u l a r a n d C e l l u l a r B i o l o g y 1 5、3 4 5 - 3 5 0、1 9 9 5

【非特許文献 5】F i s h e r e t a l、C e l l . A u g 2 6 ; 7 8 (4) : 1 3 - 2 4、1 9 9 4

【非特許文献 6】M a l u m b r e s e t a l、N a t u r e C e l l B i o l o g y、1 1、1 2 7 5 - 1 2 7 6、2 0 0 9

【非特許文献 7】L a r o c h e l l e e t a l、M o l e c u l a r C e l l

10

20

30

40

50

Mar 23; 25(6): 839 - 50, 2007

【非特許文献8】Ganuz a et al、EMBO Journal、May 30; 31(11): 2498 - 510、2012

【非特許文献9】Morgan, D. O., Annual Reviews Cell and Developmental Biology 13、261 - 91、1997

【非特許文献10】Gomes et al、Genes & Development 2006 Mar 1、20(5): 601 - 12、2006

【非特許文献11】Pinhero et al、European Journal of Biochemistry、271、pp. 1004 - 1014、2004

【非特許文献12】Peterlin and Price、Molecular Cell、Aug 4; 23(3): 297 - 305、2006 10

【非特許文献13】Bartkowiak et al、Genes & Development、Oct 15; 24(20): 2303 - 16、2010

【非特許文献14】Blazek et al、Genes & Development Oct 15; 25(20): 2158 - 72、2011

【非特許文献15】Konig et al、Blood、1、4307 - 4312、1997

【非特許文献16】Gojo et al、Clinical Cancer Research、8、3527 - 3538、2002

【非特許文献17】Larochelle, S. et al、Genes & Development 12、370 - 81、1998 20

【非特許文献18】Lin et al、J. Clinical Oncology 27、6012 - 6018、2009

【非特許文献19】Christian et al、Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia、9、Suppl、3、S179 - S185、2009

【非特許文献20】Frit, P. et al、Biochimie 81、27 - 38、1999

【非特許文献21】Schutz, P. et al、Cell 102、599 - 607、2000 30

【発明の概要】

【0015】

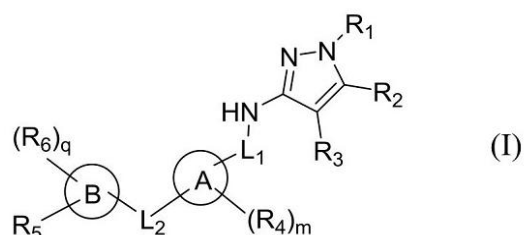
本発明は、サイクリン依存性キナーゼ - 7の信号伝達経路を抑制したり阻害したりすることが可能な置換型ヘテロシクリル誘導体およびその医薬組成物である。

【0016】

本発明のある様態において、それは式(I)の化合物、

【0017】

【化1】



40

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体が提供され、
ここで、

環Aは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

環Bは、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは存在せず、

50

R_1 は水素またはアルキルであり、

R_2 は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、

R_3 は水素、アルキルまたはヘテロアリールであり、

代替的に、 R_2 は、 R_1 または R_3 とともに、結合する環原子と一体となって、5 - 7 員環を形成し、

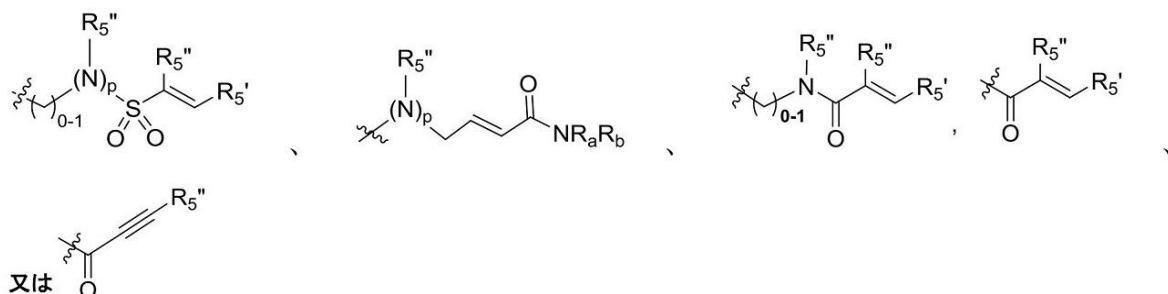
発生の都度、 R_4 は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、またはハロアルキルであり、

R_5 は、

【0018】

【化2】

10



であり、ここで、 R_5' は水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、または $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H またはアルキルであり、

20

R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコシアルキルであり、代替的に、 R_a および R_b は、結合する窒素原子と一体となって、N、O、または S から独立して選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、アシル、ヒドロキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、 $-COOH$ または $-COO-$ アルキルであり、

発生の都度、 R_6 は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、またはハロアルキルであり、

L_1 は $*-C(R_c)R_d-C(O)-$ 、 $*-NR_eC(O)-$ 、または存在せず、ここで、 $*$ は環 A との結合点であり、

30

R_c および R_d は独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり、代替的に、 R_c および R_d は結合する炭素原子を伴い、シクロアルキル環を形成し、

R_e は水素またはアルキルであり、

L_2 は $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、または存在せず、

m は 0、1、または 2 であり、

p は 0 または 1 であり、および、

q は 0 から 3 である。

【0019】

別の様態では、本発明で式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩、そして少なくとも 1 つの医薬品賦形剤 (薬学的に許容できる担体または希釈剤) を含む、医薬組成物を実現する。

40

【0020】

別の様態では、本発明が式 (I) の化合物の準備に関係している。

【0021】

また本発明の別の様態において、本明細書に記載されるものは、式 (I) の置換型ヘテロシクリル誘導体であり、CDK7 阻害およびその治療的使用に対応するものである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

他に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術的・科学的用語は同じ意味であり

50

、当分野の熟練した研究者が本明細書の内容に記載の主題に対して同一理解するものである。逆に指定しない限り、明細書・添付の特許請求の範囲で使用する通り、本発明の理解を容易にするため、次の用語は示した意味を持つものである。

【0023】

他に定義しない限り、本明細書の用語、「アルキル」は、単独または他の用語との組合せで、 $C_1 - C_{10}$ 直環または $C_3 - C_{10}$ 分岐アルキル基を含む飽和脂肪族炭化水素鎖を意味する。「アルキル」の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなどが含まれるが、これらに制限するものではない。

【0024】

本明細書の用語、「ハロ」または「ハロゲン」は、単独または他の用語との組合せで、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0025】

本明細書の用語、「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されるアルキルを意味し、ここでアルキルグループは上記定義の通りである。用語「ハロ」は、用語「ハロゲン」(F、Cl、Br、またはIを意味する)に対応し本明細書で使用される。「ハロアルキル」の例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどが含まれるが、これらに制限するものではない。

【0026】

本明細書の用語、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、単独、または他の用語との組合せで-OHを意味する。

【0027】

本明細書の用語、「アルコキシ」では、アルキル-O-、または、-O-アルキルを指し、アルキル基は上記定義の通りである。典型的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどが含まれるが、それらに制限するものではない。アルコキシ系では、1つ以上の適切な基を用いて非置換・置換が可能である。

【0028】

本明細書の用語、「アルコキシアルキル」とはアルキル-O-アルキル-基を指し、アルキルおよびアルコキシ基は上記定義の通りである。典型的なアルコキシアルキル-基には、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、イソプロポキシメチルなどが含まれるが、これらに制限するものではない。

【0029】

本明細書の用語、「シアノ」とは、-CNを指し、用語「シアノアルキル」とは-CNで置換されるアルキルを指す。ここで、アルキル基は上記定義の通りである。

【0030】

本明細書の用語、「アミノ」とは-NH₂を指す。

【0031】

本明細書の用語、「ニトロ」とは-NO₂を指す。

【0032】

本明細書の用語、「アシル」とは、-C(O)-アルキル基を指し、ここでアルキル基は上記定義の通りである。典型的なアルコキシ-基には、アセチル、プロパノイル、およびアクリリルが含まれるが、これらに制限するものではない。アルコキシ系では、1つ以上の適切な基を用いて非置換・置換が可能である。

【0033】

本明細書の用語、「シクロアルキル」は、単独または他の用語との組合せで、 $C_3 - C_{10}$ 飽和環状炭化水素環を意味する。シクロアルキルは、単環式である可能性があり、通常3から7の炭素環原子を含む。典型的な単環シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれるが、こ

10

20

30

40

50

れらに制限するものではない。また、シクロアルキルは、多環式または1つ以上の環式である可能性がある。多環式シクロアルキルの例には、架橋、縮合およびスピロ環などが含まれる。

【0034】

本明細書の用語、「アリール」は随意に置換される単環式、二環式、または多環式の6から14の炭素原子を持つ芳香族炭化水素環系である。C₆ - C₁₄ アリール基の例には、フェニル、ナフチル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、ピフェニレニル、およびアセナフチルが含まれるが、これらに制限するものではない。アリール基は、1つ以上の適切な基を用いて非置換・置換可能なものである。

【0035】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、炭素、酸素、窒素、硫黄を含む基からそれぞれ選択する残環原子とともに、O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH、C(O)から選択される少なくとも1つのヘテロ原子やヘテロ基を持つ、3から15員の非芳香族の飽和・部分飽和である単環式または多環式を指す。単環式ヘテロシクロアルキルは通常4から7の環原子を含む。「ヘテロシクロアルキル」の例には、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、アゼパニル、およびそのN - オキシドが含まれるが、それらに制限するものではない。ヘテロシクロアルキル置換基の結合は、炭素原子やヘテロ原子のいずれかを介して起こり得る。ヘテロシクロアルキル基は、前記の少なくとも1つの基により1つ以上の適切な基を用いて随意に置換されることが可能である。

【0036】

本明細書の用語、「ヘテロアリール」は、単独または他の用語との組合せで、全部で5から14の環原子を含む完全不飽和環式を意味する。少なくとも1つの環原子は、炭素、酸素、窒素、硫黄を含む基からそれぞれ選択する残環原子/基と結合するヘテロ原子(酸素、窒素または硫黄)である。ヘテロアリールは、単環式または多環式である。「ヘテロアリール」の例には、ピリジル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリルなどが含まれるが、それらに制限するものではない。

【0037】

本明細書の用語、「ヘテロシクリル」は、単独、または他の用語との組合せで、上記定義のとおり、「ヘテロシクロアルキル」基および「ヘテロアリール」基双方を含む。

【0038】

本明細書で使用する通り、用語「ヘテロ原子」は、硫黄、窒素、酸素原子を示す

【0039】

上記定義で使用する通り、用語「随意に置換される」、「置換する」、「適切な基を用いて随意に置換される」とは、指定構造内の指定置換基を用いた少なくとも1つの水素基の置換を指す。そこには、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミン、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシル、アラルコキシカルボニル、カルボン酸、スルホン酸、スルホニル、ホスホン酸、アリールおよびヘテロアリールが含まれるが、それらに制限するものではない。その置換基がさらに置換されることは了解事項とする。

【0040】

本明細書の用語、「化合物」には本発明に開示の化合物を含む。

【0041】

本明細書の用語、「含む」または「含んでいる」は、一般的に含むという意味合いで使用され、1つ以上の機能や内容の存在を許可するものである。

【0042】

本明細書の用語、「または」は他に記載がない限り「および/または」を意味する。

【0043】

本明細書の用語、「含んでいる」だけでなく他の形式「含む」「含んだ」などには制限はない。

【0044】

本明細書の用語、「組成物」とは、指定量内の指定成分の組合せにより直接的・間接的に生成された生成物だけでなく、指定量内に指定成分を含む生成物を包含することを意図する。「薬学的に許容できる」とは、担体、希釈剤、賦形剤が他の組成物成分と適合しその受容体を減退させないものでなければならないことを意味する。

【0045】

本明細書の用語、「治療する」、「治療」とは、疾病やその付随症状を緩和・阻害する方法を指す。

【0046】

本明細書の用語、「予防する」、「予防している」、「予防」とは、疾病やその付随症状の発症を予防する方法、また対象が疾病を患わないようにする方法を指す。本明細書の用語、「予防する」、「予防している」、「予防」には、疾病やその付随症状の発症を遅らせること、対象が疾病を患うリスクを軽減することとも含まれる。

【0047】

本明細書の用語、「治療上有効な量」とは、少なくとも1つの病気の症状や治療すべき疾患程度の進行を防止したり緩和したりするために投与する十分な化合物量を指す。

【0048】

「薬学的に許容できる」とは、医薬組成物を調製するのに有用なものであることを意味し、一般的に安全で毒性がなく、生物学的にもその他でも望ましくない効果のないものであり、ヒトの医薬用途同様、獣医学用にも許容されるもの、という意味を含む。

【0049】

用語「立体異性体」とは、それらがキラルであり、また1つ以上の二重結合を担う時には、式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、および(IG)の化合物のエナンチオマー、ジアステレオ異性体、または幾何異性体を指す。式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、および(IG)の化合物がキラルである時には、ラセミ体や光学活性形態で存在することができる。本発明に、ジアステレオマー、エナンチオマー、エピマー形態だけでなくd-異性体、l-異性体やその混合を含む全ての立体化学異性体を含むことを理解事項とする。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発材料から合成的に準備することができるか、または分離、再結晶、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離、または分野で既知の他の適切な方法に従ったジアステレオマー混合物への転換のような分離に従い鏡像異性体成物の混合準備で準備することができるものである。特定の立体化学の化合物で開始することで、市販で入手可能であるか、当分野で既知の技術により生成・解決することができる。また、本発明の化合物は、幾何異性体として存在する可能性がある。本発明には、cis(シス)、trans(トランス)、syn(シン)、anti(アンチ、抗)、entgegen(E)およびzusammen(Z)異性体だけでなく、その適切な混合も含まれる。

【0050】

本発明では、式(I)の置換型ヘテロシクリル誘導体を提供し、CDK7阻害に有効なものである。

【0051】

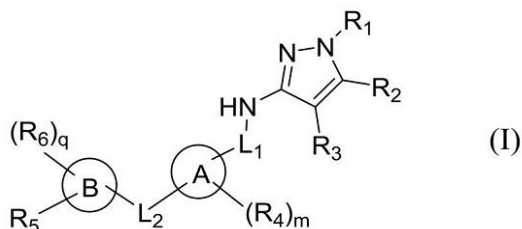
本発明では、さらに治療薬として式 (I) の同置換型ヘテロシクリル化合物とその誘導体を含む、医薬組成物を提供する。

【0052】

最初の実施形態では、本発明は式 (I) の化合物、

【0053】

【化3】



10

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、
ここで、

環 A は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

環 B は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは存在せず、

R₁ は水素またはアルキルであり、

R₂ は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、

R₃ は水素、アルキルまたはヘテロアリールであり、

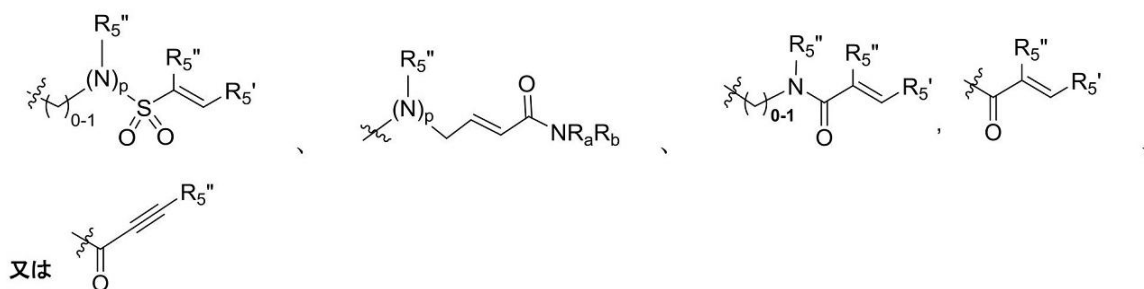
代替的に、R₂ は、R₁ または R₃ とともに、結合する環原子と一体となって、5 - 7 員環を形成し、

発生の都度、R₄ は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、またはハロアルキルであり、

R₅ は、

【0054】

【化4】



30

であり、ここで、R₅' は水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、または - (CH₂)₁₋₃ - NR_aR_b であり、R₅'' は H またはアルキルであり、

R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルコシアルキルであり、代替的に、R_a および R_b は、結合する窒素原子と一体となって、N、

O、または S から独立して選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、アシル、ヒドロキシ、

シアノ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、-COOH または -COO-アルキルであり、

発生の都度、R₆ は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、またはハロアルキルであり、

L₁ は * - CR_cR_d - C(O) - 、* - NR_eC(O) - 、または存在せず、ここで、* は環 A との結合点であり、

R_c および R_d は独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり、代替的に、R

50

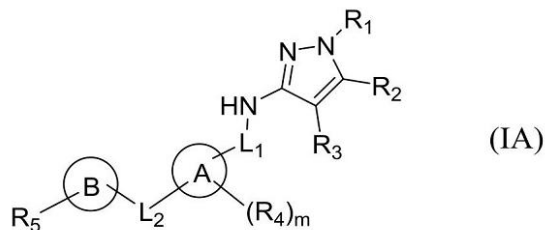
c および R_d は結合する炭素原子を伴い、シクロアルキル環を形成し、
 R_e は水素またはアルキルであり、
 L_2 は $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、または存在せず、
 m は 0、1、または 2 であり、
 p は 0 または 1 であり、および、
 q は 0 から 3 である。

【0055】

本発明の別の実施形態では、式 (IA) の化合物、

【0056】

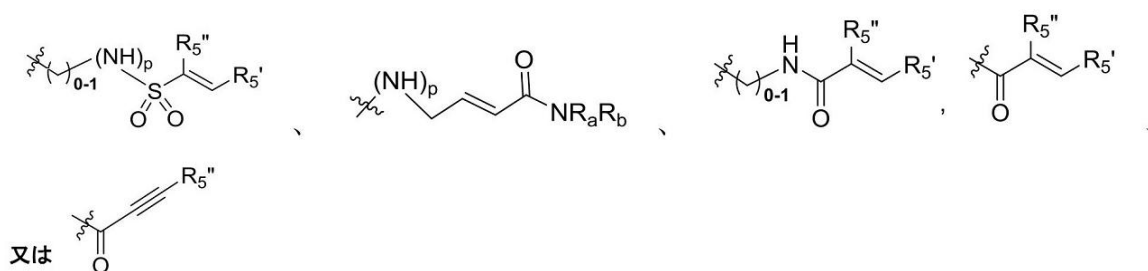
【化5】



あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、
 環 A は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、
 環 B は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または存在せず、
 R_1 は水素またはアルキルであり、
 R_2 は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、
 R_3 は水素、アルキルまたはヘテロアリールであり、
 代替的に、 R_2 は、 R_1 または R_3 とともに、結合する環原子と一体となって、5 - 7 員環を形成し、
 発生の都度、 R_4 は、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、またはアルコキシであり、
 R_5 は、

【0057】

【化6】



であり、ここで、 R_5' は、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、または $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H または アルキルであり、
 R_a および R_b はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、代替的に、 R_a および R_b は結合する窒素原子と一体となって、N、O、または S から独立して選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む任意の置換環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ハロアルキル、またはアルコキシであり、
 L_1 は、 $*-CR_cR_d-C(O)-$ 、 $*-NR_eC(O)-$ 、または存在せず、ここで、 $*$ は環 A との結合点であり、
 R_c および R_d は独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり、代替的に、 R_c および R_d は結合する炭素と一体となって、シクロアルキル環を形成し、
 R_e は水素またはアルキルであり、
 L_2 は $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、または存在せず、

m は 0、1、または 2 であり、および、
p は 0 または 1 である。

【 0 0 5 8 】

本発明の別の実施様態では、式 (I A) の化合物、あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、ここで、

環 A は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

環 B は、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または存在せず、

R₁ は水素またはアルキルであり、

R₂ は水素、アルキルまたはシクロアルキルであり、

R₃ は水素、アルキルまたはヘテロアリールであり、

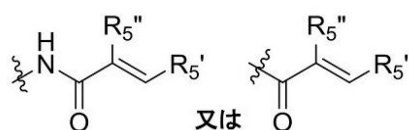
代替的に、R₂ は、R₁ または R₃ とともに、結合する環原子と一体となって、5 - 7 員環を形成し、

発生の都度、R₄ は、ハロ、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、

R₅ は - (N H)_p - S (O)₂ - C H = C H₂、- N H - C H₂ - C H = C H - C (O) - N R_a R_b、

【 0 0 5 9 】

【 化 7 】



であり、

ここで、R₅' は、水素、ハロ、アルキルアルコキシアルキル、または - C H₂ - N R_a R_b であり、R₅'' は H またはアルキルであり、

R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり、代替的に、R_a および R_b は、結合する窒素を伴い、それぞれ N、O、S から選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ハロアルキル、またはアルコキシであり、

L₁ は * - C R_c R_d - C (O) -、* - N R_e C (O) -、または存在せず、ここで、* は環 A との結合点であり、

R_c および R_d は独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり、代替的に、R_c および R_d は結合する炭素と一体となって、シクロアルキル環を形成し、

R_e は水素またはアルキルであり、

L₂ は - C (O) N H -、- C (O) O -、または存在せず、

m は 0、1、または 2 であり、および、

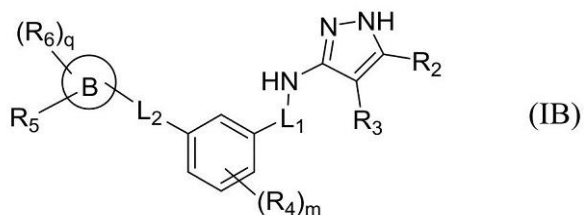
p は 0 または 1 である。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の実施様態では、式 (I B) の化合物、

【 0 0 6 1 】

【 化 8 】



あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、

ここで、環 B、L₁、L₂、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、m、および q は、式 (I)

10

20

30

40

50

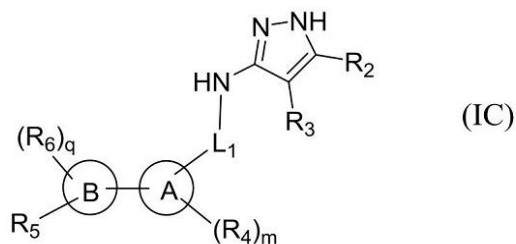
の化合物で定義されるものと同じである。

【 0 0 6 2 】

本発明のまた別の実施様態では、式 (I C) の化合物、

【 0 0 6 3 】

【 化 9 】



10

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、

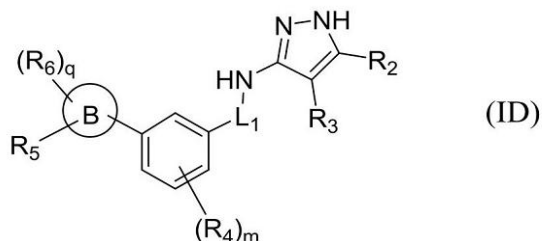
ここで、環 A、環 B、L₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、m、および q は、式 (I) の化合物で定義されるものと同じである。

【 0 0 6 4 】

本発明の別の実施様態では、式 (I D) の化合物、

【 0 0 6 5 】

【 化 1 0 】



20

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、

ここで、環 B、L₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、m、および q は、式 (I) の化合物で定義されるものと同じである。

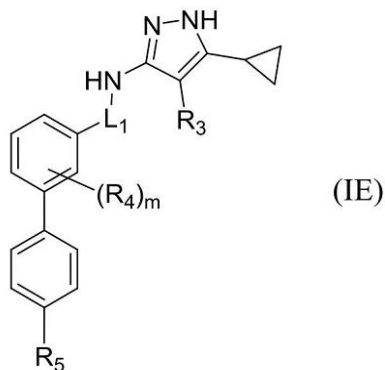
30

【 0 0 6 6 】

本発明の更に別の実施様態では、式 (I E) の化合物、

【 0 0 6 7 】

【 化 1 1 】



40

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、

ここで、L₁ は * - C R_c R_d - C (O) -、または * - N R_e C (O) - であり、ここで、* はフェニルとの結合点であり、R₃、R₄、R₅、および m は、式 (I) の化合物で定義されるものと同じである。

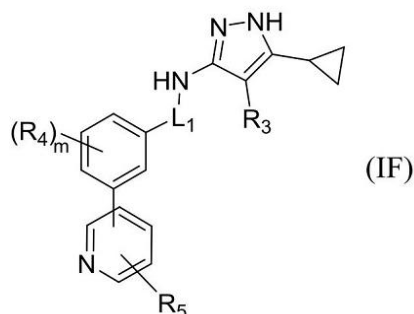
50

【 0 0 6 8 】

本発明の更に別の実施形態では、式 (I F) の化合物、

【 0 0 6 9 】

【 化 1 2 】



10

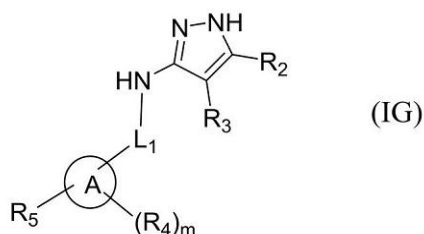
あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、
ここで、 L_1 は $*-C R_c R_d-C(O)-$ 、または $*-N R_e C(O)-$ であり、ここで、 $*$ はフェニルとの結合点であり、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および m は、式 (I) の化合物で定義されるものと同じである。

【 0 0 7 0 】

本発明の更に別の実施形態では、式 (I G) の化合物、

【 0 0 7 1 】

【 化 1 3 】



20

あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供し、
ここで、環 A、 L_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および m は、式 (I) の化合物で定義されるものと同じである。

30

【 0 0 7 2 】

以下の実施形態は、本発明の例示であり、例証する特定の実施形態にのみ特許請求を制限するものではない。

【 0 0 7 3 】

ある実施形態に従って、具体的には式 (I) の化合物が提供され、ここで、環 A はアリールであり、同アリールはフェニルが好ましい。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態に従って、具体的には式 (I) の化合物が提供され、環 B はアリールであり、同アリールはフェニルが好ましい。

40

【 0 0 7 5 】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで、環 B はヘテロシクリルであり、同ヘテロシクリルはピペリジニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、モルホリニル、インドリニル、またはピロリジニルが好ましい。

【 0 0 7 6 】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで環 B は存在しない。

【 0 0 7 7 】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここでは、環

50

B と L_2 が存在しないため、 R_5 は直接環 A に結合する。

【0078】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) 化合物が記載され、ここで L_1 は $*-C(R_c)(R_d)-C(O)-$ であり、 $*$ は環 A の結合点である。

【0079】

上記の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで R_c および R_d は独立して、水素またはアルキルであり、同アルキルはメチル、エチル、またはイソプロピルである。

【0080】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで L_2 は、 $*-C(O)NH-$ 、 $*-C(O)O-$ 、または存在せず、 $*$ は環 B との結合点である。

10

【0081】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで L_1 は存在し、 L_2 は存在しない。

【0082】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで R_2 はアルキルまたはシクロアルキルであり、同アルキルはエチル、同シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルが好ましい。

【0083】

20

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで R_3 は水素およびアルキルであり、同アルキルはメチルである。

【0084】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、 R_4 はハロゲン、同ハロゲンはフルオロが好ましい。

【0085】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで m は 0 または 1 である。

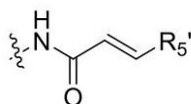
【0086】

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで R_5 は、

30

【0087】

【化 14】



であり、 R_5' は水素または $-CH_2-NR_aR_b$ である。

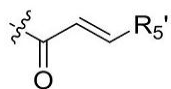
【0088】

40

更に別の実施形態に従って、具体的には、式 (I) の化合物が提供され、ここで、 R_5 が環 B のヘテロ原子に結合する時には、 R_5 は、

【0089】

【化 15】



である。 R_5' は、水素または $-CH_2-NR_aR_b$ である。

【0090】

50

上記2つの実施様態に従って、具体的には、式(I)の化合物が提供され、ここで同R_aおよびR_bはそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり、同アルキルはメチルが好ましい。

【0091】

上記の実施様態に従って、具体的には、式(I)の化合物が提供され、同R_aおよびR_bは結合する窒素を伴い、それぞれN、O、Sから選択される0-2の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される環を形成し、ここで、任意の置換基は1つ以上のハロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、またはアルコキシである。

【0092】

更に別の実施様態に従って、具体的には、式(I)の化合物が提供され、ここでnは1または2である。

10

【0093】

式(I)の特定の実施様態では、環Aはアリールまたはヘテロアリールであり、別の実施様態では、同アリールはフェニルである。

【0094】

式(I)の特定の実施様態では、環AはL₁およびL₂に関連し、メタ位で置換される。

【0095】

式(I)の特定の実施様態では、環Bは単環式または二環式のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールである。

20

【0096】

式(I)の特定の実施様態では、環Bはヘテロシクリルであり、別の実施様態では、同ヘテロシクリルはピペリジニル、ピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、モルホリニル、インドリニル、またはピロリジニルである。

【0097】

式(I)の特定の実施様態では、環Bは存在しない。

【0098】

式(I)の特定の実施様態では、環BおよびL₂は存在しないため、R₅は直接環Aに結合する。

30

【0099】

式(I)の特定の実施様態では、R₂はシクロアルキルであり、別の実施様態では、同シクロアルキルがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルである。

【0100】

式(I)の特定の実施様態では、R₂およびR₁は、結合する原子を伴い、5または6員の環を形成する。

【0101】

式(I)の特定の実施様態では、R₂およびR₃は、結合する原子を伴い、5または6員の環を形成する。

【0102】

式(I)の特定の実施様態では、R₂およびR₃は、結合する原子を伴い、6員の芳香環を形成する。

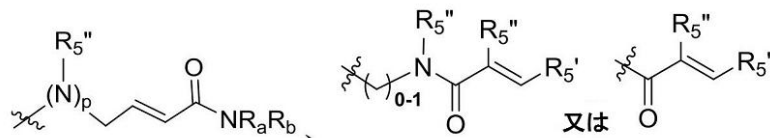
40

【0103】

式(I)の特定の実施様態では、R₅は、

【0104】

【化 16】



であり、ここで R_5' および R_5'' は式 (I) で定義される通りである。

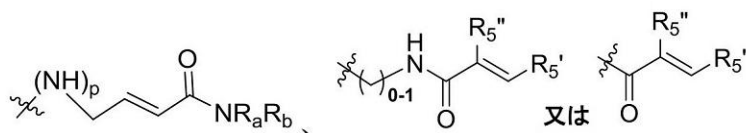
【0105】

式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【0106】

10

【化 17】



であり、ここで R_5' および R_5'' は式 (I) で定義される通りである。

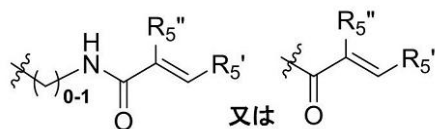
【0107】

式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【0108】

20

【化 18】



であり、ここで R_5' および R_5'' は、式 (I) で定義される通りである。

【0109】

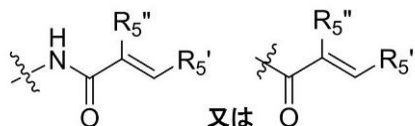
式 (I) の特定の実施様態では、

R_5 は、

30

【0110】

【化 19】



であり、ここで R_5' は水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、またはアルコシアルキルであり、 R_5'' は H またはアルキルである。

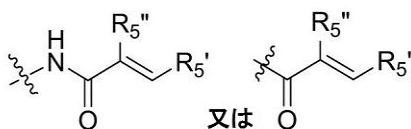
【0111】

40

式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【0112】

【化 20】



であり、ここで R_5' は $-CH_2-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H またはアルキルであり、 R_a および R_b はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキルである。

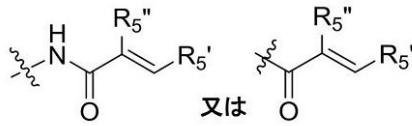
50

【 0 1 1 3 】

式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【 0 1 1 4 】

【 化 2 1 】



であり、ここで、 R_5' は $-CH_2-NR_aR_b$ であり、 R_5'' は H またはアルキルであり、 R_a および R_b は結合する窒素原子と一体となって、それぞれ N、O、S から選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を含む随意に置換される 4 - 7 員のヘテロシクリル環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、アシル、ヒドロキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、 $-COOH$ 、または、 $-COO-$ アルキルである。

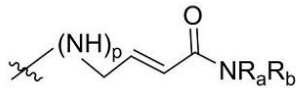
10

【 0 1 1 5 】

式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【 0 1 1 6 】

【 化 2 2 】



20

であり、ここで、 p 、 R_a 、および R_b は、式 (I) で定義される通りである。

【 0 1 1 7 】

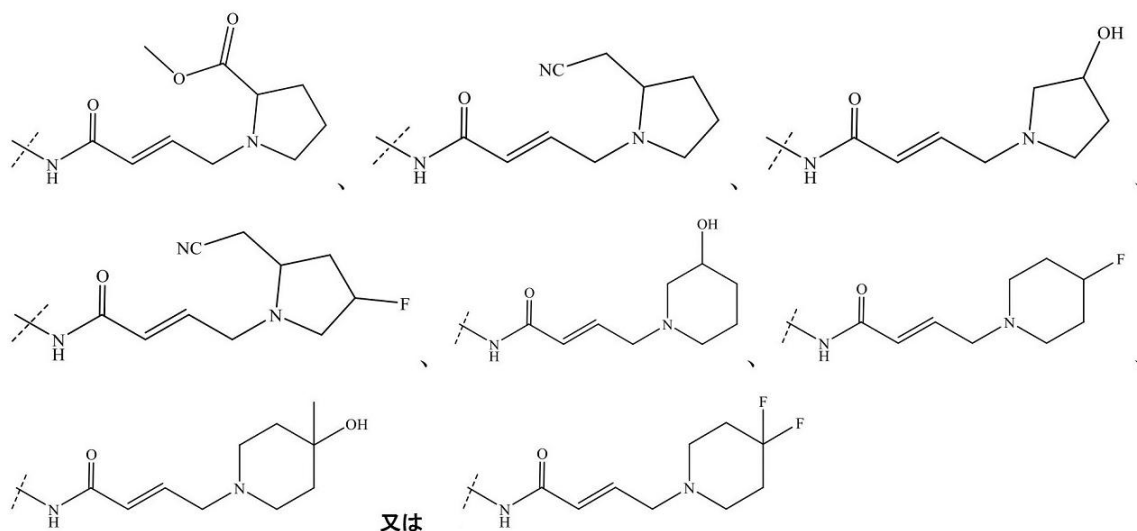
式 (I) の特定の実施様態では、 R_5 は、

【 0 1 1 8 】

【 0 1 1 9 】



【化 2 4】



10

20

であり、ここで、

【0120】

【化 2 5】



は結合点である。

【0121】

式 (I) の特定の実施形態では、 $R_{5'}$ は $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$ であり、ここで R_a および R_b は式 (I) で定義される通りである。

30

【0122】

式 (I) の特定の実施形態では、 R_a および R_b は結合する窒素原子と一体となって、O、S、N から選択される 0 - 2 の追加のヘテロ原子を持つ随意に置換される複素環を形成し、ここで、任意の置換基は 1 つ以上のハロ、アルキル、アシル、ヒドロキシ、シアノ、シアノアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-$ アルキルである。

【0123】

式 (I) の特定の実施形態では、 L_1 は $*-CR_cR_d-C(O)-$ であり、ここで、 $*$ は環 A との結合点であり、 R_c および R_d は請求項 1 で定義される通りである。

【0124】

式 (I) の特定の実施形態では、 L_2 は $-C(O)NH-$ または $-C(O)O-$ である。

40

【0125】

式 (I) の特定の実施形態では、 L_2 は $*-C(O)NH-$ または $*-C(O)O-$ であり、ここで、 $*$ は、環 B との結合点である。

【0126】

式 (I) の特定の実施形態では、 L_1 が $-CR_cR_d-C(O)-$ または $-NR_eC(O)-$ であるとき、 L_2 は存在しない。

【0127】

特定の実施形態では、本発明は、以下からなるグループから選択される化合物、あるい

50

は、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供する。

【 0 1 2 8 】

【表 1 - 1】

化合物番号	IUPAC 名	
1.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
2.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド (化合物 1 の異性体-1);	10
3.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド (化合物 1 の異性体-2);	
4.	(E)-N-(5'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
5.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
6.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
7.	(E)-N-(3'-(2-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	30
8.	(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3'-(1-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ブト-2-エナミド;	
9.	(E)-N-(3'-(1-((5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
10.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
11.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド (化合物 10 の異性体-1);	40

【 0 1 2 9 】

【表 1 - 2】

12.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド (化合物 10 の異性体-2);	
13.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
14.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	10
15.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
16.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
17.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
18.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
19.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
20.	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド;	
21.	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (化合物 20 の異性体-1);	30
22.	N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アクリルアミド (化合物 20 の異性体-2);	
23.	N-(5'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2',3-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
24.	N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド;	

【表 1 - 3】

25.	2-(4'-アクリルアミド-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチルブタンアミド;	
26.	2-(3-(5-アクリルアミドピリジン-2-イル)フェニル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタンアミド;	
27.	2-(4'-アクリルアミド-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタンアミド;	
28.	(E)-N-(3'-(1-(5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	10
29.	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)インドリン-5-イル)フェニル)プロパンアミド;	
30.	N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
31.	(E)-N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
32.	(E)-N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
33.	(E)-N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
34.	(E)-N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	30
35.	(E)-N-(6-(3-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
36.	(E)-N-(6-(3-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	

【表 1 - 4】

37.	(E)-4-((6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルブト-2-エナミド;	
38.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
39.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	10
40.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
41.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-メトキシブト-2-エナミド;	
42.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
43.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
44.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
45.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
46.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
47.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 46 の異性体-1);	
48.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 46 の異性体-2);	40

【 0 1 3 2 】

【表 1 - 5】

49.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド
50.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 49 の異性体-1);
51.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((R)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 49 の異性体-2);
52.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;
53.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 52 の異性体-1);
54.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 52 の異性体-2);
55.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;
56.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
57.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピペリジン 1-イル)ブト-2-エナミド;
58.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン 3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;
59.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-6-フルオロピリジン 2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;

10

20

30

40

【 0 1 3 3 】

【表 1 - 6】

60.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
61.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
62.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(メトキシ(メチル)アミノ)ブト-2-エナミド;	10
63.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
64.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
65.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	20
66.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
67.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3,5-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
68.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブト-2-エナミド;	
69.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
70.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド ;	
71.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 70 の異性体-1);	40

【 0 1 3 4 】

【表 1 - 7】

72.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド (化合物 70 の異性体-2);	10
73.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
74.	N-((5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)メチル)アクリルアミド;	
75.	N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
76.	2-(3-(1-アクリロイルインドリン-5-イル)フェニル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド;	
77.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((2S,4S)-4-フルオロ-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	20
78.	(E)-4-(3-シアノピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	
79.	N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アクリルアミド;	
80.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
81.	メチル (E)-4-((5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブト-2-エン-1-イル)-L-プロリネート;	
82.	(E)-4-((S)-2-(シアノメチル)ピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	
83.	4-アクリルアミド-N-(3-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド;	

【表 1 - 8】

84.	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)プロパンアミド;	10
85.	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパンアミド;	
86.	N-(3'-(2-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
87.	N-(3'-(1-((5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
88.	N-(3'-(1-((5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
89.	(E)-N-(3-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)ベンズアミド;	20
90.	N-(3'-(1-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)アクリルアミド;	
91.	(E)-N-(3'-(1-((1H-インダゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
92.	(E)-N-(6-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
93.	(S, E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
94.	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(3-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;	30
95.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	

【0136】

特定の実施形態では、本発明は、以下を含むグループから選択される化合物、あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供する。

【0137】

【表 2 - 1】

化合物番号	IUPAC 名	
96.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
97.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	10
98.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
99.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
100.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	20
101.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
102.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	30
103.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
104.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
105.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-3-メチル-1-オ	40

【 0 1 3 8 】

【表 2 - 2】

	キソブタン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;
106.	(E)-N-(1-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
107.	(E)-N-(3-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
108.	(E)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)プロパンアミド;
109.	3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル (E)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-1-カルボン酸塩;
110.	(E)-4-((S)-2-シアノピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-((S)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;
111.	(E)-4-((2S, 4S)-2-(シアノメチル)-4-フルオロピロリジン 1-イル)-N-(5-(3-((S)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;
112.	(E)-N-(3'-(S)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;
113.	(E)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)モルホリン-2-カルボキサミド;
114.	(E)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド;
115.	(E)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

【表 2 - 3】

116.	(<i>E</i>)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-2-カルボキサミド;	
117.	(<i>E</i>)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-3-カルボキサミド;	
118.	(<i>E</i>)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	10
119.	(<i>E</i>)-N-(4-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
120.	(<i>E</i>)-N-(2-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
121.	2-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル (<i>E</i>)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-1-カルボン酸塩;	20
122.	4-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル (<i>E</i>)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-1-カルボン酸塩;	
123.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-6-フルオロピリジン 2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
124.	(<i>E</i>)-N-(3-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-4-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	
125.	(<i>E</i>)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミド;	30
126.	(<i>E</i>)-N-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド;	
127.	(<i>E</i>)-N-(6-(3-((<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((<i>S</i>)-3-フルオロピロリジン 1-イル)ブト-2-エナミド;	

【表 2 - 4】

128.	(<i>E</i>)-N-(6-(3-((<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)-4-((<i>S</i>)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
129.	(<i>E</i>)-N-(5-(3-((<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-((<i>S</i>)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エナミド;	
130.	(<i>E</i>)-4-((2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-((<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	10
131.	(<i>E</i>)-4-((<i>S</i>)-2-シアノピロリジン-1-イル)-N-(5-(3-((<i>S</i>)-1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)ブト-2-エナミド;	
132.	(<i>S</i> , <i>E</i>)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-3-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジエチルアミノ)ブト-2-エナミド;	20
133.	(<i>E</i>)-N-(4-(3-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-4-メチルイソキノリン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
134.	(<i>E</i>)-N-(4-(4-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
135.	(<i>E</i>)-N-(4-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
136.	(<i>E</i>)-N-(3-(3-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	30
137.	(<i>E</i>)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3'-(1-オキソ-1-(ピラゾロ[1, 5- <i>a</i>]ピリジン-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ブト-2-エナミド;	
138.	(<i>E</i>)-N-(3'-(3-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1, 1-トリフルオロ-3-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	
139.	(<i>E</i>)-N-(3'-(1-((5-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;	40

【表 2 - 5】

140.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
141.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
142.	(E)-N-(3'-(1-((5-シクロプロピル-4-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;
143.	(E)-N-(3'-(3-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチルウレイド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド;

10

20

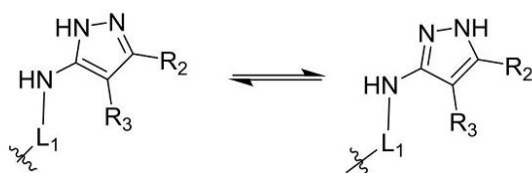
30

【0142】

特定の実施形態では、 R_1 が水素であるとき、本発明の化合物は、互変異性体両方の混合物として溶媒に直ちに平衡化することは既知である。

【0143】

【化26】



40

従って、本発明で、特に他に明記しない限り、互変異性体 1 つのみが式 (I) の化合物に示される場合も本発明の範囲内である。

【0144】

特定の実施形態では、本発明は、明細書に記載の通り、式 (I) の化合物、あるいは、その薬学的に許容できる塩または立体異性体、および少なくとも 1 つの医薬品賦形剤（薬学的に許容できる担体、または希釈剤）を含む、医薬組成物を提供する。明細書に記載の少なくとも 1 つの化合物の治療上有効な量を医薬組成物に含むのが好ましい。本発明に記載の化合物は、医薬品賦形剤（担体、希釈剤など）に関連するものであるか、担体で希釈されるもの、カプセル、サシェ、ペーパーや他の容器の形式内に入る担体内に取り込まれ

50

るものである。

【0145】

また別の実施形態では、本発明の化合物はキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、本発明の化合物が選択的転写CDK阻害剤（非CDKキナーゼよりもCDK阻害においてより活動的なもの）である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、選択的CDK7阻害剤（非CDK7キナーゼよりもCDK7阻害においてより活動的なもの）である。

【0146】

別の実施形態では、本発明は、選択的転写CDKの異常活性に関連する疾病および／または疾患の治療や予防で使用される医薬組成物を提供する。

【0147】

別の実施形態では、本発明は、選択的転写CDKの異常活性に関連する疾病および／または疾患に苦しむ対象を治療する際に使用される医薬組成物を提供する。

【0148】

別の実施形態では、本発明では、必要に応じて本発明の治療上有効な量の化合物を対象に投与する工程を含む、対象内の選択的転写CDK阻害方法を提供する。

【0149】

別の実施形態では、本発明では、必要に応じて対象に本発明の治療上有効な量の化合物を投与する工程を含む、対象内の選択的転写CDK媒介の疾病および／または疾患を処置する方法を提供する。

【0150】

別の実施形態では、本発明は、選択的転写CDKの異常活性と関連する疾病や症状に苦しむ対象の治療目的で使用される、式(I)の化合物を含む、医薬組成物を提供する。別の実施形態では、本発明は、転写CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の異常活性に関連する疾病および／または疾患に苦しむ対象を治療する際に使用される式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0151】

別の実施形態では、本発明は、転写CDK7の異常活性に関連する疾病および／または疾患に苦しむ対象の治療目的で使用される、式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0152】

また別の実施形態では、本発明は、本発明の治療上有効な量の化合物を投与する工程を含む、対象における選択的転写CDK（CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18）媒介性の疾患および疾病や症状を処置する方法を提供する。

【0153】

また別の実施形態では、本発明は、本発明の治療上有効な量の化合物を投与する工程を含む、対象における転写CDK7媒介性の疾患および疾病や症状を処置する方法を提供する。

【0154】

また別の実施形態では、本発明で選択的転写CDKの阻害方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、特に転写CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の阻害方法を提供する。より具体的にはCDK7で、対象において必要に応じて、本明細書に記載の1つ以上の化合物を受容体／キナーゼ阻害を引き起こす有効量で投与する工程を含む。

【0155】

別の形態では、本発明は、生物学的サンプルまたは対象におけるキナーゼ活性を阻害する方法に関連するものである。特定の実施形態では、キナーゼは選択的転写CDKである。別の実施形態では、選択的転写CDKはCDK9、CDK12、CDK13またはCDK18であり、別の実施形態では、選択的転写CDKは特にCDK7である。

【0156】

特定の実施形態では、キナーゼ活性阻害は元には戻せないものである。他の実施形態で

10

20

30

40

50

は、キナーゼ活性阻害が元に戻せるものである。

【0157】

特定の実施形態では、本発明は、選択的転写CDKの共有阻害剤として式(I)の化合物を提供する。また別の実施形態では、本発明は、転写CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の共有阻害剤として式(I)の化合物を提供する。また別の実施形態では、本発明は、転写CDK7の共有阻害剤として式(I)の化合物を提供する。

【0158】

本発明の化合物は通常医薬組成物の形態で投与されるものである。このような組成物は、製薬分野では既知の手順を使用し準備することができ、少なくとも1つの本発明の化合物を含む。本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の1つ以上の化合物と1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む。通常、薬学的に許容できる賦形剤は、規制当局によって承認されるか、一般的にヒトや動物使用向けに安全とみなされるものである。薬学的に許容できる賦形剤には、担体、希釈剤、滑走剤と潤滑剤、防腐剤、緩衝剤、キレート剤、ポリマー、ゲル化剤、粘性付与剤、溶剤などが含まれるが、これらに制限するものではない。

【0159】

医薬組成物は経口、非経口や吸入経路によって投与可能である。非経口投与の例として、注射、経皮、経粘膜、経鼻、および経肺投与が含まれる。

【0160】

適切な担体の例としては、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ピーナツ油、オリーブ油、ゼラチン、乳糖、テラアルバ、ショ糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸、低アルキルエーテルセルロース、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド、ジグリセリド、脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンが含まれるが、これらに制限するものではない。

【0161】

医薬組成物には、1つ以上の薬学的に許容できる補助剤、湿潤剤、懸濁化剤、防腐剤、緩衝剤、香料、着色剤、またはその前記のいずれの組合せも含まれる。

【0162】

医薬組成物は従来の形態であり、例えば、錠剤、カプセル剤、溶剤、懸濁液、注射剤や局所用途用製品である。さらに、本発明の医薬組成物は目的の放出プロファイルを提供するように製剤化される。

【0163】

純粋な形で適切な医薬組成物でも、医薬組成物投与の許容ルートのいずれかを使用し、本発明の化合物投与が可能である。投与経路は、本発明の活性化合物を適切な目的の作用場所へ効果的に運びいずれかのルートとなる。投与に適したルートには、経口、経鼻、頬粘膜、皮膚、皮内、経皮、非経口、経肛門、皮下、静脈内、尿道内カテーテル、筋肉内、局所が含まれるが、これらに制限するものではない。

【0164】

固形経口剤には、タブレット、カプセル(ソフトまたはハードゼラチン)、糖衣錠(粉末またはペレット形態の活性成分を含む)、トローチおよび口内錠が含まれるが、これらに制限するものではない。

【0165】

液体製剤には、シロップ、エマルジョンや懸濁剤、溶剤などの無菌注射用液体が含まれるが、これらに制限するものではない。

【0166】

本化合物の局所剤型には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、粉末、溶剤、目薬や耳薬、浸透帯剤が含まれ、防腐剤、薬剤浸透を補助する溶剤などの従来の適切添加物が含まれる場合がある。

【0167】

本発明の医薬組成物は文献で知られる従来の手法により準備する。

【0168】

本明細記載の疾病・疾患治療で使用される適切な化合物投与量は、関連分野の当業者が決定することができるものである。動物の研究から派生した予備的証拠に基づき、ヒトにおける研究範囲の用量を用いて、治療用量を一般的に特定する。用量は、望ましくない副作用を引き起こさず、目的の治療メリットをもたらすのに十分なものでなければならない。投与モード、剤形や適切な薬学的賦形剤は、当業者が上手に使用したり調整したりすることができるものである。本発明の範囲内で、変更や修正を全て想定している。

【0169】

ある実施形態では、本発明に開示の化合物が医薬品投与用に製剤化される。

【0170】

また本発明の別の実施形態では、選択的転写CDKの異常活性に関連する疾病または疾患の治療と予防において、本発明に開示する通り化合物の使用を提供する。特に選択的転写とはCDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18であり、さらに具体的にはCDK7である。

【0171】

また本発明の別の実施形態では、選択的転写CDK阻害によりその症状を治療、改善、減退や予防する目的で、疾病治療または予防における本化合物の使用、または薬学的に許容できるその塩を提供する。特に選択的転写CDKとは、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18であり、さらに具体的にはCDK7である。

【0172】

更に別の実施形態では、選択的転写CDK媒介性の疾患および疾病や症状は増殖性疾患や症状である。

【0173】

また別の実施形態では、選択的転写CDK媒介の疾病および/または疾患は、がん、炎症性疾患、自己炎症性疾患や感染症を含むグループから選択されるが、これらに制限するものではない。

【0174】

他の実施形態では、式(I)の化合物の使用し治療すべき、また予防すべき増殖性疾患は通常CDKの異常活性と関連するものであるだろう。特に、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13または18に関連するものである。CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の異常活性は、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の増大した不適切な(異常な)活性である場合がある。特定の実施形態では、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18は過剰発現しておらず、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の活性が増大し不適切なものである。他の特定の実施形態では、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18が過剰発現しており、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18の活性が増大し不適切なものである。式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容できる塩または立体異性体、その組成物はCDK7、CDK9、CDK12、CDK13またはCDK18活性を阻害し、増殖性疾患の治療や予防に有効となっている。

【0175】

更に別の実施形態に従って、ウイルス性疾患、真菌性疾患、神経学的/神経変性疾患、自己免疫性疾患、炎症、関節炎、抗細胞増殖(例として、眼球網膜症)、神経性疾患、脱毛症、心血管疾患などの増殖性疾患治療において、本発明の化合物が有効なものであると期待されている。

【0176】

さらに別の実施形態に従って、本発明の化合物が多種のがん治療に有効である。がんには、乳がん、肝臓がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がんを含む肺がん、大腸がん、腎臓がん、膀胱がん、頭頸部がん、甲状腺がん、食道がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、胆嚢がん、子宮頸部がん、前立腺がん、扁平上皮癌を含む皮膚がんを含むがん、白血病、急性

10

20

30

40

50

リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、およびパーケットリンパ腫を含む、リンパ系の造血器腫瘍；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病を含む、骨髄系の造血器腫瘍；線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉系起源の腫瘍；星細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマおよび神経鞘腫を含む、中枢神経系と末梢神経系の腫瘍；ならびに、セミノーマ、黒色腫、骨肉腫、奇形癌腫、角化棘細胞腫、色素性乾皮症、濾胞性甲状腺癌、およびカボジ肉腫などの他の腫瘍が含まれる。

【0177】

更に別の実施形態に従って、対象はヒトを含めた哺乳類である。

10

【0178】

更に別の実施形態に従って、本発明は、製剤として使用される、化合物、あるいはその薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供する。

【0179】

更に別の実施形態に従って、本発明は、製剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0180】

更に別の実施形態に従って、本発明は、がん治療で使用される、化合物、あるいはその薬学的に許容できる塩または立体異性体を提供する。

【0181】

20

更に別の実施形態に従って、本発明は、選択的転写CDKの異常活性に関連する疾病または疾患の治療用の製剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0182】

また別の実施形態に従って、本発明は、がん治療用の製剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0183】

更に別の実施形態に従って、本発明は、選択的転写CDKの異常活性に関連する疾病または疾患に苦しむ対象の治療する製剤として使用される化合物を提供する。

【0184】

更に別の実施形態に従って、本発明は、抗増殖剤、抗がん剤、免疫抑制剤、および鎮痛剤から独立して選択される1つ以上の追加の化学療法剤とともに本発明の治療上有効な量の化合物を必要に応じて対象に投与する工程を含む。

30

【0185】

本発明の処置方法には、必要に応じて患者（特にヒト）へ式（I）に従った化合物、また薬学的に許容できるその塩を安全な有効量投与する工程を含む。

【0186】

本発明の化合物は、上記症状の治療または予防的治療の両方を意図するものである。上記の治療的使用について、当然のことながら、採用された化合物、投与モード、目的の治療、診断の疾患や疾病により投与量は異なる。

【0187】

40

本発明の化合物は、単独の薬剤として、または化合物が様々な薬学的に許容できる材料と混合され、医薬組成物として使用される。

【0188】

ある実施形態に従って、本発明の化合物には、化合物を構成する1つ以上の原子に不自然な割合の原子同位体を含む可能性がある。例として、本発明では、本発明の同位体標識された変異体を採用する。それは本明細書の例示に一致するものだが、1つ以上の化合物原子が優位原子量や原子に自然にみられる質量数とは異なる原子量や質量数を持つ原子で置換されるという事実のためである。指定される通り、本発明の化合物とその使用の範囲内で、特定原子または要素の全同位体を考慮する。発明の化合物へ組み込むことができる典型的な同位元素には、 ^2H （“D”）、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 15

50

N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、および¹²⁵Iなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素の同位体が含まれる。本発明の同位体標識された化合物は、一般的にスキームや以下の例示に開示するものに類似している以下の手順に従い、同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬に置き換えることにより、準備することができる。

【0189】

次の略語はそれぞれ明細書に記載される定義を指す。LDA（リチウムジイソプロピルアミド）、K₂CO₃（炭酸カリウム）、KOAc（酢酸カリウム）、EtOH（エタノール）、NH₃溶液（アンモニア溶液）、Prep TLC（分取用薄層クロマトグラフィー）、rt（保持時間）、RT（室温）、DMF（ジメチルホルムアミド）、h（時間）、NaOH（水酸化ナトリウム）、HATU（1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-酸化物-ヘキサフルオロホスフェート）、LC-MS（液体クロマトグラフィー質量分光法）、HCl（塩酸）、THF（テトラヒドロフラン）、DCM（ジクロロメタン）、TFA（トリフルオロ酢酸）、TLC（薄層クロマトグラフィー）、DIPEA（ジイソプロピルエチルアミン）、Na₂SO₄（硫酸ナトリウム）、ACN/CH₃CN（アセトニトリル）、PdCl₂（dppf）-DCM（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）・ジクロロメタン複合体）、Bpin₂（ビス（ピナコラト）ジボロン）、DMSO-d₆（ジメチルスルホキシド d）、Boc₂O（二炭酸ジ-tert-ブチル）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、Pd₂（dba）₃（トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0））、TEA（トリエチルアミン）、Cs₂CO₃（炭酸セシウム）、MHz（メガヘルツ）、s（シングレット）、m（マルチプレット）、d（ダブルレット）。

【0190】

準備の通常手段

次の一般的ガイドラインを本明細書に記載している全ての実験手順に適用する。他に明記しない限り、実験は窒素の正圧力下で実施し、記載の温度は外部温度である。（例として、オイルバスの温度）業者から受け取った試薬および溶媒は、一切乾燥させたり精製させたりせずに使用する。溶剤の試薬用に本明細に記載するモル濃度はおおよそのものであり、規格を用いて先に滴定をして確認したものではない。全ての反応を磁気攪拌棒で攪拌する。アセトン/ドライアイスまたは濡れた氷/塩を使用し、マイナス温度まで冷却をした。反応が完了し交換可能な後には、溶剤乾燥材として硫酸マグネシウムと硫酸ナトリウムを使用した。減圧下または真空下での溶剤除去とは、回転蒸発器で溶剤を蒸留することを意味する。

【0191】

合成化学プロセス、本明細書に示す例示を用いて本発明の化合物を生成する。プロセスのステップ順序は異なる場合があること、試薬、溶剤、反応条件が指定されるものに置き換えられる場合があること、脆弱な成分が必要に応じて保護されたり脱保護されたりする場合があることを了解事項とする。

【0192】

本発明の化合物の準備のためのプロセス特定は、実験部分で詳細説明する。

【0193】

本発明は、例示を行うことにより例証し、本発明の範囲に制限すると考える解釈ではない。

【0194】

実験

他に記載しない限り、有機層と水層間の反応混合物分配、層の分離、無水硫酸ナトリウムでの有機層の乾燥、溶剤の濾過および蒸散が後処理に含まれる。他に記載がない限り、精製には、一般的に移動層として適切な極性の酢酸エチル/石油エーテル混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィー法による精製が含まれる。

【 0 1 9 5 】

記載をしない限り、当業者に既知の通常の方法で、本発明の化合物分析を実施した。特定の望ましい実施様態を参照し本発明に記載していることから、他の実施様態では仕様を考慮し当業者に著明になるものである。以下の例示を参照し、本発明の化合物分析を詳細に記載し、本発明をさらに定義する。

【 0 1 9 6 】

本発明の範囲から離れることなく材料と方法双方への多くの修正がなされることは当業者に明らかであろう。他に記載しない限り、さらに特徴分析をせずに、中間体のいくつかをTLC結果に基づき次のステップに移した。

【 0 1 9 7 】

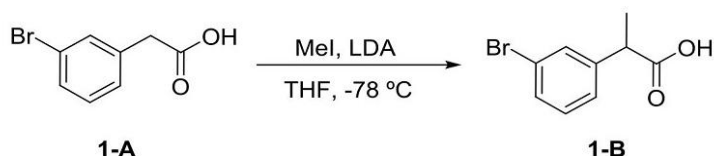
中間体の合成

【 0 1 9 8 】

スキーム - 1 : 2 - (3 - ブロモフェニル) プロパン酸の合成

【 0 1 9 9 】

【 化 2 7 】



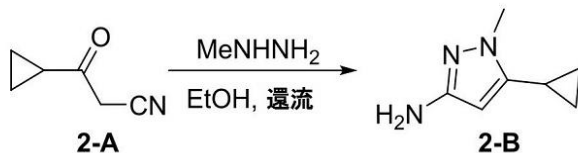
THF (1 5 m L) に 2 - (3 - ブロモフェニル) 酢酸 (3 g 、 1 3 . 9 5 m m o l) を加え、2 M LDA (2 2 m L 、 4 1 . 8 m m o l) の溶液に - 7 8 で 1 0 分間かけて加えた。ヨウ化メチル (6 . 3 g 、 4 4 . 6 m m o l) を 1 0 分間かけて一滴ずつ加えた後、反応生成量を - 7 8 で 1 時間攪拌した。反応生成量を室温で一晩攪拌した。反応生成量を 2 N H C l で冷却し、減圧下で濃縮し、THF 超過量を除去した。残留物をエーテルで希釈し、2 N H C l で 2 度洗浄し、1 0 % の N a O H を用いてエーテル層を抽出した。結合した N a O H 層を 6 N H C l で酸性化させ、化合物をエーテルに抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、続いて水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮し、未精製化合物を得た。 (2 . 5 g 、 7 8 %) L C M S : m / z = 2 2 9 . 1 (M + H) ⁺

【 0 2 0 0 】

スキーム - 2 : 5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ - 3 - アミンの合成

【 0 2 0 1 】

【 化 2 8 】



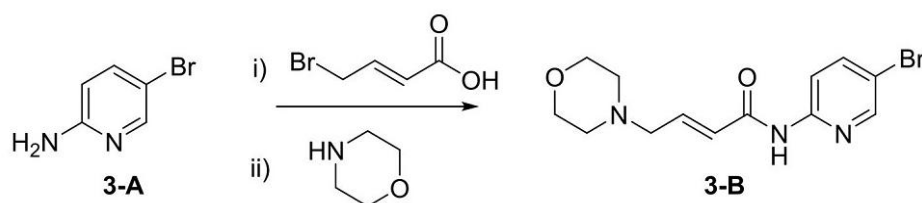
エタノール (1 5 m L) に 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパンニトリル (1 g 、 9 . 1 7 m m o l) を加えた溶液に、メチルヒドラジン (1 m L) を加えた。結果として得られた反応生成量を 1 2 時間加熱し還流させた。反応生成量を氷冷水で冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。 (1 . 1 g 、 9 7 %) L C M S : m / z = 1 3 8 (M + H) ⁺

【 0 2 0 2 】

スキーム - 3 : (E) - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリノブト - 2 - エナミドの合成

【 0 2 0 3 】

【 化 2 9 】



ステップ - i : 塩化オキサリル (5 m L) の追加に続き、触媒量の D M F を加えた D C M (3 0 m L) 中に (E) - 4 - ブロモプト - 2 - エン酸 (4 . 5 g 、 2 7 . 7 m m o l) を取り入れた。反応生成量を室温で 1 時間半撹拌し、真空下で溶剤を蒸発乾固させた。0 でアセトニトリル (5 0 m L) および D I P E A (1 1 . 0 m L 、 6 9 . 3 6 m m o l) に 5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (3 . 0 g 、 1 7 . 3 4 m m o l) を加え予冷した溶液に、残留物を D C M に溶解させたものを加えた。結果として得られた反応混合物を 2 時間撹拌し、水を加え D C M で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過し真空下で濃縮した。D C M に 1 0 % のメタノール加えたもので溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、(E) - 4 - ブロモ - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) プト - 2 - エナミドを得た。 (1 . 2 5 g 、 4 0 %) L C M S : m / z = 3 2 0 . 9 (M + H) ⁺

【 0 2 0 4 】

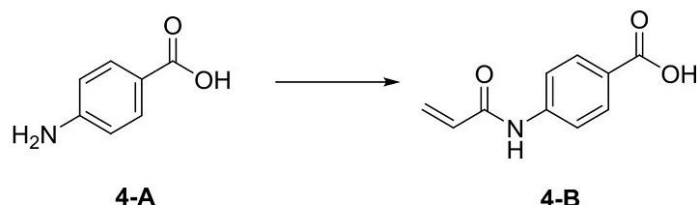
ステップ - i i : アセトニトリル (2 0 m L) に (E) - 4 - ブロモ - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) プト - 2 - エナミド (1 . 0 g 、 3 . 1 3 m m o l) を加え撹拌した溶液に、炭酸カリウム (1 . 0 g 、 7 . 8 3 m m o l) およびモルホリン (0 . 3 9 g 、 4 . 7 m m o l) を室温で加えた。反応混合物を 6 0 まで約 2 時間加熱し、真空下で反応混合物を濃縮した。D C M に 1 0 % のメタノールを加えたものを使用し、中性アルミナカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、表題化合物を得た。 (0 . 8 g 、 6 0 %) L C M S : m / z = 3 2 6 . 1 (M + H) ⁺

【 0 2 0 5 】

スキーム - 4 : 4 - アクリルアミド安息香酸の合成

【 0 2 0 6 】

【 化 3 0 】



D M F (1 0 m L) およびピリジン (0 . 5 m l) に 4 - アクリルアミド安息香酸 (1 . 4 0 g 、 1 0 m m o l) を加えた溶液を 0 まで冷却した。この溶液に塩化アクリロイル (0 . 9 4 g 、 1 0 m m o l) を加え、結果として得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を水 2 0 0 m l に注ぎ入れ、得られた白い固体を濾過し、水とエーテルで洗浄し乾燥させ、表題化合物を得た。また、精製せずに次のステップに使用した。 (1 . 8 g) L C M S : m / z = 1 9 2 . 1 (M + H) ⁺

【 0 2 0 7 】

スキーム - 5 : N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アクリルアミドの合成

【 0 2 0 8 】

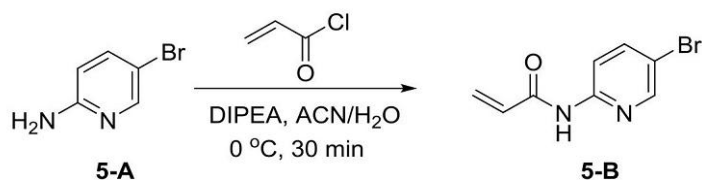
10

20

30

40

【化 3 1】



ACN (20 mL) に 5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (0.5 g、2.92 mmol) を加えた溶液に、水 (2 mL)、DIPEA (0.75 g、5.84 mmol) および塩化アクリロイル (0.26 g、2.92 mmol) を 0 で加えた。30 分後、反応混合物を氷水で冷却し、EtOAc で希釈した。水層が分離し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過・濃縮した。10% - 30% の酢酸エチル - ヘキサン系で溶出するシリカゲルカラムで未精製残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.3 g、48%) LCMS: m/z = 227.8 (M + H)⁺

10

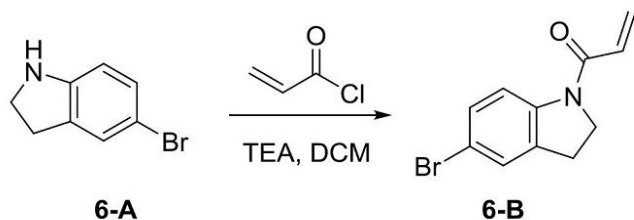
【0209】

スキーム - 6: 1 - (5 - ブロモインドリン - 1 - イル) prop - 2 - en - 1 - ワンの合成

【0210】

【化 3 2】

20



DCM (5 mL) に 5 - ブロモインドリン (0.5 g、2.51 mmol) を加えた溶液に、TEA (0.63 mL、5.02 mmol) および塩化アクリル (0.23 g、2.51 mmol) を 0 で加えた。30 分後、反応混合物を氷水で冷却し、EtOAc で希釈した。水層が分離し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過・濃縮した。10% - 30% の酢酸エチル - ヘキサンシステムで溶出するシリカゲルカラムで未精製残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.4 g、63%) LCMS: m/z = 253.8 (M + H)⁺

30

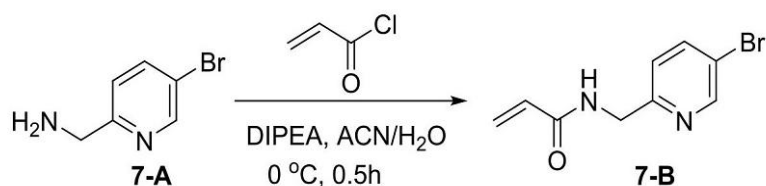
【0211】

スキーム - 7: N - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル)メチル)アクリルアミドの合成

【0212】

【化 3 3】

40



ACN (20 mL) に (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)メタンアミン (0.5 g、2.7 mmol) を加えた溶液に、水 (2 mL)、DIPEA (0.94 mL、5.4 mmol)、および塩化アクリロイル (0.24 g、2.7 mmol) を 0 で加えた。30 分後、反応混合物を氷水で冷却し、EtOAc で希釈した。水層が分離し、EtOAc (

50

2 × 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過・濃縮した。0 - 5 % の $\text{MeOH} - \text{DCM}$ で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.3 g、46 %) LCMS: $m/z = 240.9 (M+H)^+$

【0213】

実施例

【0214】

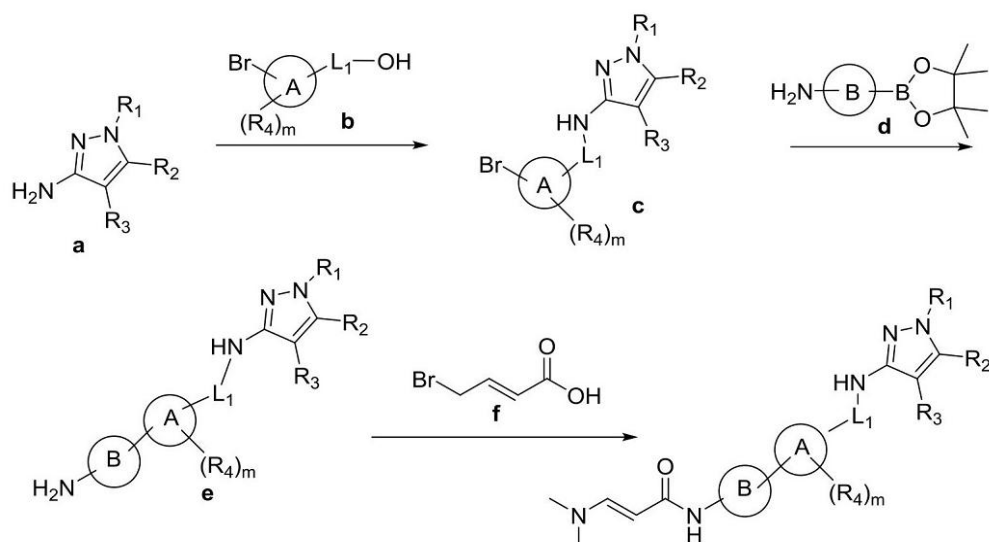
一般的な合成のスキーム

【0215】

スキーム - 8 :

【0216】

【化34】



ここで、環A、環B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 L_1 、および m は、式(I)で定義されるとおりである。

【0217】

スキーム - 8 に概要を示すプロセスを利用し、本発明の化合物を一般的に合成する。市販で入手可能であるか、合成した中間体 - b を、適切な試薬と溶剤 (DCM、触媒 DMF、塩化オキサリル、室温、1 時間半) の存在下で該当酸塩化物に転換した。適切な試薬と溶剤 (ピリジン、0 - 室温、12 時間。または DCM、TEA、0 - 室温、12 時間) の存在下で中間体 - a を用いて反応させ、中間体 - c を得た。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ または $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ などの適切な触媒、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下、1,4 - ジオキサンまたは水などの適切溶剤の存在下で、鈴木カップリング条件による中間体 - d (ボロン酸またはボロネートエステル) を用いた中間体 - c の処理を行い、中間体 - e を得た。この中間体 - e を DIPEA および ACN などの適切溶剤の存在下で 2 M N, N - ジメチルアミンの THF 溶液と反応させた後、該当酸塩化物の中間体 - f と室温で 1 時間反応させ、対象となる生成物を得た。

【0218】

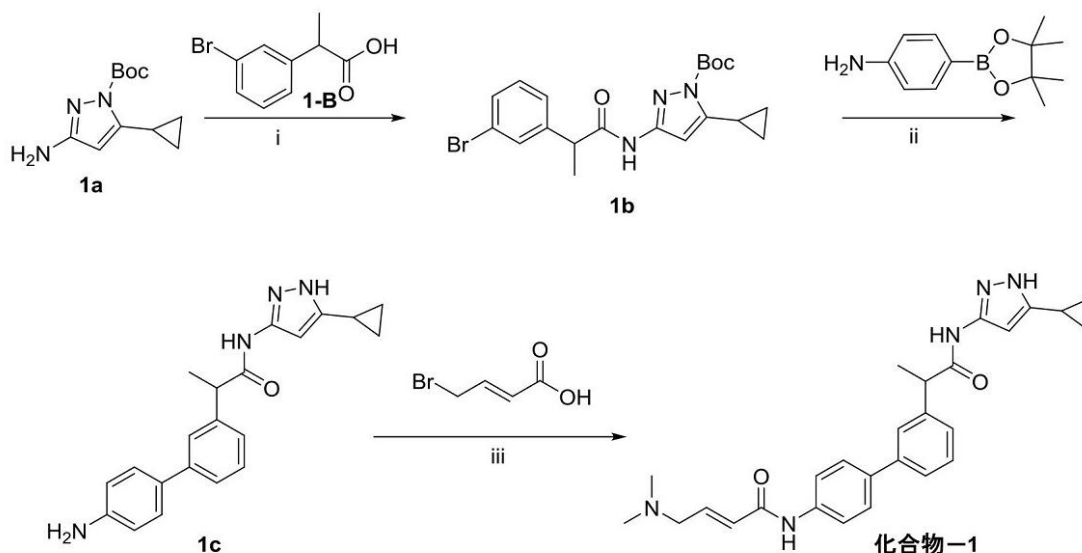
本発明に従って、さらに化合物の準備を例証する以下の実施例を用いて本発明を示すが、それに制限するものではない。

【0219】

実施例 - 1 : (E) - N - (3' - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エナミドの合成 (化合物 - 1)

【0220】

【化 3 5】



10

【0221】

ステップ - i : tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) プロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸の合成

触媒量の DMF を用いて、0 で DCM に 2 - (3 - ブロモフェニル) プロパン酸 (1 g、4.36 mmol) を取入れ、塩化オキサリル (1.1 g、8.7 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 1 時間半撹拌した。反応生成量を減圧下で濃縮した。0 でピリジン (20 mL) に tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.876 g、3.93 mmol) を加え冷やした溶液に、DCM 中に残留物を再溶解させたものを加えた。(文献 Tetrahedron Letters、2005 年、vol. 46、# 6 p. 933 - 935 に記載の通り、合成を実施した) 結果として得られた反応生成量を室温で 12 時間撹拌した。反応生成量を減圧下で濃縮し、残留物を DCM で溶解させ、飽和 NaHCO₃ (硫酸ナトリウム) 溶液とブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、15 % の酢酸エチル - ヘキサンで溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、表題化合物を得た。(0.5 g、26.45 %) LCMS : m/z = 336.1 (M - Boc + 3)

20

30

【0222】

ステップ - ii : 2 - (4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミドの合成

1, 4 - ジオキササン (20 mL) と水 (4 mL) に、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) プロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.5 g、1.15 mmol)、および 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) アニリン (0.378 g、1.72 mmol) を加えガス抜きした溶液に、Cs₂CO₃ (炭酸セシウム、1.12 g、3.44 mmol) を加えた。反応生成量を 10 分間撹拌し、10 分間さらにガス抜きし、PdCl₂(dppf)、DCM (0.046 g、0.057 mmol) を加えた。密封管内で反応生成量を 110 で 12 時間加熱した。反応生成量を室温まで冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。15 % の酢酸エチル - ヘキサンで溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.2 g、50 %) LCMS : m/z = 347.2 (M + H)⁺

40

【0223】

ステップ - iii : (E) - N - (3' - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル

50

]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)プト-2-エナミドの合成

塩化オキサリル(0.121g、0.95mmol)の追加をした後に、触媒量のDMFを用いてDCM(5mL)中に(E)-4-プロモプト-2-エン酸(0.14g、0.86mmol)を取り入れた。反応生成量を1時間半攪拌し、反応生成量を減圧下で残留物が産生するまで蒸発乾固させた。DCM(2mL)中で反応生成量を再溶解させ、アセトニトリル(10mL)とDIPEA(0.4mL、2.16mmol)に2-(4'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド(0.15g、0.43mmol)を加えた混合物に、0 で加えた。反応完了後、結果として得られた反応混合物を0 で10分間攪拌し、N,N-ジメチルアミン(THFに2M、1mL、2.16mmol)の溶液を加え、それから室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(炭酸水素ナトリウム)溶液で冷却し、DCMで抽出した。水層が分離し、DCM(2x25mL)で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄(硫酸ナトリウム)で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、10%のメタノール-DCMで溶出することによってシリカゲルクロマトグラフィーで残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.015g、7.57%)¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.0 (s, 1H)、10.28 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.62 (t, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.41 (d, 2H), 1.25-1.28 (m, 1H), 0.87 (d, 2H), 0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 458.3 (M+H)⁺; HPLC: 98.15%, rt: 6.54分。

【0224】

キラル分取HPLCカラムを使用し、ラセミ体(E)-N-(3'-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-4-(ジメチルアミノ)プト-2-エナミド(0.1g、化合物-1)を分離させた。(方法:カラム:ルクス5μセルローズ-4(10.0x250mm)、溶出:イソクラテック(95:5)、A=ACN、B=EtOHに0.1%のDEA) 純異性体-1(0.04g)および異性体-2(0.04g)を得た。

【0225】

異性体-1(化合物-2):¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.0 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.80 (brs, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87 (dd, 2H), 0.60 (d, 2H). LCMS: m/z = 458.35 (M+H)⁺; HPLC: 97.98%, rt: 6.06分。キラルHPLC: 97.67%、室温: 6.88分。

【0226】

異性体-2(化合物-3):¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.0 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.05 (d, 2H)

, 2.17 (s, 6H), 1.80 (brs, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87 (dd, 2H), 0.60 (d, 2H). LCMS: $m/z = 458.35$ ($M+H$)⁺; HPLC: 96.64%, rt: 6.05分。キラルHPLC: 98.74%、室温: 10.16分。

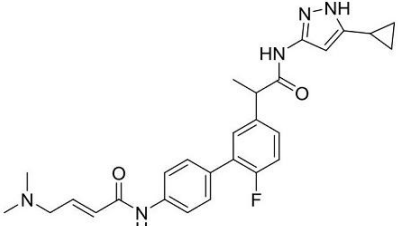
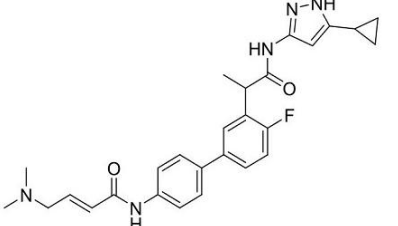
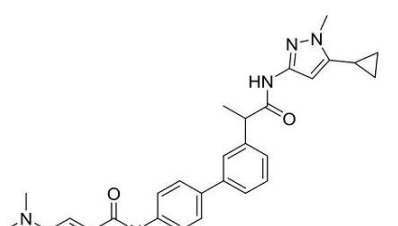
【0227】

以下の表 - 1 に挙げた化合物を実施例 - 1 に記載のものに似た手順で、反応物、試薬量、保護と脱保護、溶剤と反応条件に適切な変更を行い、準備した。また、化合物の特性データを明細書の表 - 1 にまとめている。

【0228】

【表3 - 1】

表-1:

化合物 番号	構造	特性データ
4		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.46 (d, 2H), 9.75 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 2.81 (d, 6H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 0.86 (dd, 2H), 0.60 (dd, 2H); LCMS: $m/z = 476.1$ ($M+H$) ⁺ ; HPLC: 93.72%, rt: 6.20min.
5		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.46 (d, 2H), 9.75 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.34-3.39 (d, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.46-1.83 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.85-0.88 (m, 2H), 0.59-0.63 (m, 2H); LCMS: $m/z = 476.1$ ($M+H$) ⁺ ; HPLC: 94.10%, rt: 10.18min.
6		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.14 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.56-7.60 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.71-0.76 (m, 2H), 0.49-0.53 (m, 2H); LCMS: $m/z = 472.2$ ($M+H$) ⁺ ; HPLC: 97.67%, rt: 6.72min.

10

20

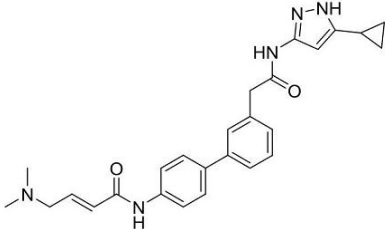
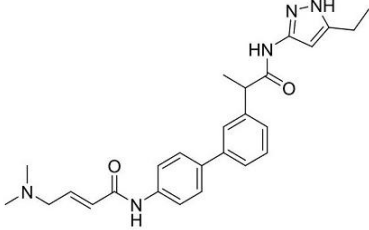
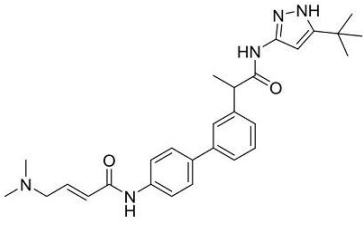
30

40

50

【 0 2 2 9 】

【 表 3 - 2 】

化合物 番号	構造	特性データ
7		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.26-6.30 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.78-1.81 (m, 1H), 0.86 (dd, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 444.0 (M+H) $^+$; HPLC: 95.97%, rt: 5.90min.
8		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.0 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.24-6.49 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.07 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (t, 3H). LCMS: m/z = 446.35 (M+H) $^+$; HPLC: 93.28%, rt: 5.99min.
9		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.29 (d, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.21 (s, 9H); LCMS: m/z = 474.35 (M+H) $^+$; HPLC: 94.08%, rt: 3.22min.

10

20

30

【 0 2 3 0 】

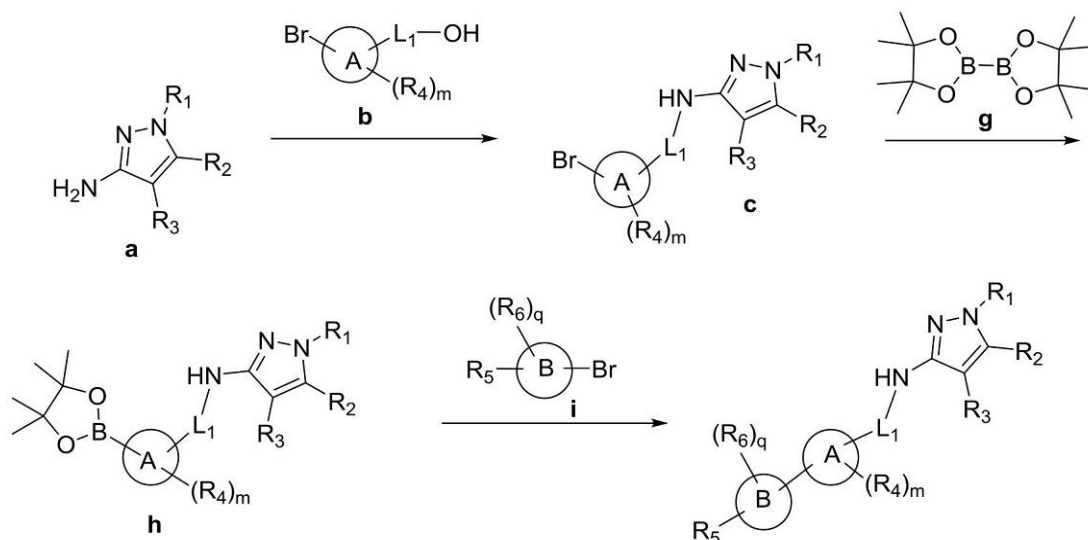
一般的な合成スキーム

スキーム - 9 :

【 0 2 3 1 】

40

【化 3 6】



10

ここで、環 A、環 B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L_1 、および $C_{21}H_{22}O_1$ (マレイン) は式 (I) で定義される通りである。

【0232】

スキームに概説する手順を利用し、通常、本発明の化合物のいくらかは合成することができる。市販で入手可能であるか、合成した中間体 - b を適切な試薬と溶剤 (DCM、触媒の DMF、塩化オキサリル、室温、~ 1 時間半) の存在下で該当酸塩化物に転換した。適切な試薬と溶剤 (ピリジン、0 - 室温、12 時間。または、DCM、TEA、0 - 室温、12 時間) の存在下で中間体 - a を用いて反応させ、中間体 - c を得た。適切な試薬と条件 (1, 4 - ジオキサン、酢酸カリウム、 $Pd(dppf)Cl_2$ ・DCM または $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、12 時間、100) 下で、中間体 - g (4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - bi (1, 3, 2 - ジオキサボロラン)) を用いて中間体 - c を処理し、中間体 - h を得た。鈴木カップリング条件により $Pd(dppf)Cl_2$ ・DCM または $PdCl_2(PPh_3)_2$ などの適切触媒、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下で、1, 4 - ジオキサンまたは水などの適切な溶剤の存在下で、中間体 i を用いて中間体 - h を処理し、対象となる生成物を得た。

20

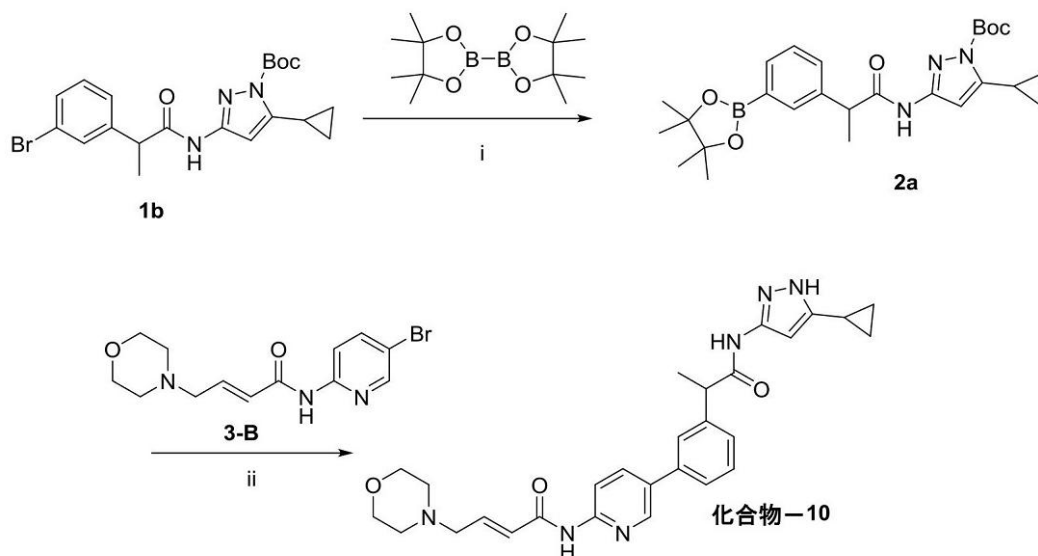
30

【0233】

実施例 - 2 : (E) - N - (5 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリノブト - 2 - エナミドの合成 (化合物 - 10)

【0234】

【化 3 7】



10

【 0 2 3 5】

ステップ - i : tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (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) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

20

1 , 4 - ジオキサン (5 0 m L) に、 tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) プロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 (5 . 0 g 、 1 1 . 5 2 m m o l) および 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - b i (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (3 . 5 g 、 1 3 . 8 m m o l) を加え脱気した溶液に、酢酸カリウム (3 . 3 g 、 3 4 . 5 m m o l) を加えた。反応生成量を室温で脱気しながら 1 0 分間攪拌し、 $PdCl_2(dppf)$ ・DCM 複合体 (0 . 0 4 6 g , 0 . 0 5 7 m m o l) を加えた。密封管内で反応生成量を 1 0 0 で 1 2 時間加熱し、反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 2 5 m L) で再抽出した。結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。2 0 % の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、表題化合物を得た。(4 . 0 g 、 6 0 %)、LCMS : $m/z = 482.2 (M+H)^+$

30

【 0 2 3 6】

ステップ - ii : (E) - N - (5 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリノプト - 2 - エナミドの合成

40

1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) と水 (5 m L) に、 tert - ブチル - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (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) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 (0 . 5 g 、 1 . 0 4 m m o l)、および (E) - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリノプト - 2 - エナミド (0 . 2 7 g 、 0 . 8 3 m m o l) を加え脱気した溶液に、 Cs_2CO_3 (炭酸セシウム、0 . 8 4 g 、 2 . 6 m m o l) を加えた。反応生成量を 1 0 分間脱気しながら攪拌し、 $PdCl_2(dppf)$ ・DCM 複合体 (0 . 0 6 g 、 0 . 0 7 m m o l) を加え、密封管内で反応生成量を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 2 5 m L) で再抽出した。結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。1 0 % のメタノールの DCM 溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製物を精製し、分取 HPLC でさらに精製した。(方法 : カラム : Gemini NX C18 (2 1 . 2 m m X 1 5 0 m m 、 5 ミクロン)、移動層 : 0 .

50

0.1% NH_4OH の水溶液、アセトニトリル：メタノール（1：1））表題化合物を得た。（0.2 g, 40%）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz）：
 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.13 (d, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H) ; LCMS: $m/z = 501.10$ ($M+H$)⁺; HPLC: 97.63%, rt: 4.27分。

10

【0237】

ラセミ体（E）-N-（5-（3-（1-（（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）-フェニル）ピリジン-2-イル）-4-モルホリノプト-2-エナミドを、キラル分取HPLCカラムを使用し分離させた。（方法：カラム：キラルPak IA（20mmX250 mm、5ミクロン）、溶出：イソクラティック（50：50）、A=ACN、B=MeOH、流量：20 mL/分）純異性体-1 および 異性体-2を得た。

【0238】

20

異性体-1（化合物-11）： $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz）：
 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.12 (d, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: $m/z = 501.3$ ($M+H$)⁺; HPLC: 99.26%, rt: 3.45 分。キラルHPLC: 97.58%、室温：7.54分。

30

【0239】

異性体-2（化合物-12）： $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz）：
 12.02 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.31 (s, 4H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); LCMS: $m/z = 501.2$ ($M+H$)⁺; HPLC: 99.04%, rt: 3.44 分。キラルHPLC: 95.42%、室温：9.07分。

40

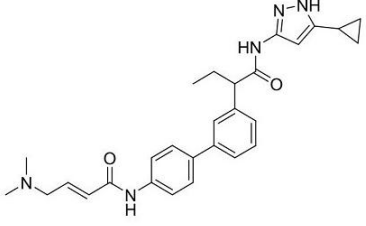
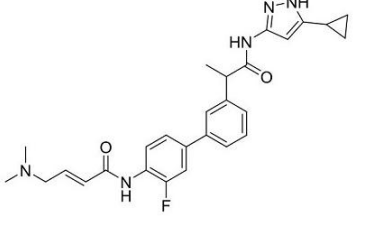
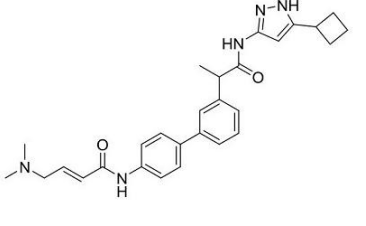
【0240】

以下の表-2に挙げた化合物を実施例-2に記載のものと似た手順で、反応物、試薬量、保護と脱保護、溶剤と反応条件に適切な変更をし準備した。また、化合物の特性データを明細書の表-2にまとめている。

【0241】

【表 4 - 1】

表-2:

化合物 番号	構造	特性データ
13		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.13 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 5H), 0.58-0.57 (m, 2H); LCMS: m/z = 472.5 (M+H) $^+$; HPLC: 94.51%, rt: 6.18 min.
14		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.57 (m, 2H); LCMS: m/z = 476.1 (M+H) $^+$; HPLC: 95.68%, rt: 6.12 min.
15		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.32-6.27 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 8H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 3H), 1.42 (d, 3H); LCMS: m/z = 472.2 (M+H) $^+$; HPLC: 98.85%, rt: 3.71 min.

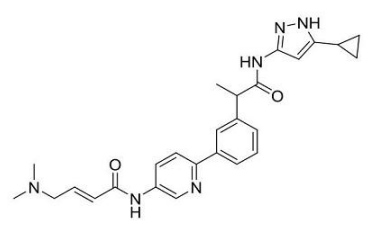
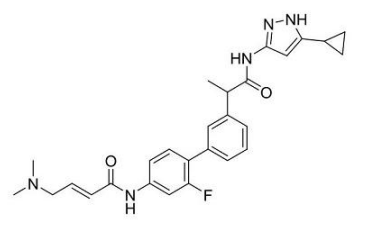
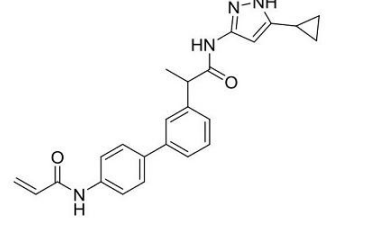
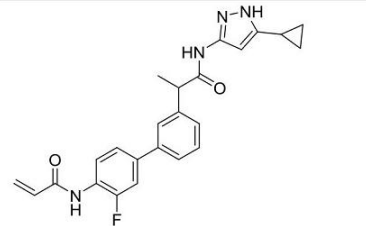
10

20

30

40

【表 4 - 2】

16		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.47 (d, 2H), 8.86 (d, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 459 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.54%, rt: 5.79 min.
17		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.80-7.76 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.83-0.81 (m, 2H), 0.60-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 476.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.40%, rt: 3.44 min.
18		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.25 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 400.8 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.91%, rt: 4.47 min.
19		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.81-5.78

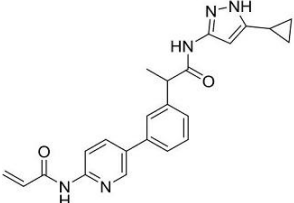
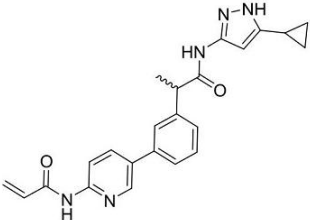
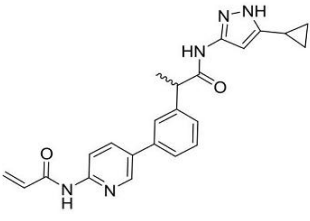
10

20

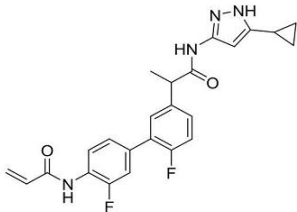
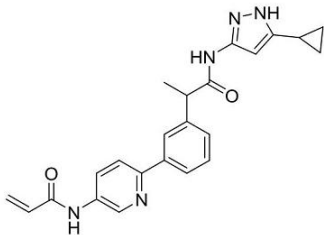
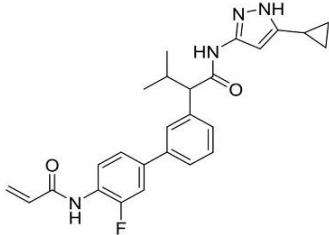
30

40

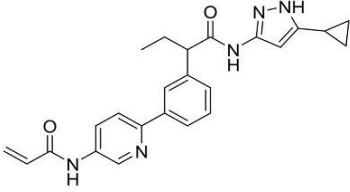
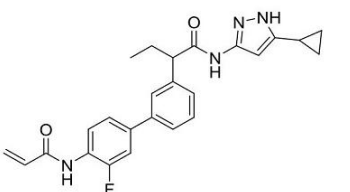
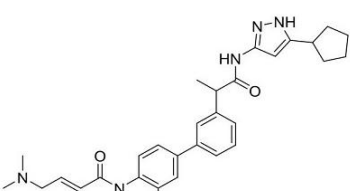
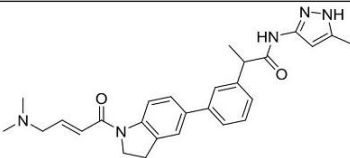
【表 4 - 3】

		(m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 419.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.28%, rt: 7.07 min.	
20		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.41%, rt: 3.84 min.	10
21		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.74%, rt: 6.12 min.; Chiral HPLC: 96.78 %, rt: 6.57 min. (化合物 20 の異性体-1)	20 30
22		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78	40

【表 4 - 4】

		(m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.96%, rt: 6.11 min; Chiral HPLC: 98.55 %, rt: 12.37 min. (化合物 20 の異性体-2)	
23		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.32-6.27 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 436.9 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.49%, rt: 4.21 min.	10
24		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.49-10.46 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.33-6.29 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.88-0.86 (d, 2H), 0.62-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.66%, rt: 3.54 min.	20 30
25		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.05-11.95 (brs, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 447.0 (M+H) ⁺ ;	40

【表 4 - 5】

		HPLC: 98.63%, rt: 4.63 min.
26		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.35-6.31 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.86-0.84 (m, 5H), 0.59-0.57 (m, 2H); LCMS: m/z = 416.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.41%, rt: 7.99 min.
27		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.65-6.51 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 0.86-0.84 (m, 5H), 0.62-0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 433.3 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.21%, rt: 4.33 min.
28		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.79-6.80 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.66-1.49 (m, 6H), 1.42-1.41 (m, 3H); LCMS: m/z = 504.55 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.66%, rt: 4.66 min.
29		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.37-

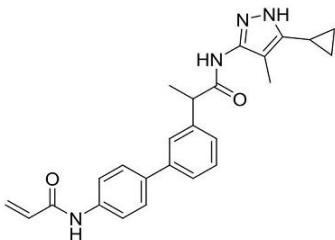
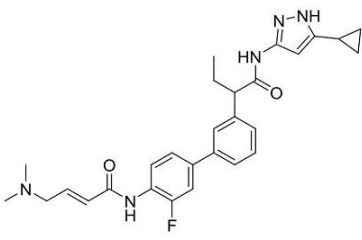
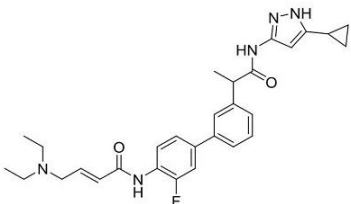
10

20

30

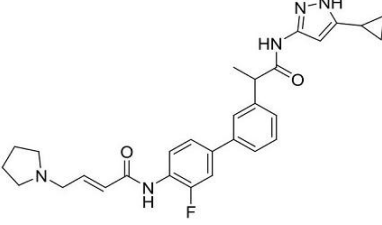
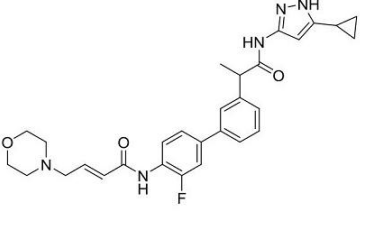
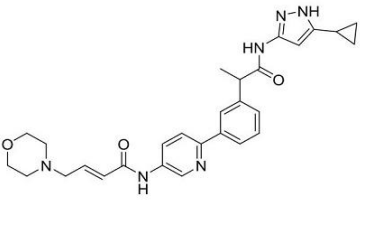
40

【表 4 - 6】

		7.27 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.88-3.33 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H); LCMS: $m/z = 484.4$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.47%, rt: 4.25 min.	10
30		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.85 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.87-3.86 (brs, 1H), 1.72-1.69 (m, 4H), 1.43-1.42 (m, 3H), 0.82 (d, 2H), 0.67 (d, 2H); LCMS: $m/z = 415.3$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.49, rt: 5.03 min.	20
31		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.08-2.08 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 5H), 0.62 (s, 2H); LCMS: $m/z = 490.1$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.55%, rt: 4.54 min.	30
32		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89-3.87 (m,	40

【 0 2 4 7 】

【表 4 - 7】

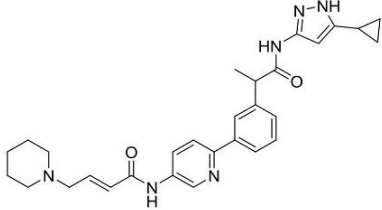
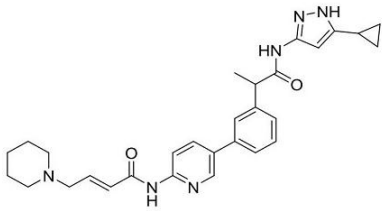
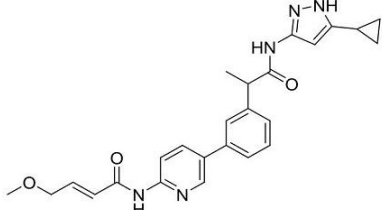
		1H), 3.20 (d, 2H), 2.49-2.44 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.99-0.96 (m, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.62 (d, 2H); LCMS: m/z = 504.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.75%, rt: 4.47 min.	
33		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.70 (d, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 502.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.31%, rt: 4.43 min.	10 20
34		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.60 (d, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 518.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.37%, rt: 4.23 min.	30
35		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.60 (t, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.84 (d, 2H),	40

【表 4 - 8】

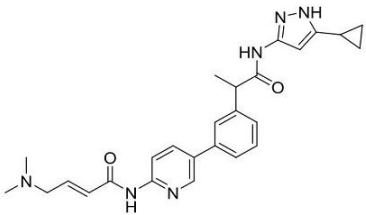
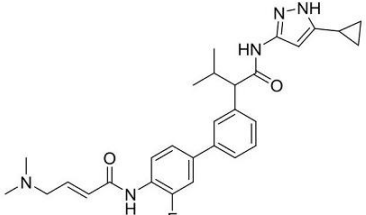
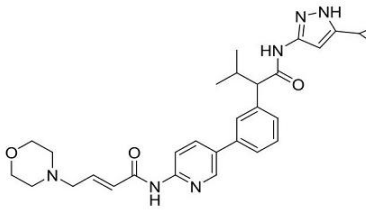
		0.62-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z = 501.40$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.02%, rt: 4.17 min.	
36		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.81-1.77 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.66 (m, 3H), 0.61 (s, 2H); LCMS: $m/z = 487.4$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.73%, rt: 6.05 min.	10
37		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.00 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 6.40 (t, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 459.30$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 90.11%, rt: 4.01 min.	20
38		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.66-8.61 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.06-3.04 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z = 477.5$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.38%, rt: 5.77 min.	30 40

【 0 2 4 9 】

【表 4 - 9】

39		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.85-8.84 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.41-1.39 (m, 5H), 0.85 (d, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 499.60 (M+H) $^+$; HPLC: 98.43%, rt: 5.75 min.
40		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.07-3.05 (d, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 5H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 499.70 (M+H) $^+$; HPLC: 97.36%, rt: 5.90 min.
41		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.00 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.41-1.39 (d, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.60-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 446.4 (M+H) $^+$; HPLC: 95.99%, rt: 4.05 min.

【表 4 - 1 0】

42		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28–8.26 (d, 1H), 8.07–8.05 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 6.83–6.76 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.89–3.87 (m, 1H), 3.06–3.04 (d, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.78–1.76 (m, 1H), 1.42–1.40 (d, 3H), 0.87–0.84 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 459.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.38%, rt: 4.26 min.
43		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.13–8.09 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 6.79–6.72 (m, 1H), 6.49–6.45 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.34–3.31 (m, 1H), 3.09–3.07 (d, 2H), 2.40–2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.81–1.76 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.66 (m, 3H), 0.61 (s, 2H); LCMS: m/z = 504.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.59%, rt: 4.42 min.
44		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 6.81–6.77 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.60–3.58 (m, 5H), 3.11 (d, 2H), 2.67–2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 1.81–1.79 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.60 (s, 2H); LCMS: m/z = 529.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.50%, rt: 4.56 min.

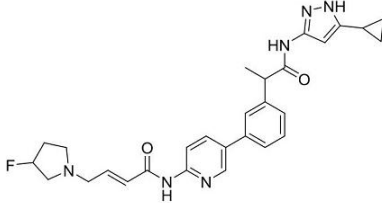
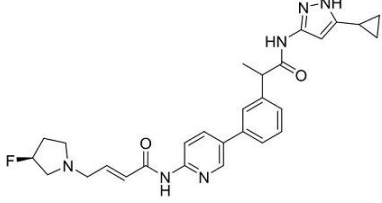
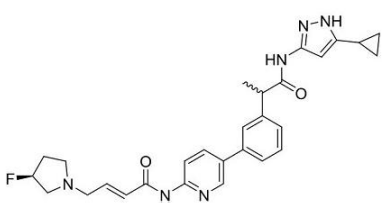
10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

45		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02–11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 3.90–3.89 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88–0.86 (m, 2H), 0.62–0.59 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 503.60 (M+H) ⁺ ; HPLC: 92.66%, <i>rt</i> : 4.11 min.
46		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02–11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 3.90–3.89 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88–0.86 (m, 2H), 0.62–0.59 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.38%, <i>rt</i> : 5.41 min.
47		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02–11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 3.90–3.89 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 1H), 2.21–2.09 (m, 2H),

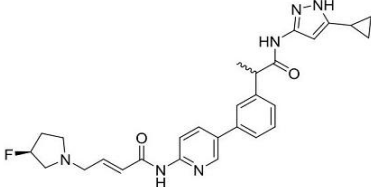
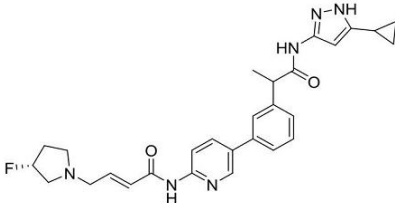
10

20

30

40

【表 4 - 1 2】

		1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.79%, rt: 5.94 min.; Chiral HPLC: 98.06%, rt: 10.20 min. (化合物 46 の異性体-1)
48		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.92%, rt: 5.94 min.; Chiral HPLC: 97.74%, rt: 15.18 min. (化合物 46 の異性体-2)
49		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.79%, rt: 5.94 min.

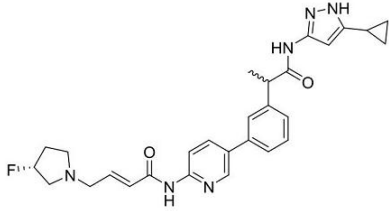
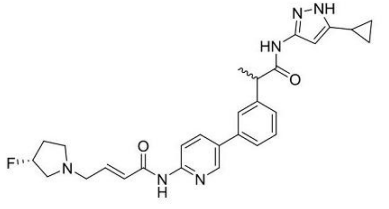
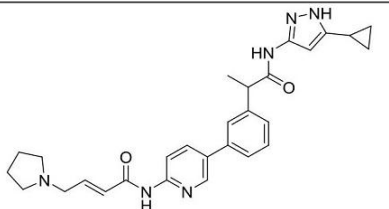
10

20

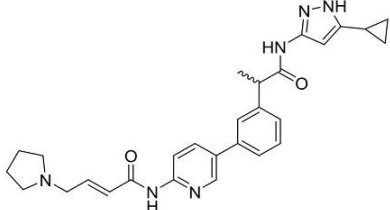
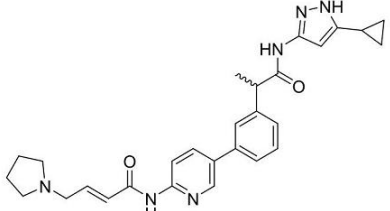
30

40

【表 4 - 1 3】

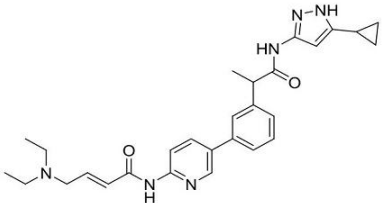
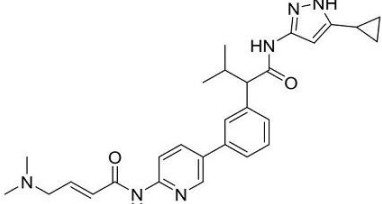
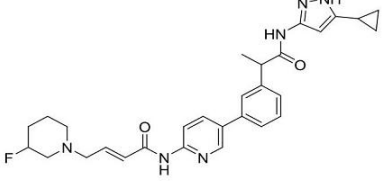
50		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.31%, rt: 5.97 min; Chiral HPLC: 98.56%, rt:10.44 min. (化合物 49 の異性体-1)	10
51		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.60 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.48%, rt: 5.48 min. Chiral HPLC:97.95%, rt:20.50 min. (化合物 49 の異性体-2)	20 30
52		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.88-6.81	40

【表 4 - 1 4】

		(m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.15%, rt: 8.45 min.
53		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.40%, rt: 5.95 min.; Chiral HPLC: 97.27%, rt: 13.51 min. (化合物 52 の異性体-1)
54		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27-8.24 (d, 1H), 8.07-8.02 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41-1.40 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.04%, rt: 5.97 min.; Chiral HPLC: 95.43%, rt: 16.67 min. (化合物 52 の異性体-2)

【 0 2 5 5 】

【表 4 - 1 5】

55		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.99-0.97 (m, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 487.6 (M+H) $^+$; HPLC: 97.05%, rt: 4.10 min.
56		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.81-1.78 (m, 1H), 0.99-0.97 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 487.6 (M+H) $^+$; HPLC: 95.92%, rt: 4.35 min.
57		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.56-6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.73-4.59 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.74-1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 0.87 (d, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 517.6 (M+H) $^+$;

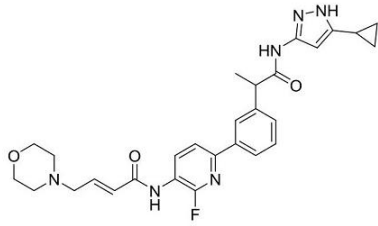
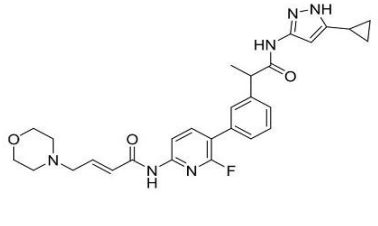
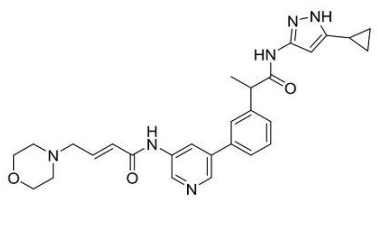
10

20

30

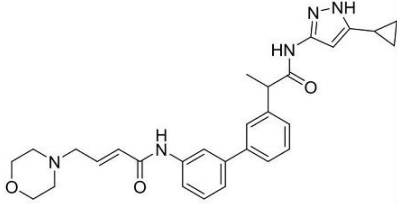
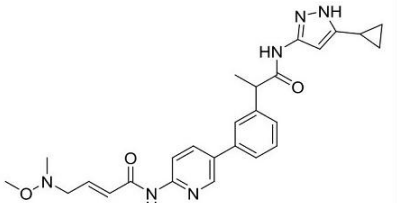
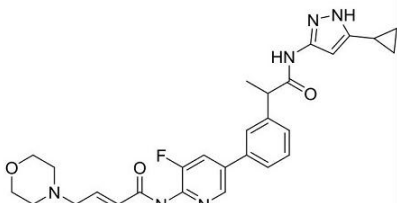
40

【表 4 - 1 6】

		HPLC: 99.22%, rt: 3.40 min.
58		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 0.87 (d, 2H), 0.62 (d, 2H); LCMS: m/z = 519.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.82%, rt: 5.92 min.
59		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.46-6.42 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 519 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.28%, rt: 3.82 min.
60		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.34-6.30 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 501.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.28%, rt: 5.61

【 0 2 5 7 】

【表 4 - 1 7】

		min.
61		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68–7.66 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47–7.35 (m, 4H), 7.31–7.29 (d, 1H), 6.78–6.71 (m, 1H), 6.32–6.28 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.61–3.58 (m, 4H), 3.17–3.11 (m, 2H), 2.39–2.32 (m, 4H), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.41–1.36 (m, 3H), 0.88–0.86 (m, 2H), 0.61–0.60 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 500.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.40%, <i>rt</i> : 6.08 min.
62		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 12.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.64–8.63 (d, 1H), 8.31–8.29 (d, 1H), 8.10–8.08 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59–7.57 (d, 1H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.38–7.36 (d, 1H), 6.92–6.85 (m, 1H), 6.49–6.45 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.92–3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 5H), 2.55 (s, 3H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.44–1.42 (m, 3H), 0.89–0.86 (m, 2H), 0.64–0.60 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 475.6 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.10%, <i>rt</i> : 4.01 min.
63		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09–8.06 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64–7.63 (d, 1H), 7.46–7.39 (m, 2H), 6.81–6.74 (m, 1H), 6.38–6.34 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.95–3.88 (m, 1H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.16–3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.84–1.79 (m, 1H), 1.43–1.42 (d, 3H), 0.88–0.86 (m, 2H), 0.62–0.60 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 519.60 (M+H) ⁺ ;

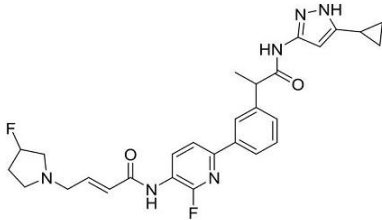
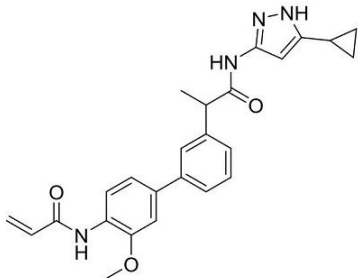
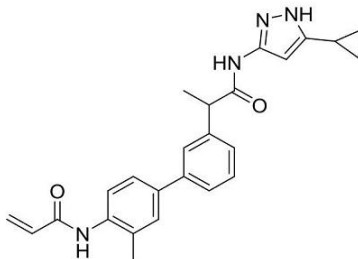
10

20

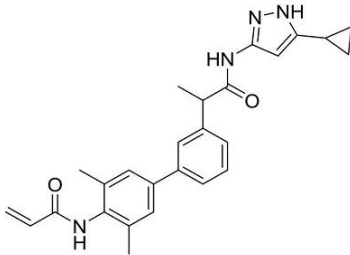
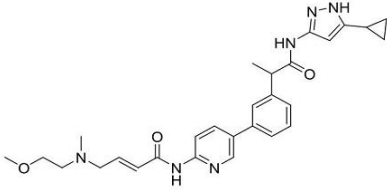
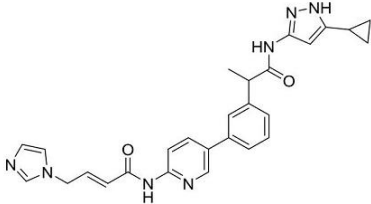
30

40

【表 4 - 1 8】

		HPLC: 95.10%, rt: 5.79 min.
64		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.42-7.41 (d, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.55-6.52 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.61-5.21 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.42-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 520.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.27%, rt: 6.29 min.
65		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.25-7.21 (d, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.27-6.22 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74-5.71 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 2.61-2.35 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 431.5 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.38%, rt: 4.20 min.
66		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.47-7.43 (d, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 6.28-6.24 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.77-5.74 (d, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 2.32-2.29 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.60

【表 4 - 1 9】

		(m, 2H), LCMS: $m/z = 415.1$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.38%, rt: 4.47 min.
67		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.42 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 6.14-6.13 (d, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H) 2.62-2.51 (s, 3H), 2.53-2.24 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: $m/z = 429.2$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.38%, rt: 4.48 min.
68		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.51-6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.45-3.42 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18-3.15 (d, 2H), 2.53-2.51 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.43-1.41 (d, 3H), 0.86-0.85 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H) LCMS: $m/z = 503.30$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.87%, rt: 7.07 min.
69		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.10-7.07 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.07 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.31-3.29 (d, 2H), 1.80-1.40 (m, 1H), 1.40-1.39 (d, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H),

10

20

30

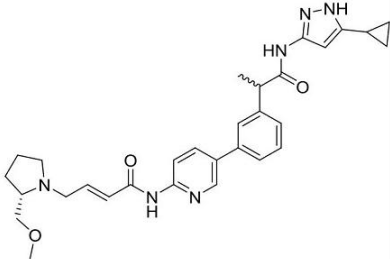
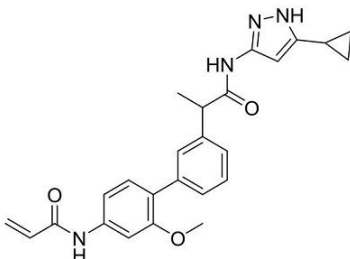
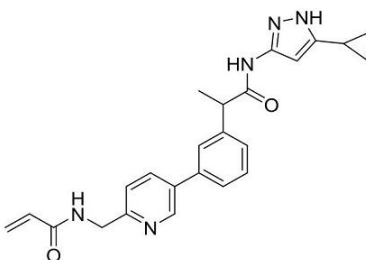
40

10

20

30

【表 4 - 2 1】

72		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.01 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.66-6.62 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.43-1.42 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 529.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.02%, rt: 5.61 min. (化合物 70 の異性体-2)
73		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 6.48-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74-5.71 (d, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72-3.70 (d, 3H), 2.61-2.35 (m, 1H), 1.39-1.23 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H); LCMS: m/z = 430.51 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.75%, rt: 4.07 min.
74		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.78-8.77 (m, 2H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 2H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.42-1.41 (m, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 416.3 (M+H) ⁺ ;

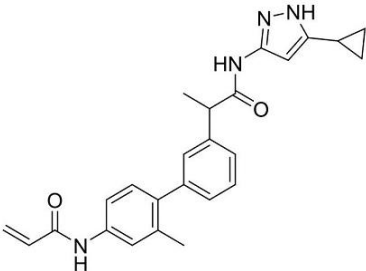
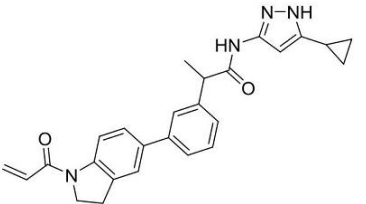
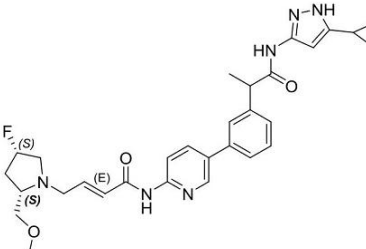
10

20

30

40

【表 4 - 2 2】

		HPLC: 95.62%, rt: 3.80 min.
75		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.16-7.13 (d, 2H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.28-6.24 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.77-5.74 (d, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.39-1.38 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 414.5 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.6%, rt: 9.68 min.
76		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.34-6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.85-5.82 (d, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 427.15 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.60 %, rt: 4.53 min.
77		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84

10

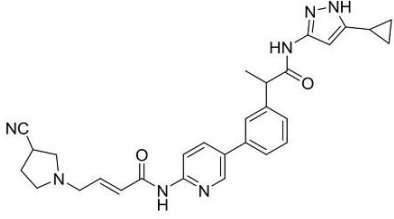
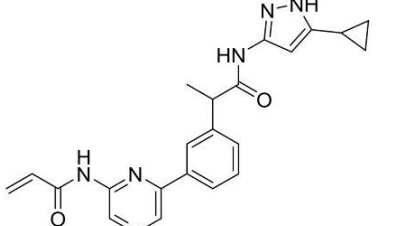
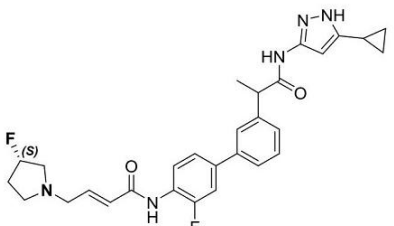
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 4 - 2 3】

		(m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 547.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.24%, rt: 6.08 min.
78		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 3H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 510.20 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.16%, rt: 5.96 min.
79		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.98 (d, 1H), 7.46-7.46 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.88-5.85 (d, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 2.08-1.78 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.80 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.62%, rt: 3.46 min.
80		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.48-7.47 (d, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.28-5.14 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.20-2.08 (m,

10

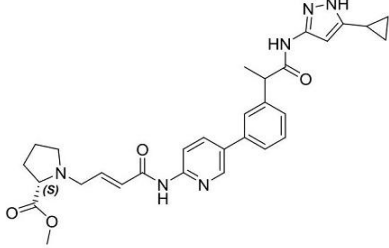
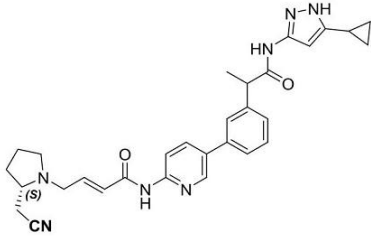
20

30

40

【 0 2 6 4】

【表 4 - 2 4】

		1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 520.31 (M+H) ⁺ ; HPLC: 91.57%, rt: 6.11 min.
81		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 4.15-4.01 (m, 3H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.82-1.43 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 543.25 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.52%, rt: 6.07 min.
82		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.43-1.41 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 524.21 (M+H) ⁺ ; HPLC: 93.58%, rt: 6.07 min.

10

20

30

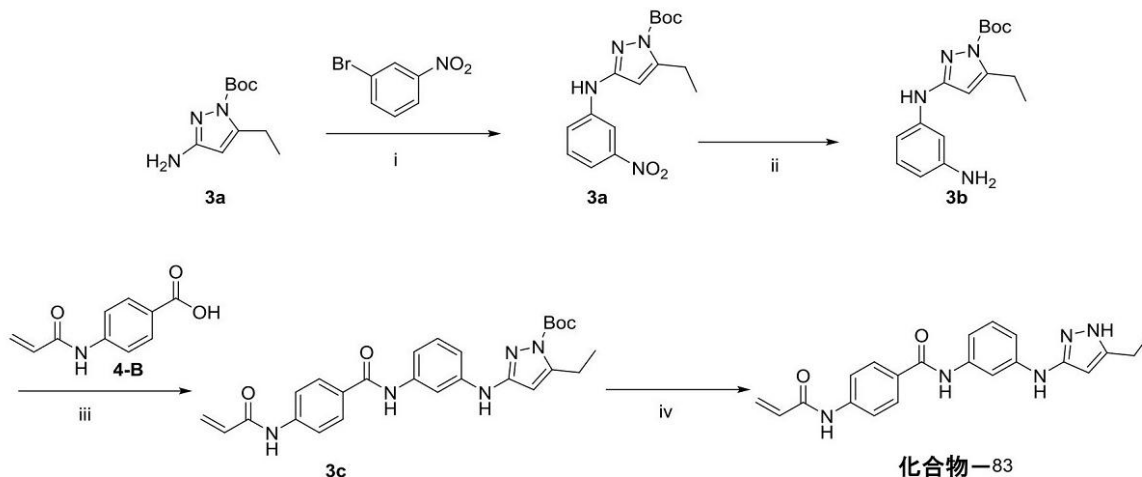
40

【 0 2 6 5】

実施例 - 3 : 4 - アクリルアミド - N - (3 - ((5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) フェニル) - ベンズアミドの合成 (化合物 - 8 3)

【 0 2 6 6】

【化 3 8】



10

【0267】

ステップ - i : tert - ブチル 5 - エチル - 3 - ((3 - ニトロフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

1 , 4 - ジオキサン (20 mL) に、 tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (中間体 - 1 - A に類似するように合成した) (0 . 5 g 、 2 . 36 mmol) 、 および 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼン (0 . 571 g 、 2 . 84 mmol) を加え、脱気した溶液に、 Cs_2CO_3 (炭酸セシウム、 1 . 91 g 、 5 . 92 mmol) を加え、室温で 10 分間反応生成量を撹拌した。さらに、 10 分間脱気し、キサントホス (0 . 136 g 、 0 . 236 mmol) 、 および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 108 g 、 0 . 118 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を 100 で 4 時間加熱した。反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で再度抽出した。結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。 15 % の酢酸エチル - ヘキサン溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製化合物を精製し、表題化合物を得た。 (0 . 2 g 、 35 %) LCMS : $m/z = 333.10$ ($M+H$) ⁺

20

30

【0268】

ステップ - ii : tert - ブチル 3 - ((3 - アミノフェニル) アミノ) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

エタノール中に、 tert - ブチル - 5 - エチル - 3 - ((3 - ニトロフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 (0 . 2 g 、 0 . 60 mmol) を取り入れ、 10 % の Pd/C (0 . 05 g) を加え、パルシェーカー内で 4 時間 H_2 圧 (40 Psi) をかけ、反応生成量を室温で撹拌した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、エタノールで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮し、表題化合物を得た。 (0 . 13 g 、 49 %) LCMS : $m/z = 302.8$ ($M+H$) ⁺

40

【0269】

ステップ - iii : tert - ブチル 3 - ((3 - (4 - アクリルアミドベンズアミド) フェニル) アミノ) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

DMF (4 mL) に、 4 - アクリルアミド安息香酸 (0 . 098 g (中間体 - 11) 、 0 . 52 mmol) を加えた溶液に、 DIPEA (0 . 2 mL 、 1 . 05 mmol) を加え、続いて HATU (0 . 245 g 、 0 . 64 mmol) を加え、最後に tert - ブチル 3 - ((3 - アミノフェニル) アミノ) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 13 g 、 0 . 430 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過・濃縮した。 (0 . 13 g 、 90 %) LCMS : $m/z = 476.2$

50

(M + H)⁺

【0270】

ステップ - iv : 4 - アクリルアミド - N - (3 - ((5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) フェニル) ベンズアミドの合成

DCM (3 mL) に、tert - ブチル - 3 - ((3 - (4 - アクリルアミドベンズアミド) フェニル) アミノ) - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 13 g、0 . 33 mmol) を加えた溶液に、0 で TFA (1 mL) を加えた。反応生成量を室温で 2 時間攪拌した。反応生成量を真空中で濃縮し、未精製化合物を得た。10 % のメタノール - DCM 溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製化合物を精製し、さらに分取 HPLC で精製した。 (方法 : カラム : X - BRIDGE PREP C18 5 MICRON OBD (19 mm X 150 mm)、移動層 : 0 . 01 % NH₄OH : アセトニトリル) 表題化合物を得た。 (0 . 030 g、25 %) . ¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 11 . 5 (s , 1 H) , 10 . 38 (s , 1 H) , 9 . 93 (s , 3 H) , 8 . 23 (s , 1 H) , 7 . 91 (d , 1 H) , 7 . 76 (d , 1 H) , 7 . 64 (s , 1 H) , 7 . 05 - 6 . 98 (m , 3 H) , 6 . 46 - 6 . 40 (m , 1 H) , 6 . 29 - 6 . 24 (d , 1 H) , 5 . 78 (d , 1 H) , 5 . 62 (s , 1 H) , 2 . 52 - 2 . 50 (m , 2 H) , 1 . 16 - 1 . 12 (t , 3 H) ; LCMS : m/z = 376 . 10 (M + H)⁺ ; HPLC : 92 . 00 % , rt : 3 . 28 分。

10

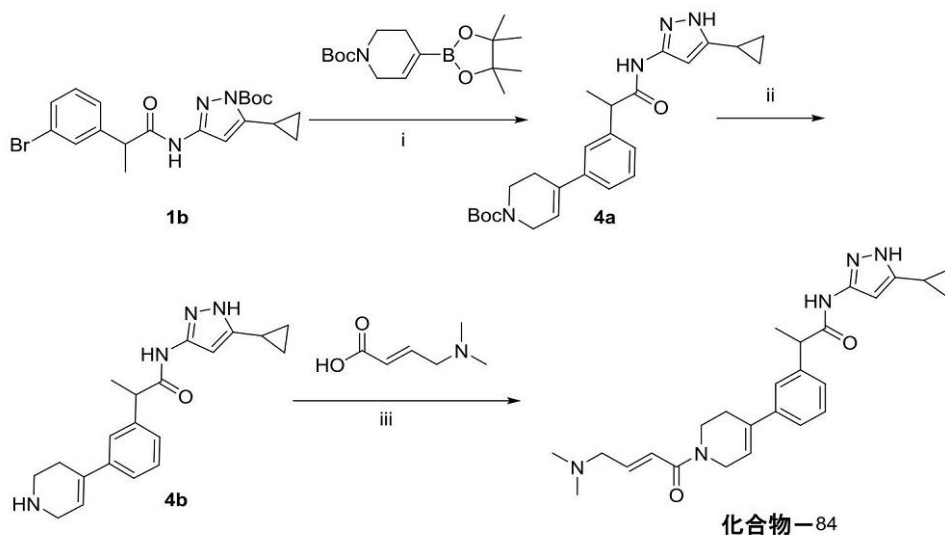
20

【0271】

実施例 - 4 : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) - ブト - 2 - エノイル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンアミドの合成 (化合物 - 84)

【0272】

【化39】



30

40

【0273】

ステップ - i : tert - ブチル 4 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸塩の合成

1 , 4 - ジオキサン (20 mL) および水 (1 mL) に、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - プロモフェニル) プロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 45 g、1 . 03 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) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 (0 . 42 g、1 . 37 mmol) を加え脱

50

気した溶液に、 K_2CO_3 (炭酸カリウム、0.45 g、3.26 mmol) を加えた。反応生成量を10分間攪拌し、さらに10分間脱気し、 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (0.044 g、0.05 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を100 で5時間加熱した。反応生成量を室温まで冷まし、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、70%の酢酸エチル-ヘキサンシステムで溶出することによってコンビフラッシュカラムで化合物を精製し、表題化合物を得た。(0.3 g、66%) LCMS: m/z = 437.2 ($M+H$)⁺

【0274】

ステップ - i i : N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンアミドの合成

10

乾燥DCM (10 mL) に加えた tert - ブチル 4 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸塩 (0.1 g、0.22 mmol) の攪拌した溶液に、アラゴンガス中、0 でTFA (1 mL) をゆっくりと加えた。結果として得られた反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応完了後、余分な溶媒を乾くまで減圧下で取り除き、表題化合物を得た。(0.13 g TFA塩として表題化合物) LCMS: m/z = 337.1 ($M+H$)⁺

【0275】

ステップ - i i i : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンアミドの合成

20

DMF (5 mL) に、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) but - 2 - エン酸 (0.063 g、0.37 mmol) を加えた溶液に、DIPEA (0.14 mL、1.11 mmol) を加え、続いて0 でHATU (0.21 g、0.55 mmol) を加えた。最後に、N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンアミド (0.17 g、0.37 mmol) を加えた。反応生成量を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、さらに分取HPLC条件で精製した (カラム: X - bridge prep C18 5u OBD (19 x 150 mm)、移動層: アンモニア - 水)。遊離塩基として、表題化合物を得た。(0.02 g, 12%); ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 12.02 (s, 1H)、10.38 (s, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.24 - 7.27 (m, 3H)、6.59 - 6.66 (m, 2H)、6.13 (s, 2H)、4.15 - 4.25 (m, 2H)、3.81 - 3.83 (d, 2H)、3.73 - 3.74 (m, 2H)、3.4 (s, 1H)、3.03 (s, 2H)、2.14 (s, 6H)、1.79 - 1.82 (m, 1H)、1.36 (d, 3H)、0.87 (d, 2H)、0.6 (d, 2H)。LCMS: m/z = 448.2 ($M+H$)⁺。HPLC: 98.2 8%、室温: 5.92分。

30

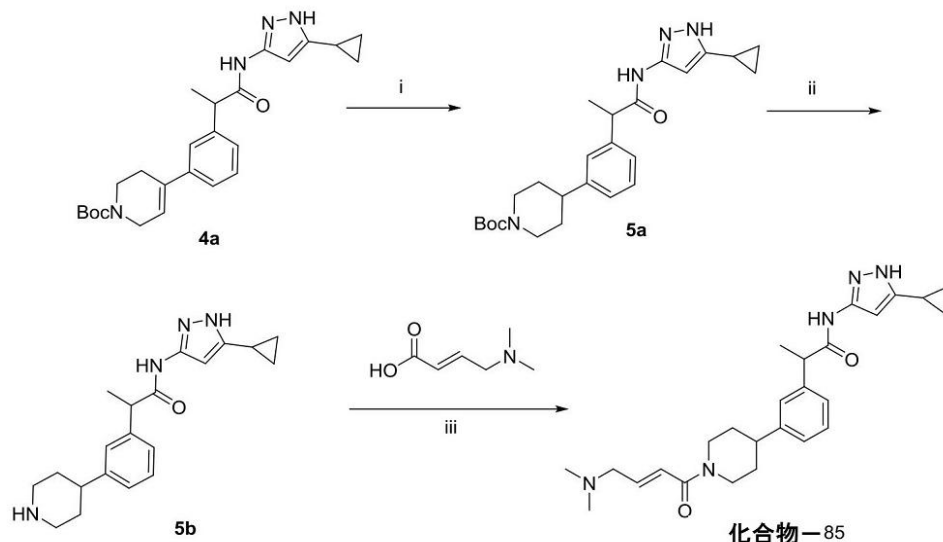
40

【0276】

実施例 - 5 : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンアミドの合成 (化合物 - 85)

【0277】

【化 40】



10

【0278】

ステップ - i : tert - ブチル 4 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン 1 - カルボン酸塩の合成

20

メタノール (10 mL) に tert - ブチル 4 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸塩 (0 . 12 g 、 0 . 28 mmol) を加え脱気した溶液に、10 % の Pd / C (パラジウム炭素) を加えた。パルシェーカー内で 40 分間、45 PSI で反応混合物を水素化処理した。反応生成量をセライトベットの濾過し、メタノールでセライトベットを洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。 (0 . 11 g 、 87 %) LCMS : m / z = 439 . 1 (M + H)⁺

【0279】

ステップ - ii : N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - ((ピペリジン 4 - イル) フェニル) - プロパンアミドの合成

30

乾燥 DCM (5 mL) に、tert - ブチル 4 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン 1 - カルボン酸 (0 . 11 g 、 0 . 25 mmol) を加え攪拌した溶液に、0 、アルゴンガス中でゆっくりと TFA (1 mL) を加えた。結果として得られた反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応完了後、余分な溶媒を減圧下で乾くまで除去し、表題化合物を得た。 (0 . 12 g トリフルオロ酢酸 (TFA) 塩としての表題化合物) LCMS : m / z = 339 . 25 (M + H)⁺

【0280】

ステップ - iii : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピペリジン 4 - イル) フェニル) プロパンアミドの合成

40

DMF (5 mL) に (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エン酸 (0 . 063 g 、 0 . 37 mmol) を加えた溶液に、DIPEA (0 . 14 g 、 1 . 11 mmol) を加え、続いて 0 で HATU (0 . 21 g 、 0 . 55 mmol) を加え、最後に N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - ((ピペリジン 4 - イル) フェニル) プロパンアミド (0 . 17 g 、 0 . 37 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、分取 HPLC (X

50

bridge C18 (21.2 * 150 mm)、水酸化アンモニウム / 水 - アセトニトリル) で精製し、表題化合物を得た。(0.021 g, 9.3%) ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.98 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.51 - 6.62 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.75 - 1.77 (m, 3H), 1.44 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 0.84 (d, 2H), 0.57 (d, 2H); LCMS: m/z = 450.0 (M+H)⁺; HPLC: 98.00%, rt: 6.44 分。

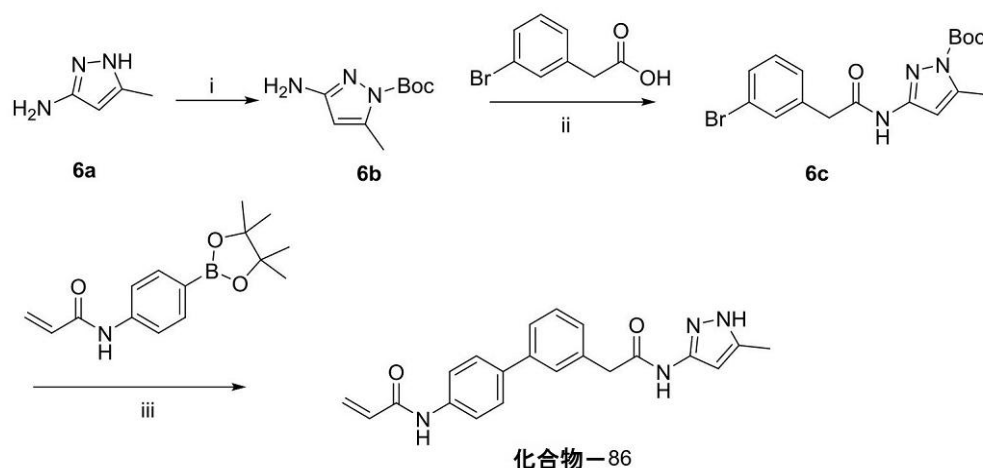
10

【0281】

実施例 - 6: N - (3' - (2 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミドの合成 (化合物 - 86)

【0282】

【化41】



20

30

【0283】

ステップ i: tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

THF (50 mL) に、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (2 g, 20.6 mmol) を加え攪拌した溶液に、無水物 (4.5 mL, 20.6 mmol) を加えた後、続いて 0 で 10 分間かけて 60% の NaH (0.5 g, 20.6 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 2 時間かけて攪拌した。反応生成量を酢酸エチルと水で希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、30% の酢酸エチル - ヘキサンシステムで溶出することによりコンビフラッシュで残留物を精製し、表題化合物を得た。(1.8 g, 80%) LCMS: m/z = 198.0 (M+H)⁺

40

【0284】

ステップ - ii: tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブルモフェニル) アセタミド) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

DCM (20 mL) に、2 - (3 - ブロモフェニル) 酢酸 (0.5 g, 2.32 mmol) を加えた溶液に、DIPEA (1.12 mL, 6.97 mmol) を加え、続いて 0 で EDCI (0.88 g, 0.465 mmol) を加えた。最後に tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.4 g, 2.09 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、DCM で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した

50

有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、20%の酢酸エチル-ヘキサン溶液で溶出することによりコンビフラッシュで精製し、表題化合物を得た。(0.3 g, 60%) LCMS: $m/z = 395.9$ ($M+H$)⁺

【0285】

ステップ - i i i : N - (3 ' - (2 - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミドの合成

DMF (2 . 5 mL) と水 (0 . 5 mL) に、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) アセタミド) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 2 g , 0 . 5 mmol) 、 および N - (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) アクリルアミド (0 . 166 g , 0 . 6 mmol) を加え脱気した溶液に、 K_2CO_3 (炭酸カリウム、0 . 12 g , 0 . 81 mmol) を加えた。反応生成量を10分間攪拌し、さらに10分間脱気し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0 . 017 g , 0 . 025 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を100 で5時間加熱した。反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、分取HPLCで精製して(条件: Kinetex Evo, A: 0.1%

ギ酸の H_2O 溶液, B: アセトニトリル-メタノール) 表題化合物を得た。(0.018 g, 20%) ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.811 (d, 2H), 7.789 (t, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.438 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); LCMS: $m/z = 361.1$ ($M+H$)⁺; HPLC: 96.04%, rt: 3.39 分。

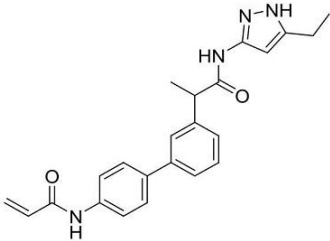
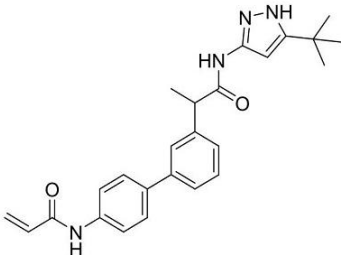
【0286】

以下の表 - 3 に挙げた化合物を実施例 - 6 に記載のものに似た手順で、反応物、試薬量、保護と脱保護、溶剤と反応条件に適切な変更をして準備した。また、化合物の特性データを明細書の表 - 3 にまとめている。

【0287】

【表 5】

表-3:

化合物 番号	構造	特性データ
87		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 2.5 (q, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.13 (t, 3H); LCMS: m/z = 389.20 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.10%, rt: 12.02 min.
88		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.76 (t, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.91 (d, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: m/z = 417.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.51%, rt: 4.38 min.

【0288】

実施例 - 7 : (E) - N - (3 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - (4 - (ジメチルアミノ) - ブト - 2 - エナミド) ベンズアミドの合成 (化合物 - 89)

【0289】

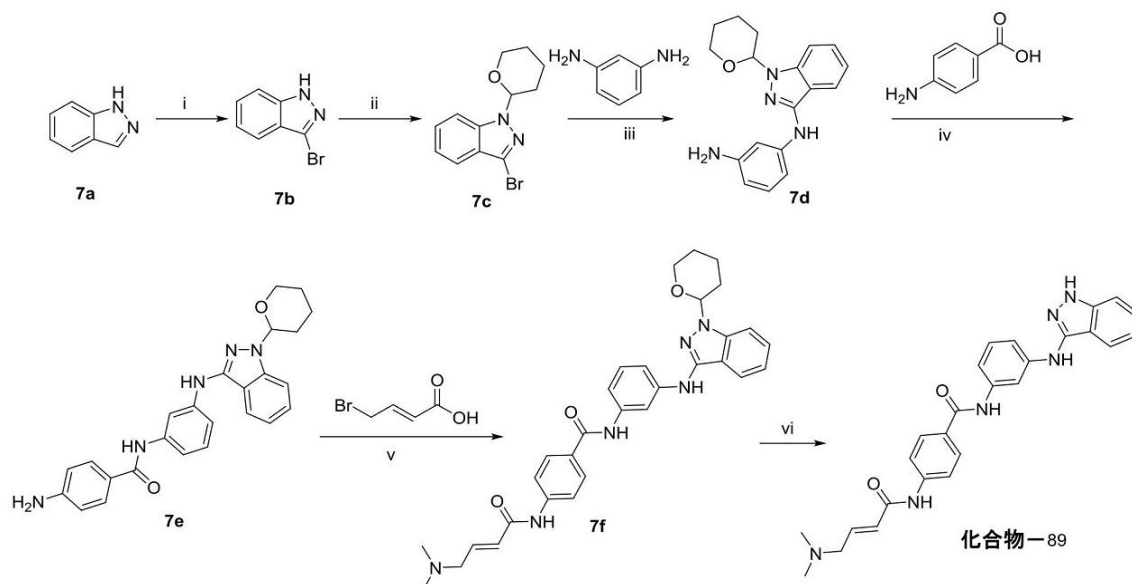
10

20

30

40

【化 4 2】



10

【0290】

ステップ - i : 3 - ブロモ - 1 H - インダゾールの合成

20

外界温度で 2 M NaOH 溶液 (23 mL) に加えたインダゾールの懸濁液 (1.5 g , 12.7 mmol) に、2 M NaOH 溶液 (10 mL) に加えた臭素 (1.5 g , 9.4 mmol) を一滴ずつ加えた。室温で 3 時間反応生成量を攪拌し、2 N HCl を加え、続いて硫酸水素ナトリウム (0.05 g) を加えた。固体の沈殿を濾過し取出し、水で洗浄し、ロータリーエバポレーターを使用し減圧下で蒸発させた後、真空乾燥させ、表題化合物を得た。 (2 g , 80%) LCMS : $m/z = 197.1$ ($M + H$)⁺

【0291】

ステップ - ii : 3 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールの合成

30

触媒量の PTSA (0.05 g) を用いて、酢酸エチル (10 mL) に 3 - ブロモ - 1 H - インダゾール (0.5 g , 2.5 mmol) を加えた溶液に、3,4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (0.42 g , 5 mmol) を加えた。結果として得られた反応生成量を攪拌し、5 時間加熱し還流させた。反応生成量をアンモニア水で中和させ、酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、5% の酢酸エチル - ヘキサン溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。 (0.4 g , 51%) LCMS : $m/z = 283$ ($M + 3$)

【0292】

ステップ - iii : N1 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) ベンゼン - 1,3 - ジアミンの合成

40

密封管内において、室温でトルエン (15 mL) 中にベンゼン - 1,3 - ジアミン (0.02 g , 0.21 mmol)、および 3 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (0.05 g , 0.17 mmol) を取り入れ、アルゴンガスを 5 - 10 分間除去した。それから、ナトリウム *tert* - ブトキシド (0.032 g , 0.34 mmol)、および BINAP (0.01 g , 0.017 mmol) を加え、結果として得られた反応混合物に $Pd_2(dba)_3$ (0.003 g , 0.003 mmol) を加え、続いてアルゴンガスで 5 分間浄化した。反応用の小びんに封をする前に、アルゴンガス浄化を追加で 15 分間続けた。それから反応混合物を 110 で 8 時間加熱した。TLC による反応完了後、反応生成量をセライトで濾過し、ろ液

50

を蒸発乾固させ、残留物を 0 - 40 % の酢酸エチル - ヘキサン溶液で溶出することによりコンピフラッシュで精製し、目的化合物を得た。(0.025 g, 56 %); LCMS: $m/z = 309.2$ ($M+H$)⁺

【0293】

ステップ - iv: 4 - アミノ - N - (3 - ((1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル)アミノ)フェニル)ベンズアミドの合成

DMF (10 mL) に 4 - アミノ安息香酸 (0.052 g, 0.78 mmol) を加えた溶液に、DIPEA (0.12 mL, 0.96 mmol) を加え、続いて 0 で HATU (0.15 g, 0.41 mmol) を加え、最後に N1 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル)ベンゼン - 1, 3 - ジアミン (0.1 g, 0.32 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、40 % の酢酸エチル - ヘキサンで溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。(0.07 g, 50 %) LCMS: $m/z = 428.2$ ($M+H$)⁺

【0294】

ステップ - v: (E) - 4 - (4 - (ジメチルアミノ)ブト - 2 - エナミド) - N - (3 - ((1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル)アミノ)フェニル)ベンズアミドの合成

塩化オキサリル (0.27 g, 2.17 mmol) を加え、続いて触媒量の DMF を用いて、DCM (20 mL) 中に (E) - 4 - ブロモブト - 2 - エン酸 (0.32 g, 1.99 mmol) を取り入れた。反応生成量を 2 時間撹拌し、減圧下で反応生成量を濃縮し、残留物を得た。アセトニトリル (10 mL) および DIPEA (0.7 mL, 3.96 mmol) に 4 - アミノ - N - (3 - ((1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド (0.42 g, 0.99 mmol) を加えた混合物に、DCM (2 mL) 中で残留物を再溶解したものを -5 で加えた。結果として得られた反応混合物を -5 で 10 分間撹拌し、反応完了後、N, N - ジメチルアミン (2 M の THF 溶液、1.5 mL, 2.97 mmol) 溶液を加え、それから室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (炭酸水素ナトリウム) 溶液で冷却し、DCM で希釈した。水層を分離し、DCM (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、10 % のメタノール - DCM で溶出することによってシリカゲルクロマトグラフィーで残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.015 g, 7.57 %) LCMS: $m/z = 539.3$ ($M+H$)⁺

【0295】

ステップ - vi: (E) - N - (3 - ((1H - インダゾール - 3 - イル)アミノ)フェニル) - 4 - (4 - (ジメチルアミノ)ブト - 2 - エナミド)ベンズアミドの合成

室温で DCM (4 mL) に (E) - 4 - (4 - (ジメチルアミノ)ブト - 2 - エナミド) - N - (3 - ((1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド (0.12 g, 0.20 mmol) を加えた溶液に、メタノール性 HCl (0.3 mL) を加え、2 時間撹拌し、減圧下で反応生成量を濃縮した。残留物を DCM で溶解し、NaHCO₃ (炭酸水素ナトリウム) 溶液で塩基性化した。分離した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、PREP を使用し精製した。10 % メタノール - DCM 溶液で溶出する TLC を用いて分離させ、結果として得られた化合物をエーテルで粉末にし、表題化合物を得た。(0.012 g, 16 %) ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 11.98 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (t, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.47 (d, 1H),

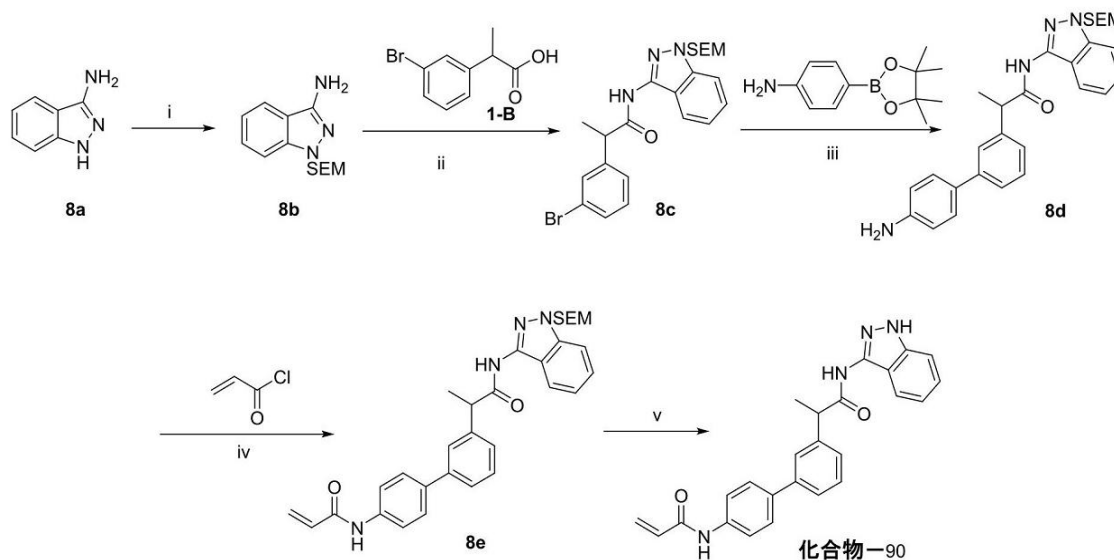
7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.76 - 6.80 (m, 1H), 6.30 - 6.34 (m, 1H), 3.12 - 3.14 (m, 2H), 2.08 (s, 6H); LCMS: $m/z = 455.3$ ($M+H$)⁺; HPLC: 95.93%, rt: 6.14分。

【0296】

実施例 - 8: N - (3' - (1 - ((1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミドの合成 (化合物 - 90)

【0297】

【化43】



【0298】

ステップ - i: 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インダゾール - 3 - アミンの合成

0 で DMF に 3 - アミノインダゾール (2.5 g, 18.6 mmol) を加え撹拌した溶液に、NaH (0.89 g, 22.3 mmol) を一気に加え、SEM 塩化物を加え、続いて反応生成量を 15 分間撹拌した。反応生成量を外気温で 2 時間撹拌し、酢酸エチル、氷冷水で冷却した。酢酸エチル層が分離し、ブラインに続き水でも洗浄し、乾燥させ減圧下で濃縮し、コンビフラッシュで未精製物を精製し、目的の表題化合物を得た。(2.5 g, 50%) LCMS: $m/z = 264.1$ ($M+H$)⁺

【0299】

ステップ - ii: 2 - (3 - ブロモフェニル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) プロパンアミドの合成

DCM (15 mL) に 2 - (3 - ブロモフェニル) プロパン酸 (1.2 g, 5.2 mmol) を加えた溶液に、DMF を一滴加え、続いて、0 で一滴ずつ塩化オキサリル (1.1 mL, 13.1 mmol) を加えた。反応生成量を 1 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。0 でピリジン (15 mL) と DCM (15 mL) に 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - インダゾール - 3 - アミン (1.38 g, 5.2 mmol) を加え撹拌した溶液に、結果として得られた未精製残留物を DCM (5 mL) 中に再溶解したものを加えた。結果として得られた反応生成量を外気温で 1 時間撹拌した。反応生成量を酢酸エチルと水で希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物を 20% 酢酸エチル - ヘキサン系溶液で溶出することによりコンビフラッシュで精製し、表題化合物を得た。(1.3 g, 54%) LCMS: $m/z = 474.4$ ($M+H$)⁺

【0300】

ステップ - i i i : 2 - (4 ' - アミノ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) プロパンアミドの合成

1 , 4 - ジオキサソ (15 mL) と水 (4 mL) に、2 - (3 - ブロモフェニル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) プロパンアミド (1.3 g , 2.7 mmol)、および N - (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) アクリルアミド (0.92 g , 4.1 mmol) を加え脱気した溶液に、 Cs_2CO_3 (炭酸セシウム、2.72 g , 8.3 mmol) を加えた。反応生成量を 10 分間攪拌し、さらに 10 分間脱気させ、 PdCl_2 (dppf) 2 . DCM (0.11 g , 0.13 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を 110 で 12 時間加熱した。反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、40 % 酢酸エチル - ヘキサン系溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで化合物を精製し、表題化合物を得た。(1 g , 78 %) LCMS : $m/z = 487.4$ ($M+H$) ⁺

10

【0301】

ステップ - i v : N - (3 ' - (1 - オキソ - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミドの合成

20

0 で DCM (8 mL) に、2 - (4 ' - アミノ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) プロパンアミド (0.4 g , 0.8 mmol) を加えた溶液に、TEA (0.34 mL , 2.4 mmol) を加えた。反応生成量を 5 分間攪拌し、DCM (1 mL) に塩化アクリロイル (0.088 g , 0.9 mmol) を加えたものを加えた。結果として得られた反応生成量を 0 で 20 分間攪拌し、反応生成量を氷冷水と DCM で冷却した。分離した有機層をブレインに続き水でも洗浄し、乾燥させ減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。(0.4 g 未精製) LCMS : $m/z = 541.2$ ($M+H$) ⁺

30

【0302】

ステップ - v : N - (3 ' - (1 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミドの合成

0 、アルゴン中で乾燥 DCM (5 mL) に、N - (3 ' - (1 - オキソ - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) アクリルアミド (0.4 g , 0.7 mmol) を加え攪拌した溶液に、ゆっくりと TFA (5 mL) を加えた。結果として得られた反応混合物を室温まで温め、12 時間攪拌した。反応完了後、余分な溶剤を減圧下で除去した。結果として得られた残留物を水性 NH_3 溶液 (10 mL) と混ぜ 1 時間攪拌した。分離固体を濾過し、エーテル、ヘキサンで洗浄し、さらに分取 HPLC 条件で精製し (カラム : Zorbax C18 (21.2 * 150 mm)、移動層 : アセトニトリル - 水)、遊離塩基として表題化合物を得た。(0.04 g , 13 %) ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 12.65 (s , 1 H)、10.53 (s , 1 H)、10.26 (s , 1 H)、7.78 (d , 2 H)、7.73 (s , 1 H)、7.65 (t , 3 H)、7.54 (d , 1 H)、7.39 - 7.45 (m , 3 H)、7.29 (t , 1 H)、7.0 (t , 1 H)、6.42 - 6.49 (m , 1 H)、6.26 (dd , 1 H)、5.77 (dd , 1 H)、4.03 (dd , 1 H)、1.50 (d , 3 H)。LCMS : $m/z = 411.1$ ($M+H$) ⁺。HPLC : 98.43 %、室温 : 3.95 分。

40

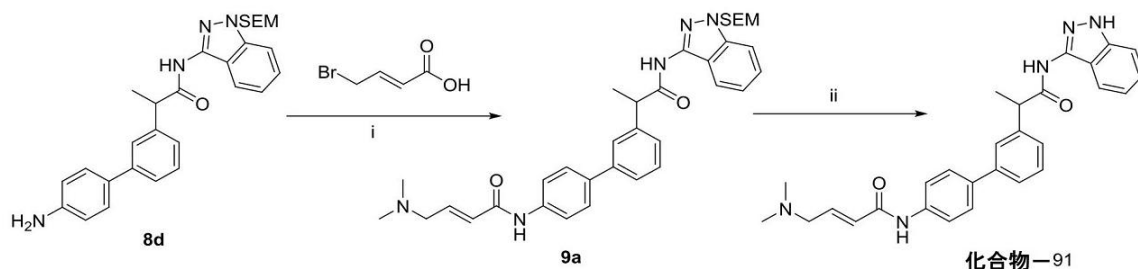
50

【0303】

実施例 - 9 : (E) - N - (3' - (1 - ((1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エナミドの合成 (化合物 - 91)

【0304】

【化44】



10

【0305】

ステップ - i : (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3' - (1 - オキソ - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) ブト - 2 - エナミドの合成

DCM (8 mL) に (E) - 4 - ブロモブト - 2 - エン酸 (0.35 g, 2.1 mmol) を加えた溶液に、DMF を一滴加えた後、0 で塩化オキサリル (0.27 mL, 2.3 mmol) を一滴ずつ加え、反応生成量を 1 時間半攪拌し、減圧下で濃縮した。結果として得られた未精製残留物を DCM (2 mL) 中で再溶解し、THF (1.3 mL) に加えた 2 M N, N - ジメチルアミン溶液を加え、続いて 0 で DIPEA (0.94 mL, 5.3 mmol) とアセトニトリル (10 mL) に 2 - (4' - アミノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) プロパンアミド (0.51 g, 1 mmol) を加え 20 分間攪拌した溶液に加えた。結果として得られた反応生成量を外気温で 12 時間攪拌した。反応生成量を DCM と水で希薄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物を 8 % メタノール - クロロホルム系溶液で溶出することによってコンピフラッシュで精製して、表題化合物を得た。(0.3 g, 48 %)

20

30

【0306】

ステップ - ii : (E) - N - (3' - (1 - ((1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エナミドの合成

乾燥 DCM (5 mL) に (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3' - (1 - オキソ - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) - メチル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) プロパン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) but - 2 - エナミド (0.3 g, 0.5 mmol) を加え攪拌した溶液に、0 、アラゴン中で TFA (mL) をゆっくりと加えた。結果として得られた反応混合物を室温まで温め、12 時間攪拌した。反応完了後、余分な溶剤を減圧下で除去した。分取 HPLC 条件で未精製物を精製し (カラム: Xbridge C18 (19 * 150 mm)、移動層: 酢酸アンモニウム - アセトニトリル - 水) し、遊離塩基として表題化合物を得た (0.01 g, 4.2 %).

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 12.64 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (t, 3H), 7.62 - 7.67 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.18 (s, 6H)

40

50

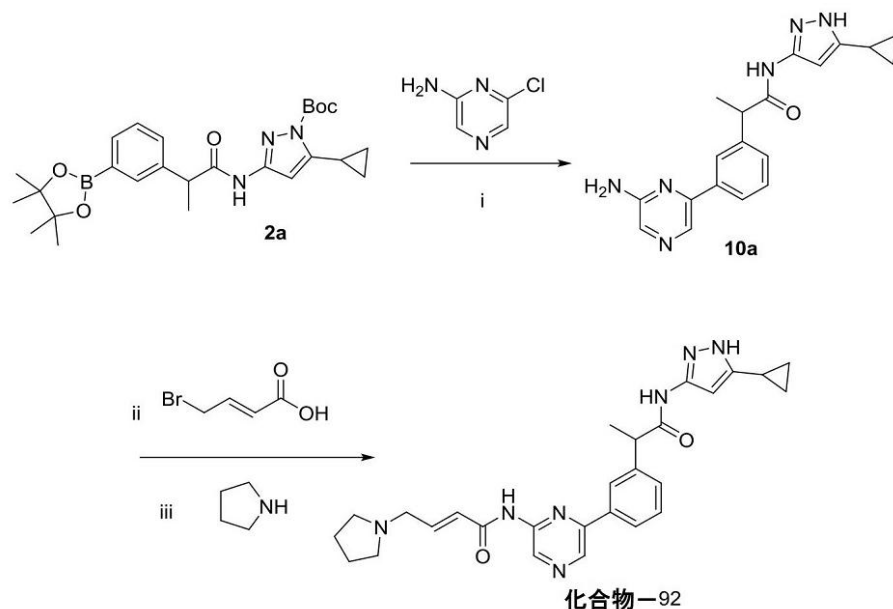
), 1.51 (d, 3H). LCMS: m/z = 468.1 (M+H)⁺; HPLC: 90.40%, rt: 6.25 分。

【0307】

実施例 - 10: (E) - N - (6 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピラジン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミドの合成 (化合物 - 92)

【0308】

【化45】



【0309】

ステップ - : 2 - (3 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) フェニル) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミドの合成

1, 4 - ジオキサン (40 mL) および水 (10 mL) に、tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (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) プロパンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (1.5 g, 3.11 mmol) および 6 - クロロピラジン - 2 - アミン (0.32 g, 2.49 mmol) を加え脱気した溶液に、Cs₂CO₃ (2.5 g, 7.69 mmol) を加えた。反応生成量を 10 分間攪拌し、さらに 10 分間脱気し PdCl₂ (dppf)・DCM (0.17 g, 0.218 mmol) を加えた。密封管内で反応生成量を 100 で 12 時間加熱した。反応生成量を室温まで冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。15%の酢酸エチル - ヘキサンで溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.2 g、50%) LCMS: m/z = 349.2 (M+H)⁺

【0310】

ステップ - ii: (E) - N - (6 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピラジン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミドの合成

塩化オキサリル (0.121 g, 0.95 mmol) を加え、続いて触媒量の DMF を用いて (E) - 4 - プロモブト - 2 - エン酸 (中間体 - 1d, 0.227 g, 1.31 mmol) を DCM (5 mL) 中に取り入れた。反応生成量を 1 時間半攪拌し、反応生成量を減圧下で残留物が出るまで濃縮した。反応生成量を DCM (2 mL) 中で溶解させ、アセトニトリル (5 mL) と DIPEA (0.37 mL, 2.16 mmol) に 2 - (3 - (6 - アミノピラジン - 2 - イル) フェニル) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド (0.30 g, 0.86 mmol) を加え

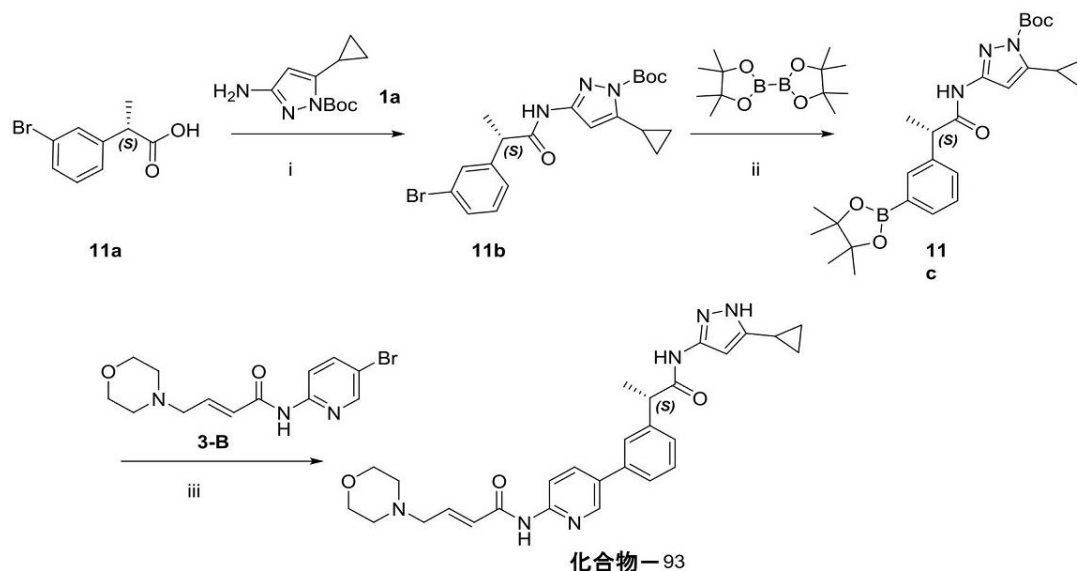
た混合物に、0 で加えた。結果として得られた反応混合物を0 で10分間攪拌し、反応完了後、ピロリジン(0.086 g, 1.2 mmol)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃(炭酸水素ナトリウム)溶液で冷却し、DCMで希釈した。水層を分離し、DCM(2 x 25 mL)で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮し、10%メタノール-DCM溶液で溶出することによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、表題化合物を得た。(0.01 g, 10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.71-6.67 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.44-1.43 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.64-0.62 (m, 2H), LCMS: m/z = 485.2 (M+H)⁺, HPLC: 95.04%, rt: 7.07 分。

【0311】

実施例-11: (S, E)-N-(5-(3-(1-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-モルホリノブト-2-エナミドの合成 (化合物-93)

【0312】

【化46】



【0313】

ステップ-i: tert-ブチル(S)-3-(2-(3-ブロモフェニル)プロパンアミド)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩の合成

触媒量のDMFを用いて0 で(S)-2-(3-ブロモフェニル)プロパン酸(0.08 g, 0.34 mmol)(文献WO2014/201073A1に記載のとおり合成を実施)を2 mLのDCM中に取り入れ、塩化オキサリル(0.42 g, 0.34 mmol)を加え、室温で1時間半、反応生成量を攪拌した。反応生成量を真空下で濃縮し、残留物を2 mLの乾燥DCM中に溶解した。それから、2 mLのDCMおよびTEA(0.086 g, 0.1 mL)にtert-ブチル 3-アミノ-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩(0.078 g, 0.34 mmol)を加えて冷やした溶液に、0 で加えた。結果として得られた反応生成量を室温で1時間攪拌し、1時間

後、反応混合物をDCMで希釈し、それからブライン溶液で洗浄し、続いて飽和NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、15%酢酸エチル含有ヘキサン溶液で溶出することによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。（0.1g, 53%）LCMS: m/z = 436.1 (M+H)⁺

【0314】

ステップ - i i : tert - ブチル (S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (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)プロパンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

1, 4 - ジオキサン (5 mL) に、tert - ブチル (S) - 3 - (2 - (3 - プロモフェニル)プロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.1g, 0.23 mmol)、および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - bi (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (0.087g, 0.34 mmol) を加え脱気した溶液に、酢酸カリウム (0.045g, 0.46 mmol) を加えた。反応生成量を室温で脱気しながら10分間攪拌し、PdCl₂(dppf)・DCM複合体 (0.010g, 0.011 mmol) を加えた。密封管内で反応生成量を100で12時間加熱し、反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 5 mL) で再抽出した。結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。未精製物を20%酢酸エチル含有ヘキサン溶液で溶出することによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。（0.065g, 58%）、LCMS: m/z = 482.2 (M+H)⁺

【0315】

ステップ - i i i : (S, E) - N - (5 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)フェニル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリンブト - 2 - エナミドの合成

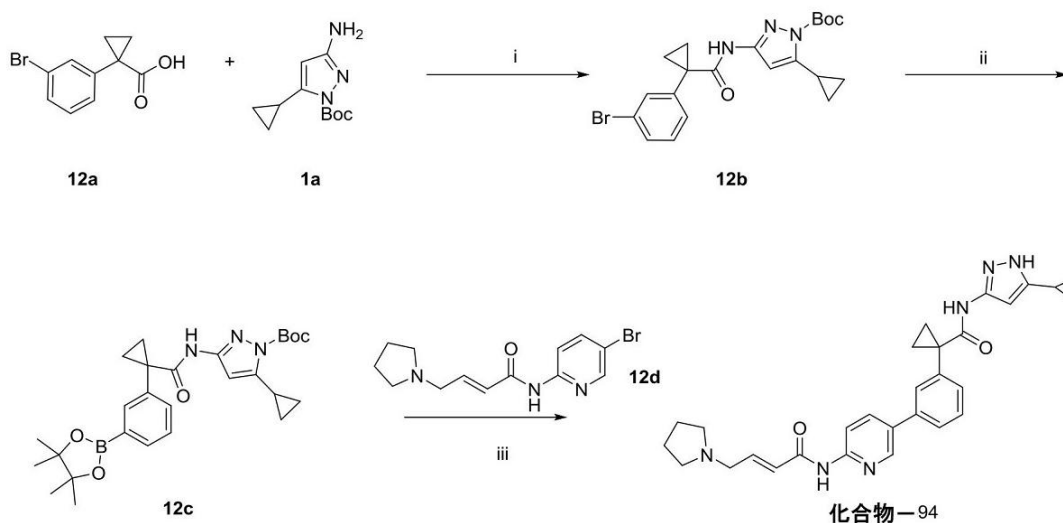
1, 4 - ジオキサン (2 mL) と水 (0.1 mL) に、tert - ブチル (S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)プロパンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.065g, 0.13 mmol)、および (E) - N - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 4 - モルホリンブト - 2 - エナミド (0.044g, 0.13 mmol) を加え脱気した溶液に、炭酸セシウム (0.084g, 0.26 mmol) を加えた。反応生成量を脱気しながら10分間攪拌し、PdCl₂(dppf)・DCM複合体 (0.005g, 0.007 mmol) を加え、密封管内で反応質量を100で12時間加熱した。反応生成量を冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 x 5 mL) で再抽出した。結合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。未精製物を10%メタノール含有DCMで溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。（さらに分取HPLCで精製した。カラム: GEMINI NX C18: 21.2 mm * 150 mm、A: 0.01% アンモニア、B: ACN/MeOH）表題化合物を得た。（0.006g, 8%）。¹H NMR (CD₃OD - d₆, 400 MHz): 8.57 - 8.56 (d, 1H), 8.26 - 8.24 (d, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.43 - 6.39 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 - 3.88 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 4H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (d, 3H), 0.94 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 501.1 (M+H)⁺; HPLC: 96.27%, rt: 5.88 分。キラルHPLC: 90.84%、室温: 8.87 分。

【 0 3 1 6 】

実施例 - 12 : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 - (6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミド) ピリジン - 3 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成 (化合物 - 9 4)

【 0 3 1 7 】

【 化 4 7 】



10

20

【 0 3 1 8 】

ステップ - i : tert - ブチル 3 - (1 - (3 - ブロモフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

DMF (5 mL) に 1 - (3 - ブロモフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (0 . 4 g , 1 . 6 6 mmol) (文献 EP 1 2 0 6 4 4 6 B 1 および WO 2 0 0 5 / 1 9 1 6 1 A 1 に記載のとおり合成を実施) を加えた溶液に、0 で DIPEA (0 . 8 6 mL , 4 . 9 8 mmol) を加え、続いて HATU (0 . 9 4 g , 2 . 4 9 mmol) を加え、最後に tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 3 7 g , 1 . 6 6 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 1 5 時間撹拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 × 2 5 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過・濃縮し、100 - 200 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで未精製残留物を精製し、目的の表題化合物を得た。 (0 . 4 g , 5 4 %) LCMS : m / z = 4 4 8 . 0 (M + H) ⁺

30

【 0 3 1 9 】

ステップ - ii : tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - (1 - (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) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

40

1 , 4 - ジオキサソ (1 0 mL) に、tert - ブチル 3 - (1 - (3 - ブロモフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 2 g , 0 . 4 5 mmol)、および、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - bi (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (0 . 2 5 g , 0 . 5 4 mmol) を加え脱気した溶液に、KOAc (0 . 1 3 g , 1 . 3 5 mmol) を加えた。反応生成量を 1 0 分間撹拌し、さらに 1 0 分間アラゴンで脱気し、PdCl₂ (dppf) . DCM (0 . 0 3 6 g , 0 . 0 4 5 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を 1 1 0 で 1 5 時間加熱した。反応生成量を室温まで冷まし、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、15 % 酢酸エチル - ヘキサン溶液で溶出することによってシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。(0.2 g, 未精製) LCM
S: m/z = 494.2 (M+H)⁺

【0320】

ステップ - i i i : (E) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 - (6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミド) ピリジン - 3 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成

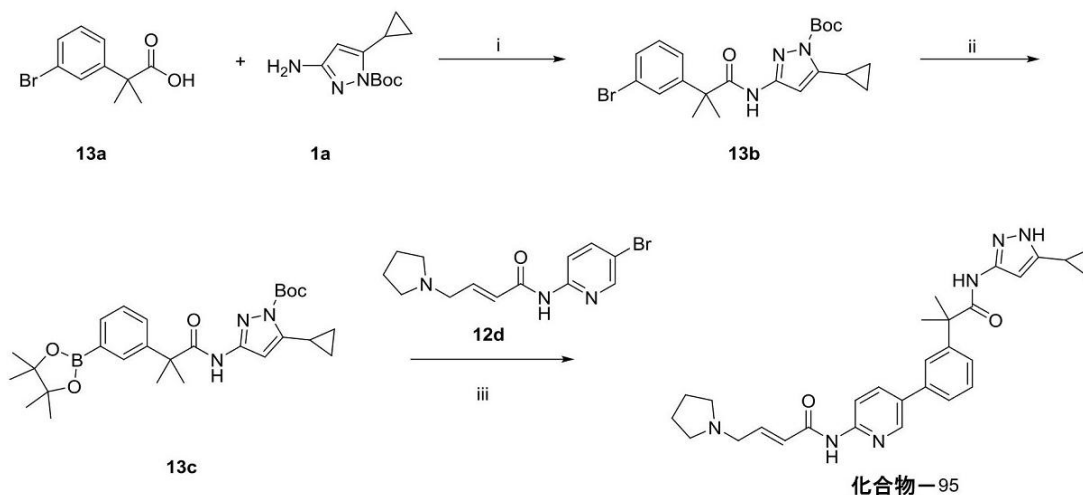
1, 4 - ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) に、tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - (1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0.2 g, 0.4 mmol)、および (E) - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミド (0.1 g, 0.33 mmol) (中間体 3 - B に似て合成を実施) を加え脱気した溶液に、Cs₂CO₃ (炭酸セシウム、0.26 g, 0.81 mmol) を加えた。反応生成量を 10 分間攪拌し、さらに 10 分間アラゴンで脱気し、PdCl₂ (dppf) · DCM (0.033 g, 0.04 mmol) を加えた。それから、密封管内で、反応生成量を 110 で 15 時間加熱した。反応生成量を室温まで冷却し、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、0 - 5 % MeOH - DCM 溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、分取 HPLC でさらに精製して (方法: A: 0.005 % TFA の水溶液、B: ACN - MeOH、カラム: Kinetex 5 μ (150 mm X 19.0 mm) 表題化合物を得た。(0.02 g, 10 %) ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 12.01 (s, 1H)、10.90 (s, 1H), 10.85 (brs, 1H), 8.69 - 8.68 (d, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.68 (m, 4H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.62 - 0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 497.3 (M+H)⁺; HPLC: 93.65%, rt: 4.52 分。

【0321】

実施例 - 13: (E) - N - (5 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミドの合成 (化合物 - 95)

【0322】

【化 4 8】



10

【0323】

ステップ - i : tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

DMF (5 mL) に、2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (0 . 4 g , 1 . 66 mmol) (文献 US 2008 / 194600A1 に記載のとおり合成を実施) を加えた溶液に、0 で DIPEA (0 . 86 mL , 4 . 98 mmol) を加え、続いて HATU (0 . 94 g , 2 . 49 mmol) を加え、最後に tert - ブチル 3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 37 g , 1 . 66 mmol) を加えた。反応生成量を室温で 15 時間撹拌した。反応混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルで希釈した。水層が分離し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。結合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (硫酸ナトリウム) で乾燥させ、濾過・濃縮し、未精製残留物を 100 - 200 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的化合物を得た。 (0 . 15 g , 20 %) LCMS : m / z = 450 . 0 (M + H)⁺

20

【0324】

ステップ - ii : tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - (2 - メチル - 2 - (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) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩の合成

1 , 4 - ジオキサン (10 mL) に、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド) - 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 15 g , 0 . 45 mmol) および 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - bi (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (0 . 1 g , 0 . 4 mmol) を加え脱気した溶液に、KOAc (0 . 1 g , 1 . 0 mmol) を加えた。反応生成量を 10 分間撹拌し、さらに 10 分間アラゴンで脱気し、PdCl₂ (dppf) . DCM (0 . 027 g , 0 . 033 mmol) を加えた。密封管内で、反応生成量を 110 で 15 時間加熱した。反応生成量を冷やし、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、15 % 酢酸エチル - ヘキサン溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。 (0 . 15 g , 92 %) LCMS : m / z = 496 . 3 (M + H)⁺

30

40

【0325】

ステップ - iii : (E) - N - (5 - (3 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミドの合成

1 , 4 - ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) に、tert - ブチル 5 - シク

50

ロブロピル - 3 - (2 - メチル - 2 - (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) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩 (0 . 1 4 g , 0 . 2 8 m m o l) 、 および (E) - N - (5 - プロモピリジン 2 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エナミド (0 . 0 9 g , 0 . 2 8 m m o l) を加え脱気した溶液に、 Cs_2CO_3 (炭酸セシウム、0 . 1 7 g , 0 . 5 6 m m o l) を加えた。反応生成量を 1 0 分間攪拌し、さらに 1 0 分間アargonで脱気し、 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (0 . 0 2 3 g , 0 . 0 2 8 m m o l) を加え、それから密封管内において 1 1 0 で 1 5 時間加熱した。反応生成量を室温まで冷まし、水と酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、0 - 5 % MeOH - DCM 溶液で溶出することによってシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、さらに分取 HPLC で精製して (方法 : A : 0 . 0 0 5 % TFA の水溶液、B : ACN - MeOH、カラム : Kinetex 5 μ (1 5 0 m m X 1 9 . 0 m m) 、表題化合物を得た (0 . 0 0 4 g , 2 . 8 5 %) 。
¹H NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : 1 1 . 0 5 (s , 1 H) , 9 . 8 9 (b r s , 1 H) , 9 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 6 8 - 8 . 6 7 (m , 1 H) , 8 . 2 8 - 8 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 6 5 9 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 6 . 6 6 - 6 . 6 2 (m , 1 H) , 6 . 1 2 (s , 1 H) , 3 . 0 7 - 3 . 0 5 (m , 2 H) , 2 . 5 (s , 4 H) , 2 . 0 0 - 1 . 8 0 (m , 5 H) , 1 . 6 0 (s , 6 H) , 0 . 9 0 - 0 . 8 7 (m , 2 H) , 0 . 6 4 - 0 . 6 0 (m , 2 H) ; LCMS : m / z = 4 9 9 . 3 (M + H) ⁺ ; HPLC : 9 5 . 0 3 % , r t : 6 . 1 6 分。

【 0 3 2 6 】

本発明を上記の特定例に示しているが、それにのみ限定すると解釈されるものではなく、前に開示のとおり、本発明は一般的な分野を包含する。その精神と範囲から逸脱することなく、様々な修正を行い、実施様態を作ることができる。例えば、上記スキーム / 実施例に記載のものに似た手順に従って、当該技術分野の当業者に既知の適切な修正を行い、準備することのできる以下の表 - 4 の化合物も本発明の範囲に含まれるものである。

【 0 3 2 7 】

【表 6 - 1】

表-4:

化合物番号	構造	化合物番号	構造
96.		101.	
97.		102.	
98.		103.	
99.		104.	
100.		105.	

【表 6 - 2】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
106.		111.	
107.		112.	
108.		113.	
109.		114.	
110.		115.	

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

【表 6 - 3】

化合物番号	構造
116.	
117.	
118.	
119.	
120.	
121.	

化合物番号	構造
122.	
123.	
124.	
125.	
126.	

10

20

30

40

【表 6 - 4】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
127.		133.	
128.		134.	
129.		135.	
130.		136.	
131.		137.	
132.		138.	

【 0 3 3 1 】

10

20

30

40

【表 6 - 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
139.		142.	
140.		143.	
141.			

10

20

30

【 0 3 3 2 】

C D K 7 生化学測定：

インビトロジェン社（アメリカ合衆国）から得た 5 n M の C D K 7 / C y c H / M N A T 1 を使用して、C D K 7 キナーゼ活性を阻害する化合物作用を T R - F R E T アッセイで試験した。室温で 6 0 分間、試験化合物を、キナーゼを用いて事前にインキュベートし、インキュベーション後、基質混合 [1 0 0 n M U l t r a - l i g h t M B P (パーキンエルマー社、アメリカ合衆国) 、および 1 m M A T P (シグマ アルドリッチ社)] を加えた。6 0 分のキナーゼ反応後、4 0 m M E D T A を加え、上記反応を停止した。1 n M E u 標識された抗リン脂質 M B P 抗体 [パーキンエルマー社、アメリカ合衆国] を入れ、よくかき混ぜ、蛍光発光を 6 1 5 n m および 6 6 5 n m [励起スペクトル 3 4 0 n m] で測定した。本アッセイで、最終的な D M S O 濃度は 1 % であった。I C ₅₀ 測定のため、適切な濃度は試験化合物の 1 0 m M D M S O 原液での 1 / 3 段階希釈により作られた。全ての蛍光測定値は、V i c t o r 3 マルチラベルカウンター [パーキンエルマー社、U S A] で測定した。G r a p h P a d P r i s m (グラフパットプリズム) ソフトウェア V 5 を使用し、該用量応答データを S 字形カーブにフィットしている方程式に適合させ、I C ₅₀ を決定した。不可逆的に C D K 7 を阻害する化合物を特定するため、酵素を用い、3 時点において (2 0 、 6 0 、 1 8 0 分) 、化合物を事前にインキュベートして上記の測定を行い、時間配分的阻害研究を実施した。

40

【 0 3 3 3 】

50

上記測定手順で化合物をスクリーニングした。10 μ M 濃度での阻害率%と化合物の IC_{50} 値を以下の表 - 5 にまとめる。ここで、「+++」とは、0.025 μ M 未満の IC_{50} 値であり、「++」とは0.025 μ M から0.1 μ M の範囲の IC_{50} 値であり、「+」とは0.1 μ M よりも大きな IC_{50} 値を指す。

【0334】

【表7-1】

表-5: 阻害率% および IC_{50} 値

化合物番号	阻害率% @ 10 μ M	IC_{50} (μ M)
1	92%	++
2	69%	+
3	99%	++
4	95%	+
5	80%	+
6	0%	-
7	84%	+
8	92%	+
9	60%	+
10	99%	+++
11	75%	+
12	98%	+++
13	97%	++
14	95%	+
15	93%	+++
16	95%	++
17	80%	+
18	95%	+
19	97%	++
20	100%	+++
21	89%	+
22	97%	+++
23	98%	++
24	96%	++
25	97%	++
26	96%	+++
27	98%	+++
28	96%	++
29	97%	+++
30	28%	+
31	100%	+++
32	100%	+++
33	97%	++
34	88%	+
35	86%	+

化合物番号	阻害率% @ 10 μ M	IC_{50} (μ M)
36	98%	+++
37	67%	+
38	94%	+
39	84%	+
40	100%	+++
41	90%	+
42	98%	+++
43	99%	+++
44	99%	+++
45	89%	+++
46	95%	+++
47	91%	+++
48	90%	++
49	89%	+++
50	94%	+++
51	90%	+
52	91%	+++
53	100%	+++
54	78%	+++
55	95%	+++
56	96%	+++
57	98%	+++
58	90%	+
59	99%	++
60	99%	++
61	92%	+
62	81%	+
63	98%	++
64	94%	++
65	94%	+
66	88%	+
67	79%	+
68	95%	+++
69	87%	++
70	81%	++

10

20

30

40

【0335】

【表 7 - 2】

化合物番号	阻害率% @ 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)
71	81%	+
72	98%	+++
73	91%	+
74	79%	+
75	78%	+
76	98%	+++
77	98%	++
78	100%	++
79	102%	+++
80	95%	++
81	100%	++
82	99%	++
83	62%	+

化合物番号	阻害率% @ 10 μ M	IC ₅₀ (μ M)
84	88%	+
85	74%	+
86	48%	-
87	89%	+
88	62%	+
89	45%	-
90	83%	+
91	84%	+
92	86%	++
93	100%	+++
94	85%	+
95	71%	+

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 295/15	(2006.01)	C 0 7 D 295/15	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 231/38	(2006.01)	C 0 7 D 231/38	Z
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4468	(2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	

(73)特許権者 512332149

オーリジーン ディスカバリー テクノロジーズ リミテッド
 AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED
 インド共和国 560 100 バンガロール, ホスール ロード, エレクトロニック シティ
 フェーズ II, ケーアイエーディービー インダストリアル エリア, 39-40番
 #39-40, KIADB Industrial Area, Electronic Ci
 ty Phase II, Hosur Road, Bangalore 560 100,
 India

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 サマダール, スサンタ

インド 560078 バンガロール ジェイ.ピー.ナガ - シックスス・フェーズ ジャーガ
 ナハリ エイチ.エム.タンボーリー フラット ナンバー アール801

(72)発明者 ボドウトゥーリ, ラムル

インド 505122 カリムナガル テランガーナ ジャミクンタ ペダンパリー ナンバー1
 - 36

(72)発明者 パンディット, チェタン

インド 560103 バンガロール ベランダ アクム・ハーモニー 1イー - 802

(72)発明者 ムケルジー, サブヘンデュ

インド 712201 フ グリー पी.オー.セランポール タクルバリ・ストリート(コキ
 ル・バガン) 132/エー/3

(72)発明者 ゴスワミ, ラジーブ

インド 248001 デヘラドゥーン ウッタラーカンド サハストラッダラー・ロード マ
 ユール・ビハール エイチ ナンバー8

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2008-526723(JP, A)

特表2008-526722(JP, A)

特表2014-533695(JP, A)

米国特許出願公開第2012/0107836(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0269740 (US, A1)
特開2010-111677 (JP, A)
米国特許出願公開第2003/0212121 (US, A1)
特表2004-517840 (JP, A)
国際公開第2014/063068 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus / REGISTRY (STN)