

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7569688号  
(P7569688)

(45)発行日 令和6年10月18日(2024.10.18)

(24)登録日 令和6年10月9日(2024.10.9)

|                                        |                |                                              |  |
|----------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|--|
| (51)国際特許分類                             |                | F I                                          |  |
| C 0 7 D 213/74 (2006.01)               | C 0 7 D 213/74 | C S P                                        |  |
| C 0 7 D 213/82 (2006.01)               | C 0 7 D 213/82 |                                              |  |
| C 0 7 D 213/76 (2006.01)               | C 0 7 D 213/76 |                                              |  |
| C 0 7 D 213/85 (2006.01)               | C 0 7 D 213/85 |                                              |  |
| C 0 7 D 213/75 (2006.01)               | C 0 7 D 213/75 |                                              |  |
| 請求項の数 22 (全472頁) 最終頁に続く                |                |                                              |  |
| (21)出願番号 特願2020-554061(P2020-554061)   |                | (73)特許権者 524176498                           |  |
| (86)(22)出願日 平成30年12月21日(2018.12.21)    |                | ハイパーセル, インコーポレイテッド                           |  |
| (65)公表番号 特表2021-506978(P2021-506978 A) |                | アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 1 9 ニューヨーク ウェスト 5 4 番 |  |
| (43)公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)           |                | ストリート 6 1 9 8階                               |  |
| (86)国際出願番号 PCT/US2018/067264           |                | (74)代理人 100079108                            |  |
| (87)国際公開番号 WO2019/126731               |                | 弁理士 稲葉 良幸                                    |  |
| (87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)         |                | (74)代理人 100109346                            |  |
| 審査請求日 令和3年12月20日(2021.12.20)           |                | 弁理士 大貫 敏史                                    |  |
| (31)優先権主張番号 62/609,568                 |                | (74)代理人 100117189                            |  |
| (32)優先日 平成29年12月22日(2017.12.22)        |                | 弁理士 江口 昭彦                                    |  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)               |                | (74)代理人 100134120                            |  |
| 前置審査                                   |                | 弁理士 内藤 和彦                                    |  |
|                                        |                | (72)発明者 リンドストローム, ヨハン                        |  |
|                                        |                | スウェーデン国, 1 5 3 9 2 ホロ, ヘ                     |  |
|                                        |                | 最終頁に続く                                       |  |

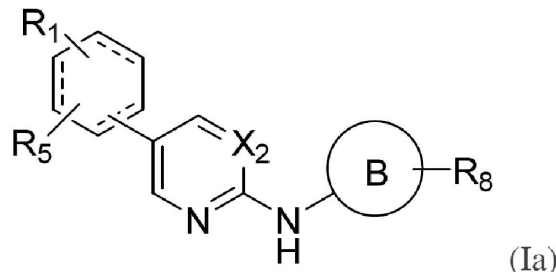
(54)【発明の名称】 ホスファチジルイノシトールリン酸キナーゼ阻害剤としてのアミノピリジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I a) :

【化1】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体  
【式中、  
【化2】  
-----

は、任意の二重結合を表し、  
B は、ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、N、O、S、P、またはBから

20

選択される 1 個以上の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である単環式または多環式であり、ただし、B は、そのヘテロ原子を介して前記 NH に結合していないことが条件であり、

X<sub>2</sub> は、C (R<sub>5</sub>) または N であり、

R<sub>1</sub> は、-N (R<sub>2</sub>) C (O) R<sub>3</sub>、-C (O) N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、-S (O)<sub>2</sub> N (R<sub>2</sub>) (R<sub>3</sub>)、-N (R<sub>2</sub>) S (O)<sub>2</sub> R<sub>3</sub>、またはヘテロアリアルであり、ヘテロアリアルは、1 つ以上の R<sub>7</sub> で場合により置換されており、

R<sub>2</sub> は、それぞれの出現において、独立して、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、または C<sub>2</sub>~6 アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、1 つ以上の R<sub>4</sub> で場合により置換されており、

R<sub>3</sub> は、それぞれの出現において、独立して、-H、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、または C<sub>2</sub>~6 アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、1 つ以上の R<sub>4</sub> で場合により置換されており、あるいは

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、それらがそれぞれ結合する原子と一緒にになる場合、1 つ以上の R<sub>4</sub> で場合により置換されている複素環を形成し、

R<sub>4</sub> は、独立して、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 アルコキシ、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、前記アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1 つ以上の R<sub>7</sub> で場合により置換されており、

R<sub>5</sub> は、独立して、-H、または C<sub>1</sub>~6 アルキルであり、

R<sub>7</sub> は、-H、ハロゲン、-OH、オキソ、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 アルコキシ、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、前記アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1 つ以上の R<sub>14</sub> で場合により置換されており、

R<sub>8</sub> は、-H、-CN、オキソ、C<sub>1</sub>~6 アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、-N (R<sub>9</sub>) C (O) R<sub>10</sub>、-N (R<sub>9</sub>) C (O) OR<sub>10</sub>、-N (R<sub>9</sub>) C (O) N (R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>)、-N (R<sub>9</sub>) S (O)<sub>2</sub> R<sub>10</sub>、-S (O)<sub>2</sub> R<sub>10</sub>、-C (O) R<sub>9</sub>、-N (R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N (R<sub>9</sub>) C (O) R<sub>13</sub>、または -C (O) N (R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>) であり、前記アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1 つ以上の R<sub>15</sub> で場合により置換されており、あるいは

2 つの R<sub>8</sub> 基は、それらが結合している原子と一緒にになって、C<sub>3</sub>~6 シクロアルキル、C<sub>5</sub>~6 スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルを形成し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、1 つ以上の R<sub>15</sub> で場合により置換されており、または、前記アリアルもしくはヘテロアリアルは、1 つ以上の R<sub>24</sub> で場合により置換されており、

各 R<sub>9</sub> または R<sub>10</sub> は、それぞれの出現において、独立して、-H、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>2</sub>~6 アルケニル、C<sub>2</sub>~6 アルキニル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリルであり、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1 つ以上の R<sub>11</sub> で場合により置換されており、あるいは

R<sub>9</sub> 及び R<sub>10</sub> は、それらがそれぞれ結合する原子と一緒にになる場合、1 つ以上の R<sub>12</sub> で場合により置換されている複素環を形成し、

R<sub>11</sub> は、-H、ハロゲン、-CN、オキソ、-OH、-N (R<sub>23</sub>) (R<sub>25</sub>)、-OR<sub>23</sub>、C<sub>1</sub>~6 アルキル、C<sub>1</sub>~6 アルコキシ、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、アリアル、-C (O) R<sub>17</sub>、-C (O) OR<sub>17</sub>、-OC (O) R<sub>17</sub>、または -C (O) N (R<sub>23</sub>) (R<sub>23</sub>) であり、前記アルキル、アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルは、1 つ以上の R<sub>17</sub> で場合により置換されており、

R<sub>12</sub> は、独立して、-C (O) OR<sub>21</sub>、-C (O) R<sub>13</sub>、オキソ、-OH、C<sub>1</sub>~6 アルキル、複素環、-(C<sub>1</sub>~6 アルキル)-ヘテロアリアル、-(C<sub>1</sub>~6 アルキル)-

10

20

30

40

50

複素環、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル}) - C_3 \sim 6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル}) - \text{アリール}$ であり、任意のアルキル、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、またはアリールは、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されており、あるいは

2つの $R_{12}$ は、それらが結合する原子と一緒にあって、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されているアリール環を形成し、

各 $R_{13}$ は、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリール基は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されており、前記ヘテロシクリルまたはシクロアルキルは、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されており、

$R_{14}$ は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R_{15}$ は、 $-H$ 、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o - C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O) - Ar - N(R_{23}) - G$ 、または $-N(R_{23})C(O) - Ar - N(R_{23})C(O) - G$ であり、前記アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されており、あるいは、

2つの $R_{15}$ 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されており、

$Ar$ は、アリールであり、

$G$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ であり、あるいは

$R_{17}$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O) - U - Z$ 、または $-N(R_{23})C(O) - U - N(R_{23}) - Z$ であり、

$Z$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O) - U - N(R_{23})(R_{23})$ であり、

$U$ は、 $-(CH_2)_p -$ 、 $-(CH_2)_p - Ar -$ 、 $-CH=CH(CH_2)_p -$ 、またはヘテロシクリルであり、

$R_{18}$ は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、 $-OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-N(R_{23})C(O) - V - N(R_{23}) - E$ であり、前記ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、または、アリールは、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されており、

$V$ は、 $-(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n - Ar -$ 、または $-CH=CH(CH_2)_n -$ であり、

$E$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(O) - V - N(R_{23})(R_{23})$ であり、

$R_{19}$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O) - Q - N(R_{23}) - Y$ 、または $-N(R_{23}) - Q - N(R_{23}) - Y$ であり、

$Q$ は、 $-CH=CH(CH_2)_m -$ 、 $-(CH_2)_m -$ 、 $-(CH_2O)_m -$ 、 $-(CH_2)_m - Ar -$ 、または $-(CH_2CH_2O)_o - (CH_2)_m -$ であり、

10

20

30

40

50

Yは、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-Q-R_{23}$ 、または $-C(O)-Q-N(R_{23})(R_{23})$ であり、前記アルキル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されており、あるいは

$R_{20}$ は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、オキソ、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R_{21}$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されており、

$R_{22}$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C(O)R_{23}$ であり、

各 $R_{23}$ は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、または $R_{24}$ で場合により置換されており、

$R_{24}$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール、 $C(O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)-C_2 \sim 6 \text{ アルケニル}$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されており、

$R_{25}$ は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、または $R_{24}$ で場合により置換されており、

各pは、独立して1～4であり、

各nは、独立して1～4であり、

各mは、独立して1～4であり、

各oは、独立して0～4である]。

#### 【請求項2】

以下からなる群から選択される化合物：

N，N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N，N-ジメチルベンズアミド、

1-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

N，N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N，N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N，N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピロロ[3，2-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50



N, N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

アゼチジン-1-イル(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)メタノン、

4-(6-(5-(N-シクロプロピルメチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチル-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルプロパン-2-イルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルシクロプロパンスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

2-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

3-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)エチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

(S)-4-(6-(5-(4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

2,5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N-(フラン-2-イルメチル)-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-オキソモルホリノ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル

10

20

30

40

50

) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(2-メトキシピリミジン-5-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N  
 , N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-(N-イソプロピルメチルスルホンアミド) ピリジン-3-イル) ア  
 ミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,  
 N-ジメチルベンズアミド、  
 N-エチル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル  
 ) ベンズアミド、  
 5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) -N  
 -(ピリジン-3-イル) ピリジン-2-アミン、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(ピリミジン-5-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ベ  
 ンズアミド、  
 4-(6-(5-シアノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N  
 -ジメチルベンズアミド、  
 N-ベンジル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イ  
 ル) ベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ベン  
 ゼンスルホンアミド、  
 N, N, 2-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル  
 ) ベンズアミド、  
 (4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) (ピロリジ  
 ン-1-イル) メタノン、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(2-メチルピリミジン-5-イル) アミノ) ピリジン  
 -3-イル) ベンズアミド、  
 4-(6-(1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) アミ  
 ノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(2-メチルピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-  
 3-イル) ベンズアミド、  
 5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)  
 -N, N-ジメチルニコチンアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(ピラジン-2-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ベン  
 ズアミド、  
 N-メチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イ  
 ル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 N, N, 3-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル  
 ) ベンズアミド、  
 N-メチル-N-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) フェ  
 ニル) アセトアミド、  
 N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) -N-(ピ  
 リジン-3-イルメチル) ベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)  
 アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(6-モルホリノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジ  
 ン-3-イル) ベンズアミド、  
 4-(6-(1-アセチル-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2,  
 3-b] ピラジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズ  
 アミド、  
 4-(6-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-  
 7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

tert-ブチル7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート、

N,N-ジメチル-4-(6-(5-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

(R)-N,N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

(S)-N,N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

10

4-(6-(5-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

(E)-4-(6-(5-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

20

4-(6-(5-(3-アミノベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

tert-ブチル(3-(3-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)カルバメート、

4-(6-(5-(3-(3-アミノフェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

(E)-4-(6-(5-(3-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

30

tert-ブチル(3-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート、

N,N-ジメチル-4-(6-(1-ピコリノイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

tert-ブチル(3-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)フェニル)カルバメート、

(E)-4-(6-(6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

40

N,N-ジメチル-4-(6-(1-ピバロイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(1-(シクロプロパンカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

メチル7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カ

50

ルボキシレート、

N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)ベンズアミド、

1-(4-(6-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

(R)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン、

4-(6-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

N,N-ジメチル-4-(6-(6-(2-モルホリノエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

1-(4-(6-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

N,N-ジメチル-4-(6-(5-(2-モルホリノエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

N,N-ジメチル-4-(6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(4-アミノベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(3-(3-アミノフェニル)プロパンアミド)ベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

N,N-ジメチル-4-(6-(2-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(1,3]ジオキサロ[4,5-b]ピリジン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(4-アミノベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) ベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - アミノフェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N - (3 - (3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (6 - アミノヘキサナアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (4 - フルオロベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - フルオロベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (2 - アミノアセトアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - ベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (2 - シアノアセトアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (2 - フェニルアセトアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピコリンアミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) イソニコチンアミド

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 6 - カルボキサミド、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (3 - フェニルプロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (2 - フェニルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - メトキシベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (4 - メトキシベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

メチル (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) カルバメート、

10

20

30

40

50

N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド、  
 N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド、  
 (E)-4- (6- ( (5- (3- (3- (6- (4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) ヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4- (6- ( (5- (3-メチルウレイド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 2-アミノ-N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) イソニコチンアミド、  
 (E)-4- (6- ( (5- (3- (3- (2- (4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) アセトアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-3- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) キノリン-5-カルボキサミド、  
 1- (4- (6- ( (1-ピバロイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 N-メチル-N- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド、  
 N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール-6-カルボキサミド、  
 N-メチル-3- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) キノリン-5-カルボキサミド、  
 1- (4- (6- ( (5- (ピロリジン-1-カルボニル) キノリン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 1- (4- (6- ( (5- (3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル) キノリン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 1- (4- (6- ( (1- (1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 N, N-ジメチル-4- (6- ( (5- (メチルスルホンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1-ヒドロキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール-5-カルボキサミド、  
 4- (6- ( (5- (3- (3-アミノベンジル) -2-オキソピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
 1- (4- (6- ( (1-イソブチリル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 1- (4- (6- ( (1- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 N- (2-メトキシ-5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アセトアミド、  
 N- (2-メトキシ-5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N-メチルメタンスルホンアミ

10

20

30

40

50

ド、

1- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) - 3- (チアゾール-4-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン、

メチル7- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート、

1- (4- (6- ( (1- (シクロプロピルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

N- (2-メトキシ-5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド、

N- (2-メトキシ-5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) - N-メチルアセトアミド、

1- (4- (6- ( (1- (2-ヒドロキシプロパノイル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

1- (4- (6- ( (1- (2-ヒドロキシアセチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

1- (4- (6- ( (1- (シクロプロパンカルボニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

1- (オキサゾール-4-イルメチル) - 3- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オン、

(S) - 2- ( (5- (4- ( (R) - 4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) - 2- ( (5- (4- ( (S) - 4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

1- (4- (6- ( (1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

1- (オキサゾール-5-イルメチル) - 3- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オン、

5-メトキシ-N- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド、

6-オキソ-N- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) - 1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1- (4- (6- ( (5- (4- (3-メトキシプロパノイル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

1- (4- (6- ( (1- (イソプロピルスルホニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

(S) - N, N-ジメチル-4- (6- ( (9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル

10

20

30

40

50

) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 2, 3-ジフルオロ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 (R)-1-(4-(6-(5-(4-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 (S)-1-(4-(6-(5-(4-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 (S)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド、  
 1-エチル-6-オキソ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-1, 6-ジヒドロピロリジン-3-カルボキサミド、  
 6-エトキシ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド、  
 1-(5-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オン、  
 2-メチル-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボキサミド、  
 N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボキサミド、  
 (1S, 2S)-2-エトキシ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、  
 5-メトキシ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-カルボキサミド、  
 N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、  
 (S)-8, 8-ジメチル-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 3-メチル-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド、  
 3-シクロプロピル-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド、  
 (S)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-8, 8-ジメチル-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(3-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) プロピル) フェニル) ブター-2-エンアミド、  
 4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(3-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-

10

20

30

40

50



イル) アミノ) プロピル) フェニル) ブタンアミド、

4-(4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド)-N-(5-(5-(4-(2-オキソ  
ピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)  
ベンズアミド、

(6a S)-8-メチル-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェ  
ニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド  
[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(R)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニ  
ル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

10

(6a S)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェ  
ニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-メチル-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ  
-9H-ピリド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(E)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリ  
ジン-3-イル)ベンズアミド、

2-シクロプロピル-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェ  
ニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキ  
サミド、

(S)-2-(5-(3, 5-ジフルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)  
フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピ  
リド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

20

(S)-2-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)  
フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピ  
リド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジ  
ン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]  
ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-  
2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]ピ  
ロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

30

N, N-ジメチル-4-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベ  
ンズアミド、

(R)-8-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-  
2-イル)アミノ)-3a, 4-ジヒドロ-1H, 3H-オキサゾロ[3, 4-d]ピリ  
ド [2, 3-b][1, 4]オキサジン-1-オン、

(S)-2-(5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル  
)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(3-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル  
)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

40

(S)-2-(5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル  
)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニ  
ル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド  
[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(5-(2-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニ  
ル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [

50

2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 1-(4-(6-(5-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾ  
 リジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロ  
 リジン-2-オン、  
 (6a S)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェ  
 ニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-8-ヒドロキシ-6, 6a, 7, 8-テトラヒ  
 ドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オ  
 ン、  
 (6a S)-8-ヒドロキシ-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)  
 フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピ  
 リド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (6a S, 8R)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イ  
 ル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-8-ヒドロキシ-8-メチル-6, 6a  
 , 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4]  
 オキサジン-9-オン、  
 (6a S, 8R)-8-ヒドロキシ-8-メチル-2-(5-(4-(2-オキソピロ  
 リジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テト  
 ラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9  
 -オン、  
 N-メチル-4-[6-[5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3-ピリジル]  
 アミノ]-3-ピリジル] ベンズアミド、  
 1-(4-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)  
 フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 4-(6-(6-(3-アミノベンズアミド) メチル) ピリジン-3-イル) アミノ  
 ) ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) ア  
 ミノ) ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド、  
 3-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル  
 ) アミノ) キノリン-5-カルボキサミド、  
 (S)-1-(4-(6-(2-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3, 3a, 4-テ  
 トラヒドロピリド [2, 3-b] [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-d] [1, 4]  
 オキサジン-8-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(4-メチルピリダジン-3-イル) フェニル) ピリジン-  
 2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピ  
 ロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル) フェニル) ピリ  
 ジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-  
 b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(4-メチルイソオキサゾール-3-イル) フェニル) ピリ  
 ジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-  
 b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)  
 ) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-  
 ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)  
 ) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-  
 ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (R)-8-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニ  
 ル) ピリジン-2-イル) アミノ)-3a, 4-ジヒドロ-1H, 3H-オキサゾロ [3  
 , 4-d] ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-オン、

10

20

30

40

50

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (4 - イソブチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - (2 - ( (9 - オキソ - 6 a, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド、

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (R) - 2 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - N, N - ジメチル - 4 - (2 - ( (9 - オキソ - 6 a, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド、

及び

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル - 4, 4, 5, 5 - d 4) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4】

ホスファチジルイノシトール - 5 - リン酸 - 4 - キナーゼ (PI5P4K) の調節に関連する疾患または障害を治療するための医薬の製造に使用するための請求項 1 または 2 に記載に化合物であって、前記治療が、有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記化合物。

【請求項 5】

PI5P4K の調節に関連する前記疾患または障害が、がんまたは細胞増殖性疾患、代謝障害、神経変性疾患及び炎症性疾患である、請求項 4 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6】

PI5P4K を阻害するための医薬の製造に使用するための請求項 1 または 2 に記載に化合物であって、前記阻害が、有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記化合物。

【請求項 7】

がんまたは細胞増殖性障害を治療するための医薬の製造に使用するための請求項 1 または 2 に記載に化合物であって、前記治療が、有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記化合物。

【請求項 8】

前記がんまたは細胞増殖性障害が、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病）、真性赤血球増加症、リンパ腫（ホジキン病、非ホジキン病）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、ならびに肉腫及び癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫肉腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛

10

20

30

40

50

癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫)などの固形腫瘍である、請求項7に記載の使用のための化合物。

【請求項9】

神経変性疾患を治療するための医薬の製造に使用するための請求項1または2に記載に化合物であって、前記治療が、有効量の請求項1または2に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記化合物。

【請求項10】

前記神経変性疾患が、脳外傷、脊髄外傷、末梢神経系への外傷、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レビー小体病、進行性核上性麻痺(スティル・リチャードソン症候群)、多系統変性症(シャイ・ドレーガー症候群)、筋萎縮性側索硬化症を含む運動ニューロン疾患、変性運動失調症、大脳皮質基底核変性症、グアムのALSパーキンソン認知症複合、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイン病、原発性進行性失語、線条体黒質変性症、マシャド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症3型及びオリブ橋小脳変性症、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット病、球及び仮性球麻痺、脊髄性及び球脊髄性筋萎縮症(ケネディ病)、原発性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、ウェルドニッヒ・ホフマン病、クーゲルベルク・ヴェランダー病、テイ・サックス病、サンドホフ病、家族性痙性疾患、ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランデル病、痙性対麻痺、進行性多巣性白質脳症、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クールー病及び致死性家族性不眠症を含む)、加齢性認知症、血管性認知症、びまん性白質疾患(ビンスワンガー病)、内分泌または代謝由来の認知症、心外傷及びびまん性脳損傷による認知症、ボクサー認知症または前頭葉認知症、塞栓性閉塞及び血栓性閉塞と任意の種類の頭蓋内出血を含む脳虚血または脳梗塞によってもたらされる神経変性障害、頭蓋内及び脊椎内病変、遺伝性脳血管障害、非神経障害性遺伝性アミロイド、ダウン症候群、マクログロブリン血症、続発性家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、脾臓及び心臓関連アミロイドーシス、慢性血液透析関節症、あるいはフィンランド及びアイオワアミロイドーシスである、請求項9に記載の使用のための化合物。

【請求項11】

炎症性疾患を治療するための医薬の製造に使用するための請求項1または2に記載に化合物であって、前記治療が、有効量の請求項1または2に記載の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む、前記化合物。

【請求項12】

前記炎症性疾患が代謝障害に関連する、請求項11に記載の使用のための化合物。

【請求項13】

前記代謝疾患が、II型糖尿病、インスリン抵抗性心血管疾患、不整脈、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、脂質異常症、網膜症、腎症、神経障害、または黄斑浮腫である、請求項12に記載の使用のための化合物。

【請求項14】

前記炎症性疾患または状態が炎症性腸疾患に関連する、請求項13に記載の使用のための化合物。

【請求項15】

前記炎症性腸疾患が、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、またはクローン病である、請求項14に記載の使用のための化合物。

【請求項16】

投与が、経口、非経口、皮下、注射、または注入によって実施される、請求項4～15のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項17】

前記患者が、PI5P4Kの遺伝子増幅及び/または腫瘍発現の上昇に基づいた治療に

10

20

30

40

50

選択される、請求項 4～16 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【請求項 18】

前記増幅及び／または発現された遺伝子が、PI5P4K $\alpha$  遺伝子、PI5P4K $\beta$  遺伝子、または PI5P4K $\gamma$  遺伝子である、請求項 17 に記載の使用のための化合物。

【請求項 19】

前記患者が、p53 変異の腫瘍発現に基づいた治療に選択される、請求項 4～16 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【請求項 20】

前記化合物の投与が、細胞周期または細胞生存率に変化を誘導する、請求項 4～16 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【請求項 21】

細胞周期停止、腫瘍細胞のアポトーシス及び／または増強された腫瘍特異的 T 細胞免疫を誘導するための医薬の製造に使用するための請求項 1 または 2 に記載に化合物であって、前記誘導が、細胞を、有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物と接触させることを含む、前記化合物。

【請求項 22】

PI5P4K の阻害に関連する疾患を治療するための医薬の製造に使用するための、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017 年 12 月 22 日出願の米国仮出願第 62／609,568 号の優先権の利益を主張し、その全ての開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、ホスファチジルイノシトール-5-リン酸-4-キナーゼ (PI5P4K) 酵素に関連する疾患または障害の治療に有用な PI5P4K の阻害剤を対象とする。特に本発明は、PI5P4K を阻害する化合物及び組成物、PI5P4K に関連する疾患または障害の治療方法、ならびにこれらの化合物の合成方法に関する。

【背景技術】

【0003】

細胞の微量であるが遍在性成分であるホスホイノシトール脂質は、多くの細胞内シグナル伝達経路において中心的なプレーヤーである。ホスホイノシトール脂質は、ホスファチジルイノシトール (PtdIns) が脂質キナーゼの触媒作用によりポリホスホイノシチドに変換されるときに形成される。プロトタイプの例として、膜会合リン脂質であるホスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸 (PtdIns(4,5)P2) は、ホスファチジルイノシトールリン酸キナーゼ (PIPキナーゼ) による PtdIns の 2 回の連続リン酸化によって形成される。

【0004】

PtdIns(4,5)P2 は、ホスホリパーゼ C (PLC) の基質であり、第二メッセンジャーのイノシトール-1,4,5-三リン酸及びジアシルグリセロール (DAG) に変換される。ホスホイノシチドは、細胞骨格構築及び運動性から、小胞体輸送及びエキソサイトーシス、細胞内カルシウム貯蔵を放出させる刺激を含む細胞内シグナルの伝達まで、広範囲の活性の制御に関与している (Hinchliffe et al., Biochem. Soc. Trans., 1999, 27, 657-661)。

【0005】

PIPキナーゼは、モノリン酸化ホスホイノシチドからのポリリン酸化イノシトール脂質の産生を触媒する酵素の独特で乱交雑なファミリーを含む。ホスファチジルイノシトール-4-リン酸のリン酸化を触媒する及び PtdIns(4,5)P2 を産生することができる、いくつかの異なる PIP のキナーゼ酵素の単離及び精製は、ホスファチジルイノシ

10

20

30

40

50

トール 4-リン酸 5-キナーゼ (PIP5K) と呼ばれるこれらの酵素の、異なる活性を有する 2 つのタイプへの更なる分類をもたらした。PIP キナーゼは、一次配列レベルで他の脂質またはタンパク質キナーゼと相同性を有さず、免疫交差反応性の欠如によって及び I 型 PIP5K がホスファチジン酸によってインビトロで刺激され、II 型 PIP5K が刺激されないという事実によって互いに区別される。更に、II 型 PTP5K が複数の脂質基質をインビトロでリン酸化できるという最近の発見は、このキナーゼファミリーが、様々な生理学的に重要な過程の制御のために、いくつかの特有な、多くの場合に細胞内区画化されているホスホイノシトール産物を潜在的に生成できることを示唆している (Hinchliffe et al., Biochem. Soc. Trans., 1999, 27, 657-661)。

10

【0006】

PI の 1 つの特定の種であるホスファチジルイノシトール 5 リン酸 (PI5P) は、腫瘍抑制因子 INK2 及びがん遺伝子 AKT の制御に関与している。ホスファチジルイノシトール 5-リン酸 4-キナーゼ (PI5P4K) ファミリー ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  アイソフォーム) は、PI5P から PI4, 5P2 への変換を触媒する。したがって、これらの酵素は、細胞が内因性 PI5P レベルを制御できる 1 つの手段を表す。PI5P4K  $\beta$  が欠損しているマウス (PI5P4K  $\beta$  -/-) は、増強されたインスリン感受性及び AKT 活性化を骨格筋において示すことが示されている。

【0007】

したがって、PIP5K II- $\beta$  活性及び／または発現の薬理的調節は、がんまたは炎症及び代謝障害など、細胞の分化、増殖及び／または運動性が損なわれる病理学的状態における適切な治療介入点であると考えられる。

20

【0008】

現在、PIP5K II- $\beta$  の合成を有効に阻害する既知の治療薬は存在しない。したがって、小分子阻害剤による PI5P4K の阻害は、がん及び他の障害の治療になる潜在性を有する。この理由から、PIP5K II- $\beta$  機能を有効に阻害できる新規で強力な小分子阻害剤及び薬剤について、かなりの必要性が依然として存在する。

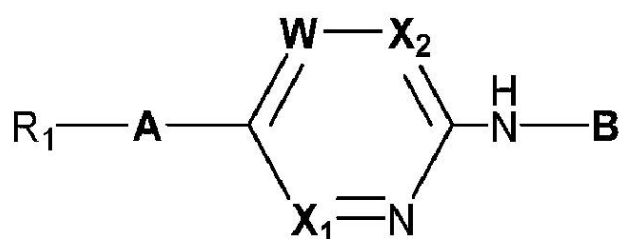
【発明の概要】

【0009】

本発明の第 1 の態様は、式 (I) の化合物、

30

【化 1】



(I)

40

ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体及び互変異性体に関し、

式中、

A は、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、C<sub>4</sub>~8 シクロアルケニル、C<sub>2</sub>~6 アルキニル、アリール、スピロヘテロシクリル、ヘテロシクリル、または 6 員ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、スピロヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1 つ以上の R<sub>5</sub> で場合により置換されており、

B は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ヘテロシクリル基は 1 つ以上の R<sub>7</sub> で場合により置換されており、ヘテロアリールは 1 つ以上の R<sub>8</sub> で場合により置換されており、ただし、B がヘテロアリールである場合、B は、そのヘテロ原子を介して結合して

50

いないことが条件であり、

$X_1$  は、 $C(R_5)$  であり、

$X_2$  は、 $C(R_5)$  または  $N$  であり、

$W$  は、 $C(R_6)$  または  $N$  であり、ただし、 $X_1$ 、 $X_2$  または  $W$  のうちの 1 つだけが  $N$  でありうることを条件であり、

$R_1$  は、 $-N(R_2)C(O)R_3$ 、 $-C(O)N(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ 、 $-N(R_2)S(O)_2R_3$ 、 $-R_2C(O)N(R_2)(R_3)$ 、またはヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、1 つ以上の  $R_7$  で場合により置換されており、 $R_2$  は、それぞれの出現において、独立して、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、または  $C_{2\sim6}$  アルキニルであり、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、1 つ以上の  $R_4$  で場合により置換されており、

$R_3$  は、それぞれの出現において、独立して、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニルまたは  $C_{2\sim6}$  アルキニルであり、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは、1 つ以上の  $R_4$  で場合により置換されており、あるいは

$R_2$  及び  $R_3$  は、それらがそれぞれ結合する原子と一緒にになる場合、1 つ以上の  $R_4$  で場合により置換されている複素環を形成し、

$R_4$  は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、1 つ以上の  $R_7$  で場合により置換されており、

$R_5$  は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、メトキシ、 $-OC_{3\sim6}$  アルキル、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R_6$  は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-C_{3\sim8}$  シクロアルキル、または  $C_{1\sim6}$  アルキルであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルは、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim6}$  アルキル)、または  $-N(C_{1\sim6}$  アルキル) $_2$  で場合により置換されており、あるいは

$R_5$  及び  $R_6$  は、隣接炭素にある場合及びそれらがそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになる場合、5 員～6 員のヘテロアリール環を形成し、

$R_7$  は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 つ以上の  $R_{14}$  で場合により置換されており、

$R_8$  は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $-C(O)R_9$ 、 $-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-C(O)R_9-NR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または  $-C(O)N(R_9)(R_{10})$  であり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、あるいは

2 つの  $R_8$  基は、それらが結合している原子と一緒にになって、 $C_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $C_{5\sim6}$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロシクリルは、1 つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、または、アリールもしくはヘテロアリールは、1 つ以上の  $R_{24}$  で場合により置換されており、

各  $R_9$  または  $R_{10}$  は、それぞれの出現において、独立して、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{2\sim6}$  アルケニル、 $C_{2\sim6}$  アルキニル、 $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール、またはヘテロシクリルであり、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されており、あるいは

$R_9$ 及び $R_{10}$ は、それらが結合する原子と一緒にになる場合、1つ以上の $R_{12}$ で場合により置換されている複素環を形成し、

$R_{11}$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-N(R_{23})(R_{25})$ 、 $-OR_{23}$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-C(O)R_{17}$ 、 $-C(O)R_{17}$ 、 $-C(O)OR_{17}$ 、 $-OC(O)R_{17}$ 、または $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ であり、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはシクロアルキルは、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されており、

$R_{12}$ は、独立して、 $-C(O)OR_{21}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-$ ヘテロアリール、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-$ 複素環、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-$ アリールであり、任意のアルキル、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、またはアリールは、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されており、あるいは

2つの $R_{12}$ は、それらが結合する原子と一緒にになって、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されているアリール環を形成し、

各 $R_{13}$ は、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリール基は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されており、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルは、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されており、 $R_{14}$ は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R_{15}$ は、 $-H$ 、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ であり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されており、あるいは、

2つの $R_{15}$ 基は、それらが結合している原子と一緒にになって、ヘテロシクリル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{5\sim6}$ スピロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、ヘテロシクリル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されており、

$Ar$ は、アリールであり、

$G$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ であり、あるいは

2つの $R_{15}$ は、隣接原子にある場合それらがそれぞれ結合する原子と一緒にになって、1つ以上の $R_{16}$ で場合により置換されている複素環を形成することができ、

$R_{16}$ は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-S(O)_2R_{23}$ 、またはオキソであり、

$R_{17}$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-U-Z$ 、または $-N(R_{23})C(O)-U-N(R_{23})-Z$ であり、

$Z$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)-U-N(R_{23})(R_{23})$ であり、

10

20

30

40

50



Uは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-Ar-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_p-$ 、またはヘテロシクリルであり、

$R_{18}$ は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、 $-OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-N(R_{23})C(O)-V-N(R_{23})-E$ であり、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、または、アリールは、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されており、

Vは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-Ar-$ 、または $-CH=CH(CH_2)_n-$ であり、

Eは、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $-C(O)-V-N(R_{23})(R_{23})$ であり、 $R_{19}$ は、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-Q-N(R_{23})-F$ 、または $-N(R_{23})-Q-N(R_{23})-F$ であり、

Qは、 $-CH=CH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Ar-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_m-$ であり、

Fは、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-Q-R_{23}$ 、または $-C(O)-Q-N(R_{23})(R_{23})$ であり、アルキル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されており、あるいは

$R_{20}$ は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、オキソ、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、あるいは

$R_{21}$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されており、

$R_{22}$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $-C(O)R_{23}$ であり、

各 $R_{23}$ は、独立して、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、または $R_{24}$ で場合により置換されており、

$R_{24}$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール、 $C(O)N(C_{1\sim6}アルキル)(C_{1\sim6}アルキル)$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}アルキル$ 、 $-C(O)-C_{2\sim6}アルケニル$ 、 $-C(O)O-C_{1\sim6}アルキル$ であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されており、

$R_{25}$ は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、または $R_{24}$ で場合により置換されており、

各pは、独立して1～4であり、

各nは、独立して1～4であり、

各mは、独立して1～4であり、

各oは、独立して0～4である。

## 【0010】

本発明の別の態様は、PI5P4Kの調節に関連する疾患または障害の治療方法に関する。この方法は、PI5P4Kの調節に関連する疾患または障害の治療を必要とする患者に、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与することを含む。

## 【0011】

本発明の別の態様は、PI5P4Kの阻害方法を対象とする。この方法は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することを伴う。

## 【0012】

本発明の別の態様は、がんの治療方法に関する。この方法は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0013】

本発明の別の態様は、神経変性疾患の治療方法に関する。この方法は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0014】

本発明の別の態様は、ウイルス感染または疾患の治療方法に関する。この方法は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0015】

本発明の別の態様は、炎症性疾患または状態の治療方法に関する。この方法は、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0016】

本発明の別の態様は、細胞周期停止、腫瘍細胞のアポトーシス及び／または増強された腫瘍特異的T細胞免疫を誘導する方法に関する。この方法は、細胞を、有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と接触させることを含む。

## 【0017】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を対象とする。この薬学的に許容される担体は、賦形剤、希釈剤、または界面活性剤を更に含んでもよい。

## 【0018】

本発明の別の態様は、PI5P4Kの阻害に関連する疾患の治療のための医薬の製造に使用される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。

## 【0019】

本発明の別の態様は、PI5P4Kの阻害に関連する疾患の治療における、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体の使用に関する。

## 【0020】

本発明は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫障害、糖尿病、骨及び関節の疾患、骨粗鬆症、関節炎系炎症性障害(arthritis inflammatory disorders)、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染及び疾患、ウイルス感染力及び／または潜伏期、ならびに細菌感染及び疾患を含むPI5P4Kの調節に関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記疾患または障害の少なくとも1つを患っている患者に、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッ

10

20

30

40

50

グ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与することを含む方法を更に提供する。

【0021】

本発明は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫障害、糖尿病、骨及び関節の疾患、骨粗鬆症、関節炎系炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染及び疾患、ウイルス感染力及び／または潜伏期、ならびに細菌感染及び疾患などの疾患の治療における治療薬である、P I 5 P 4 Kの阻害剤を提供する。

【0022】

本発明は、既知のP I 5 P 4 K阻害剤に対して改善された有効性及び安全性プロファイルを有する化合物及び組成物を更に提供する。本開示は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫障害、糖尿病、骨及び関節の疾患、骨粗鬆症、関節炎系炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染及び疾患、ウイルス感染力及び／または潜伏期、ならびに細菌感染及び疾患を含む様々な種類の疾患の治療において、P I 5 P 4 K酵素に対して新規作用機構を有する薬剤も提供する。最終的に、本発明は、P I 5 P 4 K酵素に関連する疾患及び障害の治療のための新規な薬理学的戦略を医学界に提供する。

【発明を実施するための形態】

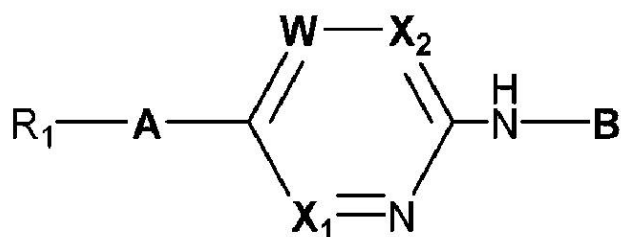
【0023】

本発明は、活性P I 5 P 4 Kを阻害することができる化合物及び組成物に関する。本発明は、治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することによって、P I 5 P 4 Kが役割を果たす疾患または障害を治療する、予防する、または回復させる方法を特長とする。本発明の方法は、P I 5 P 4 K酵素の活性を阻害することによって、様々なP I 5 P 4 K依存性疾患及び障害の治療に使用することができる。P I 5 P 4 K酵素の阻害は、がん及び転移、神経変性疾患、免疫障害、骨粗鬆症、関節炎系炎症性障害、心血管疾患、虚血性疾患、ウイルス感染及び疾患、ならびに細菌感染及び疾患が挙げられるが、これらに限定されない疾患の治療、予防、または回復に新規の手法を提供する。

【0024】

本発明の第1の態様では、式(I)の化合物、

【化2】



(I)

ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体が記載され、式中、A、B、R<sub>1</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びWは、本明細書上記に記載されたとおりである。

【0025】

本発明の詳細は、下記の付随の記述に記載されている。本明細書に記載されるものと類似または同等の方法及び材料が本発明の実施または試験において使用されうるが、例示の方法及び材料がここに記載される。本発明の他の特長、目的及び利点は、記載及び特許請求の範囲から明らかになる。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈が特に明確に指示しない限り、単数形は複数形も含む。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許及び出版物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0026】

## 定義

冠詞「a」及び「an」は、本開示において、その冠詞の文法的目的語の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。一例として、「要素（an element）」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

## 【0027】

用語「及び／または」は、特に示されない限り、本開示において、「及び」あるいは「または」のいずれかを意味するために使用される。

## 【0028】

用語「場合により置換されている」は、所定の化学部分（例えば、アルキル基）が、他の置換基（例えば、ヘテロ原子）に結合することができる（しかし、必須ではない）ことを意味すると理解される。例えば、場合により置換されているアルキル基は、完全飽和アルキル鎖（すなわち、純粋な炭化水素）でありうる。あるいは、同じ場合により置換されているアルキル基は、水素とは異なる1つ以上の置換基を有することができる。例えば、鎖に沿った任意の点で、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、または本明細書に記載されている他の任意の置換基に結合することができる。したがって、用語「場合により置換されている」は、所定の化学部分が他の官能基を含有する可能性を有するが、必ずしも任意の異なる官能基を有するわけではないことを意味する。記載される基の任意の置換に使用される適切な置換基としては、限定されることなく、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-NHC(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル及び $-S(O)N(C_1\sim C_6)$ アルキルが挙げられる。置換基は、場合により、それ自体が置換されていてもよい。「場合により置換されている」は、また、本明細書で使用されるとき、置換されていること、または非置換であることを指し、これらの意味は下記に記載されている。

## 【0029】

本明細書で使用されるとき、用語「置換されている」は、特定の基または部分が1つ以上の適切な置換基を有し、その置換基が、1つ以上の位置で特定の基または部分に接続しうることを意味する。例えば、シクロアルキルで置換されているアリールは、シクロアルキルが、結合によって、またはアリールと融合して2個以上の共通の原子を共有することによって、アリールの1個の原子に接続していることを示すことができる。

## 【0030】

本明細書で使用されるとき、用語「非置換」は、特定の基が置換基を有さないことを意味する。

## 【0031】

特に明確に定義されない限り、用語「アリール」は、フェニル、ビフェニル、またはナフチルなどの単環式または二環式基を含む、1～3つの芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。2つの芳香環（二環式など）を含有する場合、アリール基の芳香環は、一点で接合されうる（例えば、ビフェニル）、または縮合されうる（例えば、ナフチル）。アリール基は、場合により、1つ以上の置換基、例えば1～5つの置換基で任意の結合点において置換されていてもよい。例示的な置換基として、

## 【0032】

$-H$ 、 $-H$ ハロゲン、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、

(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>) アルキニル、-OH、-OP(O)(OH)<sub>2</sub>、-OC(O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、-C(O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、-OC(O)O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、-S(O)NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル及び-S(O)N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>が挙げられるが、これらに限定されない。置換基は、場合により、それ自体が置換されていてもよい。更に、2つの縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるアリール基は、完全飽和環と縮合した不飽和または部分飽和環を有していてもよい。これらのアリール基の例示的な環系としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアヌレニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

### 【0033】

特に明確に定義されない限り、「ヘテロアリール」とは、N、O、S、P、またはBから選択される1個以上の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、5~24個の環原子を有する一価単環式または多環式の芳香族ラジカルを意味する。多環式芳香族ラジカルは、2つ以上の縮合環を含み、2つ以上のスピロ縮合環を更に含むことができ、例えば、二環式、三環式、四環式などである。特に明確に定義されない限り、「縮合」とは、2個の環原子を共有する2つの環を意味する。特に明確に定義されない限り、「スピロ縮合」とは、1個の環原子を共有する2つの環を意味する。ヘテロアリールは、本明細書で定義されるとき、ヘテロ原子がN、O、S、P、またはBから選択される二環式芳香族複素環基も意味する。ヘテロアリールは、本明細書で定義されるとき、N、O、S、P、またはBから選択される1個以上の環ヘテロ原子を含有する三環式芳香族複素環基も意味する。ヘテロアリールは、本明細書で定義されるとき、N、O、S、P、またはBから選択される1個以上の環ヘテロ原子を含有する四環式芳香族複素環基も意味する。芳香族ラジカルは、本明細書に記載されている1つ以上の置換基で場合により独立して置換されている。例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾリル、チエノ[3, 2-b]チオフェン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、キノリニル、イソキノリニル、1, 6-ナフチリジニル、ベンゾ[デ]イソキノリニル、ピリド[4, 3-b][1, 6]ナフチリジニル、チエノ[2, 3-b]ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、イソインドリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、イミダゾ[5, 4-b]ピリジニル、ピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1-ピロロ[2, 1-b]ピリミジン、ジベンゾ[b, d]チオフェン、ピリジン-2-オン、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、1H-ピリド[3, 4-b][1, 4]チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、フロ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチオフェニル、1, 5-ナフチリジニル、フロ[3, 2-b]ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、ベンゾ[1, 2, 3]トリアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[

20

30

40

50

d] イミダゾール-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [1, 5-b] [1, 2] オキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、チアゾロ [5, 4-d] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、チエノ [2, 3-b] ピロリル、3H-インドリル及びこれらの誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。更に、2つ以上の縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるヘテロアリール基は、1つ以上の完全不飽和環と縮合した1つ以上の飽和または部分不飽和環を有していてもよい。2つ以上の縮合環を含有するヘテロアリール環系において、飽和または部分不飽和環は、本明細書に記載されている飽和または部分不飽和環と更に縮合していてもよい。更に、3つ以上の縮合環を含有する場合、本明細書で定義されるヘテロアリール基は、スピロ縮合した1つ以上の飽和または部分不飽和環を有していてもよい。本明細書に記載される任意の飽和または部分不飽和環は、場合により1つ以上のオキソで置換されている。これらのヘテロアリール基の例示的な環系として、例えば、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、インドリニル、オキシンドリル、インドリル、1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-オニル、7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 2-b] ピロリジニル、8H-ピリド [3, 2-b] ピロリジニル、1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ [b] ピラゾロ [4, 3-e] ピリジニル、7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 2-b] ピロリジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7 (4H)-オニル、3, 4-ジヒドロピラジノ [1, 2-a] インドール-1 (2H)-オニル、ベンゾ [c] [1, 2] オキサボロール-1 (3H)-オリル、6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] プイロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オニル、または6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オニルが挙げられる。

#### 【0034】

ハロゲンまたは「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

#### 【0035】

アルキルとは、1~12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を指す。(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル及びイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0036】

「アルコキシ」とは、その鎖に末端「O」を含有する1~12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素、すなわち、-O (アルキル) を指す。アルコキシ基の例としては、限定されることなく、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、t-ブトキシ基、またはペントキシ基が挙げられる。

#### 【0037】

「アルケニル」とは、2~12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。「アルケニル」基は、その鎖に少なくとも1つの二重結合を含有する。アルケニル基の二重結合は、非共役であるか、または他の不飽和基に共役することができる。アルケニル基の例としては、エテニル、プロベニル、n-ブテニル、イソ-ブテニル、ペンテニル、またはヘキセニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換であっても、置換されていてよい。アルケニルは、本明細書で定義されるとき、直鎖または分枝鎖でありうる。

#### 【0038】

「アルキニル」とは、2~12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。「アルキニル」基は、その鎖に少なくとも1つの三重結合を含有する。アルケニル基の例としては、エチニル、プロパルギル、n-ブチニル、イソ-ブチニル、ペン

チニル、またはヘキシニルが挙げられる。アルキニル基は、非置換であっても、置換されていてもよい。

【0039】

用語「アルキレン」または「アルキレニル」は、二価のアルキルラジカルを指す。上述の一価アルキル基のいずれも、アルキルから第2の水素原子を引き抜くことによってアルキレンとなりうる。本明細書で定義されるとき、アルキレンは、 $C_1 \sim C_6$  アルキレンであってもよい。アルキレンは、更に  $C_1 \sim C_4$  アルキレンであってもよい。典型的なアルキレン基には、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0040】

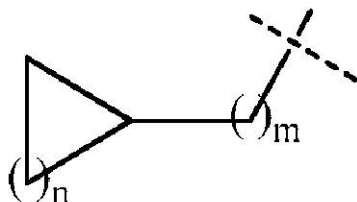
「シクロアルキル」とは、3～18個の炭素原子を含有する単環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例としては、限定されることなく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボルニル、ノルボレニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、またはビスシクロ[2.2.2]オクテニルが挙げられる。

【0041】

「シクロアルキルアルキル」とは、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基で更に置換された3～24個の炭素原子を含有する単環式飽和炭素環を意味する。一般に、本明細書に記載されているシクロアルキル基は、以下の式

20

【化3】



を呈し、式中、 $m$ は1～6の整数であり、 $n$ は1～16の整数である。シクロアルキル環または炭素環は、場合により、任意の結合点で1つ以上の置換基、例えば1～5つの置換基で置換されていてもよい。置換基は、場合により、それ自体が置換されていてもよい。シクロアルキル基の例として、限定されることなく、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、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボルニル、ノルボレニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、ビスシクロ[2.2.2]オクテニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロペンタレニル、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,3a-テトラヒドロペンタレニル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビスシクロ[2.1.0]ペンタニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、6-メチルビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2,6,6-トリメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル及びその誘導体が挙げられる。

30

40

【0042】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」単環は、炭素、及びN、O、S、P、またはBから選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、これらの環は芳香族ではない。ヘテロシクロアルキル環構造は、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基は、場合により、それ自体が置換されていてもよい。ヘテロシクリル環の例としては、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニ

50

ル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル及びホモトロパニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0043】

用語「芳香族」は、 $4n+2$  個の電子を共役系に有する平面環を意味する。本明細書で使用されるとき、「共役系」とは、非局在化電子を有する接続 p 軌道の系を意味し、この系は孤立電子対を含んでもよい。

#### 【0044】

用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基が 1 つ以上の OH 基で置換されている、上記に定義されたアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例としては、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  及び  $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$  が挙げられる。

#### 【0045】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で使用されるとき、1 つ以上のハロゲンで置換されている本明細書で定義されたアルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリクロロメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0046】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で使用されるとき、1 つ以上のハロゲンで置換されている本明細書で定義されたアルコキシ基を指す。ハロアルキル基の例として、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0047】

用語「シアノ」は、本明細書で使用されるとき、三重結合によって窒素原子に結合した炭素原子を有する置換基、すなわち、 $\text{C}\equiv\text{N}$  を意味する。

#### 【0048】

用語「アミン」は、本明細書で使用されるとき、第一級 ( $\text{R}-\text{NH}_2$ 、 $\text{R}\neq\text{H}$ )、第二級 ( $\text{R}_2-\text{NH}$ 、 $\text{R}_2\neq\text{H}$ ) 及び第三級 ( $\text{R}_3-\text{N}$ 、 $\text{R}\neq\text{H}$ ) アミンを指す。置換アミンは、少なくとも 1 個の水素原子が置換基に置き換えられているアミンを意味することが意図される。

#### 【0049】

用語「アミノ」は、本明細書で使用されるとき、少なくとも 1 個の窒素原子を含有する置換基を意味する。特に、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$  (アルキル) またはアルキルアミノ、 $-\text{N}$  (アルキル)<sub>2</sub> またはジアルキルアミノ、アミド、カルバミド、尿素及びスルファミド置換基が、用語「アミノ」に含まれる。

#### 【0050】

用語「ジアルキルアミノ」は、本明細書で使用されるとき、両方の水素が本明細書の上記で定義したアルキル基に置き換えられているアミノ基または  $-\text{NH}_2$  基、すなわち、 $-\text{N}$  (アルキル)<sub>2</sub> を指す。アミノ基のアルキル基は、同じ、または異なるアルキル基でありうる。アルキルアミノ基の例には、ジメチルアミノ (すなわち、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ n-ブチルアミノ、ジ sec-ブチルアミノ、ジ tert-ブチルアミノ、メチル (エチル) アミノ、メチル (ブチルアミノ) などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0051】

「スピロシクロアルキル」または「スピロシクリル」は、単一の原子を介して接続された両方の環を有するカルボゲン系 (carbogenic) 二環式環系を意味する。環は、サイズ及び性質が異なっても、サイズ及び性質が同一であってもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、またはスピロデカンが挙げられる。スピロ環の一方または両方の環は、炭素環、複素環、芳香環、または複素環の別の環に融合することができる。スピロ環の 1 個以上の炭素原子は、

10

20

30

40

50



ヘテロ原子（例えば、O、N、S、またはP）で置換されうる。（C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>）スピロシクロアルキルは、3～12個の炭素原子を含有するスピロ環である。1個以上の炭素原子は、ヘテロ原子で置換されうる。

【0052】

用語「スピロヘテロシクロアルキル」または「スピロヘテロシクリル」は、少なくとも1つの環が複素環である（例えば、少なくとも1つの環がフラニル、モルホリニル、またはピペリジニルである）スピロ環を意味することが理解される。

【0053】

用語「溶媒和物」は、溶質及び溶媒によって形成される様々な化学量論の複合体を指す。本発明の目的において、そのような溶媒は溶質の生物学的活性を妨げないものでありうる。適切な溶媒の例としては、水、MeOH、EtOH及びAcOHが挙げられるが、これらに限定されない。水が溶媒分子である溶媒和物は、典型的には水和物と呼ばれる。水和物としては、化学量論量の水を含有する組成物、ならびに様々な量の水を含有する組成物が挙げられる。

【0054】

用語「異性体」は、同じ組成及び分子量を有するが、物理的及び／または化学的特性の点で異なる化合物を指す。この構造的差異は、構成（幾何異性体）または偏光平面を回転させる能力（立体異性体）でありうる。立体異性体に関して、式（I）の化合物は、1個以上の不斉炭素原子を有してもよく、ラセミ体、ラセミ混合物及び個別の鏡像異性体またはジアステレオマーとして生じてよい。

【0055】

本発明は、また、同位体標識された式Iの化合物（例えば、<sup>2</sup>H及び<sup>14</sup>Cで標識されたもの）も考慮する。重水素化（すなわち、<sup>2</sup>HまたはD）及び炭素-14（すなわち、<sup>14</sup>C）同位体は、それらの調製の容易さ及び検出可能性に関して特に好ましい。重水素などのより重い同位体での更なる置換は、より大きな代謝安定性から生じるある特定の治療利益（例えば、インビボでの半減期の増加または必要な投与量の減少）をもたらすことがあり、したがって、いくつかの状況では好ましいことがある。同位体標識された式Iの化合物は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いることにより、本明細書における下記のスキーム及び／または実施例に開示されている手順と類似する手順に従って調製することができる。

【0056】

本開示は、有効量の開示される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も含む。代表的な「薬学的に許容される塩」としては、例えば、酢酸塩、アムソン酸塩（4，4-ジアミノスチルベン-2，2-ジスルホネート）、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩（mucate）、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド及び吉草酸塩などの水溶性及び水不溶性塩が挙げられる。

【0057】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット

、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、またはサル、チンパンジー、ヒヒ、もしくはアカゲザルなど非ヒト霊長類である。

【0058】

「有効量」とは、化合物に関連して使用される場合、本明細書に記載されている対象の疾患を治療または予防するのに有効な量である。

【0059】

用語「担体」は、本開示で使用されるとき、担体、賦形剤及び希釈剤を包含し、対象のある臓器または身体の一部から別の臓器または身体の一部への医薬品の運搬または輸送に関与する材料、組成物、または液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒などのビヒクル、または封入材料を意味する。

【0060】

対象に関して「治療」という用語は、対象の障害の少なくとも1つの症状の改善を指す。治療には、障害の治癒、改善、または少なくとも部分的な回復が挙げられる。

【0061】

用語「障害」は、特に示されない限り、本開示において、疾患、状態、または疾病という用語を意味するために使用され、それらの用語と交換可能に使用される。

【0062】

用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、本開示で使用されるとき、開示される化合物または開示される化合物の薬学的に許容される塩または組成物を対象に直接投与すること、あるいは対象の身体に当量の活性化合物を形成しうる、その化合物のプロドラッグ誘導体もしくは類似体またはその化合物の薬学的に許容される塩または組成物を対象に投与することのいずれかを指す。

【0063】

用語「プロドラッグ」は、本開示で使用されるとき、インビボで代謝手段（例えば、加水分解）により開示される化合物に変換可能な化合物を意味する。

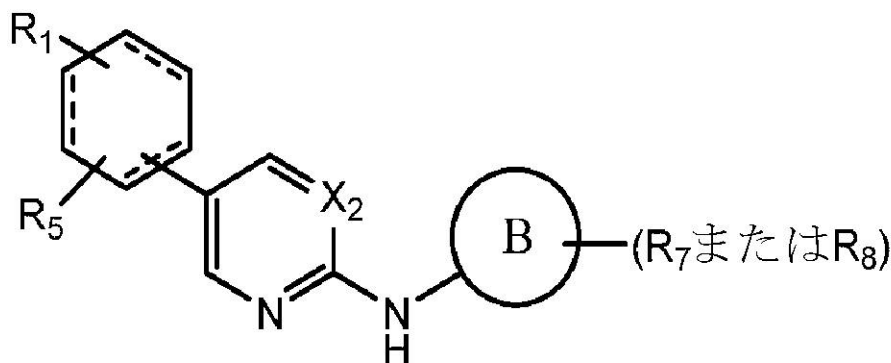
【0064】

本発明は、PI5P4Kを阻害することができ、PI5P4K酵素の調節に関連する疾患及び障害の治療に有用である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に関する。本発明は、PI5P4Kを阻害することに有用である化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体に更に関する。

【0065】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ia)の構造を有し、

【化4】



(Ia)

式中、

【化5】

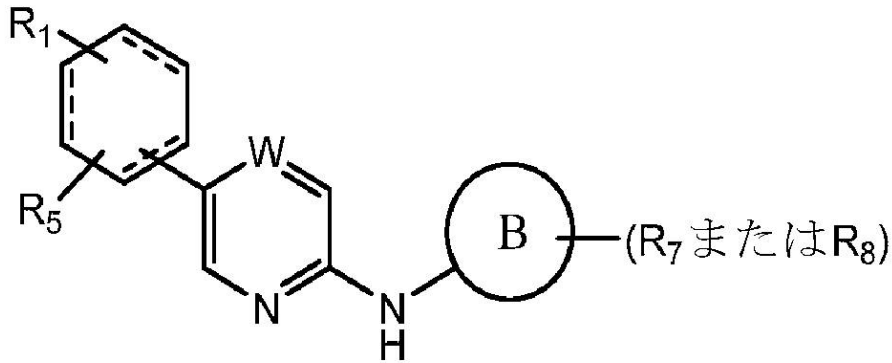
-----

は、任意の二重結合を表す。

【0066】

1つの実施形態において、式（I）の化合物は式（I b）の構造を有し、

【化6】



10

（I b）

式中、

【化7】

-----

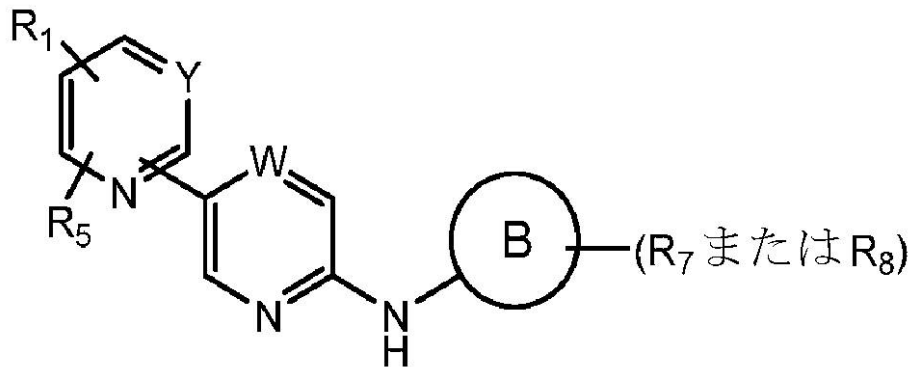
20

は、環に部分不飽和または芳香族性を付与する任意の二重結合を表す。

【0067】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、式（I c）の構造を有し、

【化8】



30

（I c）

式中、Yは、C（R<sub>5</sub>）またはNである。

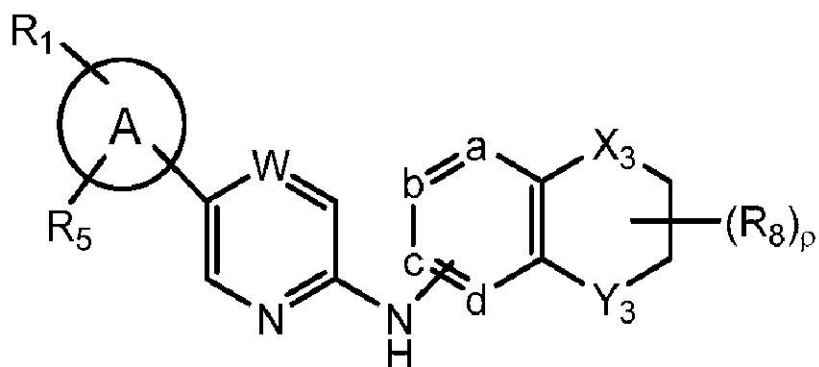
【0068】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、式（I d）の構造を有し、

40

50

【化 9】



10

(I d)

式中、

a、b、c 及び d は、それぞれ独立して C または N であり、a、b、c 及び d のうちの少なくとも 1 つが N であり、a、b、c 及び d のうちの 2 つ以下が N であり、

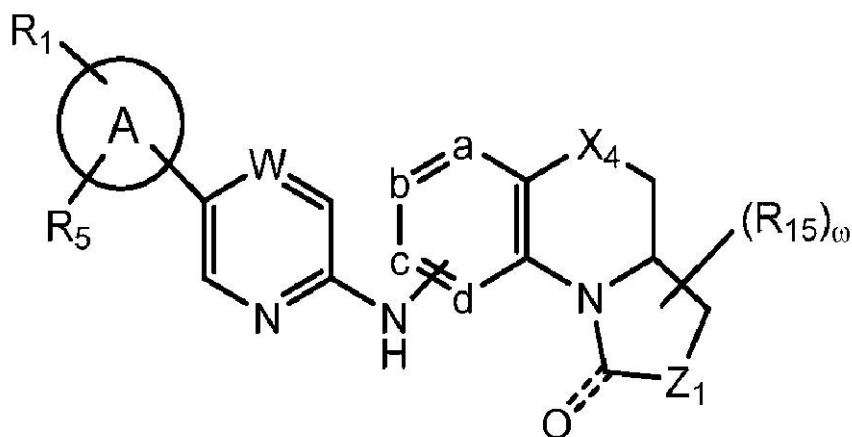
X<sub>3</sub> 及び Y<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、-O-、-CH<sub>2</sub>-、または -N(R<sub>8</sub>)- であり、p は、1、2、または 3 である。

【0069】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I e) の構造を有し、

20

【化 10】



30

(I e)

式中、

【化 11】

-----

は、任意の二重結合を表し、

40

a、b、c 及び d は、それぞれ独立して C または N であり、a、b、c 及び d のうちの少なくとも 1 つが N であり、a、b、c、d 及び e のうちの 2 つ以下が N であり、

X<sub>4</sub> 及び Z<sub>1</sub> は、それぞれ独立して、-O-、-N(R<sub>15</sub>)-、または -C(R<sub>15</sub>)(R<sub>15</sub>)- であり、

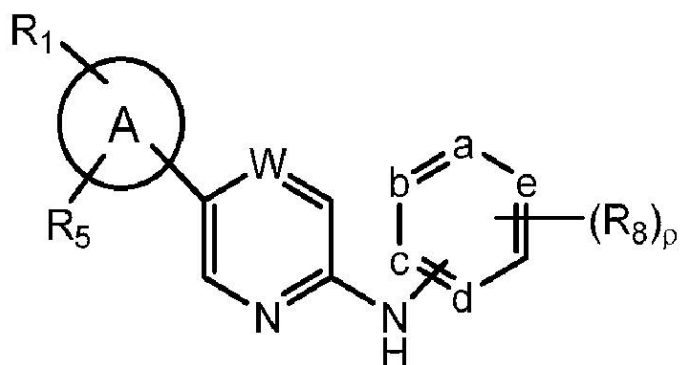
w は、1、2、または 3 である。

【0070】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I f) の構造を有し、

50

【化 1 2】



10

(I f)

式中、

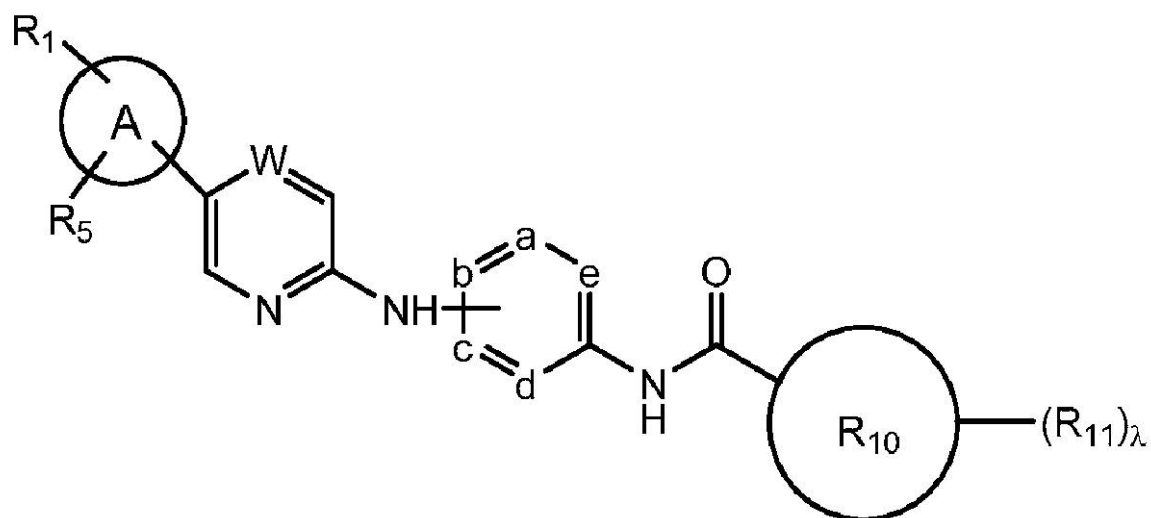
a、b、c、d及びeは、それぞれ独立してCまたはNであり、a、b、c、d及びeのうちの少なくとも1つがNであり、a、b、c、d及びeのうちの2つ以下がNであり、pは、1、2、または3である。

【0071】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I g)の構造を有し、

【化 1 3】

20



30

(I g)

式中、

a、b、c、d及びeは、それぞれ独立してCまたはNであり、a、b、c、d及びeのうちの少なくとも1つがNであり、a、b、c、d及びeのうちの2つ以下がNであり、λは、1、2、または3である。

40

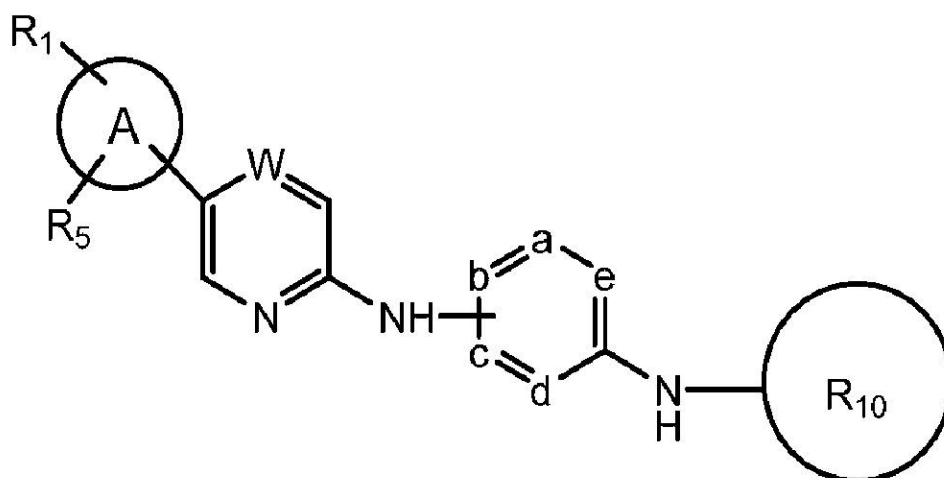
【0072】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I h)の構造を有し、

50

**Abstract**

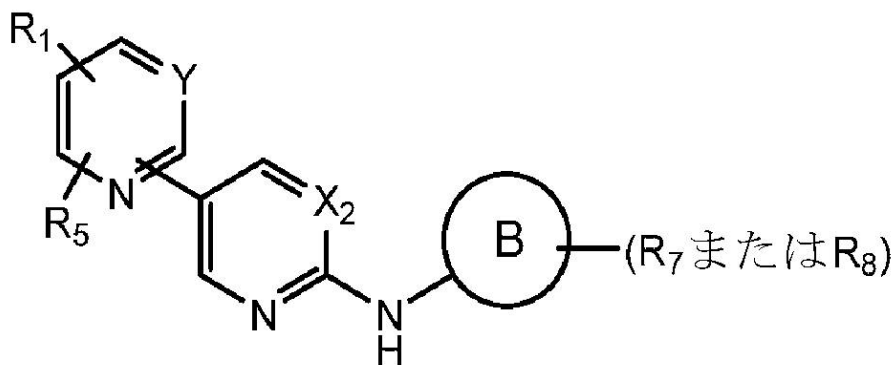
【化 1 6】



別の実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、式（ⅠJ）の構造を有し、

50

【化 17】



10

(I j)

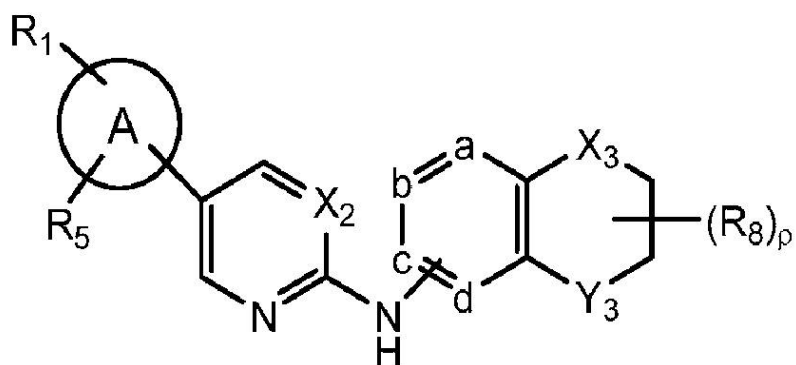
式中、

 $Y$  は、 $C(R_5)$  または  $N$  である。

【0075】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ik) の構造を有し、

【化 18】



20

(I k)

式中、

 $a$ 、 $b$ 、 $c$  及び  $d$  は、それぞれ独立して  $C$  または  $N$  であり、 $a$ 、 $b$ 、 $c$  及び  $d$  のうちの少なくとも 1 つが  $N$  であり、 $a$ 、 $b$ 、 $c$  及び  $d$  のうちの 2 つ以下が  $N$  であり、 $X_3$  及び  $Y_3$  は、それぞれ独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または  $-N(R_8)-$  であり、 $p$  は、1、2、または 3 である。

【0076】

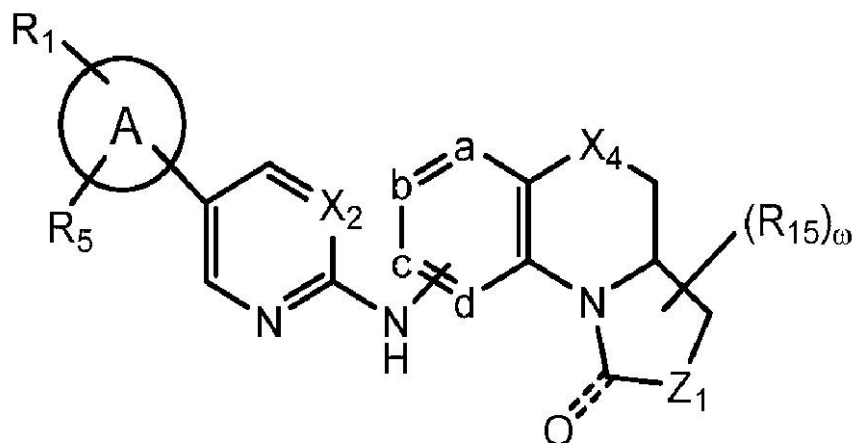
別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Il) の構造を有し、

30

40

50

【化 19】



10

(I)

式中、

【化 20】

-----

は、任意の二重結合を表し、

a、b、c 及び d は、それぞれ独立して C または N であり、a、b、c 及び d のうちの少なくとも 1 つが N であり、a、b、c、d 及び e のうちの 2 つ以下が N であり、

X<sub>4</sub> 及び Z<sub>1</sub> は、それぞれ独立して、-O-、-N(R<sub>15</sub>)-、または -C(R<sub>15</sub>)(R<sub>15</sub>)- であり、

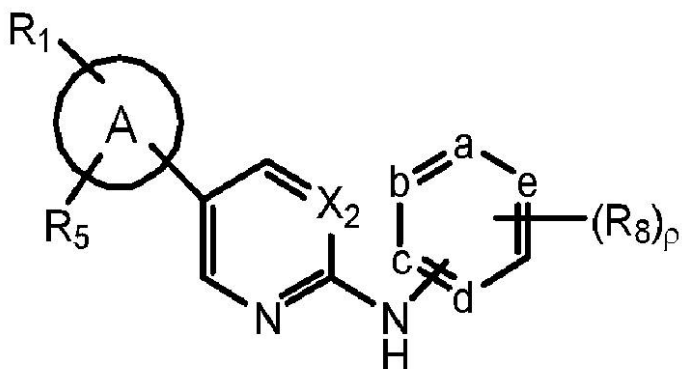
ω は、1、2、または 3 である。

20

【0077】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Im) の構造を有し、

【化 21】



30

(Im)

式中、

a、b、c、d 及び e は、それぞれ独立して C または N であり、a、b、c、d 及び e のうちの少なくとも 1 つが N であり、a、b、c、d 及び e のうちの 2 つ以下が N であり、

p は、1、2、または 3 である。

40

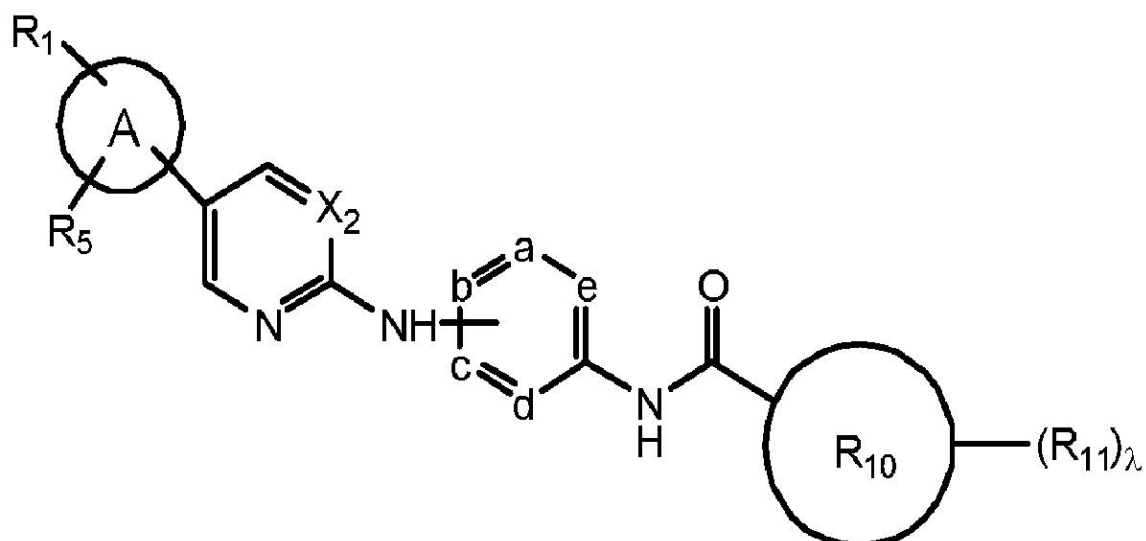
【0078】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (In) の構造を有し、

50



【化 2 2】



10

(I n)

式中、

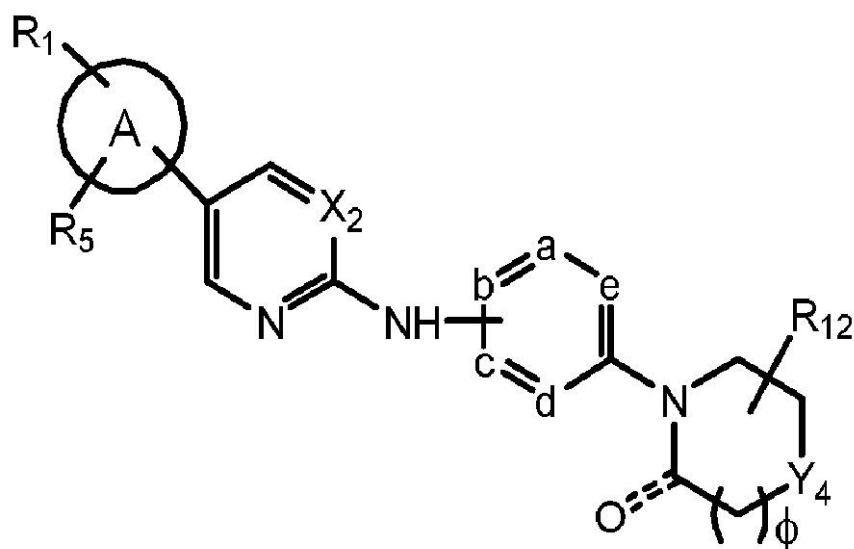
$a, b, c, d$  及び  $e$  は、それぞれ独立して C または N であり、 $a, b, c, d$  及び  $e$  のうちの少なくとも 1 つが N であり、 $a, b, c, d$  及び  $e$  のうちの 2 つ以下が N であり、 $\lambda$  は、1、2、または 3 である。

20

【0079】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I o) の構造を有し、

【化 2 3】



30

40

(I o)

式中、

【化 2 4】

-----

は、任意の二重結合を表し、

$a, b, c, d$  及び  $e$  は、それぞれ独立して C または N であり、 $a, b, c, d$  及び  $e$  のうちの少なくとも 1 つが N であり、 $a, b, c, d$  及び  $e$  のうちの 2 つ以下が N であり、 $Y_4$  は、 $-O-$ 、 $-N(R_{12})-$ 、または  $-C(R_{12})(R_{12})-$  であり、

50

**【 0 0 8 0 】**

【化 2 5】



式中、

20

**【 0 0 8 1 】**

30

**【 0 0 8 2 】**

40

**【 0 0 8 3 】**

50

ルキル、 $C_4 \sim 8$ シクロアルケニル、または $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、Aは、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルである。別の実施形態において、Aは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、Aは $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルである。別の実施形態において、Aは $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、Aはスピロヘテロシクリルである。別の実施形態において、Aはアリアルである。別の実施形態において、Aはヘテロシクリルである。別の実施形態において、Aは6員ヘテロアリアルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されている $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されている $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されているスピロヘテロシクリルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されているアリアルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、Aは、1つ以上の $R_5$ で場合により置換されている6員ヘテロアリアルである。

【0084】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、Bは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルである。1つの実施形態において、Bはヘテロシクリルである。1つの実施形態において、Bはヘテロアリアルである。1つの実施形態において、Bは、1つ以上の $R_7$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。1つの実施形態において、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルである。

【0085】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $X_1$ は $C(R_5)$ である。1つの実施形態において、 $X_1$ は $C(R_5)$ である。

【0086】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $X_2$ は、 $C(R_5)$ またはNである。1つの実施形態において、 $X_2$ は $C(R_5)$ である。1つの実施形態において、 $X_2$ はNである。

【0087】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_2$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、または $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_2$ は $C_1 \sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_2$ は $C_2 \sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_2$ は $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_2$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_2$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_2$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0088】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_3$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、または $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_3$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_3$ は $C_1 \sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_3$ は $C_2 \sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_3$ は $C_2 \sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_3$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_3$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_3$ は、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0089】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それらが結合する原子と一緒にになる場合、複素環を形成する。別の実施形態において、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それらが結合する原子と一緒にになる場合、1つ以上の $R_4$ で場合により置換されている複素環を形成する。

## 【0090】

式Iの化合物の他の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ヘテロシクリルは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されている。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアリールである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、またはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、またはC<sub>1</sub>~6アルコキシである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、または-CNである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、または-NH<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-H、ハロゲン、または-OHである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、-Hまたはハロゲンである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は-Hである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はハロゲンである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は-OHである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は-NH<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は-NO<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は-CNである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>~6アルキルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>~6アルコキシである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はC<sub>3</sub>~8シクロアルキルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はヘテロシクリルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はアリールである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>はヘテロアリールである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、R<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されている、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているアルキルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で置換されているアルコキシである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているシクロアルキルである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロアリールである。

## 【0091】

式Iの化合物の他の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、メトキシ、-OC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアリールである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~8シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、またはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-CN、C<sub>1</sub>~6アルキル、またはC<sub>1</sub>~6アルコキシである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、-CN、またはC<sub>1</sub>~6アルキルである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、-OH、または-CNである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、または-NO<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、または-OHである。別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-H、ハロゲン、または-OHである、別の実施形態において、R<sub>5</sub>は、-Hまたはハロゲンである。別の実施形態

において、 $R_5$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_5$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_5$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_5$ は $-CN$ である。別の実施形態において、 $R_5$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_5$ は $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_5$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_5$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_5$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_5$ はヘテロアリールである。

【0092】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_6$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルである。式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)、または $-N(C_1\sim 6$ アルキル)<sub>2</sub>で場合により置換されている。式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_6$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルである。式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_6$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(O)NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、または $-CO_2H$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、または $CN$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、または $NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $H$ 、ハロゲン、または $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $H$ またはハロゲンである。別の実施形態において、 $R_6$ は $H$ である。別の実施形態において、 $R_6$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_6$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は $NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は $NO_2$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は $CN$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は $-CO_2H$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は $-C(O)NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-OH$ で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ アルコキシで置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ シクロアルキルで置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH_2$ で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル)<sub>2</sub>で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-OH$ で置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ アルコキシで置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ シクロアルキルで置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH_2$ で置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)で置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル)<sub>2</sub>で置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-OH$ で置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ アルコキシで置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $C_1\sim 6$ シクロアルキルで置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH_2$ で置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-NH(C_1\sim 6$ アルキル)で置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_6$ は、 $-N(C_1\sim 6$ アルキル)<sub>2</sub>で置換

10

20

30

40

50

**【 0 0 9 3 】**

10

## 20

30

40

50

実施形態において、 $R_8$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_8$ はアリー  
 ルである。別の実施形態において、 $R_8$ はヘテロアリールである。別の実施形態において  
 、 $R_8$ は $-N(R_9)C(O)R_{10}$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は $-N(R_9)$   
 $C(O)OR_{10}$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は $-N(R_9)C(O)N(R_9)$   
 $(R_{10})$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ である。  
 別の実施形態において、 $R_8$ は $-S(O)_2R_{10}$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は  
 $C(O)R_9$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は、 $-N(R_9)(R_{10})$ である。別  
 の実施形態において、 $R_8$ は $-OR_{10}$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は $-N(R_9)$   
 $C(O)R_{13}$ である。別の実施形態において、 $R_8$ は $-C(O)N(R_9)(R_{10})$   
 である。別の実施形態において、 $R_8$ は、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されている $C$   
 $1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_8$ は、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置  
 換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_8$ は、1つ以上の  
 $R_{15}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_8$ は  
 、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において  
 、 $R_8$ は、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

【0096】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になっ  
 て、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_5\sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキ  
 ル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態  
 において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になって $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成  
 する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になって $C$   
 $5\sim 6$ スピロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それら  
 が結合する原子と一緒になってスピロヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施  
 形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になってヘテロシクリルを形成す  
 る。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になってアリ  
 ールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒  
 になってヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが  
 結合する原子と一緒になって、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されている $C_3\sim 6$ シク  
 ロアルキルを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子  
 と一緒になって、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されている $C_5\sim 6$ スピロシクロアル  
 キルを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒  
 になって、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されているスピロヘテロシクロアルキルを  
 形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になっ  
 て、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されているヘテロシクリルを形成する。いくつか  
 の実施形態において、 $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒になって、1つ以上の $R_{24}$   
 で場合により置換されているアリールを形成する。いくつかの実施形態において、 $R_8$ 基  
 は、それらが結合する原子と一緒になって、1つ以上の $R_{24}$ で場合により置換されてい  
 るヘテロアリールを形成する。

【0097】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_9$ は、 $-H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim$   
 $6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ 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る。別の実施形態において、 $R_9$ は $-H$ である。別の実施形  
 態において、 $R_9$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_9$ は $C_2\sim 6$ アル  
 ケニルである。別の実施形態において、 $R_9$ は $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態  
 において、 $R_9$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_9$ はヘテロシク  
 リルである。別の実施形態において、 $R_9$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_9$   
 はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により  
 置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$   
 $1$ で場合により置換されている $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_9$ は  
 、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態

において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $R_9$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

【0098】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{10}$ は、 $-H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ 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る。別の実施形態において、 $R_{10}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{10}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{10}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $R_{10}$ は、1つ以上の $R_{11}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

【0099】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、それらがそれぞれ結合する原子と一緒にいる場合、複素環を形成する。別の実施形態において、 $R_9$ 及び $R_{10}$ は、それらがそれぞれ結合する原子と一緒にいる場合、1つ以上の $R_{12}$ で場合により置換されている複素環を形成する。

【0100】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_{11}$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-N(R_{23})(R_{25})$ 、 $-OR_{23}$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 $-C(O)R_{17}$ 、 $-C(O)R_{17}$ 、 $-C(O)OR_{17}$ 、 $-OC(O)R_{17}$ 、または $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-CN$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ はオキソである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-N(R_{23})(R_{25})$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-OR_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{11}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-C(O)R_{17}$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-C(O)OR_{17}$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-OC(O)R_{17}$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ である。別の実施形態において、 $R_{11}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{11}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{11}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $R_{11}$



$R_{17}$ は、1つ以上の $R_{17}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。

#### 【0101】

式Iの化合物の他の実施形態において、各 $R_{12}$ は、 $-C(O)OR_{21}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、複素環、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-ヘテロアリール$ 、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-複素環$ 、 $-(C_{1\sim6}アルキル)-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または $-(C_{1\sim6}アルキル)-アリール$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-C(O)OR_{21}$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-C(O)R_{13}$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ はオキソである。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{12}$ は複素環である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-(C_{1\sim6}アルキル)-ヘテロアリール$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-(C_{1\sim6}アルキル)-C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{12}$ は $-(C_{1\sim6}アルキル)-アリール$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{12}$ は、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されている複素環である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されている $-(C_{1\sim6}アルキル)-ヘテロアリール$ である。別の実施形態において、 $R_{12}$ は、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されている $-(C_{1\sim6}アルキル)-C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{12}$ は、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されている $-(C_{1\sim6}アルキル)-アリール$ である。

#### 【0102】

式Iの化合物の他の実施形態において、2つの $R_{12}$ は、それらが結合する原子と一緒になってアリール環を形成する。別の実施形態において、2つの $R_{12}$ は、それらが結合する原子と一緒になって、1つ以上の $R_{18}$ で場合により置換されているアリール環を形成する。

#### 【0103】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{13}$ は、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{13}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{13}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{13}$ は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{13}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{13}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $R_{13}$ は、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{13}$ は、1つ以上の $R_{20}$ で場合により置換されている $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{13}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

#### 【0104】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{14}$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{14}$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $-CN$ である。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $-NO_2$ である。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $-NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{14}$ は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{14}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{14}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{14}$ はヘテロアリールである。

#### 【0105】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{15}$ は、 $H$ 、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar$

$-N(R_{23})C(O)-G$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はHである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はハロゲンである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はオキソである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-OH$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-NH_2$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-NO_2$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $C_1\sim 6$ アルコキシである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はヘテロシクリルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はアリールである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ はヘテロアリールである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-OC(O)R_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-C(O)OR_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-SO_2R_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})-G$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルコキシである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されているアリールである。1つの実施形態において、 $R_{15}$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

#### 【0106】

式Iの化合物の他の実施形態において、2つの $R_{15}$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルまたは $C_5\sim 6$ スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの $R_{15}$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの $R_{15}$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって $C_5\sim 6$ スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの $R_{15}$ は、隣接原子にある場合それらがそれぞれ結合する原子と一緒にあって複素環を形成することができる。別の実施形態において、2つの $R_{15}$ は、隣接原子にある場合それらがそれぞれ結合する原子と一緒にあって1つ以上の $R_{16}$ で置換されている複素環を形成することができる。

#### 【0107】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $Ar$ はアリールである。

#### 【0108】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $G$ は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $G$ はHである。1つの実施形態において、 $G$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。1つの実施形態において、 $G$ は $C_1\sim 6$ アルコキシである。1つの実施形態において、 $G$ は $C_2\sim 6$ アルケニルである。1つの実施形態において、 $G$ は $C_2\sim 6$ アルキニルである。1つの実施形態において、 $G$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。1つの実施形態において、 $G$ はヘテロシクリルである。1つの実施形態において、 $G$ はアリールである。1つの実施形態において、 $G$ はヘテロアリールである。1つの実施形態において、 $G$ は $-C(O)OR_{23}$ である。1つの実施形態において、 $G$ は $-C(O)CH=CHCH_2N(R_{23})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $G$ は $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ である。

#### 【0109】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{16}$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-S(O)_2R_{23}$ 、またはオキ

ソである。別の実施形態において、 $R_{16}$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{16}$ は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{16}$ は $-C(O)R_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{16}$ は $-C(O)OR_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{16}$ は $-S(O)_2R_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{16}$ はオキソである。

#### 【0110】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{17}$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ヘテロアリール、アリール、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ 、 $-N(R_{23})C(O)R_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-U-Z$ 、または $-N(R_{23})C(O)-U-N(R_{23})-Z$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は、 $-H$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-CN$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $C_{1\sim6}$ アルコキシである。1つの実施形態において、 $R_{17}$ はヘテロアリールである。1つの実施形態において、 $R_{17}$ はアリールである。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-N(R_{23})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-C(O)N(R_{23})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-N(R_{23})C(O)R_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-N(R_{23})C(O)-U-Z$ である。1つの実施形態において、 $R_{17}$ は $-N(R_{23})C(O)-U-N(R_{23})-Z$ である。

#### 【0111】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $Z$ は、 $-H$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-C(O)-U-N(R_{23})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $Z$ は $-H$ である。1つの実施形態において、 $Z$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。1つの実施形態において、 $Z$ は $C_{1\sim6}$ アルコキシである。1つの実施形態において、 $Z$ は $C_{2\sim6}$ アルケニルである。1つの実施形態において、 $Z$ は $C_{2\sim6}$ アルキニルである。1つの実施形態において、 $Z$ は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである。1つの実施形態において、 $Z$ はヘテロシクリルである。1つの実施形態において、 $Z$ はアリールである。1つの実施形態において、 $Z$ はヘテロアリールである。1つの実施形態において、 $Z$ は $-C(O)-U-N(R_{23})(R_{23})$ である。

#### 【0112】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $U$ は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-Ar-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_p-$ 、またはヘテロシクリルである。1つの実施形態において、 $U$ は $-(CH_2)_p-$ である。1つの実施形態において、 $U$ は $-(CH_2)_p-Ar-$ である。1つの実施形態において、 $U$ は $-CH=CH(CH_2)_p-$ である。1つの実施形態において、 $U$ はヘテロシクリルである。

#### 【0113】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{18}$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、 $-OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})(R_{23})$ 、または $-N(R_{23})C(O)-V-N(R_{23})-E$ である。別の実施形態において、 $R_{18}$ は $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{18}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{18}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{18}$ はシクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{18}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{18}$ は $-OR_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{18}$ は $-N(R_{23})(R_{23})$ である。別の実施形態において、 $R_{18}$ は $-N(R_{23})C(O)-V-N(R_{23})-E$ である。別の実施形態において、 $R_{18}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{18}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{18}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態にお

いて、 $R_{18}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているシクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{18}$ は、1つ以上の $R_{19}$ で場合により置換されているアリールである。

#### 【0114】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $V$ は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-Ar-$ 、または $-CH=CH(CH_2)_n-$ である。1つの実施形態において、 $V$ は $-(CH_2)_n-$ である。1つの実施形態において、 $V$ は $-(CH_2)_n-Ar-$ である。1つの実施形態において、 $V$ は $-CH=CH(CH_2)_n-$ である。

#### 【0115】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $E$ は、 $H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、または $-C(O)-V-N(R_{23})(R_{23})$ である。1つの実施形態において、 $E$ は $H$ である。1つの実施形態において、 $E$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。1つの実施形態において、 $E$ は $-C(O)-V-N(R_{23})(R_{23})$ である。

#### 【0116】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{19}$ は、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ 、 $-N(R_{23})C(O)-Q-N(R_{23})-F$ 、または $-N(R_{23})-Q-N(R_{23})-F$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-OR_{21}$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-N(R_{21})(R_{22})$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-C(O)R_{21}$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-N(R_{23})C(O)OR_{23}$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-N(R_{23})C(O)-Q-N(R_{23})-F$ である。別の実施形態において、 $R_{19}$ は $-N(R_{23})-Q-N(R_{23})-F$ である。

#### 【0117】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $Q$ は、 $-CH=CH(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Ar-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_m-$ である。別の実施形態において、 $Q$ は $-CH=CH(CH_2)_m-$ である。別の実施形態において、 $Q$ は $-(CH_2)_m-$ である。別の実施形態において、 $Q$ は $-(CH_2O)_m-$ である。別の実施形態において、 $Q$ は $-(CH_2)_m-Ar-$ である。別の実施形態において、 $Q$ は $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_m-$ である。

#### 【0118】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $F$ は、 $H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)-Q-R_{23}$ 、または $-C(O)-Q-N(R_{23})(R_{23})$ である。別の実施形態において、 $F$ は $H$ である。別の実施形態において、 $F$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $F$ はアリールである。別の実施形態において、 $F$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $F$ は $-C(O)-Q-R_{23}$ である。別の実施形態において、 $F$ は $-C(O)-Q-N(R_{23})(R_{23})$ である。別の実施形態において、 $F$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $F$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $F$ は、1つ以上の $R_{23}$ で場合により置換されているヘテロアリールである。

#### 【0119】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{20}$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、オキソ、 $-C(O)R_{21}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{20}$ はハロゲンである。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $-OH$ である。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $-NH_2$ である。別の実施形態において、 $R_{20}$ はオキソである。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $-C(O)R_{21}$ である。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $-OR_{23}$

3である。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{20}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0120】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、 $R_{21}$ は、 $-H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{21}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{21}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されている $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されている $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 8$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されているアリールである。別の実施形態において、 $R_{21}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されているヘテロアリールである。

【0121】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_{22}$ は、 $-H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、または $-C(O)R_{23}$ である。1つの実施形態において、 $R_{22}$ は $-H$ である。1つの実施形態において、 $R_{22}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。1つの実施形態において、 $R_{22}$ は $-C(O)R_{23}$ である。

【0122】

式Iの化合物の他の実施形態において、 $R_{23}$ は、 $-H$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $-H$ である。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $C_1\sim 6$ アルコキシである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $C_2\sim 6$ アルケニルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $C_2\sim 6$ アルキニルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ はヘテロシクリルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ はアリールである。別の実施形態において、 $R_{23}$ はヘテロアリールである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールで場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。別の実施形態において、 $R_{23}$ は、1つ以上の $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシ

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

の実施形態において、 $p$  は 1 である。別の実施形態において、 $p$  は 2 である。別の実施形態において、 $p$  は 3 である。別の実施形態において、 $p$  は 4 である。

【0126】

1つの実施形態において、 $n$  は、1、2、3、または4である。別の実施形態において、 $n$  は、1、2、または3である。別の実施形態において、 $n$  は、1または2である。別の実施形態において、 $n$  は1である。別の実施形態において、 $n$  は2である。別の実施形態において、 $n$  は3である。別の実施形態において、 $n$  は4である。

【0127】

1つの実施形態において、 $m$  は、1、2、3、または4である。別の実施形態において、 $m$  は、1、2、または3である。別の実施形態において、 $m$  は、1または2である。別の実施形態において、 $m$  は1である。別の実施形態において、 $m$  は2である。別の実施形態において、 $m$  は3である。別の実施形態において、 $m$  は4である。

10

【0128】

1つの実施形態において、 $o$  は、1、2、または3である。別の実施形態において、 $o$  は、1または2である。別の実施形態において、 $o$  は1である。別の実施形態において、 $o$  は2である。別の実施形態において、 $o$  は3である。

【0129】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

20

【0130】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_4 \sim 8$  シクロアルケニルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

【0131】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は6員ヘテロアリールであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

【0132】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_2 \sim 6$  アルキニルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

30

【0133】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  はアリールであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

【0134】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  はヘテロシクリルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

40

【0135】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-C(O)N(R_2)(R_3)$  である。

【0136】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_4 \sim 8$  シクロアルケニルであり、 $B$  はヘテロアリールであり、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-C(O)N(R_2)(R_3)$  である。

【0137】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$  は6員ヘテロアリールであり、 $B$  はヘテロ

50



アリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0138】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0139】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

10

【0140】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0141】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0142】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

20

【0143】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0144】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

30

【0145】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0146】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0147】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

40

【0148】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

【0149】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

50

## 【0150】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>はヘテロアリールである。

## 【0151】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>はヘテロアリールである。

## 【0152】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>はヘテロアリールである。

10

## 【0153】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0154】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

20

## 【0155】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0156】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0157】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

30

## 【0158】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0159】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

40

## 【0160】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0161】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0162】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロシ

50

クリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0163】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0164】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

【0165】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0166】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0167】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

20

【0168】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0169】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

30

【0170】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0171】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0172】

40

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0173】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0174】

50

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>～6アルキニルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0175】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0176】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

【0177】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>～8シクロアルキルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0178】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>～8シクロアルケニルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

20

【0179】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0180】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>～6アルキニルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

30

【0181】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0182】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、１つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

40

【0183】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>～8シクロアルキルであり、Bは、１つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0184】

式Ⅰの化合物の１つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>～8シクロアルケニルであり、Bは、１つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

50

## 【0185】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0186】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0187】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0188】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0189】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0190】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0191】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0192】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0193】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0194】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0195】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

20

30

40

50

## 【0196】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0197】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0198】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

## 【0199】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0200】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

20

## 【0201】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0202】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0203】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

30

## 【0204】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0205】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

40

## 【0206】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0207】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0208】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘ

50

テロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ である。

【0209】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ である。

【0210】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ である。

10

【0211】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ である。

【0212】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-S(O)_2N(R_2)(R_3)$ である。

【0213】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

20

【0214】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{4\sim8}$ シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

【0215】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

30

【0216】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

【0217】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

【0218】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ はヘテロアリールである。

40

【0219】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-N(R_2)S(O)_2R_3$ である。

【0220】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{4\sim8}$ シクロアルケニルであり、Bはヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は $-N(R_2)S(O)_2R_3$ である。

50

## 【0221】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリアルであり、Bはヘテロアリアルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0222】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロアリアルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0223】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリアルであり、Bはヘテロアリアルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

10

## 【0224】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロアリアルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>である。

## 【0225】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

20

## 【0226】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0227】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリアルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0228】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

30

## 【0229】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリアルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0230】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

40

## 【0231】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0232】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC(R<sub>5</sub>)であり、 $X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、 $R_1$ は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0233】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリアルであり、Bはヘテロ

50



シクリルであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0234】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0235】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0236】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bはヘテロシクリルであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0237】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0238】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0239】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0240】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0241】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0242】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-N ( $R_2$ ) C (O)  $R_3$ である。

【0243】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0244】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、 $X_2$ はNであり、WはC ( $R_6$ ) であり、 $R_1$ は-C (O) N ( $R_2$ ) ( $R_3$ ) である。

【0245】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC ( $R_5$ ) であり、

10

20

30

40

50

$X_2$ はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0246】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0247】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0248】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0249】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0250】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0251】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0252】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0253】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0254】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

【0255】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0256】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

。

【0257】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

10

20

30

40

50

## 【0258】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0259】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0260】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>7</sub>で場合により置換されているヘテロシクリルであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

10

## 【0261】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

20

## 【0262】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0263】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

30

## 【0264】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

40

## 【0265】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、

50

または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

## 【0266】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はヘテロシクリルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

10

## 【0267】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

## 【0268】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_4\sim 8$ シクロアルケニルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

20

## 【0269】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は6員ヘテロアリールであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

30

## 【0270】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_2\sim 6$ アルキニルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

40

## 【0271】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はアリールであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

50

## 【0272】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0273】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

## 【0274】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~<sub>8</sub>シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

20

## 【0275】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0276】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

30

## 【0277】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

40

## 【0278】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

50

## 【0279】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0280】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

10

## 【0281】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

20

## 【0282】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0283】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

30

## 【0284】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

40

## 【0285】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

50

## 【0286】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~<sub>8</sub>シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

## 【0287】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

10

## 【0288】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

20

## 【0289】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

30

## 【0290】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>である。

40

## 【0291】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、-H、-CN、オキソ、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、C(O)R<sub>9</sub>-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)、-OR<sub>10</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)であり、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

## 【0292】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~<sub>8</sub>シクロアルケニルであり、Bは、

50

1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0293】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は6員ヘテロアリールであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0294】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_2\sim 6$ アルキニルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0295】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はアリールであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0296】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はヘテロシクリルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $-H$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-N(R_9)C(O)R_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)(R_{10})$ 、 $-N(R_9)S(O)_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ 、 $C(O)R_9-N(R_9)(R_{10})$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_9)C(O)R_{13}$ 、または $-C(O)N(R_9)(R_{10})$ であり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0297】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0298】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_4\sim 8$ シクロアルケニルであり、 $B$ は、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されてお



り、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-N( $R_2$ )C(O) $R_3$ である。

【0299】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-N( $R_2$ )C(O) $R_3$ である。

【0300】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2\sim 6$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-N( $R_2$ )C(O) $R_3$ である。

【0301】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-N( $R_2$ )C(O) $R_3$ である。

【0302】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-N( $R_2$ )C(O) $R_3$ である。

【0303】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-C(O)N( $R_2$ )( $R_3$ )である。

【0304】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4\sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-C(O)N( $R_2$ )( $R_3$ )である。

【0305】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ はC( $R_5$ )であり、 $X_2$ はNであり、WはC( $R_6$ )であり、 $R_1$ は-C(O)N( $R$

10

20

30

40

50

2) (R<sub>3</sub>)である。

【0306】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>2</sub>~6アルキニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0307】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

10

【0308】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

20

【0309】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>3</sub>~8シクロアルキルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>であり、R<sub>15</sub>は、H、ハロゲン、オキソ、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>21</sub>)(R<sub>23</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-OC(O)R<sub>23</sub>、-C(O)OR<sub>23</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>23</sub>、または-N(R<sub>23</sub>)C(O)-Ar-N(R<sub>23</sub>)C(O)-Gである。

30

【0310】

式Iの化合物の1つの実施形態において、AはC<sub>4</sub>~8シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>であり、R<sub>15</sub>は、H、ハロゲン、オキソ、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>21</sub>)(R<sub>23</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-OC(O)R<sub>23</sub>、-C(O)OR<sub>23</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>23</sub>、または-N(R<sub>23</sub>)C(O)-Ar-N(R<sub>23</sub>)C(O)-Gである。

40

【0311】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上のR<sub>8</sub>で場合により置換されているヘテロアリールであり、R<sub>8</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-N(R<sub>2</sub>)C(O)R<sub>3</sub>であり、R<sub>15</sub>は、H、ハロゲン、オキソ、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>21</sub>)(R<sub>23</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C(O)R<sub>23</sub>、-OC(O)R

50

23、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

【0312】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2\sim 6$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

10

【0313】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

20

【0314】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

30

【0315】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

40

【0316】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4\sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)$

50

O)  $R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar$   
 $-N(R_{23})C(O)-G$ である。

【0317】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

10

【0318】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

20

【0319】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

30

【0320】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

40

【0321】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{4\sim8}$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$

50

、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

#### 【0322】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリアルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_O-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

10

#### 【0323】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_O-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

20

#### 【0324】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリアルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルであり、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_O-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

30

#### 【0325】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_O-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

40

#### 【0326】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリアルであり、 $R_8$ は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_O-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$

50

、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

【0327】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

10

【0328】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

20

【0329】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

30

【0330】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ はNであり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、H、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)N(R_{21})(R_{23})$ 、 $-(CH_2)_o-C(O)R_{23}$ 、 $-OC(O)R_{23}$ 、 $-C(O)OR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、または $-N(R_{23})C(O)-Ar-N(R_{23})C(O)-G$ である。

40

【0331】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、1つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、 $R_8$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ であり、 $R_{15}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、アルコキ

50

**【 0 3 3 2 】**

10

【 0 3 3 3 】

20

**【 0 3 3 4 】**

30

【 0 3 3 5 】

40

【 0 3 3 6 】

50

【 0 3 3 7 】

10

**【 0 3 3 8 】**

20

**【 0 3 3 9 】**

30

**【 0 3 4 0 】**

40

**【 0 3 4 1 】**

50



**【 0 3 4 2 】**

10

【 0 3 4 3 】

20

【 0 3 4 4 】

30

**【 0 3 4 5 】**

40

**【 0 3 4 6 】**

50

【 0 3 4 7 】

10

【 0 3 4 8 】

20

**【 0 3 4 9 】**

30

**【 0 3 5 0 】**

40

**【 0 3 5 1 】**

50

**【 0 3 5 2 】**

10

**【 0 3 5 3 】**

20

**【 0 3 5 4 】**

30

**【 0 3 5 5 】**

40

**【 0 3 5 6 】**

50

ロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールは、1つ以上の $R_2$ で場合より置換されている。

【0357】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

10

【0358】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

20

【0359】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは6員ヘテロアリールであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0360】

30

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0361】

40

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはアリールであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、Wは $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0362】

式Iの化合物の1つの実施形態において、Aはヘテロシクリルであり、Bは、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、ス

50

ピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0363】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0364】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0365】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は6員ヘテロアリールであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0366】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0367】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はアリールであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $C(R_5)$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0368】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はヘテロシクリルであり、 $B$ は、2つ以上

の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $C(R_5)$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-C(O)N(R_2)(R_3)$  である。

#### 【0369】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $N$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

#### 【0370】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_4 \sim 8$  シクロアルケニルであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $N$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

#### 【0371】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  は6員ヘテロアリールであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $N$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

#### 【0372】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  は  $C_2 \sim 6$  アルキニルであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $N$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

#### 【0373】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  はアリールであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$  スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の  $R_{15}$  で場合により置換されており、 $X_1$  は  $C(R_5)$  であり、 $X_2$  は  $N$  であり、 $W$  は  $C(R_6)$  であり、 $R_1$  は  $-N(R_2)C(O)R_3$  である。

#### 【0374】

式 I の化合物の1つの実施形態において、 $A$  はヘテロシクリルであり、 $B$  は、2つ以上の  $R_8$  で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの  $R_8$  基は、それらが結

合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-N(R_2)C(O)R_3$ である。

【0375】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

10

【0376】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_4 \sim 8$ シクロアルケニルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

20

【0377】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は6員ヘテロアリールであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

30

【0378】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ は $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

【0379】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はアリールであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 6$ スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上の $R_{15}$ で場合により置換されており、 $X_1$ は $C(R_5)$ であり、 $X_2$ は $N$ であり、 $W$ は $C(R_6)$ であり、 $R_1$ は $-C(O)N(R_2)(R_3)$ である。

40

【0380】

式Iの化合物の1つの実施形態において、 $A$ はヘテロシクリルであり、 $B$ は、2つ以上の $R_8$ で場合により置換されているヘテロアリールであり、2つの $R_8$ 基は、それらが結

50

合する原子と一緒にあって、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～<sub>6</sub>スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルを形成し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1つ以上のR<sub>15</sub>で場合により置換されており、X<sub>1</sub>はC(R<sub>5</sub>)であり、X<sub>2</sub>はNであり、WはC(R<sub>6</sub>)であり、R<sub>1</sub>は-C(O)N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)である。

【0381】

本開示の非限定的な例示の化合物としては、以下が挙げられる。

N, N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

10

1-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(5-(1-シアノシクロプロピル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

20

N, N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(5-(5-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(5-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド、

30

アゼチジン-1-イル(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)メタノン、

4-(6-(5-(N-シクロプロピルメチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

4-(6-(1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

40

4-(6-(5-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチル-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジ

50



ン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルプロパン-2-イルスルホンアミド)  
ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(5-(N-メチルシクロプロパンスルホンアミド) ピ  
リジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
4-(6-(5-アセトアミドピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -  
N, N-ジメチルベンズアミド、  
2-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イ  
ル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イ  
ル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
3-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イ  
ル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-2-((ピリジン-3-イルメチ  
ル) アミノ) エチル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
(S)-4-(6-(5-(4-イソプロピル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1  
-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズ  
アミド、  
2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-  
1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N-(フラン-2-イルメチル) -N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ  
) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-オキソモルホリノ) ピリジン-3-イル)  
アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
4-(6-(5-(2-(ジメチルアミノ) -2-オキソエチル) ピリジン-3-イル  
) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
4-(6-(2-メトキシピリミジン-5-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N  
, N-ジメチルベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(4-メチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3  
-イル) ベンズアミド、  
4-(6-(5-(N-イソプロピルメチルスルホンアミド) ピリジン-3-イル) ア  
ミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
4-(6-(5-(1-カルバモイルシクロプロピル) ピリジン-3-イル) アミノ)  
ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、  
4-(6-(5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,  
N-ジメチルベンズアミド、  
N-エチル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル  
) ベンズアミド、  
5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) -N  
-(ピリジン-3-イル) ピリジン-2-アミン、  
N, N-ジメチル-4-(6-(ピリミジン-5-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ベ  
ンズアミド、  
4-(6-(5-シアノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N  
-ジメチルベンズアミド、  
N-ベンジル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イ  
ル) ベンズアミド、  
N, N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) ベン  
ゼンスルホンアミド、  
N, N, 2-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル  
) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン、  
 N,N-ジメチル-4-(6-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-6'-(ピリジン-3-イルアミノ)-[3,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド、  
 4-(6-((1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-4-(6-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-6'-(ピリジン-3-イルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボキサミド、  
 5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド、  
 N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド、  
 N,N-ジメチル-4-(6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 N-メチル-4-(6-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 (1r,4r)-N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-1-カルボキサミド、  
 N,N,3-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 N-メチル-N-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド、  
 N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-5-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド、  
 4-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-3-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオールアミド、  
 (1s,4s)-N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-1-カルボキサミド、  
 N,N-ジメチル-4-(6-((2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 2-フルオロ-N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド、  
 3-フルオロ-N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-4-(5-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド、  
 2,5-ジフルオロ-N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド、  
 N,N-ジメチル-4-(6-((6-モルホリノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 4-(6-((1-アセチル-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

4 - (6 - ( (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、  
tert - ブチル 7 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - カルボキシレート、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

(R) - N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) イミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

10

(S) - N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (2 - オキソ - 3 - (1 - フェニルエチル) イミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - (4 - エチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (1 - ベンゾイル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

20

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) ベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - アミノベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

tert - ブチル (3 - (3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) フェニル) カルバメート、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - アミノフェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

30

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

tert - ブチル (3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) フェニル) カルバメート、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (1 - ピコリノイル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

40

tert - ブチル (3 - ( ( (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) フェニル) カルバメート、

(E) - 4 - (6 - ( (6 - ( (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) ベンズアミド) メチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (1 - ピバロイル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - (6 - ( (1 - (シクロプロパンカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [

50

2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

メチル7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート、

N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ) ピリジン-3-イル) -N-(チアゾール-5-イルメチル) ベンズアミド、

1-(4-(6-(2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

(R)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

4-(6-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(6-(2-モルホリノエチル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、

4-(6-(2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

1-(4-(6-(1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-モルホリノエチル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、

4-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(6-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、

4-(6-(5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

1-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート、

4-(6-(1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(4-アミノベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

4-(6-(5-(3-(3-(3-アミノフェニル) プロパンアミド) ベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (3 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター  
2 - エンアミド) フェニル) プロパンアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン -  
1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベン  
ズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (2 - アミノアセトアミド) ベンジル) - 2 - オキソイ  
ミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N  
- ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミ  
ド) ベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメ  
チルベンズアミド、

(E) - N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 10  
, 13 - ジオキサ - 2, 7 - ジアザヘキサデカ - 4 - エン - 16 - アミド) ベンズアミド  
) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エ  
ンアミド) アセトアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン  
- 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N, N - ジメチル - 4 - (6 - ( (2 - メチルオキサゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 -  
イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - (6 - ( [1, 3] ジオキソ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - イルアミノ) ピリジン  
- 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (4 - アミノベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン  
- 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エンアミド) ベ  
ンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベ  
ンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - アミノフェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル  
) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エンアミ  
ド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) -  
N, N - ジメチルベンズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (2 - アミノアセトアミド) ベンジル) - 2 - オキソイ  
ミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N  
- ジメチルベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター 2 - エ  
ンアミド) アセトアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン  
- 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

N - (3 - (3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン  
- 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) フェニル)  
ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (3 - (6 - アミノヘキササンアミド) フェニル) プロパンアミ  
ド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミ  
ド、

4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (3 - (3 - アミノフェニル) プロパンアミド) ベンジ  
ル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン -  
3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

(E) - 4 - (6 - ( (5 - (3 - (4 - (3 - (3 - (4 - (ジメチルアミノ) ブター  
2 - エンアミド) フェニル) プロパンアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン -  
1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベン  
ズアミド、

4 - (6 - ( (5 - (4 - フルオロベンズアミド) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-(3-(3-(2-アミノアセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-ベンズアミドピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-(2-シアノアセトアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-フェニルアセトアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 4-(6-(5-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-フェニルプロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 4-(6-(5-(3-メトキシベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 4-(6-(5-(4-メトキシベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-4-カルボキサミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、  
 メチル(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバメート、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ニコチンアミド、  
 N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキサミド、  
 (E)-4-(6-(5-(3-(3-(6-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ヘキサナミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-メチルウレイド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、  
 2-アミノ-N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド、  
 (E)-4-(6-(5-(3-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)アセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド、  
 (E)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-(3-(3-(5

10

20

30

40

50

－（（５－（４－（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェニル）ピペリジン－４－カルボキサミド、

N，N－ジメチル－３－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）キノリン－５－カルボキサミド、

１－（４－（６－（（１－ピバロイル－２，３－ジヒドロ－１H－ピリド〔２，３－b〕〔１，４〕オキサジン－７－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

N－メチル－N－（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）メタンスルホンアミド、

N－（５－（（５－（４－（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－１－ヒドロキシ－１，３－ジヒドロベンゾ〔c〕〔１，２〕オキサボロール－６－カルボキサミド、

N－メチル－３－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）キノリン－５－カルボキサミド、

１－（４－（６－（（５－（ピロリジン－１－カルボニル）キノリン－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

１－（４－（６－（（５－（３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル）キノリン－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

N，N－ジメチル－２－（６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド、

１－（４－（６－（（１－（１－ヒドロキシシクロプロパン－１－カルボニル）－２，３－ジヒドロ－１H－ピリド〔２，３－b〕〔１，４〕オキサジン－７－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

N，N－ジメチル－４－（６－（（５－（メチルスルホンアミド）ピリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）ベンズアミド、

N－（５－（（５－（４－（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－１－ヒドロキシ－１，３－ジヒドロベンゾ〔c〕〔１，２〕オキサボロール－５－カルボキサミド、

４－（６－（（５－（３－（３－アミノベンジル）－２－オキソピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－N，N－ジメチルベンズアミド、

１－（４－（６－（（１－イソブチリル－２，３－ジヒドロ－１H－ピリド〔２，３－b〕〔１，４〕オキサジン－７－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

１－（４－（６－（（１－（メチルスルホニル）－２，３－ジヒドロ－１H－ピリド〔２，３－b〕〔１，４〕オキサジン－７－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン、

N－（２－メトキシ－５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）アセトアミド、

N－（２－メトキシ－５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－N－メチルメタンスルホンアミド、

１－（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－３－（チアゾール－４－イルメチル）イミダゾリジン－２－オン、

１－（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）－３－（チアゾール－４－イルメチル）イミダゾリジン－２－オン、

メチル７－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２，３－ジヒドロ－１H－ピリド〔２，３－b〕〔１，４〕オキサジ

10

20

30

40

50

ン-1-カルボキシレート、

1-(4-(6-(1-(シクロプロピルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

N-(2-メトキシ-5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、

N-(2-メトキシ-5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド、

1-(4-(6-(1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

10

1-(4-(6-(1-(2-ヒドロキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

1-(4-(6-(1-(シクロプロパンカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

1-(オキサゾール-4-イルメチル)-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン、

20

(S)-2-(5-(4-(R)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン、

(S)-2-(5-(4-(S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン、

1-(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

1-(オキサゾール-5-イルメチル)-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン、

30

(S)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン、

5-メトキシ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ニコチンアミド、

6-オキソ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

40

1-(4-(6-(5-(4-(3-メトキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

1-(4-(6-(1-(イソプロピルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン、

(S)-N,N-ジメチル-4-(6-(9-オキソ-6a,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

2,3-ジフルオロ-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド、

50



(R) - 1 - (4 - (6 - ( (5 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 1 - (4 - (6 - ( (5 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン、

(S) - 2 - ( (5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド、

1 - エチル - 6 - オキソ - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピロリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - エトキシ - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ニコチンアミド、

1 - (5 - ( (5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン、

2 - メチル - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキサミド、

(1S, 2S) - 2 - エトキシ - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、

5 - メトキシ - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド、

N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2H - テトラゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 8, 8 - ジメチル - 2 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

3 - メチル - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド、

3 - シクロプロピル - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド、

(S) - 2 - ( (5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 8, 8 - ジメチル - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (3 - オキソ - 3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) プロピル) フェニル) ブター - 2 - エンアミド、

4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (3 - オキソ - 3 - ( (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) プロピル) フェニル) ブタンアミド、

4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド) - N - (5 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル)

10

20

30

40

50

ベンズアミド、

(6 a S) - 8 - メチル - 2 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( R ) - 2 - ( ( 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 ' - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 a ' , 7 ' - ジヒドロ - 6 ' H , 9 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 8 ' - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン ] - 9 ' - オン、 10

( 6 a S ) - 2 - ( ( 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 8 - メチル - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( E ) - 4 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブター - 2 - エンアミド ) - N - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド、

2 - シクロプロピル - N - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) モルホリン - 4 - カルボキサミド、

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、 20

( S ) - 2 - ( ( 4 ' - ( ジフルオロメチル ) - 5 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - [ 2 , 3 ' - ビピリジン ] - 6 ' - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( E ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - N - ( 2 - オキソ - 2 - ( ( 3 - ( ( 2 - オキソ - 3 - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イミダゾリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) アミノ ) エチル ) ブター - 2 - エンアミド、 30

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、 40

( S ) - 2 - ( ( 6 - アミノ - 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 - ( ( 6 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリダジン - 3 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、

( S ) - 2 - ( ( 6 - メチル - 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン、 50

(S) - 2 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、  
N, N - ジメチル - 4 - (2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド、

(S) - 2' - ( (4 - シクロプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2 - ( (4 - シクロプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 10

(R) - 8 - ( (5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3a, 4 - ジヒドロ - 1H, 3H - オキサゾロ [3, 4 - d] ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - オン、

(S) - 2' - ( (4 - イソプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2 - ( (4 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 20

(S) - 2' - ( (4 - シクロプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2' - ( (5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、 30

(S) - 2' - ( (4 - メトキシ - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2' - ( (5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2' - ( (4 - メチル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、 40

(S) - 2 - ( (5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2' - ( (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、 50

(S) - 2' - ((4 - メチル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6 a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2' - ((4 - メトキシ - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6 a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2 - ((4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 10

(S) - 2 - ((4 - メチル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((4 - メトキシ - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2' - ((4 - (メトキシメチル) - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6 a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、 20

(S) - 2' - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6 a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン、

(S) - 2 - ((3 - メチル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 30

(S) - 2 - ((4 - シクロプロピル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((4 - シクロプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 40

(S) - 2 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((4 - イソプロピル - 5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、

(S) - 2 - ((5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン、 50

1- (4- (6- ( (5- (5-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

(E)-4- (ジメチルアミノ) -N- (2-オキソ-2- ( (4- ( (2-オキソ-3- (5- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) イミダゾリジン-1-イル) メチル) フェニル) アミノ) エチル) ブター-2-エンアミド、

(6a S)-2- ( (5- (3-フルオロ-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -8-ヒドロキシ-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

10

(6a S)-8-ヒドロキシ-2- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S)-2- ( (4-メトキシ-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S)-2- ( (4-メチル-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

20

(6a R)-2- ( (5- (4- (1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(6a S, 8 R)-2- ( (5- (3-フルオロ-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -8-ヒドロキシ-8-メチル-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(6a S, 8 R)-8-ヒドロキシ-8-メチル-2- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

30

N-メチル-4- [6- [ [5- (2-オキソピロリジン-1-イル) -3-ピリジル] アミノ] -3-ピリジル] ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4- (6- ( (1- (メチルスルホニル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、

4'- ( (5- (2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル) ピリジン-3-イル) アミノ) -N, N-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、

1- (4- (6- ( (6-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

40

4- (6- ( (6- ( (3-アミノベンズアミド) メチル) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド、  
3- ( (5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) キノリン-5-カルボキサミド、

(S)-1- (4- (6- ( (2-メチル-1, 1-ジオキシド-2, 3, 3a, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-d] [1, 4] オキサジン-8-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン、

(S)-2- ( (4- (メトキシメチル) -5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イ

50

- ル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2'-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン、  
 (3S, 6R)-N, N-ジメチル-6-(6-((S)-9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド、  
 (S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2'-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン、  
 (S)-2-((4-(3-メトキシシクロブチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((1'-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((5-(4-(4-メチルピリダジン-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((5-(4-(4-メチルイソキサゾール-5-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((5-(3-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((4-モルホリノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル) -5-(4-(2-オキソピ

ロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(4-メチルイソオキサゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((5-(4-(4-メチルイソオキサゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-シクロブトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-シクロプロピル-5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) -5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-メトキシ-5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-メトキシ-5-(4-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((5-(4-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((4-メトキシ-5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

(S) -2-((5-(4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、

4-(4-(2-((2-(2, 6-ジオキソペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) アセトアミド) ブタンアミド) -N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、

(S) -4-(4-(メトキシメチル) -2-((9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

(S) -4-(4-メトキシ-2-((9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド、

(R) -8-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) -3a, 4-ジヒドロ-1H, 3H-オキサゾロ [3

10

20

30

40

50

, 4-d] ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-オン、  
 4-(2-(2-(2-(2-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド)-N-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド、  
 (S)-2-(5-(4-(4-イソブチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-N, N-ジメチル-4-(2-(9'-オキソ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン]-2'-イル) アミノ) プリミジン-5-イル) ベンズアミド、  
 (S)-2-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(2-(9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) プリミジン-5-イル) ベンズアミド、  
 (S)-2-(5-(4-(R)-2-メチル-5-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニル) プリミジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-2-(5-(4-(アゼチジン-1-カルボニル) フェニル) プリミジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン、  
 (S)-N, N-ジメチル-4-(2-(9-オキソ-6a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) プリミジン-5-イル) ベンズアミド、  
 (S)-2-(9-フルオロ-5, 5-ジメチル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5H-クロメノ [3, 4-d] プリミジン-3-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン及び  
 (S)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル-4, 4, 5, 5-d4) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン。

#### 【0382】

混合物を含む全ての異性体形態が本発明に含まれることが理解されるべきである。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はEまたはZ配置でありうる。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シスまたはトランス配置を有する。全ての互変異性体形態も含まれることが意図される。

#### 【0383】

本発明の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体及びプロドラッグは、それらの互変異性体形態で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在していてもよい。全てのそのような互変異性体形態は、本発明の一部として本明細書で考慮される。

#### 【0384】

本発明の化合物は、不斉またはキラル中心を含有してもよく、したがって、異なる立体異性体形態で存在してもよい。本発明の化合物の全ての立体異性形態、ならびにラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部を形成することが意図される。加えて、本発明は全ての幾何異性体及び位置異性体を包含する。例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス及びトランスの両方の形態、ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。本明細書に開示される各化合物は、化合物の一般構造に一致



する全てのエナンチオマーを含む。化合物は、ラセミ形態もしくは鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学に関する任意の他の形態であってもよい。アッセイの結果は、ラセミ形態、鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学に関する任意の他の形態について収集されたデータを反映しうる。

#### 【0385】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び／または分別再結晶などの当業者に周知の方法によって、それらの物理化学的差異に基づいて個別のジアステレオマーに分離されうる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャー酸塩化物などのキラル補助剤）との反応により鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個別のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば、加水分解）することによって分離されうる。また、本発明の化合物のいくつかはアトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）であってもよく、本発明の一部と見なされる。鏡像異性体は、また、キラルHPLCカラムの使用によって分離されうる。

10

#### 【0386】

本発明の化合物は、異なる互変異性形態で存在しうることも可能であり、そのような形態は、全て本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態も本発明に含まれる。

#### 【0387】

本化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（化合物の塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグ、ならびにプロドラッグの塩、溶媒和物及びエステルを含む）、例えば、鏡像異性体形態（不斉炭素が不在であっても存在しうる）、回轉異性形態、アトロプ異性体及びジアステレオマー形態を含む、様々な置換基における不斉炭素に起因して存在しうる立体異性体は本発明の範囲内であると考慮され、位置異性体（例えば、4-ピリジル及び3-ピリジルなど）もまた同様である。（例えば、式（I）の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス及びトランスの両方の形態、ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態も本発明に含まれる。）本発明の化合物の個別の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まなくてもよく、あるいは、例えばラセミ体として、または他の全ての、もしくは他の選択された立体異性体と混合されうる。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって定義されるように、SまたはR配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回轉異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体、またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

20

30

#### 【0388】

式Iの化合物は塩を形成してもよく、それらも本発明の範囲内である。本明細書の式の化合物への参照は、特に指示がない限り、その塩への参照を含むことが理解される。

#### 【0389】

本発明は、PI5P4Kのモジュレーターである化合物に関する。1つの実施形態において、本発明の化合物は、PI5P4Kの阻害剤である。

40

#### 【0390】

本発明は、本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体、ならびに本明細書に記載される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を含む医薬組成物を対象とする。

#### 【0391】

本化合物の合成方法

本発明の化合物は、標準化学を含む様々な方法によって作製されうる。適切な合成経路は、下記に提示されるスキームに描写されている。

50

## 【0392】

式(I)の化合物は、以下の合成スキームによって部分的に説明される、有機合成の技術分野に既知の方法によって調製されうる。下記に記載されるスキームにおいて、感受性基または反応性基に対する保護基が一般原則または一般化学に従って必要に応じて用いられることが、十分に理解される。保護基は有機合成の標準的な方法(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)に従って操作される。これらの基は、当業者に容易に明らかである方法を使用して、化合物の合成の都合のよい段階において除去される。選択過程、ならびに反応条件及び順序は、当業者に容易に明らかであり、当業者は、立体中心が式(I)の化合物に存在するかどうかを認識する。したがって、本発明は、両方の可能な立体異性体(その合成において特定されない限り)を含み、ラセミ化合物のみならず、個別の鏡像異性体及び／またはジアステレオマーも含む。化合物が単一の鏡像異性体またはジアステレオマーとして所望される場合、立体特異的合成によって、または最終生成物もしくは任意の都合のよい中間体の分割によって得ることができる。最終生成物、中間体、または出発物質の分割は、当該技術分野に既知の任意の適切な方法によって実施してもよい。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照すること。

## 【0393】

本明細書に記載されている化合物は、市販の出発物質から作製されうる、または既知の有機、無機及び／または酵素プロセスを使用して合成されうる。

## 【0394】

## 化合物の調製

本発明の化合物は、有機合成の当業者に周知の多くの方法によって調製されうる。一例として、本発明の化合物は、有機合成化学の分野に既知の合成方法、または当業者に理解されるそれらの変形と共に、下記に記載される方法を使用して合成することができる。好ましい方法としては、下記に記載される方法が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物は、中間体または化合物(II)の異なる構築順序を含む一般スキーム1に概説されるステップに従って合成されうる。出発物質は、市販されている、または報告されている文献により既知の手順によって、もしくは下記に例示されているよう作製される。

## 【0395】

式(I)の化合物は、例えば、LGが、ハロゲン、(例えば、塩素、臭素、もしくはヨウ素)またはアルキルスルホネート、アリールスルホネート、もしくはハロアルキルスルホネート(例えば、トリフレート)が挙げられるが、これらに限定されない脱離基を表す式(II)の化合物から出発し、前記化合物(II)を、 $B-NH_2$ が下記に定義されており、かつ遊離塩基または塩(例えば、HCl、TFA、または酢酸)のいずれかとしての環状アミンを表す式 $B-NH_2$ の化合物と、場合により遷移金属触媒の影響下で、例えば、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2<sup>nd</sup>, Completely Revised and Enlarged Edition by A. de Meijere and F. Diederich, Wiley VCH, 2004に記載されているように反応させることによって得ることができる(スキーム1)。

スキーム1:

10

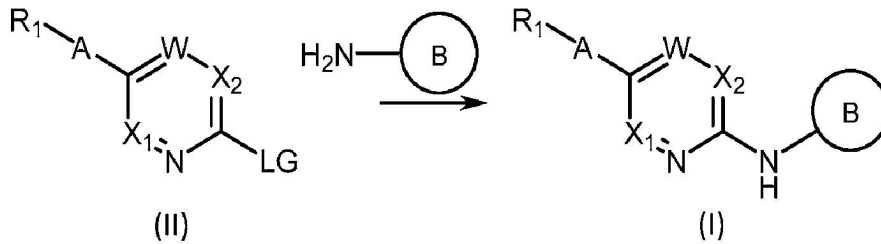
20

30

40

50

## 【化 2 6】



## 【0396】

反応は、式 (I I) の化合物と式  $B-NH_2$  の適切なアミンとのカップリングによって行うことができる。反応は、パラジウム触媒、例えば、(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム (I I) ジクロリド、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、パラジウム (I I) (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロリド、酢酸パラジウム (I I)、またはビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) が挙げられるが、これらに限定されない適切な金属触媒を使用して行ってもよい。場合により、適切なリガンド、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、または 2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、または 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルが用いられる。アルキルアミン塩基 (例えば、トリエチルアミン)、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは水酸化物、またはリン酸塩基を含む適切な塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、またはリン酸カリウム) を反応に使用することができる。前記反応は、限定されることなく、トルエン、テトラヒドロフラン、2-メチル-テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、水、エタノール、N, N-ジメチルアセトアミド、もしくは N, N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物が挙げられる適切な溶媒中において +20℃ ~ +160℃ の温度範囲で実施することができる。鏡像異性的に純粋な、または富化された化合物 (I I) がこの反応に使用される場合、鏡像異性的に純粋な、または鏡像異性的に富化された化合物 (I) が得られる。

## 【0397】

式 (I I) 及び  $B-NH_2$  の化合物は、市販の化合物もしくは文献によって既知の化合物であってもよい、または当該技術分野に既知の標準的な方法によって調製される。式 (I)、(I I)、または  $B-NH_2$  の化合物は、例えば、キラル固定相のクロマトグラフィーにより、当該技術分野に既知の標準的な方法によってその鏡像異性体に分離される。

## 【0398】

開示される化合物の使用方法

本発明の別の態様は、P I 5 P 4 K の調節に関連する疾患または障害の治療方法に関する。この方法は、P I 5 P 4 K の調節に関連する疾患または障害の治療を必要とする患者に有効量の式 (I) の組成物及び化合物を投与することを含む。

## 【0399】

別の態様において、本発明は P I 5 P 4 K の阻害方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に有効量の式 (I) 化合物を投与することを伴う。

## 【0400】

本発明の別の態様は、P I 5 P 4 K の阻害に関連する疾患または障害を患者において治療、予防、阻害、または排除する方法であって、それを必要とする患者に有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法に関する。1つの実施形態において、疾患は、がんまたは細胞増殖性障害、代謝障害、神経変性疾患及び炎症性疾患でありうるが、これらに限定されない。

## 【0401】

本発明は、P I 5 P 4 K により媒介される疾患または状態の治療、予防、阻害、または

排除に使用される医薬の調製のための P I 5 P 4 K の阻害剤の使用にも関し、医薬は式 (I) の化合物を含む。

【0402】

別の態様において、本発明は、P I 5 P 4 K により媒介される疾患または状態を治療、予防、阻害、または排除するための医薬の製造方法に関し、医薬は式 (I) の化合物を含む。

【0403】

本発明の別の態様は、P I 5 P 4 K の阻害に関連する疾患を治療するための医薬の製造に使用される、式 (I) の化合物に関する。

【0404】

別の態様において、本発明は、P I 5 P 4 K の阻害に関連する疾患の治療における式 (I) の化合物の使用に関する。

【0405】

本発明の別の態様は、がんの治療方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に有効量の式 (I) 化合物を投与することを含む。

【0406】

本発明の別の態様において、方法は、細胞増殖性疾患の治療に関する。この方法は、それを必要とする患者に有効量の式 (I) 化合物を投与することを含む。

【0407】

なお別の態様において、本発明は、神経変性疾患の治療方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に有効量の式 (I) 化合物を投与することを含む。

【0408】

別の態様において、本発明は、炎症性疾患または状態の治療方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に有効量の式 (I) 化合物を投与することを含む。

【0409】

本発明の別の態様は、細胞周期停止、腫瘍細胞のアポトーシス及び／または増強された腫瘍特異的 T 細胞免疫を誘導する方法に関する。この方法は、細胞を有効量の式 (I) 化合物と接触させることを含む。

【0410】

1つの実施形態において、本発明は、がんまたは細胞増殖性障害、代謝障害、神経変性疾患及び炎症性疾患に関連する疾患または障害の治療、予防、阻害、または排除に使用される医薬の製造のための P I 5 P 4 K の阻害剤の使用に関する。

【0411】

別の実施形態において、本発明は、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病）、真性赤血球増加症、リンパ腫（ホジキン病、非ホジキン病）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、ならびに肉腫及び癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（endotheliosarcoma）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫肉腫（lymphangi endotheliosarcoma）、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫）などの固形がんが挙げられるが、これらに限定されないがんまたは細胞増殖性障害の治療に使用される式 (I) の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0412】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、脳外傷、脊髄外傷、末梢神経系への外傷、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レビー小体病、進行性核上性麻痺（スティル・リチャードソン症候群）、多系統変性症（multisystem degeneration）（シャイ・ドレーガー症候群）、筋萎縮性側索硬化症を含む運動ニューロン疾患、変性運動失調症（degenerative ataxias）、大脳皮質基底核変性症（cortical basal degeneration）、グアムのALSパーキンソン認知症複合（ALS-Parkinson's-Dementia complex of Guam）、亜急性硬化性全脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイン病、原発性進行性失語、線条体黒質変性症、マシャド・ジョセフ病／脊髄小脳失調症3型及びオリブ橋小脳変性症、ジル・ドウ・ラ・トゥレット病、球及び仮性球麻痺、脊髄性及び球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、原発性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、ウェルドニヒ・ホフマン病、クーゲルベルク・ヴェランダー病、テイ・サックス病、サンドホフ病、家族性痙性疾患（familial spastic disease）、ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランデル病、痙性対麻痺、進行性多巣性白質脳症、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クールー病及び致死性家族性不眠症を含む）、加齢性認知症、血管性認知症、びまん性白質疾患（diffuse white matter disease）（ピンスワンガー病）、内分泌または代謝由来の認知症、心外傷及びびまん性脳損傷による認知症、ボクサー認知症（dementia pugilistica）または前頭葉認知症（frontal lobe dementia）、塞栓性閉塞及び血栓性閉塞と任意の種類の頭蓋内出血を含む脳虚血または脳梗塞によってもたらされる神経変性障害、頭蓋内及び脊椎内病変、遺伝性脳血管障害、非神経障害性遺伝性アミロイド（normoneuropathic hereditary amyloid）、ダウン症候群、マクログロブリン血症、続発性家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、脾臓及び心臓関連アミロイドーシス、慢性血液透析関節症（chronic hemodialysis arthropathy）、ならびにフィンランド及びアイオワアミロイドーシス（Finnish and Iowa amyloidosis）が挙げられるが、これらに限定されない神経変性疾患の治療に使用される式（I）の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【0413】

別の実施形態において、本発明は、炎症性疾患の治療に使用される、式（I）の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、炎症性疾患は代謝障害に関連する。いくつかの実施形態において、治療される炎症は、II型糖尿病、インスリン抵抗性心血管疾患、不整脈、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、脂質異常症、網膜症、腎症、神経障害、肥満症及び黄斑浮腫に関連するが、これらに限定されない。

#### 【0414】

なお別の実施形態において、本発明は、II型糖尿病、インスリン抵抗性心血管疾患、不整脈、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、脂質異常症、網膜症、腎症、神経障害、肥満症及び黄斑浮腫が挙げられるが、これらに限定されない代謝疾患の治療に使用される、式（I）の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

#### 【0415】

別の実施形態において、本発明は、炎症性疾患に関連する炎症性疾患の治療に使用される、式（I）の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態において、治療される炎症は、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、またはクローン病に関連するが、これらに限定されない。

#### 【0416】

いくつかの実施形態において、患者は、PI5P4Kの遺伝子増幅及び／または腫瘍発現の上昇に基づいた治療に選択される。他の実施形態において、患者は、PI5P4Kα

遺伝子、P I 5 P 4 K  $\beta$  遺伝子、または P I 5 P 4 K  $\gamma$  遺伝子の遺伝子増幅及び／または腫瘍発現の上昇に基づいた治療に選択される。他の実施形態において、患者は、p 5 3 変異の腫瘍発現に基づいた治療に選択される。

【0417】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、または本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物の投与は、細胞周期または細胞生存率に変化を誘導する。

【0418】

本発明の別の態様は、式（I）の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を対象とする。この薬学的に許容される担体は、賦形剤、希釈剤、または界面活性剤を更に含んでもよい。

10

【0419】

1つの実施形態では、がんまたは細胞増殖性障害、代謝障害、神経変性疾患及び炎症性疾患を含む P I 5 P 4 K の調節に関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記疾患または障害のうちの少なくとも1つを患っている患者に式（I）の化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0420】

P I 5 P 4 K を阻害する本発明の化合物または組成物の1つ治療上の使用は、がんまたは細胞増殖性障害、代謝障害、神経変性疾患及び炎症性疾患を患っている患者または対象に治療を提供することである。

20

【0421】

本発明の開示される化合物は、対象において障害を治療もしくは予防する及び／またはその障害の発症を予防するのに有効な量で投与されうる。

【0422】

開示される化合物の投与は、治療薬の任意の投与様式で達成されうる。これらの様式としては、全身または局所投与、例えば、経口、経鼻、非経口、経皮、皮下、腔内、口腔内、直腸内、または局所投与様式が挙げられる。

【0423】

意図される投与様式に応じて、開示される組成物は、時には単位投薬量による、従来の薬務と一致した、例えば、注射剤、錠剤、坐剤、丸剤、徐放性カプセル剤、エリキシル剤、チンキ剤、乳剤、シロップ剤、粉末剤、液剤、懸濁剤などの固体、半固体、または液体剤形でありうる。同様に、それらは、静脈内（ボラス及び輸注の両方）、腹腔内、皮下、または筋肉内形態でも投与することができ、全ての使用形態は、製薬技術分野の当業者に良く知られている。

30

【0424】

例示的な医薬組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体、例えば、a) 希釈剤、例えば、精製水、トリグリセリド油、例えば、硬化もしくは部分硬化植物油もしくはそれらの混合物、コーン油、オリーブ油、ヒマワリ油、ペニバナ油、魚油、例えば、E P A もしくは D H A、またはそれらのエステルもしくはトリグリセリドもしくはそれらの混合物、オメガ-3 脂肪酸もしくはその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース、及び／またはグリシン、b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及び／またはポリエチレングリコール、錠剤の場合更に、c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、天然糖、例えば、グルコースもしくはベクターラクトース、コーン甘味料、天然及び合成ガム、例えば、アカシア、トラガカント、もしくはアルギン酸ナトリウム、ワックス及び／またはポリビニルピロリドン、所望される場合、d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、メチルセルロース、ベント

40

50

ナイト、キサンタンガム、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、  
e) 吸収剤、着色剤、風味剤及び甘味料、f) 乳化剤または分散剤、例えば、Tween  
80、Labrasol、HPMC、DOSS、Caproyl 909、Labraf  
ac、Labrafil、Peceol、Transcutol、Capmul MCM  
、Capmul PG-12、Captex 355、Gelucire、Vitamin  
E TGPS、または他の許容される乳化剤、及び／または、g) 本化合物の吸収を増強  
する薬剤、例えば、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ペ  
ンタンG400、ペンタンG200を含む、錠剤及びゼラチンカプセル剤である。

【0425】

液体、特に注射用の組成物は、例えば、溶解、分散などによって調製されうる。例えば  
、開示される化合物は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール  
、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒に溶解されるか、またはそれと混合され、そ  
れによって、注射可能な等張溶液または懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン  
粒子、または血清タンパク質などのタンパク質を使用して、開示される化合物を可溶化す  
ることができる。

【0426】

開示される化合物は、担体としてプロピルレングリコールなどのポリアルキレングリコ  
ールを使用して、脂肪乳剤または懸濁液から調製されうる坐剤としても製剤化されうる。

【0427】

開示される化合物は、小単層小胞、大単層小胞及び多層小胞などのリポソーム送達系の  
形態でも投与されうる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホス  
ファチジルコリンを含有する様々なリン脂質から形成されうる。いくつかの実施形態にお  
いて、脂質成分の膜は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5, 2  
62, 564号に記載されているように、薬物水溶液で水和されて、その薬物を封入する  
脂質層を形成する。

【0428】

開示される化合物は、開示される化合物が結合する個別の担体としてのモノクローナル  
抗体の使用によっても送達されうる。開示される化合物は、標的可能な薬物担体としての  
可溶性ポリマーとも結合されうる。そのようなポリマーとしては、パルミトイル残基で置  
換されているポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリ（ヒドロキシプロピル）メ  
タクリルアミドフェノール、ポリ（ヒドロキシエチル）アspanアミドフェノール、ま  
たはポリ（エチレンオキシド）-ポリリシンを挙げることができる。更に、開示される化  
合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ  
乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリ  
アセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋または  
両親媒性ブロックコポリマーに結合することができる。1つの実施形態において、開示さ  
れる化合物は、ポリマー、例えば、ポリカルボン酸ポリマーまたはポリアクリレートに共  
有結合していない。

【0429】

非経口注射剤投与は、一般に、皮下、筋肉内、または静脈内注射及び輸注に使用される  
。注射剤は、液体溶液もしくは懸濁液のいずれかとして従来の形態、または注射前に液体  
に溶解させるのに適した固体形態で調製されうる。

【0430】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成  
物を対象とする。この薬学的に許容される担体は、賦形剤、希釈剤、または界面活性剤を  
更に含む。

【0431】

組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒、または被覆方法に従って調製されてもよく、  
本医薬組成物は、重量または体積に基づいて約0.1%～約99%、約5%～約90%、  
または約1%～約20%の開示される化合物を含有してもよい。

## 【0432】

開示される化合物を利用する投薬量レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別及び医学的状态、治療される状態の重篤度、投与経路、患者の腎機能または肝機能、ならびに用いられる特定の開示される化合物を含む様々な要因に従って選択される。当該技術分野における通常の技術を有する医師または獣医であれば、その状態を予防する、それに対抗する、またはその進行を停止させるのに必要な薬物の有効量を容易に決定及び処方することができる。

## 【0433】

開示される化合物の有効な投薬量は、示される効果のために使用される場合、その状態の治療の必要性に応じて、約0.5mg～約5000mgの開示化合物の範囲である。インビボまたはインビトロでの使用のための組成物は、約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、もしくは5000mg、またはこの用量リストのある量から別の量までの範囲の開示される化合物を含有する。1つの実施形態において、本組成物は、刻み目を付けることができる錠剤の形態である。

## 【実施例】

## 【0434】

本開示は、以下の実施例及び合成スキームによって更に例示され、これらは、本開示の範囲または趣旨を本明細書に記載の特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。実施例は、ある特定の実施形態を例示するために提供されることが及びそれによって本開示の範囲に対するいかなる制限も意図されないことが理解されるべきである。本開示の趣旨及び／または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、それら自体を当業者に示唆しうる、様々な他の実施形態、修正及びその同等物に対する手段が取られてもよいことが更に理解されるべきである。

## 【0435】

## 分析方法、材料及び器具

特に示されない限り、試薬及び溶媒を商業的供給業者から受け取ったままで使用した。使用された全ての溶媒は、分析グレードのものであり、市販の無水溶媒を日常的に反応に使用した。出発物質は、商業的供給源から入手可能であった、または文献の手順に従って調製した。室温とは+20～25℃を指す。溶媒混合組成物は、体積率または体積比として提示される。

## 【0436】

マイクロ波加熱は、2.45GHzで連続照射を生成するBiotage Initiatorマイクロ波空洞において実施した。マイクロ波は反応混合物の加熱のために使用されることが理解される。

## 【0437】

ストレート相(straight phase)クロマトグラフィーは、示された溶媒系を使用して、Merckシリカゲル60(0.040～0.063mm)により手作業で実施した、またはSiliaSep(商標)順相フラッシュカラムを使用するISCO Combiflash(登録商標) Companion(商標)システムを自動的に使用することにより実施した。

## 【0438】

NMRスペクトルは、適切な構成のプロープを取り付けた400MHz(または、より高い磁界)のNMR分光計で記録した。特に記述されない限り、スペクトルは周囲温度で記録した。化学シフトは、TMS(0.00ppm)からの低磁場及び高磁場をppmで提示した。以下の基準シグナルを用いた：DMSO-d<sub>6</sub> δ 2.5、CDCl<sub>3</sub> δ 7.26またはメタノール-d<sub>4</sub> δ 3.31の残留溶媒シグナル。共鳴多重度は、一重項、二重項、三重項、四重項、多重項及び広域を、それぞれs、d、t、q、m及びbrで表す。

## 【0439】



高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を逆相カラムで実施した。線形勾配を、例えば、移動相A（0.1% NH<sub>3</sub>水溶液、または0.1% 酢酸水溶液、または0.1% ギ酸水溶液）及びB（アセトニトリルまたはメタノール）を使用して適用した。質量分析計（MS）分析は、エレクトロスプレーイオン化（ESI<sup>+</sup>）を使用する陽イオンモードで実施した。

【0440】

分取クロマトグラフィーは、ソフトウェアとしてTrilution<sup>®</sup> lcを備えたGilson-PREP GX271またはGX281によって逆相カラムで実行した。線形勾配を、例えば、移動相A（0.1% NH<sub>3</sub>水溶液、または0.1% 酢酸水溶液、または0.1% ギ酸水溶液）及びB（アセトニトリルまたはメタノール）を使用して適用した。

10

【0441】

鏡像異性体分離のための分取キラルクロマトグラフィーを、超臨界流体クロマトグラフィーを使用するThar SFCによってキラル固定相で実行した。線形勾配を、移動相A（二酸化炭素）及びB（アセトニトリル、もしくはメタノール、もしくはエタノール、もしくは2プロパノール、またはこれらの任意の混合物）を使用して適用した。添加剤（例えば、ジエチルアミン、またはイソプロピルアミン、またはアンモニア、またはギ酸、またはTFA）が使用される。

以下の実施例及び本明細書の他の箇所で使用される略語は、以下のとおりである。

Ac<sub>2</sub>O 無水酢酸

AcOH 酢酸

20

ADP アデノシン二リン酸塩

Amphos (4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン

anh. 無水

aq. 水溶液

atm 雰囲気

ATP アデノシン三リン酸

B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> ビス(ピナコラト)ジボロン

BH<sub>3</sub>·THF ボランテトラヒドロフラン

BINAP (±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン 30

Boc tert-ブチルオキシカルボニル

Boc<sub>2</sub>O tert-ブチルオキシカルボニル無水物

Brettphos 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル

Brettphos Pd G3 [(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート

br 広域

brine (ブライン) 飽和塩化ナトリウム水溶液

n-BuLi n-ブチルリチウム

40

n-BuOH n-ブタノール

Calc'd 計算値

CDCl<sub>3</sub> 重水素化クロロホルム

CHCl<sub>3</sub> クロロホルム

CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 塩化コバルト六水和物

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 炭酸セシウム

CuI ヨウ化銅

DCM ジクロロメタン

DIAD ジイソプロピルアゾジホルメート

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

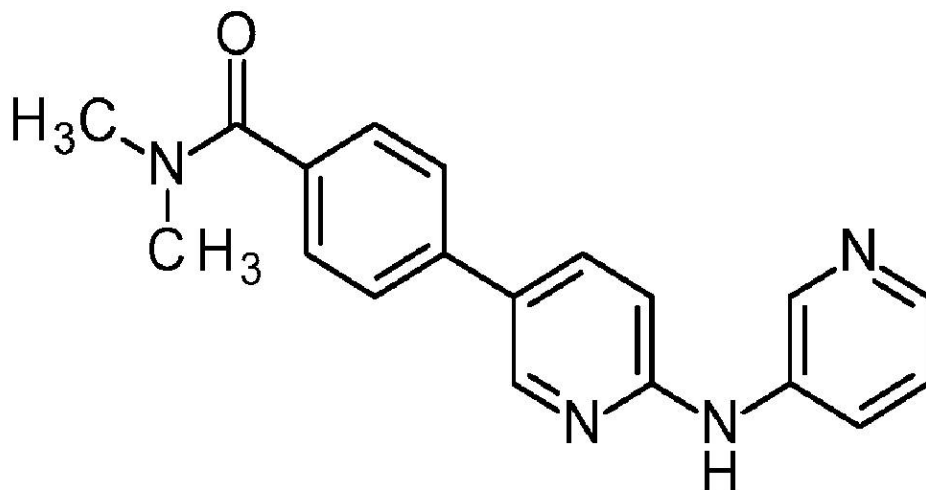
50

|                                |                                                                     |    |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----|
| DMAc                           | N, N-ジメチルアセトアミド                                                     |    |
| DMAp                           | N, N-ジメチルピリジン-4-アミン                                                 |    |
| DME                            | 1, 2-ジメトキシエタン                                                       |    |
| DMEDA                          | N, N'-ジメチルエチレンジアミン                                                  |    |
| DMF                            | N, N-ジメチルホルムアミド                                                     |    |
| DMFDMA                         | N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール                                            |    |
| 2, 2-DMP                       | ジメトキシプロパン                                                           |    |
| DMSO                           | ジメチルスルホキシド                                                          |    |
| DMSO-d <sub>6</sub>            | 重水素化ジメチルスルホキシド                                                      |    |
| DOPE                           | 1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン                                   | 10 |
| EDA                            | エチレンジアミン                                                            |    |
| EDC                            | 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド                                      |    |
| EDCI                           | 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド                                      |    |
| EDTA                           | エチレンジアミン四酢酸                                                         |    |
| EGTA                           | エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸                          |    |
| ESI                            | エレクトロスプレーイオン化                                                       |    |
| Et <sub>2</sub> O              | ジエチルエーテル                                                            |    |
| EtOAc                          | 酢酸エチル                                                               |    |
| EtOH                           | エタノール                                                               | 20 |
| FA                             | 脂肪酸                                                                 |    |
| Fe                             | 鉄                                                                   |    |
| g                              | グラム                                                                 |    |
| GST                            | グルタチオンS-トランスフェラーゼ                                                   |    |
| h                              | 時間(複数可)                                                             |    |
| H <sub>2</sub>                 | 水素ガス                                                                |    |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 過酸化水素                                                               |    |
| HATU                           | [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-オキシドヘキサフルオロホスフェート |    |
| HBTU                           | 3-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-3H-ベンゾトリアゾール-1-オキシドヘキサフルオロホスフェート                | 30 |
| HBr                            | 臭化水素酸                                                               |    |
| HCl                            | 塩酸                                                                  |    |
| HEPES                          | (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)                                    |    |
| HNE                            | 20mMのHEPES、pH7.4、100mMのNaCl、0.5mMのEGTA                              |    |
| HPLC                           | 高圧(速)液体クロマトグラフィー                                                    |    |
| Hz                             | ヘルツ                                                                 |    |
| IPA                            | イソプロパノール                                                            |    |
| J                              | 結合定数                                                                | 40 |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸カリウム                                                              |    |
| KMnO <sub>4</sub>              | 過マンガン酸カリウム                                                          |    |
| KOAc                           | 酢酸カリウム                                                              |    |
| KOtBu                          | カリウムtert-ブトキシド                                                      |    |
| LCMS                           | 液体クロマトグラフィー質量分析                                                     |    |
| LHMDS                          | リチウムビス(トリメチルシリル)アミド                                                 |    |
| LiOH                           | 水酸化リチウム                                                             |    |
| m                              | 多重項                                                                 |    |
| m/z                            | 質量電荷比                                                               |    |
| MBTE                           | メチルtert-ブチルエーテル                                                     | 50 |

|                                                    |                                                                 |    |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|
| MeCN                                               | アセトニトリル                                                         |    |
| MeI                                                | ヨウ化メチル                                                          |    |
| MeNH <sub>2</sub>                                  | メチルアミン                                                          |    |
| Me <sub>2</sub> NH                                 | ジメチルアミン                                                         |    |
| MeOH                                               | メタノール                                                           |    |
| メタノール (Methanol) - D <sub>4</sub>                  | 重水素化メタノール                                                       |    |
| 2-MeTHF                                            | 2-メチルテトラヒドロフラン                                                  |    |
| mg                                                 | ミリグラム                                                           |    |
| MgCl <sub>2</sub>                                  | 塩化マグネシウム                                                        |    |
| MgSO <sub>4</sub>                                  | 硫酸マグネシウム                                                        | 10 |
| MHz                                                | メガヘルツ                                                           |    |
| min                                                | 分                                                               |    |
| mM                                                 | ミリモル濃度                                                          |    |
| mmol                                               | ミリモル                                                            |    |
| mL                                                 | ミリリットル                                                          |    |
| MOPS                                               | 3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸                                            |    |
| MS                                                 | 質量分析                                                            |    |
| MSES                                               | 質量分析エレクトロスプレー                                                   |    |
| MsCl                                               | メタンスルホニルクロリド                                                    |    |
| Ms <sub>2</sub> O                                  | メタンスルホン酸無水物                                                     | 20 |
| MTBE                                               | メチルtert-ブチルエーテル                                                 |    |
| m/z                                                | 質量電荷比                                                           |    |
| μg                                                 | マイクログラム                                                         |    |
| μM                                                 | マイクロモル濃度                                                        |    |
| μL                                                 | マイクロリットル                                                        |    |
| N <sub>2</sub>                                     | 窒素                                                              |    |
| NaBH <sub>4</sub>                                  | 水素化ホウ素ナトリウム                                                     |    |
| NaCl                                               | 塩化ナトリウム                                                         |    |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | 炭酸ナトリウム                                                         |    |
| NaH                                                | 水素化ナトリウム                                                        | 30 |
| NaHCO <sub>3</sub>                                 | 重炭酸ナトリウム                                                        |    |
| NaOtBu                                             | ナトリウムtert-ブトキシド                                                 |    |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                    | 硫酸ナトリウム                                                         |    |
| NaOH                                               | 水酸化ナトリウム                                                        |    |
| NH <sub>3</sub>                                    | アンモニア                                                           |    |
| NH <sub>4</sub> Cl                                 | 塩化アンモニウム                                                        |    |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>                   | 重炭酸アンモニウム                                                       |    |
| NMR                                                | 核磁気共鳴                                                           |    |
| Pd/C                                               | パラジウム担持炭                                                        |    |
| PdCl <sub>2</sub> (Amphos)                         | ビス(ジーtert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)                 | 40 |
| PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド                                   |    |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                 | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)                                       |    |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | 酢酸パラジウム(II)                                                     |    |
| PdCl <sub>2</sub> (ddpf)                           | [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)                         |    |
| Pd(t-Bu <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>               | ビス(トリtert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)                                     |    |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)                                      |    |
| PEPPSI-IPr                                         | [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド | 50 |

|                   |                                                                                                             |    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| pH                | 水素イオン指数                                                                                                     |    |
| PI5P              | ホスファチジルイノシトール5-ホスフェート                                                                                       |    |
| PI5P4K            | ホスファチジルイノシトール-5-ホスフェート-4-キナーゼ                                                                               |    |
| PIP4K2A           | ホスファチジルイノシトール5-ホスフェート4-キナーゼタイプ2アルファ                                                                         |    |
| ppm               | 100万分率                                                                                                      |    |
| psi               | ポンド毎平方インチ                                                                                                   |    |
| py                | ピリジン                                                                                                        |    |
| quant.            | 定量的                                                                                                         |    |
| Rf                | 保持係数                                                                                                        | 10 |
| rt                | 室温                                                                                                          |    |
| Rt                | 保持時間                                                                                                        |    |
| sat.              | 飽和                                                                                                          |    |
| SEMC1             | 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド                                                                                     |    |
| SOCl <sub>2</sub> | 塩化チオニル                                                                                                      |    |
| t-BuOH            | tert-ブタノール                                                                                                  |    |
| TBAB              | テトラブチルアンモニウムブロミド                                                                                            |    |
| TEA               | トリエチルアミン                                                                                                    |    |
| TFA               | トリフルオロ酢酸                                                                                                    |    |
| THF               | テトラヒドロフラン                                                                                                   | 20 |
| TLC               | 薄層クロマトグラフィー                                                                                                 |    |
| TMEDA             | テトラメチルエチレンジアミン                                                                                              |    |
| TritonX-100       | 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール                                                                       |    |
| Ts <sub>2</sub> O | トシル酸無水物                                                                                                     |    |
| TsOH              | トシル酸                                                                                                        |    |
| Tween20           | PEG(20)ソルビタンモノラウレート                                                                                         |    |
| XantPhos          | 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン                                                                            |    |
| XPhos             | 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル                                                                      | 30 |
| XPhos Pd G1       | (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド, (XPHOS)パラジウム(II)フェネチルアミンクロリド |    |
| Zn                | 亜鉛                                                                                                          |    |
| [0442]            |                                                                                                             |    |
| 実施例1              | N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド                                                                |    |

【化 2 7】



4-ヨード-N, N-ジメチルベンズアミド (195 mg、0.71 mmol)、(6-クロロ-3-ピリジル) ボロン酸 (140 mg、0.89 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg、0.03 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg、2.17 mmol) を、1, 4-ジオキサン : H<sub>2</sub>O : EtOH (6 : 3 : 1、5 mL) に入れた。得られた混合物を 70℃ で 3 時間攪拌し、次に一晩かけて室温に冷ました。水 (5 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 (248 mg) として得た。4-(6-クロロ-3-ピリジル)-N, N-ジメチルベンズアミド (180 mg、0.69 mmol、前記のステップのもの)、Pd (OAc)<sub>2</sub> (7.75 mg、0.03 mmol)、BINAP (43 mg、0.07 mmol)、KOtBu (232 mg、2.07 mmol) 及びピリジン-3-アミン (130 mg、1.38 mmol) を 1, 4-ジオキサンに入れ、得られた混合物を 90℃ で一晩攪拌した。室温まで冷却したとき、水 (5 mL)、ブライン (5 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加え、混合物を濾過し、有機層を分離した。水層を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (27 mg、12%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 4.6, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.16 – 2.80 (m, 6H)。MS ES+m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>。

【0443】

実施例 2 : N, N, 3-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

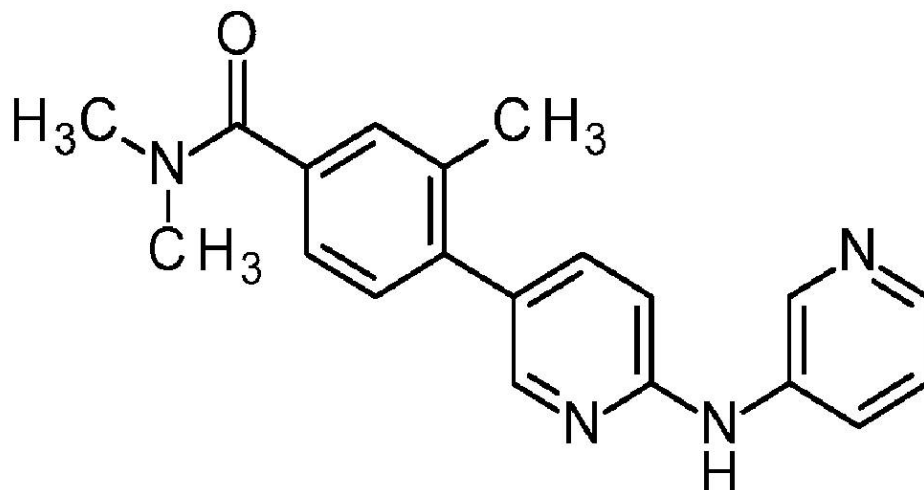
20

30

40

50

【化 2 8】



10

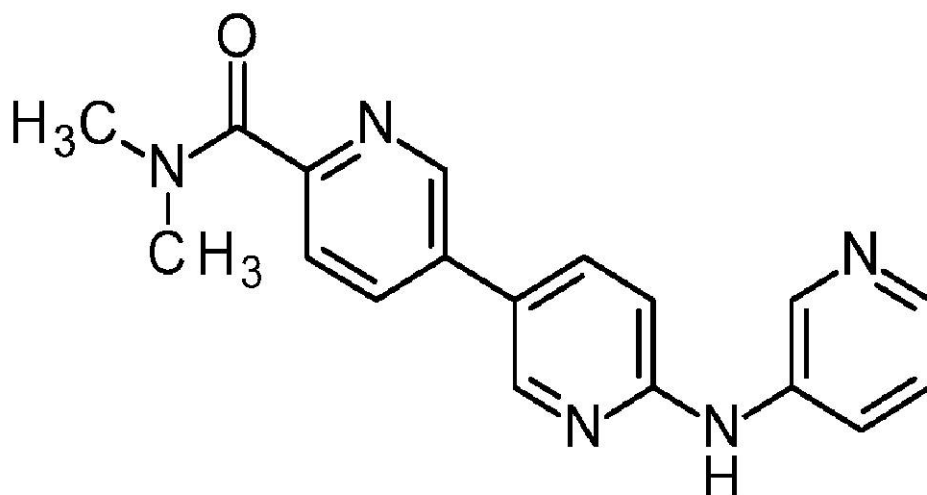
標記化合物を、4-ブロモ-N,N,3-トリメチルベンズアミドから出発して、実施例1の記載と同様の方法で合成して、生成物を固体(5mg、4%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.32 (s, 3H) 2.94 – 3.05 (m, 6H) 6.96 (d, 1H) 7.28 – 7.36 (m, 4H) 7.69 (dd, 1H) 8.12 (d, 1H) 8.21 (d, 1H) 8.28 (br d, 1H) 8.85 (d, 1H) 9.44 (s, 1H)。MS ES+ m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0444】

実施例3：N,N-ジメチル-6'-(ピリジン-3-イルアミノ)-[3,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド

【化 2 9】



30

40

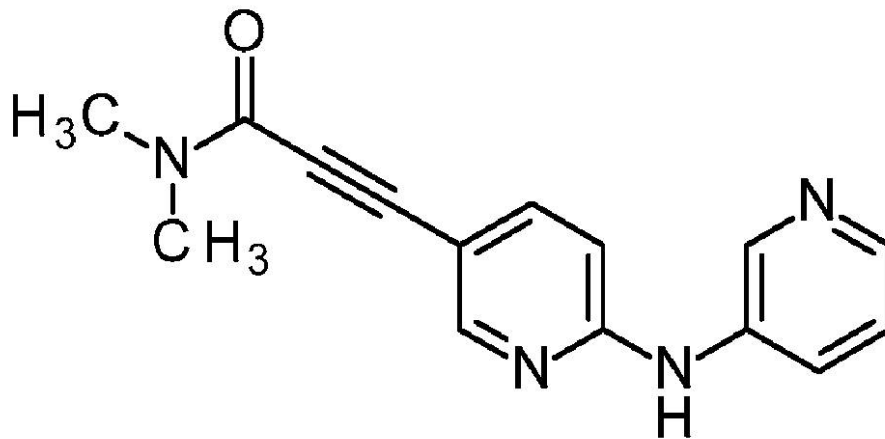
標記化合物を、5-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドから出発して、実施例1の記載と同様の方法で合成して、生成物を固体(35mg、24%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.03 (d, 6H) 7.00 (d, 1H) 7.33 (dd, 1H) 7.64 (d, 1H) 8.08 (dd, 1H) 8.14 (d, 1H) 8.21 (dd, 1H) 8.27 (br d, 1H) 8.66 (d, 1H) 8.86 (d, 1H) 8.89 – 8.95 (m, 1H) 9.52 (s, 1H)。MS ES+ m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>。

【0445】

50

実施例 4：N，N-ジメチル-3-（6-（ピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）プロピオルアミド

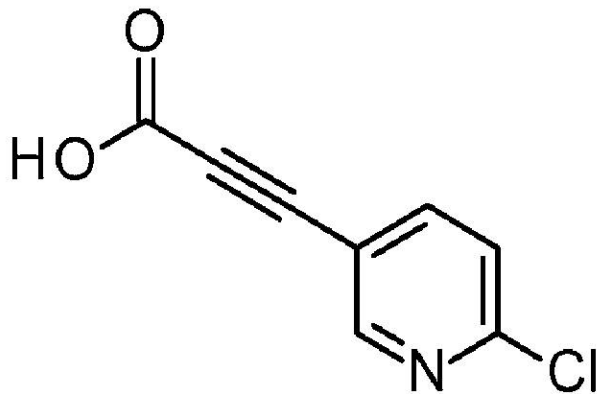
【化 3 0】



10

ステップ 1：中間体 1-3-（6-クロロ-3-ピリジル）プロパー 2-イン酸

【化 3 1】



20

2-クロロ-5-ヨード-ピリジン（500mg、2.09mmol）、プロパー 2-イン酸（154mg、2.19mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （22mg、0.03mmol）及び  $\text{CuI}$ （16mg、0.08mmol）を、2-MeTHF（5mL）に入れた。TEA（1mL、7.19mmol）を加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。EtOAc（3mL）、2M NaOH水溶液（3mL）及び水（10mL）を加え、水層を分離した。有機層を0.2M NaOH水溶液（5mL）で抽出した。合わせた水層をEtOAc（5mL）で洗浄し、濾過した。pHを、濃HClを使用して約2に調整し、混合物を室温で10分撹拌した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、生成物を固体（210mg、55%）として得た。MS ES+ m/z 182 [M+H]<sup>+</sup>。

30

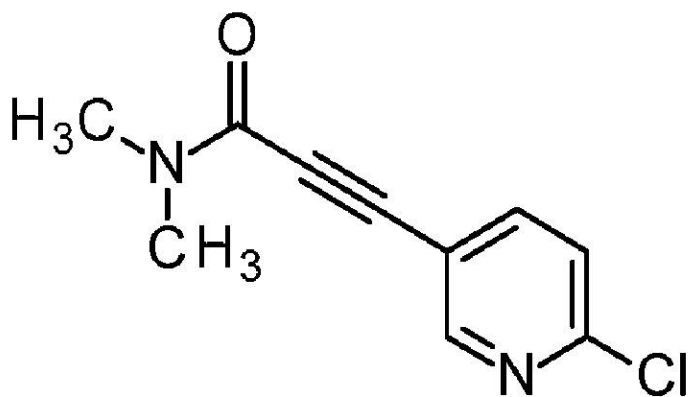
【0446】

ステップ 2：中間体 1-3-（6-クロロ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-プロパー 2-イナミド

40

50

【化 3 2】



10

3-(6-クロロ-3-ピリジル)プロパン-2-イン酸(210mg、1.16mmol)を $\text{SOCl}_2$ (3mL、41mmol)に入れ、得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をTHF(10mL)に入れ、0℃に冷却した。ジメチルアミンHCl塩(472mg、5.78mmol)及びTEA(1mL、7.19mmol)を加え、混合物を0℃で30分、次いで室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をDCM(10mL)に入れ、濾過し、ヘプタン中0~75%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムで精製して、生成物を固体(30mg、12%)として得た。MS ES+ m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0447】

ステップ3：N,N-ジメチル-3-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)プロピオルアミド

3-(6-クロロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルプロパン-2-イナミド(30mg、0.14mmol)、ピリジン-3-アミン(18mg、0.19mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(11mg、0.01mmol)及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (94mg、0.29mmol)を、2-MeTHF(1.5mL)に入れ、得られた混合物をマイクロ波反応器により120℃で1時間加熱した。130℃で1時間、更に加熱した。室温まで冷却したとき、混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.24-3.29(m, 6H), 6.88(d, J=8.51Hz, 1H), 7.36(dd, J=8.35, 4.57Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.83, 2.21Hz, 1H), 8.12-8.19(m, 1H), 8.27-8.33(m, 1H), 8.42-8.46(m, 1H), 8.83(d, J=2.21Hz, 1H)。MS ES+ m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>。

30

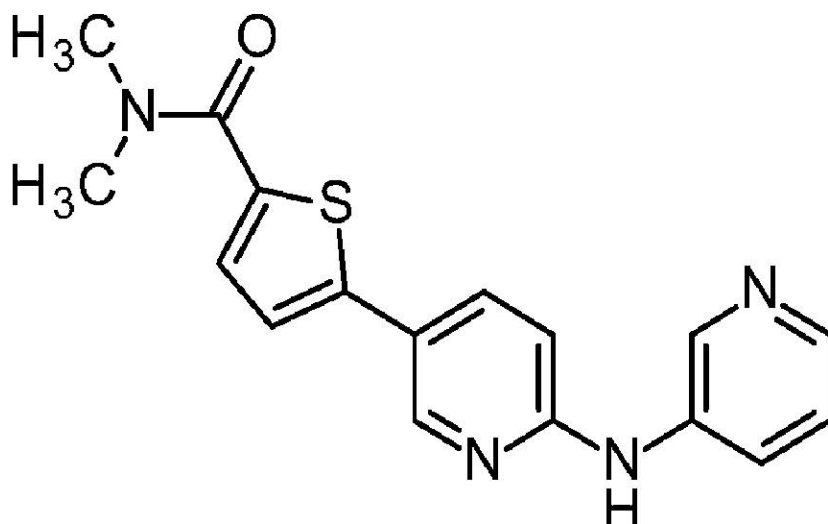
【0448】

実施例5：N,N-ジメチル-5-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

40



【化 3 3】

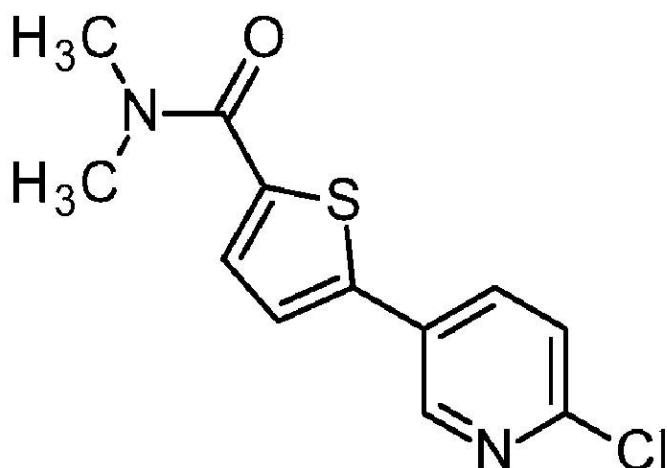


10

ステップ 1：中間体 3 5 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) - N, N - ジメチルーチオフ  
 ェン - 2 - カルボキサミド

【化 3 4】

20



30

(6 - クロロ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (185 mg、1.17 mmol)、5 - ブロ  
 モ - N, N - ジメチルーチオフエン - 2 - カルボキサミド (183 mg、0.78 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg、0.04 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324 mg、12.35 mmol) を、1, 4 - ジオキサン : H<sub>2</sub>O : EtOH (6 : 3 : 1、3 mL) に入れ、得られた混合物を 80 °C で一晩攪拌した。追加の Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg) を加え、混合物をマイクロ波反応器により 130 °C で 15 分加熱した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、得られた残留物を DCM (20 mL) 及び水 (10 mL) に入れた。有機層を分離し、水層を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 100 % の EtOAc で溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (61 mg、29 %) として得た。MS ES+ m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0449】

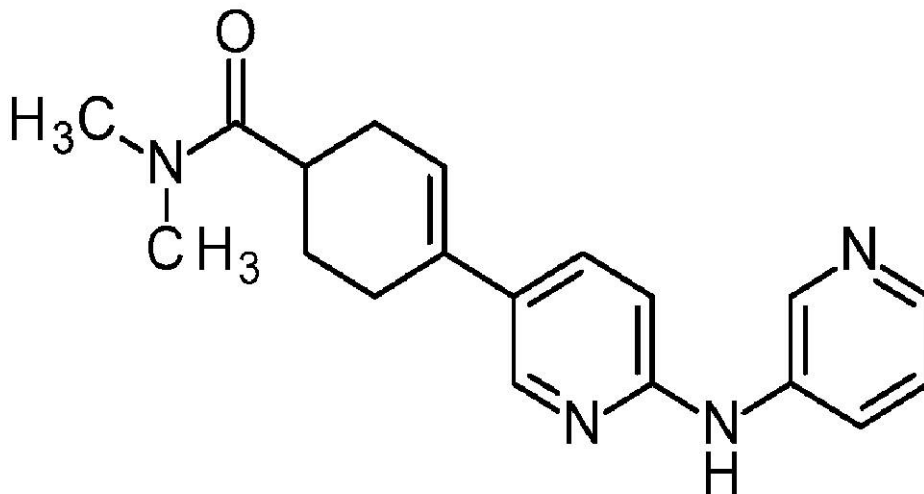
ステップ 2：N, N - ジメチルー 5 - (6 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) チオフエン - 2 - カルボキサミド

PEPPSI-*i*Pr (12 mg、0.02 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (126 mg、0.39 mmol)、ピリジン - 3 - アミン (32 mg、0.34 mmol) 及び 5 - (

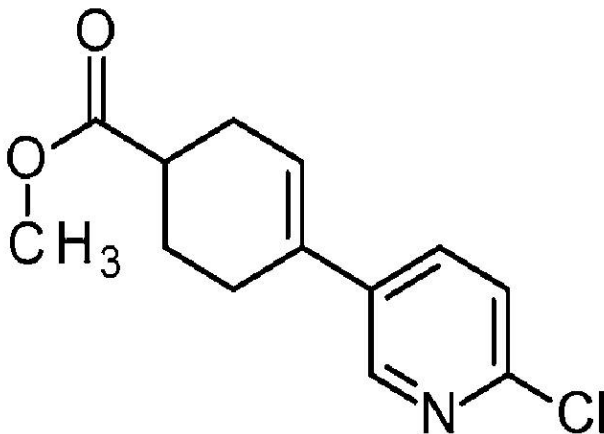
50

6-クロロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-チオフェン-2-カルボキサミド (61 mg, 0.23 mmol) を、乾燥脱気 1,4-ジオキサン:DMF (2 mL, 3:1) に溶解し、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物をマイクロ波バイアルに移し、マイクロ波反応器により 130 °C で 80 分加熱した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、得られた残留物を EtOAc (20 mL) 及び水 (10 mL) に入れた。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (11 mg, 14%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.33 (s, 6H) 6.94 (d, J=8.83 Hz, 1H) 7.32 (dd, J=8.35, 4.57 Hz, 1H) 7.44 (d, J=3.78 Hz, 1H) 7.47 – 7.54 (m, 1H) 7.95 (dd, J=8.67, 2.36 Hz, 1H) 8.14 (d, J=4.41 Hz, 1H) 8.17 – 8.29 (m, 1H) 8.57 (d, J=2.21 Hz, 1H) 8.83 (d, J=2.52 Hz, 1H) 9.53 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>。【0450】

実施例 6: N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド  
【化 35】



ステップ 1: 中間体 4-メチル 4-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート  
【化 36】



メチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ

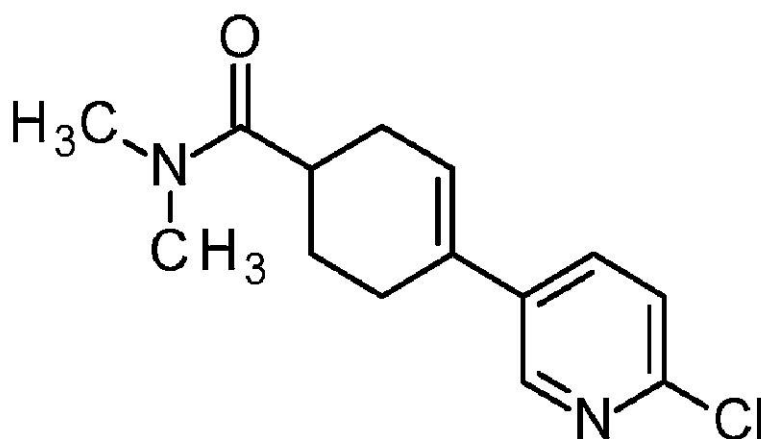
ル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (1.1 g、4.13 mmol)、2-クロロ-5-ヨード-ピリジン (1 g、4.18 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (250 mg、0.22 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.71 g、12.4 mmol) を、1,4-ジオキサン (15 mL) 及び水 (5 mL) に入れた。混合物を窒素で5分脱気し、次いで70℃で5時間攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を濾過し、沈殿物を廃棄した。濾液を水 (5 mL) 及び EtOAc (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~50%の EtOAc で溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (300 mg、29%) として得た。MS ES+ m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0451】

ステップ2：中間体5-4-(6-クロロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド

【化37】



20

メチル 4-(6-クロロ-3-ピリジル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (300 mg、1.19 mmol) を、MeOH (3 mL)、THF (5 mL) 及び水 (1 mL) に入れた。LiOH 水和物 (60 mg、1.43 mmol) を加え、得られた混合物を50℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をSOCl<sub>2</sub> (4 mL、55 mmol) に入れ、80℃で2時間攪拌し、次いで濃縮した。別個のフラスコに、ジメチルアミンHCl (486 mg、5.96 mmol) 及びDIPEA (2 mL、11.48 mmol) を0℃でTHFに入れた。THF (5 mL) 中の粗酸塩化物の溶液をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。水 (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (310 g、98%) として得た。MS ES+ m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0452】

ステップ3：N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド

40

4-(6-クロロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド (310 mg、1.17 mmol)、ピリジン-3-アミン (143 mg、1.52 mmol)、TEA (0.08 mL、0.59 mmol)、2-(2'-tert-ブチルホスフィン)ビフェニルパラジウム(II)アセテート (27 mg、0.06 mmol) 及び NaOtBu (169 mg、1.76 mmol) をトルエン (5 mL) に入れ、得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。PEPPSI-IPr (60 mg、0.09 mmol) 及び DMF (2 mL) を加え、混合物を130℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却したとき、水 (10 mL)、EtOAc (10 mL) 及びブライン (2 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わ

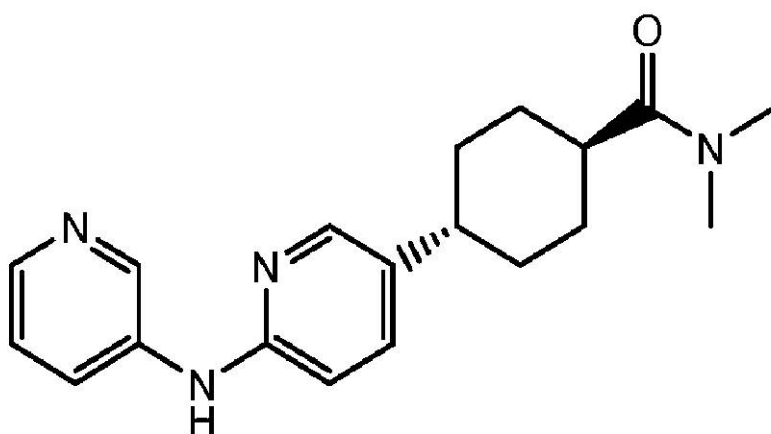
50

せた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体(40mg、11%)として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.59 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 8.31–8.25 (m, 2H), 7.99 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H,  $\text{CDCl}_3$ により不明瞭), 6.79 (d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.11–6.08 (m, 1H), 3.15–3.11 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87–2.81 (m, 1H), 2.60–2.42 (m, 3H), 2.36–2.29 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 1H)。MS ES+  $m/z$  323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0453】

実施例7：(1r, 4r)–N,N–ジメチル–4–(6–(ピリジン–3–イルアミノ)ピリジン–3–イル)シクロヘキサン–1–カルボキサミド

【化38】



$\text{Pd/C}$  (10%、100mg、0.09mmol)をミニクレーブ(miniclave)フラスコに秤量し、 $\text{EtOAc}$  (2mL)で覆った。 $\text{MeOH}$  (5mL)中のN,N–ジメチル–4–[6–(3–ピリジルアミノ)–3–ピリジル]シクロヘキサ–3–エン–1–カルボキサミド(30mg、0.09mmol)の溶液を注意深く加え、得られた混合物を水素雰囲気下(1.5バル)、室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体として得た。

溶出した第1の異性体(3mg、10%)；

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.57 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J$ =1.4, 4.6 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$ =2.2 Hz, 1H), 7.98–7.93 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J$ =2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (br dd,  $J$ =4.6, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$ =8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00–2.96 (m, 3H), 2.64–2.51 (m, 2H), 2.11–1.95 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.74 (dq,  $J$ =3.2, 12.8 Hz, 2H), 1.48 (dq,  $J$ =3.3, 12.9 Hz, 2H)。MS ES+  $m/z$  325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0454】

実施例8：(1s, 4s)–N,N–ジメチル–4–(6–(ピリジン–3–イルアミノ)ピリジン–3–イル)シクロヘキサン–1–カルボキサミド

10

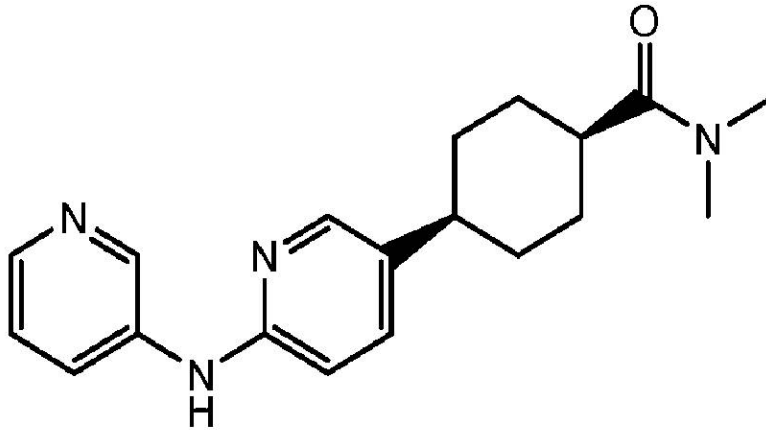
20

30

40

50

【化 3 9】



10

Pd/C (10%、100mg、0.09mmol) をミニクレーブ (miniclave) フラスコに秤量し、EtOAc (2mL) で覆った。MeOH (5mL) 中の N, N-ジメチル-4-[6-(3-ピリジルアミノ)-3-ピリジル] シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド (30mg、0.09mmol) の溶液を注意深く加え、得られた混合物を水素雰囲気下 (1.5 バール)、室温で 3 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物を固体として得た。

20

溶出した第 2 の異性体 (9mg、30%) ;

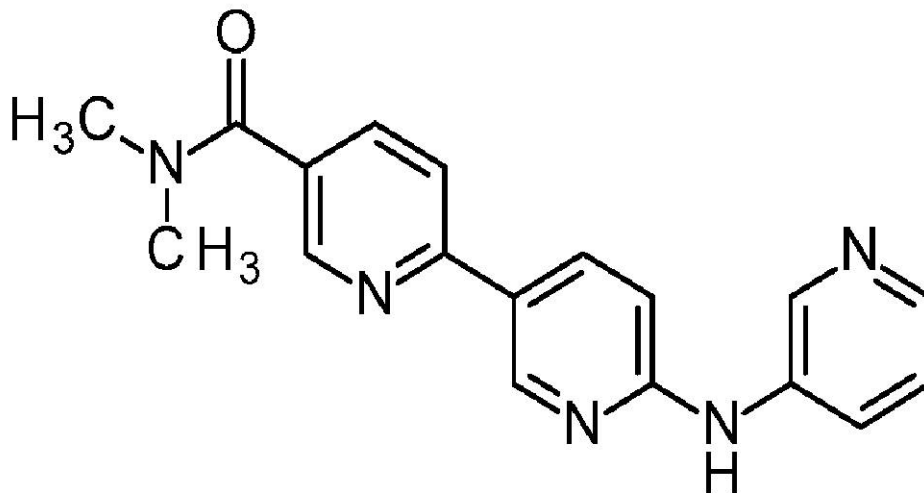
$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.55 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J$  = 1.3, 4.7 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J$  = 1.4, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m,  $J$  = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.14–2.04 (m, 2H), 2.02–1.94 (m, 2H), 1.75–1.68 (m, 4H)。MS E S + m/z 325  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0455】

実施例 9 : N, N-ジメチル-6'-(ピリジン-3-イルアミノ)-[2, 3'-ビピリジン]-5-カルボキサミド

【化 4 0】

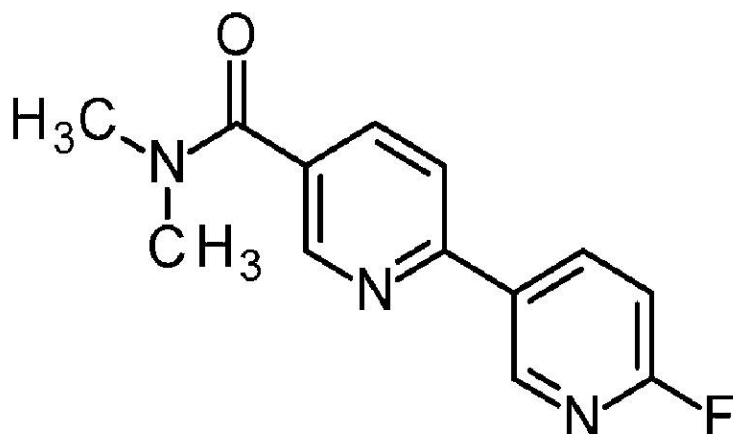


40

ステップ 1 : 中間体 6-6-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ピ

50

リジン-3-カルボキサミド  
【化41】



DME (3.5 mL) 及び水 (1.25 mL) 中の6-クロロ-N,N-ジメチル-ピリジン-3-カルボキサミド (383 mg、2.07 mmol)、(6-フルオロ-3-ピリジル) ボロン酸 (351 mg、2.49 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (Amphos) (73 mg、0.1 mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (860 mg、6.22 mmol) の混合物を、マイクロ波反応器により130℃で40分加熱した。EtOAc (20 mL) 及びブライン (20 mL) を加え、有機層を分離した。水層をEtOAc (2×40 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、ヘプタン中0～100%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (425 mg、84%) として得た。MS ES+ m/z 246 [M+H]<sup>+</sup>。

【0456】

ステップ2：N,N-ジメチル-6'-(ピリジン-3-イルアミノ)-[2,3'-ビピリジン]-5-カルボキサミド

5 mLの2-MeTHF中の3-アミノピリジン (138 mg、1.47 mmol) の溶液に、THF (1.96 mL、1.96 mmol) 中の1M LHMDsをアルゴン雰囲気下、0℃で加えた。15分後、5 mLの2-MeTHF中の6-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ピリジン-3-カルボキサミド (120 mg、0.49 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。2-MeTHF (3 mL) に予め混合した追加の3-アミノピリジン (138 mg、1.47 mmol) 及び1M LHMDs (1.96 mL、1.96 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した (2回繰り返した)。水 (40 mL) 及びEtOAc (20 mL) を加え、有機層を分離し、水層をEtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体 (30 mg、19%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.56 (1H, s) 8.96 (1H, d) 8.86 (1H, d) 8.67 (1H, m) 8.35 (1H, dd) 8.27 (1H, m) 8.14 (1H, dd) 7.99 (1H, m) 7.90 (1H, dd) 7.33 (1H, dd) 6.98 (1H, d) 3.02 (3H, s) 2.99 (3H, br s)。MS ES+ m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>。

【0457】

実施例10：N,N,2-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

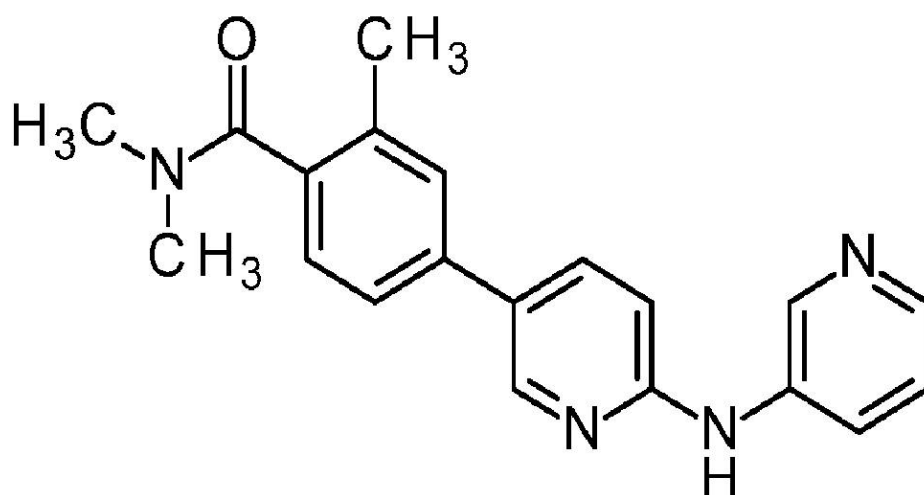
20

30

40

50

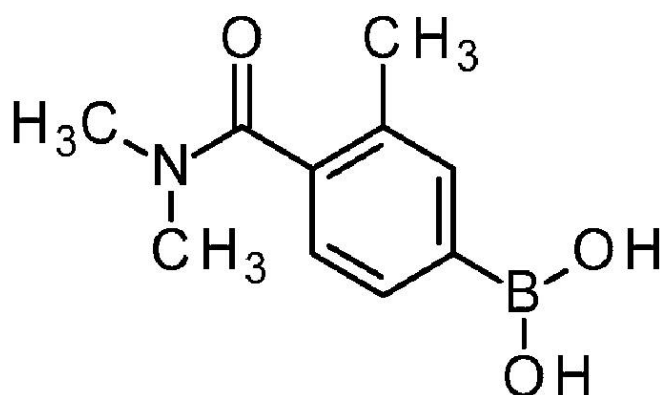
【化 4 2】



10

ステップ 1：中間体 7 — [4-（ジメチルカルバモイル）-3-メチルフェニル] ボロン酸

【化 4 3】



20

30

4-カルボキシ-3-メチルフェニルボロン酸（500mg、2.78mmol）をDMF（4mL）に溶解した。DIPEA（2.9mL、16.67mmol）及びHATU（1.27g、3.33mmol）を加え、得られた混合物を室温で10分撹拌した。ジメチルアミンHCl（453mg、5.56mmol）を加え、混合物を室温で3時間撹拌した。半飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（50mL）及びEtOAc（50mL）を加え、有機層を分離し、水層をEtOAc（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物（954mg、83%、純度50%）を得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。MS ES+m/z 208 [M+H]<sup>+</sup>。

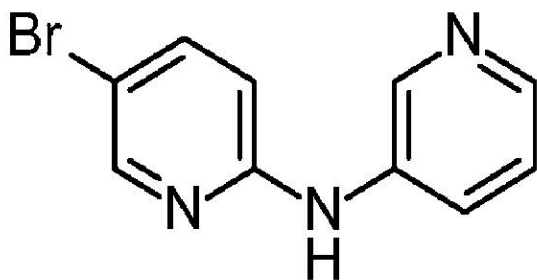
40

【0458】

ステップ 1：中間体 8 — 5-ブロモ-N-（3-ピリジル）ピリジン-2-アミン

50

【化 4 4】



10

THF (19.43 mL、19.43 mmol) 中の 1M LHMDS を、2-MeTHF (80 mL) 中のピリジン-3-アミン (1.83 g、19.43 mmol) の溶液に窒素雰囲気下、0℃で加えた。10分後、5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン (1 mL、9.72 mmol) を加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。水 (100 mL) 及び EtOAc (100 mL) を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を MeOH で粉碎し、乾燥して、生成物を固体 (968 mg、40%) として得た。MS ES+ m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>。

【0459】

ステップ3：N, N, 2-トリメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

20

DME (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の5-ブロモ-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン (150 mg、0.6 mmol)、[4-(ジメチルカルバモイル)-3-メチルフェニル]ボロン酸 (298 mg、0.72 mmol、純度50%)、PdCl<sub>2</sub>(AmPhos) (32 mg、0.05 mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (249 mg、1.8 mmol) の混合物を、マイクロ波反応器により130℃で40分加熱した。EtOAc (20 mL) 及びブライン (20 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (20 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体 (39 mg、19%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-D<sub>4</sub>) δ ppm 2.37 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 6.99 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.88 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.96 (dd, J=8.67, 2.36 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=4.10 Hz, 1H), 8.35 (m, J=8.30 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0460】

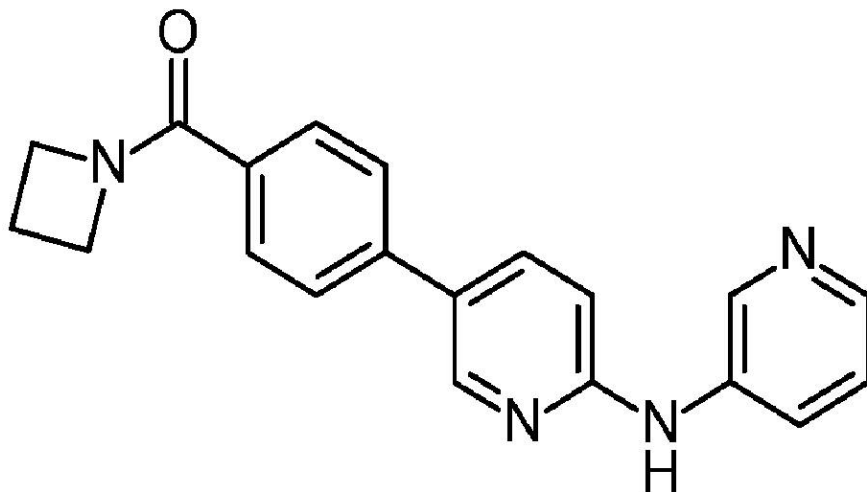
実施例11：アゼチジン-1-イル(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)メタノン

40

50



【化 4 5】



10

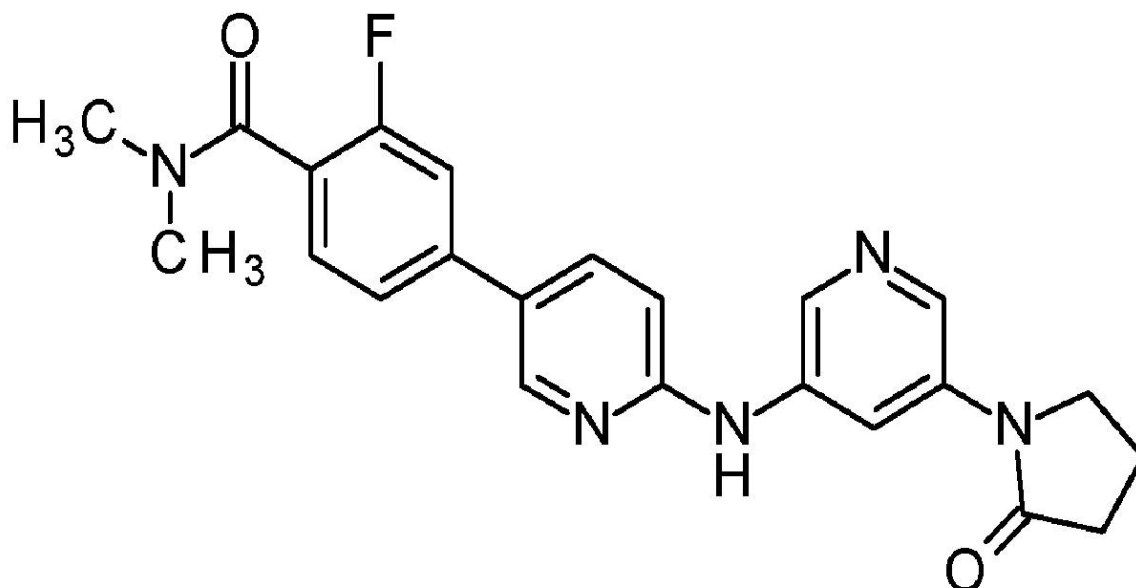
標記化合物を、5-ブロモ-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン及び[4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(90mg、22%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44(s, 1H), 8.84(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.58(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.25(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.12(d, J=4.4 Hz, 1H), 8.00(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 4H), 7.32-7.29(m, 1H), 6.97(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.35-4.33(m, 2H), 4.07-4.05(m, 2H), 2.31-2.23(m, 2H)。MS ES+ m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0461】

実施例12：2-フルオロ-N,N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 4 6】

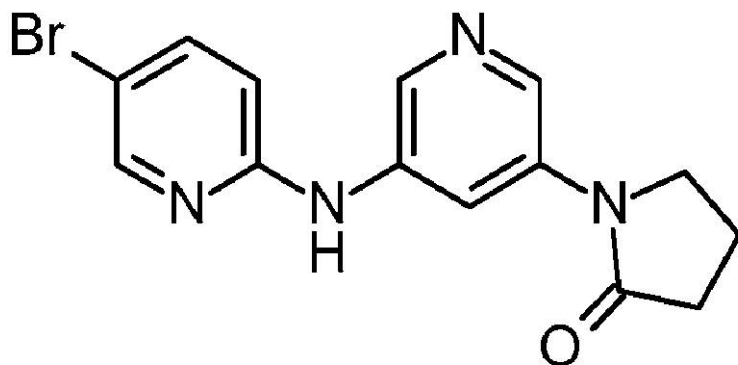


40

ステップ1：中間体9-1-[5-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン

50

【化 4 7】



10

1. 4-ジオキサン (40 mL) 中 1-(5-ブロモ-3-ピリジル) ピロリジン-2-オン (2 g、8.29 mmol)、5-ブロモピリジン-2-アミン (1.5 g、9.12 mmol)、NaOtBu (1.6 g、16.5 mmol) 及びキサントホス (0.48 g、0.82 mmol) の混合物を、アルゴンにより 15 分脱気した。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.75 g、0.82 mmol) を加え、混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却したとき、EtOAc を加え、混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (0.9 g、32%) として得た。MS ES+ m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0462】

ステップ 2: 2-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、1-[5-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び[4-(ジメチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]ボロン酸から出発して、実施例 10 に記載されたように調製して、生成物を固体 (19 mg、10%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.54 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.44 (t, 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.88 (t, 7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.54–2.52 (m, 2H), 2.14–2.07 (m, 2H)。MS ES+ m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>。

30

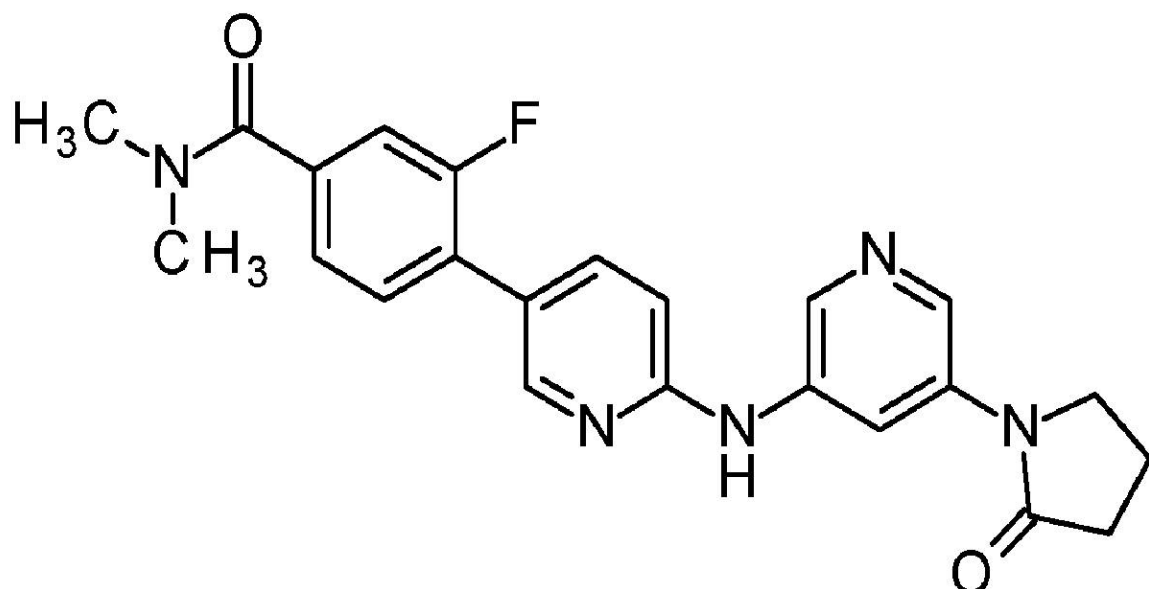
【0463】

実施例 13: 3-フルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

50

【化 4 8】



10

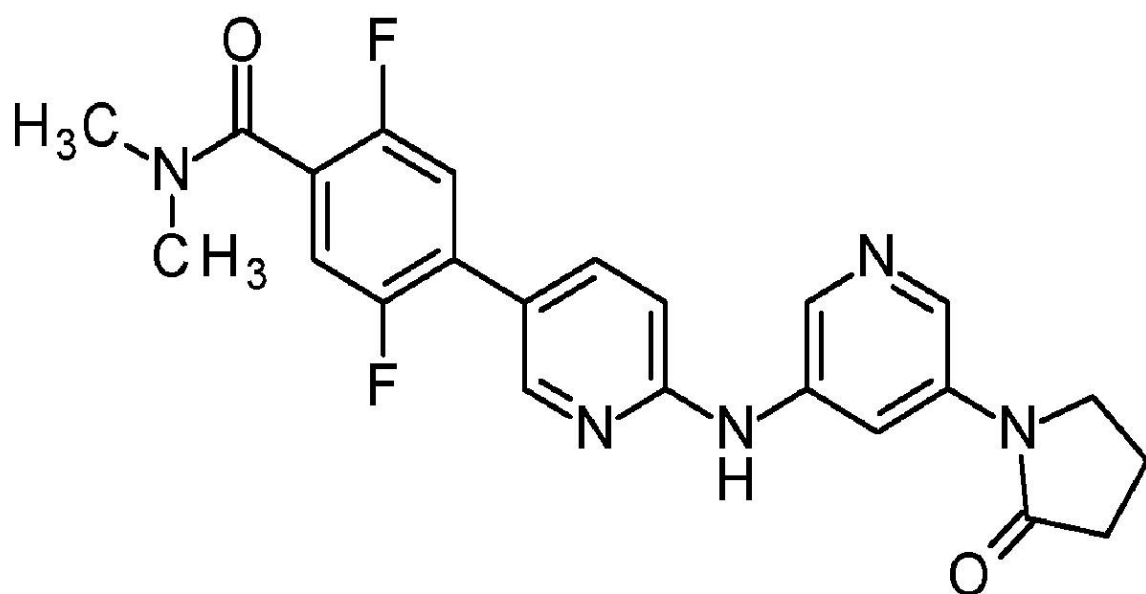
標記化合物を、1-〔5-〔(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ〕-3-ピリジル〕ピロリジン-2-オン及び〔4-(ジメチルカルバモイル)-2-フルオロフェニル〕ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(26 mg、14%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9.53(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.86(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.37(d, 11.2 Hz, 1H), 7.33(d, 9.6 Hz, 1H), 7.0(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.88(t, 6.8 Hz, 2H), 2.97(br s, 6H), 2.54-2.52(m, 2H), 2.14-2.07(m, 2H)。MS ES+ m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0464】

実施例14：2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド  
【化 4 9】

30

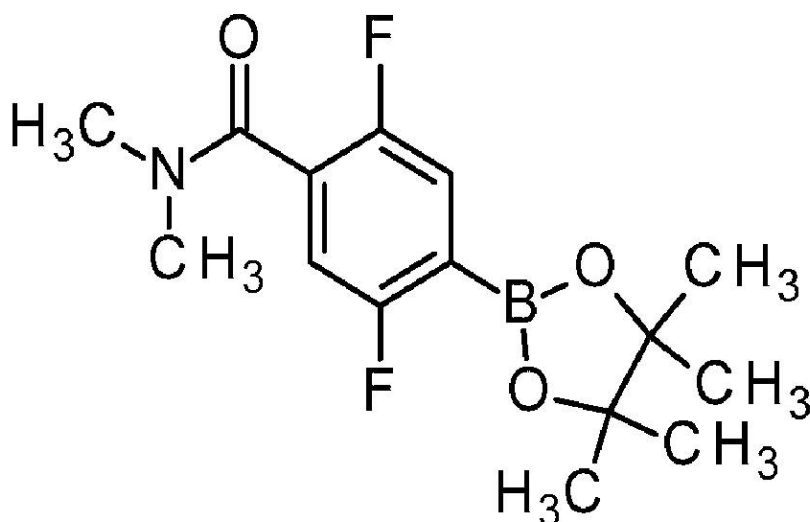


40

ステップ1：中間体10-2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(4, 4, 5

50

， 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド  
【化50】



4-ブromo-2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-ベンズアミド (0.6 g、2.27 mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (1.44 g、5.68 mmol) 及び KOAc (0.67 g、6.82 mmol) を 1, 4-ジオキサン (15 mL) に入れ、混合物をアルゴンで 10 分脱気した。PdCl<sub>2</sub> (dppf) DCM 付加物 (186 mg、0.28 mmol) を加え、混合物を 100℃で一晩攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、生成物 (550 mg、78%) を得た。MS ES+ m/z 230 [M+H]<sup>+</sup> (ボロン酸)。

【0465】

ステップ 2: 2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、1-[5-[(5-ブromo-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び 2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-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)ベンズアミドから出発して、実施例 10 に記載されたように調製して、生成物を固体 (49 mg、18%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.0 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (t, 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H)。MS ES+ m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>。

【0466】

実施例 15: N-メチル-4-[6-[[5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3-ピリジル]アミノ]-3-ピリジル]ベンズアミド

10

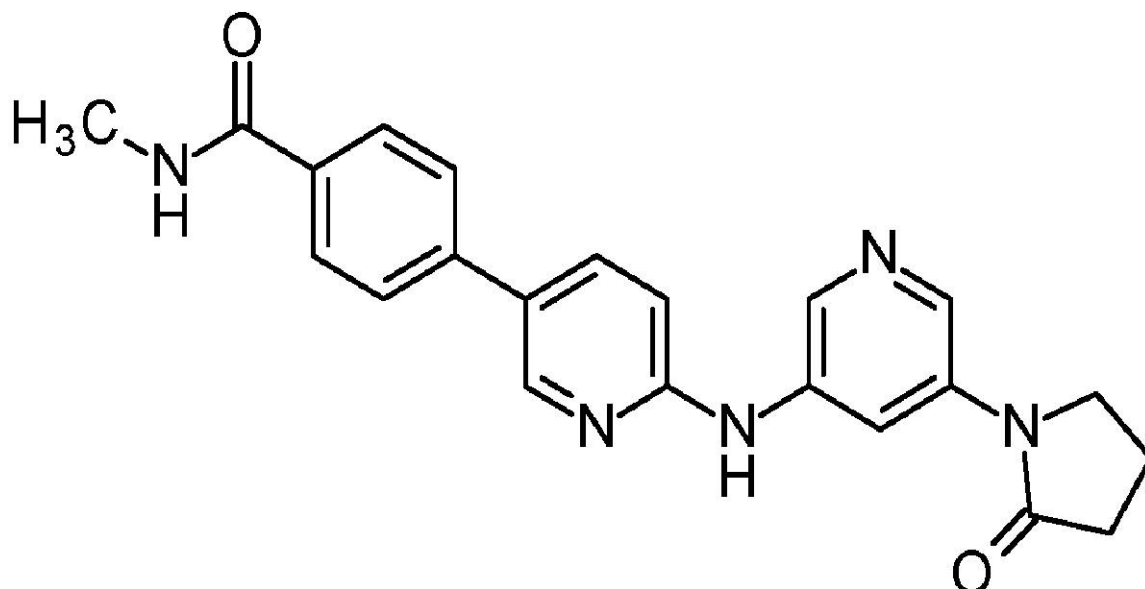
20

30

40

50

【化 5 1】

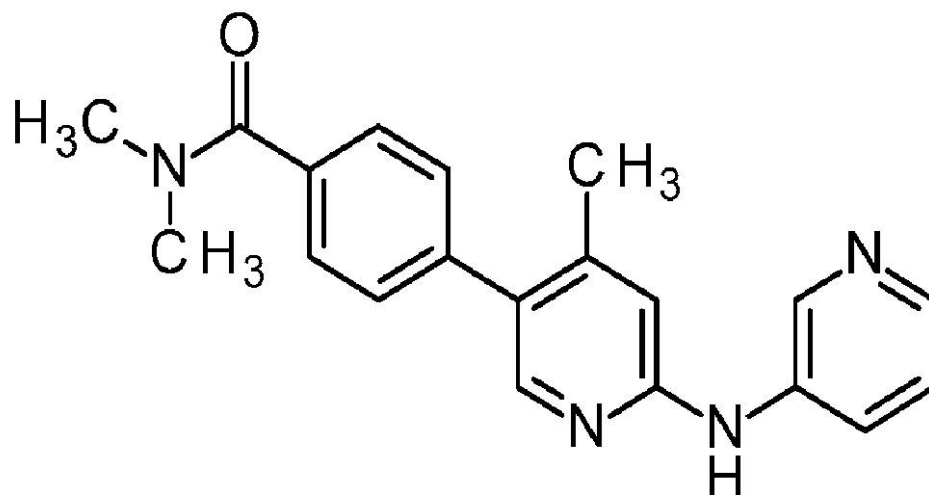


標記化合物を、1-[5-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び[4-(メチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(100mg、34%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51(s, 1H), 8.78(d, J=2.0Hz, 1H), 8.60-8.59(m, 2H), 8.46(d, J=3.0Hz, 1H), 8.38(d, J=2.4Hz, 1H), 8.01(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.92-7.90(m, 2H), 7.78-7.76(m, 2H), 6.98(d, J=8.8Hz, 1H), 3.88(t, J=7.0Hz, 1H), 2.80(d, J=4.4Hz, 3H), 2.54-2.50(m, 2H), 2.14-2.07(m, 2H)。MS ES+ m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>。

【0467】

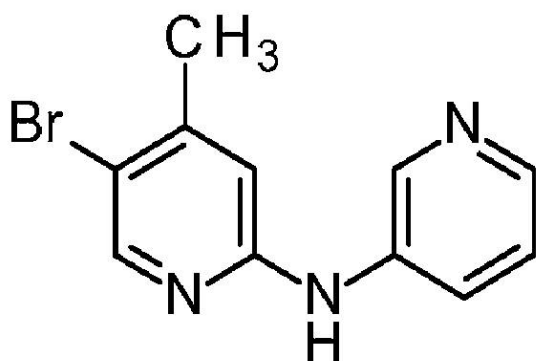
実施例16：N, N-ジメチル-4-(4-メチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 5 2】



ステップ1：中間体11--5-ブロモ-4-メチル-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン

【化 5 3】



10

標記化合物を、2, 5-ジブロモ-4-メチル-ピリジン及びピリジン-3-アミンから出発し、DMFを溶媒として使用して、中間体9に記載されたように調製して、生成物を固体(150mg、20%)として得た。MS ES+ m/z 264 [M+H]<sup>+</sup>。

【0468】

ステップ2：N, N-ジメチル-4-(4-メチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、5-ブロモ-4-メチル-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン及び[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(90mg、21%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 2.9 (br s, 6H), 2.24 (s, 3H)。MS ES+ m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>。

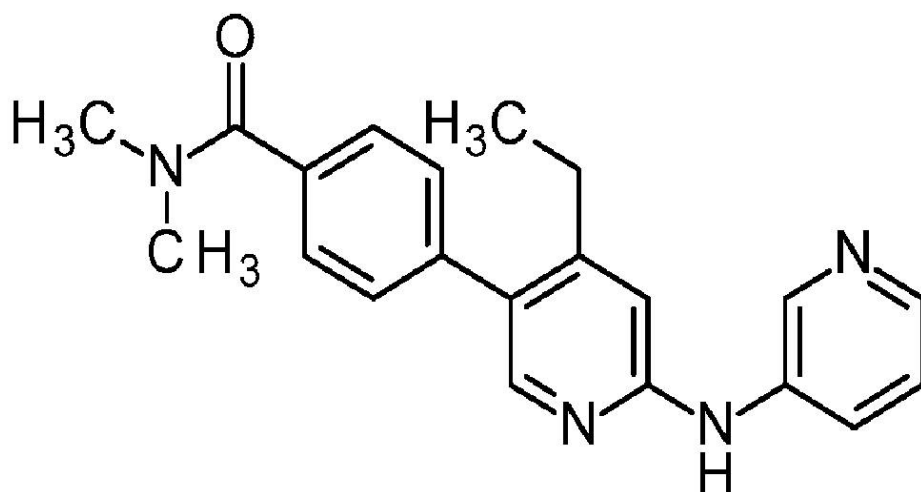
20

【0469】

実施例17：4-(4-エチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

【化 5 4】

30

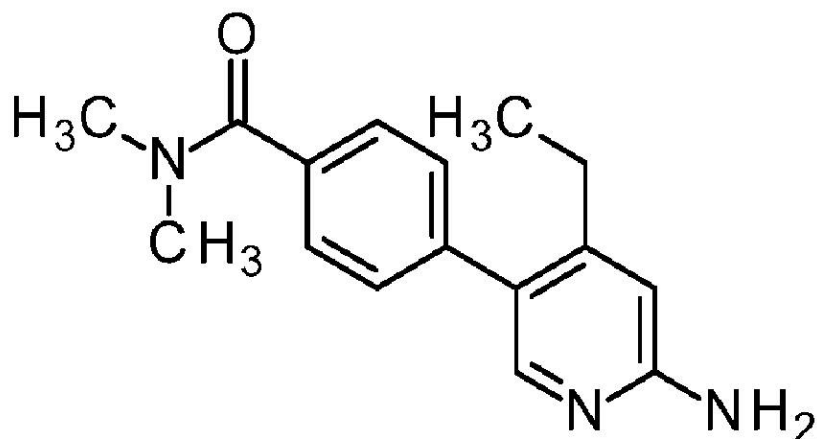


40

ステップ1：中間体12--4-(6-アミノ-4-エチル-3-ピリジル)-N, N-ジメチルベンズアミド

50

【化 5 5】



10

標記化合物を、5-ブロモ-4-エチル-ピリジン-2-アミン及び[4-(メチルカルバモイル)フェニル] ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(400mg、36%)として得た。MS ES+ m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>。

【0470】

ステップ2：4-(4-エチル-6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

20

キサントホス(22mg、0.04mmol)及びPd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub>(17mg、0.02mmol)をトルエン(0.5mL)中で混合し、50℃で15分攪拌し、次いでトルエン(3mL)中の4-(6-アミノ-4-エチル-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド(100mg、0.37mmol)、3-ブロモピリジン(59mg、0.37mmol)及びNaOtBu(72mg、0.75mmol)の混合物に移した。得られた混合物を90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却したとき、反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体(25mg、19%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07(t, J=7.41Hz, 3H), 2.57(q, J=7.36Hz, 2H), 2.98(br s, 6H), 6.84(s, 1H), 7.28(dd, J=8.35, 4.57Hz, 1H), 7.40(m, J=7.88Hz, 2H), 7.47(m, J=7.88Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 8.09(d, J=4.89Hz, 1H), 8.24(br d, J=9.46Hz, 1H), 8.81(d, J=2.52Hz, 1H), 9.29(s, 1H)。MS ES+ m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>。

30

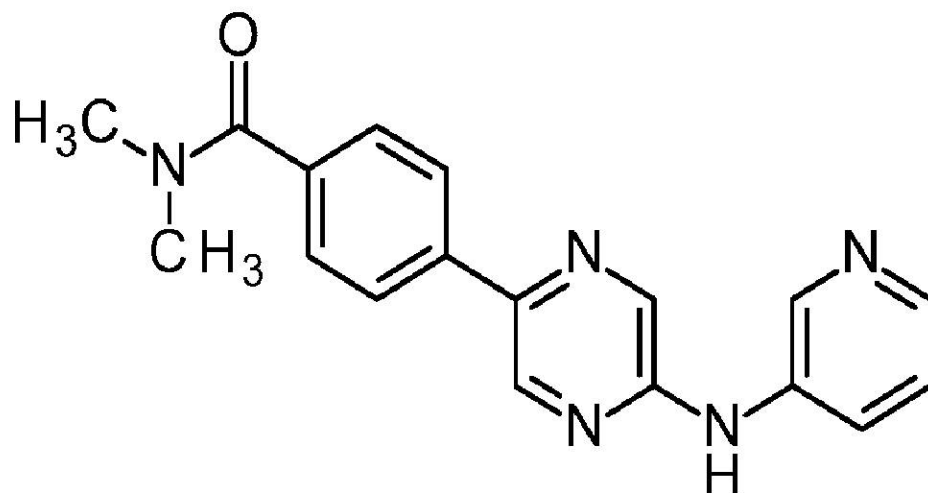
【0471】

実施例18：N,N-ジメチル-4-(5-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

40

50

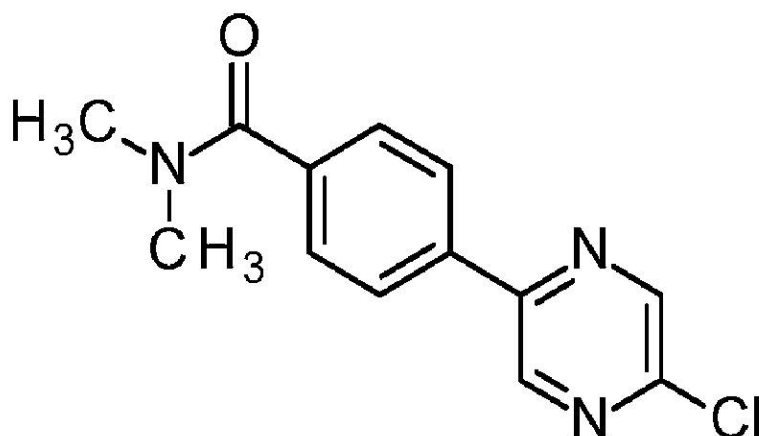
【化 5 6】



10

ステップ 1：中間体 13 ステップ 1：4-(5-クロロピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 5 7】



20

30

標記化合物を、2-ブロモ-5-クロロピラジン及び[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発し、混合物を70℃で30分攪拌し、中間体3に記載されているように調製して、生成物を固体(250mg、92%)として得た。MS ES+m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>。

【0472】

ステップ 2：N,N-ジメチル-4-(5-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

40

4-(5-クロロピラジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(150mg、0.57mmol)、ピリジン-3-アミン(80mg、0.85mmol)、KOtBu(110mg、0.98mmol)及びPEPPSI-IPr(7mg、0.01mmol)を1,4-ジオキサン(1.5mL)に入れ、得られた混合物をマイクロ波反応器により130℃で1時間加熱した。室温まで冷却したとき、混合物をEtOAc(10mL)、水(2mL)及びブライン(5mL)で希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体(7mg、4%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ 9.91(s, 1H), 8.88(d, J=2.2Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 8.37(s, 1H)

50

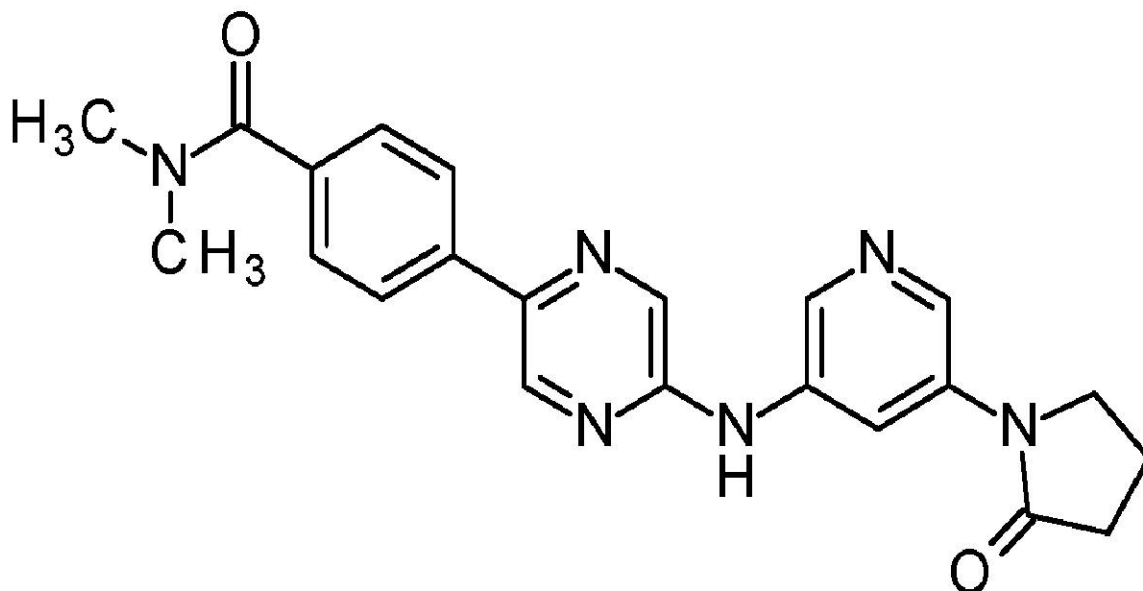


), 8.30–8.21 (m, 1H), 8.19 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J=4.7, 8.2$  Hz, 1H), 3.10–2.91 (m, 6H)。MS ES+  $m/z$  320  $[M+H]^+$ 。

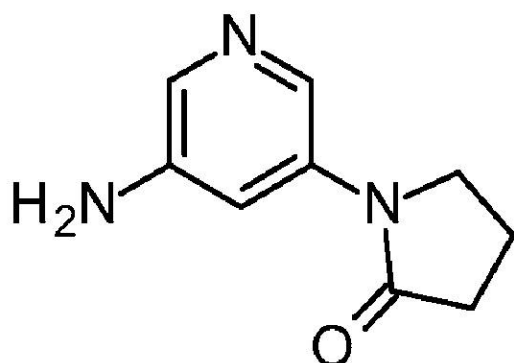
【0473】

実施例19：N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

【化58】



ステップ1：中間体14-1-(5-アミノ-3-ピリジル)ピロリジン-2-オン  
【化59】



5-ブロモピリジン-3-アミン (10 g、57.8 mmol)、ピロリジン-2-オン (9 mL、63.2 mmol)、 $K_2CO_3$  (15 g、115.6 mmol)、CuI (1.1 g、5.78 mmol) 及び DMEDA (1.3 mL、8.42 mmol) を1,4-ジオキサン (100 mL) に入れ、得られた混合物を一晩還流した。室温まで冷却したとき、EtOAcを加え、混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (6 g、59%) として得た。MS ES+  $m/z$  178  $[M+H]^+$ 。

【0474】

ステップ2：中間体15-1-[5-[(5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン

10

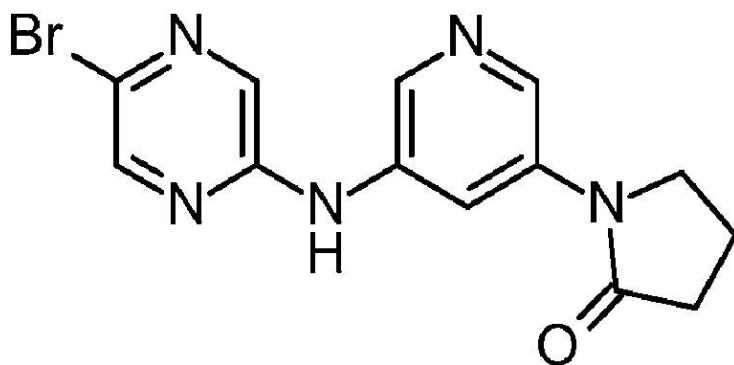
20

30

40

50

【化 6 0】



10

標記化合物を、1-(5-アミノ-3-ピリジル)ピロリジン-2-オン及び2,5-ジブロモピラジンから出発し、NaOtBuの代わりにCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を使用して、中間体9に記載されたように調製して、生成物を固体(110mg、23%)として得た。MS ES+ m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>。

【0475】

ステップ3：N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

20

標記化合物を、1-[5-[(5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(70mg、23%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(s, 1H), 8.83(dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H), 8.61(t, J=2.2Hz, 1H), 8.41(d, J=2.8Hz, 1H), 8.38(d, J=1.2Hz, 1H), 8.07(d, J=4.4Hz, 2H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 3.89(t, J=6.8Hz, 2H), 2.97(bs, 6H), 2.55-2.52(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H)。MS ES+ m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>。

30

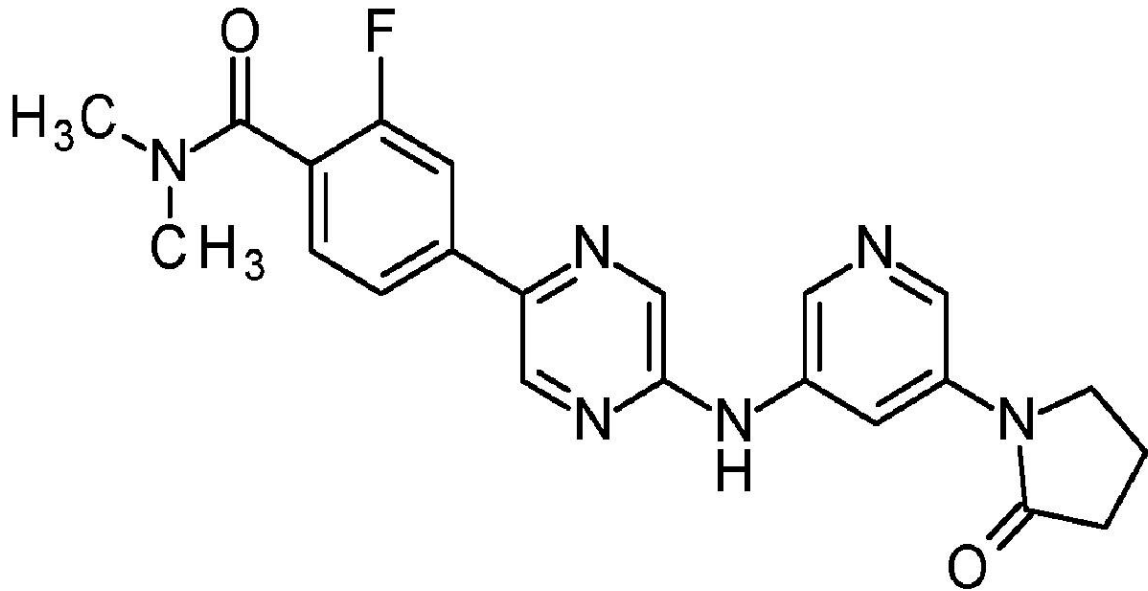
【0476】

実施例20：2-フルオロ-N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

40

50

【化 6 1】

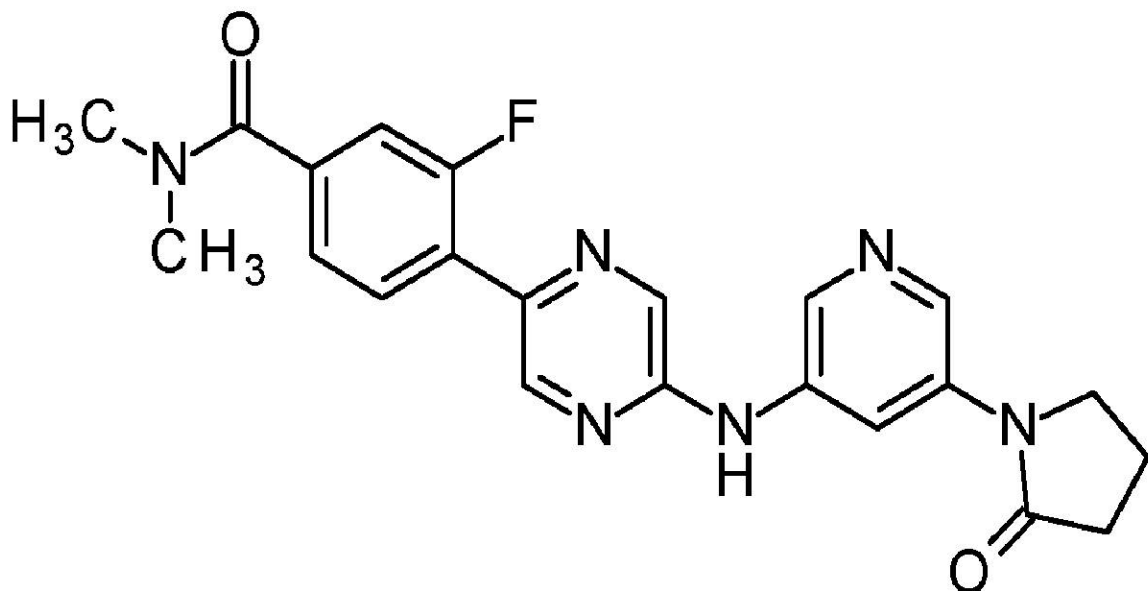


標記化合物を、1-〔5-〔(5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル〕ピロリジン-2-オン及び〔4-(ジメチルカルバモイル)-3-フルオロフェニル〕ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(96mg、30%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.02(s, 1H), 8.89(d, J=0.8Hz, 1H), 8.81(d, J=2.0Hz, 1H), 8.61(t, J=2.2Hz, 1H), 8.42(d, J=2.4Hz, 1H), 8.37(d, J=0.8Hz, 1H), 7.96-7.89(m, 2H), 7.47(t, J=7.6Hz, 1H), 3.89(t, J=7.2Hz, 2H), 3.02(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.55-2.52(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H)。MS ES+ m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>。

【0477】

実施例21：3-フルオロ-N,N-ジメチル-4-(5-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド

【化 6 2】

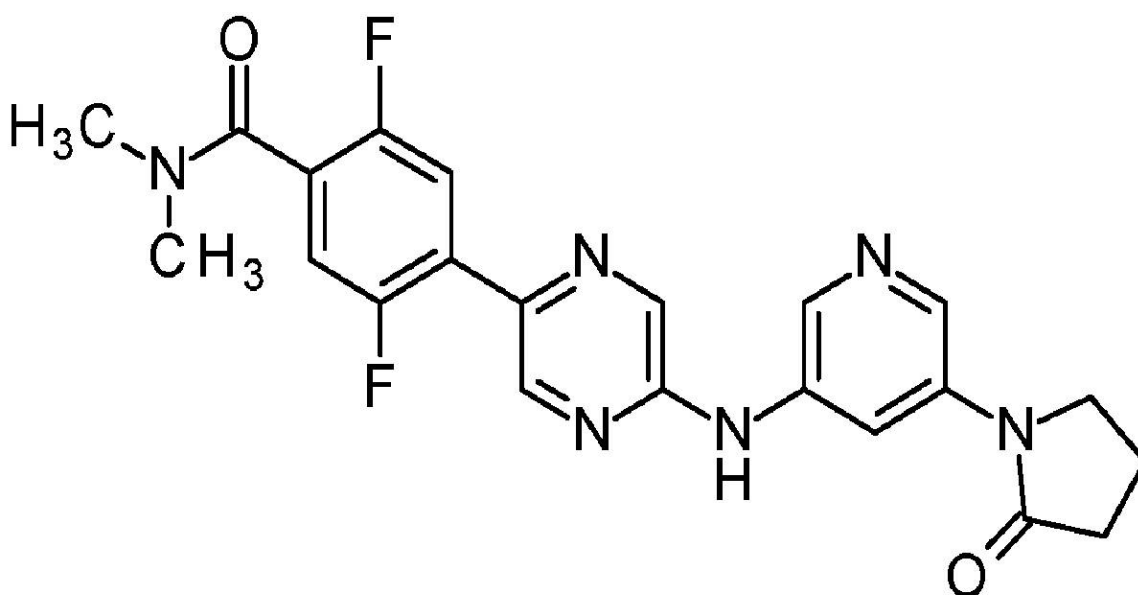


標記化合物を、1-[5-[(5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び[4-(ジメチルカルバモイル)-2-フルオロフェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(33mg、11%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.03(s, 1H), 8.80(d, J=2.0Hz, 1H), 8.64(d, J=2.0Hz, 2H), 8.43(d, J=2.4Hz, 2H), 7.99(t, J=2.2Hz, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 3.89(t, J=7.0Hz, 2H), 3.00(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.53-2.50(m, 2H), 2.13-2.09(m, 2H)。MS ES+ m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0478】

実施例22: 2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-(5-(5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ベンズアミド【化63】



20

30

標記化合物を、1-[5-[(5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ]-3-ピリジル]ピロリジン-2-オン及び2, 5-ジフルオロ-N, N-ジメチル-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)ベンズアミドから出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(91mg、30%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.10(s, 1H), 8.80(d, J=2.4Hz, 1H), 8.67-8.64(m, 2H), 8.44-8.42(m, 2H), 7.83-7.78(m, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 3.89(t, J=7.2Hz, 2H), 3.02(s, 3H), 2.91(s, 3H), 2.55-2.53(m, 2H), 2.15-2.07(m, 2H)。MS ES+ m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>。

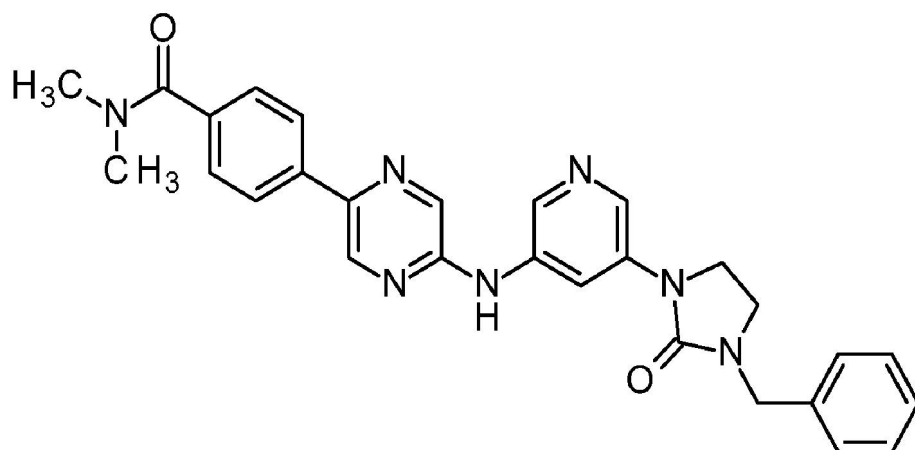
40

【0479】

実施例23: 4-(5-(5-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

50

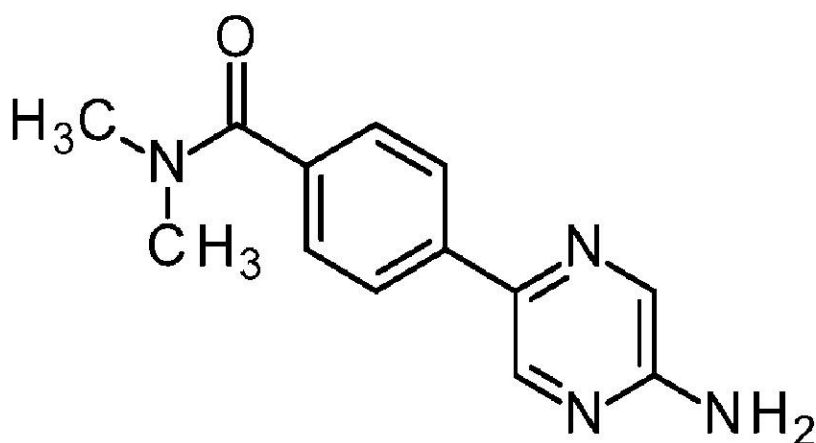
【化 6 4】



10

ステップ 1：中間体 16-4-（5-アミノピラジン-2-イル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド

【化 6 5】



20

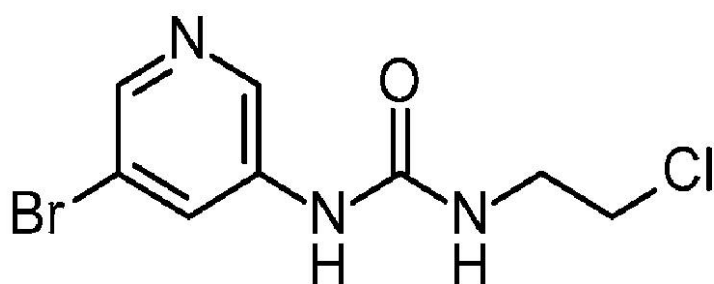
標記化合物を、5-ブロモピラジン-2-アミン及び〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕ボロン酸から出発し、混合物を 90℃で 2 時間攪拌し、中間体 3 に記載されたように調製して、生成物を固体（230 mg、83%）として得た。MS ES+ m/z 243 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0480】

ステップ 2：中間体 17-1-（5-ブロモ-3-ピリジル）-3-（2-クロロエチル）尿素

【化 6 6】



40

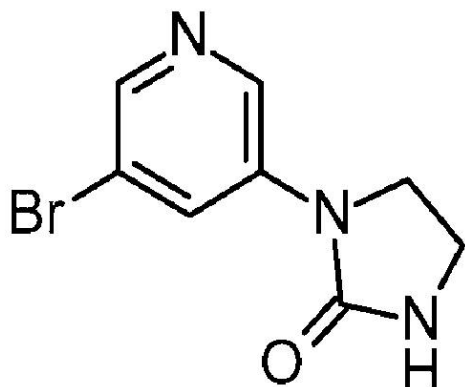
2-クロロエチルイソシアネート（640 μL、7.5 mmol）を、トルエン（10 mL）中の 5-ブロモピラジン-3-アミン（865 mg、5 mmol）の溶液に 0℃で

50

5分かけて滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。形成された沈殿物を濾取し、トルエン（3 mL）、ペンタン（3 mL）で順次洗浄し、乾燥して、生成物を固体（1.3 g、93%）として得た。MS ES+  $m/z$  278  $[M+H]^+$ 。

【0481】

ステップ3：中間体18--1-（5-ブロモ-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オン  
【化67】



10

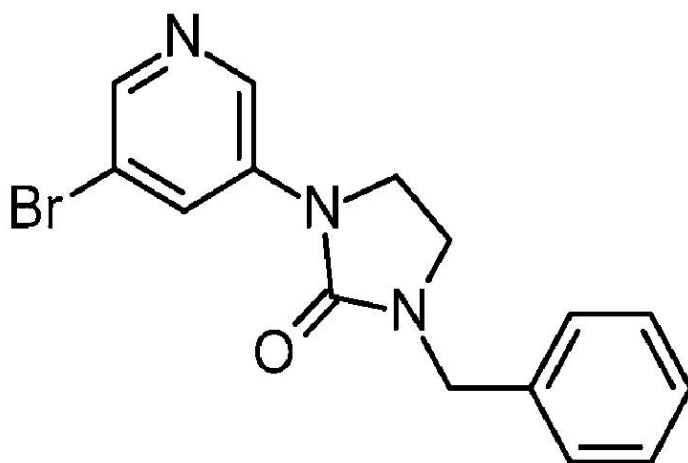
DMF（10 mL）中の1-（5-ブロモ-3-ピリジル）-3-（2-クロロエチル）尿素（1.3 g、4.67 mmol）の溶液を、THF（10 mL）中のNaH（60%、268 mg、7 mmol）の懸濁液に0℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。MeOH（5 mL）を0℃に加え、混合物を濃縮した。得られた残留物を水（50 mL）とCHCl<sub>3</sub>（20 mL）に分配した。有機層を分離し、水層をCHCl<sub>3</sub>（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機物を、水（20 mL）、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（20 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。得られた固体を、EtOAc：ペンタン（1：3、2×4 mL）、続いてペンタン（3 mL）で粉碎し、乾燥して、生成物を固体（850 mg、75%）として得た。MS ES+  $m/z$  242  $[M+H]^+$ 。

20

【0482】

ステップ4：中間体19--1-ベンジル-3-（5-ブロモ-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オン  
【化68】

30



40

1-（5-ブロモ-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オン（240 mg、0.99 mmol）及びTBAB（31.96 mg、0.1 mmol）をトルエン（5 mL）に入れた。2 M NaOH水溶液（1.5 mL）を加え、続いてクロロメチルベンゼン（126  $\mu$ L、1.09 mmol）を加え、得られた混合物を50℃で5時間攪拌した。追加の

50

クロロメチルベンゼン（126  $\mu$ L、1.09 mmol）を加え、撹拌を50℃で一晩続けた。室温まで冷却したとき、EtOAc（5 mL）及び水（5 mL）を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を油状物（320 mg、97%）として得た。MS ES+ m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>。

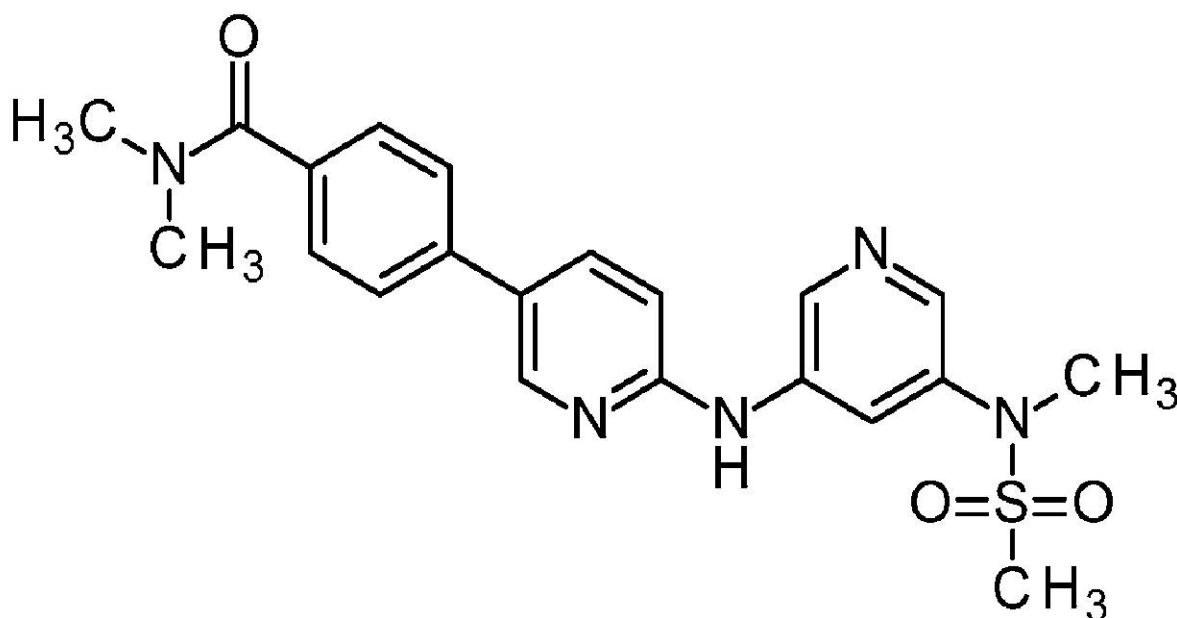
【0483】

ステップ5：4-（5-（（5-（3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピラジン-2-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド標記化合物を、4-（5-アミノピラジン-2-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-ベンジル-3-（5-ブromo-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オンから出発し、中間体9に記載されたように調製して、生成物を固体（21 mg、10%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  ppm 2.99（br d, J=11.98 Hz, 6H）, 3.40-3.46（m, 2H）, 3.87-3.92（m, 2H）, 4.44（s, 2H）, 7.30-7.41（m, 5H）, 7.51（m, J=8.20 Hz, 2H）, 8.09（m, J=8.20 Hz, 2H）, 8.38（s, 1H）, 8.39（s, 1H）, 8.52-8.55（m, 1H）, 8.73（d, J=2.21 Hz, 1H）, 8.84（s, 1H）, 9.91（s, 1H）。MS ES+ m/z 494 [M+H]<sup>+</sup>。

【0484】

実施例24：N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（N-メチルメチルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【化69】



ステップ1：中間体20--N-（5-ブromo-3-ピリジル）-N-メチルメタンスルホンアミド

10

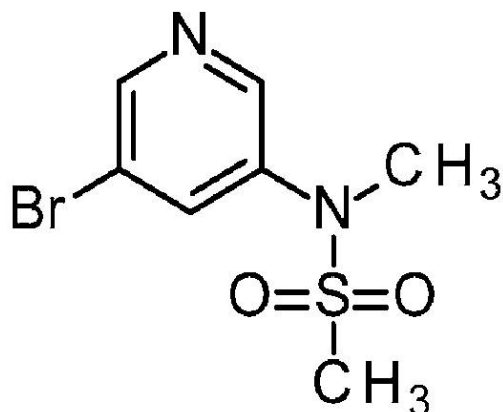
20

30

40

50

【化 70】



10

THF (5 mL) 中の 5-ブロモ-N-メチル-ピリジン-3-アミン (518 mg、2.77 mmol) 及び TEA (0.58 mL、4.15 mmol) の攪拌した溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.26 mL、3.32 mmol) を滴加した。得られた混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。追加の TEA (0.58 mL、4.15 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.26 mL、3.32 mmol) を加え、攪拌を 30 分続けた。水 (5 mL) を加え、THF を真空下で除去した。得られた残留物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を油状物 (734 mg、定量的) として得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。MS ES+ m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0485】

ステップ 2: N, N-ジメチル-4-(6-((5-(N-メチルメチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び N-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-メタンスルホンアミドから出発して、実施例 17 に記載されたように調製して、生成物を固体 (24 mg、13%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.99 (br s, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 7.00 (d, J=8.83 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.20 Hz, 2H), 8.03 (dd, J=8.67, 2.68 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.31 (t, J=2.21 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H)。MS ES+ m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0486】

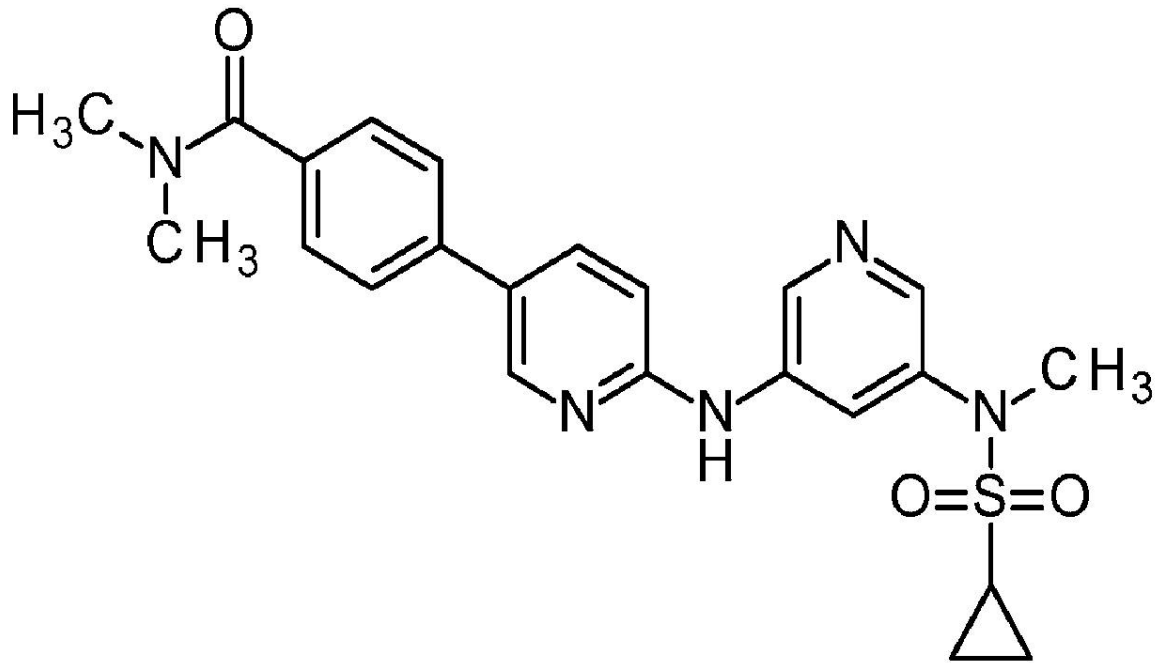
実施例 25: N, N-ジメチル-4-(6-((5-(N-メチルシクロプロパンスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

50

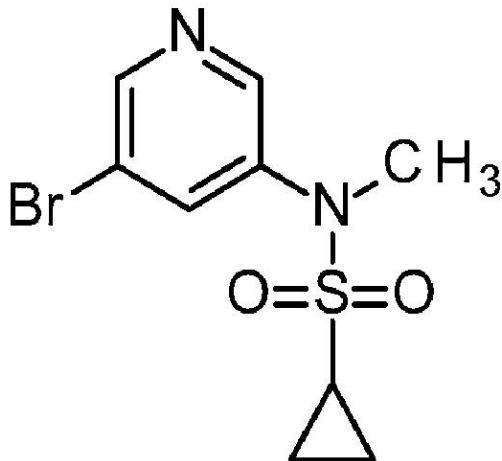


【化 7 1】



ステップ 1：中間体 21 — N-（5-ブロモ-3-ピリジル）-N-メチル-シクロ  
プロパンスルホンアミド

【化 7 2】



標記化号物を、シクロプロパンスルホンクロリドを使用し、中間体 20 に記載されたよ  
うに調製し、分取 HPLC により精製して、生成物（250mg、15%）を得た。MS  
ES+ m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>。

【0487】

ステップ 2：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（N-メチルシクロプロパンスルホ  
ンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

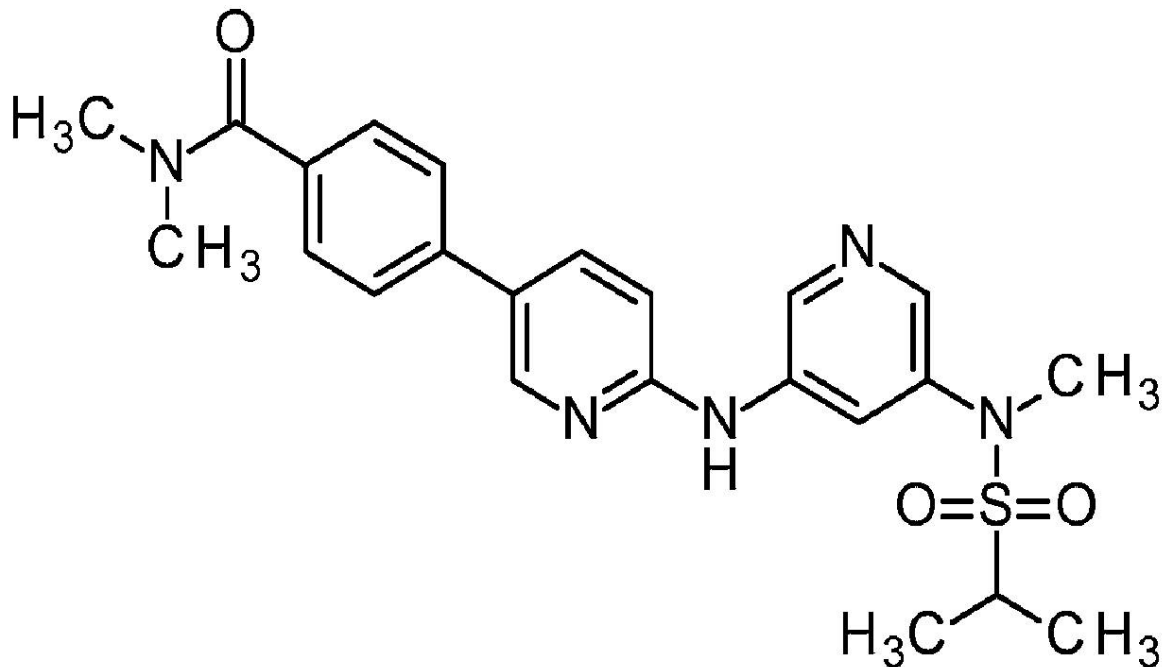
1，4-ジオキサン（10mL）中のキサントホス（40mg、0.07mmol）、  
Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（31mg、0.03mmol）、4-（6-アミノ-3-ピリジル  
）-N，N-ジメチル-ベンズアミド（166mg、0.69mmol）、N-（5-ブ  
ロモ-3-ピリジル）-N-メチル-シクロプロパンスルホンアミド（200mg、0.  
69mmol）及び NaOtBu（132mg、1.38mmol）の混合物を、マイク  
ロ波反応器により 130℃ で 1 時間加熱した。室温まで冷却したとき、混合物を EtOAc  
で希釈し、セライトで濾過した。濾液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾

過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体（125mg、40%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.59（s，1H），8.78（d，J=2.0Hz，1H），8.60（d，J=2.4Hz，1H），8.38（t，J=2.2Hz，1H），8.20（d，J=2.0Hz，1H），8.01（dd，J=7.8，2.6Hz，1H），7.73（d，J=8.4Hz，2H），7.48（d，J=8.0Hz，2H），6.98（d，J=8.4Hz，1H），3.36–3.26（m，3H），2.98（bs，6H），2.83–2.77（m，1H），1.05–1.00（m，2H），0.90–0.86（m，2H）。MS ES+ m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>。

【0488】

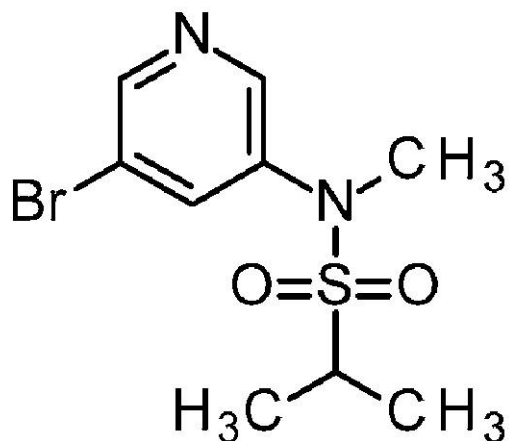
実施例26：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（N-メチルプロパン-2-イルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【化73】



ステップ1：中間体22 -- N-（5-ブromo-3-ピリジル）-N-メチル-プロパン-2-スルホンアミド

【化74】



THF（2mL）中のN-（5-ブromo-3-ピリジル）プロパン-2-スルホンアミド（175mg、0.63mmol）の溶液に、0℃でMeOH（0.12mL、3.1

4 mmol) 及び  $\text{PPh}_3$  (197 mg、0.75 mmol) を加えた。10分攪拌した後、DIAD (0.15 mL、0.75 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中40～50%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (200 mg、38%) として得た。MS ES+  $m/z$  293  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0489】

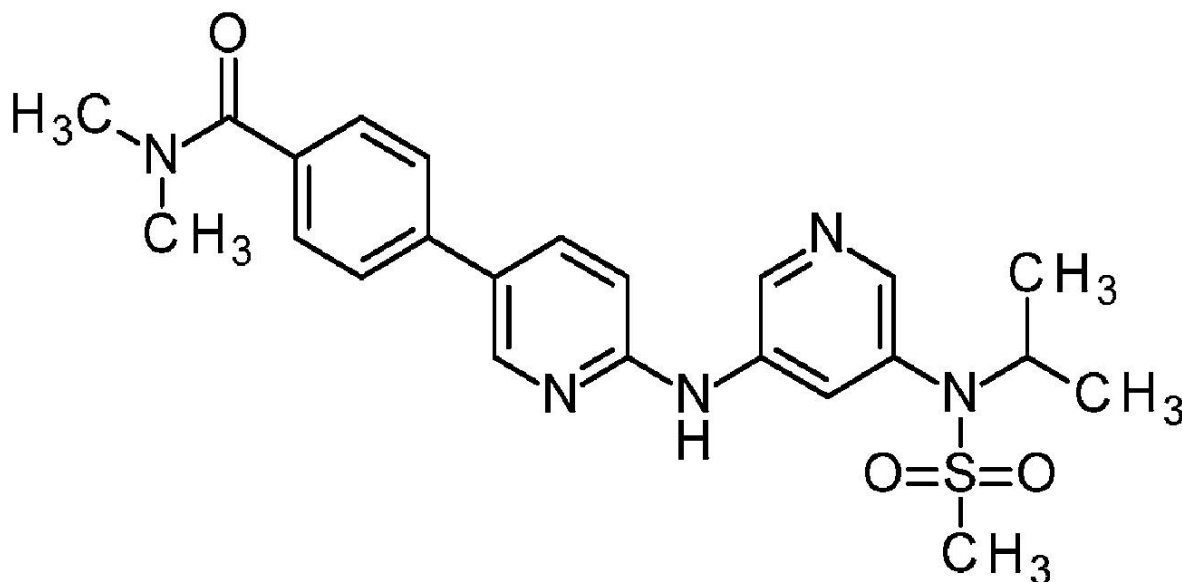
ステップ2：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（N-メチルプロパン-2-イルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

標記化合物を、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体 (50 mg、36%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.80 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.34 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.59–3.52 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (bs, 6H), 1.28 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)。MS ES+  $m/z$  454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0490】

実施例27：4-（6-（（5-（N-イソプロピルメチルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

【化75】



ステップ1：中間体23 – N-（5-ブロモ-3-ピリジル）-N-イソプロピルメタンスルホンアミド

10

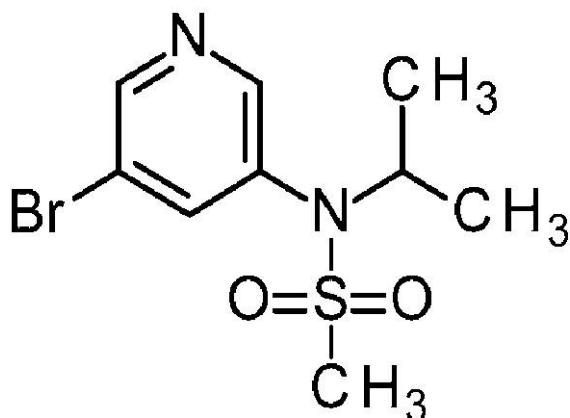
20

30

40

50

【化 76】



10

ピリジン（10 mL）中の5-ブロモ-N-イソプロピル-ピリジン-3-アミン（1 g、4.65 mmol）の溶液に、DMAP（113 mg、0.93 mmol）及びメタンスルホニルクロリド（1.14 mL、13.95 mmol）を室温に加え、得られた混合物を60℃で一晩攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を水（10 mL）に注ぎ、EtOAc（2×25 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物（300 mg、19%）を得た。MS ES+ m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0491】

ステップ2：4-（6-（（5-（N-イソプロピルメチルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

標記化合物を、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体（160 mg、34%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.59（s，1H），8.91（d，J=2.0 Hz，1H），8.59（d，J=2.4 Hz，1H），8.22（d，J=2.0 Hz，1H），8.05-8.01（m，2H），7.73（d，J=8.4 Hz，2H），7.48（d，J=8.4 Hz，2H），6.98（d，J=8.4 Hz，1H），4.39-4.36（m，1H），3.15（s，3H），2.98（s，6H），1.14（d，J=6.8 Hz，6H）。MS ES+ m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>。

30

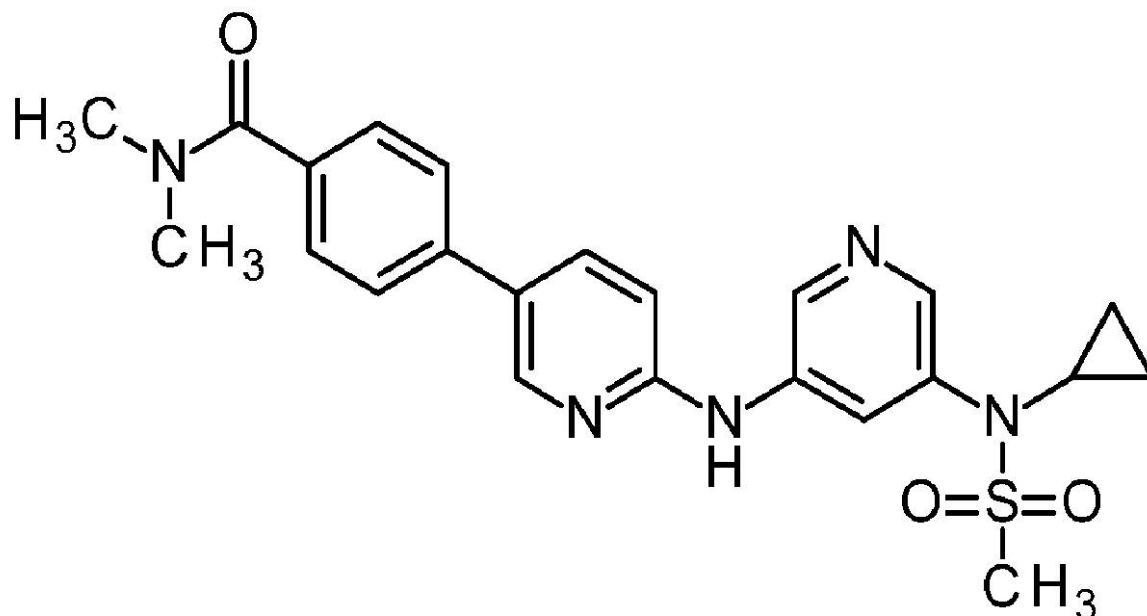
【0492】

実施例28：4-（6-（（5-（N-シクロプロピルメチルスルホンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 7 7】

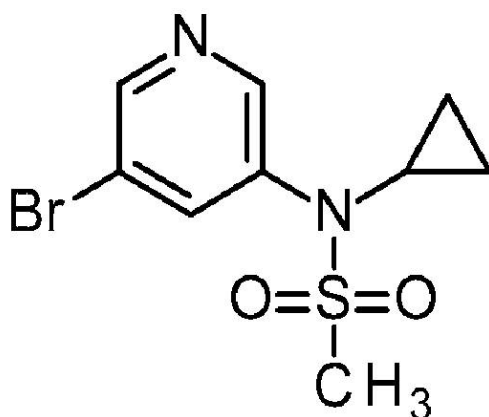


10

ステップ 1：中間体 2 4 - - N - ( 5 - ブロモ - 3 - ピリジル ) - N - シクロプロピル  
- メタンスルホンアミド

20

【化 7 8】



30

標記化合物は、5 - ブロモ - N - シクロプロピル - ピリジン - 3 - アミンから出発し、  
中間体 2 3 に記載されたように調製して、生成物 ( 4 0 0 m g 、 5 8 % ) を得た。MS E  
S + m / z 2 9 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 4 9 3 】

ステップ 2：4 - ( 6 - ( ( 5 - ( N - シクロプロピルメチルスルホンアミド ) ピリジン  
- 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド

40

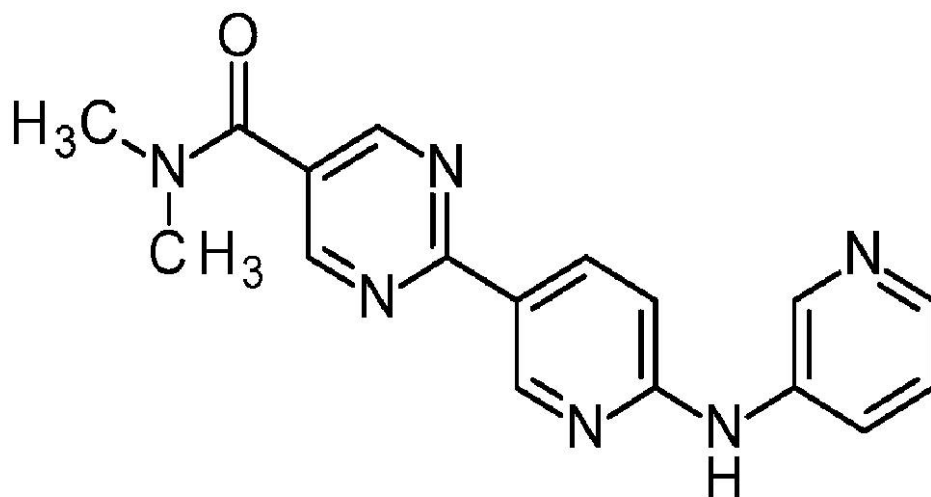
標記化合物を、実施例 2 5 に記載されたように調製して、生成物を固体 ( 1 8 0 m g 、  
3 8 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d <sub>6</sub> ) δ 9 . 5 6 ( s ,  
1 H ) , 8 . 8 1 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 6 0 ( d , J = 2 . 4 H z ,  
1 H ) , 8 . 2 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 6 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 1  
( d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 7 3 ( d , J = 7 . 6 H z , 2 H )  
, 7 . 4 8 ( d , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H )  
, 3 . 2 3 - 3 . 2 0 ( m , 1 H ) , 3 . 1 2 ( s , 3 H ) , 2 . 9 8 ( b s , 6 H )  
, 0 . 8 9 - 0 . 8 4 ( m , 2 H ) , 0 . 6 8 - 0 . 6 6 ( m , 2 H ) 。 MS E S  
+ m / z 4 5 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

50

【 0 4 9 4 】

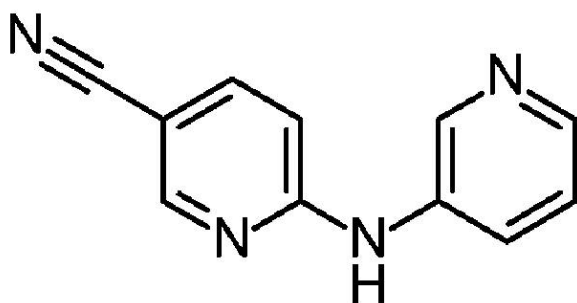
実施例 29：N，N-ジメチル-2-（6-（ピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-5-カルボキサミド

【化 7 9】



10

ステップ 1：中間体 25-6-（3-ピリジルアミノ）ピリジン-3-カルボニトリル  
【化 8 0】



20

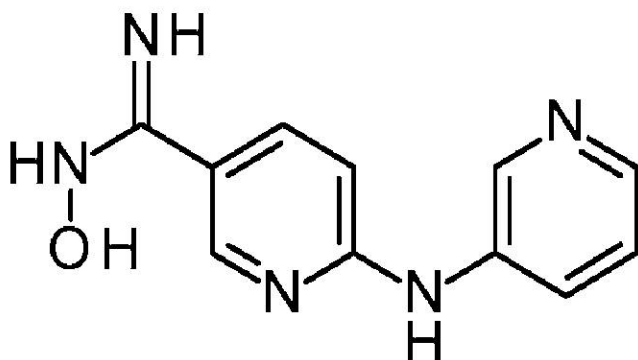
30

標記化合物を、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル及びピリジン-3-アミンから出発して、中間体 9 に記載されたように調製して、生成物を固体（1.05 g、74%）として得た。MS ES+ m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 4 9 5 】

ステップ 2：中間体 26-N-ヒドロキシ-6-（3-ピリジルアミノ）ピリジン-3-カルボキサミジン

【化 8 1】



40

6-（3-ピリジルアミノ）ピリジン-3-カルボニトリル（500 mg、2.55 m

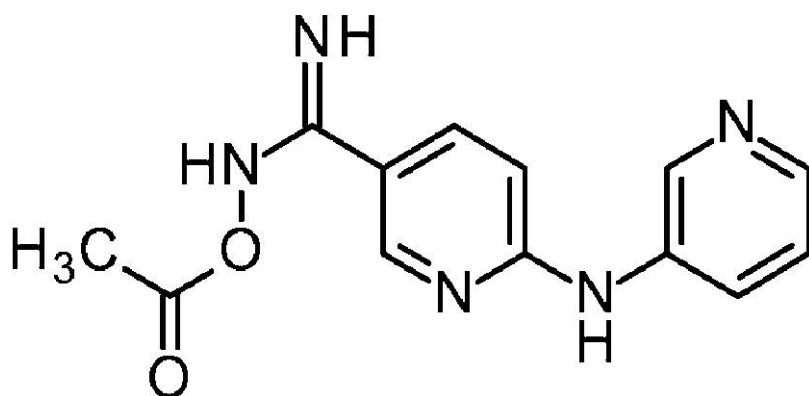
50

mol) を室温で MeOH (10 mL) に入れ、NaH (60%、146 mg、3.82 mmol) を少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を 50℃で1時間攪拌し、塩化アンモニウム (300 mg、5.6 mmol) を加え、攪拌を 65℃で4時間続けた。室温まで冷却したとき、MeOH (3 mL) 中の 7 M NH<sub>3</sub> を加え、続いてヒドロキシルアミン HCl (1.77 g、25.5 mmol) 及び EtOH (5 mL) を加えた。得られた混合物を 80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、得られた残留物を半飽和 NaHCO<sub>3</sub> に懸濁し、沈殿物を濾取し、水 (1.5 mL)、2-プロパノール (2 mL)、ペンタン (3 mL) で順次洗浄し、乾燥して、生成物を固体 (360 mg、62%) として得た。MS ES+ m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>。

【0496】

ステップ3：中間体27ー [ [6- (3-ピリジルアミノ) ピリジン-3-カルボキシイミドイル] アミノ] アセテート

【化82】



無水酢酸 (371 μL)、3.93 mmol) を、AcOH (5 mL) 中の N-ヒドロキシー-6- (3-ピリジルアミノ) ピリジン-3-カルボキサミジン (360 mg、1.57 mmol) の溶液に室温に加え、得られた混合物を室温で30分攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (15 mL) 及び EtOAc (15 mL) に入れ、室温で10分攪拌した。pHが7を超えることを確認し、形成された沈殿物を濾取し、水及び EtOAc で洗浄し、乾燥して、生成物を固体 (280 mg、66%) として得た。MS ES+ m/z 272 [M+H]<sup>+</sup>。

【0497】

ステップ4：中間体28ーエチル-2- (ジエトキシメチル) -3-ヒドロキシープロパ-2-エノエートナトリウム塩

10

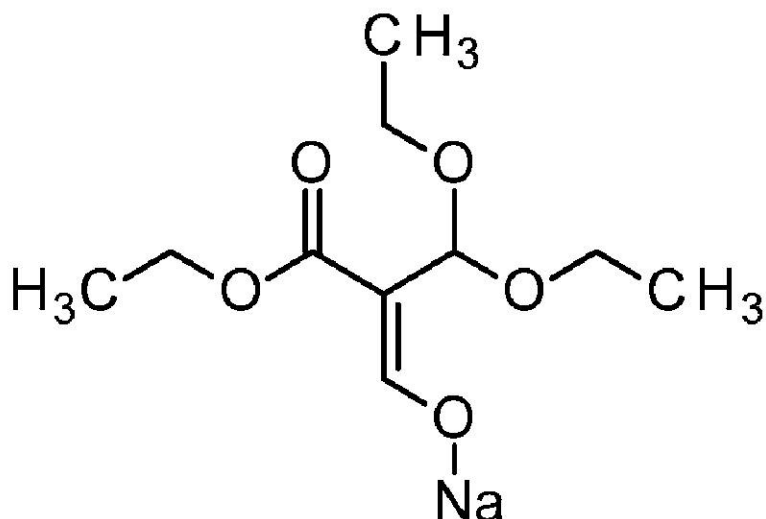
20

30

40

50

【化 8 3】



10

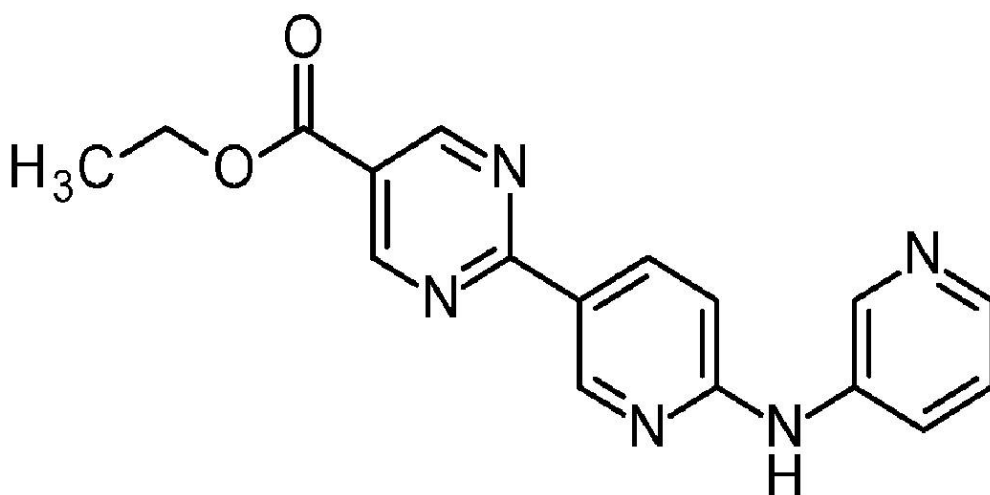
NaH (60%、500mg、13.0mmol) を、DME (10mL) 中のエチル 3,3-ジエトキシプロパノエート (2mL、10.3mmol) 及びギ酸エチル (2mL、24.8mmol) の溶液に窒素雰囲気下、室温で加えた。得られた混合物を、水素ガスの発生が始まるまで 50℃ で 10～15 分撹拌した。混合物を氷/水浴で冷却し、解凍冷却浴で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、得られたガムを Et<sub>2</sub>O (3mL) で粉碎して、生成物をガム (2.1g、85%) として得て、それを次のステップに使用した。

20

【0498】

ステップ 5：中間体 29-エチル 2-[6-(3-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]ピリジン-5-カルボキシレート

【化 8 4】



30

40

Zn (203mg、3.10mmol) を、AcOH (2mL) 中の [[6-(3-ピリジルアミノ)ピリジン-3-カルボキシイミドイル]アミノ]アセテート (280mg、1.03mmol) の溶液に室温で加え、得られた混合物を室温で 5 時間撹拌して、濃厚懸濁液を得た。更なる AcOH (3mL) 及び Zn (203mg、3.10mmol) を加え、撹拌を一晩続けた。混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキを AcOH (1.5mL) ですすいだ。濾液を濃縮し、得られた残留物 (100mg) を DMF (2mL) に入れた。エチル-2-(ジエトキシメチル)-3-ヒドロキシプロパ-2-エノエートナトリウム塩 (135mg、0.563mmol) を加え、得られた混合物を 10

50



0℃で一晩撹拌した。室温まで冷却したとき、水（6 mL）を加え、混合物を30分撹拌した。形成された沈殿物を濾取し、水、2-プロパノール、ペンタンで順次洗浄し、乾燥して、生成物を固体（25 mg、17%）として得た。MS ES+  $m/z$  322 [M+H]<sup>+</sup>。

【0499】

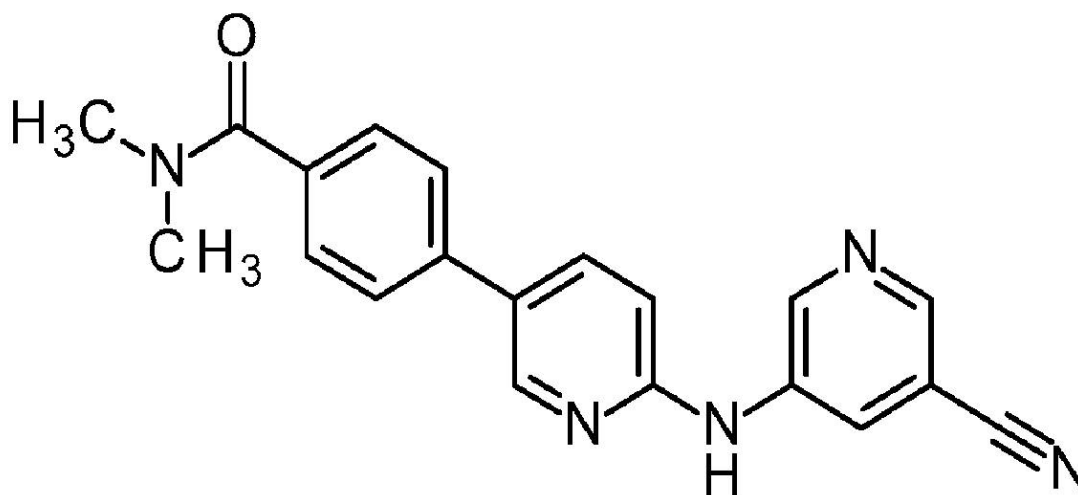
ステップ6：N，N-ジメチル-2-（6-（ピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-5-カルボキサミド

エチル 2-〔6-（3-ピリジルアミノ）-3-ピリジル〕ピリミジン-5-カルボキシレート（25 mg、0.08 mmol）をTHF（1 mL）、MeOH（2 mL）及び水（0.5 mL）に入れた。LiOH水和物（5 mg、0.12 mmol）を加え、得られた混合物を50℃で2時間撹拌した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、得られた残留物をSOCl<sub>2</sub>（1 mL、13.7 mmol）及びTHF（2 mL）に入れ、1時間還流した。混合物を濃縮し、残留物をTHF（3 mL）に入れた。ジメチルアミンHCl（20 mg、0.25 mmol）及びTEA（250 μL、1.8 mmol）を加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体（2.5 mg、10%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ ppm 3.14（br d，J=4.41 Hz，6H），6.94（d，J=8.83，0.63 Hz，1H），7.35-7.41（m，1H），8.14（dd，J=4.89，1.42 Hz，1H），8.33（ddd，J=8.35，2.68，1.58 Hz，1H），8.58（dd，J=8.83，2.21 Hz，1H），8.85（dd，J=2.52，0.63 Hz，1H），8.88（s，2H），9.27（dd，J=2.21，0.63 Hz，1H）。MS ES+  $m/z$  321 [M+H]<sup>+</sup>。

【0500】

実施例30：4-（6-（（5-シアノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

【化85】



ステップ1：中間体30-4-（6-クロロ-3-ピリジル）-N，N-ジメチルベンズアミド

10

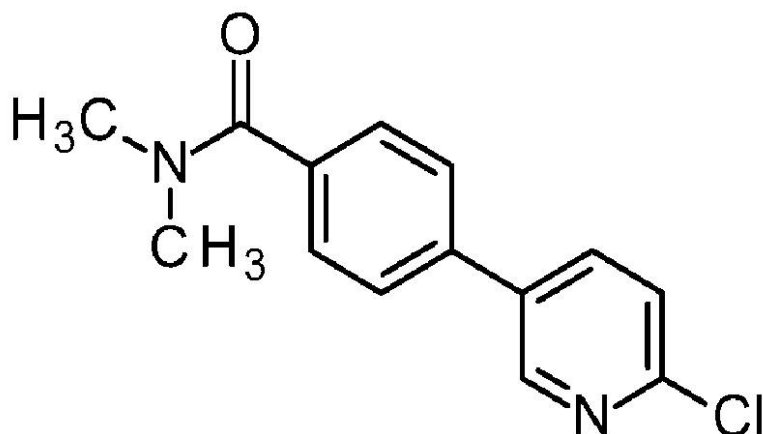
20

30

40

50

【化 8 6】



標記化合物を、4-ヨード-N,N-ジメチルベンズアミド及び(6-クロロ-3-ピリジル)ボロン酸から出発し、混合物を70℃で3時間攪拌し、中間体3に記載されたように調製して、生成物を固体(475mg、67%)として得た。MS ES+ m/z 261 [M+H]<sup>+</sup>。

【0501】

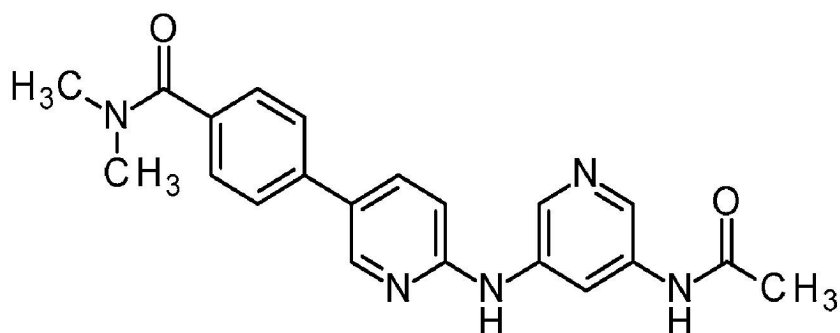
ステップ2：4-(6-(5-シアノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

4-(6-クロロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド(120mg、0.46mmol)、5-アミノピリジン-3-カルボニトリル(55mg、0.46mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(375mg、1.15mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(10mg、0.05mmol)及びXphos(44mg、0.09mmol)をDMF(3mL)に溶解し、混合物を120℃で1時間攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製して、生成物を固体(25mg、16%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98(br s, 3H) 3.01(s, 3H) 7.04(d, 1H) 7.51(d, 2H) 7.76(d, 2H) 8.07(dd, 1H) 8.52(s, 1H) 8.64-8.74(m, 1H) 8.87(s, 1H) 8.97(d, 1H) 9.91(s, 1H)。MS ES+ m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>。

【0502】

実施例31：4-(6-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 8 7】



ステップ1：中間体31--N-[5-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]アセトアミド

10

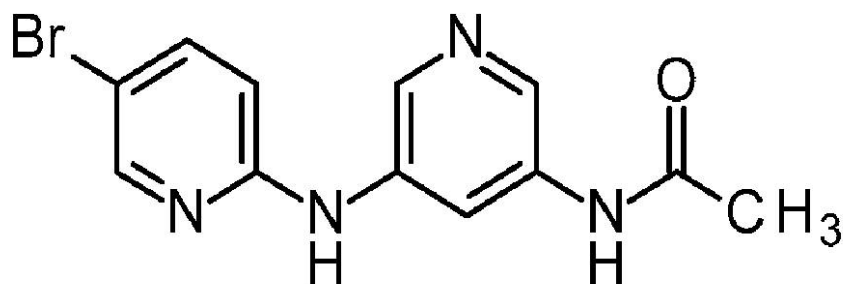
20

30

40

50

【化 88】



10

標記化合物を、5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン及びN-(5-アミノ-3-ピリジル)アセトアミドから出発して、実施例9に記載されたように調製して、生成物を固体(467mg、59%)として得た。MS ES+ m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>。

【0503】

ステップ2：4-(6-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

標記化合物を、N-[5-[(5-ブロモ-2-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]アセトアミド及び[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(5mg、3%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+メタノール-d<sub>4</sub>) δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.98 (m, J=12.00Hz, 6H), 6.98 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.72 (m, J=8.20Hz, 2H), 7.98 (dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.49 (t, J=2.21Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.21Hz, 1H)。MS ES+ m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>。

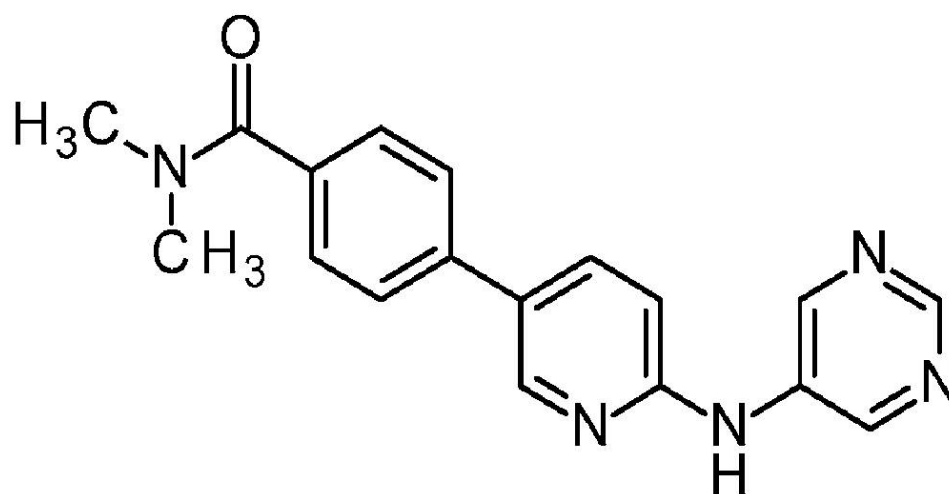
20

【0504】

実施例32：N,N-ジメチル-4-(6-(ピリミジン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

30

【化 89】

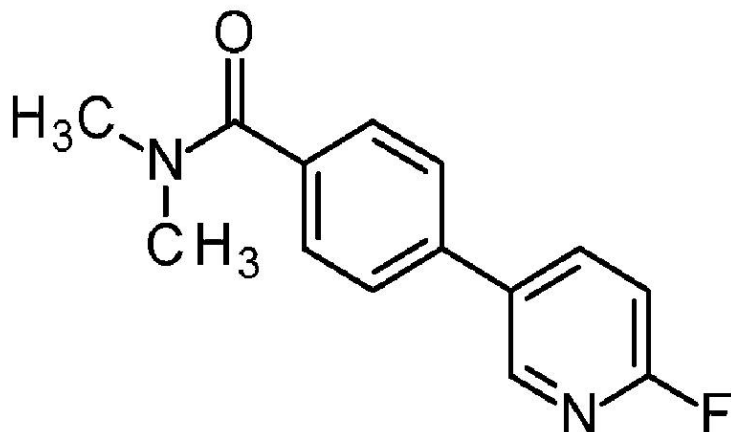


40

ステップ1：中間体32--4-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド

50

【化 9 0】



10

標記化合物を、5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン及び[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]ボロン酸から出発して、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(1.17 g、68%)として得た。MS ES+ m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>。

【0505】

ステップ2：N,N-ジメチル-4-(6-(ピリミジン-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

20

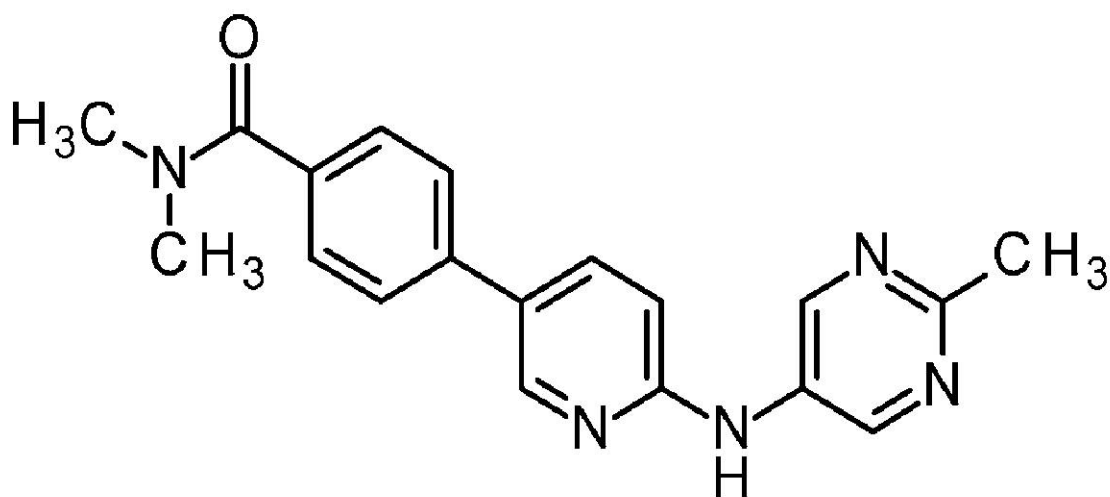
標記化合物を、4-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及びピリミジン-5-アミンから出発し、実施例9に記載されたように調製して、生成物を固体(15 mg、9%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.92–3.04 (m, 6H), 7.01 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.49 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.74 (m, J=8.20 Hz, 2H), 8.04 (dd, J=8.51, 2.52 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.64 (s, 1H)。MS ES+ m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>。

【0506】

実施例33：N,N-ジメチル-4-(6-(2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

30

【化 9 1】



40

標記化合物を、4-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及び2-メチルピリミジン-5-アミンから出発し、実施例9に記載されたように調製して、生成物を固体(20 mg、11%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D

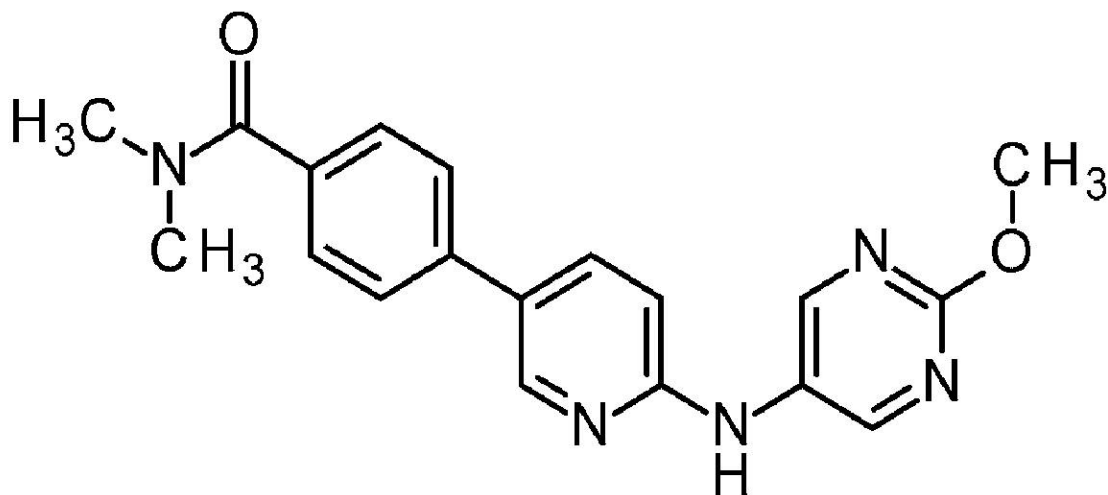
50

MSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.55 (s, 3H), 2.96 (br s, 3H), 2.99 (br s, 3H), 6.96 (d,  $J=8.51$  Hz, 1H), 7.48 (m,  $J=8.20$  Hz, 2H), 7.72 (m,  $J=8.20$  Hz, 2H), 8.00 (dd,  $J=8.83, 2.52$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H), 9.05 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  320 [ $M+H$ ] $^+$ 。

【0507】

実施例34：4-(6-((2-メトキシピリジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化92】



標記化合物を、4-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び2-メトキシピリジン-5-アミンから出発し、実施例9に記載されたように調製して、生成物を固体(45mg、23%)として得た。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.96 (br s, 3H), 2.99 (br s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.90 (d,  $J=8.83$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=8.51$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J=8.20$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J=8.83, 2.52$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J=2.52$  Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.32 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  350 [ $M+H$ ] $^+$ 。

【0508】

実施例35：N,N-ジメチル-4-(6-((2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

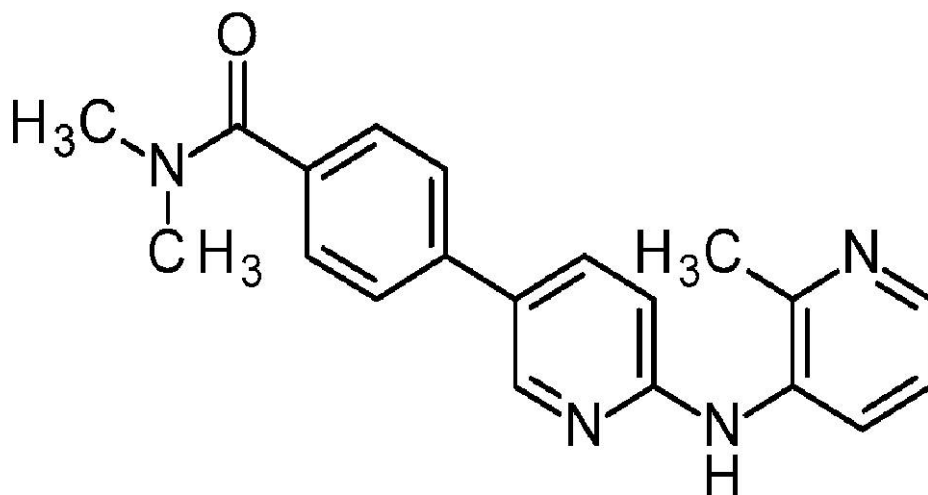
20

30

40

50

【化 9 3】



10

標記化合物を、4-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び2-メチルピリジン-3-アミンから出発し、実施例9に記載されたように調製して、生成物を固体(33mg、18%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DM SO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.47(s, 3H), 2.96(br s, 3H), 2.99(br s, 3H), 6.97(d, J=8.83Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.20, 4.73Hz, 1H), 7.47(m, J=8.20Hz, 2H), 7.69(m, J=8.20Hz, 2H), 7.95(dd, J=8.67, 2.36Hz, 1H), 8.09-8.12(m, 1H), 8.14-8.16(m, 1H), 8.46(d, J=2.21Hz, 1H), 8.51(s, 1H)。MS ES+ m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>。

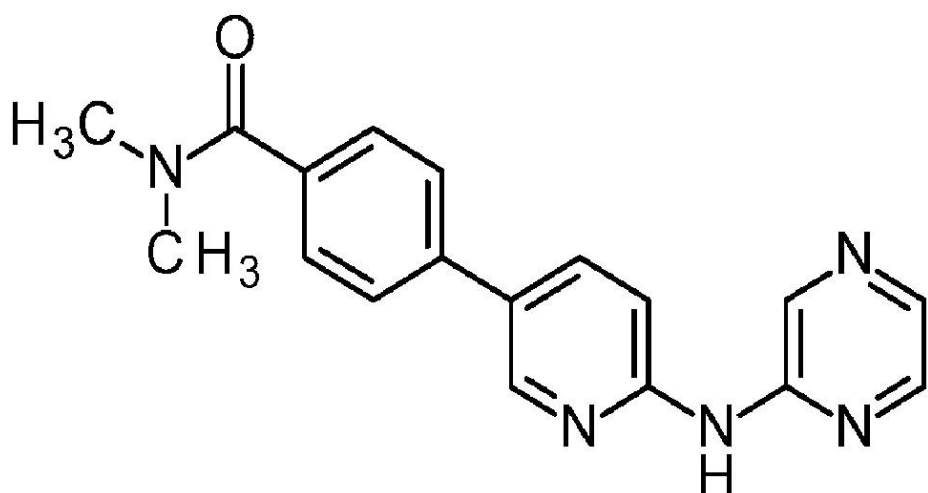
20

【0509】

実施例36：N,N-ジメチル-4-(6-(ピラジン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 9 4】

30



40

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び2-クロロピラジンから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、160℃で加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(89mg、22%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.97(s, 1H), 8.47(d, J=1.89Hz, 1H), 8.24(s, 2H), 8.11(br

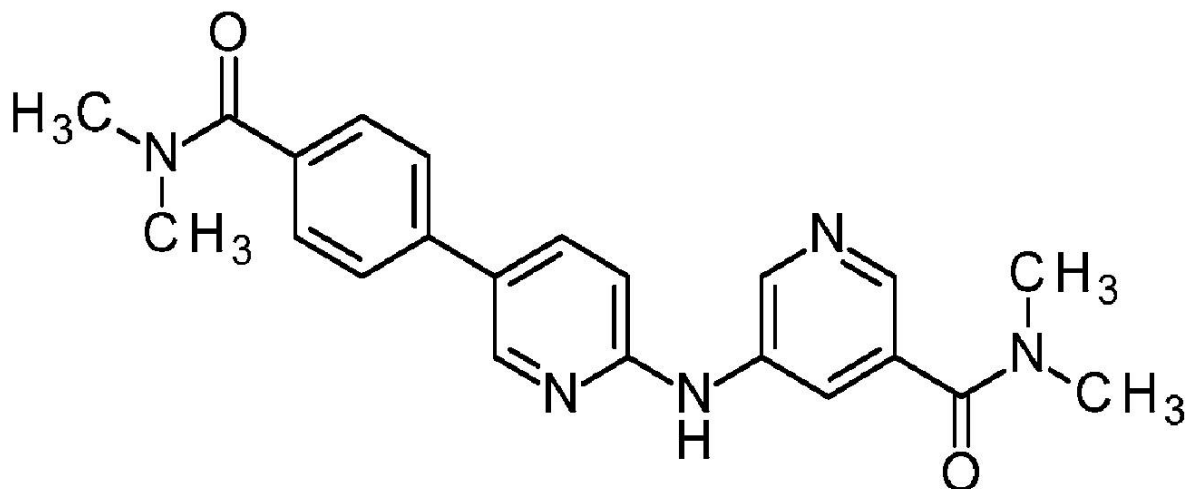
50

d,  $J=8.51\text{ Hz}$ , 1H), 7.99–8.05 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 2H), 7.53–7.57 (m, 2H), 3.15 (br s, 3H), 3.05 (br s, 3H)。MS ES+  $m/z$  320  $[M+H]^+$ 。

【0510】

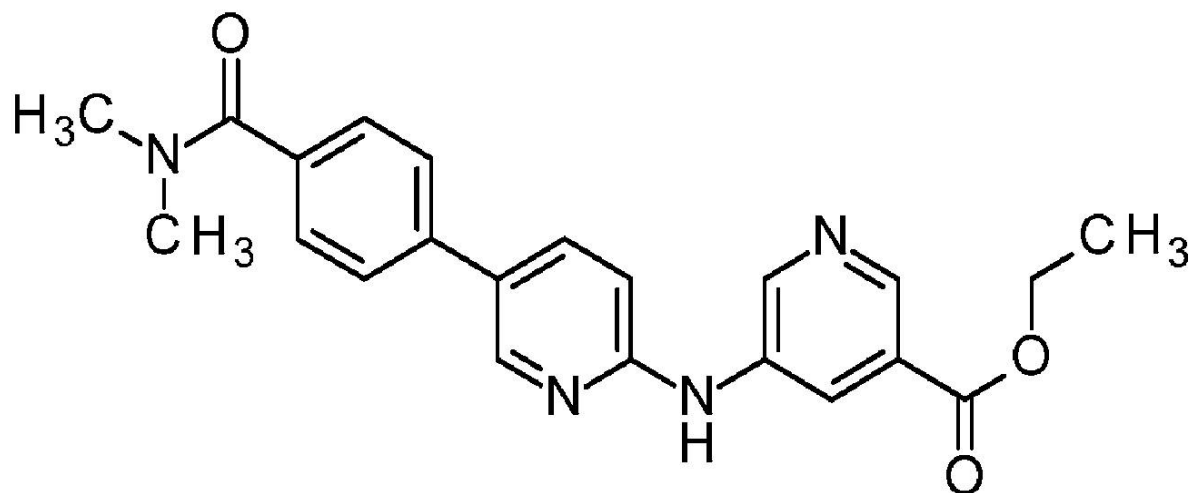
実施例 37：5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド

【化95】



ステップ1：中間体 33-エチル 5-[[5-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

【化96】



標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及びエチル 5-ブロモピリジン-3-カルボキシレートから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、160℃で加熱し、実施例 25に記載されたように調製して、生成物を固体(472mg、41%)として得た。MS ES+  $m/z$  391  $[M+H]^+$ 。

【0511】

ステップ2：5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド

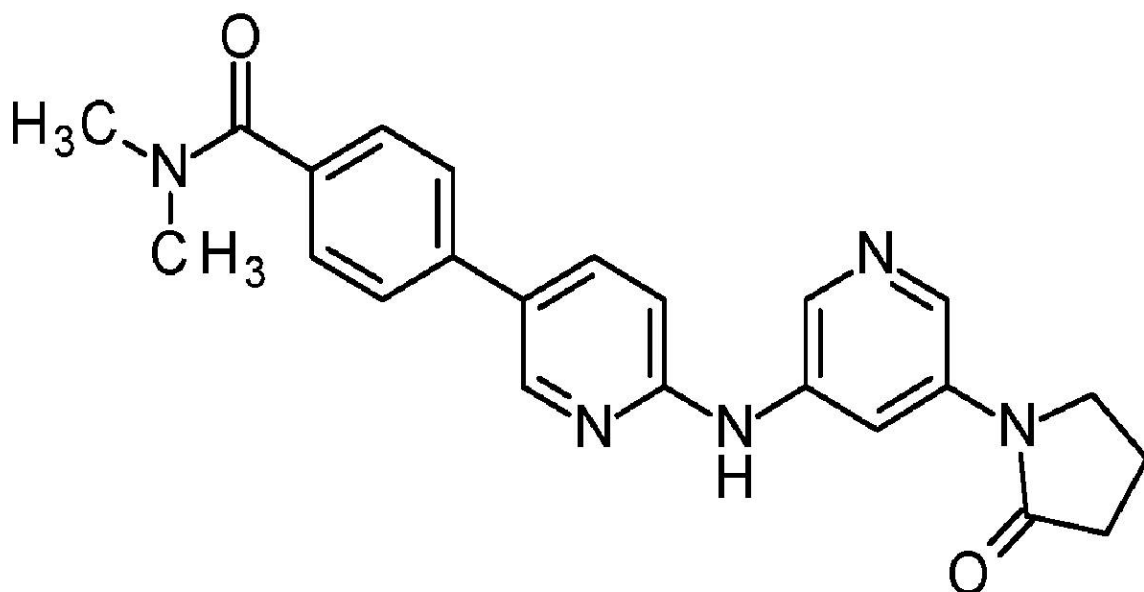
エチル 5-[[5-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(400mg、1.02mmol)をMeOH(5mL)に入れた。濃HCl(4mL)を加え、混合物を一晩還流した。室温まで冷却した

とき、混合物を濃縮した。ある量の得られた残留物、5-[[5-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.28mmol)を、ジメチルアミンHCl(51mg、0.63mmol)及びHATU(240mg、0.63mmol)と一緒にDMF(3mL)に入れた。トリエチルアミン(0.25mL、1.79mmol)を加え、混合物をマイクロ波反応器により60℃で1時間加熱した。混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×10mL)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCに精製して、生成物を固体(9mg、8%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.01(s, 1H), 8.71(br s, 1H), 8.45(d, J=2.21Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.76(dd, J=8.67, 2.36Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 4H), 7.05(d, J=8.83Hz, 1H), 3.16(br s, 6H), 3.08(br s, 3H), 3.05(br s, 3H)。MS ES+ m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>。

【0512】

実施例38：N,N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化97】



標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)ピロリジン-2-オンから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、160℃で加熱し、実施例25記載されたように調製して、生成物を固体(43mg、25%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.06-2.17(m, 2H), 2.52-2.56(m, 2H), 2.94-3.04(m, 6H), 3.89(t, J=7.09Hz, 2H), 6.99(d, J=8.51Hz, 1H), 7.49(d, J=7.88Hz, 2H), 7.74(d, J=8.20Hz, 2H), 7.94-8.06(m, 1H), 8.30-8.42(m, 1H), 8.55-8.62(m, 2H), 8.77-8.84(m, 1H), 9.52(s, 1H)。MS ES+ m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>。

【0513】

実施例39：4-(6-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

20

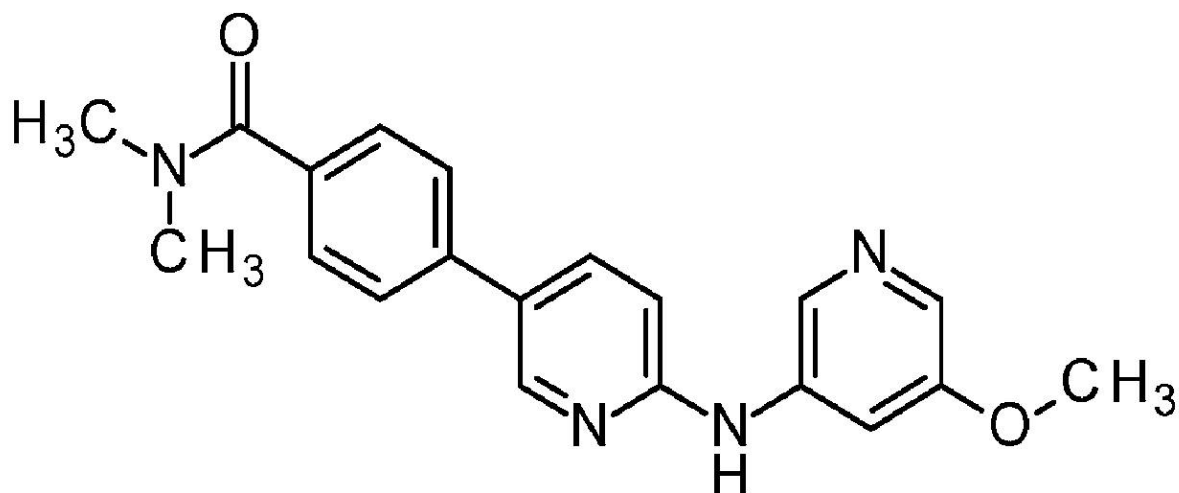
30

40

50



【化 9 8】

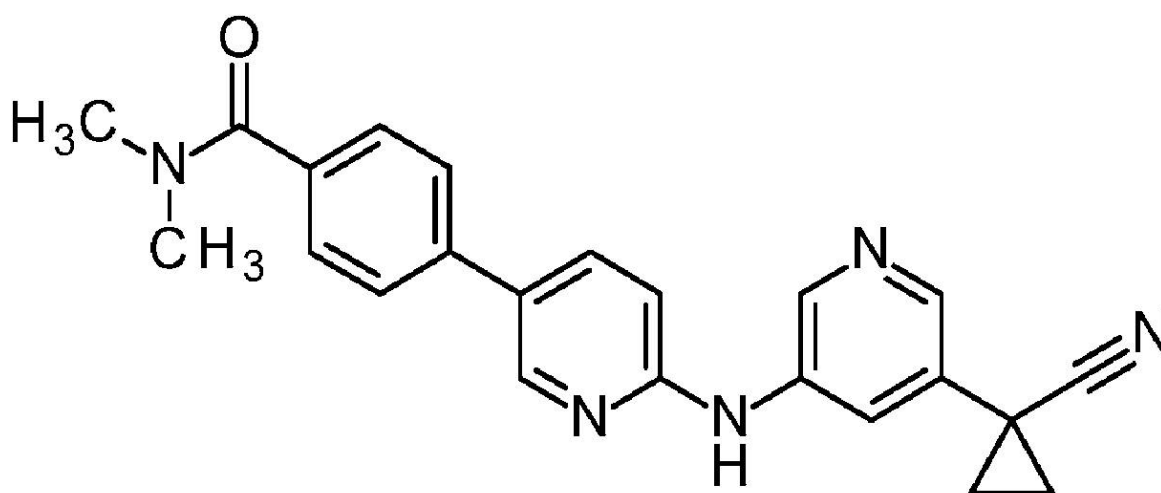


標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び3-ブロモ-5-メトキシピリジンから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、160℃で加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(21mg、6%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.02-3.10(m, 3H), 3.15(br s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.05(br d, J=8.83Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.73-7.79(m, 1H), 7.87(s, 1H), 8.23-8.31(m, 1H), 8.48(d, J=1.89Hz, 1H), 8.51(br s, 1H)。MS ES+ m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>。

【0514】

実施例40: 4-(6-((5-(1-シアノシクロプロピル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 9 9】



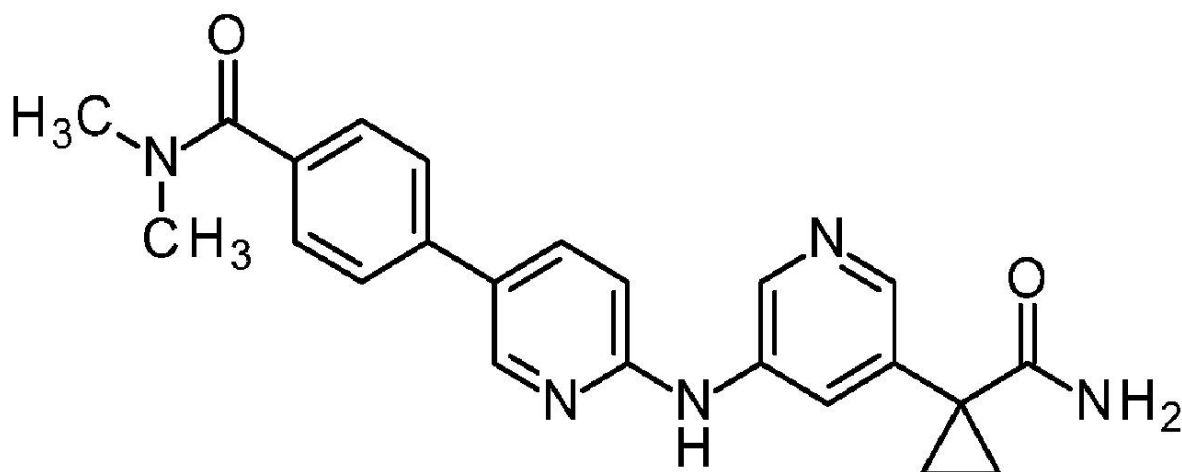
標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)シクロプロパン-1-カルボニトリルから出発して、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(240mg、84%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57-1.61(m, 2H), 1.80-1.84(m, 2H), 2.98(br s, 6H), 6.99(d, J=8.83Hz, 1H), 7.48(m, J=8.20Hz, 2H)

, 7.74 (m,  $J=8.20\text{ Hz}$ , 2H), 8.01 (dd,  $J=8.83$ , 2.52 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=2.21\text{ Hz}$ , 1H), 8.27 (t,  $J=2.21\text{ Hz}$ , 1H), 8.61 (d,  $J=2.21\text{ Hz}$ , 1H), 8.87 (d,  $J=2.52\text{ Hz}$ , 1H), 9.58 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  384  $[M+H]^+$ 。

【0515】

実施例41：4-（6-（（5-（1-カルバモイルシクロプロピル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化100】



4-〔6-〔〔5-（1-シアノシクロプロピル）-3-ピリジル〕アミノ〕-3-ピリジル〕-N,N-ジメチル-ベンズアミド（150mg、0.39mmol）及び $K_2CO_3$ （270mg、1.96mmol）をDMSO（3mL）に入れ、30% $H_2O_2$ 水溶液（400 $\mu$ L、3.92mmol）を加え、得られた混合物を50℃で3時間撹拌した。MeOH（5mL）を加え、混合物を室温に冷ました。混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製して、生成物を固体（21mg、13%）として得た。 $^1H$  NMR（500MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm 1.00-1.05 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 2H), 2.98 (br s, 6H), 6.50 (br s, 1H), 6.98 (d,  $J=8.55\text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.99 (dd,  $J=8.67$ , 2.68 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=1.89\text{ Hz}$ , 1H), 8.20 (t,  $J=2.21\text{ Hz}$ , 1H), 8.61-8.65 (m, 1H), 8.82 (d,  $J=2.52\text{ Hz}$ , 1H), 9.48 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  402  $[M+H]^+$ 。

【0516】

実施例42：N,N-ジメチル-4-（6-（（1-（メチルスルホニル）-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

10

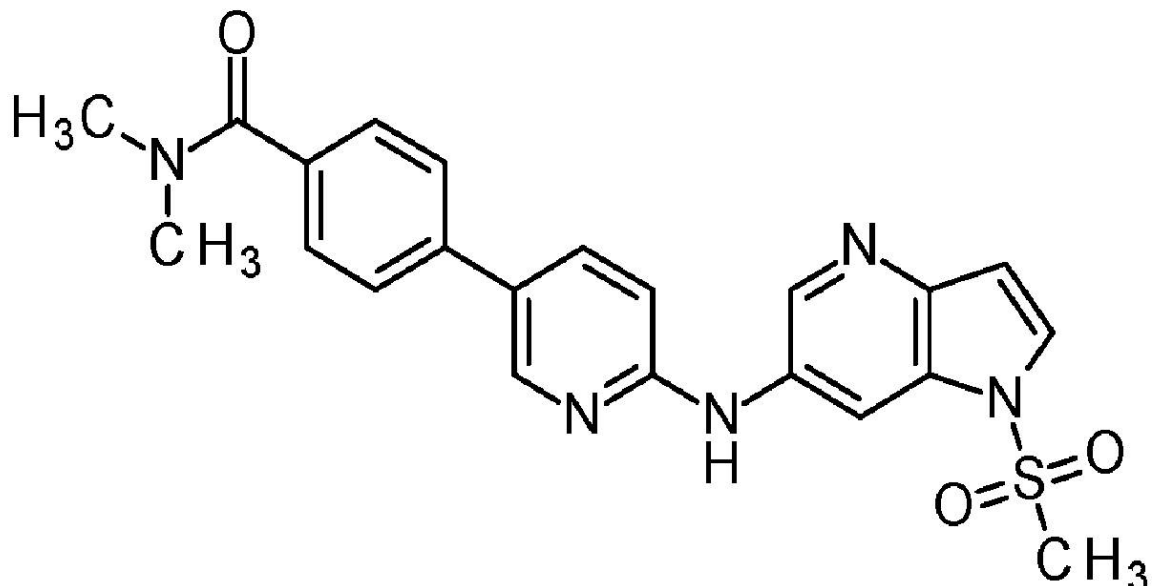
20

30

40

50

【化 1 0 1】

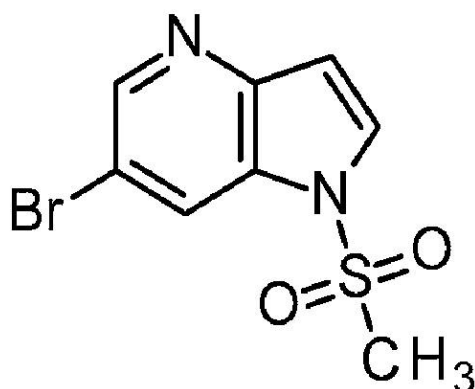


10

ステップ 1：中間体 3 4 - 6 - ブロモ - 1 - メチルスルホニル - ピロロ [ 3 , 2 - b ]  
ピリジン

20

【化 1 0 2】



30

トリエチルアミン ( 0 . 4 2 m L 、 3 . 0 5 m m o l ) を、DCM中の6-ブロモ-1  
H-ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 3 0 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l ) 及びメタンスルホ  
ニルクロリド ( 0 . 1 8 m L 、 2 . 2 8 m m o l ) の溶液に室温に加え、得られた混合物  
を2時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をEtOAcに溶解し、飽和NaH  
CO<sub>3</sub>水溶液、水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物  
を固体 ( 2 1 0 m g 、 5 0 % ) として得た。MS ES+ m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 5 1 7 】

40

ステップ 2：N，N-ジメチル-4-（6-（（1-（メチルスルホニル）-1H-ピロ  
ロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン-6-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド  
及び6-ブロモ-1-メチルスルホニル-ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンから出発し、N  
aOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、120℃で2時間加熱し、実施例25に記載されたよ  
うに調製して、生成物を固体 ( 2 0 m g 、 1 1 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H  
z , DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2 . 9 9 ( b r s , 6 H ) , 3 . 4 7 ( s , 3 H )  
, 6 . 8 9 ( d , J = 3 . 7 8 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , J = 8 . 5 1 H z , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 8 . 2 0 H z , 2 H ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( m , 3 H )  
, 8 . 0 2 ( d d , J = 8 . 8 3 , 2 . 5 2 H z , 1 H ) , 8 . 6 0 ( d , J = 2 .

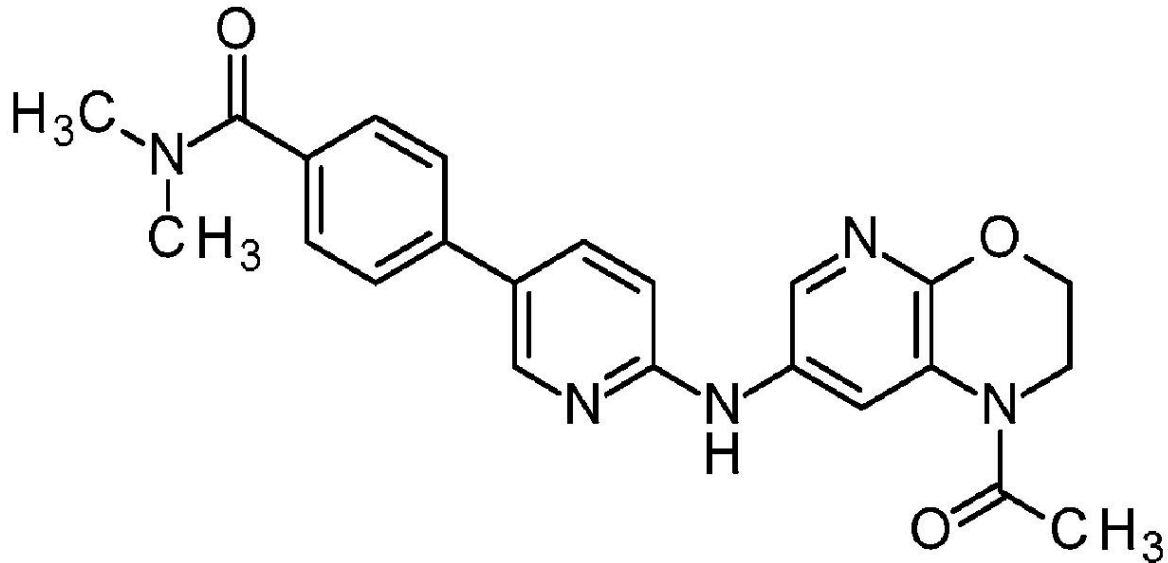
50

2.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H)。MS ES+ m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>。

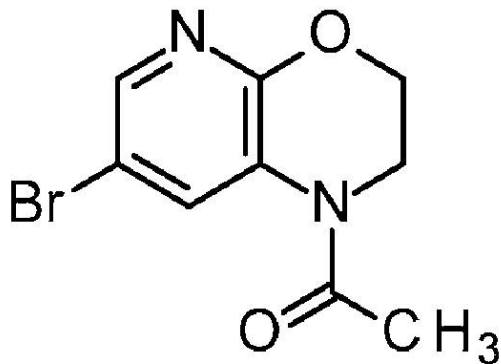
【0518】

実施例43：4-(6-((1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化103】



ステップ1：中間体35-1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)エタノン  
【化104】



7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン (1 g、4.65 mmol) 及び TEA (971 µL、6.98 mmol) を 2-MeTHF (5 mL) に入れ、0℃に冷却した。塩化アセチル (398 µL、5.58 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。DCM (10 mL) を加え、続いて塩化アセチル (398 µL、5.58 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) を加え、有機層を分離した。水層に、2 M NaOH 水溶液 (5 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加え、有機層を分離した。合わせた有機物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。2-プロパノールから再結晶させて、生成物を白色の固体 (875 mg、73%) として得た。MS ES+ m/z 257 [M+H]<sup>+</sup>。

【0519】

ステップ2：4-(6-((1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-

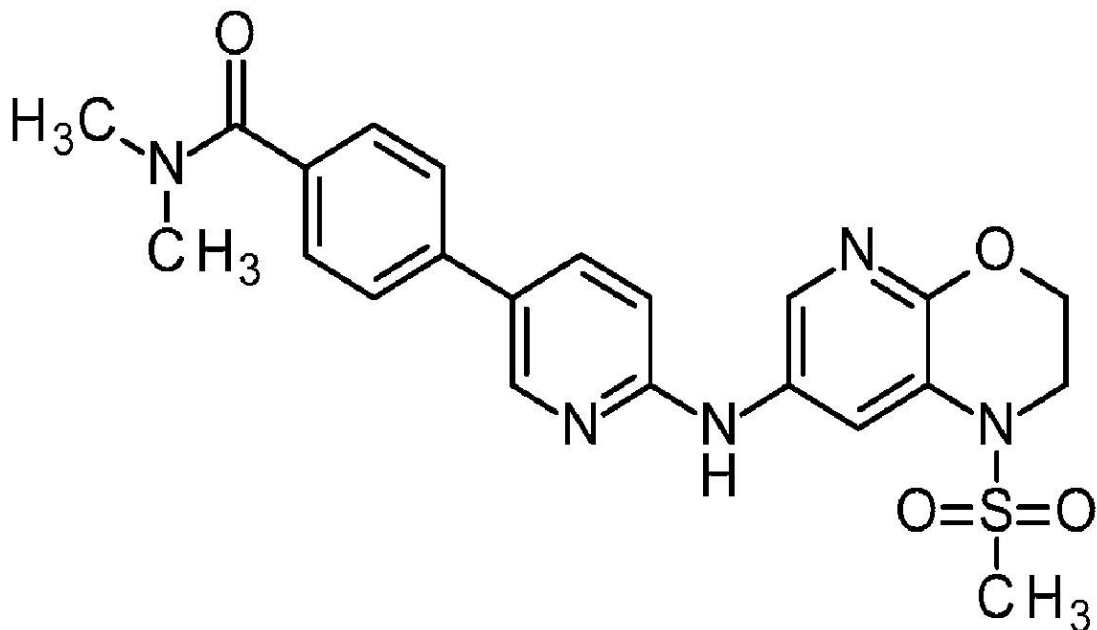
b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び1-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) エタノンから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、100°Cで一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(3mg、2%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.31 (s, 3H), 2.94-3.04 (s, 6H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.29-4.42 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.94 (dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.51 (d, J=2.21Hz, 1H), 9.22 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>。

【0520】

実施例44：N, N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド

【化105】



ステップ1：中間体36-7-ブロモ-1-メチルスルホニル-2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン

10

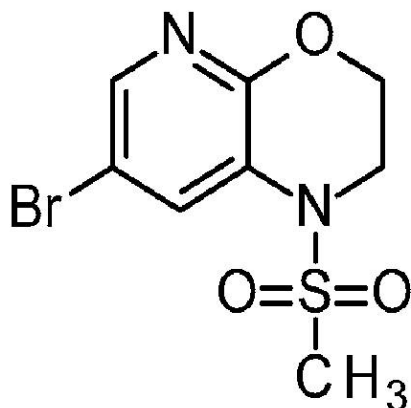
20

30

40

50

【化 106】



10

メタンスルホニルクロリド (94  $\mu$ L、1.21 mmol) を、1,4-ジオキサン (2 mL) 中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン (130 mg、0.6 mmol) 及びTEA (126  $\mu$ L、0.91 mmol) の溶液に室温に加え、混合物を5時間攪拌した。追加のメタンスルホニルクロリド (94  $\mu$ L、1.21 mmol) を加え、混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をEtOAc (60 mL) に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20 mL)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20 mL)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘプタン中20~60%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を固体 (92 mg、52%) として得た。MS ES+ m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0521】

ステップ2：N, N-ジメチル-4-(6-(1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び7-ブロモ-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロピリド [2,3-b] [1,4] オキサジンから出発し、NaOtBuをCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、100℃で一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体 (16 mg、12%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.99 (br s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.83 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.51 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.96 (dd, J=8.67, 2.36 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.52 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H)。MS ES+ m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>。

30

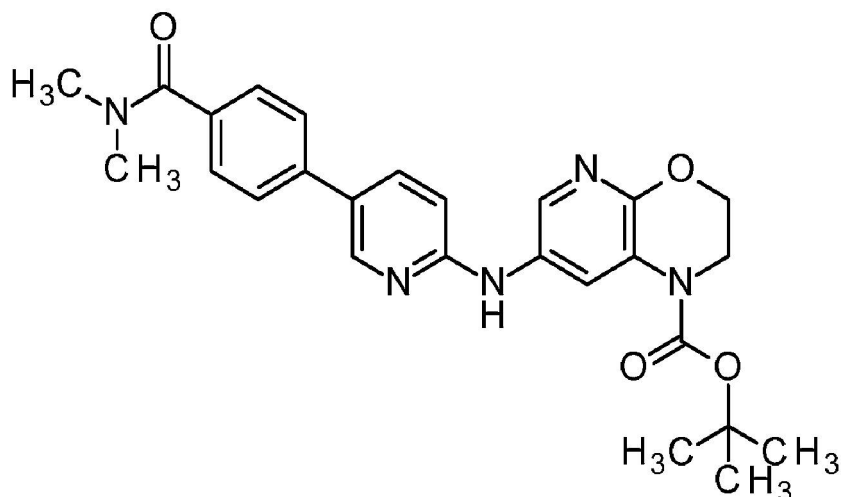
【0522】

実施例45：tert-ブチル7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-カルボキシレート

40

50

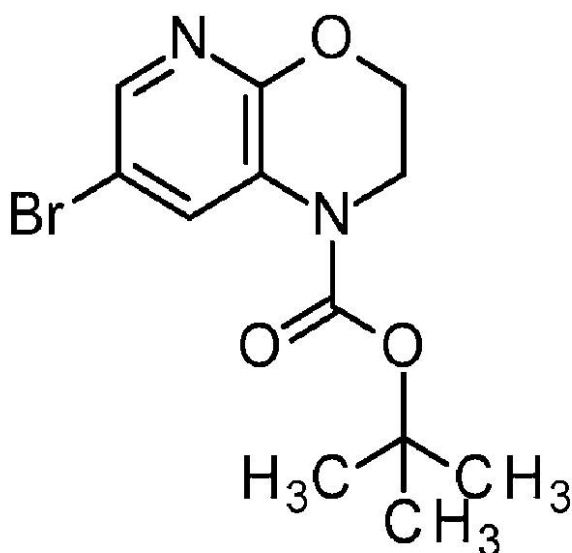
【化 107】



10

ステップ1：中間体37-tert-ブチル7-ブromo-2,3-ジヒドロピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート  
【化 108】

20



30

7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン (0.6 g、2.79 mmol) 及び TEA (583  $\mu$ L、4.19 mmol) を 2-MeTHF (5 mL) に入れ、0°C に冷却した。tert-ブトキシカルボニル tert-ブチルカーボネート (1.22 g、5.58 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。EtOAc (20 mL) 及び水 (10 mL) を加え、有機層を分離した。合わせた有機物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (875 mg、99%) として得た。MS ES+ m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0523】

ステップ2：tert-ブチル7-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート

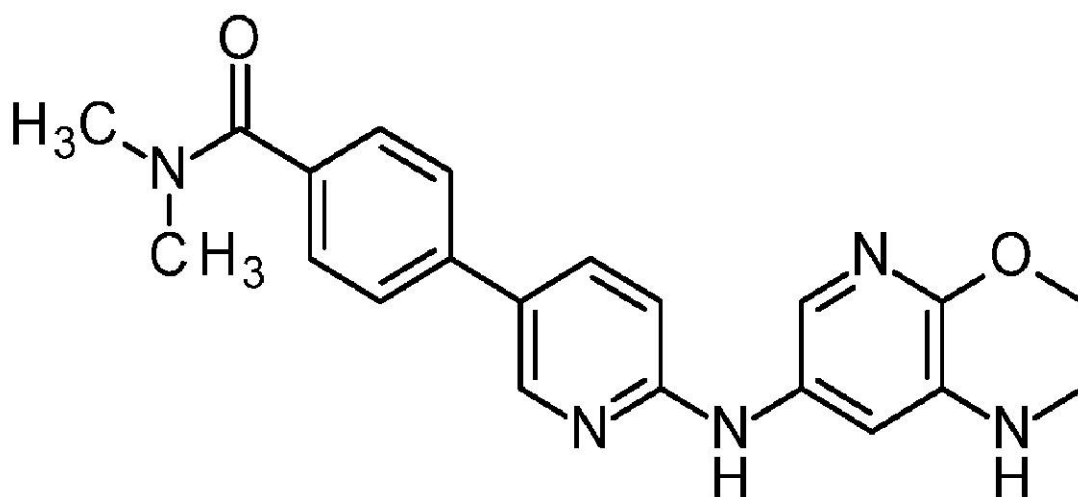
標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及び tert-ブチル7-ブromo-2,3-ジヒドロピリド [2, 3-b] [1, 4] オ

50

キサジン-1-カルボキシレートから出発し、100℃で3.5時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(200mg、45%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.53(s, 9H), 2.96-3.04(m, 6H), 3.77-3.86(m, 2H), 4.24-4.35(m, 2H), 6.85-6.93(m, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.68-7.73(m, 2H), 7.89-8.01(m, 1H), 8.23-8.34(m, 1H), 8.44-8.54(m, 1H), 8.58-8.72(m, 1H), 9.12-9.27(m, 1H)。MS ES+ m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>。

【0524】

実施例46: 4-(6-((2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド  
【化109】



tert-ブチル7-[[5-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-2-ピリジル]アミノ]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート(200mg、0.42mmol)をDCM(5mL)に溶解した。TFA(240mg、2.1mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体(14mg、8%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98(br s, 6H), 3.22-3.29(m, 2H), 4.19-4.25(m, 2H), 6.09(s, 1H), 6.84(d, J=8.50Hz, 1H), 7.39(d, J=2.21Hz, 1H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.60(d, J=2.21Hz, 1H), 7.67-7.71(m, 2H), 7.89(dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H), 8.45-8.52(m, 1H), 8.92(s, 1H)。MS ES+ m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>。

【0525】

実施例47: N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-オキソモルホリノ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

20

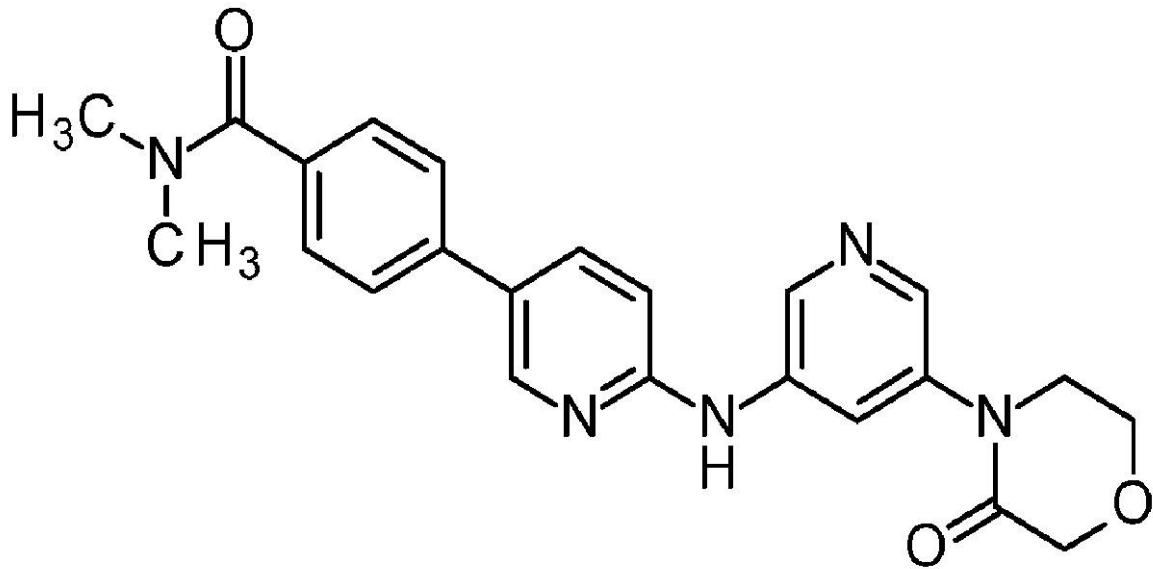
30

40

50



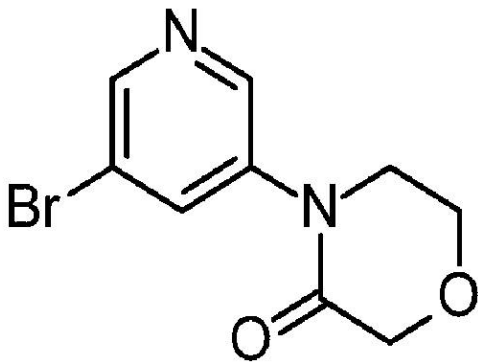
【化 1 1 0】



10

ステップ 1：中間体 38 -- 4-（5-ブロモ-3-ピリジル）モルホリン-3-オン  
【化 1 1 1】

20



30

標記化合物は、3，5-ジブロモピリジン及びモルホリン-3-オンから出発し、中間体 14 に記載されたように調製して、生成物を固体（204 mg、38%）として得た。  
MS ES+ m/z 257 [M+H]<sup>+</sup>。

【0526】

ステップ 2：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（3-オキソモルホリノ）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

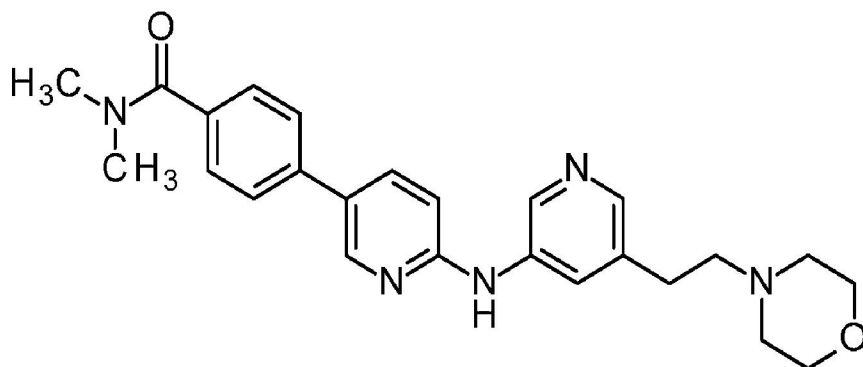
標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び 4-（5-ブロモ-3-ピリジル）モルホリン-3-オンから出発し、NaOtBu を Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> に代え、100℃で一晩加熱し、実施例 25 に記載されたように調製して、生成物を固体（17 mg、21%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ ppm 3.05（br s，3H），3.15（br s，3H），3.94（br t，J=4.73 Hz，2H），4.11（br t，J=4.73 Hz，2H），4.38（s，2H），7.30-7.36（m，1H），7.48-7.60（m，4H），7.82（br dd，J=8.67，2.05 Hz，1H），8.42（br s，1H），8.62（s，1H），9.17（br s，1H），9.34（br s，1H），10.56（br s，1H）。MS ES+ m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0527】

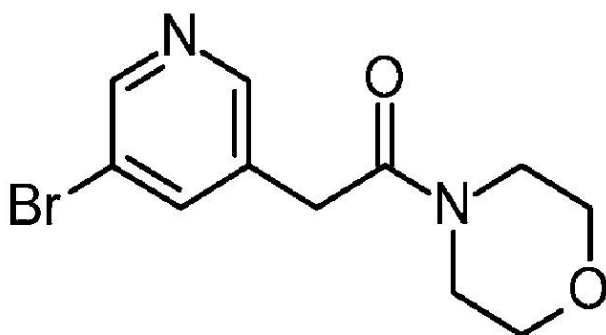
50

実施例 48：N，N－ジメチル－4－（6－（（5－（2－モルホリノエチル）ピリジン－3－イル）アミノ）ピリジン－3－イル）ベンズアミド  
【化 1 1 2】



10

ステップ 1：中間体 39－ 2－（5－ブロモ－3－ピリジル）－1－モルホリノ－エタノン  
【化 1 1 3】



20

トリメチルアセチルクロリド（900  $\mu$ L、7.31 mmol）を、DCM（20 mL）中の 2－（5－ブロモ－3－ピリジル）酢酸（1.5 g、6.94 mmol）及びジイソプロピルアミン（1 mL、7.14 mmol）の混合物に 0℃で加えた。得られた混合物を 0℃で 30 分撹拌した。モルホリン（750  $\mu$ L）、8.57 mmol）を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液（15 mL）、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液（15 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を褐色油状物（1.9 g、96%）として得て、放置すると固化した。MS ES+  $m/z$  285  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

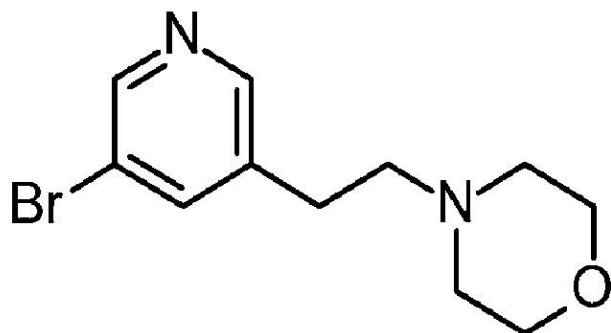
【0528】

ステップ 2：中間体 40－ 4－[2－（5－ブロモ－3－ピリジル）エチル]モルホリン

40

50

## 【化 1 1 4】



10

トリエトキシシラン（3.69 mL、20 mmol）をTHF（10 mL）中の酢酸亜鉛（245 mg、1.33 mmol）の懸濁液に室温に加え、得られた混合物を室温で30分撹拌した。THF（15 mL）中の2-（5-ブロモ-3-ピリジル）-1-モルホリノーエタノール（1.9 g、6.66 mmol）の溶液を加え、混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を40℃で一晩加熱撹拌した。1 M NaOH水溶液（20 mL）を加え、混合物を3時間激しく撹拌し、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をMeOH（20 mL）に入れ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（837 mg、13.3 mmol）を加え、続いて酢酸（0.5 mL）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を1 M HCl水溶液（10 mL）及びEtOAc（5 mL）に入れた。水層を分離し、有機層を1 M HCl水溶液（5 mL）で抽出した。合わせた水層に、2 M NaOH水溶液（10 mL）（pHが7を超えることを確認した）及びEtOAc（5 mL）を加えた。有機層を分離し、水層をEtOAc（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を油状物（930 mg、52%）として得た。MS ES+ m/z 271 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0529】

ステップ3：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-モルホリノエチル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

30

標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び4-〔2-（5-ブロモ-3-ピリジル）エチル〕モルホリンから出発して、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体（60 mg、34%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm 2.37-2.48（m，4H），2.54（t，J=7.72 Hz，2H），2.74（t，J=7.57 Hz，2H），2.94-3.04（m，6H），3.58（t，J=4.57 Hz，4H），6.97（d，J=8.51 Hz，1H），7.48（d，J=7.60 Hz，2H），7.72（d，J=7.58 Hz，2H），7.96-7.99（m，1H），8.00-8.02（m，1H），8.10（t，J=2.05 Hz，1H），8.58（d，J=2.21 Hz，1H），8.71（d，J=2.52 Hz，1H），9.38（s，1H）。MS ES+ m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>。

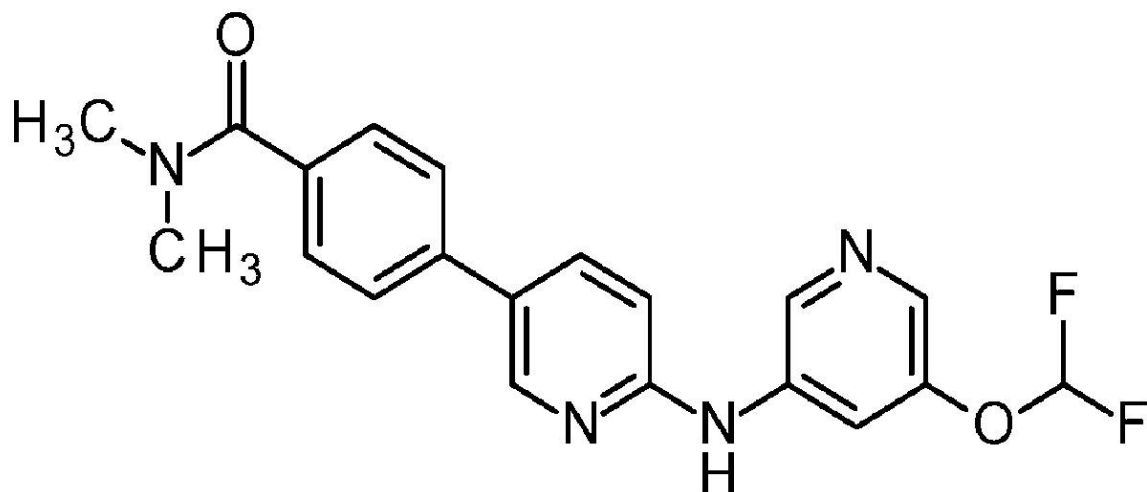
40

## 【0530】

実施例49：4-（6-（（5-（ジフルオロメトキシ）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

50

【化 1 1 5】



10

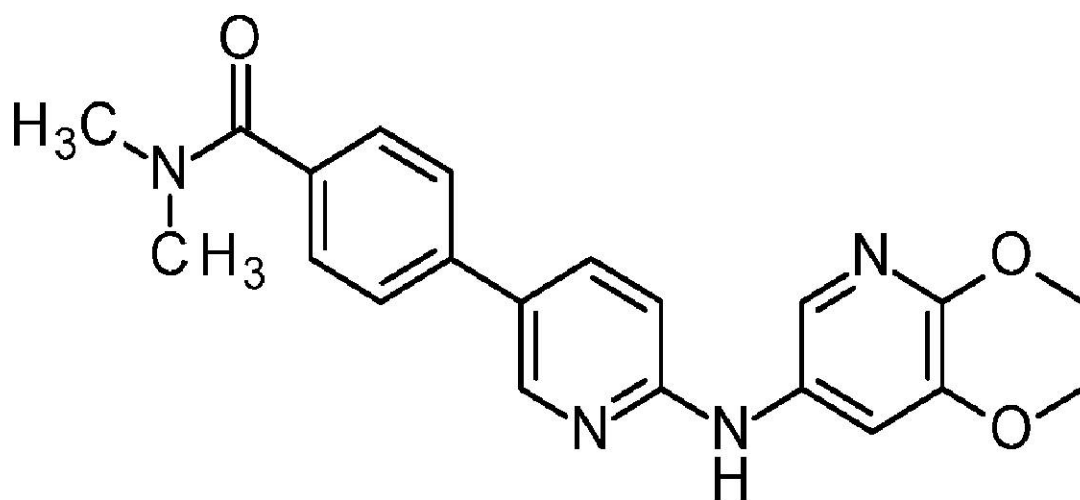
標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び3-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンから出発し、90℃で4時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(39mg、31%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98 (br d, J=10.09Hz, 6H), 7.01 (d, J=8.74Hz, 1H), 7.16-7.46 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.34 (t, J=2.36Hz, 1H), 8.62-8.68 (m, 2H), 9.72 (s, 1H)。MS ES+ m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0531】

実施例50: 4-(6-((2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 1 1 6】



30

40

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジンから出発し、80℃で2日間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(29mg、23%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.93-3.02 (m, 6H), 4.24 (dt, J=3.78, 2.21Hz, 2H), 4.35 (dt, J=3.78, 2.21Hz, 2H), 6.87 (d

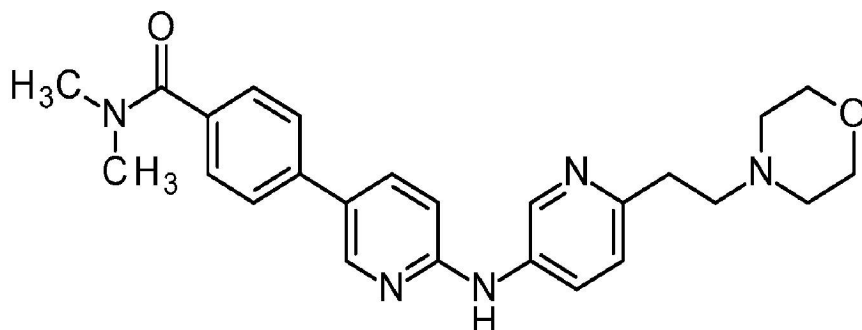
50

,  $J = 8.57 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.46 - 7.48 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ ,  $7.68 - 7.71 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ ,  $7.87 \text{ (d, } J = 2.52 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$ ,  $7.92 - 7.96 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ ,  $8.52 \text{ (d, } J = 2.21 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$ ,  $9.21 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$ 。MS ES+  $m/z$  377  $[M+H]^+$ 。

【0532】

実施例51：N，N-ジメチル-4-（6-（（6-（2-モルホリノエチル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

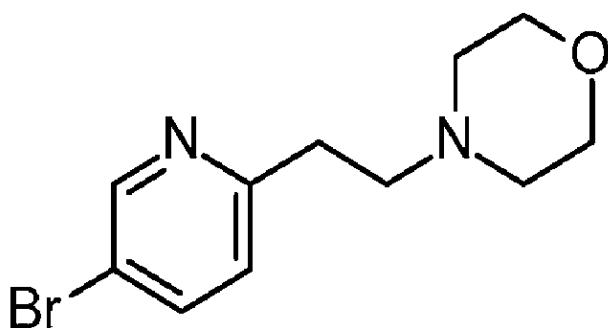
【化117】



10

ステップ1：中間体41- 4- [2-（5-ブロモ-2-ピリジル）エチル] モルホリン

【化118】



20

30

5-ブロモ-2-ビニル-ピリジン（500mg、2.72mmol）、NaOtBu（522mg、5.434mmol）及びモルホリン（476μL、5.43mmol）をTHF（2.5mL）に入れ、混合物を80℃で一晩撹拌した。追加のモルホリン（1.2mL、13.68mmol）を加え、撹拌を80℃で一晩続けた。水及びDCMを加え、有機層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中0~100%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を油状物（423mg、57%）として得た。MS ES+  $m/z$  271  $[M+H]^+$ 。

【0533】

ステップ2：N，N-ジメチル-4-（6-（（6-（2-モルホリノエチル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び4- [2-（5-ブロモ-2-ピリジル）エチル] モルホリンから出発し、90℃で一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体（35mg、25%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  ppm 2.42（br s，4H），2.59-2.67（m，2H），2.77-2.88（m，2H），2.97（br s，6H），3.57（t， $J = 4.57 \text{ Hz}$ ，4H），6.93（d， $J = 8.56 \text{ Hz}$ ，1H），7.21（d， $J = 8.51 \text{ Hz}$ ，1H），7.46-7.49（m，2H），7.69-7.73（m，2H），7.96（dd， $J$

40

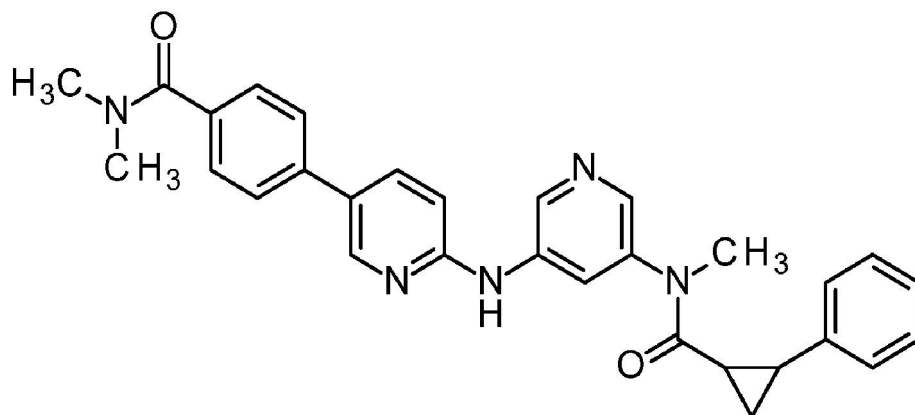
50

= 8.67, 2.68 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.51, 2.84 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H)。MS ES+ m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>。

【0534】

実施例52：N, N-ジメチル-4-(6-((5-(N-メチル-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化119】

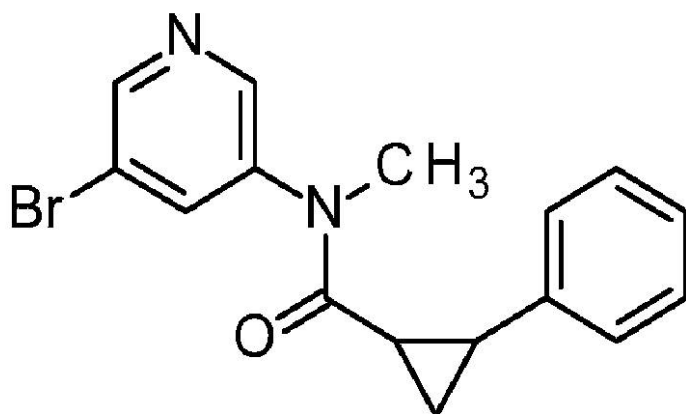


10

20

ステップ1：中間体42- トランス-N-(5-ブromo-3-ピリジル)-N-メチル-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド

【化120】



30

トランス-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (260 mg、1.6 mmol) を SOCl<sub>2</sub> (1 mL、13.7 mmol) に入れ、得られた混合物を 70℃で3時間攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、得られた残留物を 2-MeTHF (3 mL) に溶解し、0℃に冷却した。5-ブromo-N-メチルピリジン-3-アミン (200 mg、1.07 mmol) を加え、続いて DIPEA (0.5 mL、2.87 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。水 (5 mL) 及び EtOAc (5 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (5 mL) で抽出し、合わせた有機物を、0.4 M HCl 水溶液 (5 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を油状物 (385 mg、定量的) として得た。MS ES+ m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0535】

ステップ2：N, N-ジメチル-4-(6-((5-(N-メチル-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

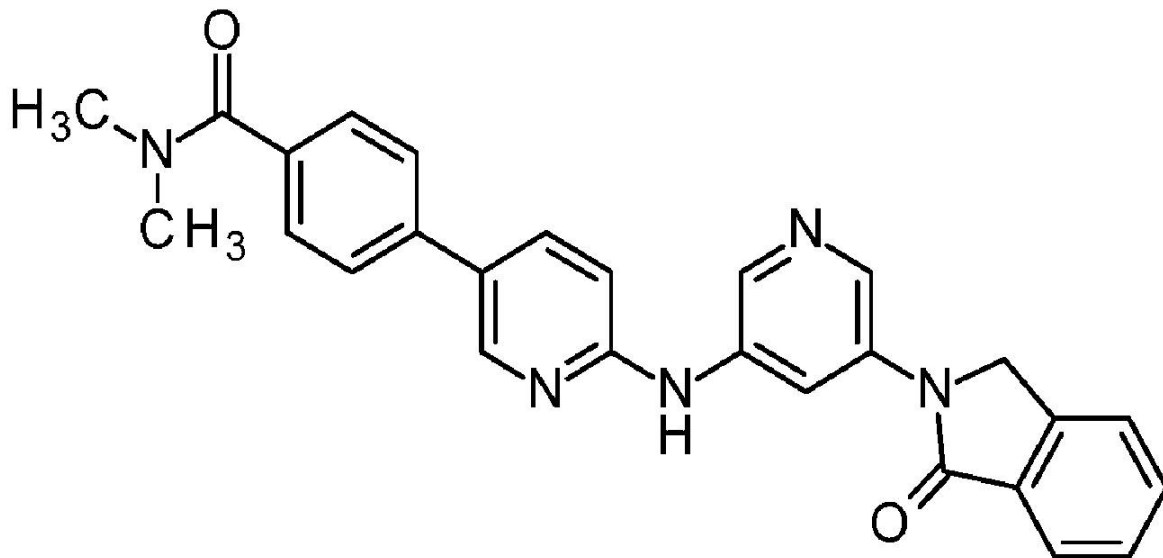
50

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及びトランス-N-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-2-フェニル-シクロプロパンカルボキサミドから出発し、95℃で一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(110mg、36%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23(br s, 1H), 1.47-1.53(m, 1H), 1.58-1.79(m, 1H), 2.38-2.43(m, 1H), 2.98(br s, 6H), 3.27(br s, 3H), 6.95(d, J=8.51Hz, 1H), 6.99-7.17(m, 5H), 7.49(d, J=8.20Hz, 2H), 7.72(d, J=8.51Hz, 2H), 7.99(dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H), 8.08(d, J=1.89Hz, 1H), 8.43(br s, 1H), 8.54(d, J=2.21Hz, 1H), 8.64(d, J=2.21Hz, 1H), 9.58(s, 1H)。MS ES+ m/z 492 [M+H]<sup>+</sup>。

【0536】

実施例53：N,N-ジメチル-4-(6-((5-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化121】



ステップ1：中間体43-4-[6-[(5-ブロモ-3-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

10

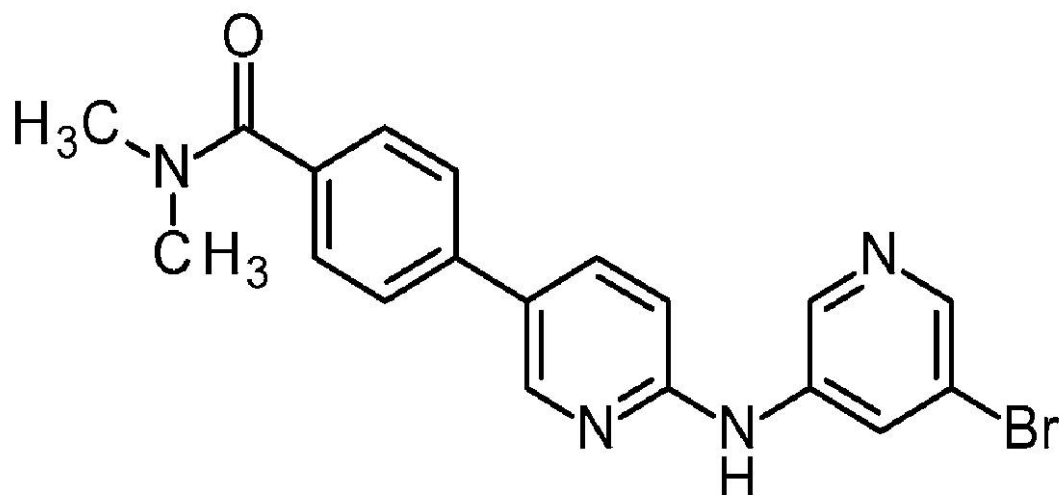
20

30

40

50

【化 1 2 2】



標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び3,5-ジブロモピリジンから出発し、90℃で2時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(180mg、27%)として得た。MS ES+ m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>。

【0537】

ステップ2：N,N-ジメチル-4-(6-(5-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

4-[6-[(5-ブromo-3-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]-N,N-ジメチルベンズアミド(105mg、0.26mmol)、イソインドリン-1-オン(60mg、0.45mmol)、CuI(10mg、0.05mmol)、DMEDA(0.02mL、0.16mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(73mg、0.53mmol)を1,4-ジオキサン(3mL)に懸濁し、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をEtOAc及びMeOHで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた残留物をアンモニア水(25%)で洗浄し、アセトンで粉碎して、生成物を固体(4mg、3%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.00(br s, 6H), 5.11(s, 2H), 7.04(d, J=8.51Hz, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.71-7.74(m, 2H), 7.76(d, J=8.51Hz, 2H), 7.84(d, J=7.57Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.67, 2.68Hz, 1H), 8.63(d, J=2.52Hz, 2H), 8.82(d, J=2.21Hz, 1H), 8.90(t, J=2.36Hz, 1H), 9.58(s, 1H)。MS ES+ m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>。

【0538】

実施例54：4-(6-(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

20

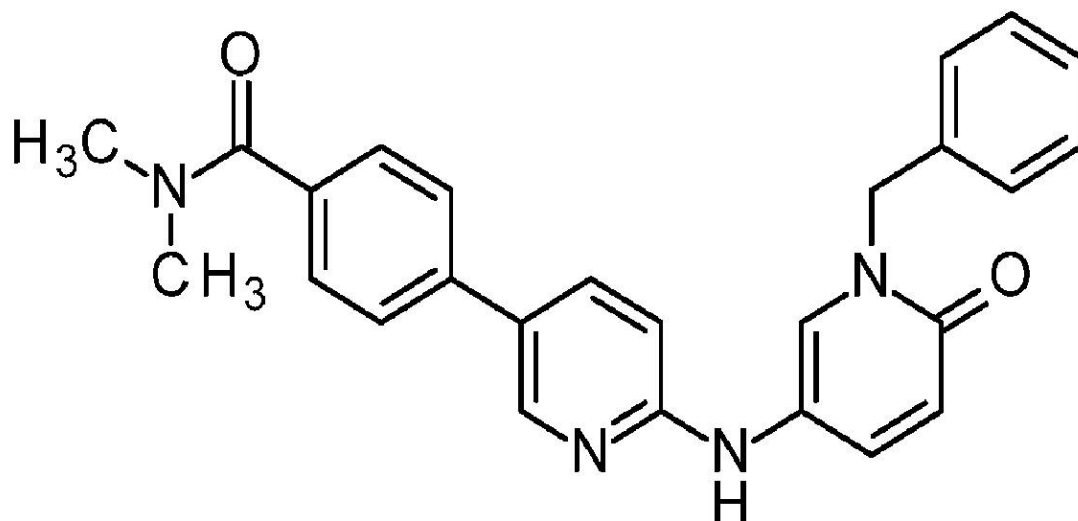
30

40

50



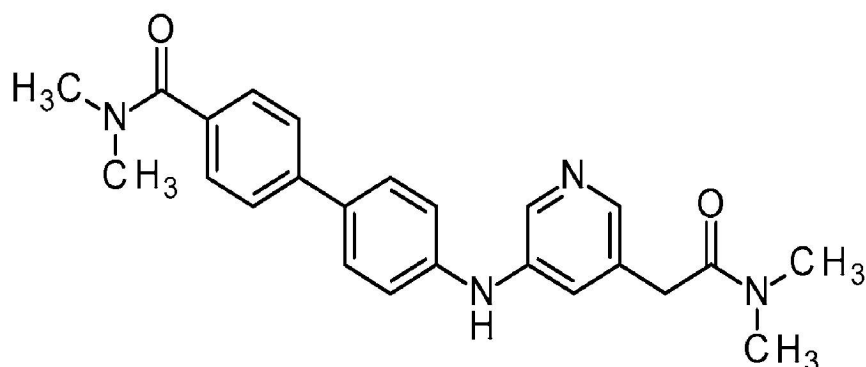
【化 1 2 3】



トルエン (1 mL) 中の Brettphos (33 mg、0.06 mmol) 及び  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (19 mg、0.02 mmol) の溶液を窒素で脱気し、50℃で30分攪拌した。次いで、それをトルエン (4 mL) 及び DMF (1 mL) 中の 4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド (100 mg、0.41 mmol)、1-ベンジル-5-ブロモ-ピリジン-2-オン (109 mg、0.41 mmol) 及び NaOtBu (80 mg、0.83 mmol) の混合物に移し、得られた混合物を90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却したとき、混合物を EtOAc で希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (35 mg、20%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.98 (br s, 6H), 5.13 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=9.77$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=8.83$  Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 7.46 (m,  $J=8.20$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J=9.77$ , 2.84 Hz, 1H), 7.68 (m,  $J=8.20$  Hz, 2H), 7.89 (dd,  $J=8.83$ , 2.52 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J=2.84$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J=2.52$  Hz, 1H), 8.80 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0539】

実施例 55: 4'-((5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド  
【化 1 2 4】



ステップ 1: 中間体 44-2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-アセトアミド

10

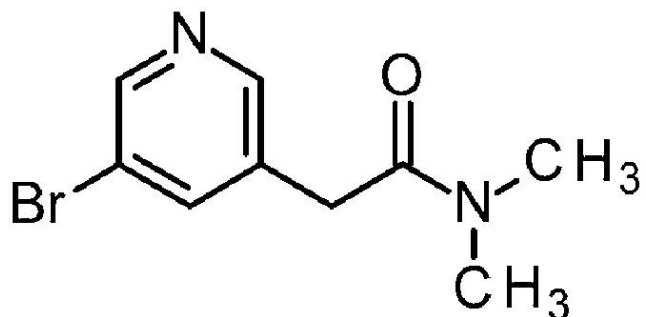
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

標記化合物を、モルホリンの代わりにジメチルアミンを使用し、中間体 39 に記載されたように調製して、生成物を油状物 (335 mg、85%) として得た。MS ES+ m/z 243 [M+H]<sup>+</sup>。

【0540】

ステップ 2: 4'-(5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル)アミノ-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

Brettphos (22 mg、0.04 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19 mg、0.02 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg、0.62 mmol) を tBuOH (2 mL) に入れ、50℃で15分攪拌した。4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド (100 mg、0.41 mmol)、及び tBuOH (1 mL) 中の 2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルアセトアミド (131 mg、0.54 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を一晩還流した。室温まで冷却したとき、混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (86 mg、51%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.86 (s, 3H), 2.98 (br s, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.96 (d, J=8.83 Hz, 1H), 7.48 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.72 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.57 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.79 (d, J=2.52 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H)。MS ES+ m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>。

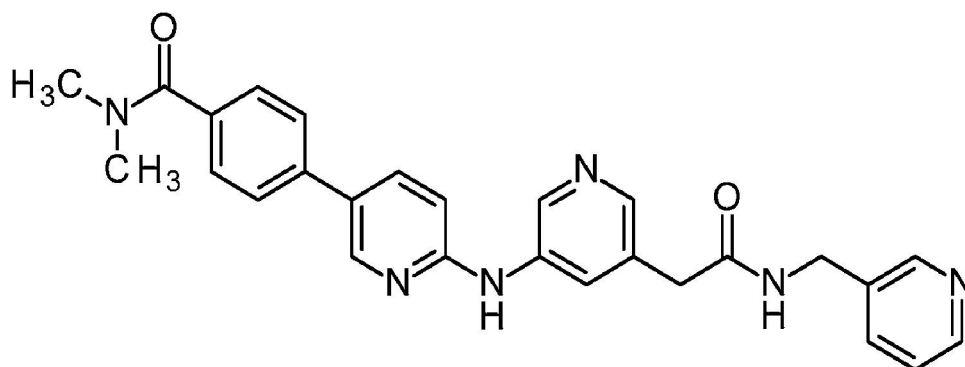
20

30

【0541】

実施例 56: N,N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)エチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 1 2 6】

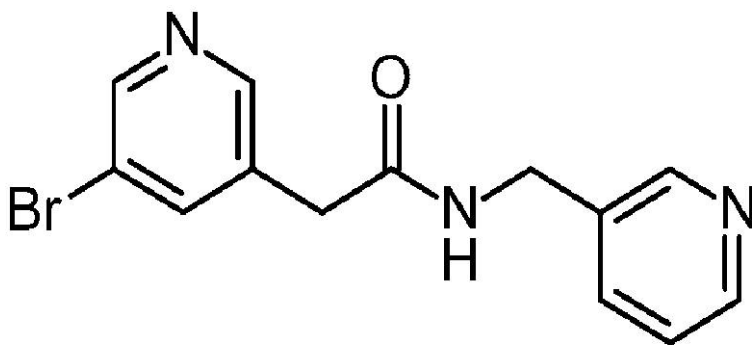


40

ステップ 1: 中間体 45-2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アセトアミド

50

【化 1 2 7】



10

標記化合物を、モルホリンの代わりに 3-ピリジルメタンアミンを使用し、中間体 39 に記載されたように調製して、生成物を油状物 (213 mg、73%) として得た。MS ES+ m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>。

【0542】

ステップ 2: N, N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)エチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び 2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アセトアミドから出発し、実施例 55 に記載されたように調製して、生成物を固体 (58 mg、30%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98 (br s, 6H), 3.52 (s, 2H), 4.32 (d, J=5.67 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.83 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.88, 4.73 Hz, 1H), 7.49 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.66 (br d, J=7.88 Hz, 1H), 7.73 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.23 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.69 (br t, J=5.83 Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H)。MS ES+ m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>。

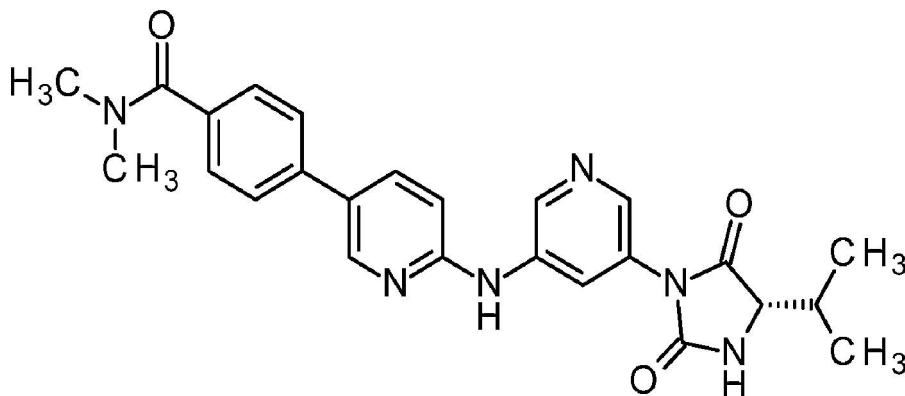
20

30

【0543】

実施例 57: (S)-4-(6-(5-(4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド

【化 1 2 8】

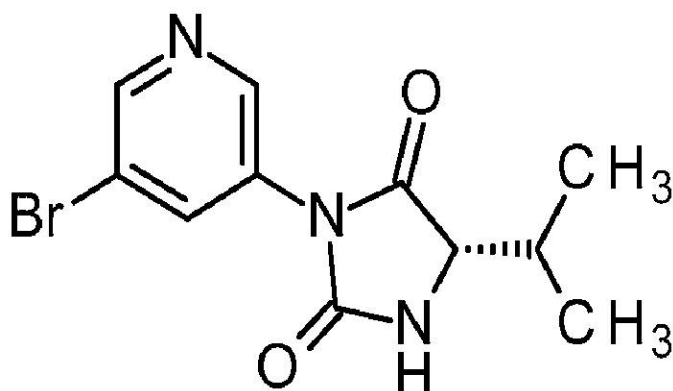


40

ステップ 1: 中間体 46 -- (5S) - 3 - (5-ブロモ-3-ピリジル) - 5-イソブ

50

ロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオン  
【化129】



10

メチル(2S)-2-イソシアナト-3-メチルブタノエート(350 μL、2.36 mmol)を、トルエン(3 mL)中の5-ブロモピリジン-3-アミン(350 mg、2.02 mmol)の懸濁液に0℃で加えた。得られた混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を冷蔵庫に2時間入れ、ペンタン(3 mL)を加え、沈殿物を濾取し、ペンタン(3 mL)で洗浄し、乾燥して、生成物を固体として得た。MS ES+ m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0544】

ステップ2: (S)-4-(6-((5-(4-イソプロピル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び(5S)-3-(5-ブロモ-3-ピリジル)-5-イソプロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオンから出発し、実施例55に記載されたように調製して、生成物を固体(11 mg、6%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.92(d, J=6.94 Hz, 3H), 1.04(d, J=6.94 Hz, 3H), 2.16(m, 1H), 2.98(br s, 6H), 4.20(d, J=3.15 Hz, 1H), 7.00(d, J=8.51 Hz, 1H), 7.48(d, J=8.20 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.20 Hz, 2H), 8.02(dd, J=8.51, 2.52 Hz, 1H), 8.10(d, J=1.89 Hz, 1H), 8.26(t, J=2.21 Hz, 1H), 8.58(d, J=2.21 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.91(d, J=2.52 Hz, 1H), 9.64(s, 1H)。MS ES+ m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>。

30

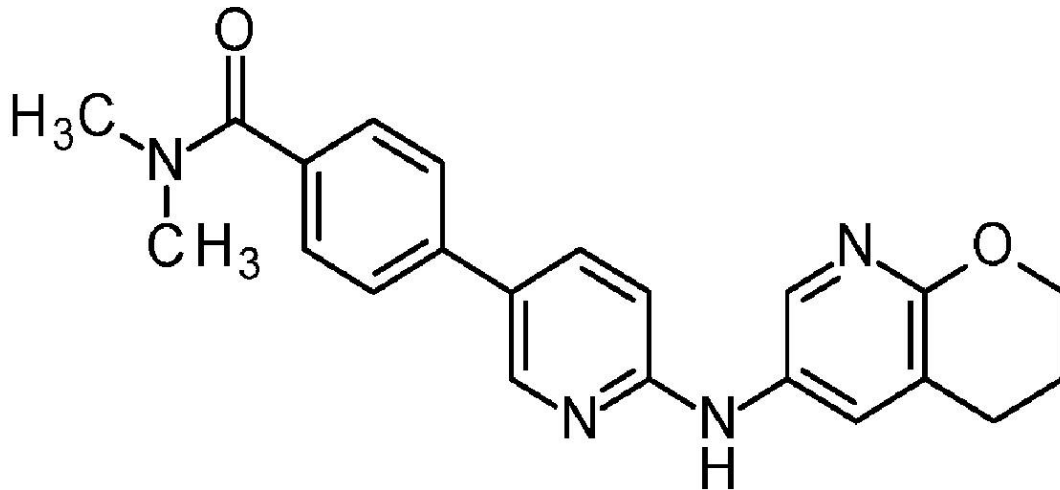
【0545】

実施例58: 4-(6-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 1 3 0】



10

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び6-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジンから出発し、tBuOHを1,4-ジオキサンに代え、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、実施例55に記載されたように調製して、生成物を固体(99mg、64%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.87-1.97(m, 2H), 2.80(t, J=6.46Hz, 2H), 2.99(br s, 6H), 4.18-4.28(m, 2H), 6.83-6.89(m, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.68-7.73(m, 2H), 7.93(td, J=4.33, 2.68Hz, 2H), 8.20(d, J=2.84Hz, 1H), 8.50-8.52(m, 1H), 9.10(s, 1H)。MS ES+ m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>。

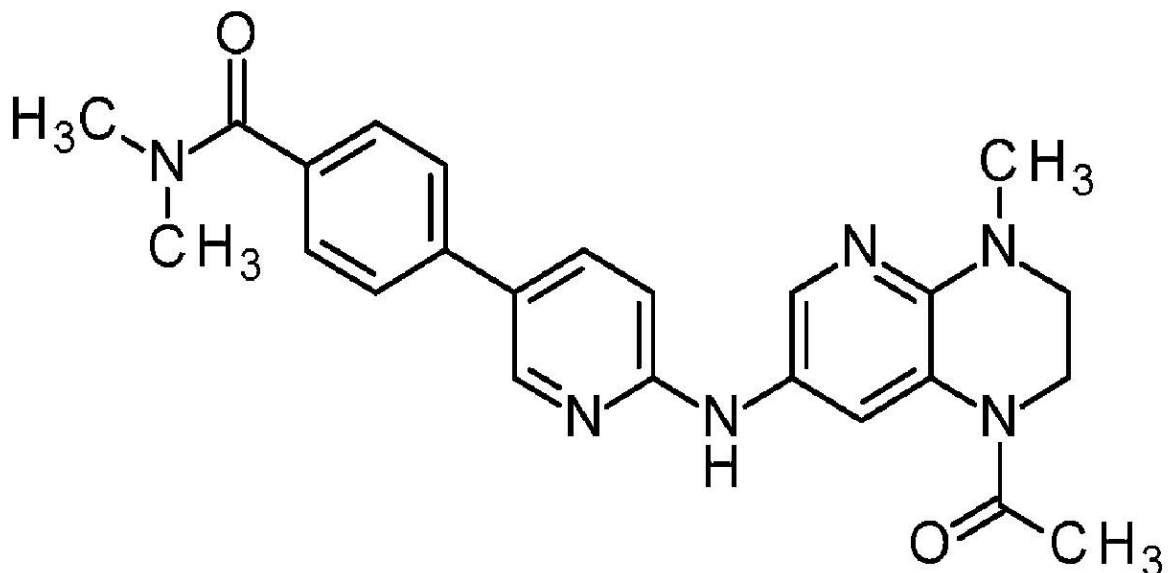
20

【0546】

実施例59：4-(6-((1-アセチル-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

30

【化 1 3 1】

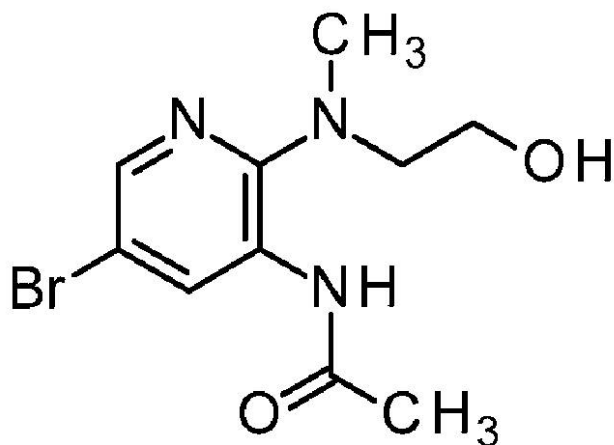


40

ステップ1：中間体47--N-[5-bromo-2-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]-3-ピリジル]アセトアミド

50

【化 1 3 2】



10

2-(メチルアミノ)エタノール(840 $\mu$ L、10.5mmol)を、EtOH(20mL)中の5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロ-ピリジン(2.37g、10mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.07g、15mmol)の懸濁液に室温に加えた。得られた混合物を70℃で30分撹拌した。温度を40℃に下げ、水(20mL)中の亜ジチオン酸ナトリウム(7g、40.2mmol)の溶液をゆっくりと加えた。混合物を40℃で30分、次いで50℃で15分撹拌した。水(10mL)に溶解した更なる亜ジチオン酸ナトリウム(2.5g、14.36mmol)を加え、混合物を50℃で1時間撹拌した。亜ジチオン酸ナトリウム(5g、28.72mmol)を加え、混合物を50℃で30分撹拌した。混合物を約半分の体積に濃縮し、最小量の水を加えて、透明な溶液を得た。混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残留物(1g)をDCM(15mL)及びピリジン(1mL、12.4mmol)に入れた。無水酢酸(400 $\mu$ L、4.23mmol)を加え、得られた混合物を40℃で2日間撹拌した。混合物をトルエン(5mL)で希釈し、濃縮し、ヘプタン中0~100%のEtOAcで溶離するシリカゲルカラムにより精製して、生成物をガム(580mg、20%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.56(br s, 1H), 2.21(s, 3H), 2.85(s, 3H), 3.07-3.17(m, 2H), 3.89-3.97(m, 2H), 8.06(d, J=2.52Hz, 1H), 8.89(d, J=2.21Hz, 1H), 8.95(br s, 1H)。MS ES+ m/z 288 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

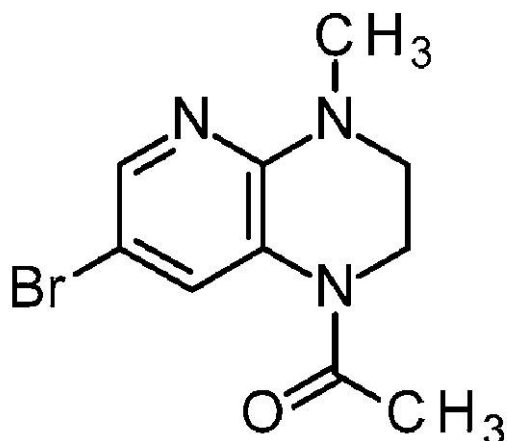
【0547】

ステップ2：中間体48--1-(7-ブロモ-4-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-1-イル)エテノン

40

50

【化 1 3 3】



10

DIAD (436  $\mu$ L、2.21 mmol) を、THF (20 mL) 中の N-[5-ブロモ-2-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]-3-ピリジル]アセトアミド (580 mg、2.01 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (581 mg、2.21 mmol) の溶液に室温で滴加した。得られた混合物を室温で30分攪拌した。混合物を濃縮し、ヘプタン中0~60%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムで精製して、生成物をガム (485 mg、89%) として得た。MS ES+ m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0548】

ステップ3: 4-(6-(1-アセチル-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド (120 mg、0.5 mmol)、1-(7-ブロモ-4-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-1-イル)エタノン (134 mg、0.5 mmol)、Brettphos Pd G3 (22 mg、0.03 mmol) 及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 mg、1.38 mmol) を、tBuOH (5 mL) に入れ、90℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をEtOAc (5 mL) 及び水 (3 mL) に入れた。有機層を分離し、水層をEtOAc (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体 (65 mg、30%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.23 (s, 3H), 2.98 (br s, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.40 (br t, J=4.89 Hz, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.43 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.87 (dd, J=8.67, 2.68 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H), 8.87 (s, 1H)。MS ES+ m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>。

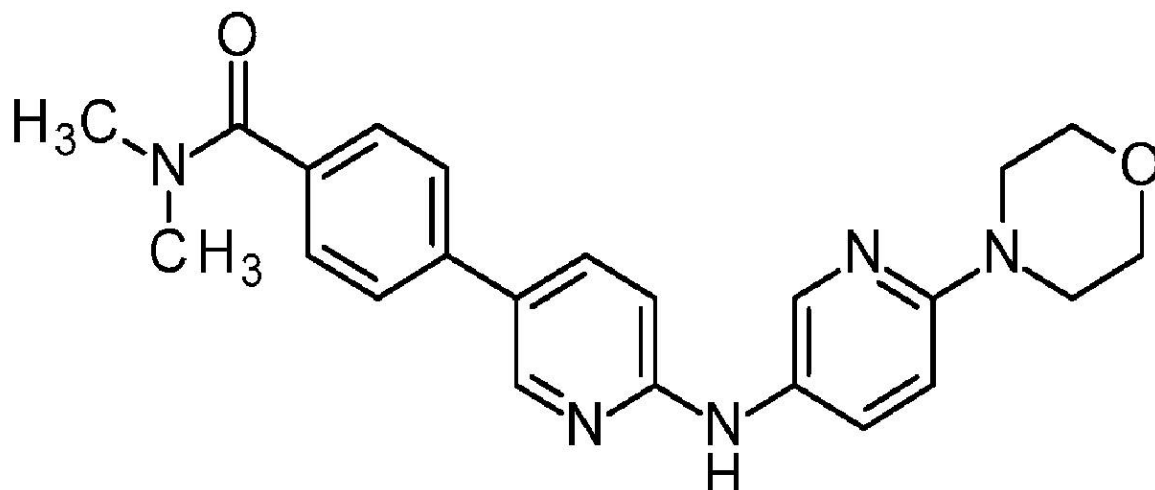
30

【0549】

実施例60: N,N-ジメチル-4-(6-(6-モルホリノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

【化 1 3 4】



10

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及び4-(5-ヨード-2-ピリジル)モルホリンから出発し、実施例59に記載されたように調製して、生成物を固体(38mg、23%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98(b r s, 6H), 3.33-3.38(m, 4H), 3.70-3.74(m, 4H), 6.80-6.87(m, 2H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.89(dd, J=8.67, 2.68Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.98, 2.68Hz, 1H), 8.40(d, J=2.21Hz, 1H), 8.46(dd, J=2.52, 0.63Hz, 1H), 8.96(s, 1H)。MS ES+ m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>。

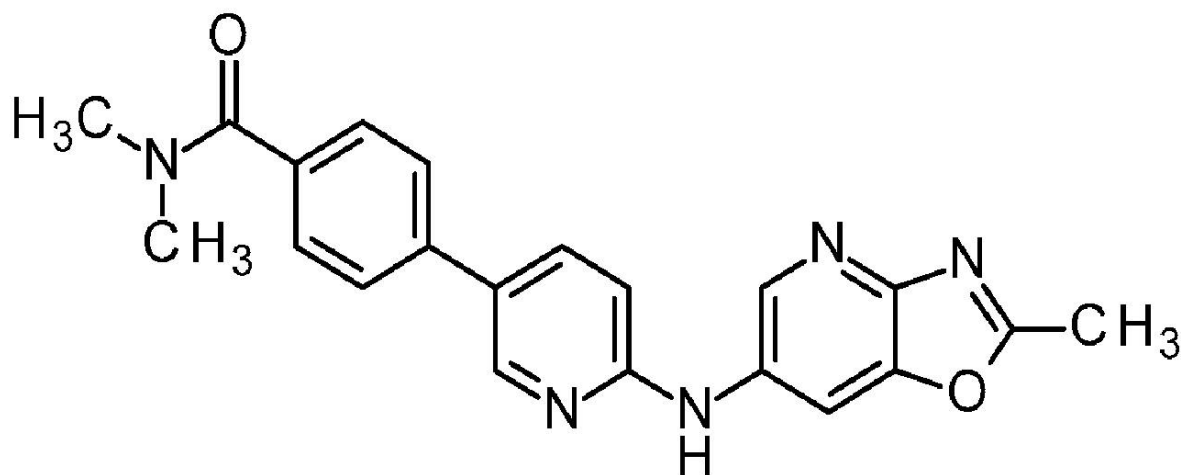
20

【0550】

実施例61：N,N-ジメチル-4-(6-((2-メチルオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 1 3 5】

30



40

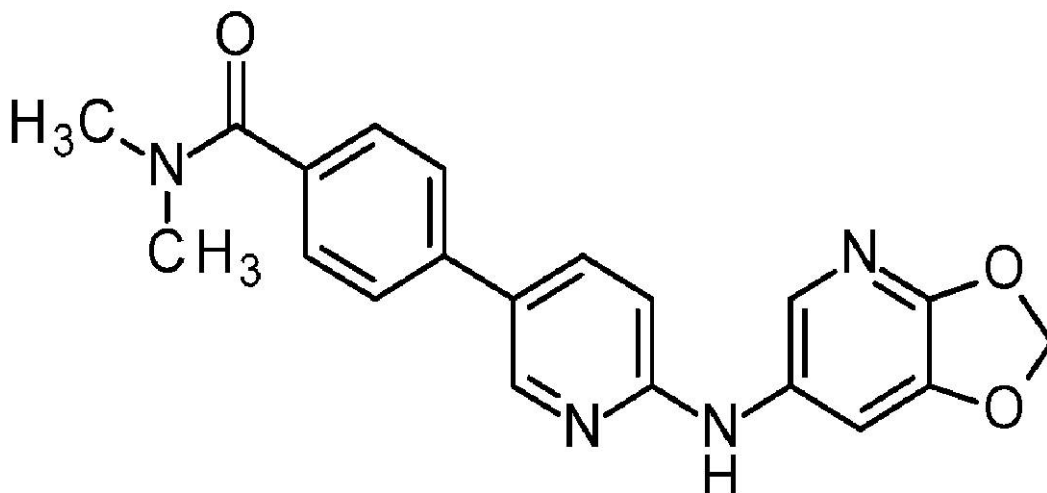
標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド及び6-ブロモ-2-メチル-オキサゾロ[4,5-b]ピリジンから出発し、tBuOHを1,4-ジオキサンに代え、100℃で2日間攪拌し、実施例59に記載されたように調製して、生成物を固体(16mg、4%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.65(s, 3H), 2.97-3.02(m, 6H), 6.97-7.03(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.51(s, 1H)

50



, 7.73 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.00–8.05 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60–8.62 (m, 1H), 8.82 (d,  $J=2.52$  Hz, 1H), 9.71 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  374  $[M+H]^+$ 。  
【0551】

実施例62：4-(6-([1,3]ジオキサロ[4,5-b]ピリジン-6-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド  
【化136】



標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び6-ブromo-[1,3]ジオキサロ[4,5-b]ピリジンから出発し、tBuOHを1,4-ジオキサンに代え、100℃で一晩加熱し、実施例59に記載されたように調製して、生成物を固体(19mg、23%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.98 (br s, 6H) 6.13 (s, 2H) 6.88 (d,  $J=8.83$  Hz, 1H) 7.48 (d,  $J=7.61$  Hz, 2H) 7.70 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.77 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H) 7.83 (d,  $J=1.89$  Hz, 1H) 7.95 (dd,  $J=8.67, 2.68$  Hz, 1H) 8.52 (d,  $J=2.52$  Hz, 1H) 9.21 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  363  $[M+H]^+$ 。

【0552】

実施例63：N,N-ジメチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

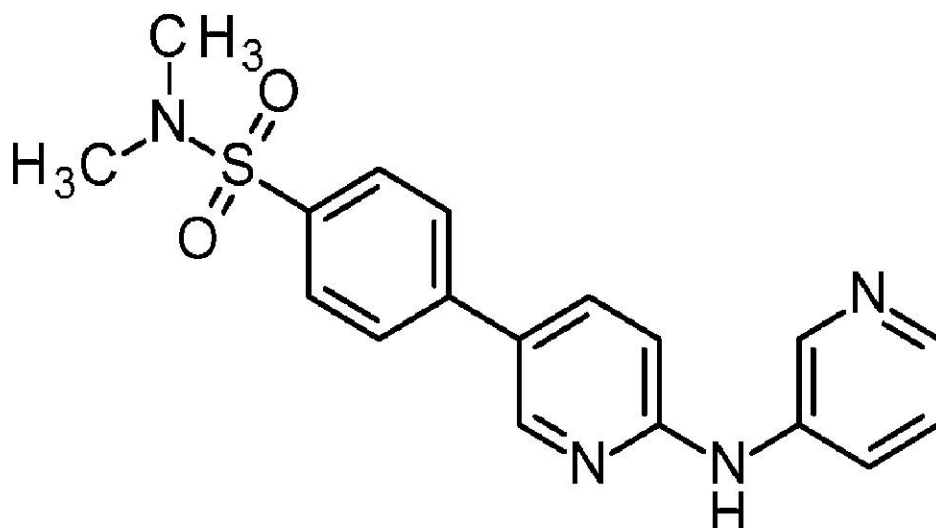
20

30

40

50

【化 1 3 7】

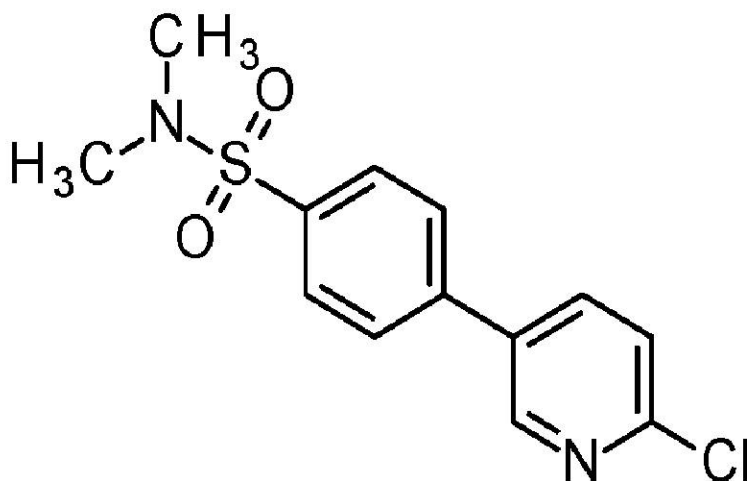


10

ステップ 1：中間体 49-4-（6-クロロ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 8】

20



30

2-クロロ-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（1.39 g、5.82 mmol）、4-ヨード-N，N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド（1.51 g、4.85 mmol）、 $K_2CO_3$ （1.68 g、12.13 mmol）及び  $PdCl_2$ （Amphos）（0.14 g、0.2 mmol）を、1，4-ジオキサン（5 mL）及び水（2 mL）に溶解し、混合物を 95℃で 2 時間攪拌した。水及び EtOAc を加え、混合物を抽出した。有機層を濃縮し、残留物を EtOH から再結晶させて、生成物を固体（0.25 g、17%）として得た。MS ES+  $m/z$  297  $[M+H]^+$ 。

40

【0553】

ステップ 2：N，N-ジメチル-4-（6-（ピリジン-3-イルアミノ）ピリジン-3-イル）ベンゼンスルホンアミド

標記化合物を、4-（6-クロロ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド及びピリジン-3-アミンから出発し、実施例 30 の記載と同様の方法で合成して、生成物を固体（26 mg、11%）として得た。 $^1H$  NMR（500 MHz， $DMSO-d_6$ ） $\delta$  ppm 2.66（s，6H）7.00（d，1H）7.33（dd，1H）7.81（m，2H）7.96（m，2H）8.06（dd，1H）8.15（

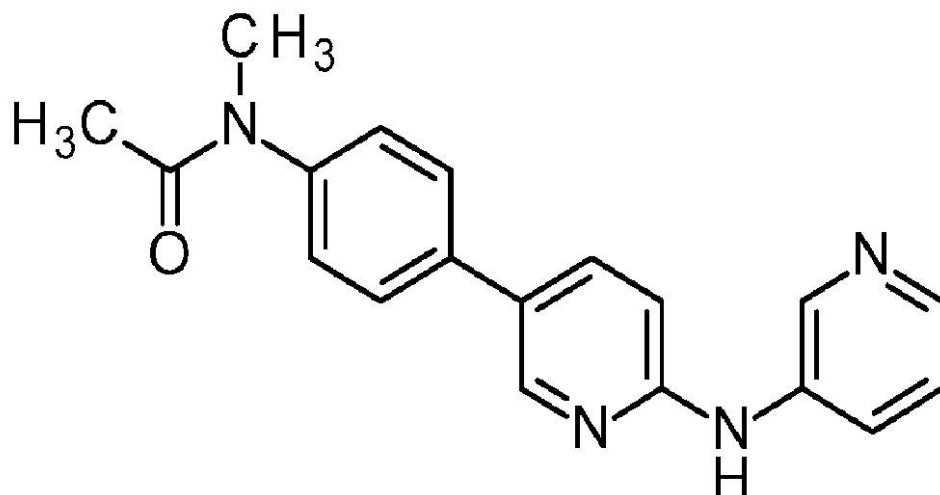
50

dd, 1H) 8.27 (br d, 1H) 8.65 (d, 1H) 8.86 (d, 1H) 9.53 (s, 1H)。MS ES+ m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>。

【0554】

実施例64：N-メチル-N-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

【化139】

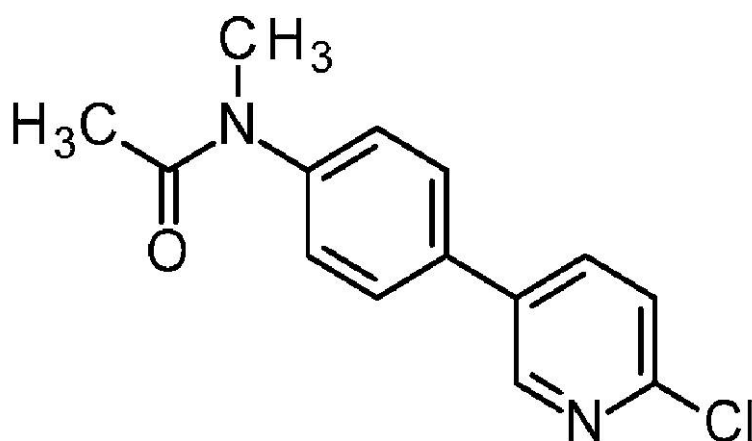


10

20

ステップ1：中間体50--N-[4-(6-クロロ-3-ピリジル)フェニル]-N-メチルアセトアミド

【化140】



30

標記化合物を、N-(4-ブロモフェニル)-N-メチルアセトアミド及び(6-クロロ-3-ピリジル)ボロン酸から出発し、中間体3に記載されたように調製して、生成物を固体(1.33g、58%)として得た。MS ES+ m/z 261 [M+H]<sup>+</sup>。

【0555】

ステップ2：N-メチル-N-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

N-[4-(6-クロロ-3-ピリジル)フェニル]-N-メチルアセトアミド(730mg、2.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4g、4.2mmol)、2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン)ビフェニルパラジウム(II)アセテート(65mg、0.14mmol)、ピリジン-3-アミン(350mg、3.72mmol)及びTEA(0.19mL、1.4mmol)を、1,4-ジオキサン(15mL)に入れ、得られた混合物を窒素で5分脱気し、90℃で一晩攪拌した。NaOtBu(538mg、5.6mmol)及び2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン)ビフェニルパラジウ

40

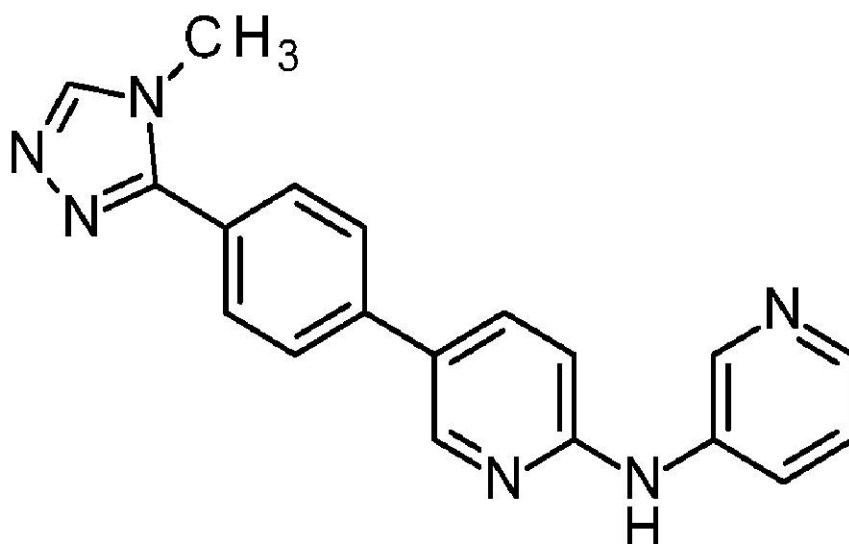
50

ム (II) アセテート (65 mg、0.14 mmol) を加え、攪拌を 90 °C で 4 時間続けた。室温まで冷却したとき、混合物を EtOAc (10 mL)、ブライン (10 mL) 及び水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、濾過し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (36 mg、4%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.42 (br s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61–8.51 (m, 1H), 8.31–8.22 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 1.3, 4.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36–7.27 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.82 (br s, 3H)。MS ES+ m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>。

【0556】

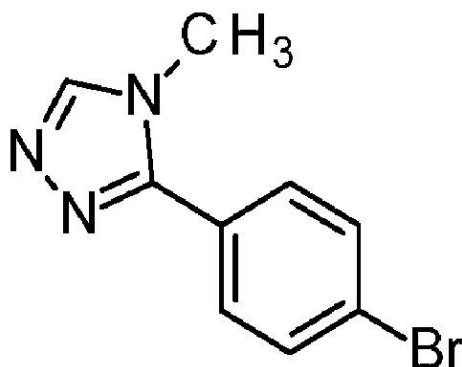
実施例 65: 5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン

【化141】



ステップ 1: 中間体 51--3-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール

【化142】



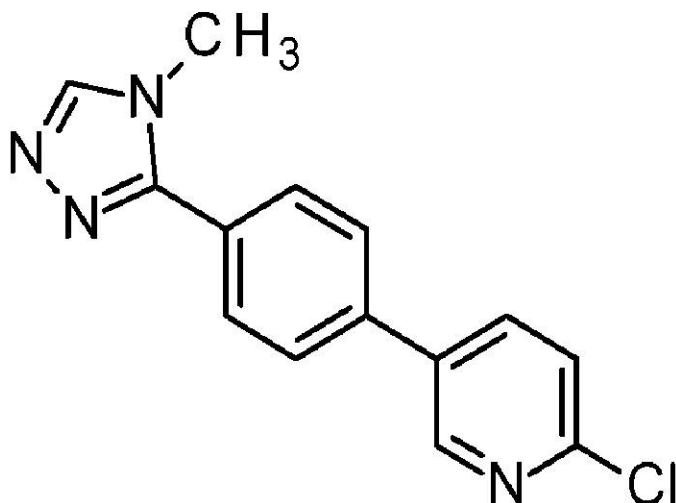
4-ブロモベンゾヒドラジド (650 mg、3.02 mmol) 及び DMFDMA (0.5 mL、3.76 mmol) を DMF (1.5 mL) に入れ、得られた混合物をマイクロ波反応器により 130 °C で 1 時間加熱した。室温まで冷却したとき、EtOH 中 33%

の  $\text{MeNH}_2$  (1.5 mL、12.05 mmol) を加え、続いて  $\text{AcOH}$  (1 mL、17.48 mmol) を注意深く加えた。得られた混合物をマイクロ波反応器により 130 °C で 30 分加熱した。室温まで冷却したとき、混合物を水 (15 mL) に注ぎ、冷蔵庫で一晩保持した。形成された沈殿物を濾取し、廃棄した。濾液の pH を、2 M  $\text{NaOH}$  水溶液を使用して >7 に調整し、次いで  $\text{EtOAc}$  (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (440 mg、61%) として得た。MS ES+  $m/z$  238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0557】

ステップ 2：中間体 52-2-クロロ-5-[4-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]ピリジン

【化143】



標記化合物を、3-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール及び(6-クロロ-3-ピリジル)ボロン酸から出発し、1,4-ジオキサンを  $n\text{-BuOH}$  に代え、混合物を 90 °C で 2.5 時間攪拌して、中間体 4 に記載されたように調製して、生成物を固体 (250 mg、55%) として得た。MS ES+  $m/z$  271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0558】

ステップ 3：5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン

標記化合物を、2-クロロ-5-[4-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]ピリジン及びピリジン-3-アミンから出発し、1,4-ジオキサンを DMF に代え、実施例 18 に記載されたように調製して、生成物を固体 (15 mg、10%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 9.47 (s, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.64–8.63 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (br d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 1.1, 4.6 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.89–7.83 (m, 4H), 7.33 (dd,  $J$  = 4.7, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。MS ES+  $m/z$  329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0559】

実施例 66：(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン

10

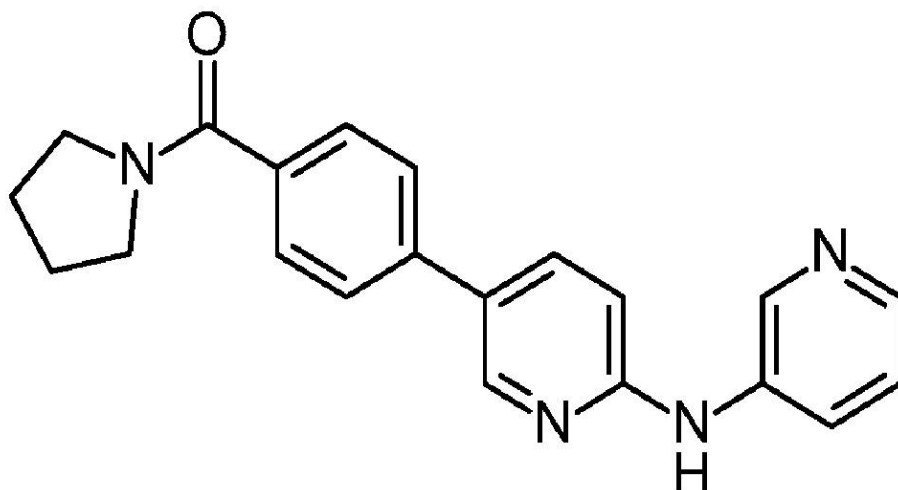
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

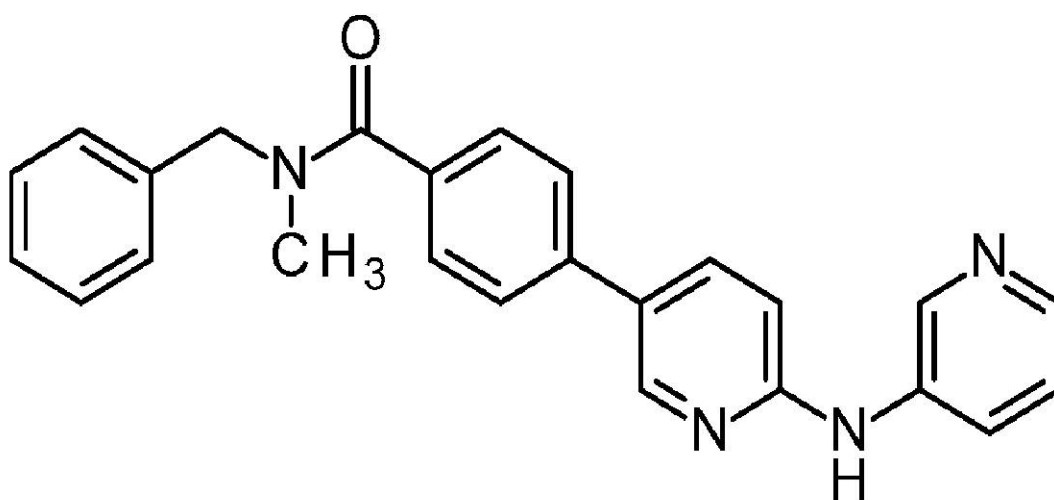
標記化合物を、5-ブロモ-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン及び[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]ボロン酸から出発し、実施例10に記載されたように調製して、生成物を固体(42mg、30%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.82-1.94(m, 4H), 3.44-3.54(m, 4H), 6.95-7.02(m, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.97-8.03(m, 1H), 8.10-8.15(m, 1H), 8.24-8.31(m, 1H), 8.48-8.63(m, 1H), 8.75-8.93(m, 1H), 9.40-9.52(m, 1H)。MS ES+ m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0560】

実施例67：N-ベンジル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 1 4 5】



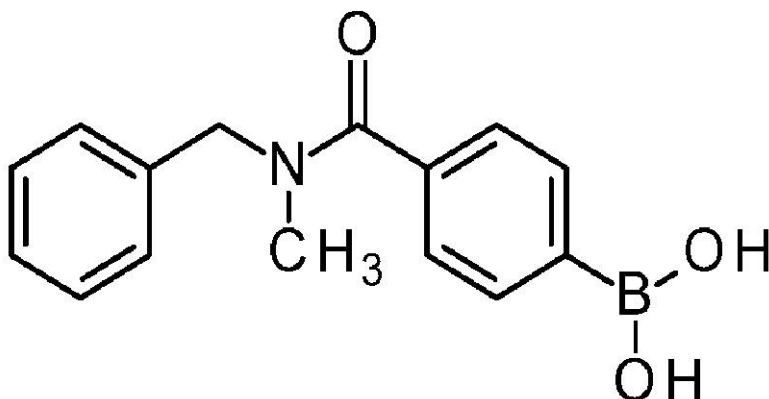
30

40

ステップ1：中間体53--[4-[ベンジル(メチル)カルバモイル]フェニル]ボロン酸

50

【化 1 4 6】



10

4-ボロノ安息香酸 (1 g、6.03 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。HATU (2.8 g、7.41 mmol) 及び DIPEA (5.38 mL、30.88 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 10 分攪拌した。N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (1.59 mL、12.4 mmol) を加え、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を加え、有機層を分離し、半飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (2×50 mL)、水 (2×50 mL)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、生成物を固体 (1.49 g、90%) として得た。MS ES+ m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0561】

ステップ 2: N-ベンジル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、5-ブロモ-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン及び [4-[ベンジル(メチル)カルバモイル]フェニル]ボロン酸から出発し、実施例 10 に記載されたように調製して、生成物を固体 (55 mg、34%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.44 (1H, br s) 8.83 (1H, br s) 8.57 (1H, br s) 8.26 (1H, br d) 8.11 (1H, m) 7.98 (1H, br s) 7.74 (2H, br s) 7.53 (2H, br s) 7.35-7.42 (3H, m) 7.30 (2H, dd) 7.22 (1H, br s) 6.92-7.01 (1H, m) 4.69 (1H, br s) 4.55 (1H, br s) 2.89 (3H, br s)。MS ES+ m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>。

30

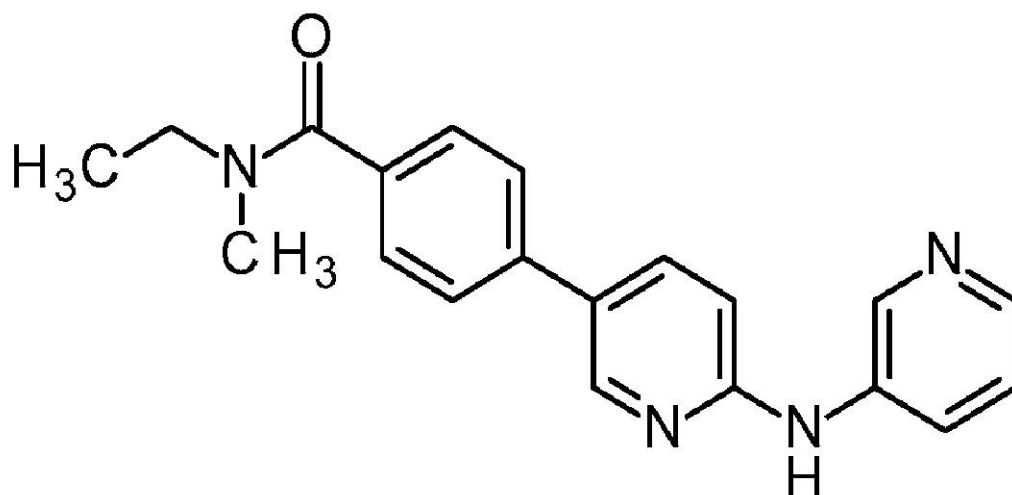
【0562】

実施例 68: N-エチル-N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

50

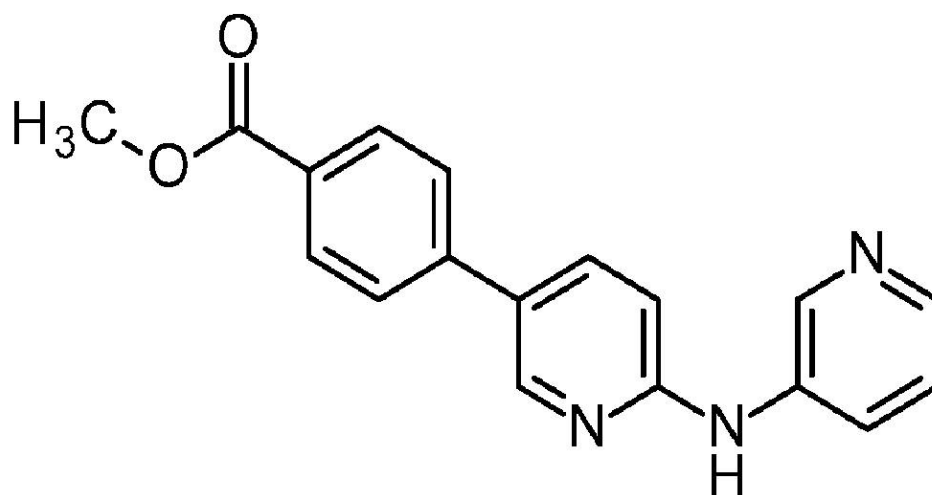
【化 1 4 7】



10

ステップ 1：中間体 5 4 - - メチル 4 - [ 6 - ( 3 - ピリジルアミノ ) - 3 - ピリジル ]  
ベンゾエート  
【化 1 4 8】

20



30

標記化合物を、5-ブロモ-N-(3-ピリジル)ピリジン-2-アミン及び(4-メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸から出発し、実施例 10 に記載されたように調製して、生成物を固体 (412 mg、70%) として得た。MS ES+ m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>。

【0 5 6 3】

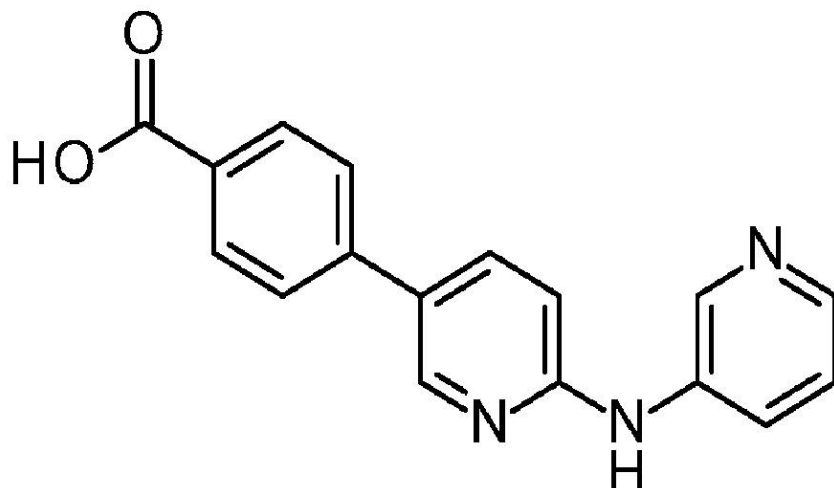
ステップ 2：中間体 5 5 - - 4 - [ 6 - ( 3 - ピリジルアミノ ) - 3 - ピリジル ] 安息香酸

40

50



【化 1 4 9】



メチル 4-〔6-〔3-ピリジルアミノ〕-3-ピリジル〕ベンゾエート (412 mg、1.35 mmol) を MeOH (20 mL) 及び水 (2 mL) に入れた。LiOH 水和物 (283 mg、6.75 mmol) を加え、反応混合物を一晩還流した。室温まで冷却したとき、混合物を濃縮し、1 M HCl 水溶液 (50 mL) を加えた。形成された沈殿物を濾取し、乾燥して、生成物を固体 (342 mg、87%) として得た。MS ES+  $m/z$  292 [M+H]<sup>+</sup>。

【0564】

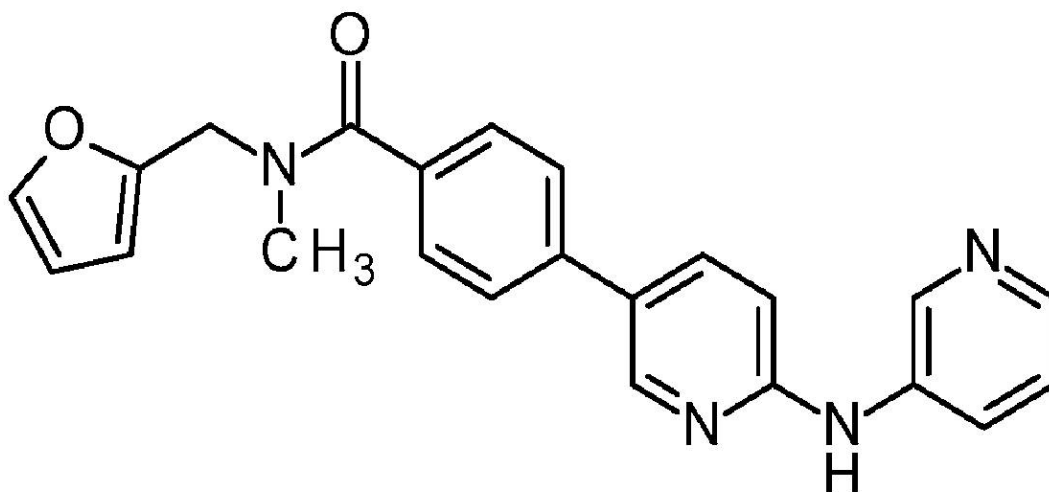
ステップ 3：N-エチル-N-メチル-4-〔6-〔ピリジン-3-イルアミノ〕ピリジン-3-イル〕ベンズアミド

標記化合物を、4-〔6-〔3-ピリジルアミノ〕-3-ピリジル〕安息香酸及び N-メチルエチルアミンから出発して、中間体 53 に記載されたように調製した。分取 HPLC により精製して、生成物を固体 (63 mg、55%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 (br s, 3H), 2.95 (br s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.35-3.54 (m, 1H), 6.98 (dd, J=8.83, 0.63 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.35, 4.57 Hz, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.73 (m, J=7.60 Hz, 2H), 8.00 (dd, J=8.51, 2.52 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=4.57, 1.42 Hz, 1H), 8.27 (m, J=8.40, 2.70, 1.60 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.21 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  333 [M+H]<sup>+</sup>。

【0565】

実施例 69：N-〔フラン-2-イルメチル〕-N-メチル-4-〔6-〔ピリジン-3-イルアミノ〕ピリジン-3-イル〕ベンズアミド

【化 1 5 0】



10

標記化合物を、4-[6-(3-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]安息香酸及び1-(2-フリル)-N-メチル-メタンアミンから出発して、中間体53に記載されたように調製した。分取HPLCにより精製して、生成物を固体(70mg、40%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.92 (s, 3H), 4.48 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.35, 4.57Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.00 (dd, J=8.67, 2.36Hz, 1H), 8.12 (dd, J=4.57, 1.42Hz, 1H), 8.26 (m, J=8.30Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.21Hz, 1H), 9.44 (s, 1H)。MS ES+ m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>。

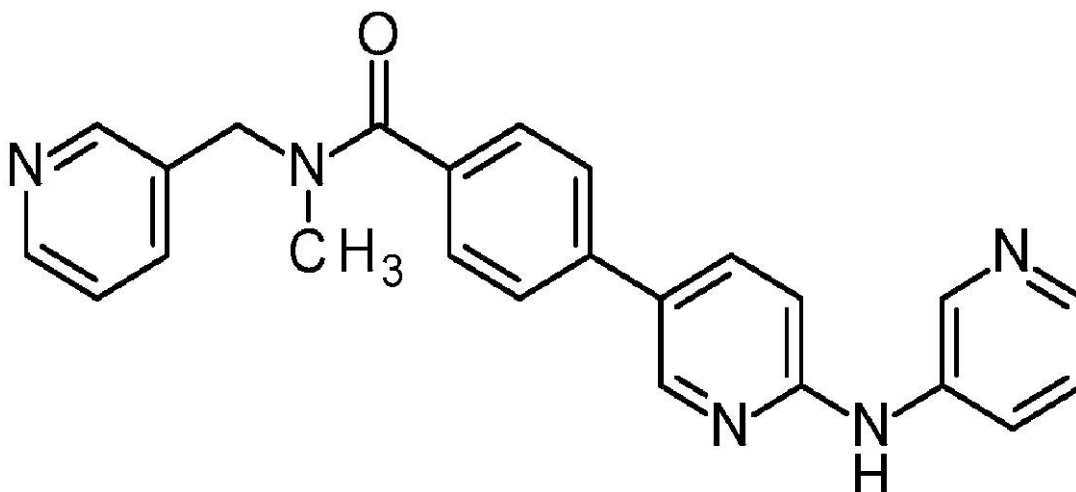
20

【0566】

実施例70：N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド

30

【化 1 5 1】



40

標記化合物を、4-[6-(3-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]安息香酸及びN-メチル-1-(3-ピリジル)メタンアミンから出発して、中間体53に記載されたように調製した。分取HPLCにより精製して、生成物を固体(45mg、33%)として得

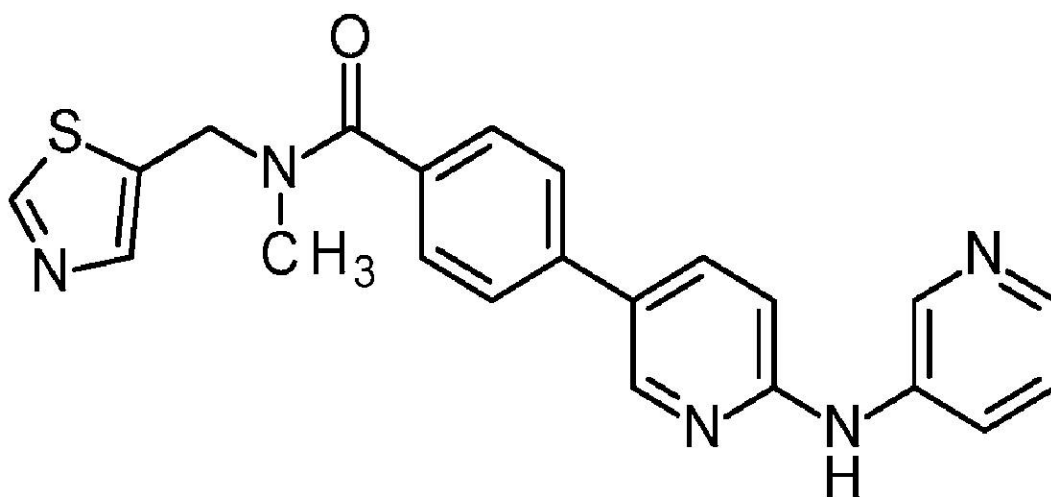
50

た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.93 (s, 3H), 4.51–4.77 (m, 2H), 6.97 (br d,  $J=8.83$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J=8.20$ , 4.73 Hz, 1H), 7.42 (m,  $J=7.40$ , 4.90 Hz, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.74 (m,  $J=7.90$  Hz, 3H), 7.99 (br d,  $J=7.57$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J=4.41$ , 1.26 Hz, 1H), 8.26 (m,  $J=8.50$  Hz, 1H), 8.37–8.66 (m, 3H), 8.84 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H), 9.44 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0567】

実施例71：N-メチル-4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)ベンズアミド

【化152】



標記化合物を、4-[6-(3-ピリジルアミノ)-3-ピリジル]安息香酸及びN-メチル-1-チアゾール-5-イル-メタンアミンから出発して、中間体53に記載されたように調製した。分取HPLCにより精製して、生成物を固体(48 mg、27%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.94 (s, 3H), 4.85 (br s, 2H), 6.97 (dd,  $J=8.83$ , 0.63 Hz, 1H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.51 (d,  $J=7.62$  Hz, 2H), 7.75 (br d,  $J=8.20$  Hz, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.67$ , 2.68 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J=4.57$ , 1.42 Hz, 1H), 8.26 (ddd,  $J=8.35$ , 2.68, 1.26 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H), 8.84 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J=0.63$  Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H)。MS ES+  $m/z$  402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0568】

実施例72：N,N-ジメチル-4-(6-(5-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

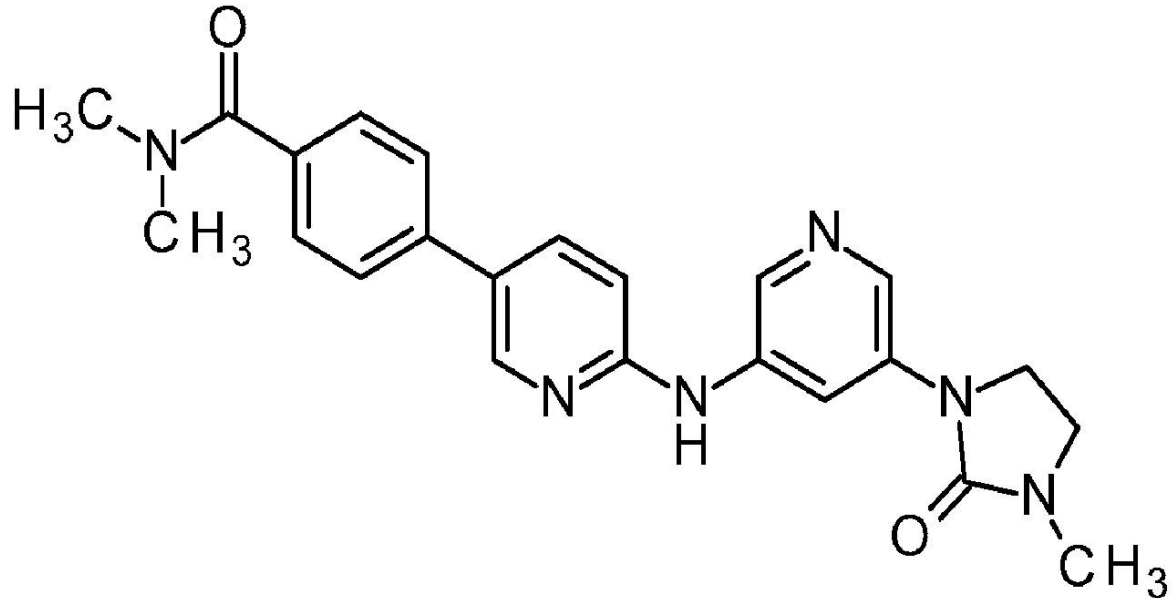
20

30

40

50

【化 1 5 3】

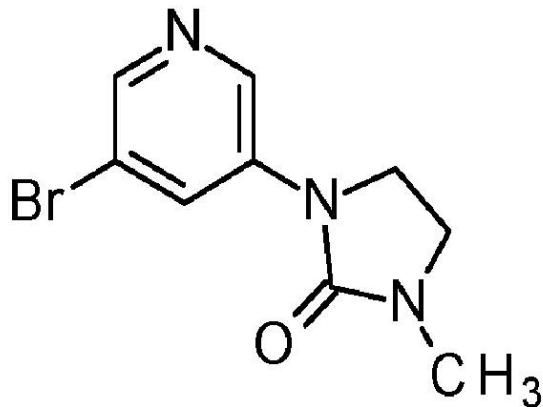


10

ステップ 1：中間体 5 6 -- 1 - (5-ブロモ-3-ピリジル) - 3-メチル-イミダゾリジン-2-オン

20

【化 1 5 4】



30

60%のNaH(62mg、1.61mmol)を、THF(5mL)中の1-(5-ブロモ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2-オン(300mg、1.24mmol)の懸濁液に0℃で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。MeI(85μL、1.37mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。更なるMeI(85μL、1.37mmol)を加え、続いてDMF(1mL)を加え、混合物を2時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(4mL)を加え、混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体(280mg、89%)として得た。MS ES+ m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0 5 6 9】

ステップ 2：N, N-ジメチル-4-(6-(5-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

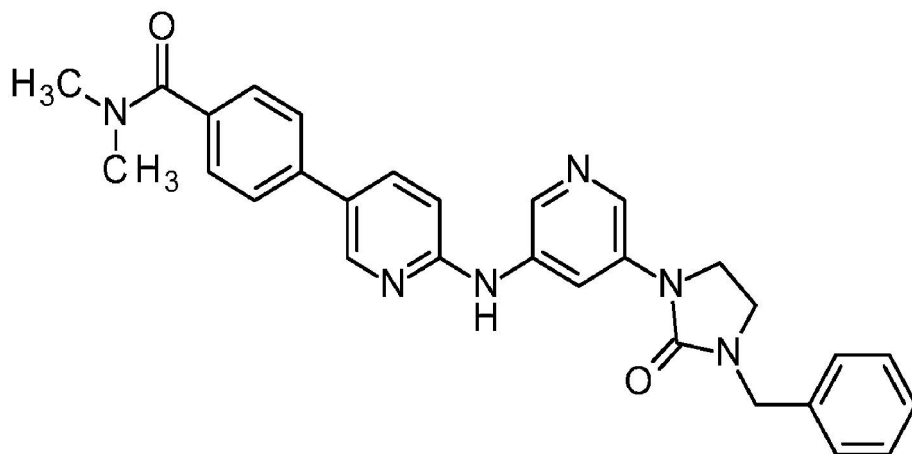
標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-メチル-イミダゾリジン-2-オンから出発し、100℃で1時間加熱し、実施例 25に記載されたように調製して、生成物を固体(20mg、12%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ p

50

pm 2.79 (s, 3H), 2.94–3.12 (m, 6H), 3.41–3.58 (m, 2H), 3.79–3.94 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.42–8.49 (m, 1H), 8.54–8.60 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H)。MS ES+ m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>。

【0570】

実施例73：4-(6-((5-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド  
【化155】



標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-ベンジル-3-(5-ブロモ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2-オンから出発し、トルエン中において90℃で6時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(166mg、81%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.08 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.58 (dd, J=9.30, 7.09Hz, 3H), 3.96–4.02 (m, 2H), 4.53–4.56 (m, 2H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 5H), 7.56 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.73–7.78 (m, 3H), 8.06–8.10 (m, 1H), 8.57–8.60 (m, 1H), 8.65–8.69 (m, 1H), 8.92–8.95 (m, 1H), 9.36–9.40 (m, 1H)。MS ES+ m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>。

【0571】

実施例74：4-(6-((5-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

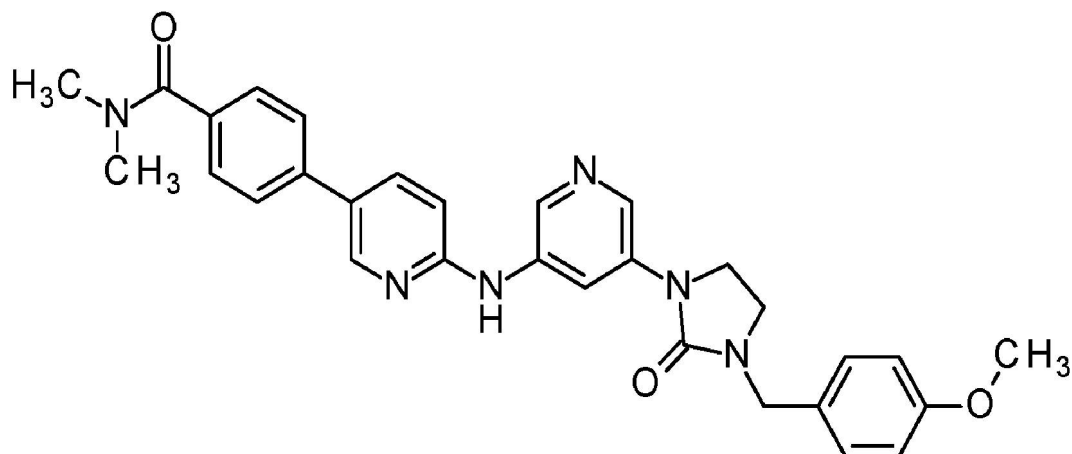
20

30

40

50

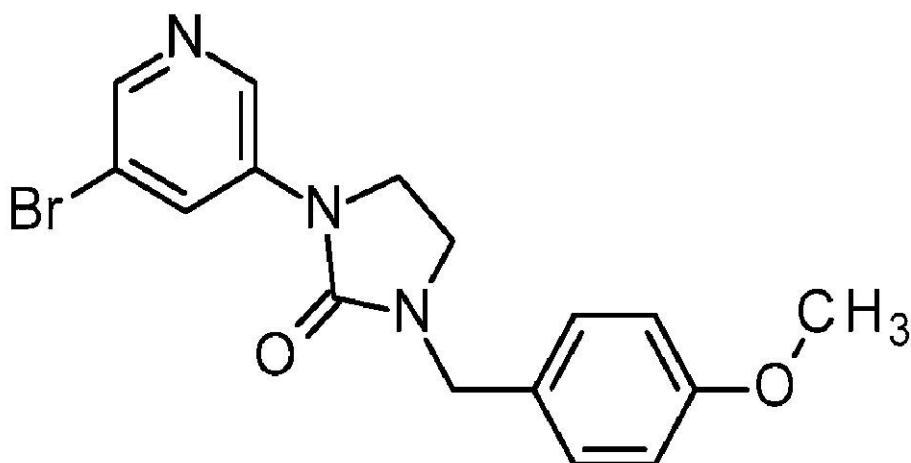
【化 1 5 6】



10

ステップ 1：中間体 5 7 - 1 - (5-ブロモ-3-ピリジル) - 3 - [(4-メトキシフェニル)メチル] イミダゾリジン-2-オン

【化 1 5 7】



20

30

標記化合物を、1-(5-ブロモ-3-ピリジル) イミダゾリジン-2-オン及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンから出発し、THFをDMFに代え、中間体 5 6 に記載されたように調製して、生成物を固体 (289mg、定量的) として得た。MS ES+ m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>。

【0 5 7 2】

ステップ 2：4-(6-(5-(3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル] イミダゾリジン-2-オンから出発し、90℃で一晩加熱し、実施例 2 5 に記載されたように調製して、生成物を固体 (250mg、77%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.99 (br s, 6H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (br t, J=7.88Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.20Hz, 2H), 8.00 (dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.58 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.71 (d, J=1.89Hz, 1H), 9

40

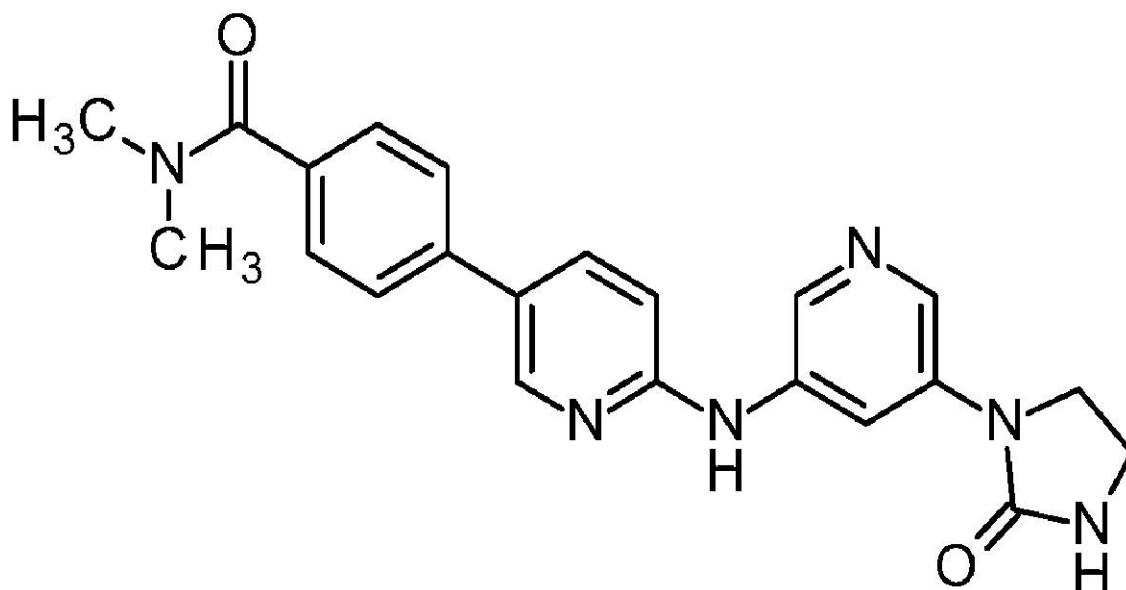
50

. 44 (s, 1H)。MS ES+ m/z 523 [M+H]<sup>+</sup>。

【0573】

実施例75：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-オキソイミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【化158】



標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び1-（5-ブromo-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オンから出発して、実施例55に記載されたように調製して、生成物を固体（15mg、9%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm 2.99（br s，6H），3.46（t，J=7.88Hz，2H），3.88-3.94（m，2H），6.99（d，J=8.83Hz，1H），7.10（s，1H），7.49（m，J=8.20Hz，2H），7.73（m，J=8.20Hz，2H），7.99（dd，J=8.83，2.52Hz，1H），8.29（d，J=2.21Hz，1H），8.41（t，J=2.21Hz，1H），8.57（d，J=2.52Hz，1H），8.73（d，J=2.21Hz，1H），9.41（s，1H）。MS ES+ m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>。

【0574】

実施例76：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-オキソ-3-（ピリジン-3-イルメチル）イミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

10

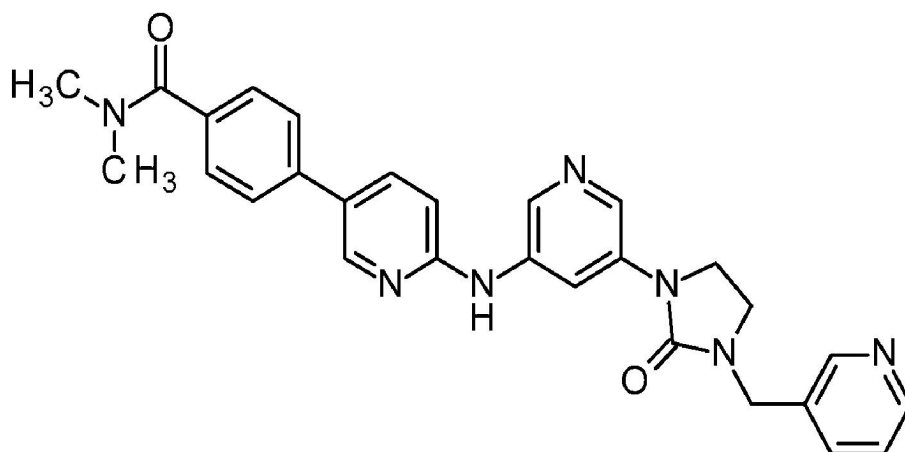
20

30

40

50

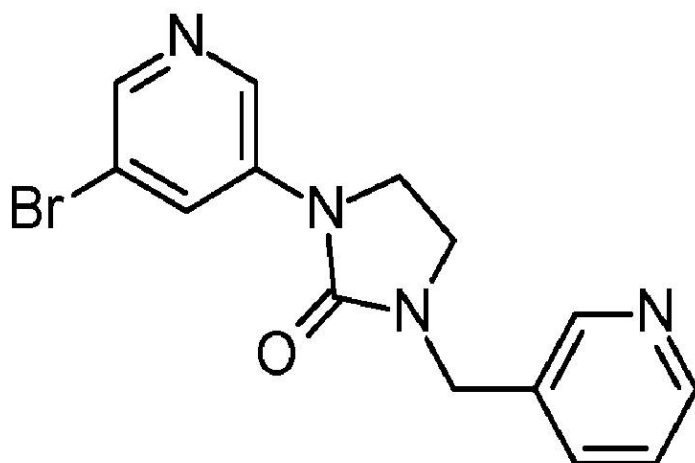
【化 1 5 9】



10

ステップ 1：中間体 58-1-（5-ブromo-3-ピリジル）-3-（3-ピリジルメ  
チル）イミダゾリジン-2-オン

【化 1 6 0】



20

30

標記化合物を、1-（5-ブromo-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オン及び3-（ブromoメチル）ピリジンHBrから出発し、THFをDMFに代え、中間体56に記載されたように調製して、生成物を固体（206mg、定量的）として得た。MS ES+  $m/z$  333  $[M+H]^+$ 。

【0575】

ステップ 2：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-オキソ-3-（ピリジン-3-イルメチル）イミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

40

標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び1-（5-ブromo-3-ピリジル）-3-（3-ピリジルメチル）イミダゾリジン-2-オンから出発し、90℃で一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体（46mg、15%）として得た。 $^1H$  NMR（500MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm 2.99（br s，6H），3.43-3.50（m，2H），3.85-3.93（m，2H），4.47（s，2H），6.99（d， $J=8.51$  Hz，1H），7.42（dd， $J=7.72$ ，4.89 Hz，1H），7.49（d， $J=8.20$  Hz，2H），7.72-7.78（m，3H），8.00（dd， $J=8.51$ ，2.52 Hz，1H），8.34（d， $J=2.21$  Hz，1H）

50

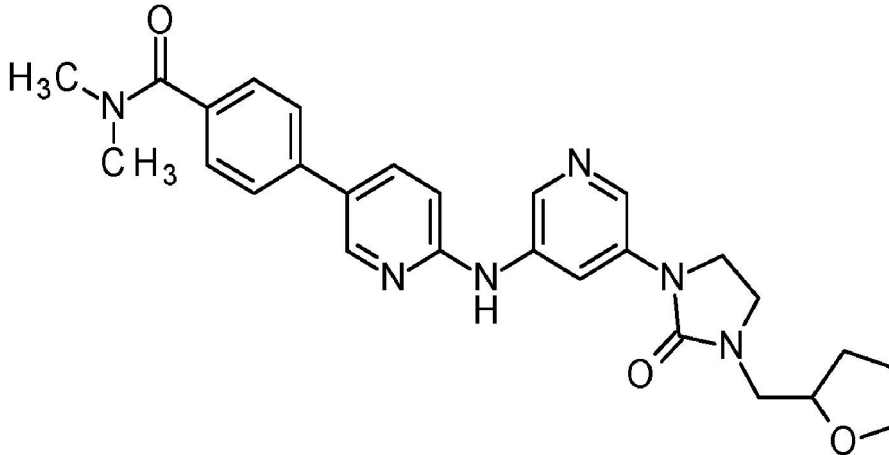


, 8.49 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=5.13$  Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.71 (d,  $J=2.21$  Hz, 1H), 9.45 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  494  $[M+H]^+$ 。

【0576】

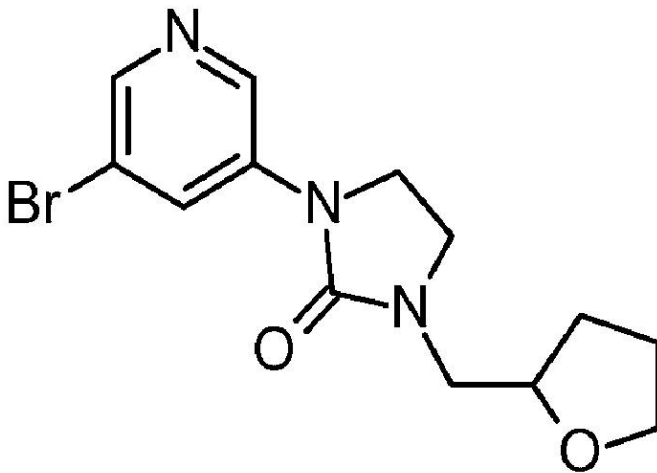
実施例77：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-オキソ-3-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メチル）イミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【化161】



ステップ1：中間体59-1-（5-ブromo-3-ピリジル）-3-（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）イミダゾリジン-2-オン

【化162】



標記化合物を、1-（5-ブromo-3-ピリジル）イミダゾリジン-2-オン及び2-（ブromoメチル）テトラヒドロフランから出発し、THFをDMFに代え、中間体56に記載されたように調製して、生成物を固体（359mg、89%）として得た。MS ES+  $m/z$  326  $[M+H]^+$ 。

【0577】

ステップ2：N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-オキソ-3-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メチル）イミダゾリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

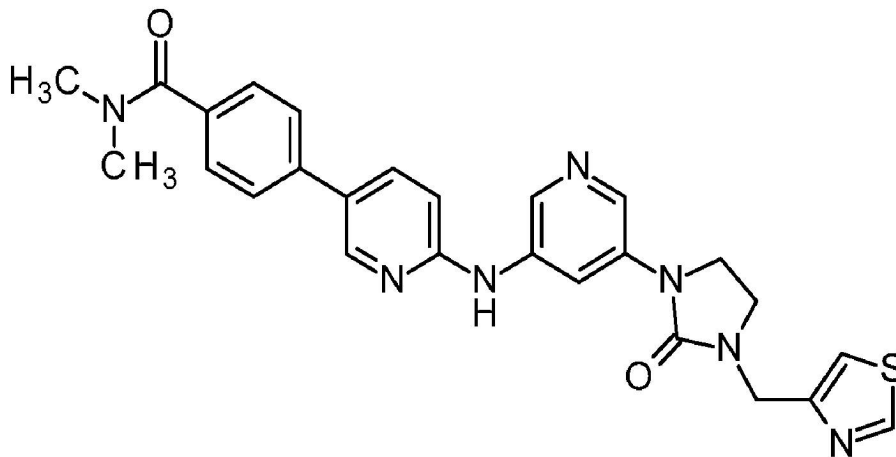
標記化合物を、4-（6-アミノ-3-ピリジル）-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び1-（5-ブromo-3-ピリジル）-3-（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）

イミダゾリジン-2-オンから出発し、90℃で1.5時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(31mg、19%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.59–1.67 (m, 1H), 1.89–1.96 (m, 2H), 1.99–2.08 (m, 1H), 3.01–3.18 (m, 6H), 3.25 (dd, J=14.50, 7.25 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=14.50, 3.15 Hz, 1H), 3.63–3.70 (m, 1H), 3.75–3.83 (m, 2H), 3.87–3.93 (m, 3H), 4.10 (br dd, J=6.94, 2.84 Hz, 1H), 7.05 (br d, J=8.51 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.58 (br d, J=8.20 Hz, 2H), 7.80 (dd, J=8.51, 2.21 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.48–8.58 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>。

【0578】

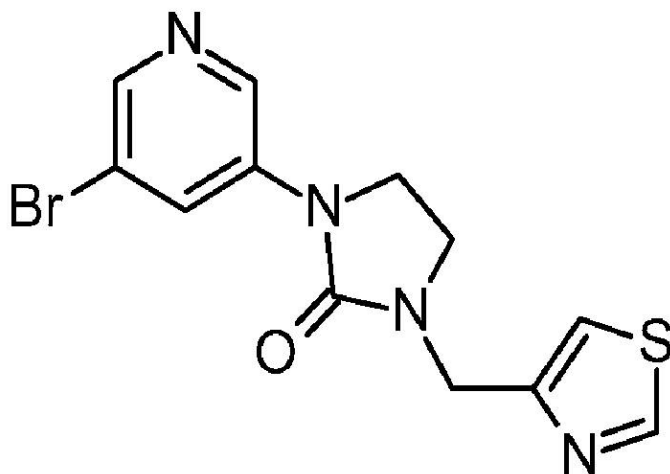
実施例78：N,N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソ-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化163】



ステップ1：中間体60-1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

【化164】



標記化合物を、1-(5-ブロモ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2-オン及び4-

(クロロメチル)チアゾールHClから出発し、THFをDMFに代え、中間体56に記載されたように調製して、生成物を固体(360mg、86%)として得た。MS ES+m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>。

【0579】

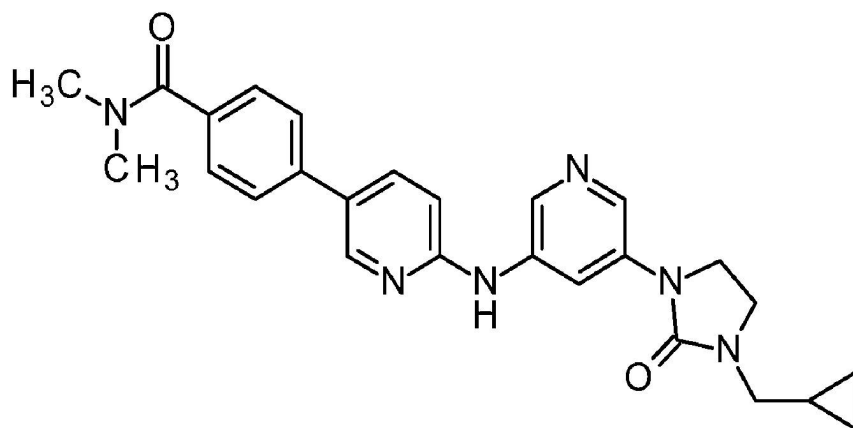
ステップ2：N，N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソ-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N，N-ジメチル-ベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンから出発し、90℃で1.5時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(16mg、10%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.98 (br s, 6H), 3.52 (br t, J=8.04 Hz, 2H), 3.88 (br t, J=7.88 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.98 (d, J=8.83 Hz, 1H), 7.48 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (m, J=8.20 Hz, 2H), 7.99 (dd, J=8.67, 2.36 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.89 Hz, 1H), 9.11 (d, J=1.89 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H)。MS ES+m/z 500 [M+H]<sup>+</sup>。

【0580】

実施例79：4-(6-((5-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N，N-ジメチルベンズアミド

【化165】



ステップ1：中間体61--1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-(シクロプロピルメチル)イミダゾリジン-2-オン

10

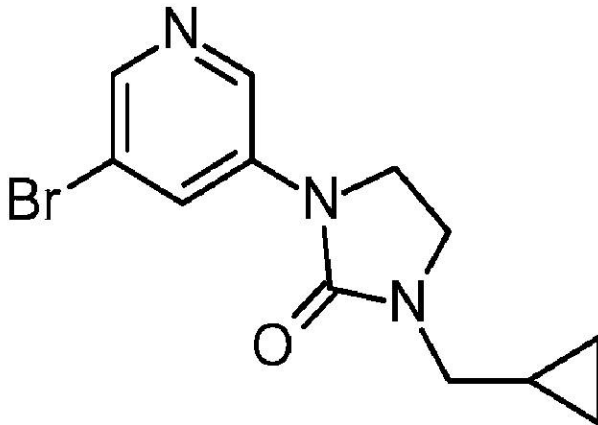
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

標記化合物を、1-(5-ブロモ-3-ピリジル)イミダゾリジン-2-オン及びブロモメチルシクロプロパンから出発し、THFをDMFに代え、中間体56に記載されたように調製して、生成物を固体(308mg、84%)として得た。MS ES+  $m/z$  296  $[M+H]^+$ 。

【0581】

ステップ2：4-(6-(5-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

20

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N,N-ジメチルベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンから出発し、90℃で一晩加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(4mg、2%)として得た。 $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.24-0.28 (m, 2H), 0.58 (dd,  $J=7.88$ , 1.26Hz, 2H), 0.91-1.03 (m, 1H), 3.01-3.17 (m, 6H), 3.20 (d,  $J=6.94$ Hz, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.91 (dd,  $J=9.14$ , 6.94Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (d,  $J=8.51$ Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.80 (dd,  $J=8.67$ , 2.36Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=2.52$ Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=2.21$ Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=1.89$ Hz, 1H), 8.57 (t,  $J=2.36$ Hz, 1H)。MS ES+  $m/z$  457  $[M+H]^+$ 。

30

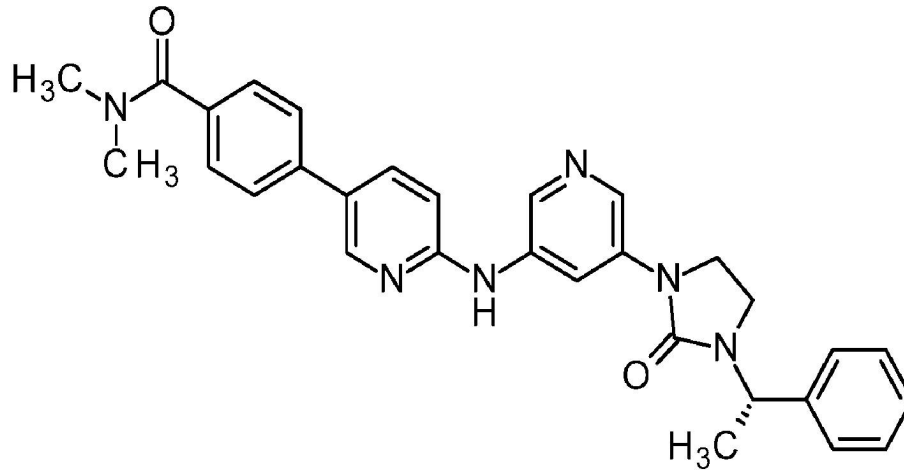
【0582】

実施例80：(S)-N,N-ジメチル-4-(6-(5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

50

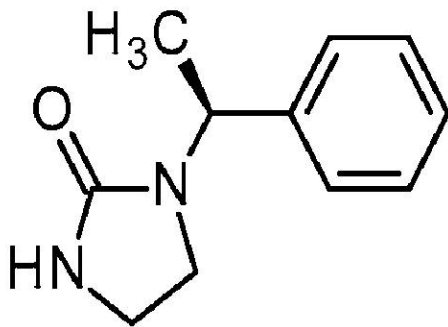
【化 1 6 7】



10

ステップ 1：中間体 6 2 -- 1 -- [(1S) - 1 - フェニルエチル] イミダゾリジン - 2 - オン

【化 1 6 8】



20

2-クロロエチルイソシアネート (700  $\mu$ L、8.21 mmol) を、THF (5 mL) 中の [(1S) - 1 - フェニルエタンアミン (1 mL、7.82 mmol) の溶液に 0  $^{\circ}$ C でゆっくりと加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。更なる 2-クロロエチルイソシアネート (250  $\mu$ L、2.93 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0  $^{\circ}$ C に冷却し、KOtBu (1.32 g、11.7 mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで EtOAc (3  $\times$  10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 100 % の EtOAc で溶出するシリカゲルカラムにより精製して、生成物を油状物 (780 mg、52 %) として得た。MS ES + m/z 191 [M+H]<sup>+</sup>。

30

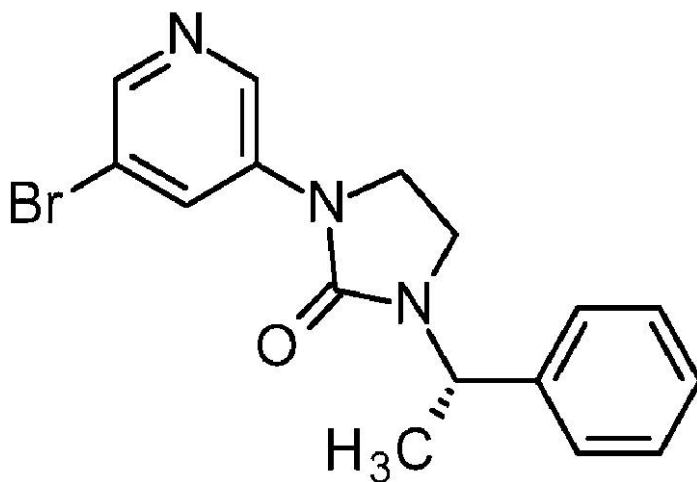
【0 5 8 3】

ステップ 2：中間体 6 3 -- 1 -- (5-ブロモ-3-ピリジル) - 3 - [(1S) - 1 - フェニルエチル] イミダゾリジン - 2 - オン

40

50

【化 1 6 9】



標記化合物を、3, 5-ジブロモピリジン及び1-[(1S)-1-フェニルエチル]イミダゾリジン-2-オンから出発し、中間体14に記載されたように調製して、生成物を油状物(145mg、11%)として得た。MS ES+ m/z 346 [M+H]<sup>+</sup>。

【0584】

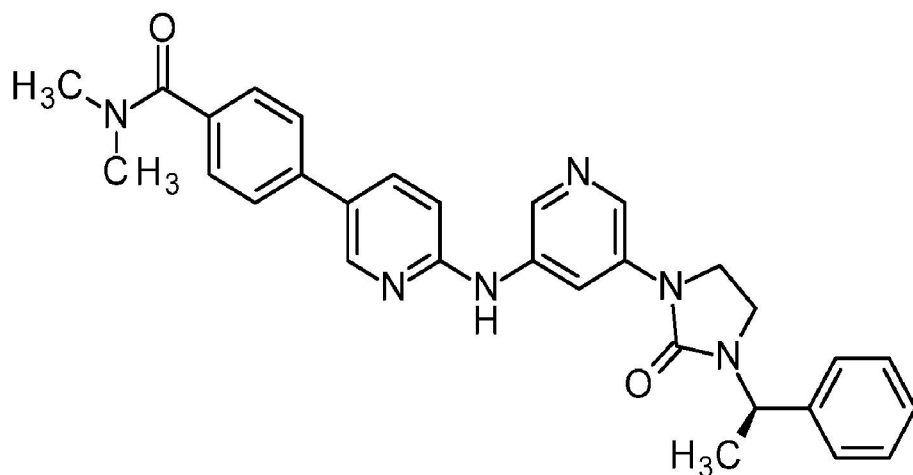
ステップ3: (S)-N, N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-[(1S)-1-フェニルエチル]イミダゾリジン-2-オンから出発し、100℃で1時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(15mg、8%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (d, J=7.25Hz, 3H), 2.98 (br s, 6H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.56 (td, J=8.91, 6.78Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 2H), 5.18 (q, J=7.15Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.98 (dd, J=8.67, 2.68Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.21Hz, 1H), 8.45 (t, J=2.36Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.21Hz, 1H), 9.43 (s, 1H)。MS ES+ m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>。

【0585】

実施例81: (R)-N, N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

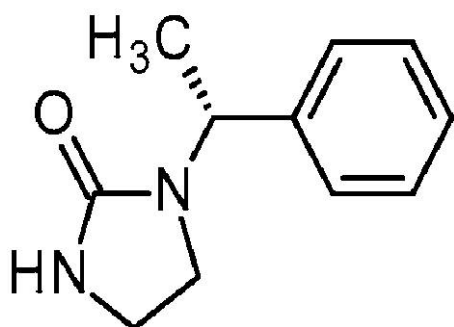
【化 1 7 0】



10

ステップ 1：中間体 6 4 -- 1 -- [(1 R) - 1 - フェニルエチル] イミダゾリジン - 2 - オン

【化 1 7 1】



20

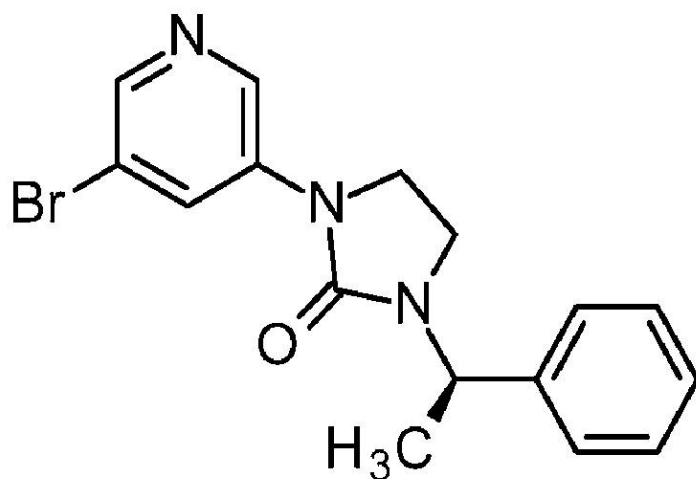
標記化合物を、(1 R) - 1 - フェニルエタンアミンから出発し、中間体 6 2 に記載されたように調製して、生成物を油状物 (3 6 5 m g、2 5 %) として得た。MS ES + m/z 1 9 1 [M+H] +。

30

【0 5 8 6】

ステップ 2：中間体 6 5 -- 1 -- (5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 3 - [(1 R) - 1 - フェニルエチル] イミダゾリジン - 2 - オン

【化 1 7 2】



40

50

標記化合物を、3, 5-ジブロモピリジン及び1-[(1R)-1-フェニルエチル]イミダゾリジン-2-オンから出発し、中間体14に記載されたように調製して、生成物を油状物(120mg、18%)として得た。MS ES+ m/z 346 [M+H]<sup>+</sup>。

【0587】

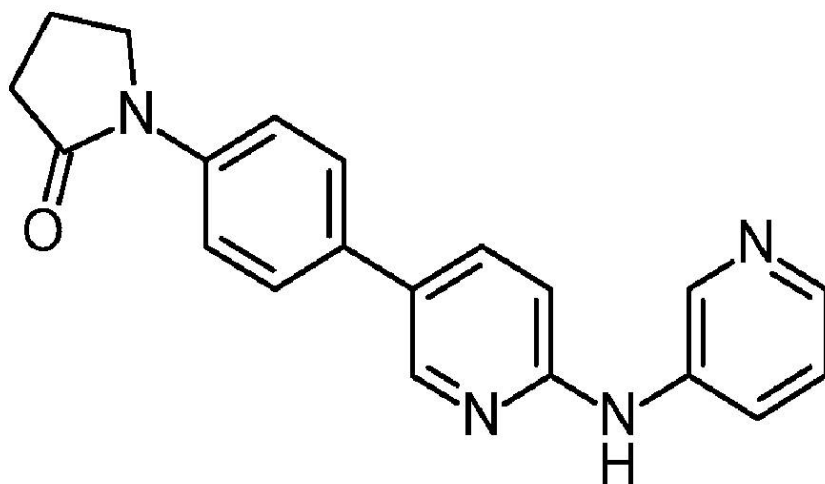
ステップ3: (R)-N, N-ジメチル-4-(6-((5-(2-オキソ-3-(1-フェニルエチル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

標記化合物を、4-(6-アミノ-3-ピリジル)-N, N-ジメチル-ベンズアミド及び1-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-[(1R)-1-フェニルエチル]イミダゾリジン-2-オンから出発し、100℃で1時間加熱し、実施例25に記載されたように調製して、生成物を固体(35mg、21%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (d, J=7.25Hz, 3H), 2.98 (br s, 6H), 3.11-3.21 (m, 1H), 3.56 (td, J=8.91, 6.78Hz, 1H), 3.80-3.89 (m, 2H), 5.18 (q, J=7.15Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.98 (dd, J=8.67, 2.68Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.52Hz, 1H), 8.45 (t, J=2.36Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.21Hz, 1H), 9.44 (s, 1H)。MS ES+ m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>。

【0588】

実施例82: 1-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化173】



ステップ1: 中間体66-1-1-[4-(6-クロロ-3-ピリジル)フェニル]ピロリジン-2-オン

10

20

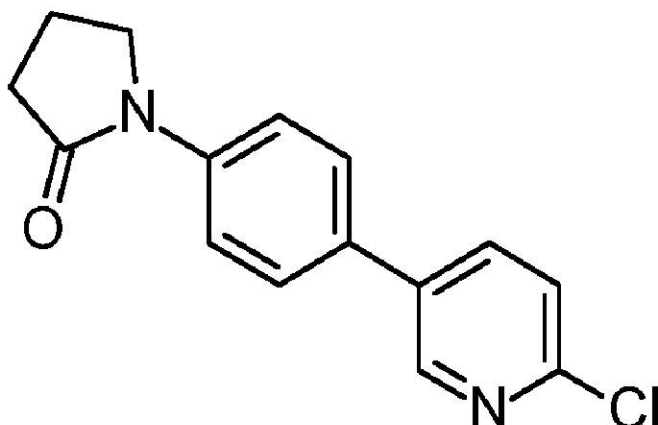
30

40

50



【化 1 7 4】



10

標記化合物を、1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン及び(6-クロロ-3-ピリジル)ボロン酸から出発し、混合物を75℃で3時間攪拌し、中間体4に記載されたように調製して、生成物を固体(150mg、22%)として得た。MS ES+  $m/z$  273 [M+H]<sup>+</sup>。

【0589】

ステップ2：1-(4-(6-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

20

1-[4-(6-クロロ-3-ピリジル)フェニル]ピロリジン-2-オン(75mg、0.27mmol)、ピリジン-3-アミン(40mg、0.43mmol)及びNaOtBu(60mg、0.62mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に入れ、混合物を窒素で5分脱気した。Pd(OAc)<sub>2</sub>(5mg、0.02mmol)及びXPhos(25mg、0.05mmol)を加え、得られた混合物を90℃で一晩攪拌した。更なるピリジン-3-アミン(40mg、0.43mmol)、NaOtBu(60mg、0.62mmol)及びXPhos Pd G1(10mg、0.01mmol)を加え、混合物を100℃で一晩攪拌した。ペンタンPPSI-IPr(10mg、0.01mmol)を加え、攪拌を90℃で一晩続けた。室温まで冷却したとき、EtOAc(10mL)及びブライン(10mL)を加え、混合物を濾過した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、生成物を固体(15mg、17%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ = 9.39(s, 1H), 8.83(d, J=2.2Hz, 1H), 8.56-8.51(m, 1H), 8.30-8.23(m, 1H), 8.10(d, J=4.4Hz, 1H), 7.94(dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(dd, J=4.6, 8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 1H), 3.87(t, J=7.1Hz, 2H), 2.57-2.51(m, 2H), 2.13-2.04(m, 2H)。MS ES+  $m/z$  331 [M+H]<sup>+</sup>。

30

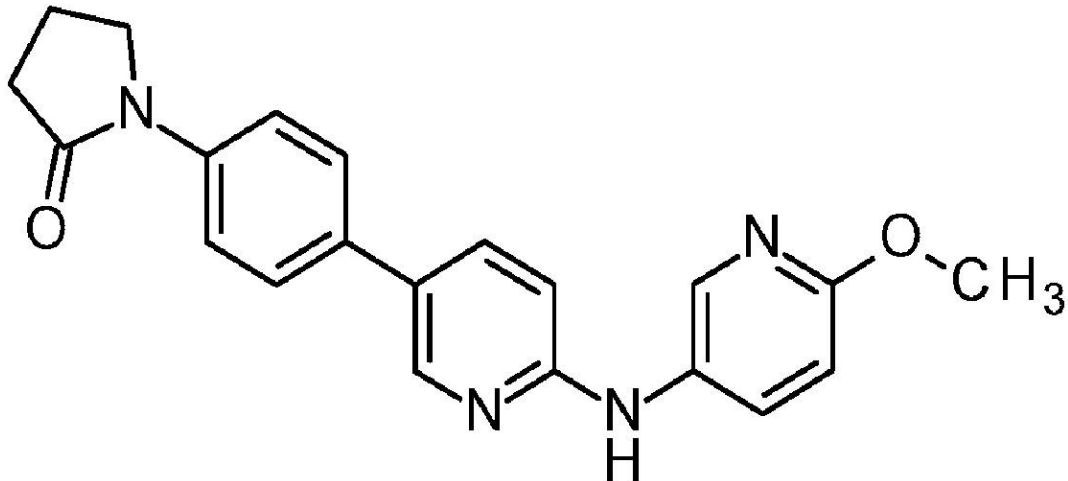
40

【0590】

実施例83：1-(4-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

50

【化 1 7 5】



10

標記化合物を、1-〔4-（6-クロロ-3-ピリジル）フェニル〕ピロリジン-2-オン及び5-ブromo-2-メトキシ-ピリジンから出発し、tBuOHを1,4-ジオキサンに代え、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、実施例55に記載されたように調製して、生成物を固体（73mg、22%）として得た。1H NMR（500MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm 2.09（s，2H）2.52-2.55（m，2H）3.80-3.85（s，3H）3.87（t，J=7.09Hz，2H）6.80（d，J=8.74Hz，1H）6.85（d，J=8.51Hz，1H）7.65（d，J=8.83Hz，2H）7.73（d，J=7.89Hz，2H）7.86-7.91（m，1H）8.04-8.08（m，1H）8.45（dd，J=5.83，2.36Hz，2H）9.07（s，1H）。MS ES+ m/z 361 [M+H]<sup>+</sup>。

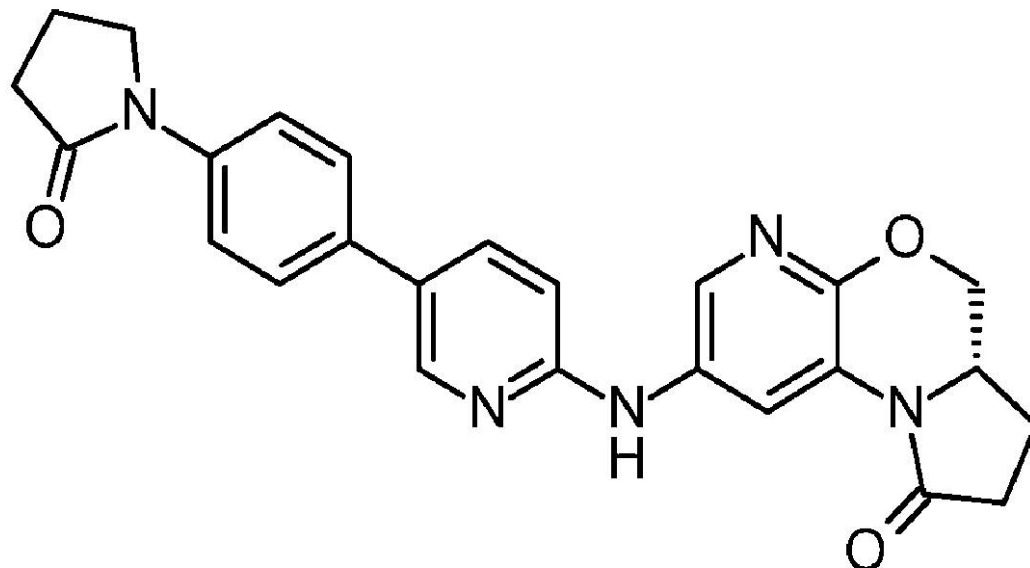
20

【0591】

実施例84：（S）-2-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド〔2,3-b〕ピロロ〔1,2-d〕〔1,4〕オキサジン-9-オン

30

【化 1 7 6】

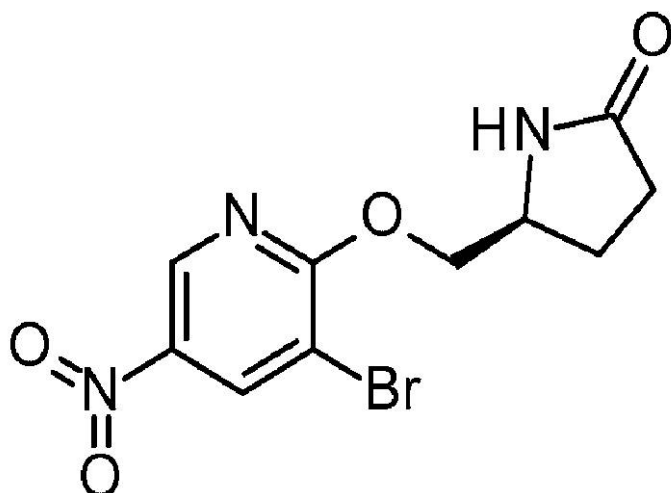


40

ステップ1：中間体67-（（5S）-5-〔（3-ブromo-5-ニトロ-2-ピリジル）オキシメチル〕ピロリジン-2-オン

50

【化 1 7 7】

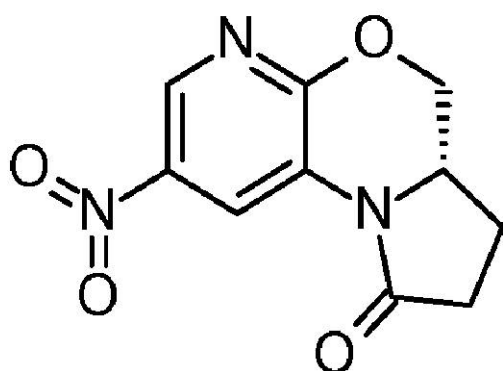


(3-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (1 g、4.21 mmol)、(5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (500 mg、4.34 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (700 mg、5.06 mmol) を MeCN (10 mL) に入れ、得られた混合物を 70℃ で一晩攪拌した。更なる (5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (130 mg、1.13 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (300 mg、2.17 mmol) を加え、攪拌を 70℃ で 5 時間続けた。室温まで冷却したとき、混合物を水 (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) で希釈し、有機層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (1.13 g、85%) として得た。MS ES+  $m/z$  316  $[M+H]^+$ 。

【0592】

ステップ 2：中間体 68-- (6S)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オン

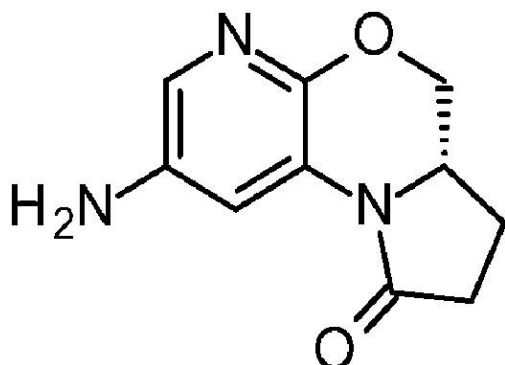
【化 1 7 8】



(5S)-5-[(3-ブロモ-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシメチル]ピロリジン-2-オン (1.13 g、3.57 mmol)、CuI (75 mg、0.39 mmol)、N,N'-ジメチレンジアミン (85  $\mu$ L、0.8 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (0.99 g、7.15 mmol) を EtOAc (20 mL) に入れ、得られた混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。更なる CuI (75 mg、0.39 mmol) 及び N,N'-ジメチレンジアミン (85  $\mu$ L、0.8 mmol) を加え、混合物を 2 時間還流した。 $Cs_2CO_3$  (2 g、6.14 mmol) 及び 1,4-ジオキササン (20 mL) を加え、攪拌を 100

℃で一晩続けた。室温まで冷却したとき、混合物をセライトで濾過し、EtOAc (2 × 5 mL) ですすいだ。濾液を半飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (720 mg、86%) として得た。MS ES+ m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>。

【化179】



【0593】

ステップ3：中間体69--(6S)-12-アミノ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オン

(6S)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オン (357 mg、1.52 mmol)、Fe (509 mg、9.11 mmol) 及び塩化アンモニウム (244 mg、4.55 mmol) を EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1、12.5 mL) に入れ、得られた混合物を1.5時間還流した。室温まで冷却したとき、混合物をセライトで濾過し、MeOHですすぎ、濾液を濃縮した。得られた残留物を水に懸濁し、pHを、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の注意深い添加により約7に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (212 mg、68%) として得た。MS ES+ m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>。

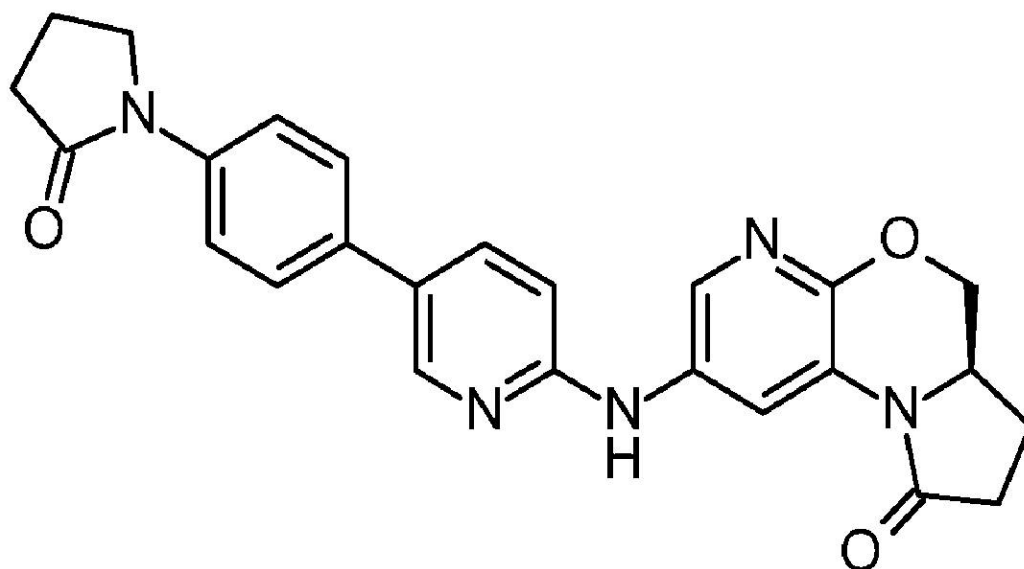
【0594】

ステップ4：(S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

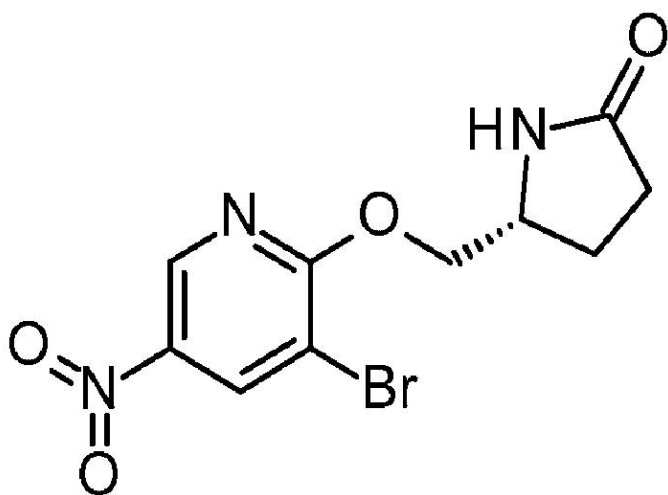
標記化合物を、1-[4-(6-クロロ-3-ピリジル)フェニル]ピロリジン-2-オン及び(6S)-12-アミノ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オンから出発し、90℃で一晩攪拌し、実施例59に記載されたように調製して、生成物を固体 (6 mg、4%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.63-1.77 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.67 (ddd, J=16.87, 11.19, 9.46 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 4.07 (tdd, J=9.65, 9.65, 6.86, 3.15 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=10.88, 2.99 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.82 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.55 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=8.83, 2.52 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.83, 2.36 Hz, 2H), 8.97 (d, J=2.52 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H)。MS ES+ m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>。

【0595】

実施例 85：(R)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化180】



ステップ1：中間体70--(5R)-5-[(3-ブロモ-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシメチル]ピロリジン-2-オン  
【化181】



標記化合物を、3-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロピリジン及び(5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンから出発して、中間体67に記載されたように調製して、生成物を固体(1.46g、73%)として得た。MS ES+ m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0596】

ステップ2：中間体71--：(6R)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オン

10

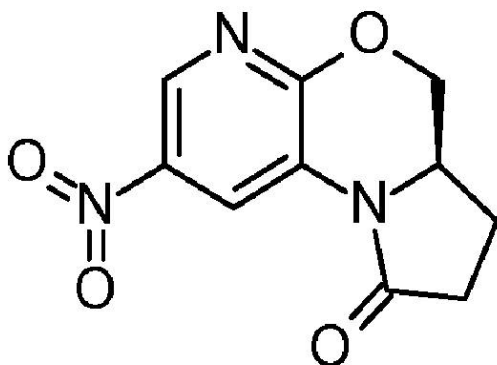
20

30

40

50

【化 182】



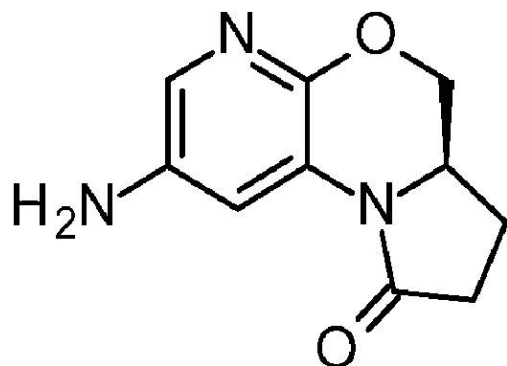
10

標記化合物を、(5R)-5-[(3-ブロモ-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシメチル]ピロリジン-2-オンから出発して、中間体68に記載されたように調製して、生成物を固体(609mg、56%)として得た。MS ES+ m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>。

【0597】

ステップ3：中間体72--(R)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化 183】



20

(6R)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>^</sup>{2,6}]トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オン(254mg、1.08mmol)をMeOH(40mL)に懸濁した。水(2mL)中の亜ジチオン酸ナトリウム(752mg、4.32mmol)を加え、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。室温まで冷却したとき、濃HCl(2mL)を加え、混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物に飽和NaHCO<sub>3</sub>を加えた。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体(63mg、28%)として得た。MS ES+ m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0598】

ステップ4：(R)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

40

標記化合物を、1-[4-(6-アミノ-3-ピリジル)フェニル]ピロリジン-2-オン及び(R)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンから出発し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>に代え、tBuOHを1,4-ジオキサンに代え、実施例55に記載されたように調製して、生成物を固体(56mg、58%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.68-1.75(m, 1H), 2.06-2.12(m, 2H), 2.24(s, 1H), 2.40(s, 1H), 2.61-2.78(m, 2H), 3.84-3.98(m, 3H), 4.00-4.17(m, 1

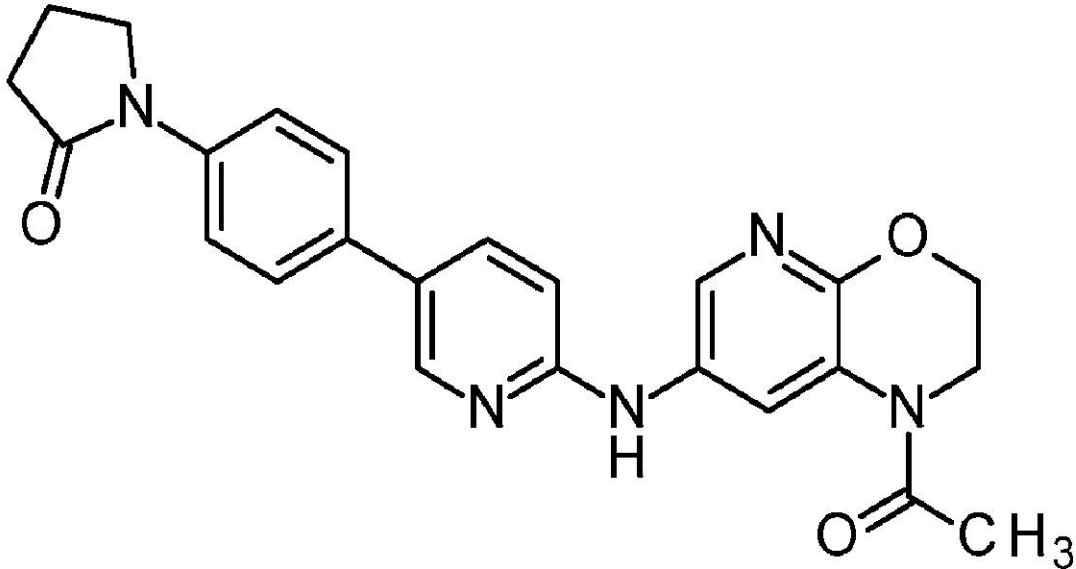
50

H), 4.59 (dd,  $J=11.03$ , 3.15 Hz, 1H), 6.87–6.90 (m, 1H), 7.65–7.69 (m, 2H), 7.72–7.82 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J=8.67$ , 2.68 Hz, 1H), 8.45–8.48 (m, 2H), 8.97 (d,  $J=2.52$  Hz, 1H), 9.22 (s, 1H)。MS ES+  $m/z$  442 [M+H]<sup>+</sup>。

【0599】

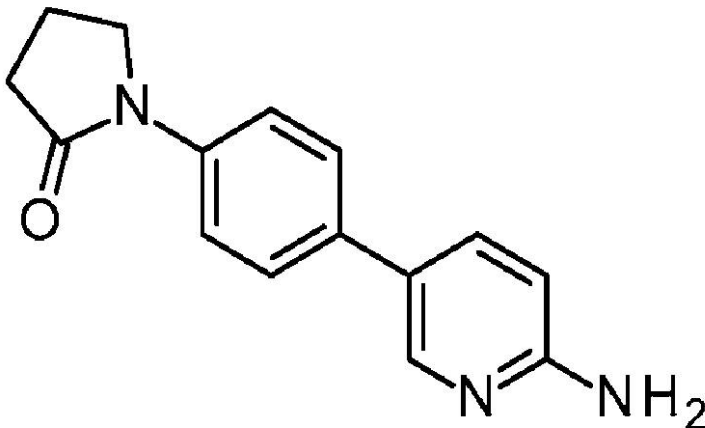
実施例 86：1-(4-(6-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化184】



ステップ 1：中間体 73-1-[4-(6-アミノ-3-ピリジル)フェニル]ピロリジン-2-オン

【化185】



標記化合物を、1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンから出発し、混合物を75℃で3時間攪拌し、中間体3に記載されたように調製して、生成物を固体(150mg、14%)として得た。MS ES+  $m/z$  254 [M+H]<sup>+</sup>。

【0600】

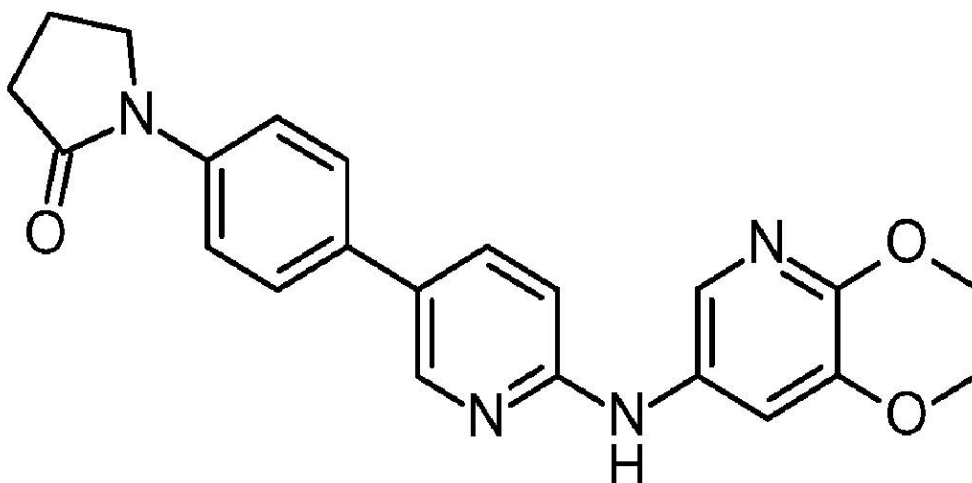
ステップ 2：1-(4-(6-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2

， 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル )  
ピロリジン - 2 - オン

標記化合物を、 1 - [ 4 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) フェニル ] ピロリジン - 2 -  
オン及び 1 - ( 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジ  
ン - 1 - イル ) エタノンから出発し、  $K_2CO_3$  を  $Cs_2CO_3$  に代え、  $tBuOH$  を 1 ,  
4 - ジオキサンに代え、実施例 55 に記載されたように調製して、生成物を固体 ( 29 m  
g、 18 % ) として得た。  $^1H$  NMR ( 500 MHz ,  $DMSO-d_6$  )  $\delta$  ppm 2  
. 09 ( quin ,  $J=7.57$  Hz , 2 H ) , 2 . 31 ( s , 3 H ) , 2 . 53 -  
2 . 59 ( m , 1 H ) , 3 . 83 - 3 . 92 ( m , 4 H ) , 4 . 32 - 4 . 38 ( m ,  
2 H ) , 6 . 87 ( d ,  $J=8.51$  Hz , 1 H ) , 7 . 66 ( d ,  $J=8.83$  Hz , 2 H ) , 7 . 71 - 7 . 75 ( m , 2 H ) , 7 . 90 ( dd ,  $J=8.83$  , 2  
. 52 Hz , 1 H ) , 8 . 32 ( br s , 1 H ) , 8 . 46 ( d ,  $J=2.52$  Hz  
 , 1 H ) , 9 . 15 ( s , 1 H ) 。 MS ES +  $m/z$  430 [ M + H ]  $^+$ 。

【 0601 】

実施例 87 : 1 - ( 4 - ( 6 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 -  
b ] ピリジン - 7 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - オン  
【 化 186 】



標記化合物を、 1 - [ 4 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) フェニル ] ピロリジン - 2 -  
オン及び 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  
から出発し、混合物を 80 °C で 2 日間攪拌し、実施例 25 に記載されたように調製して、  
生成物を固体 ( 20 mg、 16 % ) として得た。  $^1H$  NMR ( 500 MHz , メタノー  
ル -  $d_4$  )  $\delta$  ppm 2 . 21 ( t ,  $J=7.57$  Hz , 2 H ) , 2 . 62 ( t ,  $J=$   
8 . 20 Hz , 2 H ) , 3 . 97 ( t ,  $J=7.09$  Hz , 2 H ) , 4 . 27 - 4 .  
30 ( m , 2 H ) , 4 . 41 ( dt ,  $J=4.02$  , 2 . 25 Hz , 2 H ) , 6 . 8  
4 ( dd ,  $J=8.83$  , 0 . 63 Hz , 1 H ) , 7 . 60 - 7 . 64 ( m , 2 H )  
 , 7 . 69 ( d ,  $J=7.86$  Hz , 2 H ) , 7 . 80 ( d ,  $J=2.21$  Hz , 1  
H ) , 7 . 85 ( dd ,  $J=8.51$  , 2 . 52 Hz , 1 H ) , 7 . 90 ( d ,  $J=$   
2 . 21 Hz , 1 H ) , 8 . 39 ( dd ,  $J=2.52$  , 0 . 63 Hz , 1 H ) 。 M  
S ES +  $m/z$  389 [ M + H ]  $^+$ 。

【 0602 】

実施例 88 : N , N - ジメチル - 4 - ( 6 - ( ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -  
ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 7 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル )  
ベンズアミド

10

20

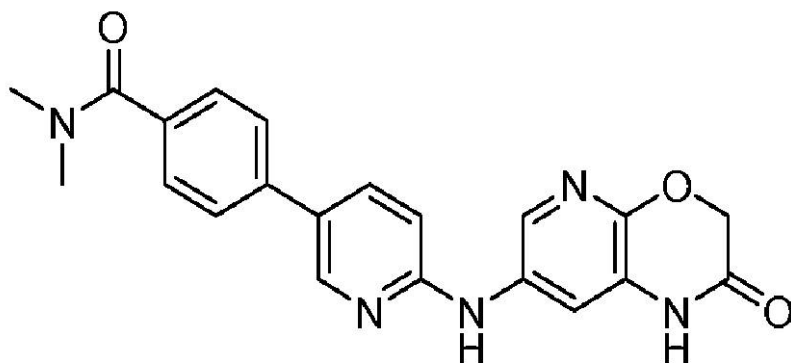
30

40

50



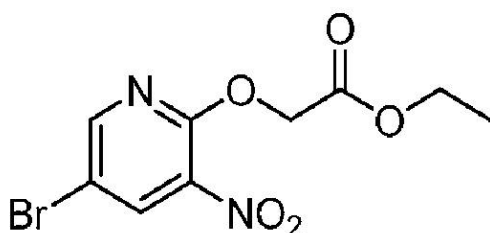
【化 1 8 7】



10

ステップ 1：エチル 2-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)アセテートの調製

【化 1 8 8】



20

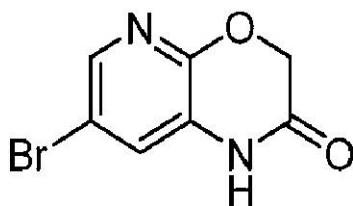
無水 THF (150 mL) 中のエチル 2-ヒドロキシアセテート (14.0 g、134 mmol) の混合物に、NaH (4.48 g、112 mmol、鉱油中 60%) を 0℃ で加えた。30 分攪拌した後、5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジン (26.6 g、112 mmol) を 0℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 15.5 時間攪拌した。TLC は、反応がほぼ完了したことを示した。混合物の色は黒色であった。残留物を水 (150 mL) に 0℃ で注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を Combi Flash (ペンタン中 6% の EtOAc) によって精製して、エチル 2-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)アセテート (16.5 g、収率：48%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.04 (2H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

30

【0 6 0 3】

ステップ 2：7-ブロモ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2(3H)-オンの調製

【化 1 8 9】



40

無水酢酸 (150 mL) 中のエチル 2-((5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)アセテート (17.5 g、57.3 mmol) の混合物に、Fe (48.9 g、832 mmol) を 25℃ で加えた。60℃ で 3 時間攪拌した後、混合物の色が黄色

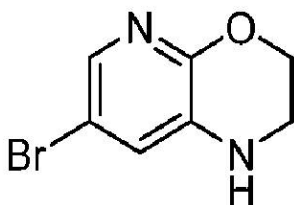
50

から黒色になった。TLCは、反応がほぼ完了したことを示した。酢酸を減圧下で除去し、残留物をDMF（500mL）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc（20mL）で洗浄して、7-ブロモ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン（26.7g、粗物質）を赤煉瓦色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 4.82（2H, s）, 7.34（1H, s）, 7.89（1H, s）, 10.96（1H, s）。

【0604】

ステップ3：7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジンの調製

【化190】

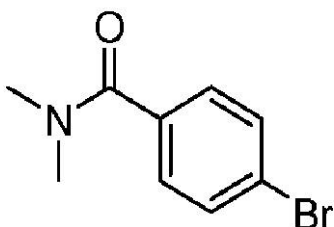


THF（100mL）中の7-ブロモ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン（26.7g、粗物質）の溶液に、BH<sub>3</sub>・THF（THF中1M、349mL）を0℃で加えた。氷浴を取り外し、溶液を70℃で3時間加熱した。混合物の色は赤色から黒色になった。TLCは、反応がほぼ完了したことを示した。MeOH（120mL）を0℃で加え、濾過し、濃縮した。反応混合物をCombi Flash（ペンタン中50%のEtOAc）により精製して、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン（4.40g、収率：2つのステップで18%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 3.40-3.43（2H, m）, 3.97（1H, br s）, 4.38-4.40（2H, m）, 6.69（1H, d, J=2.4Hz）, 7.62（1H, d, J=2.4Hz）。

【0605】

ステップ4：4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化191】



SOCl<sub>2</sub>（35mL）中の4-ブロモ安息香酸（21.0g、105mmol）の混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、80℃で2時間加熱した。冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、混合物にDCM（100mL）、Me<sub>2</sub>NH（11.1g、136mmol）及びTEA（87mL）を加え、N<sub>2</sub>下、25℃で16時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。残留物を水（50mL）に注ぎ、DCM（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（100mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をCombi Flash（ペンタン中10%のEtOAc）により精製して、4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド（23.7g、収率：99%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.89（3H, s）, 2.97（3H, s）, 7.36（2H, d, J=8.8H

10

20

30

40

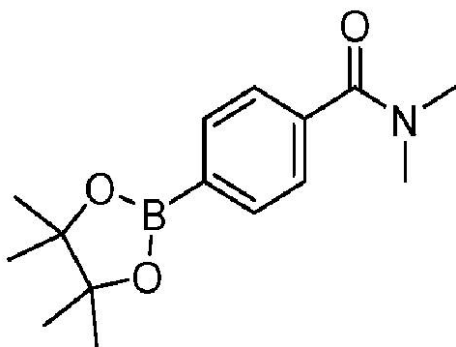
50

z), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

【0606】

ステップ5: N, N-ジメチル-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)ベンズアミドの調製

【化192】



10

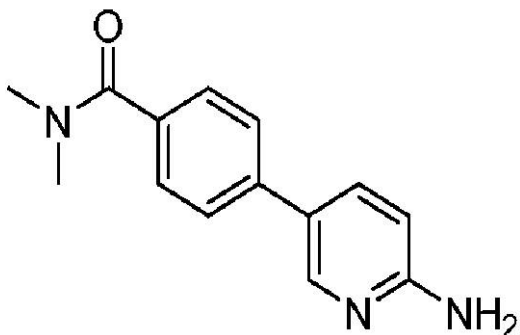
ジオキサン (100 mL) 中の4-ブロモ-N, N-ジメチルベンズアミド (23.0 g、100 mmol)、 $B_2Pin_2$  (38.4 g、151 mmol)、KOAc (29.7 g、303 mmol) 及びPd(dppf) $Cl_2$  (2.95 g、4.03 mmol) の混合物を、 $N_2$  雰囲気下、110°Cで5時間撹拌した。赤色の懸濁液が黒色になった。粗(Crude) LCMS ( $R_t$  = 0.679分; MS計算値: 275.1; MS実測値: 275.8 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、粗N, N-ジメチル-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)ベンズアミド (35.0 g、粗物質) を黒色の油状物として得て、次のステップに直接使用した。

20

【0607】

ステップ6: 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミドの調製

【化193】



30

N, N-ジメチル-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)ベンズアミド (12.0 g、43.6 mmol)、5-ブロモピリジン-2-アミン (6.86 g、39.7 mmol)、水 (30 mL) 中 $Na_2CO_3$  (16.5 g、198 mmol) 及びDME (100 mL) 中Pd(dppf) $Cl_2$  (2.90 g、3.96 mmol) の混合物を、 $N_2$  雰囲気下、110°Cで16時間撹拌した。粗 LCMS ( $R_t$  = 0.507分; MS計算値: 241.1; MS実測値: 242.1 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をCombi Flash (EtOAc) により精製して、4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド (5.2 g、収率: 2つのステップで54%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMS

40

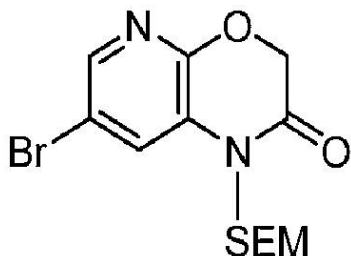
50

O-d<sub>6</sub>) δ 2.97 (6H, s), 6.14 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2H, dd, J=6.8, 2.0 Hz), 7.62 (2H, dd, J=6.4, 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.4 Hz)。

【0608】

ステップ7：7-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オンの調製

【化194】



10

7-ブロモ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン (500mg、2.18mmol) の溶液に、DMF (10mL) 中の NaH (130mg、3.27mmol、鉱油中60%) を加えた。反応混合物を0℃に0.5時間冷却し、SEMCl (726mg、4.36mmol) を滴加した。反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub> 雰囲気下、20℃で20時間攪拌した。無色の溶液が徐々に暗赤色になった。LCMS (R<sub>t</sub>=0.899分; MS計算値: 358.0; MS実測値: 358.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をMeOH (1mL) でクエンチし、次いで、DMFを減圧下で除去した。残留物をCombi Flash (ペンタン中70%のDCM) により精製して、7-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2(3H)-オン (383mg、収率: 49%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.003 (9H, s), 0.95 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.64 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.83 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.73 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.0 Hz)。

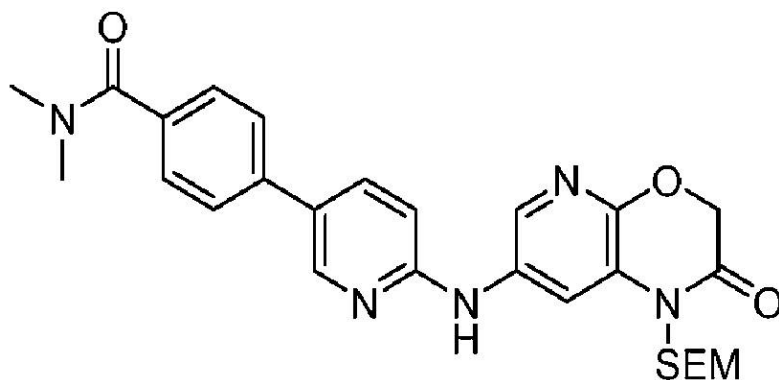
20

30

【0609】

ステップ8：N,N-ジメチル-4-(6-((2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの調製

【化195】



40

ジオキサン (1mL) 中 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35mg、0.039mmol) 及び Brettphos (42mg、0.078mmol) の混合物を50℃で10分攪拌した

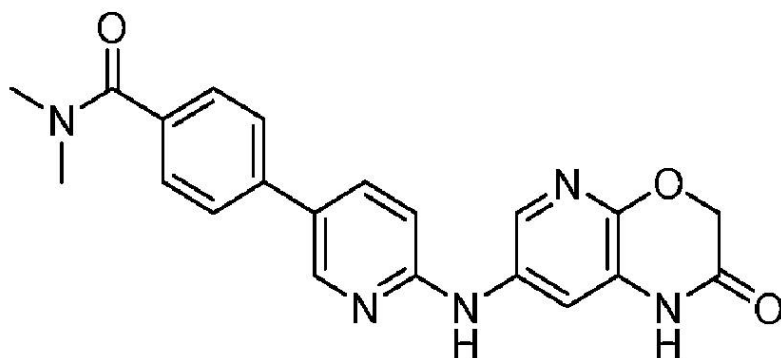
50

。4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（188mg、0.779mmol）、ジオキサン（16mL）中7-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-2（3H）-オン（280mg、0.779mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（508mg、1.56mmol）を加えた。得られた混合物を100℃で14時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度を示した（R<sub>t</sub>=0.658分；MS計算値：519.2；MS実測値：519.8[M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物をDCM（20mL）で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物をCombi Flash（EtOAc）により精製して、N，N-ジメチル-4-（6-（（2-オキソ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（450mg、収率：82%）を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 0.007（9H，s），0.96（2H，t，J=8.4Hz），3.04（3H，s），3.14（3H，s），3.66（2H，t，J=8.4Hz），4.82（2H，s），5.35（2H，s），6.56（1H，br s），7.78（1H，d，J=8.8Hz），7.47-7.57（4H，m），7.74（1H，dd，J=8.8，2.4Hz），7.97（1H，d，J=2.0Hz），8.01（1H，d，J=2.4Hz），8.45（1H，d，J=2.4Hz）。  
【0610】

10

ステップ9：N，N-ジメチル-4-（6-（（2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド  
【化196】

20



30

DCM（3mL）中のN，N-ジメチル-4-（6-（（2-オキソ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（100mg、0.192mmol）の溶液に、TFA（3mL、40.5mmol）を10℃で加え、10℃で1時間攪拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮し、残留物をMeOH（3mL）で希釈し、次いでEDA（439mg、3.85mmol）を10℃で加えた。残留物を10℃で16時間攪拌した。黄色の溶液が徐々に懸濁液になった。粗LCMSは生成物の純度を示した（R<sub>t</sub>=0.501分，MS計算値：389.2；MS実測値：389.7[M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（添加剤として0.1%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）により精製し、凍結乾燥して、N，N-ジメチル-4-（6-（（2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（32.9mg、収率：44%）を白色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] ~5% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] に変更し

40

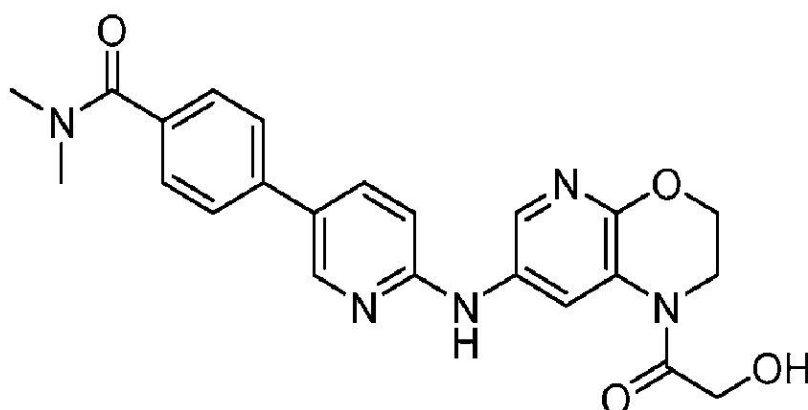
50

、及びこの条件下で0.09分)の純度は100%である。Rt=2.190分;MS計算値:389.2,MS実測値:390.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.97(6H,s),4.70(2H,s),6.08(1H,br s),6.90(1H,d,J=9.2Hz),7.47(2H,d,J=7.2Hz),7.70(2H,d,J=7.2Hz),7.80(1H,s),7.95(1H,d,J=8.8Hz),8.08(1H,s),8.50(1H,s),9.32(1H,br s)。

【0611】

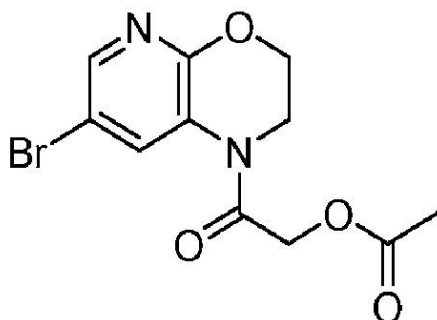
実施例89:4-(6-((1-(2-ヒドロキシアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化197】



ステップ1:2-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-2-オキソエチルアセテートの調製

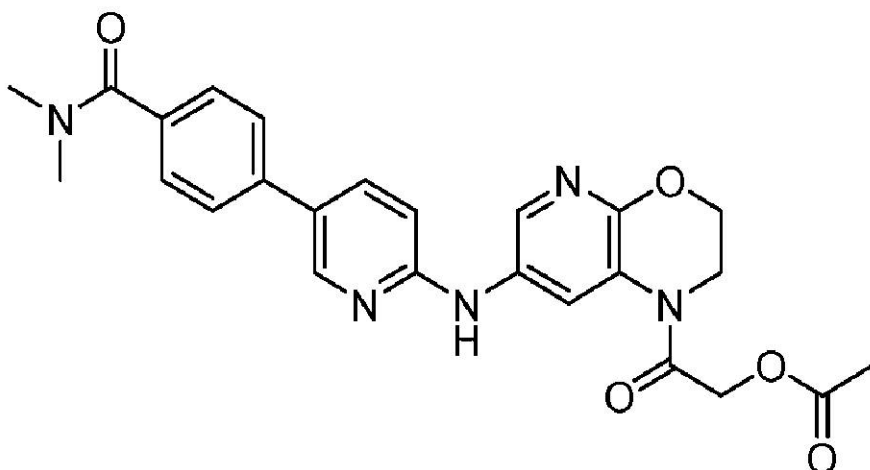
【化198】



THF(2mL)中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン(200mg、0.930mmol)の溶液にEtOAc(282mg、2.79mmol)及び2-クロロ-2-オキソエチルアセテート(508mg、3.72mmol)を0℃で加えた。氷浴を取り外し、混合物を25℃で2時間攪拌した。緑色の溶液が懸濁液になった。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(DCM中1%のMeOH)により精製して、2-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-2-オキソエチルアセテート(320mg、粗物質)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05(3H,s),3.86(2H,t,J=4.8Hz),4.40(2H,t,J=4.8Hz),5.01(2H,s),8.05(1H,d,J=2.4Hz),8.67(1H,s)。

【0612】

ステップ2：2-（7-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル）-2-オキソエチルアセテートの調製  
【化199】



ジオキサン（6mL）中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （85mg、0.093mmol）及び Brettphos（100mg、0.186mmol）の溶液を50℃で10分撹拌した。2-（7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル）-2-オキソエチルアセテート（293mg、0.930mmol）、4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（224mg、0.930mmol）、ジオキサン（6mL）及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （606mg、1.86mmol）を加え、得られた混合物を100℃で12時間撹拌した。赤色の溶液が暗赤色になった。粗LCMS（ $R_t=0.623$ 分；MS計算値：475.2；MS実測値：476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。真空下で濃縮した。残留物をCombi Flash（DCM中34%のEtOAc）により精製して、2-（7-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル）-2-オキソエチルアセテート（234mg、収率：53%）を明黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  2.12（3H, s）, 2.97（6H, s）, 3.85（2H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ）, 4.35（2H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ）, 5.03（2H, s）, 6.87（1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ）, 7.47（2H, dd,  $J=6.4, 1.6\text{Hz}$ ）, 7.71（2H, dd,  $J=6.4, 1.6\text{Hz}$ ）, 7.94（1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ ）, 8.43（1H, s）, 8.50（1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ）, 8.72（1H, br s）, 9.24（1H, s）。

【0613】

ステップ3：4-（6-（（1-（2-ヒドロキシアセチル）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

10

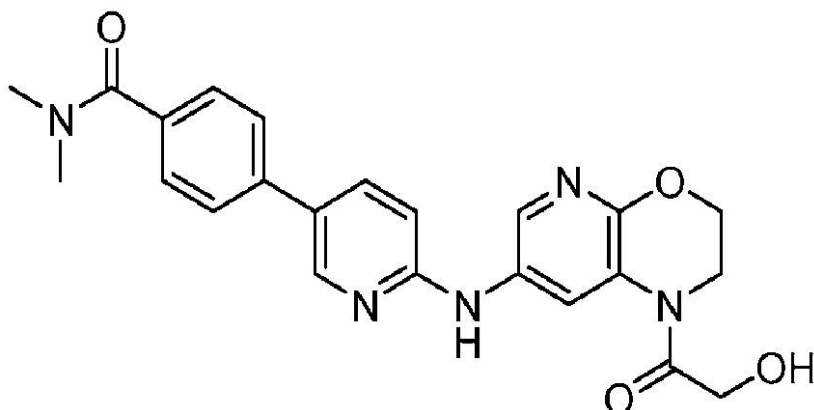
20

30

40

50

【化 2 0 0】



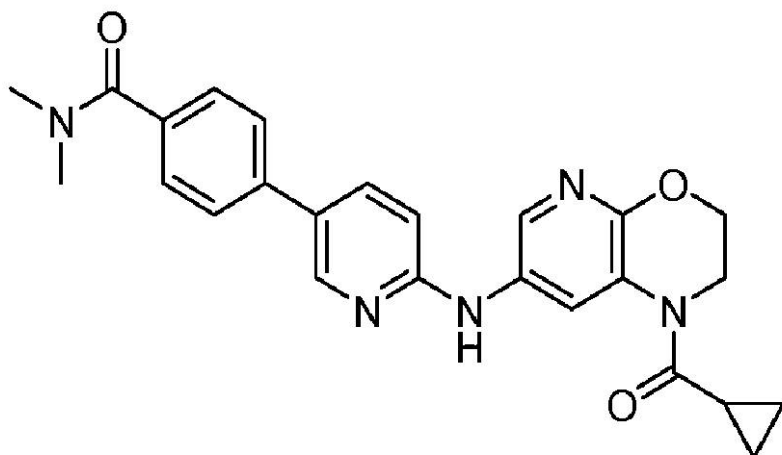
ジオキサン（4 mL）中の 2-（7-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル）-2-オキソエチルアセテート（80 mg、0.017 mmol）の溶液に、MeOH（1.6 mL、39.4 mmol）を加えた。次いで、無色の溶液に  $K_2CO_3$ （70 mg、0.050 mmol）を加え、20℃で2時間撹拌した。LCMS（ $R_t$ =0.582分；MS計算値：433.2；MS実測値：434.2 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮した。残留物を分取HPLC（添加剤として0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ）により精製し、凍結乾燥して、4-（6-（（1-（2-ヒドロキシアセチル）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（30 mg、収率：41%）を白色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び0% [MeCN] ~5% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び0% [MeCN] に変更し、この条件下で0.09分）の純度は96.39%である。 $R_t$ =2.208分；MS計算値：433.2，MS実測値：434.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  2.99（6H，s），3.83（2H，t， $J$ =3.6 Hz），4.30-4.41（4H，m），5.08（1H，t， $J$ =6.0 Hz），6.90（1H，d， $J$ =8.8 Hz），7.48（2H，d， $J$ =8.0 Hz），7.71（2H，d， $J$ =8.0 Hz），7.95（1H，dd， $J$ =8.0，2.0 Hz），8.34（1H，d， $J$ =2.4 Hz），8.51（1H，d， $J$ =2.0 Hz），8.81（1H，br s），9.25（1H，s）。

【0614】

実施例90：4-（6-（（1-（シクロプロパンカルボニル）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド



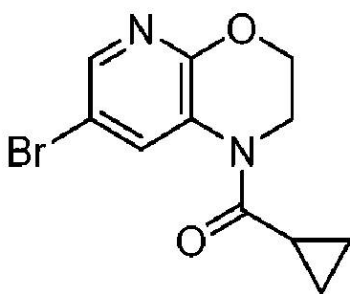
【化 2 0 1】



10

ステップ 1：7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル) (シクロプロピル) メタノンの調製

【化 2 0 2】



20

別個のパイアルにおいて、DCM (2 mL) 中のシクロプロパンカルボン酸 (240 mg、2.79 mmol)、DMF (25 mg、0.349 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.3 mL、3.49 mmol) を加えた。反応混合物を 20℃で 0.5 時間攪拌した。明黄色の溶液が形成された。混合物を濃縮して、粗シクロプロパンカルボニルクロリドを黄色の油状物として得た。DCM (6 mL) 中の 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジンの溶液に、TEA (0.5 mL、3.49 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃に冷却し、次いで DCM (2 mL) 中のシクロプロパンカルボニルクロリドを滴加した。次いで反応混合物を 20℃に温め、N<sub>2</sub> 雰囲気下、20℃で 2 時間攪拌した。無色の溶液が徐々に黄色になった。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (R<sub>t</sub> = 0.601 分; MS 計算値: 282.0; MS 実測値: 282.6 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を最後の反応物 (es6012-100) と一緒に濃縮した。残留物を Combi Flash (DCM 中 1% の TEA) により精製して、(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル) (シクロプロピル) メタノン (240 mg、収率: 92%) を黄色のガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95–1.01 (2H, m), 1.17–1.23 (2H, m), 1.89–1.20 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.46 (2H, t, J = 4.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, br s)。

30

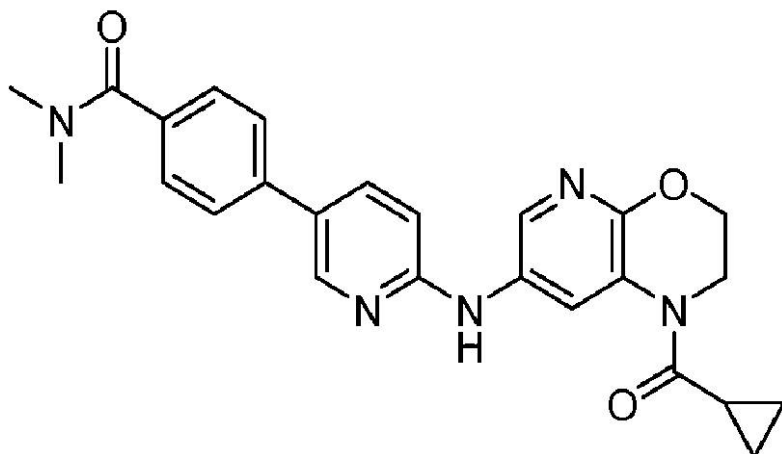
40

【0615】

ステップ 2：4-(6-((1-(シクロプロパンカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

50

【化 2 0 3】



1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (19 mg、0.021 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (23 mg、0.042 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (102 mg、0.424 mmol)、ジオキサン (8 mL) 中 (7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) (シクロプロピル) メタノン (120 mg、0.424 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (276 mg、0.848 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 6 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS ( $R_t = 0.542$  分; MS 計算値: 443.2; MS 実測値: 443.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を濾過した。混合物を分取 HPLC (順相、ヘキサン-EtOH (5~70% の B)) により精製し、凍結乾燥して、不純な生成物 (85 mg) をオフホワイトの固体として得て、次いで分取 HPLC (添加剤として 0.05 % の  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-(1-(シクロプロパンカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (65.2 mg、収率: 35%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 95.84% である。 $R_t = 1.193$  分; MS 計算値: 443.2, MS 実測値: 444.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.85-1.06 (4H, m), 2.12-2.29 (1H, m), 2.98 (6H, s), 3.94-4.02 (2H, m), 4.37 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.93 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.21 (1H, br s), 8.47 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.27 (1H, br s)。

【0616】

実施例 91: 1-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート

10

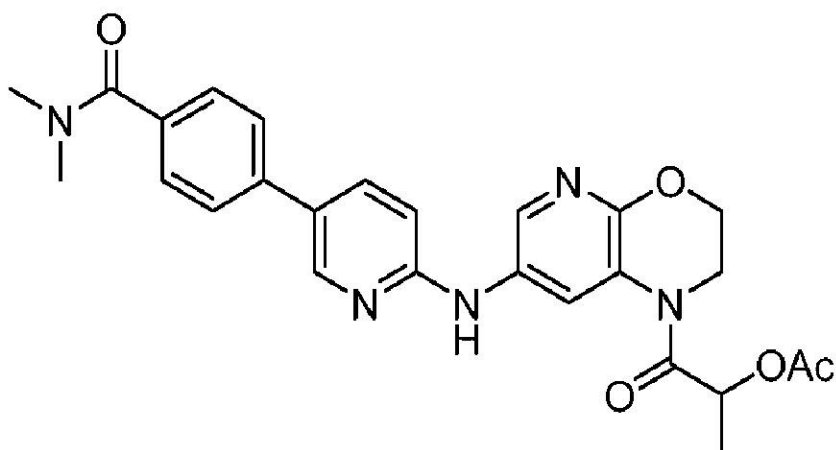
20

30

40

50

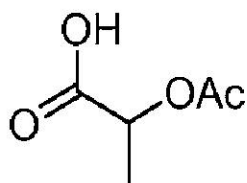
【化 2 0 4】



10

ステップ 1：2-アセトキシプロパン酸の調製

【化 2 0 5】



20

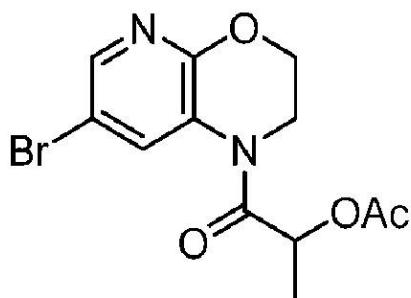
2-ヒドロキシプロパン酸（900mg、9.99mmol）に塩化アセチル（1.4mL、20.0mmol）を0℃でゆっくりと加えた。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で16時間攪拌した。黄色の溶液が徐々に形成された。TLCは、反応がほぼ完了したことを示した。塩化アセチルを減圧下で除去して、2-アセトキシプロパン酸（1.20g、収率：90%）を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 1.53（3H, d, J=7.2Hz）, 2.14（3H, s）, 5.11（1H, q, J=7.2Hz）。

30

【0617】

ステップ 2：1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテートの調製

【化 2 0 6】



40

別個のバイアルにおいて、DCM（2mL）中の2-アセトキシプロパン酸（245mg、1.86mmol）、DMF（17mg、0.23mmol）の溶液に、塩化オキサリル（0.2mL、2.33mmol）を加えた。反応混合物を20℃で0.5時間攪拌した。明黄色の溶液が形成された。混合物を濃縮して、黄色の油状物を得た。DCM（5mL）中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキ

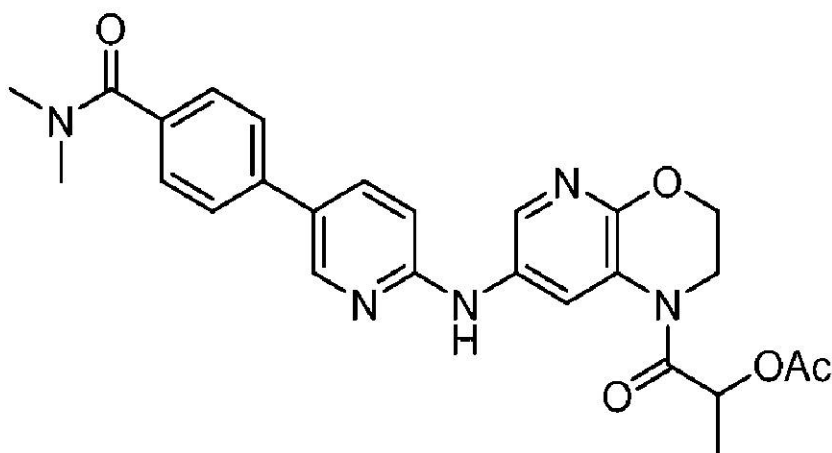
50

サジン (100 mg、0.465 mmol) の溶液に、TEA (0.3 mL、2.33 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ に冷却し、次いで DCM (2 mL) 中の 1-オキソプロパン-2-イルアセテートを滴加した。次いで反応混合物を 20℃ に温め、N<sub>2</sub> 雰囲気下、20℃ で 2 時間攪拌した。無色の溶液が徐々に暗赤色になった。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (R<sub>t</sub> = 0.583 分; MS 計算値: 328.0; MS 実測値: 329.3 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮した。残留物を Combiflash (DCM 中 1% の TEA) により精製して 1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (180 mg、収率: 94%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.13 (3H, s), 3.73-3.84 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 5.43 (1H, q, J = 6.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.45 (1H, br s)。

【0618】

ステップ 3: 1-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-アセテートの調製

【化 207】



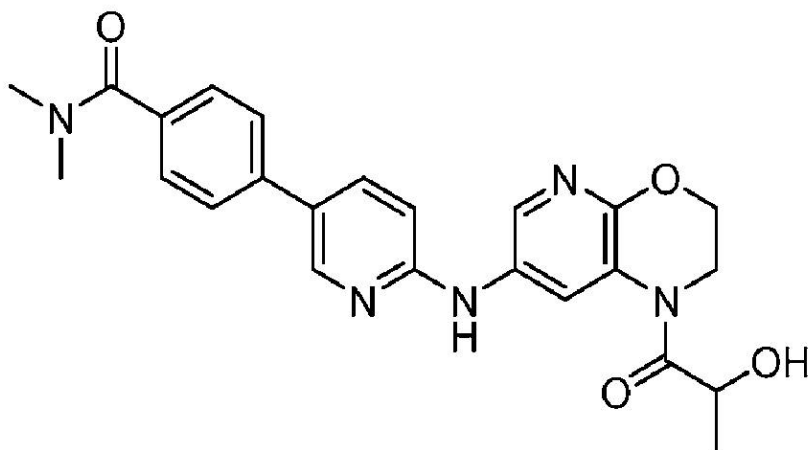
1,4-ジオキサン (1 mL) 中の Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 mg、0.022 mmol) 及び Brettphos (23 mg、0.044 mmol) の混合物を 50℃ で 10 分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (105 mg、0.437 mmol)、ジオキサン (8 mL) 中 1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (180 mg、0.437 mmol)、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (285 mg、0.875 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃ で 6 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (R<sub>t</sub> = 0.642 分; MS 計算値: 489.2; MS 実測値: 490.3 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をジオキサン (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を Combiflash (DCM 中 40% の EtOAc (添加剤として 1% TEA)) により精製して、1-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (75 mg) をオフホワイトの固体として得た。不純な生成物 (15 mg) を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、1-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-アセテート (2.6

1 mg) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] ~5% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] に変更し、この条件下で0.09分) の純度は99.32%である。R<sub>t</sub>=2.603分；MS計算値：489.2，MS実測値：490.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.12 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.85-4.09 (2H, m), 4.39-4.58 (2H, m), 5.50-5.68 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.52 (1H, br s)。

【0619】

実施例92：4-(6-((1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化208】



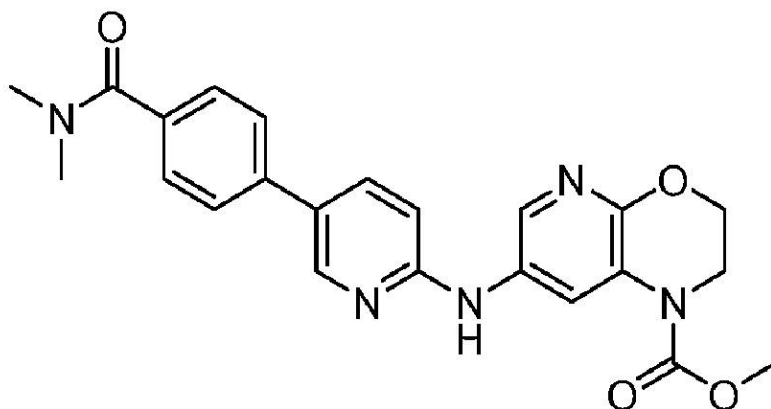
ジオキサン (4 mL) 中の1-(7-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアセテート (60 mg、0.12 mmol) の溶液に、MeOH (0.5 mL) を加えた。次いで、赤色の溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (51 mg、0.37 mmol) を加え、20℃で2時間攪拌した。混合物にMeOH (0.5 mL) を加え、20℃で更に2時間攪拌した。LCMS (R<sub>t</sub>=0.614分；MS計算値：447.2；MS実測値：448.3 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮した。残留物を分取HPLC (添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-((1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (9.4 mg、収率：17%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] ~5% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] に変更し、この条件下で0.09分) の純度は96.79%である。R<sub>t</sub>=2.309分；MS計算値：447.2，MS実測値：448.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.04 (3H, s), 3.14 (3H,

s), 3.58 (1H, br s), 3.73–4.18 (2H, m), 4.34–4.57 (2H, m), 4.61–4.88 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.68 (1H, br s)。

【0620】

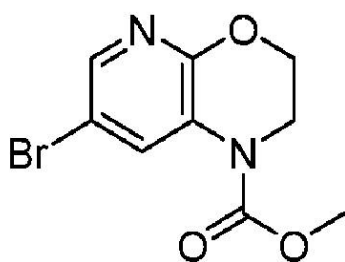
実施例93：メチル7-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート

【化209】



ステップ1：メチル7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレートの調製

【化210】



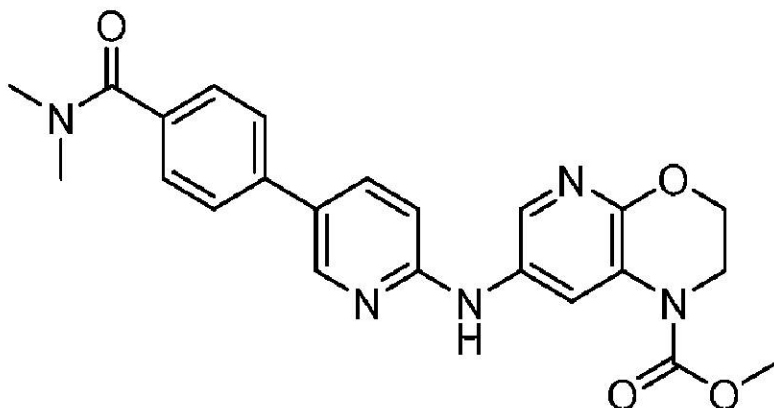
DCM (5 mL) 中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン (100 mg、0.465 mmol) の溶液に、TEA (212 mg、2.09 mmol) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、次いで追加のメチルカルボノクロリデート (1.31 g、13.86 mmol) を滴加した。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub> 雰囲気下、20℃で18時間攪拌した。無色の溶液が徐々に黄色になった。LCMSは、所望の生成物の純度が33%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.692分; MS計算値: 272.0; MS実測値: 272.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮した。残留物をCombi Flash (ペンタン中50%のDCM (添加剤として1% TEA)) により精製して、メチル7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート (65 mg、収率: 51%) を黄色のガムとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.39 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.52 (1H, br s)。

【0621】

ステップ２：メチル 7-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 1 1】



1,4-ジオキサン(1mL)中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11mg、0.012mmol)及びBrettphos(13mg、0.024mmol)の混合物を50℃で10分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(57mg、0.24mmol)、ジオキサン(3mL)中メチル 7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート(65mg、0.238mmol)、及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (155mg、0.476mmol)を加え、得られた混合物を100℃で6時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS( $R_t=0.648$ 分;MS計算値:433.2;MS実測値:434.2[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過した。混合物を分取HPLC(順相、ヘキサン-IPA(15~100%のB))により精製し、凍結乾燥して、メチル 7-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-カルボキシレート(8.1mg、収率:8%)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:90%[水+0.04%TFA]及び10%[MeCN+0.02%TFA]~20%[水+0.04%TFA]及び80%[MeCN+0.02%TFA]で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90%[水+0.04%TFA]及び10%[MeCN+0.02%TFA]に変更し、この条件下で0.75分)の純度は98.90%である。 $R_t=1.156$ 分;MS計算値:433.2,MS実測値:434.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04(3H, s), 3.13(3H, s), 3.86(3H, s), 3.96(2H, t,  $J=4.8$ Hz), 4.41(2H, t,  $J=4.8$ Hz), 6.52(1H, br s), 6.81(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.49(2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.56(2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.75(1H, dd,  $J=8.4, 2.4$ Hz), 8.01(1H, d,  $J=2.4$ Hz), 8.44(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 8.54(1H, br s)。

【0622】

実施例94:4-(6-((1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

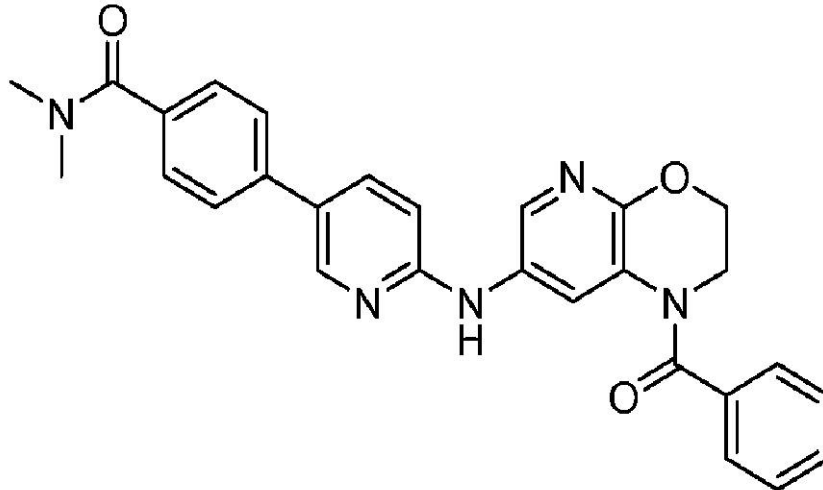
20

30

40

50

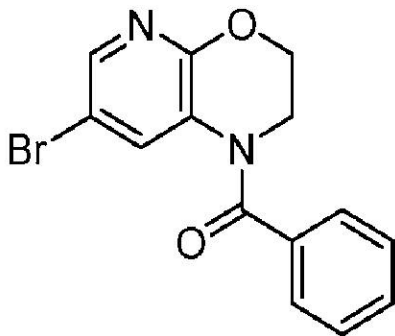
【化 2 1 2】



10

ステップ 1：（7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル）（フェニル）メタノンの調製

【化 2 1 3】



20

DCM (5 mL) 中の 7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン (500 mg、2.33 mmol) の溶液に、TEA (1 mL、7 mmol) 及び塩化ベンゾイル (983 mg、6.99 mmol) を 0℃ で加え、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶液は黄色であった。反応混合物を濃縮し、Combi Flash (ペンタン中 50% の EtOAc) により精製して、(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル) (フェニル) メタノン (500 mg、収率：67%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.94 (2 H, t, J = 4.8 Hz), 4.30 (2 H, t, J = 4.8 Hz), 7.40–7.60 (5 H, m), 7.90–8.15 (2 H, m)。

30

【0623】

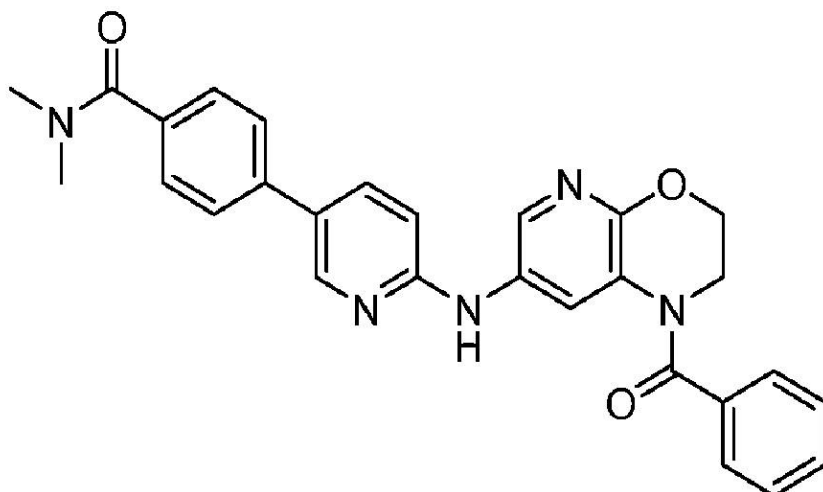
ステップ 2：4-（6-（（1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

40

50



【化 2 1 4】



ジオキサン（3 mL）中の（7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル）（フェニル）メタノン（100 mg、0.313 mmol）、4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（76 mg、0.31 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（14 mg、0.016 mmol）、Brettphos（17 mg、0.031 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（306 mg、0.940 mmol）の混合物を100℃で16時間攪拌した。LCMS（R<sub>t</sub>=0.694分；MS計算値：479.2；MS実測値：480.1 [M+H]<sup>+</sup>）。黒色の懸濁液が形成された。混合物を濾過し、濃縮して、橙色のガムを得た。残留物を分取HPLC（Welch diol；DCM-MeCN）により精製して、4-（6-（（1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（28.0 mg、収率：19%）を白色の固体として得た。

【0624】

LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び80% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で0.75分）の純度は98.94%である。R<sub>t</sub>=1.337分；MS計算値：479.2；MS実測値：480.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 2.98（6H, s）, 3.87（2H, t, J=4.8 Hz）, 4.38（2H, t, J=4.4 Hz）, 6.76（1H, d, J=8.8 Hz）, 7.40-7.55（5H, m）, 7.60（2H, d, J=2.4 Hz）, 7.90（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.89（1H, d, J=8.8 Hz）, 8.25（1H, s）, 8.41（2H, d, J=2.4 Hz）, 9.17（1H, br s）。

【0625】

実施例95：N,N-ジメチル-4-（6-（（1-ピコリノイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

10

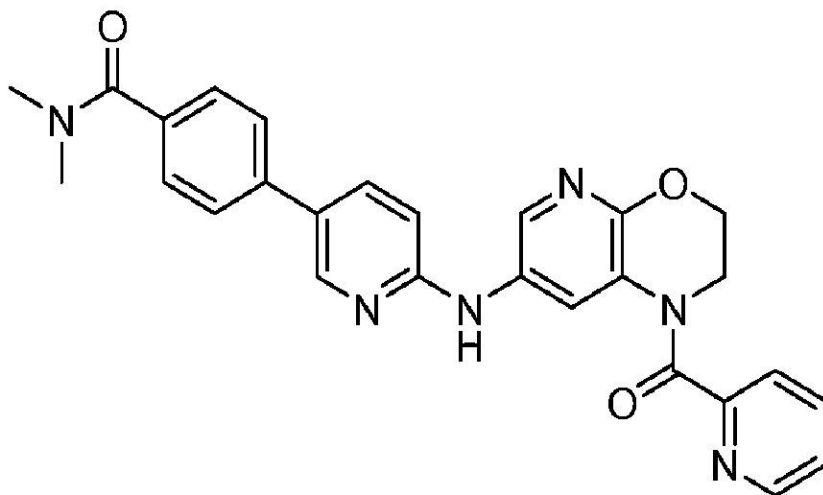
20

30

40

50

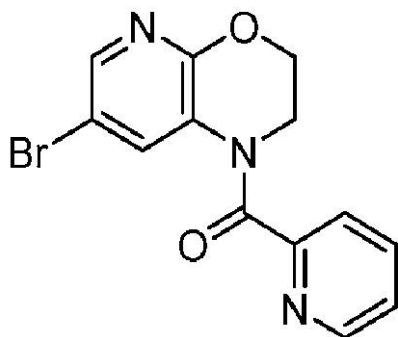
【化 2 1 5】



10

ステップ1：（7-ブロモ-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド [2，3-b] [1，4] オキサジン-1-イル）（ピリジン-2-イル）メタノンの調製

【化 2 1 6】



20

SOCl<sub>2</sub> (3 mL) 中のピコリン酸 (172 mg、1.40 mmol) の混合物を 80℃で2時間撹拌した。橙色の溶液は徐々に青色になった。SOCl<sub>2</sub>を減圧下で除去して、粗ピコリノイルクロリドを緑色の固体として得た。THF (3 mL) 中の7-ブロモ-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド [2，3-b] [1，4] オキサジン (100 mg、0.465 mmol) の溶液に、TEA (235 mg、2.33 mmol) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、次いでTHF (1 mL) 中のピコリノイルクロリドを滴加した。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で2時間撹拌した。青色の混合物が徐々に褐色になった。LCMSは94%である (R<sub>t</sub>=0.681分; MS計算値: 319.0; MS実測値: 319.9 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濃縮した。残留物をCombi Flash (DCM中1%のTEA) により精製して、（7-ブロモ-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド [2，3-b] [1，4] オキサジン-1-イル）（ピリジン-2-イル）メタノン (160 mg、収率: 98%) を赤色のガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.09 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.47 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.93 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.37 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J=4.4 Hz)。

30

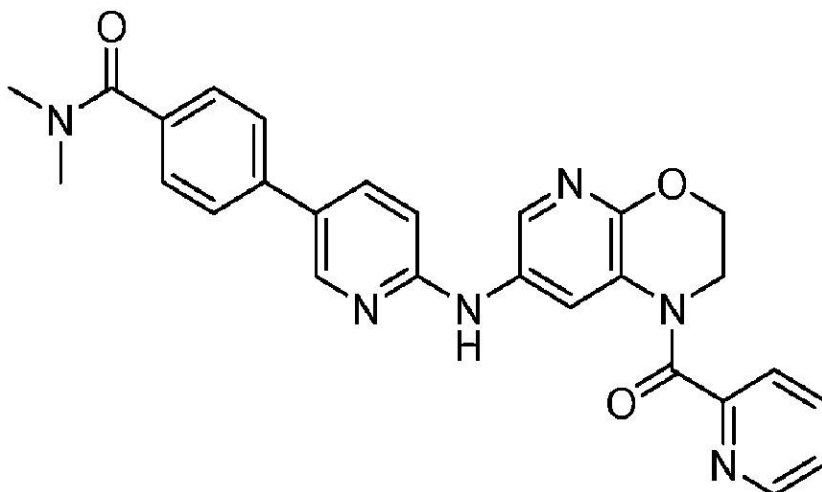
【0626】

ステップ2：N，N-ジメチル-4-（6-（（1-ピコリノイル-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド [2，3-b] [1，4] オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-

40

50

イル) ベンズアミドの調製  
【化 2 1 7】



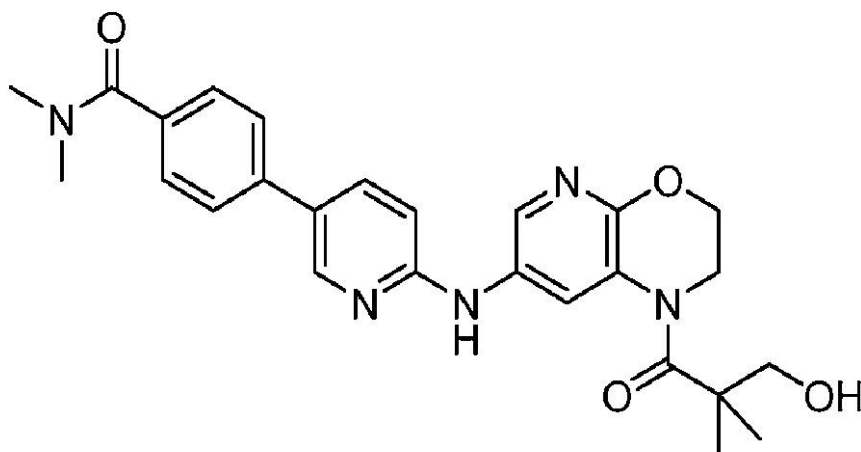
1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (11 mg、0.012 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (13 mg、0.025 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。4-((6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (60 mg、0.25 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中 (7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (80 mg、0.25 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg、0.500 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 6 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS ( $R_t=0.634$  分; MS 計算値: 480.2; MS 実測値: 481.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を濾過した。混合物を分取 HPLC (順相、ヘキサン-IPA (40~100% の B)) により精製し、凍結乾燥して、N,N-ジメチル-4-((6-((1-ピコリノイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド (10.3 mg、収率: 9%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いでこの条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 95.63% である。 $R_t=2.629$  分; MS 計算値: 480.2, MS 実測値: 481.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.98 (6H, s), 3.81-3.99 (2H, m), 4.29-4.45 (2H, m), 6.69-6.89 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.48-7.59 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.02 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 8.26 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.21 (1H, br s)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.79-3.91 (2H, m), 4.29-4.43 (2H, m), 6.66-6.87 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.47-7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.97 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 8.07 (1H, br s), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, s)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$ ,  $t=80^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.95 (6H, s), 4.38 (2H, t,  $J=4.0$  Hz), 3.76-3.85 (2H, m,  $\text{H}_2\text{O}$  と重複), 6.75 (1H,

d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.40–7.49 (3H, m), 7.59–7.64 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.79–7.83 (1H, m), 7.90–7.97 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.24, 8.60 (0.8H+0.2H, s), 8.30 (1H, s), 8.50–8.53 (1H, m)。

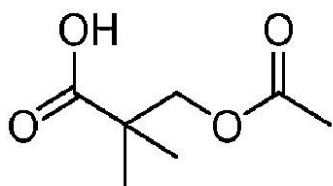
【0627】

実施例96：4-（6-（（1-（3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル）-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化218】



ステップ1：3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸の調製  
【化219】



3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸（1.00g、8.47mmol）に塩化アセチル（1.33g、16.9mmol）を0℃でゆっくりと加えた。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で16時間攪拌した。無色の溶液が徐々に形成された。塩化アセチルを減圧下で除去して、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸（1.30g、収率：96%）を白いガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  1.26 (6H, s), 2.06 (3H, s), 4.12 (2H, s)。

【0628】

ステップ2：3-（7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル）-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテートの調製

10

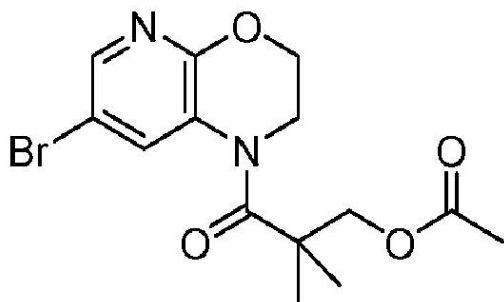
20

30

40

50

## 【化 2 2 0】



10

別個のパリアルにおいて、DCM（6 mL）中の3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸（447 mg、2.79 mmol）、DMF（25 mg、0.35 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（443 mg、3.49 mmol）を加えた。反応混合物を20℃で0.5時間撹拌した。明黄色の溶液が形成された。混合物を濃縮して、粗3-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテートを黄色の油状物として得た。DCM（6 mL）中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン（150 mg、0.698 mmol）の溶液に、TEA（353 mg、3.49 mmol）を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、次いでDCM（6 mL）中の3-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテートを滴加した。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で2時間撹拌した。無色の溶液が徐々に橙色になった。LCMS（R<sub>t</sub>=0.636分；MS計算値：356.0；MS実測値：356.8 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮した。残留物をCombi Flash（ペンタン中80%のDCM（添加剤として1%TEA））により精製して、生成物3-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテート（330 mg、収率：74%）を赤色のガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 1.41（6H, s）, 2.09（3H, s）, 3.99（2H, t, J=4.4 Hz）, 4.24（2H, s）, 4.46（2H, t, J=4.4 Hz）, 8.04（1H, d, J=2.0 Hz）, 8.28（1H, d, J=2.0 Hz）。

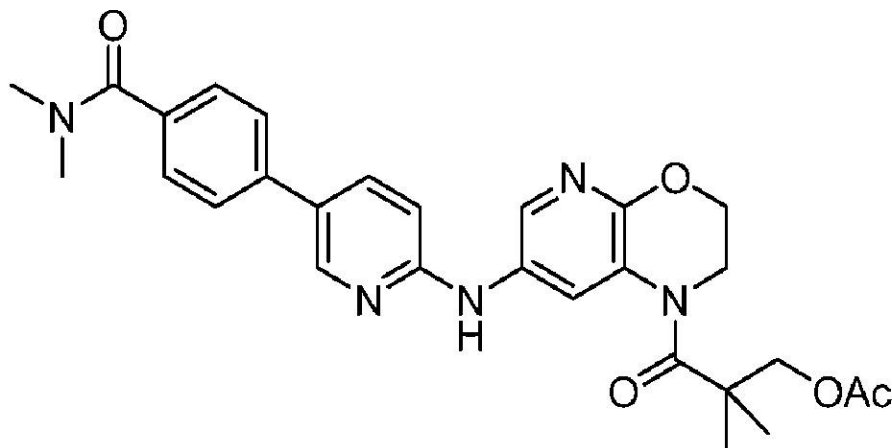
20

30

## 【0629】

ステップ3：3-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテートの調製

## 【化 2 2 1】



40

1,4-ジオキササン（1 mL）中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（24 mg、0.026 mmol）

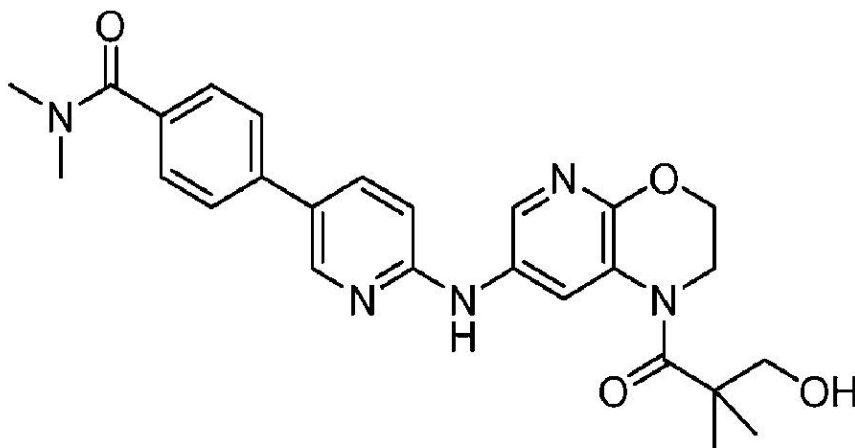
50

l) 及び Brettphos (28 mg、0.052 mmol) の混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (170 mg、0.704 mmol)、ジオキサン (8 mL) 中 3-(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテート (330 mg、0.517 mmol)、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (337 mg、1.03 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 10 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (R<sub>t</sub> = 0.557 分; MS 計算値: 517.2; MS 実測値: 518.2 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を Combiflash (EtOAc 中 1% の TEA) により精製して、3-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテート (100 mg、収率: 37%) を赤色のガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (6H, s), 2.06 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, t, J = 4.4 Hz), 6.58 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47-7.54 (4H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0630】

ステップ 4: 4-(6-(1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化 222】



ジオキサン (4 mL) 中の 3-(7-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソプロピルアセテート (70 mg、0.14 mmol) の溶液に、MeOH (635 mg、19.8 mmol) を加えた。次いで、黄色の溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 mg、0.41 mmol) を加え、20 °C で 4 時間攪拌した。LCMS (R<sub>t</sub> = 0.505 分; MS 計算値: 475.2; MS 実測値: 476.2 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-(1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (22.7 mg、収率: 35%) を白色の固体として得た。

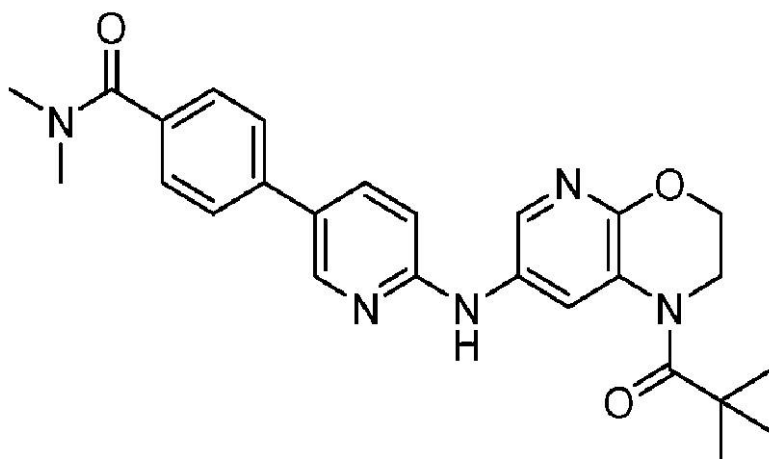
## 【0631】

LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び60% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で0.75分) の純度は98.68%である。Rt=1.403分；MS計算値：475.2，MS実測値：476.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (6H, s), 2.98 (6H, s), 3.54 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.04 (2H, t, J=4.0 Hz), 4.35 (2H, t, J=3.6 Hz), 4.97 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.16 (1H, br s)。

## 【0632】

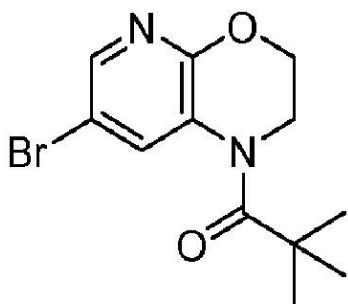
実施例97：N,N-ジメチル-4-(6-((1-ピバロイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

## 【化223】



ステップ1：1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オンの調製

## 【化224】



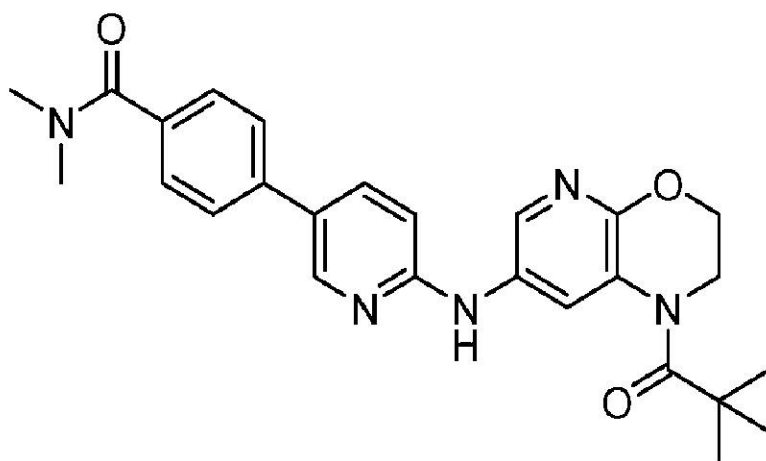
DCM (5 mL) 中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン (100 mg、0.465 mmol) の溶液に、TEA (235 mg、2.33 mmol) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、次いでピバロイルクロリド (2.3 mL、18 mmol) を滴加した。次いで反応混合物を20℃に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で18時間攪拌した。無色の溶液が懸濁液になった。LCMSは、所望の生

成物の純度を示した ( $R_t = 0.656$  分; MS 計算値: 298.0; MS 実測値: 299.6  $[M+H]^+$ )。反応混合物を濃縮した。残留物を Combi Flash (ペンタン中 40% の DCM (添加剤として 1% TEA)) により精製し、次いで不純な生成物を分取 TLC (DCM 中 1% の TEA) により精製して、1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン (30 mg、収率: 22%) を黄色のガムとして得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.02 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.45 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)。

【0633】

ステップ 2: N,N-ジメチル-4-(6-((1-ピバロイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの調製

【化225】



1,4-ジオキサン (1 mL) 中の  $Pd_2(dba)_3$  (5 mg、0.005 mmol) 及び Brettphos (5 mg、0.01 mmol) の混合物を 50°C で 10 分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (24 mg、0.10 mmol)、ジオキサン (2 mL) 中 1-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン (30 mg、0.10 mmol)、及び  $Cs_2CO_3$  (65 mg、0.20 mmol) を加え、得られた混合物を 100°C で 6 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS ( $R_t = 0.677$  分; MS 計算値: 459.2; MS 実測値: 460.3  $[M+H]^+$ )。反応混合物を濾過した。混合物を分取 HPLC (順相、ヘキサン-IPA (10~100% の B)) により精製し、凍結乾燥して、不純な生成物 (25 mg) を得て、次いで分取 HPLC (添加剤として 0.05% の  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、N,N-ジメチル-4-(6-((1-ピバロイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド (11.2 mg、収率: 24%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 97.48% である。 $R_t = 2.902$  分; MS 計算値: 459.2, MS 実測値: 460.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.39 (9H, s), 3.04 (3H, s), 3.13 (3H, s), 4.05 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 4.47 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.41 (1H, br s)

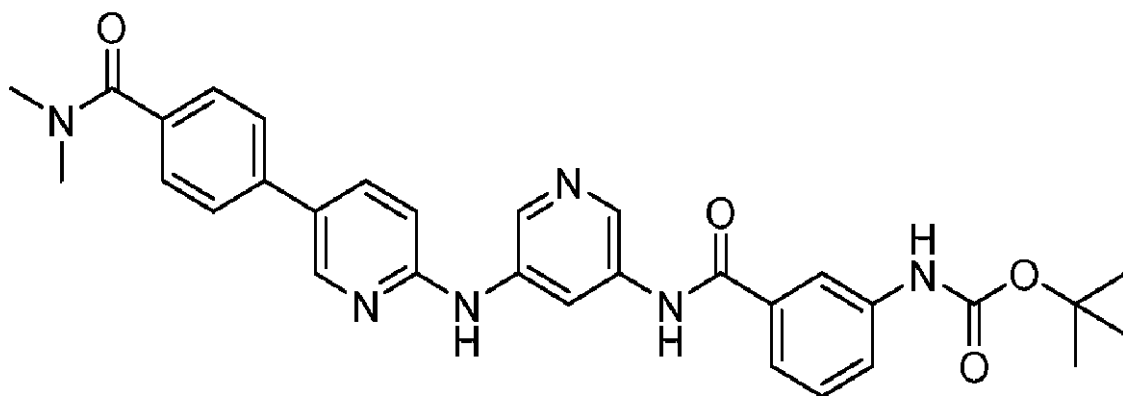


， 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz)， 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz)，  
 ， 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz)， 7.75 (1H, dd, J=8.4，  
 2.4 Hz)， 8.07 (1H, d, J=2.4 Hz)， 8.30 (1H, d, J=  
 2.8 Hz)， 8.42 (1H, d, J=1.6 Hz)。

【0634】

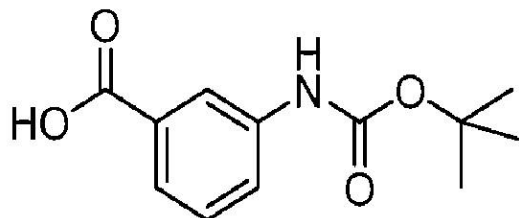
実施例98：tert-ブチル(3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)  
 フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル  
 )カルバメート

【化226】



ステップ1：3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸の調製

【化227】



ジオキサン(84mL)中の3-アミノ安息香酸(5.00g、36.5mmol)、  
 TEA(10mL、72.9mmol)、H<sub>2</sub>O(42mL)の溶液に、Boc<sub>2</sub>O(1  
 2.6mL、54.7mmol)を20℃で加えた。反応混合物を20℃で18時間攪拌  
 した。溶液は無色から明黄色になった。TLCは出発物質の不在を示した。1，4-ジオ  
 キサンを減圧下で除去し、HCl(60mL、3M)を滴加した。白色の沈殿物を濾取し  
 、ヘキサン(50mL×3)で洗浄し、乾燥して、3-((tert-ブトキシカルボニ  
 ル)アミノ)安息香酸(8.64g、収率：100%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H N  
 MR(400MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53(9H，s)，6.64(1H，br  
 s)，7.40(1H，t，J=8.0Hz)，7.66-7.81(2H，m)，  
 7.97-8.02(1H，s)，11.99(1H，br s)。

【0635】

ステップ2：tert-ブチル(3-((5-ブロモピリジン-3-イル)カルバモイル)  
 フェニル)カルバメートの調製

10

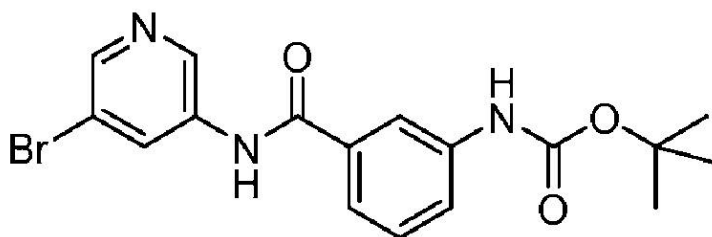
20

30

40

50

【化 2 2 8】

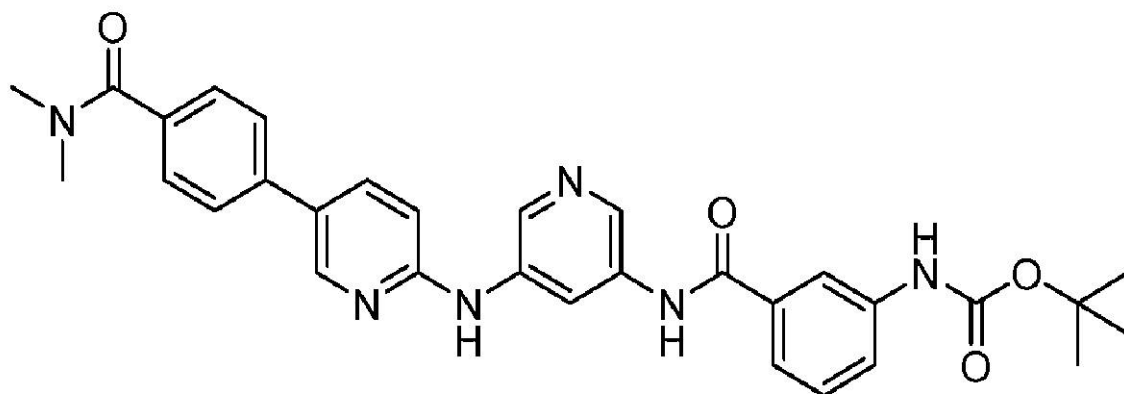


ピリジン (8 mL) 中の 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸 (500 mg、2.11 mmol) 及び 5-ブロモピリジン-3-アミン (365 mg、2.11 mmol) に EDCI (607 mg、3.17 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 18 時間撹拌した。溶液の色が徐々に赤橙色になった。粗 LCMS は所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.813$  分; MS 計算値: 391.0; MS 実測値: 394.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。ピリジンを減圧下で除去した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) を残留物に加えた後、混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を Combi Flash (DCM 中 1% の TEA) により精製して、tert-ブチル (3-((5-ブロモピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (750 mg、収率: 91%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.54 (9H, s), 6.67 (1H, br s), 7.38–7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.45 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.57 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)。

【0636】

ステップ 3: tert-ブチル (3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメートの調製

【化 2 2 9】



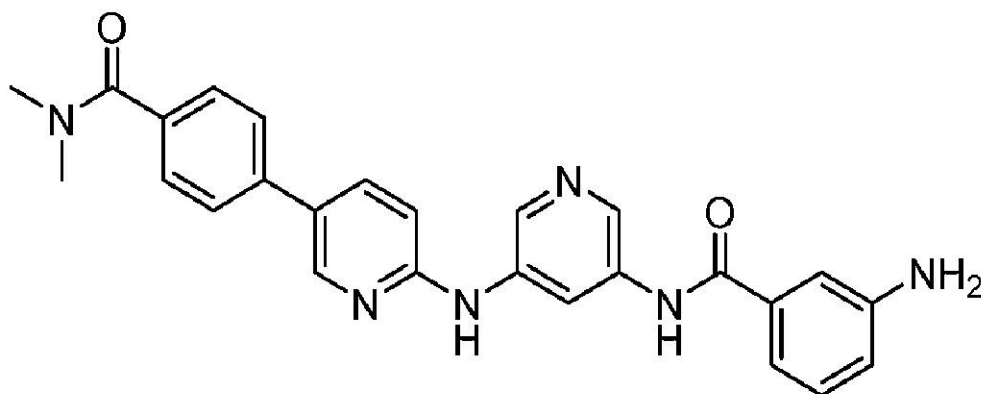
1,4-ジオキサン (1 mL) 中の Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13 mg、0.015 mmol、3 mol%) 及び Brettphos (16 mg、0.029 mmol、6 mol%) の混合物を 50 °C で 10 分撹拌した。tert-ブチル (3-((5-ブロモピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (190 mg、0.484 mmol)、ジオキサン (3 mL) 中 4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (117 mg、0.484 mmol)、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (316 mg、0.969 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 16 時間撹拌した。混合物の色は黒褐色であった。LCMS は 66% である ( $R_t = 0.670$  分; MS 計算値: 552

・ 2 ; MS 実測値 : 553.0 [M+H]<sup>+</sup> )。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過し、濃縮して、粗生成物 tert-ブチル (3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメートを橙色のガムとして得て、次のステップに直接使用した。粗生成物 (50 mg) を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、tert-ブチル (3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (2.40 mg) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相 : 100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いでこの条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 98.48% である。Rt = 3.319 分 ; MS 計算値 : 552.2, MS 実測値 : 553.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50 (9H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.50 (1H, br s), 9.58 (1H, br s), 10.41 (1H, br s)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 1.43 (9H, s), 2.92 (3H, s), 2.95 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-7.99 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, t, J = 2.0 Hz)。

【0637】

実施例 99 : 4-(6-((5-(3-アミノベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 230】

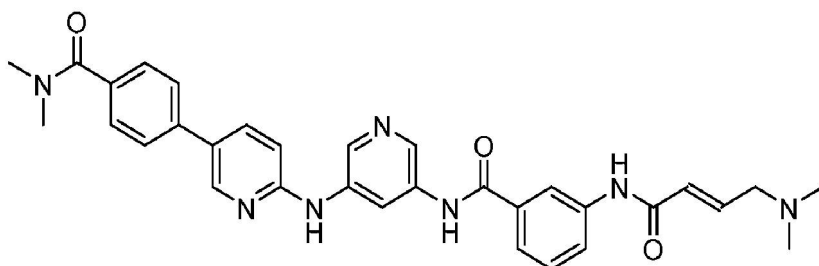


DCM (6 mL) 中の tert-ブチル (3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (267 mg、0.483 mmol) の攪拌溶液に、TFA (4 M、10 mL) を 20 °C で加えた。赤色溶液を沈殿させた。次いで反応混合物を 2 時間攪拌した。LCMS (Rt = 0.563 分 ; MS 計算値 : 452.2 ; MS 実測値 : 452.9 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濃縮した。残留物を Combi Flash (DCM 中

8%のMeOH（添加剤として1%TEA）により精製して、4-（6-（（5-（3-アミノベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（210mg、収率：96%）をオフホワイトの固体として得た。粗生成物（50mg）を分取HPLC（添加剤として0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）により精製し、凍結乾燥して、4-（6-（（5-（3-アミノベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（2.88mg）を白色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] ~5% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] に変更し、この条件下で0.09分）の純度は99.55%である。R<sub>t</sub>=2.547分；MS計算値：452.2，MS実測値：453.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.96（3H，s），2.99（3H，s），5.35（2H，br s），6.77（1H，d，J=8.8Hz），6.99（1H，d，J=8.8Hz），7.07-7.13（2H，m），7.14（1H，t，J=8.4Hz），7.48（2H，d，J=8.0Hz），7.73（2H，d，J=8.0Hz），8.00（1H，dd，J=8.4，1.6Hz），8.44-8.47（1H，m），8.57-8.60（1H，m），9.62-8.67（1H，m），8.71-8.73（1H，m），9.48（1H，br s），10.26（1H，br s）。【0638】

実施例100：（E）-4-（6-（（5-（3-（4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エンアミド）ベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

【化231】



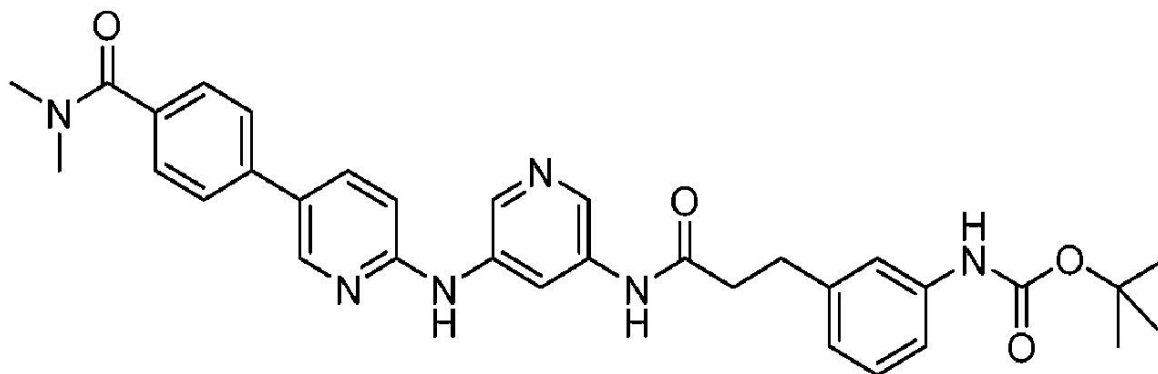
ピリジン（2mL）中の4-（6-（（5-（3-アミノベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（80mg、0.177mmol）及び（E）-4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エン酸（25mg、0.194mmol）に、EDCI（51mg、0.265mmol）を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。暗赤色の溶液が徐々に形成された。LCMSは、所望の生成物の純度を示した（R<sub>t</sub>=0.568分；MS計算値：563.3；MS実測値：564.0 [M+H]<sup>+</sup>）。ピリジンを減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC（添加剤として0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）により精製し、凍結乾燥して、不純な生成物（15mg）を得て、次いで分取HPLC（添加剤として0.225%FA）により再び精製し、凍結乾燥して、（E）-4-（6-（（5-（3-（4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エンアミド）ベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（12.4mg、収率：12%）を明黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04%TFA] 及び10% [MeCN+0.02%TFA] ~20% [水+0.04%TFA] 及び80% [MeCN+0.02%TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90% [水+0.04%TFA] 及び10% [MeCN+0.02%TFA] に変更し、この条件下で0.75分）の純度は97.29%である。R<sub>t</sub>=1.303分；MS計算値：563.3，MS実測値：564.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MH

z, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.19 (6H, s), 2.97 (6H, s), 3.07 (2H, dd,  $J=8.4$ , 1.6 Hz), 6.25–6.33 (1H, m), 6.73–6.82 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.45–7.52 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87–7.93 (1H, m), 8.00 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.20 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.67 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.50 (1H, br s), 10.28 (1H, br s), 10.45 (1H, br s).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.36 (6H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.34 (2H, dd,  $J=6.0$ ), 6.33 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.70–6.81 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.43–7.54 (3H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=7.8$ , 1.6 Hz), 7.98 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.4 Hz), 8.15–8.23 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.70 (1H, t,  $J=2.4$  Hz).

【0639】

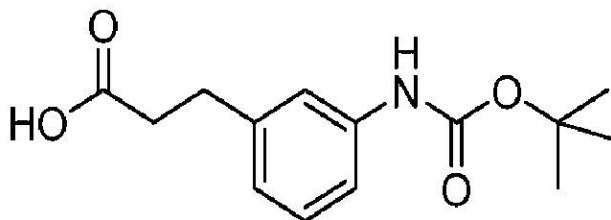
実施例101: tert-ブチル (3- (3- ( (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) カルバメート

【化232】



ステップ1: 3- (3- ( (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル) プロパン酸の調製

【化233】



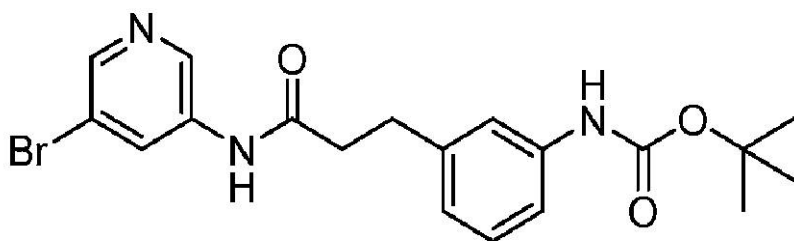
ジオキサン (14 mL) 中の 3- (3-アミノフェニル) プロパン酸 (850 mg、5.15 mmol)、TEA (1.4 mL、10.3 mmol)、 $\text{H}_2\text{O}$  (7 mL) の溶液に、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.8 mL、7.72 mmol) を 20°C で加えた。反応混合物を 18 時間攪拌した。無色の溶液が徐々に黄色になった。LCMS は 95% である ( $\text{RT}=0.759$  分; MS 計算値: 265.1; MS 実測値: 288.1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ )。1, 4

ージオキサンを減圧下で除去し、HCl溶液（5mL、2M）を滴加した。H<sub>2</sub>O（40mL）を添加した後、混合物をDCM（20mL×3）で抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、3-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）プロパン酸（1.36g、収率：99%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 1.52（9H，s），2.68（2H，t，J=8.0Hz），2.93（2H，t，J=8.0Hz），6.57（1H，s），6.89（1H，d，J=7.6Hz），7.12-7.24（2H，m），7.28（1H，br s）。

【0640】

ステップ2：tert-ブチル（3-（3-（5-ブロモピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメートの調製

【化234】

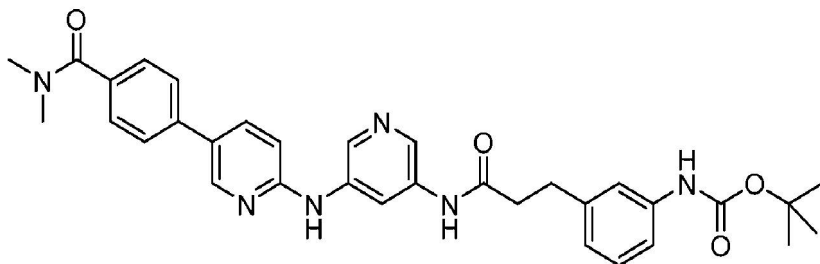


ピリジン（4mL）中の3-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）プロパン酸（182mg、0.688mmol）及び5-ブロモピリジン-3-アミン（100mg、0.578mmol）にEDCI（166mg、0.867mmol）を加えた。混合物を20℃で20時間攪拌した。溶液の色が徐々に暗赤色になった。粗LCMSは所望の生成物の純度を示した（R<sub>t</sub>=0.825分；MS計算値：419.1；MS実測値：442.2 [M+Na]<sup>+</sup>）。ピリジンを減圧下で除去した。残留物をCombi Flash（DCM中1%のTEA）により精製して、tert-ブチル（3-（3-（5-ブロモピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメート（175mg、収率：72%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 1.51（9H，s），2.66（2H，t，J=7.6Hz），2.98（2H，t，J=8.0Hz），6.67（1H，s），6.87（1H，d，J=7.6Hz），7.03（1H，d，J=8.4Hz），7.17（1H，t，J=7.6Hz），7.42（1H，br s），7.87（1H，br s），8.35（2H，t，J=2.4Hz），8.39（1H，t，J=2.0Hz）。

【0641】

ステップ3：tert-ブチル（3-（3-（5-（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメートの調製

【化235】

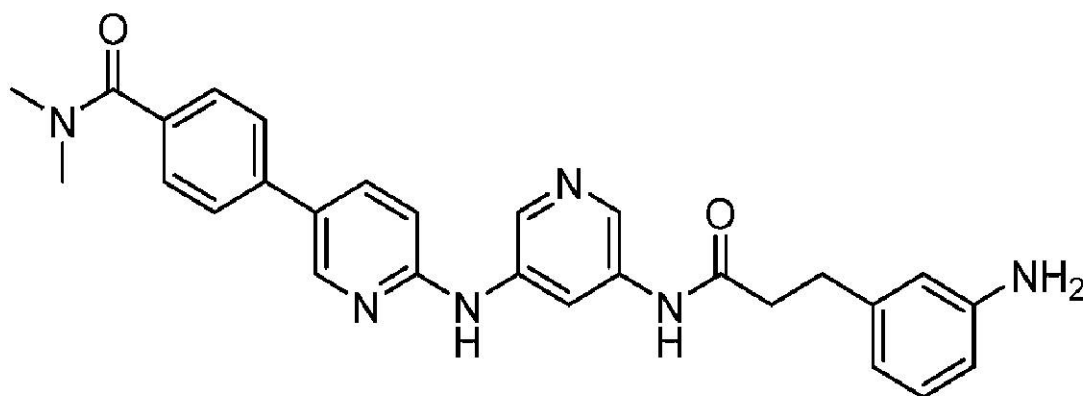


1，4-ジオキサン（1mL）中のPd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（15mg、0.017mmo

l、4mol%)及びBrettphos(18mg、0.033mmol、8mol%)の混合物を50℃で10分撹拌した。tert-ブチル(3-(3-(5-ブロモピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニルカルバメート(175mg、0.416mmol)、ジオキサン(6mL)中4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(100mg、0.416mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(271mg、0.833mmol)を加え、得られた混合物を100℃で18時間撹拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS(R<sub>t</sub>=0.661分;MS計算値:580.3;MS実測値:581.0[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、濾過し、濃縮して、橙色のガムを得た。粗生成物(50mg)を分取HPLC(添加剤として0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により精製し、凍結乾燥して、tert-ブチル(3-(3-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ-3-オキソプロピル)フェニルカルバメート(2.40mg)を白色の固体として得た。別の粗生成物を精製しないで次のステップに直接使用した。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:100%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び0%[MeCN]~5%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び95%[MeCN]で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び0%[MeCN]に変更し、この条件下で0.09分)の純度は97.29%である。R<sub>t</sub>=3.363分;MS計算値:580.3,MS実測値:581.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.44(9H, s), 2.60-2.65(2H, m, DMSO-d<sub>6</sub>と重複), 2.84(2H, t, J=8.0Hz), 2.95(6H, s), 6.83(1H, d, J=7.2Hz), 6.95(1H, d, J=8.4Hz), 7.13(1H, t, J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, s), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.30(1H, d, J=2.4Hz), 8.48(1H, t, J=2.0Hz), 8.54(1H, d, J=2.8Hz), 8.62(1H, d, J=2.4Hz), 9.26(1H, br s), 9.43(1H, br s), 10.09(1H, br s)。

【0642】

実施例102:4-(6-(5-(3-(3-アミノフェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド  
【化236】



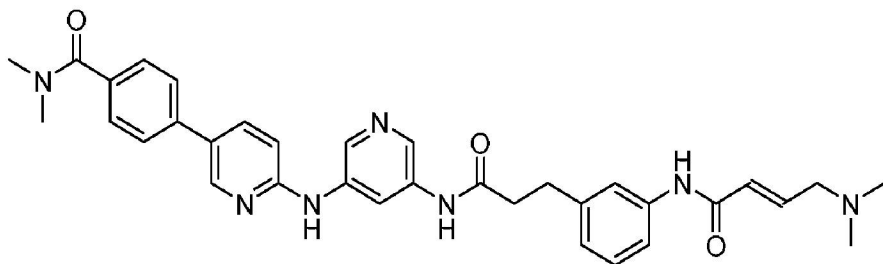
DCM(4mL)中のtert-ブチル(3-(3-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ-3-オキソプロピル)フェニルカルバメート(248mg、0.427mmol)の撹拌溶液に、HCl/EtOAc(4M、8.5mL)を20℃で加えた。赤色溶液を沈殿させた。次いで反応混合物を16時間撹拌した。LCMSは、所望の生成物の純度を示した(R<sub>t</sub>=0.627分;MS計算値:480.2;MS実測値:481.1[M+

H]<sup>+</sup>。混合物を濃縮した。残留物(100mg)を分取TLC(MeOH:DCM(添加剤として1%TEtOAc)=1:9)により精製して、不純な生成物(60mg)をオフホワイトの固体として得て、次いで分取HPLC(添加剤として0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により再び精製し、凍結乾燥して、4-(6-(5-(3-(3-アミノフェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(2.23mg)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:90%[水+0.04%TFA]及び10%[MeCN+0.02%TFA]~20%[水+0.04%TFA]及び80%[MeCN+0.02%TFA]で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90%[水+0.04%TFA]及び10%[MeCN+0.02%TFA]に変更し、この条件下で0.75分)の純度は96.20%である。R<sub>t</sub>=1.343分;MS計算値:480.3,MS実測値:481.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.58(2H,t,J=8.8Hz,DMSO-d<sub>6</sub>と重複),2.74(2H,t,J=8.0Hz),2.96(6H,s),4.93(2H,br s),6.33-6.44(3H,m),6.89(1H,t,J=7.6Hz),6.96(1H,d,J=8.8Hz),7.46(2H,d,J=8.4Hz),7.70(2H,d,J=8.4Hz),7.96(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.31(1H,d,J=2.0Hz),8.48(1H,t,J=2.0Hz),8.54(1H,d,J=2.8Hz),8.62(1H,d,J=2.4Hz),9.41(1H,br s),10.05(1H,br s)。

【0643】

実施例103:(E)-4-(6-(5-(3-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化237】



ピリジン(2mL)中の4-(6-(5-(3-(3-アミノフェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(50mg、0.104mmol)及び(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸(16mg、0.12mmol)に、EDCI(30mg、0.156mmol)を加えた。混合物を20℃で16時間攪拌した。暗赤色の溶液が徐々に形成された。LCMSは、所望の生成物の純度を示した(R<sub>t</sub>=0.666分;MS計算値:591.3;MS実測値:614.4[M+Na]<sup>+</sup>)。ピリジンを減圧下で除去した。粗生成物を分取TLC(MeOH:DCM(添加剤として1%TEA)=1:10)により精製して、不純な生成物(50mg)を得て、次いで分取HPLC(添加剤として0.025%ギ酸)により再び精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(6-(5-(3-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(5.0mg、収率:8%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:100%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び0%[MeCN]~5%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び95%[MeCN]で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100%[水+0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O]及び0%[MeCN]



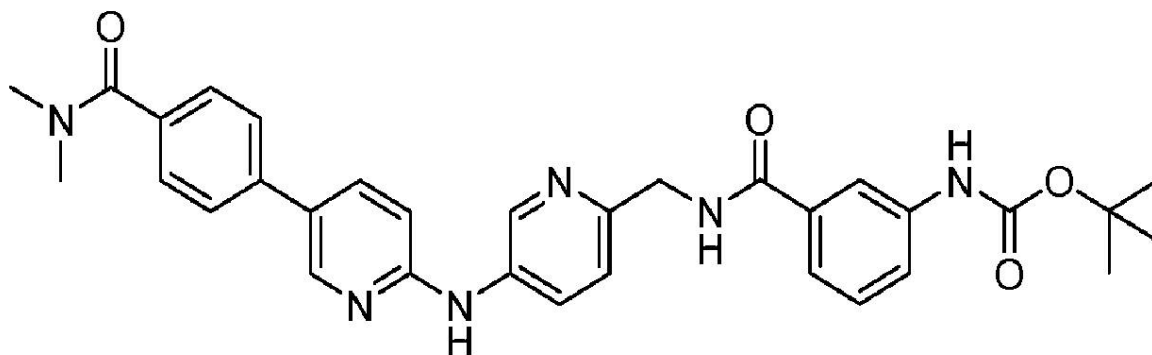
に変更し、この条件下で0.09分)の純度は100%である。Rt=2.838分; MS計算値: 591.3, MS実測値: 592.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97 (6H, s), 3.08 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.27 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.63–6.78 (1H, m), 6.97 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.41–7.52 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.25–8.38 (1H, m), 8.43–8.69 (3H, m), 9.45 (1H, br s), 10.02 (1H, br s), 10.11 (1H, br s)。

10

【0644】

実施例104: tert-ブチル (3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)フェニル)カルバメート

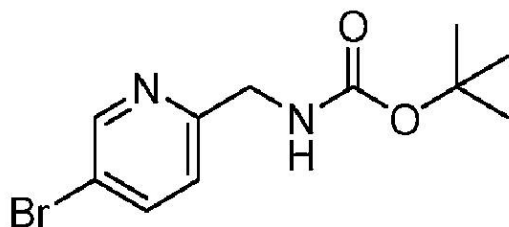
【化238】



20

ステップ1: tert-ブチル ((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)カルバメートの調製

【化239】



30

MeOH (65 mL) 中の5-ブロモピコリノニトリル (5.00 g、27.3 mmol)、CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (9.75 g、40.9 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (3.10 g、81.9 mmol) を0℃で加え、混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物にH<sub>2</sub>O (8 mL) 及びBoc<sub>2</sub>O (11.9 g、54.6 mmol) を加えた。混合物を70℃で15時間攪拌した。暗赤色の混合物が黒色になり、紫色の固体を生じた。TLCは、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濃縮した。残留物をH<sub>2</sub>O (130 mL) 及びDCM (130 mL) で希釈し、濾過した。水層をDCM (120 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash (ペンタン中25%のEtOAc) によって精製して、tert-ブチル ((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)カルバメート (4.11 g、収率: 52%) を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 4.39 (

40

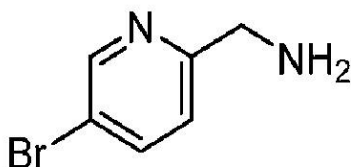
50

2 H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.47 (1 H, br s), 7.19 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.77 (1 H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 8.59 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz)。

【0645】

ステップ2：(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミンの調製

【化240】



10

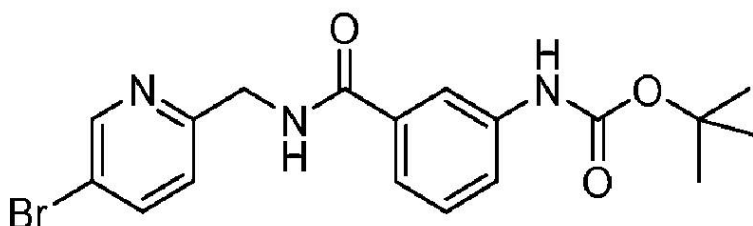
EtOAc (10 mL) 中のtert-ブチル((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)カルバメート(4.10 g、14.3 mmol)の混合物に、HCl/EtOAc (EtOAc中1 M、70 mL)を加え、反応を25℃で15時間撹拌した。黄色の溶液が明黄色の懸濁液を生じた。TLCは、反応が完了したことを示した。真空下で濃縮して、(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン(3.63 g、粗物質)を明黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 4.67 (2 H, q,  $J=5.6$  Hz), 8.04 (1 H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.66 (1 H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 9.06 (2 H, br s), 9.27 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz)。

20

【0646】

ステップ3：tert-ブチル(3-((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)フェニルカルバメートの調製

【化241】



30

ピリジン(8 mL)中の3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(696 mg、2.94 mmol)の溶液に、(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン(500 mg、2.67 mmol)及びEDCI(1.02 g、5.34 mmol)を加え、反応を50℃で15時間撹拌した。黄色の溶液が黒色になった。粗LCMS ( $R_t=0.696$ 分; MS計算値: 405.1; MS実測値: 405.7 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を真空下で濃縮した。残留物をCombi Flash (ペンタン中86%のDCM)によって精製して、tert-ブチル(3-((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)フェニルカルバメート(218 mg、収率: 20%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (9 H, s), 4.71 (2 H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.57 (1 H, s), 7.30 (1 H, s), 7.38 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.51 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.59 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.79–7.82 (2 H, m), 8.63 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz)。

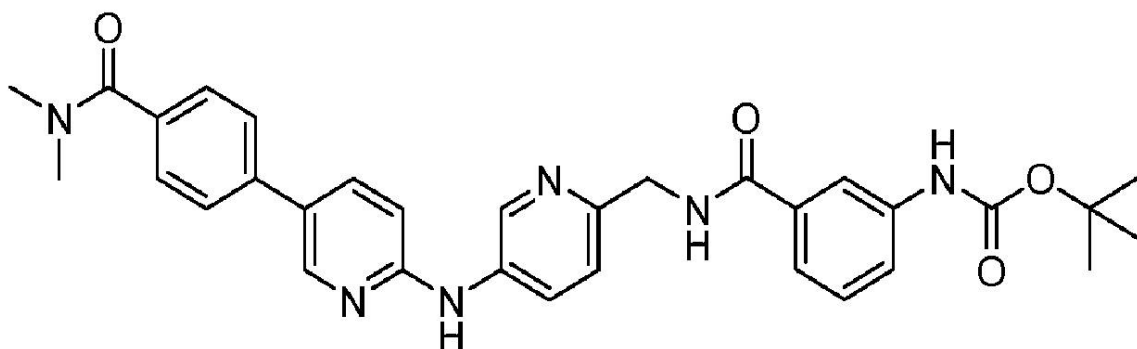
40

【0647】

ステップ4：tert-ブチル(3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル

50

）フェニル）カルバメートの調製  
【化 2 4 2】



10

ジオキサン（8 mL）中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （15 mg、0.016 mmol、3 mol%）及び  $\text{BrettPhos}$ （17 mg、0.032 mmol、6 mol%）の混合物を 50℃で 10 分撹拌した。tert-ブチル（3-（（5-ブロモピリジン-2-イル）メチル）カルバモイル）フェニル）カルバメート（218 mg、0.536 mmol）、ジオキサン（8 mL）中 4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（129 mg、0.537 mmol）、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （350 mg、1.07 mmol）を加え、得られた混合物を 100℃で 15 時間撹拌した。暗赤色の溶液が褐色の混合物になった。粗 LCMS（ $R_t=0.736$  分；MS 計算値：566.3；MS 実測値：567.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。反応混合物を EtOAc（30 mL）で希釈し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を Combi Flash（DCM 中 5%の MeOH）により精製し、凍結乾燥して、tert-ブチル（3-（（5-（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）メチル）カルバモイル）フェニル）カルバメート（145 mg、収率：48%）を明黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 98.09% である。 $R_t=1.845$  分；MS 計算値：566.3，MS 実測値：567.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  1.48（9H，s），2.97（6H，s），4.50（2H，d， $J=5.2$  Hz），6.95（1H，d， $J=8.4$  Hz），7.26（1H，d， $J=8.8$  Hz），7.34（1H，t， $J=8.0$  Hz），7.46–7.57（4H，m），7.71（2H，d， $J=8.0$  Hz），7.97（1H，dd， $J=9.2$ ，2.8 Hz），8.02（1H，s），8.18（1H，dd， $J=8.8$ ，2.8 Hz），8.55（1H，s），8.81（1H，s），8.95–8.98（1H，m），9.44（1H，s），9.50（1H，s）。

20

30

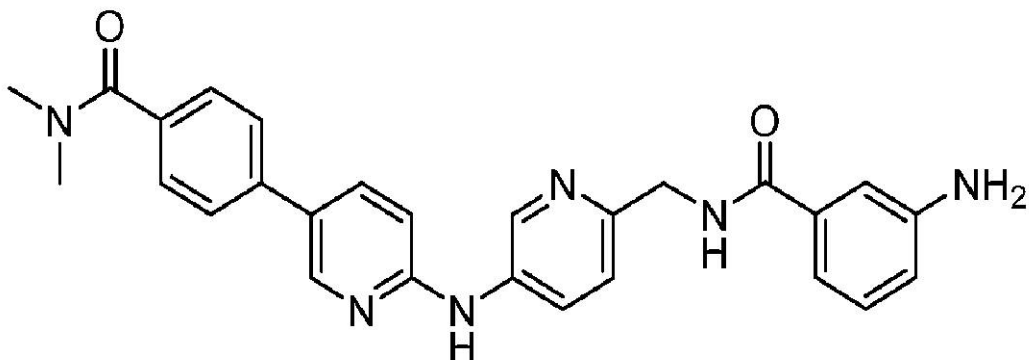
40

【0648】

実施例 105：4-（6-（（6-（（3-アミノベンズアミド）メチル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド

50

## 【化 2 4 3】



10

EtOAc (3 mL) 中のtert-ブチル (3-((6-((6-((3-アミノベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド)フェニル)カルバメート (140 mg、0.247 mmol) の混合物に、HCl/EtOAc (EtOAc 中 1 M、5 mL) を加え、反応を 25℃ で 2 時間攪拌した。黄色の溶液が明黄色の固体を生じた。TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、4-((6-((6-((3-アミノベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (151 mg、収率：99%) を黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 97.02% である。Rt=1.592 分；MS 計算値：466.2，MS 実測値：467.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.78 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.54 (1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 8.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.48 (1H, d, J=3.2 Hz), 9.58 (1H, t, J=4.8 Hz)。

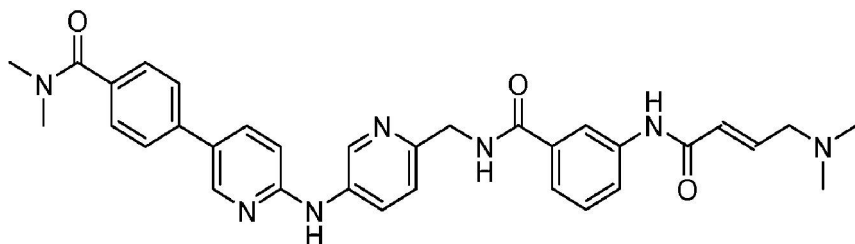
20

30

## 【0649】

実施例 106：(E)-4-((6-((6-((3-((4-((ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)ベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

## 【化 2 4 4】



40

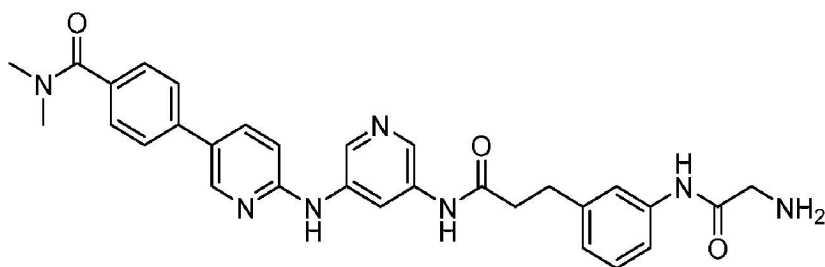
ピリジン (4 mL) 中の 4-((6-((6-((3-アミノベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (151 mg、0.246 mmol) の溶液に、(E)-4-((ジメチルアミノ)ブター-2-

50

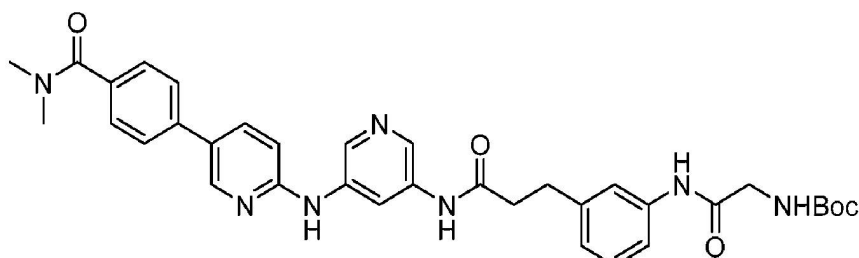
エン酸 (49 mg、0.30 mmol) 及び EDCI (95 mg、0.49 mmol) を加えた。反応を 20℃ で 16 時間攪拌した。明黄色の溶液が暗赤色になった。粗 LCMS ( $R_t = 0.626$  分; MS 計算値: 577.3; MS 実測値: 578.3  $[M+H]^+$ )。濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(6-((6-((3-ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)ベンズアミド)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (53.1 mg、収率 37%) を明黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 97.02% である。 $R_t = 1.418$  分; MS 計算値: 577.3, MS 実測値: 578.4  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.18 (6H, s), 2.98 (6H, s), 3.06 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 4.52 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.97 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.80 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 9.01 (1H, s), 9.40 (1H, s)。  
【0650】

実施例 107: 4-(6-((5-((3-((3-(2-アミノアセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 245】



ステップ 1: tert-ブチル (2-((3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメートの調製  
【化 246】

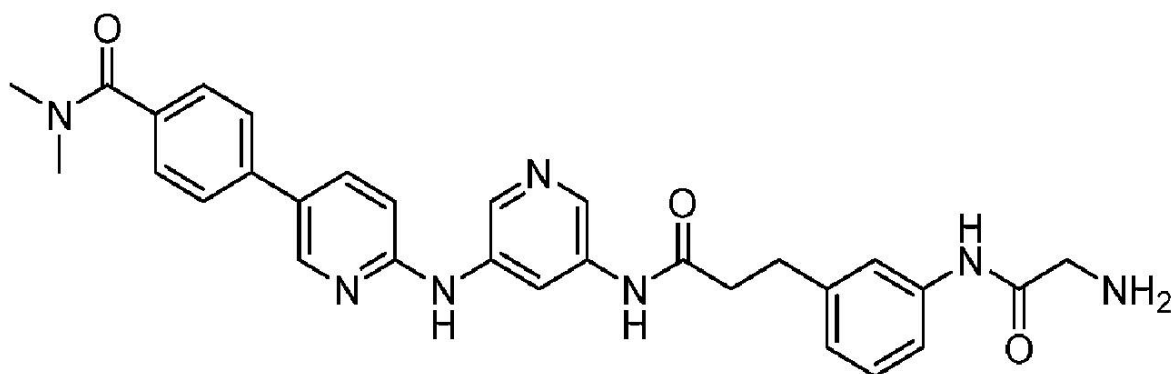


ピリジン (5 mL) 中の 4- (6- ( (5- (3- (3-アミノフェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (328 mg、0.523 mmol) の懸濁液に、EDCI (100 mg、0.523 mmol) を加えた。得られた混合物を 20 °C で 18 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS (R<sub>t</sub>=0.611 分; MS 計算値: 637.6; MS 実測値: 638.2 [M+H]<sup>+</sup>)。反応溶液を濃縮して、赤色の固体を得た。DCM (30 mL) 及び水 (10 mL) を固体に加えた。水層を DCM (30 mL × 2) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮して、tert-ブチル (2- ( (3- (3- ( (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) アミノ) -2-オキソエチル) カルバメート (260 mg、収率: 69%) を赤色の固体として得た。精製することなく次のステップに使用した。

【0651】

ステップ 2: 4- (6- ( (5- (3- (3- (2-アミノアセトアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミドの調製

【化 247】



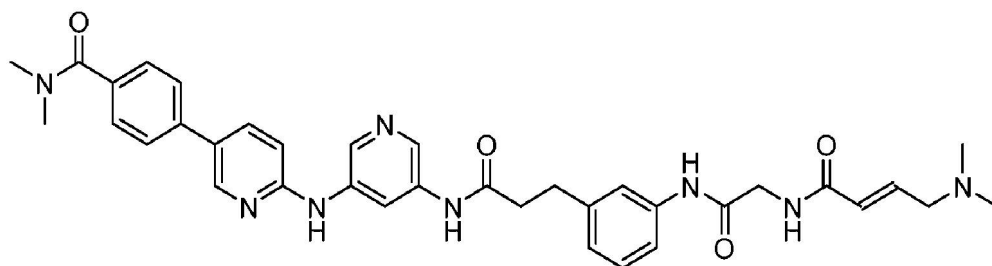
tert-ブチル (2- ( (3- (3- ( (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) アミノ) -2-オキソエチル) カルバメート (260 mg、0.483 mmol) 及び HCl 水溶液 (4 M、20 mL) の混合物を 10 °C で 4 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS は 90% である (R<sub>t</sub>=0.533 分; MS 計算値: 537.6; MS 実測値: 538.1 [M+H]<sup>+</sup>)。反応溶液を濃縮して、4- (6- ( (5- (3- (3- (2-アミノアセトアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (201 mg、収率: 51%) を赤色の固体として得た。精製することなく次のステップに使用した。粗生成物 (105 mg) を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、4- (6- ( (5- (3- (3- (2-アミノアセトアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (3.21 mg) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 100% である。R<sub>t</sub>=2.717 分; MS 計算値: 537.2, MS 実測値: 538.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.43-2.45 (2H, DMSO と重複), 2.66-2.68 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.97 (3H, s), 2.98 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.22 (1H, t

,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.46-7.48$  (4H, m),  $7.71$  (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),  $7.96$  (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ),  $8.03$  (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),  $8.09$  (1H, dd,  $J=9.2, 2.8\text{ Hz}$ ),  $8.25$  (1H, br s),  $8.54$  (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ),  $8.65$  (1H, dd,  $J=9.2, 2.8\text{ Hz}$ ),  $9.32$  (1H, br s),  $10.35$  (1H, br s)。

【0652】

実施例108: (E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)アセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

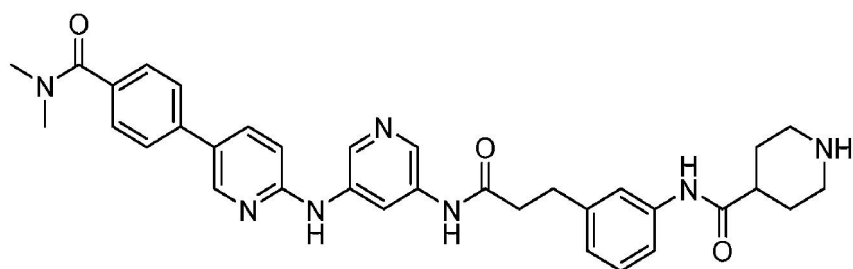
【化248】



4-(6-((5-(3-(3-(2-アミノアセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (80mg、0.12mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (23mg、0.17mmol) 及び EDCI (45mg、0.23mmol) の混合物に、ピリジン (5mL) を加えた。得られた混合物を  $20^{\circ}\text{C}$  で 20 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS は 8% である ( $R_t=2.971$  分; MS 計算値: 648.7; MS 実測値: 649.3  $[M+H]^+$ )。溶媒を減圧下で除去して、赤色の固体を得た。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、不純な生成物を褐色の固体として得た。次いで、固体を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{HCl}$ ) により精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(6-((5-(3-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)アセトアミド)フェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (5.53mg: 収率 7%) を黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: C) 水中 10mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ; D) MeCN。勾配: 0.6 分以内に 1% D から 5% D に増加、3.4 分以内に 5% D から 100% D に増加、次いで 0.3 分以内に 1% D に戻る。流量 0.8mL/分) の純度は 100% である。  $R_t=2.439$  分; MS 計算値: 648.3, MS 実測値: 649.3  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.75-2.79 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.96 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.30 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.19-6.25 (1H, m), 6.30 (1H, d,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.48-7.50 (3H, m), 7.73 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, br s), 10.13 (2H, br s), 10.50 (1H, br s), 11.28 (1H, br s)。

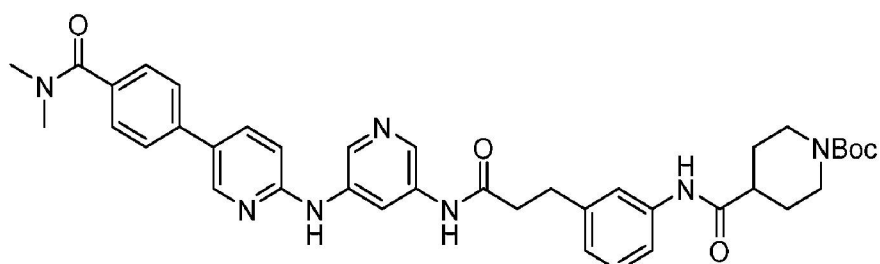
【0653】

実施例 109：N-（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）ピペリジン-4-カルボキサミド  
【化 249】



10

ステップ 1：tert-ブチル 4-（（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製  
【化 250】



20

4-（6-（（5-（3-（3-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（209 mg、0.333 mmol）、1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（76 mg、0.33 mmol）及び EDCI（96 mg、0.50 mmol）の混合物にピリジン（10 mL）を加え、次いで 20℃で 20 時間攪拌した。赤色の混合物が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.657 分；MS 計算値：691.3；MS 実測値：692.5 [M+H]<sup>+</sup>）。溶媒を減圧下で除去して、赤色の固体を得た。DCM（15 mL）及び水（15 mL）を固体に加えた。水層を DCM（30 mL×4）で洗浄した。有機層を回収し、濃縮して、tert-ブチル 4-（（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート（235 g、収率：73%）を赤色の固体として得た。

30

【0654】

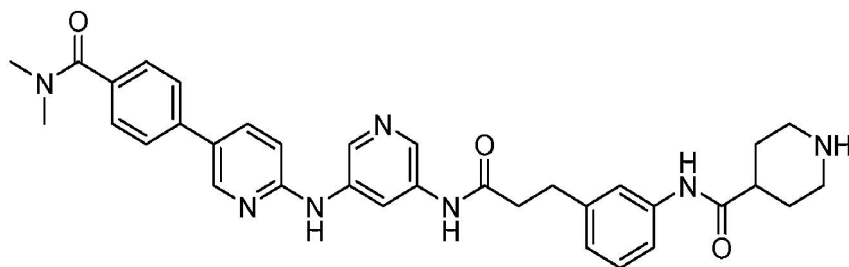
ステップ 2：N-（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）ピペリジン-4-カルボキサミドの調製

40

50



## 【化 2 5 1】



tert-ブチル 4-((3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (235 mg、0.339 mmol) 及び HCl 水溶液 (4 M、20 mL) の混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS ( $R_t = 0.540$  分; MS 計算値: 591.3; MS 実測値: 592.2  $[M+H]^+$ )。反応溶液を濃縮して、N-(3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (250 mg、収率: 99%) を赤色の固体として得た。精製することなく次のステップに使用した。粗生成物 (50 mg) を分取 HPLC (添加剤として 0.05% HCl) により精製し、凍結乾燥して、N-(3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (2.15 mg) を黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: C) 水中 10 mM の  $NH_4HCO_3$ ; D) MeCN。勾配: 0.6 分以内に 1% D から 5% D に増加、3.4 分以内に 5% DB から 100% D に増加、次いで 0.3 分以内に 1% D に戻る。流量 0.8 mL/分) の純度は 96.71% である。 $R_t = 2.324$  分; MS 計算値: 591.3, MS 実測値: 592.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75–1.85 (2H, m), 1.90–1.95 (2H, m), 2.61–2.66 (1H, m), 2.73 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.88 (4H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.28–3.33 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.73 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.61 (1H, br s), 8.83 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 10.08 (1H, br s), 11.08 (1H, br s)。

## 【0655】

実施例 110: (E)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-N-(3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

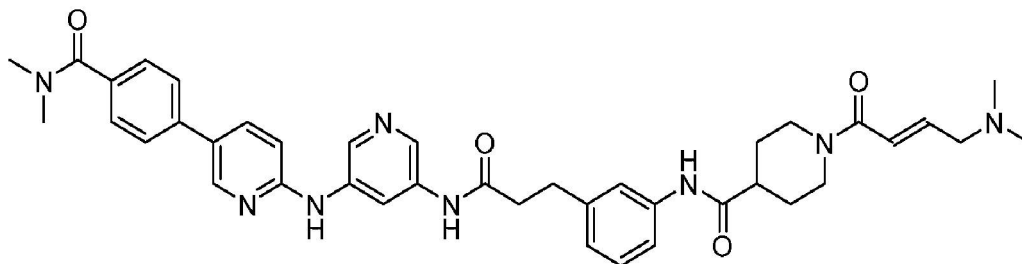
20

30

40

50

## 【化 2 5 2】



N- (3- (3- ( (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (200mg、0.271mmol)、(E)-4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸 (53mg、0.41mmol) 及び EDCI (103mg、0.542mmol) の混合物に、ピリジン (15mL) を加えた。得られた混合物を 20℃で 20 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS (Rt=3.011 分; MS 計算値: 702.84; MS 実測値: 703.3 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を減圧下で濃縮して、赤色の固体を得た。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、黄色の固体を得た。次いで、固体を分取 HPLC (添加剤として 0.05% HCl) により精製し、凍結乾燥して、(E)-1- (4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エノイル) -N- (3- (3- ( (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド (5.71mg、収率: 3%) を黄色の固体として得た。

## 【0656】

LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: C) 水中 10mM の NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub>; D) MeCN。勾配: 0.6 分以内に 1% D から 5% D に増加、3.4 分以内に 5% DB から 100% D に増加、次いで 0.3 分以内に 1% D に戻る。流量 0.8mL / 分) の純度は 100% である。Rt=2.499 分; MS 計算値: 702.3, MS 実測値: 703.5 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.56 (2H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.6Hz), 2.90 (2H, t, J=7.2Hz), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=11.6Hz), 3.93 (1H, d, J=12.4Hz), 4.00 (2H, t, J=5.6Hz), 4.40 (1H, d, J=12.4Hz), 6.12-6.18 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=12Hz), 6.94 (1H, d, J=6.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.2Hz), 7.20 (1H, t, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 7.57 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=7.6Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.8, 2Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.4Hz), 8.93 (1H, d, J=1.6Hz), 10.07 (1H, s), 10.39 (1H, br s), 10.74 (1H, br s), 11.57 (1H, br s)。

## 【0657】

実施例 111: 4- (6- ( (5- (3- (3- (6-アミノヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド

10

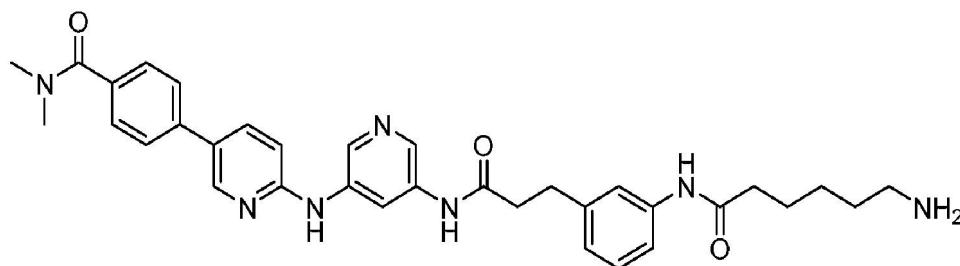
20

30

40

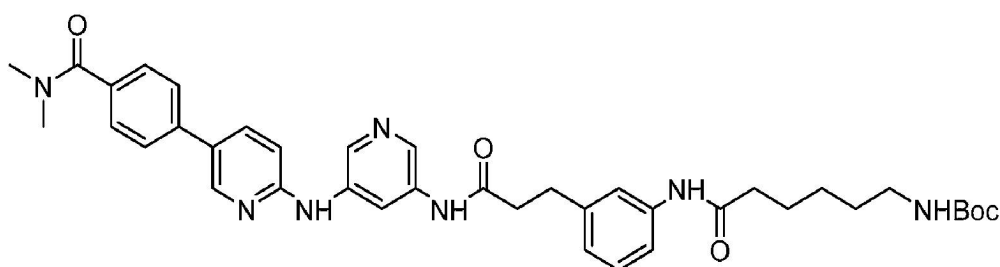
50

## 【化 2 5 3】



10

ステップ1：tert-ブチル（6-（（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）アミノ）-6-オキソヘキシル）カルバメートの調製  
【化 2 5 4】



20

4-（6-（（5-（3-（3-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（209mg、0.333mmol）、6-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（77mg、0.33mmol）及びEDCI（96mg、0.50mmol）の混合物にピリジン（10mL）を加え、次いで20℃で20時間攪拌した。赤色の混合物が形成された。LCMS（Rt=0.659分；MS計算値：693.8；MS実測値：694.6 [M+H]<sup>+</sup>）。溶媒を減圧下で除去して、赤色の固体を得た。DCM（15mL）及び水（15mL）を固体に加えた。水層をDCM（30mL×4）で洗浄した。有機層を回収し、濃縮して、tert-ブチル（6-（（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）アミノ）-6-オキソヘキシル）カルバメート（245mg、収率：79%）を赤色の固体として得た。精製することなく次のステップに使用した。

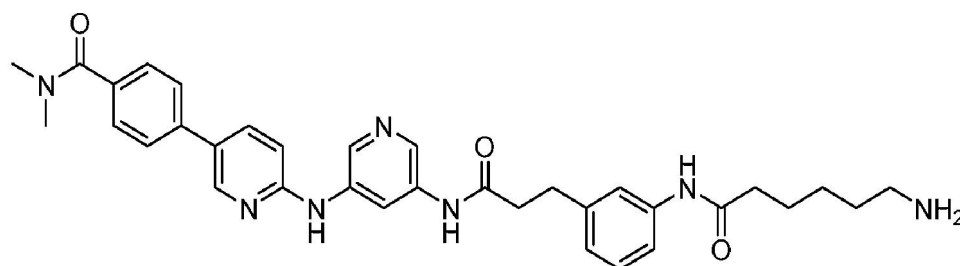
30

## 【0 6 5 8】

ステップ2：4-（6-（（5-（3-（3-（6-アミノヘキサンアミド）フェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

## 【化 2 5 5】

40



tert-ブチル（6-（（3-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイ

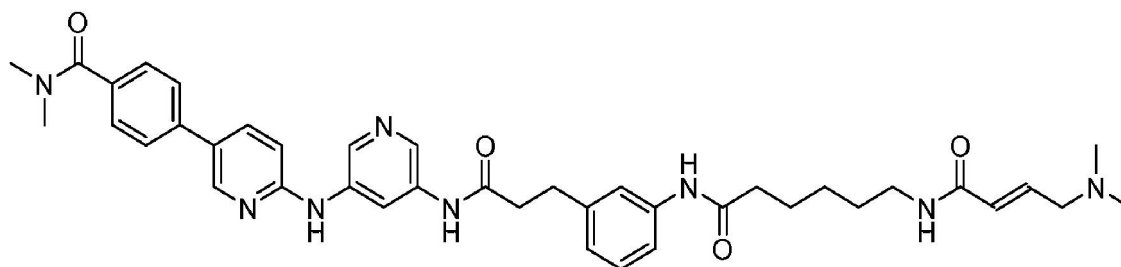
50

ル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アミノ) -3-オキソプロピル) フェニル) アミノ) -6-オキソヘキシル) カルバメート (245mg、0.353mmol) 及び HCl 水溶液 (4M、20mL) の混合物を 20℃ で 2 時間撹拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS ( $R_t = 0.548$  分; MS 計算値: 593.3; MS 実測値: 594.3  $[M+H]^+$ )。反応溶液を濃縮して、4-(6-(5-(3-(3-(6-アミノヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,N-ジメチルベンズアミド (243mg、収率: 93%) を赤色の固体として得た。精製することなく次のステップに使用した。粗生成物 (43mg) を分取 HPLC (添加剤として 0.05% HCl) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-(5-(3-(3-(6-アミノヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,N-ジメチルベンズアミド (2.22mg) を黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 96.80% である。 $R_t = 1.214$  分; MS 計算値: 593.3, MS 実測値: 594.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29-1.36 (2H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 2.66-2.79 (8H, m), 2.96 (3H, s), 2.96 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.52 (1H, br s), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (3H, br s), 7.94 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.81 (1H, br s), 9.92 (2H, br s), 11.03 (1H, br s)。

【0659】

実施例 112: (E)-4-(6-(5-(3-(3-(6-(4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) ヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,N-ジメチルベンズアミド

【化 256】



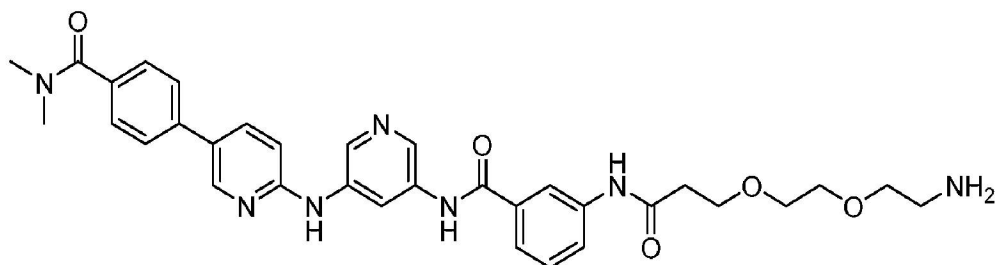
4-(6-(5-(3-(3-(6-アミノヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N,N-ジメチルベンズアミド (200mg、0.270mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸 (52mg、0.41mmol) 及び EDCI (104mg、0.540mmol) の混合物に、ピリジン (4mL) を加えた。得られた混合物を 20℃ で 20 時間撹拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS ( $R_t = 3.162$  分; MS 計算値: 704.3; MS 実測値: 705.2  $[M+H]^+$ )。溶媒を濃縮して、赤色の固体を得た。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(6-(5-(3-(3-(6-(4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) ヘキサンアミド) フェニル) プロパンアミド) ピリジン-3-イル) アミ

ノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (22.96 mg、収率: 12%) を褐色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: C) 水中10 mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ; D) MeCN。勾配: 0.6分以内に1% Dから5% Dに増加、3.4分以内に5% DBから100% Dに増加、次いで0.3分以内に1% Dに戻る。流量0.8 mL/分) の純度は100%である。Rt=2.531分; MS計算値: 704.4, MS実測値: 705.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26–1.33 (2H, m), 1.40–1.47 (2H, m), 1.55–1.62 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.29 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.66 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.98 (6H, s), 3.04–3.44 (2H, m), 3.37–3.40 (2H, m), 5.84 (1H, dt,  $J=12.0, 1.6$  Hz), 5.93–5.99 (1H, m), 6.92–6.92 (2H, m), 7.19 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.47–7.49 (3H, m), 7.71 (2H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.96 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 8.02–8.08 (2H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=6.4, 2.8$  Hz), 8.55 (1H,  $J=2.8$  Hz), 8.6 (1H,  $J=2.8$  Hz), 9.32 (1H, br s), 9.82 (1H, br s), 10.35 (1H, br s)。

【0660】

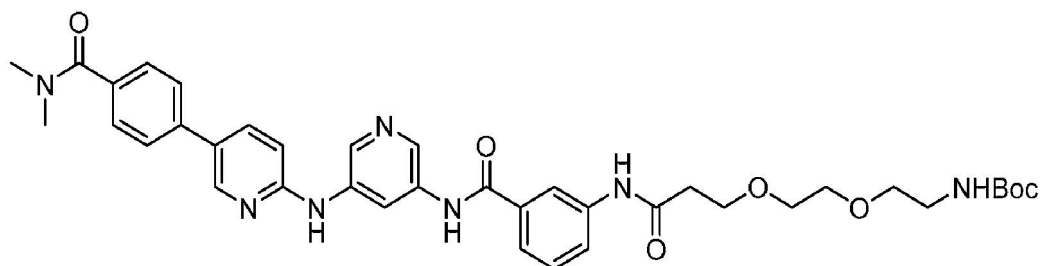
実施例113: 4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化257】



ステップ1: tert-ブチル(2-(2-(3-((3-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの調製

【化258】



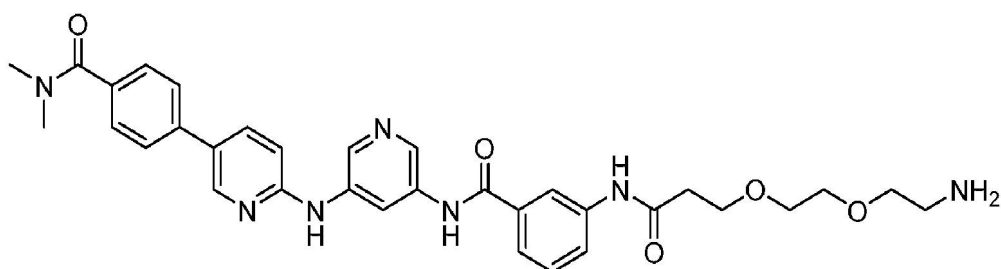
ピリジン (6 mL) 中の2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-酸 (100 mg、0.361 mmol) 及び4-(6-((5-(3-アミノベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (163 mg、361  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、EDCI (

104 mg、0.541 mmol)を加えた。混合物を20℃で18時間攪拌した。溶液の色が徐々に赤橙色になった。粗LCMSは所望の生成物の純度を示した( $R_t=0.628$ 分; MS計算値: 711.3; MS実測値: 712.6  $[M+H]^+$ )。ピリジンを減圧下で除去した。DCM(30 mL)を残留物に加えた後、混合物をH<sub>2</sub>O(10 mL×3)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、tert-ブチル(2-(2-(3-(3-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(250 mg、収率: 97%)を黄色の固体として得た。更に精製することなく次のステップに使用した。

【0661】

ステップ2: 4-(6-(5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化259】



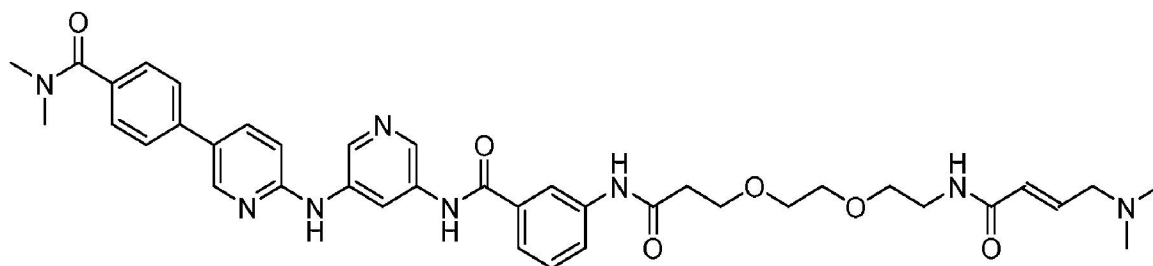
DCM(4 mL)中のtert-ブチル(2-(2-(3-(3-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(250 mg、0.351 mmol)の攪拌溶液に、HCl/EtOAc(4 M、4 mL)を20℃に加えた。赤色の溶液が懸濁液になり、反応混合物を1時間攪拌した。LCMSは49%である( $R_t=0.661$ 分; MS計算値: 611.3; MS実測値: 612.6  $[M+H]^+$ )。混合物を濃縮して、4-(6-(5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(227 mg、収率: 100%)をオフホワイトの固体として得た。更に精製することなく次のステップに使用した。この生成物(10 mg)を分取HPLC(添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)により精製し、凍結乾燥して、4-(6-(5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(2.75 mg)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O]及び0% [MeCN]~5% [水+0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O]及び95% [MeCN]で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O]及び0% [MeCN]に変更し、この条件下で0.09分)の純度は98.23%である。 $R_t=3.091$ 分; MS計算値: 611.3, MS実測値: 612.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.59(4H, t, J=6.0 Hz), 2.64-2.69(2H, m), 2.97(3H, s), 3.01(3H, s), 3.45-3.57(4H, m), 3.72(2H, t, J=6.0 Hz), 7.01(1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.51(3H, m), 7.66(1H, d, J=7.2 Hz), 7.73(2H, d, J=8.0 Hz), 7.84(1H, d, J=7.6 Hz), 8.01(1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.16(1H, s), 8.48(1H, t, J=2.0 Hz), 8.58(1H, d, J=2.0 Hz), 8.68(1H,

t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.52 (1H, br s), 10.21 (1H, br s), 10.48 (1H, br s)。

【0662】

実施例114: (E)-N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(2-メチル-6-オキソ-10,13-ジオキサ-2,7-ジアザヘキサデカ-4-エン-16-アミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化260】



ピリジン (4 mL) 中の 4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (100 mg、0.154 mmol) 及び (E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (20 mg、0.15 mmol) に、EDCI (44 mg、0.23 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 18 時間攪拌した。赤橙色の溶液が徐々に形成された。粗 LCMS は所望の生成物の純度を示した ( $R_t=0.661$  分; MS 計算値: 722.4; MS 実測値: 723.5  $[M+H]^+$ )。ピリジンを減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、(E)-N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (24.8 mg、収率: 22%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 96.31% である。 $R_t=1.205$  分; MS 計算値: 722.3, MS 実測値: 723.1  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10 (6H, s), 2.59 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.97 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.17-3.25 (2H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 3.49-3.55 (4H, m), 3.72 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5.85 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 5.92-5.99 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.45-7.51 (3H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 8.14-8.21 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, br s), 10.19 (1H, br s), 10.46 (1H, br s)。

【0663】

実施例115: 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

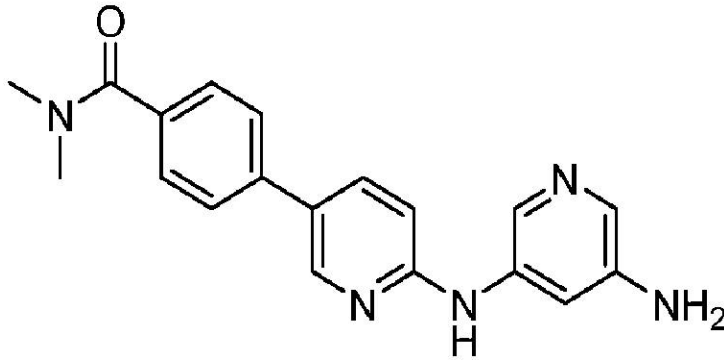
20

30

40

50

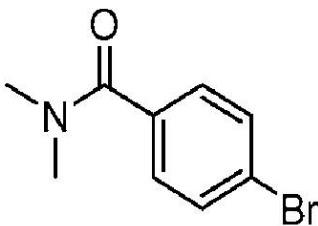
【化 2 6 1】



10

ステップ 1：4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化 2 6 2】



20

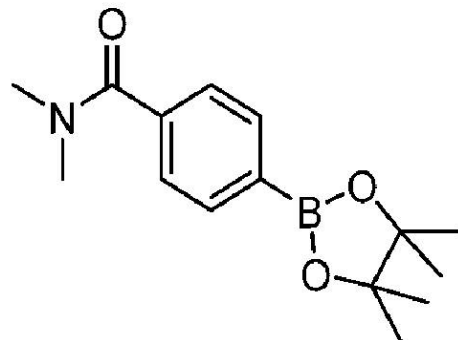
SOCl<sub>2</sub> (220 mL) 中の 4-ブロモ安息香酸 (50.0 g、249 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、80℃で 12 時間加熱した。黄色の溶液が形成された。冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いで、混合物に DCM (500 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (36.0 g、444 mmol) 及び TEA (207 mL) を加え、N<sub>2</sub> 下、25℃で 24 時間撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。TLC は、反応が完了したことを示した。残留物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を MTBE から再結晶させて、4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド (50 g、収率：88%) を明赤色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

30

【0 6 6 4】

ステップ 2：N,N-ジメチル-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)ベンズアミドの調製

【化 2 6 3】



40

ジオキサン (200 mL) 中の 4-ブロモ-N,N-ジメチルベンズアミド (25.0 g、110 mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (36.2 g、142 mmol)、KOAc (32

50

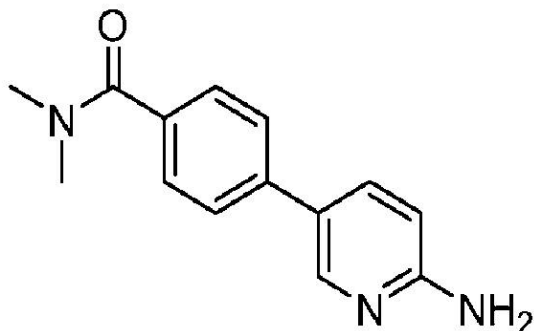


． 3 g、329 mmol）及び Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（2.00 g、2.73 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、110℃で14時間撹拌した。赤色の懸濁液が黒色になった。粗 LCMS（R<sub>t</sub>=0.657分；MS計算値：275.1；MS実測値：275.9 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を EtOAc（200 mL）で希釈し、濾過し、濃縮して、粗 N,N-ジメチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド（50.0 g、粗物質）を黒色の油状物として得て、次のステップに直接使用した。

【0665】

ステップ3：4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化264】



N,N-ジメチル-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）ベンズアミド（15.0 g、54.5 mmol）、5-プロモピリジン-2-アミン（7.86 g、45.4 mmol）、水中 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（2 M、68 mL）及び DME（200 mL）中 Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（1.33 g、1.82 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。粗 LCMS（R<sub>t</sub>=0.427分；MS計算値：241.1；MS実測値：242.0 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を Combi Flash（EtOAc）により精製して、4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（5.0 g、収率：2つのステップで46%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 3.03（3H, s）, δ 3.12（3H, s）, 4.58（2H, br s）, 6.58（1H, dd, J=8.4, 0.8 Hz）, 7.47（2H, d, J=8.8 Hz）, 7.53（2H, d, J=8.0 Hz）, 7.66（1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz）, 8.29（1H, dd, J=2.4, 0.8 Hz）。

【0666】

ステップ4：4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

10

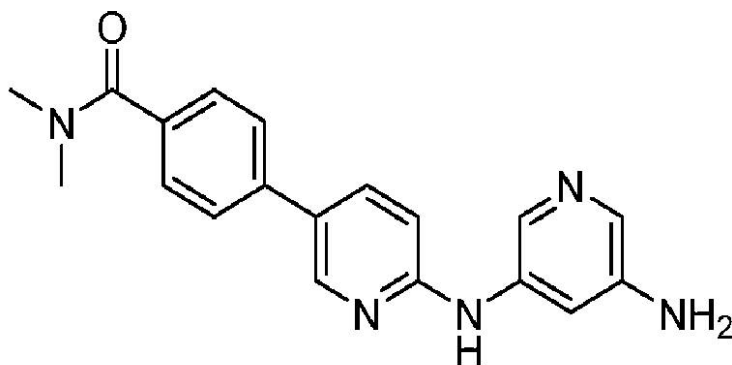
20

30

40

50

## 【化 2 6 5】

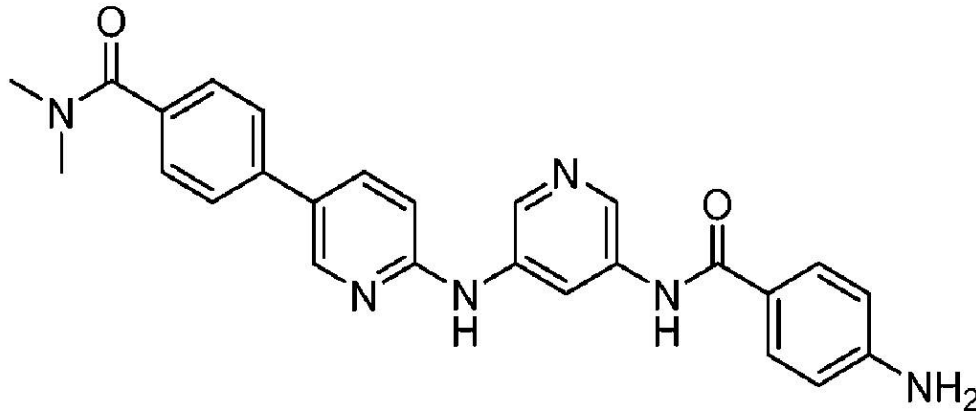


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (19 mg、0.021 mmol) 及び  $\text{Brettphos}$  (22 mg、0.041 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (100 mg、0.414 mmol)、ジオキサン (8 mL) 中 5-ブロモピリジン-3-アミン (72 mg、0.414 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (270 mg、0.829 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 16 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.529$  分; MS 計算値: 333.2; MS 実測値: 333.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (26.4 mg、収率: 19%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は、99.71% である。 $R_t = 2.089$  分; MS 計算値: 333.2, MS 実測値: 334.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.96 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.22 (2H, br s), 6.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.48–7.60 (2H, m), 7.69 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.10 (1H, br s)。

## 【0667】

実施例 116: 4-(6-((5-(4-アミノベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

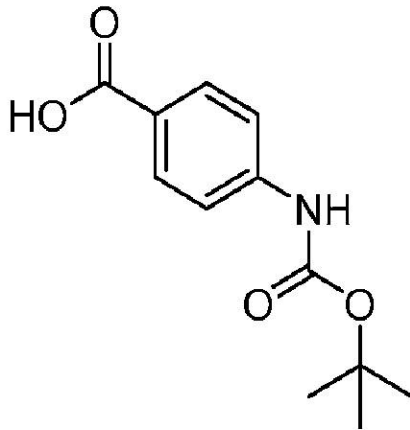
【化 2 6 6】



10

ステップ 1：4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸の調製

【化 2 6 7】



20

ジオキサン (120 mL) 中の 4-アミノ安息香酸 (8.00 g、58.3 mmol)、TEA (16 mL、117 mmol)、H<sub>2</sub>O (60 mL) の溶液に、Boc<sub>2</sub>O (20.1 mL、87.5 mmol) を 10℃ で加えた。反応混合物を 10℃ で 18 時間攪拌した。溶液は無色から明黄色になった。TLC は出発物質の不在を示した。1, 4-ジオキサンを減圧下で除去し、HCl (60 mL、3 M) を滴加した。白色の沈殿物を濾取し、ヘキサン (50 mL × 3) で洗浄し、乾燥して、4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸 (13.0 g、粗物質) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (9H, s), 6.84 (1H, br s), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

30

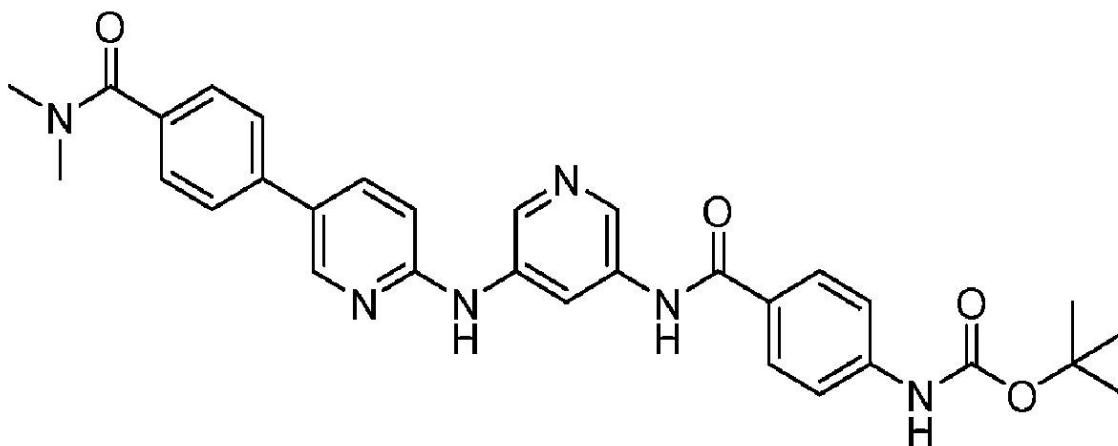
【化 2 6 8】

ステップ 2：tert-ブチル (4-((5-((5-((4-((ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート)の調製

40

50

【化 2 6 8】

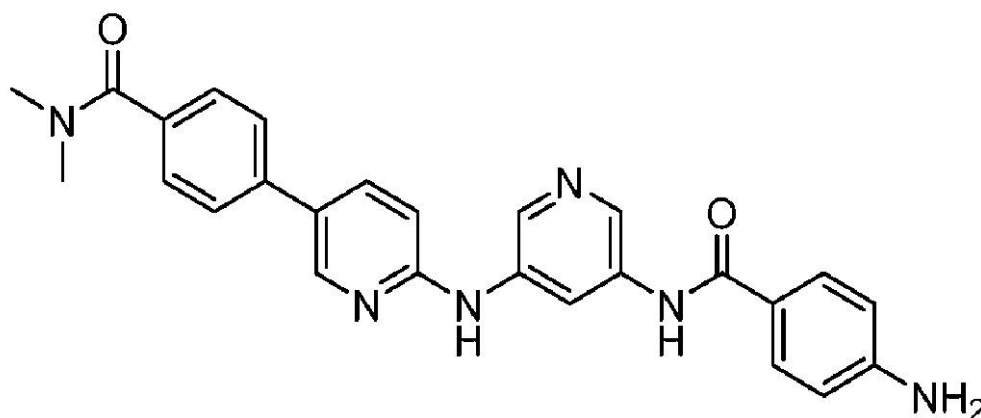


ピリジン（4 mL）中の 4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）安息香酸（178 mg、0.750 mmol）及び 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（250 mg、0.750 mmol）に、EDCI（216 mg、1.12 mmol）を加えた。混合物を 20℃で 18 時間攪拌した。溶液の色が徐々に橙色になった。粗 LCMS は所望の生成物の純度を示した（ $R_t = 0.630$  分；MS 計算値：552.3；MS 実測値：553.4 [M+H]<sup>+</sup>）。ピリジンを減圧下で除去した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を Combi Flash（DCM 中 1% の TEtOAc）により精製して、tert-ブチル（4-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）フェニル）カルバメート（260 mg、収率：63%）をオフホワイトの固体として得た。

【0669】

ステップ 3：4-（6-（（5-（4-アミノベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミドの調製

【化 2 6 9】



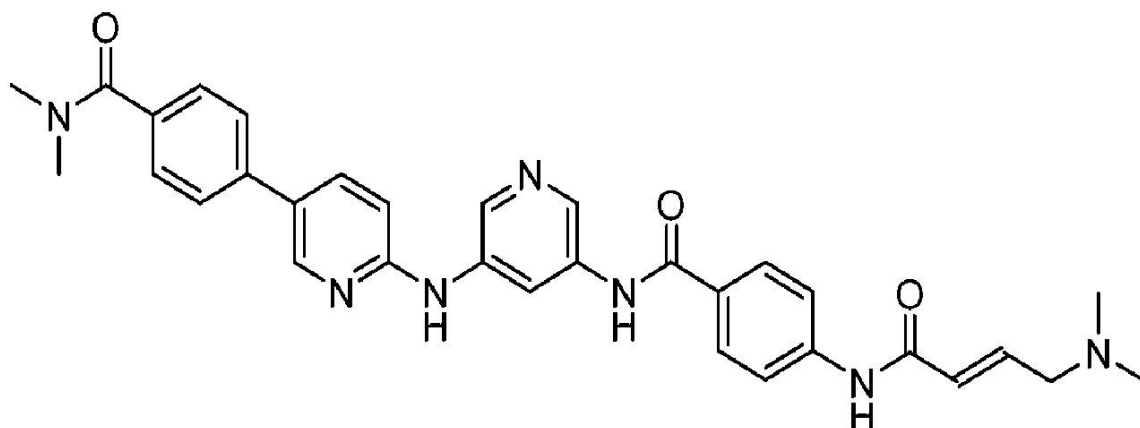
ジオキサン（4 mL）中の tert-ブチル（4-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）フェニル）カルバメート（260 mg、0.470 mmol）の攪拌溶液に、HCl/ジオキサン（4 M、9.4 mL）を 10℃で加えた。次いで反応混合物を 10℃で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した（ $R_t = 0.558$  分；MS 計算値：452.2；MS 実測値：453.1 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濃縮して、4-（6-（（5-（4-アミノベンズアミド）ピリジン-3-イ

ル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (400 mg、粗物質) をオフホワイトの固体として得た。残留物 (200 mg、粗物質) を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、4-(6-(5-(4-アミノベンズアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (2.16 mg、収率: 2%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 100% である。Rt = 2.526 分; MS 計算値: 452.2, MS 実測値: 453.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97 (3H, s), 2.99 (3H, s), 5.81 (2H, br s), 6.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.62 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.44 (1H, br s), 9.93 (1H, br s)。

【0670】

実施例 117: (E)-4-(6-(5-(4-(4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド

【化 270】



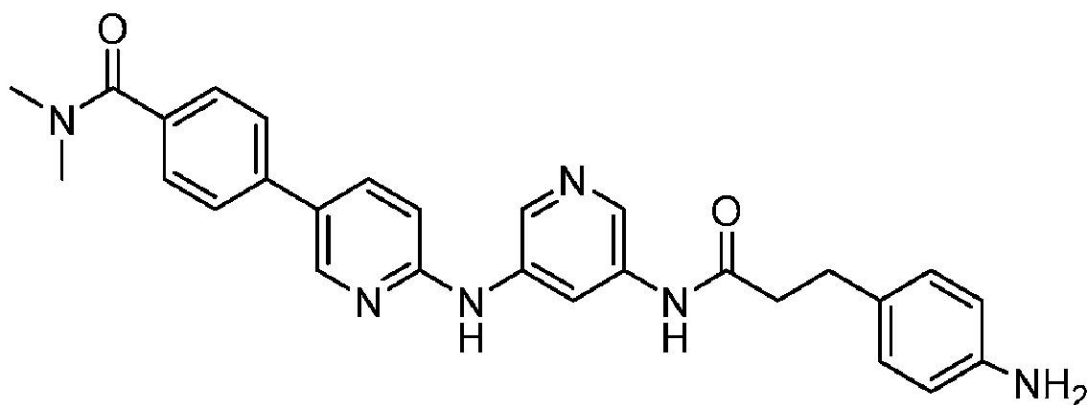
ピリジン (4 mL) 中の 4-(6-(5-(4-アミノベンズアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (200 mg、0.442 mmol) 及び (E)-4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸 (86 mg、0.66 mmol) に、EDCI (127 mg、0.663 mmol) を加えた。混合物を 10°C で 18 時間攪拌した。暗赤色の溶液が徐々に形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (Rt = 0.545 分; MS 計算値: 563.3; MS 実測値: 564.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。ピリジンを減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(6-(5-(4-(4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド) ベンズアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (12.2 mg、収率: 5%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04%

TFA] 及び 10% [MeCN + 0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分の純度は 98.29% である。Rt = 1.464 分; MS 計算値: 563.3, MS 実測値: 564.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.20 (6H, s), 2.98 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.09 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.69 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.51 (1H, br s), 10.33 (1H, br s), 10.39 (1H, br s)。

【0671】

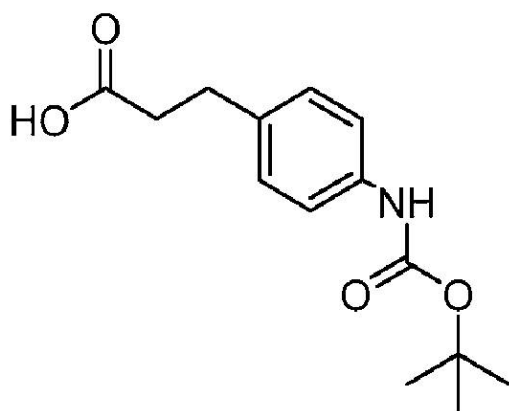
実施例 118: 4-(6-((5-(3-(4-アミノフェニル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 271】



ステップ 1: 3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)プロパン酸の調製

【化 272】



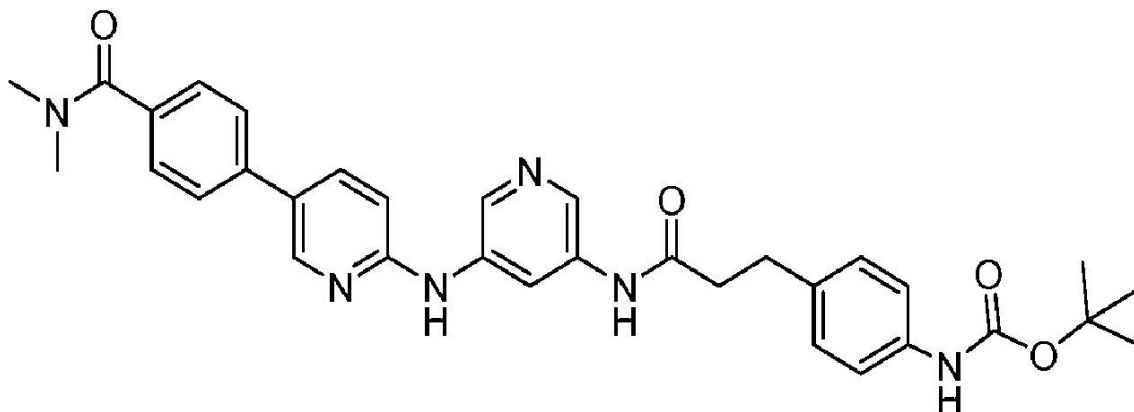
ジオキサン (14 mL) 中の 3-(4-アミノフェニル)プロパン酸 (1.00 g、6.05 mmol)、TEA (1.68 mL、12.1 mmol)、H<sub>2</sub>O (7 mL) の溶液に、Boc<sub>2</sub>O (2.08 mL、9.07 mmol) を 10°C で加えた。反応混合物を 10°C で 18 時間攪拌した。溶液は無色から明黄色になった。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (Rt = 0.641 分; MS 計算値: 265.1; MS 実測値: 287.9 [M+Na]<sup>+</sup>)。1-4-ジオキサンを減圧下で除去した。HCl (3M) を加えて

、pHを5に調整した。残留物をペンタン（50 mL×3）で洗浄し、乾燥して、3-（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）プロパン酸（1.5 g、収率：93%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 1.51（9H，s），2.64（2H，t，J=8.0 Hz），2.91（2H，t，J=7.6 Hz），6.50（1H，br s），7.12（2H，d，J=8.0 Hz），7.27（2H，d，J=8.0 Hz）。

【0672】

ステップ2：tert-ブチル（4-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメートの調製

【化273】



ピリジン（4 mL）中の3-（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）プロパン酸（199 mg、0.750 mmol）及び4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（250 mg、0.750 mmol）に、EDCI（216 mg、1.12 mmol）を加えた。混合物を20℃で18時間攪拌した。溶液の色が徐々に橙色になった。粗LCMSは所望の生成物の純度を示した（R<sub>t</sub>=0.630分；MS計算値：580.3；MS実測値：581.4 [M+H]<sup>+</sup>）。ピリジンを減圧下で除去した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をCombi Flash（EtOAc中1%のTEtOAc）により精製して、tert-ブチル（4-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメート（250 mg、収率：57%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.45（9H，s），2.62（2H，t，J=8.0 Hz），2.85（2H，t，J=8.0 Hz），3.05（3H，s），3.07（3H，s），6.99（1H，d，J=8.8 Hz），7.13（2H，d，J=8.4 Hz），7.35（2H，d，J=8.4 Hz），7.48（2H，d，J=8.4 Hz），7.72（2H，d，J=8.4 Hz），7.98（1H，dd，J=8.8，2.8 Hz），8.32（1H，d，J=2.0 Hz），8.48（1H，t，J=2.0 Hz），8.56（1H，d，J=2.0 Hz），8.66（1H，d，J=2.0 Hz），9.23（1H，br s），9.49（1H，br s），10.12（1H，br s）。

【0673】

ステップ3：4-（6-（（5-（3-（4-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミドの調製

10

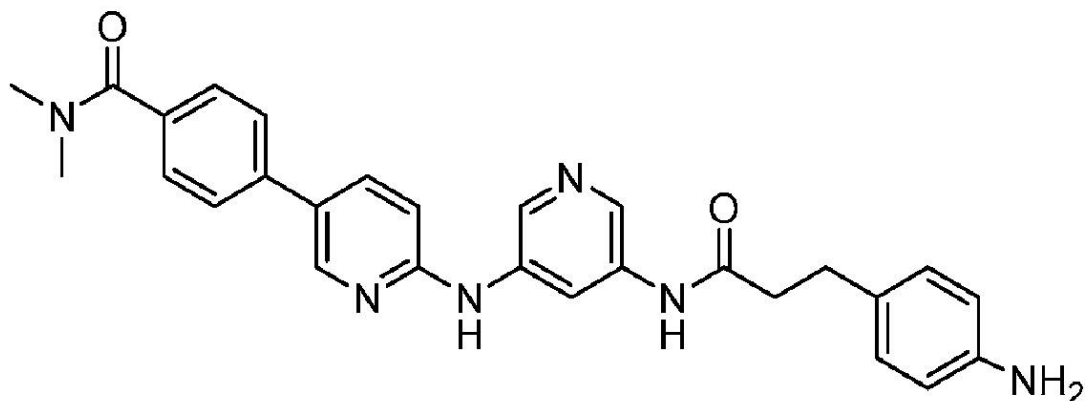
20

30

40

50

【化 2 7 4】



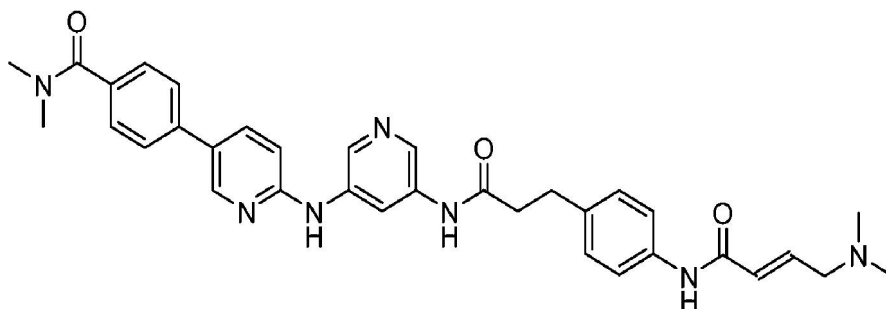
ジオキサン（4 mL）中の *tert*-ブチル（4-（3-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）-3-オキソプロピル）フェニル）カルバメート（250 mg、0.431 mmol）の攪拌溶液に、HCl／ジオキサン（4 M、8.6 mL）を15℃で加えた。次いで反応混合物を15℃で16時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。LCMS（ $R_t = 0.539$ 分；MS計算値：480.2；MS実測値：481.3 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濃縮して、4-（6-（（5-（3-（4-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（350 mg、粗物質）をオフホワイトの固体として得た。残留物（200 mg、粗物質）を分取HPLC（添加剤として0.225% FA）により精製し、凍結乾燥して、4-（6-（（5-（3-（4-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（2.05 mg、収率：2%）を白色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び95% [MeCN] で5.8分、次いで、この条件下で1.1分、最後に100% [水+0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O] 及び0% [MeCN] に変更し、この条件下で0.09分）の純度は、99.11%である。 $R_t = 2.610$ 分；MS計算値：480.2，MS実測値：481.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  2.69（2H，t，J=7.6 Hz），2.91（2H，t，J=7.6 Hz），2.97（3H，s），2.99（3H，s），7.02（2H，d，J=8.8 Hz），7.06（1H，s），7.25（2H，d，J=7.6 Hz），7.49（2H，d，J=8.4 Hz），7.73（2H，d，J=8.4 Hz），8.05（1H，dd，J=8.4，2.0 Hz），8.46（1H，s），8.58-8.61（2H，m），8.85（1H，s），9.81（1H，br s），10.40（1H，br s）。

【0674】

実施例119：（E）-4-（6-（（5-（3-（4-（4-（ジメチルアミノ）ブタ-2-エンアミド）フェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド



## 【化 2 7 5】



10

ピリジン（4 mL）中の 4-（6-（（5-（3-（4-アミノフェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（150 mg、0.312 mmol）及び（E）-4-（ジメチルアミノ）ブタ-2-エン酸（60 mg、0.66 mmol）に、EDCI（90 mg、0.468 mmol）を加えた。混合物を 10℃で 18 時間攪拌した。暗赤色の溶液が徐々に形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した（ $R_t = 0.546$  分；MS 計算値：591.3；MS 実測値：592.5  $[M+H]^+$ ）。ピリジンを減圧下で除去した。粗生成物を分取 HPLC（添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ）により精製し、凍結乾燥して、（E）-4-（6-（（5-（3-（4-（4-（ジメチルアミノ）ブタ-2-エンアミド）フェニル）プロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（10.0 mg、収率：5%）を赤色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 99.49% である。 $R_t = 1.472$  分；MS 計算値：591.3，MS 実測値：592.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  2.17（6H，s），2.61–2.68（2H，m），2.89（2H，t， $J = 7.6$  Hz），2.98（3H，s），3.00（3H，s），3.04（2H，d， $J = 4.8$  Hz），6.25（1H，d， $J = 15.2$  Hz），6.66–6.74（1H，m），6.98（1H，d， $J = 8.4$  Hz），7.21（2H，d， $J = 8.8$  Hz），7.49（2H，d， $J = 8.8$  Hz），7.57（2H，d， $J = 8.4$  Hz），7.74（2H，d， $J = 8.4$  Hz），8.00（1H，dd， $J = 8.8$ ，2.4 Hz），8.32（1H，d， $J = 2.0$  Hz），8.50（1H，t， $J = 2.4$  Hz），8.57（1H，d， $J = 2.8$  Hz），8.66（1H，d， $J = 2.0$  Hz），9.47（1H，br s），10.00（1H，br s），10.10（1H，br s）。

20

30

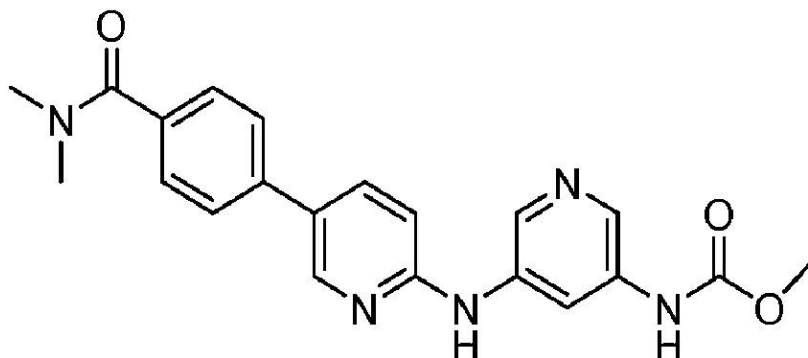
## 【0675】

実施例 120：メチル（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバメート

40

50

【化 2 7 6】



10

無水DCM (2 mL) 中の4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) の懸濁液に、DCM (1 mL) 中のメチルカルボノクロリデート (16 mg、0.16 mmol) の溶液を10~15℃で加えた。次いで反応混合物を10~15℃で1時間撹拌した。反応混合物は懸濁液から褐色の溶液になった。LCMSは(Rt=0.661分; MS計算値: 391.2; MS実測値: 392.0 [M+H]<sup>+</sup>)である。反応混合物に、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20 mL) を加え、DCM (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC (添加剤として0.225%のFA) により精製した。溶媒の大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、メチル(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバメート (20.6 mg、収率: 35%) を黄色の固体として得た。LCMS (Agilent LCMS 1200-6140A、移動相: 99% [水+0.1% FA] 及び1% [MeCN+0.1% FA] ~95% [水+0.1% FA] 及び5% [MeCN+0.1% FA] で0.6分、次いで100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で3.4分、最後に99% [水+0.1% FA] 及び1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で0.5分) の純度は98.27%である。Rt=2.072分; MS計算値: 391.2, MS実測値: 392.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95-3.05 (6H, m), 3.73 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.84 (1H, br s), 10.19 (1H, br s)。

20

30

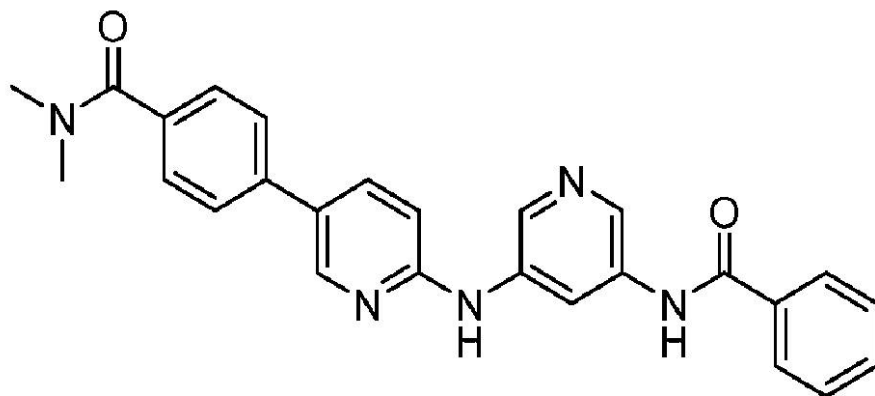
【0 6 7 6】

実施例121: 4-(6-((5-ベンズアミドピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

40

50

【化 2 7 7】



10

ピリジン (2 mL) 中の 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol)、安息香酸 (27 mg、0.22 mmol) 及び EDC・HCl (58 mg、0.30 mmol) の混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。褐色の懸濁液を得た。LCMS ( $R_t = 0.813$  分; MS 計算値: 437.2; MS 実測値: 438.0  $[M+H]^+$ )。反応混合物を濃縮し、粗生成物を MeOH (5 mL) で粉碎し、濾過した。固体を凍結乾燥して、4-(6-((5-ベンズアミドピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (34.2 mg、収率: 52%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (Agilent LCMS 1200-6140A、移動相: 100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 0% [MeCN] ~ 5% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 95% [MeCN] で 5.8 分、次いで、この条件下で 1.1 分、最後に 100% [水+0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ] 及び 0% [MeCN] に変更し、この条件下で 0.09 分) の純度は 97.22% である。 $R_t = 2.849$  分; MS 計算値: 437.2, MS 実測値: 438.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95-3.05 (6H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90-8.05 (3H, m), 8.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.51 (1H, br s), 10.45 (1H, br s)。

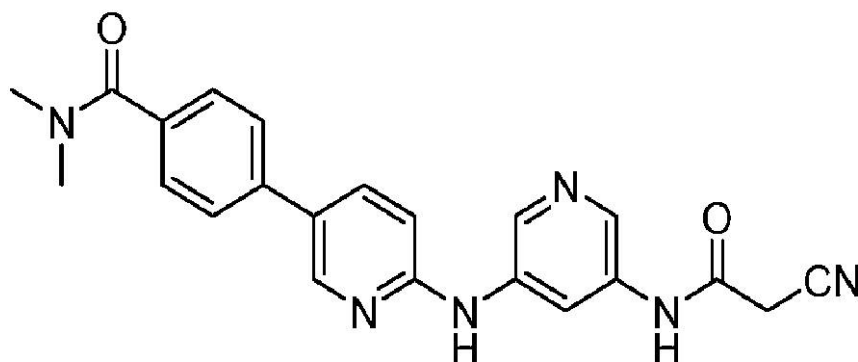
20

30

【0 6 7 7】

実施例 122: 4-(6-((5-(2-シアノアセトアミド)ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 2 7 8】



40

ピリジン (2 mL) 中の 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol)、2

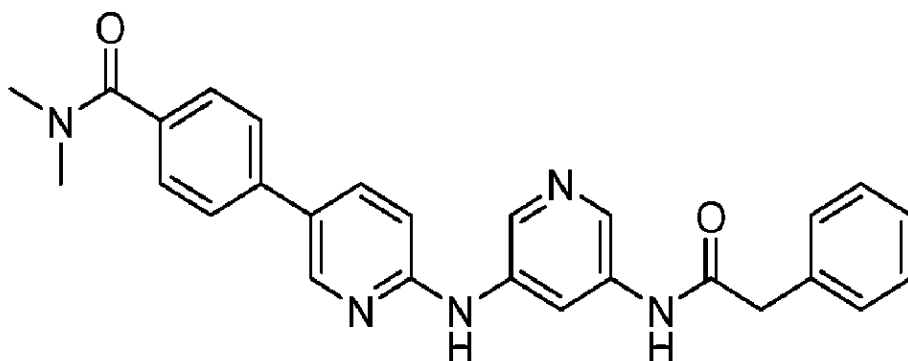
50

ーシアノ酢酸（19mg、0.22mmol）及びEDC・HCl（58mg、0.30mmol）の溶液を50℃で2時間撹拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMS（ $R_t=0.668$ 分；MS計算値：400.2；MS実測値：401.2 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濾過し、固体をMeOH（2mL×2）で洗浄し、次いで凍結乾燥して、4-（6-（（5-（2-シアノアセトアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（10.3mg、収率：17%）を黄色の固体として得た。LCMS（Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] ~95% [水+0.1%FA] 及び5% [MeCN+0.1%FA] で0.6分、次いで100% [MeCN+0.1%FA] に変更し、この条件下で3.4分、最後に99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] に戻し、この条件下で0.5分）の純度は100%である。 $R_t=2.051$ 分；MS計算値：400.2，MS実測値：401.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  2.95-3.05（6H，m），3.97（2H，s），7.00（1H，d，J=8.8Hz），7.49（2H，d，J=8.4Hz），7.74（2H，d，J=8.4Hz），8.01（1H，dd，J=8.8，2.8Hz），8.32（1H，s），8.54（1H，d，J=2.0Hz），8.58（1H，d，J=2.4Hz），8.66（1H，d，J=2.4Hz），9.54（1H，br s），10.50（1H，br s）。

【0678】

実施例123：N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-フェニルアセトアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【化279】



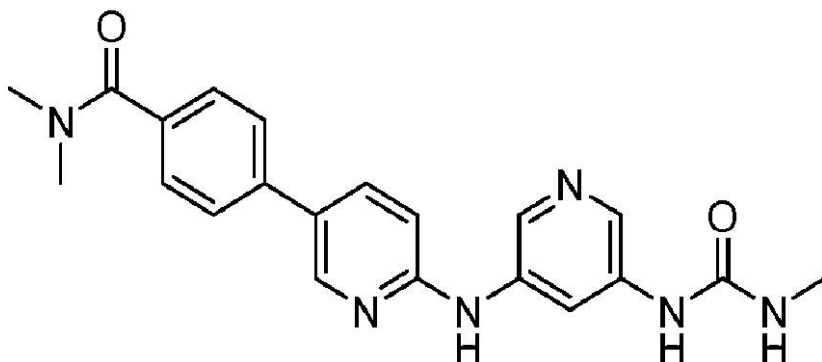
ピリジン（2mL）中の4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（50mg、0.15mmol）、2-フェニル酢酸（31mg、0.22mmol）及びEDC・HCl（58mg、0.30mmol）の混合物を50℃で2時間撹拌した。LCMS（ $R_t=0.832$ 分；MS計算値：451.2；MS実測値：452.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得て、それをMeOH（3mL）で粉碎し、濾過した。LCMSは、依然としていくらかの不純物を含有していることを示した。次いで、濾液と合わせ、分取HPLC（添加剤として0.225%FA）により更に精製した。MeCNの大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-フェニルアセトアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（22.3mg、収率：33%）を淡黄色の固体として得た。LCMS（Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] ~95% [水+0.1%FA] 及び5% [MeCN+0.1%FA] で0.6分、次いで100% [MeCN+0.1%FA] に変更し、この条件下で3.4分、最後に99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] に戻し、この条件下で0.5分）の純度は99.00%である。 $R_t=2.376$ 分；MS計算値：451.2，MS実測値：452.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMS

O-d<sub>6</sub>) δ 2.95–3.05 (6H, m), 3.72 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25–7.40 (5H, m), 7.49 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 8.44 (1H, s), 8.55–8.60 (2H, m), 8.74 (1H, s), 9.65 (1H, br s), 10.53 (1H, br s)。

【0679】

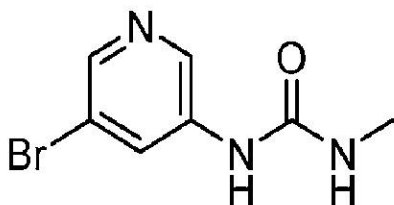
実施例124：N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-メチルウレイド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化280】



ステップ1：1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メチル尿素の調製

【化281】



ピリジン (10 mL) 中の5-ブロモピリジン-3-アミン (1.00 g、5.78 mmol) の溶液に、メチルカルバミン酸クロリド (649 mg、6.94 mmol) を10～15℃で加えた。次いで反応混合物を10～15℃で3時間攪拌した。反応混合物は黄色から赤色の溶液になった。LCMS (R<sub>t</sub>=0.555分; MS計算値: 229.0; MS実測値: 230.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、1N HCl水溶液 (25 mL×2)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、濃縮した。粗生成物をMTBE (5 mL) で粉碎し、MTBE (2 mL×2) で洗浄して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メチル尿素 (520 mg、収率: 39%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.60–2.70 (3H, m), 6.29 (1H, br s), 8.20 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.26 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.96 (1H, br s)。

【0680】

ステップ2：N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-メチルウレイド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの調製

10

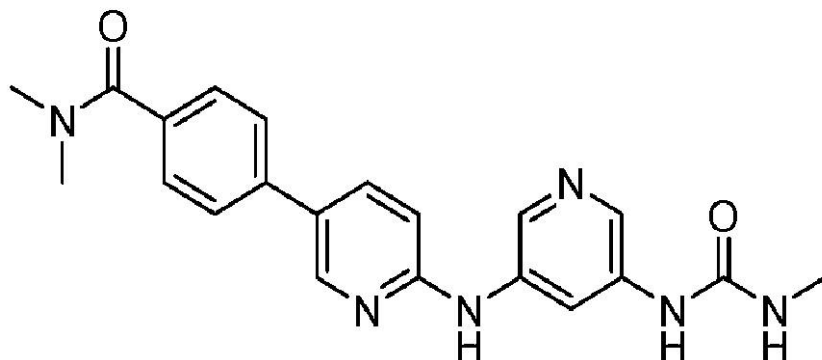
20

30

40

50

【化 2 8 2】



無水ジオキサン（3 mL）中の 4-（6-アミノピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（100 mg、0.41 mmol）、1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-メチル尿素（114 mg、0.50 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（19 mg、0.021 mmol）、Brettphos（22 mg、0.041 mmol）及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（270 mg、0.83 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で 16 時間加熱した。反応混合物は赤色から黄色の懸濁液になった。粗 LCMS は所望の生成物の純度が 63% であることを示した（R<sub>t</sub> = 0.630 分；MS 計算値：390.2；MS 実測値：391.1 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物に水（25 mL）を加え、次いで EtOAc/THF（25 mL × 3、1/1）で抽出した。合わせた有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.225% FA）により精製した。MeCN の大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、N，N-ジメチル-4-（6-（（5-（3-メチルウレイド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（51.0 mg、収率：32%）を黄色の固体として得た。LCMS（Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] ~ 95% [水+0.1% FA] 及び 5% [MeCN+0.1% FA] で 0.6 分、次いで 100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で 3.4 分、最後に 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で 0.5 分）の純度は 100% である。R<sub>t</sub> = 1.974 分；MS 計算値：390.2，MS 実測値：391.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.68（3H，d，J = 4.8 Hz），2.95-3.05（6H，m），6.34（1H，q，J = 4.8 Hz），7.01（1H，d，J = 8.8 Hz），7.49（2H，d，J = 8.0 Hz），7.74（2H，d，J = 8.4 Hz），8.02（1H，dd，J = 8.8，2.0 Hz），8.32（1H，s），8.37（1H，s），8.58（1H，d，J = 2.0 Hz），8.70（1H，s），9.04（1H，br s），9.65（1H，br s）。

【0681】

実施例 125：4-（6-（（5-（2-（ジメチルアミノ）アセトアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド

10

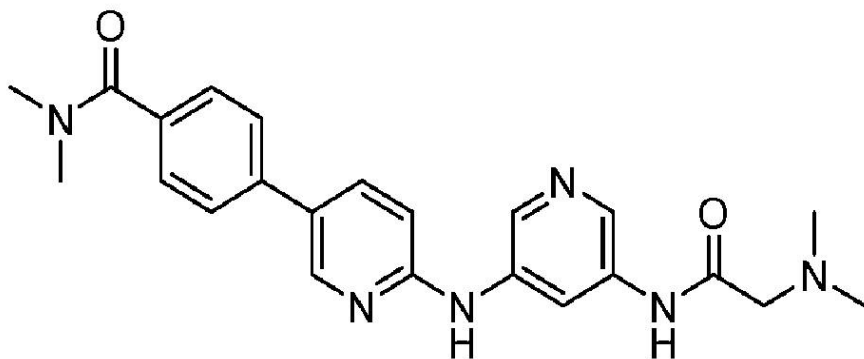
20

30

40

50

## 【化 2 8 3】

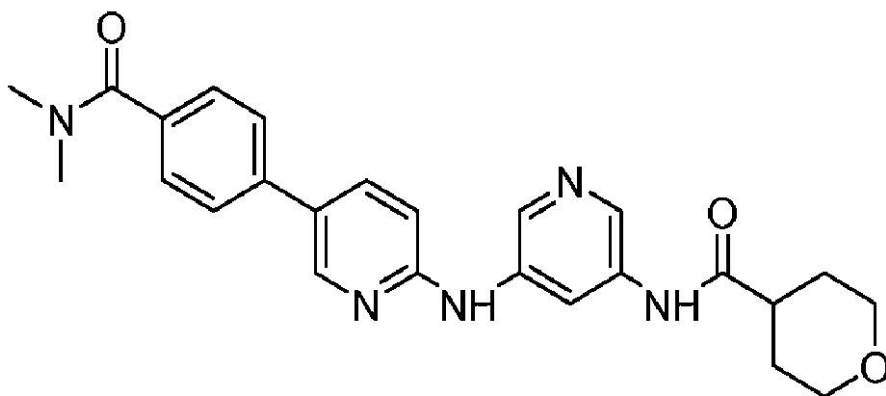


ピリジン（2 mL）中の 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（50 mg、0.15 mmol）、N,N-ジメチルグリシン（23 mg、0.22 mmol）及び EDC・HCl（58 mg、0.30 mmol）の混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。粗 LCMS は所望の生成物の純度を示した（ $R_t = 0.816$  分；MS 計算値：418.2；MS 実測値：419.0 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.225 % FA）により精製した。MeCN の大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、生成物（42.6 mg、依然としていくらかの不純物を含む）を得た。次いで、生成物を分取 HPLC（溶出剤としてヘキサン／IPA）により更に精製し、凍結乾燥して、4-（6-（（5-（2-（ジメチルアミノ）アセトアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（9.9 mg、収率：16%）を白色の固体として得た。LCMS（Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] ～95% [水+0.1% FA] 及び 5% [MeCN+0.1% FA] で 0.6 分、次いで 100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で 3.4 分、最後に 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で 0.5 分）の純度は 100% である。 $R_t = 1.776$  分；MS 計算値：418.2，MS 実測値：419.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  2.30（6H，s），2.95–3.05（6H，m），3.12（2H，s），6.99（1H，d， $J = 8.8$  Hz），7.49（2H，d， $J = 8.4$  Hz），7.74（2H，d， $J = 8.0$  Hz），7.99（1H，dd， $J = 8.8$ ，2.0 Hz），8.37（1H，d， $J = 1.6$  Hz），8.55（1H，s），8.58（1H，d， $J = 1.6$  Hz），8.70（1H，s），9.48（1H，br s），9.93（1H，br s）。

## 【0682】

実施例 126：N-（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

【化 2 8 4】



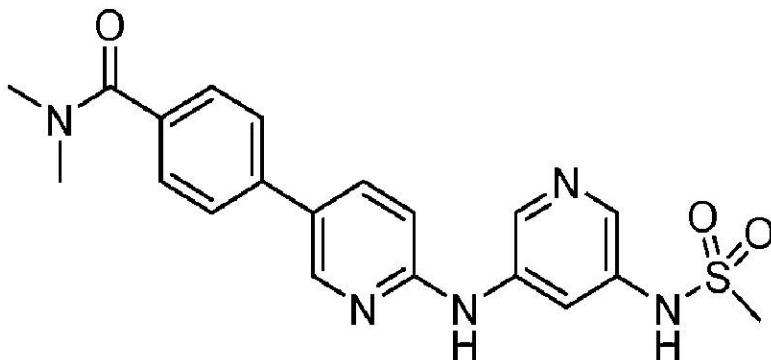
ピリジン (2 mL) 中の 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (29 mg、0.22 mmol) 及び EDC・HCl (58 mg、0.30 mmol) の混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。粗 LCMS は所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.800$  分; MS 計算値: 445.2; MS 実測値: 446.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製した。MeCN の大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (20.9 mg、収率: 28%) を黄色の固体として得た。LCMS (Agilent LCMS 1200-6140A、移動相: 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] ~ 95% [水+0.1% FA] 及び 5% [MeCN+0.1% FA] で 0.6 分、次いで 100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で 3.4 分、最後に 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で 0.5 分) の純度は 97.71% である。 $R_t = 2.082$  分; MS 計算値: 445.2, MS 実測値: 446.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.65-1.80 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.95-3.05 (6H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.55-8.60 (2H, m), 8.69 (1H, s), 9.53 (1H, br s), 10.15 (1H, br s)。

【0683】

実施例 127: N, N-ジメチル-4- (6- ( (5- (メチルスルホンアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド



【化 285】

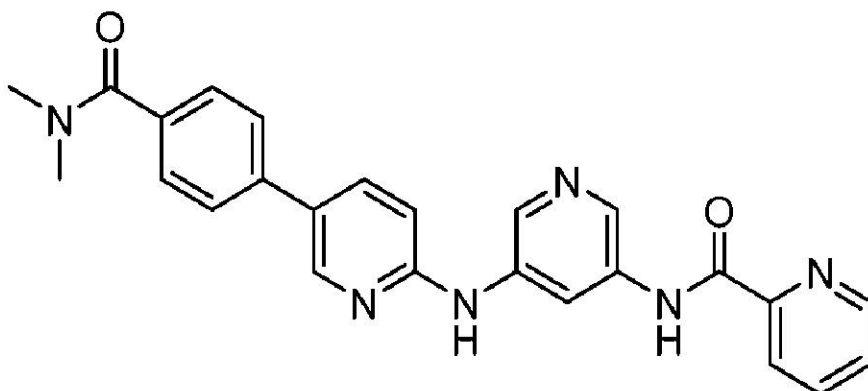


DCM (8 mL) 中の 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (160 mg、0.48 mmol) の混合物に TEA (121 mg、1.20 mmol) 及び MsCl (110 mg、0.96 mmol、0.7 mL) を滴加し、25℃で20時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS は、反応が不完全であったことを示した。MsCl (110 mg、0.7 mL) を上記の混合物に加え、更に16時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS ( $R_t = 0.692$  分; MS 計算値: 411.1; MS 実測値: 412.1  $[M+H]^+$ )。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製して、N,N-ジメチル-4-(6-((5-(メチルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (15.8 mg、収率: 8%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 98.73% である。 $R_t = 1.486$  分; MS 計算値: 411.1, MS 実測値: 412.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90–3.04 (9H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.04 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.47 (1H, br s)。

【0684】

実施例 128: N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド

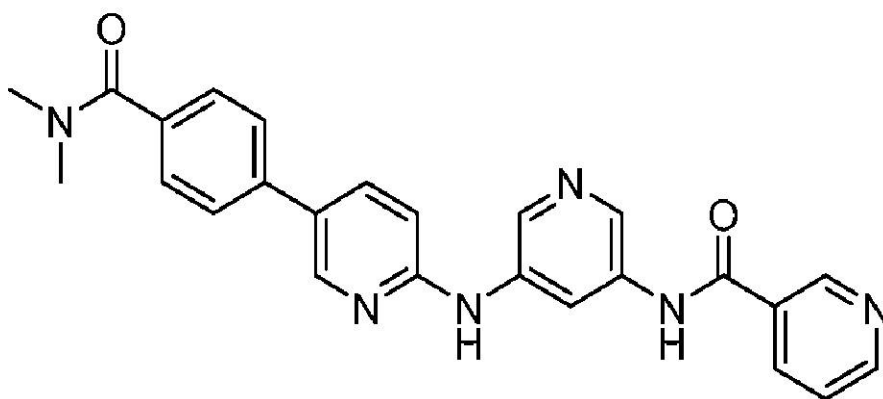
【化 286】



ピリジン (2 mL) 中のピコリン酸 (28 mg、0.23 mmol) の混合物に、EDC・HCl (43 mg、0.225 mmol) 及び 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) を加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS (Rt = 1.163 分; MS 計算値: 438.2; MS 実測値: 439.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (5 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により更に精製して、不純な生成物 (25 mg、LCMS による純度は 94.6% である) を得た。不純な生成物を MeOH (5 mL) で洗浄することによって更に精製して、N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ピコリンアミド (9.7 mg、収率: 15%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 100% である。Rt = 1.575 分; MS 計算値: 438.2, MS 実測値: 439.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.98 (6H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69–7.80 (3H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.10 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.60 (2H, d, J = 2.8 Hz), 8.71–8.85 (3H, m), 9.51 (1H, br s), 10.82 (1H, br s)。

【0685】

実施例 129: N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド  
 【化 287】



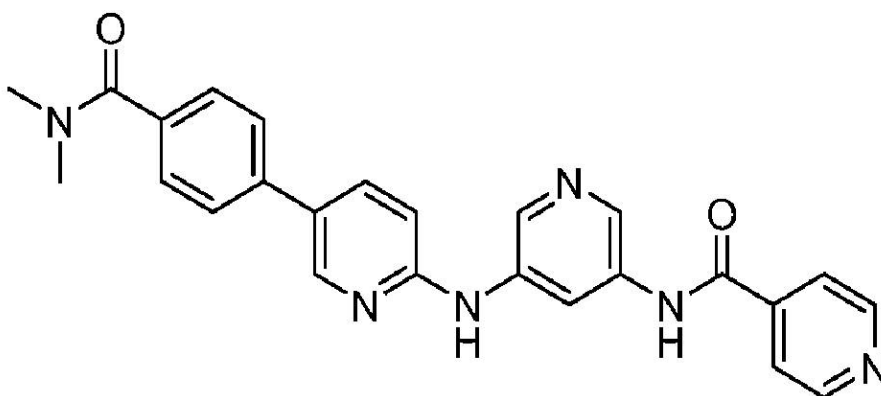
ピリジン (2 mL) 中のニコチン酸 (33 mg、0.27 mmol) の混合物に、EDC・HCl (52 mg、0.27 mmol) 及び 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (60 mg、0.18 mmol) を加え、得られた混合物を 50 °C で 2 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS (Rt = 0.690 分; MS 計算値: 438.2; MS 実測値: 439.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (5 mL) で洗浄することにより精製した。フィルターケーキを分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により更に精製し、凍結乾燥して、N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド (20.6 mg、収率: 26%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、こ

の条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で0.75分) の純度は100%である。Rt=1.452分; MS計算値: 438.2, MS実測値: 439.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91–3.05 (6H, m), 7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60–7.64 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.33–8.37 (1H, m), 8.60 (2H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 8.76–8.78 (1H, m), 8.80 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz), 8.85–8.88 (1H, m), 9.13–9.17 (1H, m), 9.74 (1H, br s), 10.79 (1H, br s)。

【0686】

実施例130: N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド

【化288】

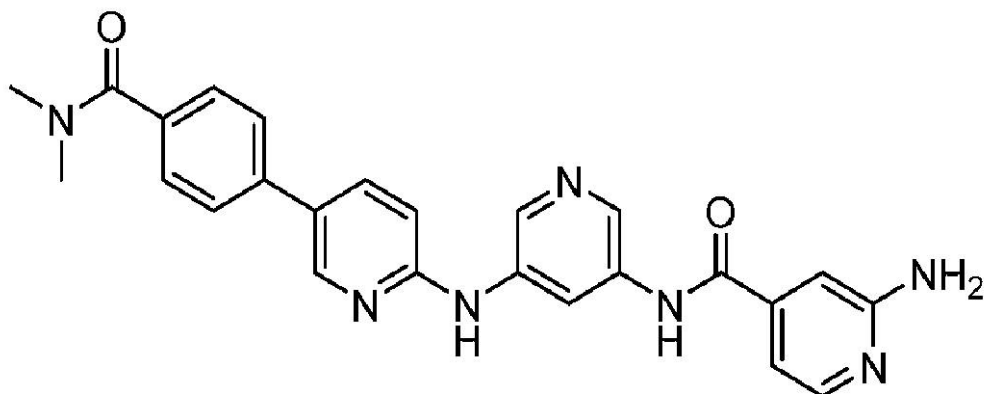


DMF (5 mL) 中のイソニコチン酸 (28 mg、0.23 mmol) の混合物に、TEA (38 mg、0.37 mmol) 及び HATU (143 mg、0.375 mmol) を加え、反応混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで 4-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌して、サフラン色の溶液を得た。LCMS (Rt=0.706 分; MS計算値: 438.2; MS実測値: 439.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を水 (10 mL) で希釈し、次いで DCM (10 mL × 2) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (5 mL × 2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (5 mL) で洗浄することにより精製した。フィルターケーキを分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O) により更に精製し、凍結乾燥して、N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド (12.5 mg、収率: 18%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 96.50% である。Rt=1.466 分; MS計算値: 438.2, MS実測値: 439.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91–3.05 (6H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.85–7.96 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.67–8.75 (2H, m), 8.78–8.83 (2H, m), 9.54 (1H, br s), 10.69 (1H, br s)。

【0687】

実施例131：2-アミノ-N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド

【化289】



ピリジン (2 mL) 中の2-アミノイソニコチン酸 (37 mg、0.27 mmol) の混合物に、EDC・HCl (69 mg、0.36 mmol) 及び4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (60 mg、0.18 mmol) を加え、得られた混合物を50℃で2時間攪拌して、サフラン色の溶液を得た。LCMS (R<sub>t</sub>=0.685分; MS計算値: 453.2; MS実測値: 489.2 [M+Na]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をMeOH/水 (5 mL/1 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取HPLC (添加剤として0.225% FA) により更に精製し、凍結乾燥して、2-アミノ-N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド (16.2 mg、収率: 20%) を淡黄色の粉末として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び60% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で0.75分) の純度は99.45%である。R<sub>t</sub>=1.386分; MS計算値: 453.2, MS実測値: 454.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-3.04 (6H, m), 6.25 (2H, br s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=5.6, 1.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.66 (1H, t, J=2.0 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.52 (1H, br s), 10.48 (1H, br s)。

【0688】

実施例132：N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-5-カルボキサミド

10

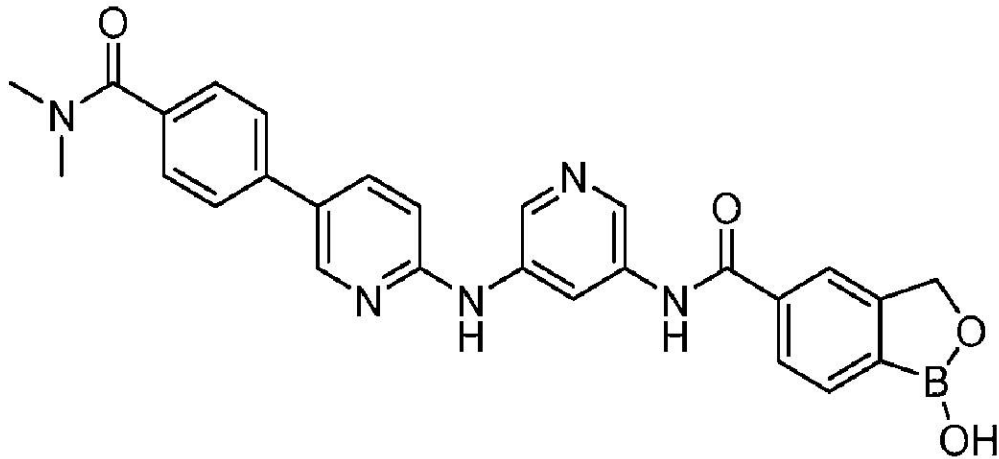
20

30

40

50

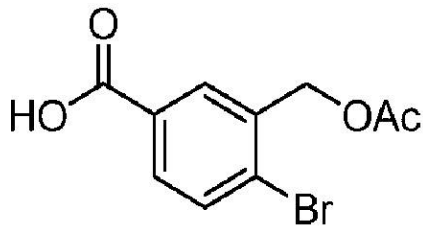
【化 2 9 0】



10

ステップ 1：3-（アセトキシメチル）-4-ブロモ安息香酸の調製

【化 2 9 1】



20

ピリジン（10 mL）中の4-ブロモ-3-（ヒドロキシメチル）安息香酸（300 mg、1.30 mmol）の混合物に  $\text{Ac}_2\text{O}$ （132 mg、1.30 mmol）を加え、反応混合物を 25℃で2時間攪拌して、黄色の溶液を得た。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。混合物を水（10 mL）で希釈した。混合物を  $\text{HCl}$ （2 M）で  $\text{pH}=2$  に調整した。混合物を  $\text{EtOAc}$ （20 mL  $\times$  2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL  $\times$  2）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-（アセトキシメチル）-4-ブロモ安息香酸（320 mg、収率：90%）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  2.11（3H，s），5.16（2H，s），7.81–7.84（2H，m），8.00–8.03（1H，m）。

30

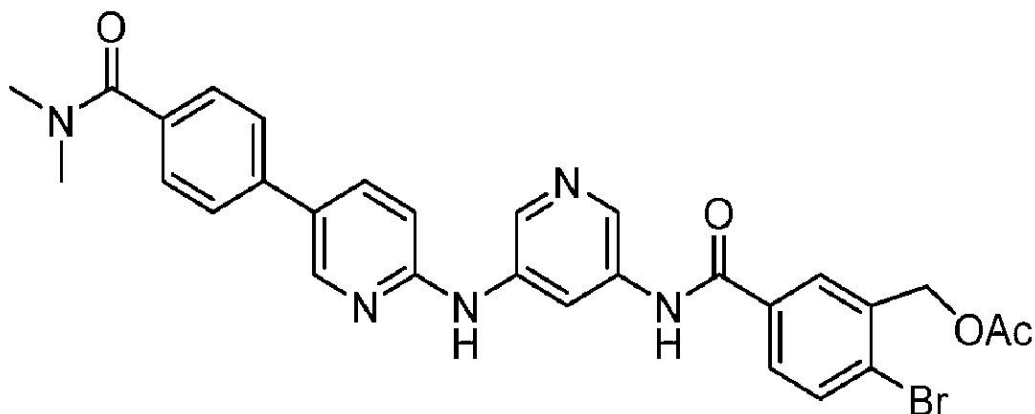
【0 6 8 9】

ステップ 2：2-ブロモ-5-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）ベンジルアセテートの調製

40

50

【化 2 9 2】



ピリジン（2 mL）中の 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（100 mg、0.30 mmol）の混合物に、3-（アセトキシメチル）-4-ブromo安息香酸（164 mg、0.60 mmol）及び EDC・HCl（115 mg、0.60 mmol）を加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS（R<sub>t</sub>=0.626 分；MS 計算値：589.1；MS 実測値：589.9 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeCN/ペンタン（2 mL/6 mL）で洗浄することによって精製して、2-ブromo-5-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）ベンジルアセテート（12 mg、収率：68%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.13（3H, s）, 2.90-3.08（6H, m）, 5.20（2H, s）, 7.00（1H, d, J=8.4 Hz）, 7.48（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.73（2H, d, J=8.4 Hz）, 7.87（1H, d, J=8.4 Hz）, 7.90-7.94（1H, m）, 8.01（1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz）, 8.06（1H, d, J=2.0 Hz）, 8.49（1H, d, J=2.0 Hz）, 8.58（1H, d, J=2.8 Hz）, 8.67-8.73（2H, m）, 9.53（1H, br s）, 10.57（1H, br s）。

【0690】

ステップ 3：5-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,2,3-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジルアセテートの調製

10

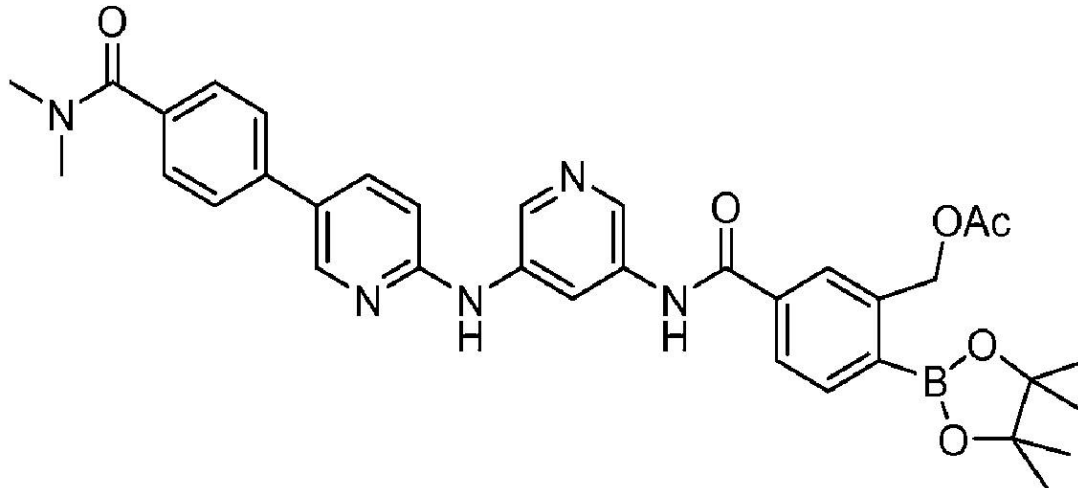
20

30

40

50

## 【化 2 9 3】



ジオキサン（10 mL）中の2-ブロモ-5-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）ベンジルアセテート（120 mg、0.20 mmol）の混合物に、 $B_2Pin_2$ （78 mg、0.30 mmol）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （15 mg、0.02 mmol）及びKOAc（60 mg、0.61 mmol）を加え、反応混合物を $N_2$ 雰囲気下、100℃で16時間撹拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS（ $R_t=0.825$ 分；MS計算値：635.3；MS実測値：636.3  $[M+H]^+$ ）。混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（25 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL×2）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash Combi Flash（DCM：MeOH=100：1～95：5）により精製して、5-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジルアセテート（100 mg、収率：35%）をオフホワイトの固体として得た。LCMSの純度は45%である（ $R_t=0.846$ 分；MS計算値：635.3；MS実測値：636.3  $[M+H]^+$ ）。

## 【0691】

ステップ4：N-（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-1-ヒドロキシー-1，3-ジヒドロベンゾ[*c*] [1，2] オキサボロール-5-カルボキサミドの調製

10

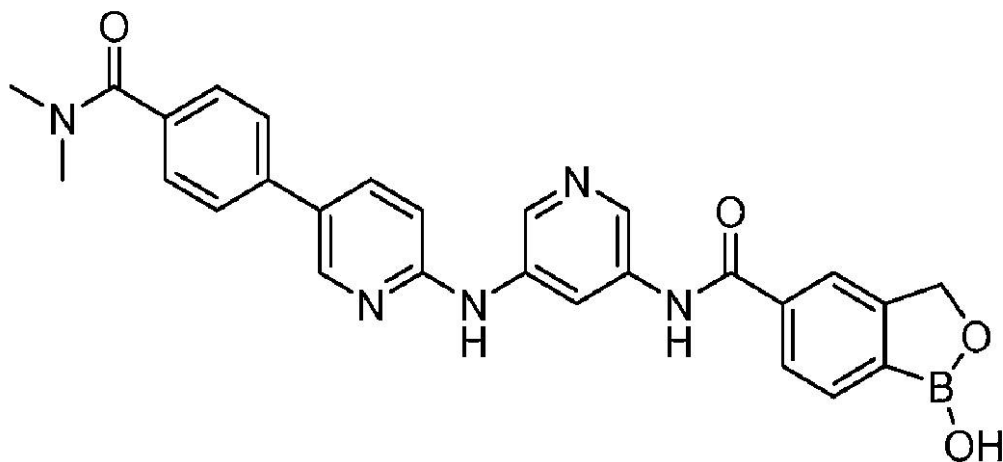
20

30

40

50

【化 2 9 4】



MeOH (5 mL) 中の 5-((5-((5-((4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルアセテート (100 mg、粗物質) の混合物に、MeOH (1 mL) 中の NaOH (12 mg、0.31 mmol) を滴加した。反応混合物を 40℃ で 6 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS ( $R_t = 0.677$  分; MS 計算値: 493.2; MS 実測値: 494.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) 精製により精製して、不純な生成物を得た。次いで、MeOH/MeCN (1 mL/4 mL) で洗浄することによって更に精製して、N-(5-((5-((4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-5-カルボキサミド (8.0 mg、収率: 10%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 98.92% である。 $R_t = 1.594$  分; MS 計算値: 493.2, MS 実測値: 494.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.92–3.06 (6H, m), 5.10 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.97–8.05 (2H, m), 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.70 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.40 (1H, br s), 9.51 (1H, br s), 10.52 (1H, br s)。

【0692】

実施例 133: N-(5-((5-((4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド

10

20

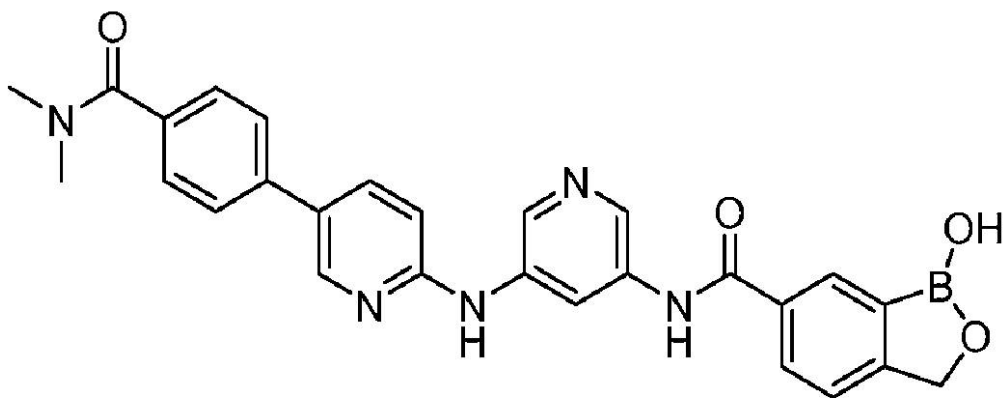
30

40

50



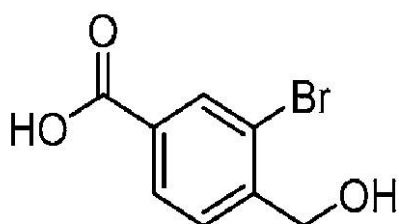
【化 2 9 5】



10

ステップ 1：3-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)安息香酸の調製

【化 2 9 6】



20

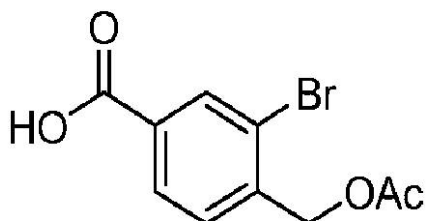
THF (15 mL) 中の 3-ブロモ-4-ホルミル安息香酸 (300 mg、1.31 mmol) の混合物に、 $\text{NaBH}_4$  (50 mg、1.3 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で少量ずつ加え、次いで  $20^\circ\text{C}$  に温め、3 時間攪拌して、黒色の懸濁液を得た。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (15 mL) でクエンチし、次いで HCl (1 M) により  $\text{pH}=1$  に調整した。混合物を EtOAc (15 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)安息香酸 (280 mg、収率：92%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.55 (2 H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.62 (1 H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.67 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.96 (1 H, dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 8.03 (1 H, d,  $J=1.2$  Hz)。

30

【0 6 9 3】

ステップ 2：4-(アセトキシメチル)-3-ブロモ安息香酸の調製

【化 2 9 7】



40

ピリジン (10 mL) 中の 3-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)安息香酸 (280 mg、1.21 mmol) の混合物に  $\text{Ac}_2\text{O}$  (124 mg、1.21 mmol) を加え、反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去し、次いで水 (20 mL) で希釈した。混合物を HCl (2 M) で  $\text{pH}=1$  に調整した。混合物を DCM (20 mL  $\times$

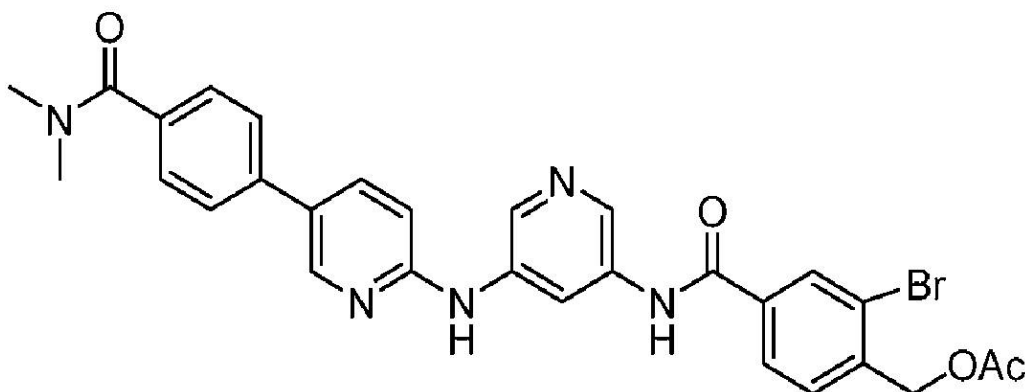
50

2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (25 mL × 2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(アセトキシメチル)-3-ブロモ安息香酸 (300 mg、収率: 91%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.13 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.60 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=1.6$  Hz)。

【0694】

ステップ3: 2-ブロモ-4-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンジルアセテートの調製

【化298】



ピリジン (2 mL) 中の 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) の混合物に、4-(アセトキシメチル)-3-ブロモ安息香酸 (82 mg、0.30 mmol) 及び EDC·HCl (57 mg、0.30 mmol) を加え、反応混合物を 50°C で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS ( $R_t=0.725$  分; MS 計算値: 589.1; MS 実測値: 590.0  $[M+H]^+$ )。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) で 2 回洗浄することによって精製して、2-ブロモ-4-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンジルアセテート (75 mg、収率: 82%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.14 (3H, s), 2.92–3.08 (6H, m), 5.20 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.94–8.04 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.65–8.74 (2H, m), 9.52 (1H, br s), 10.54 (1H, br s)。

【0695】

ステップ4: 4-((5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,2,3-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルアセテートの調製

10

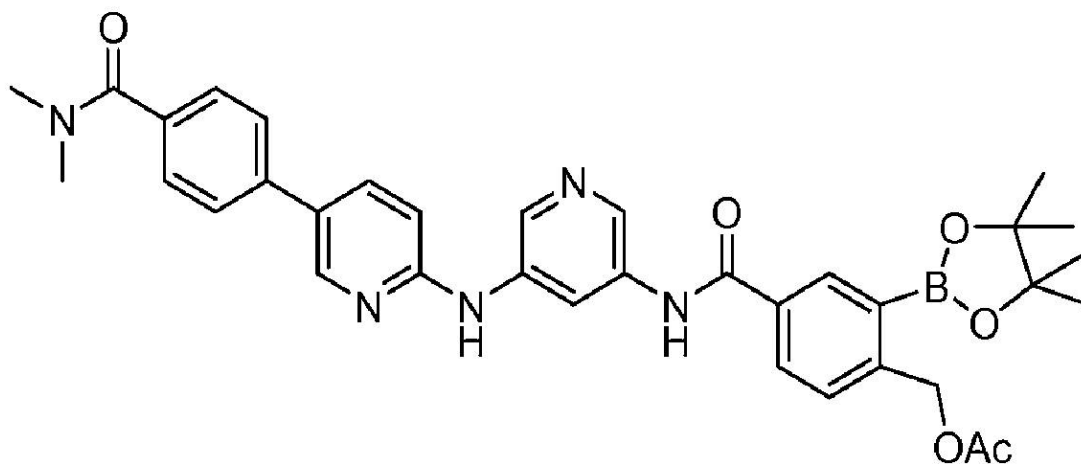
20

30

40

50

【化 2 9 9】



10

ジオキサン（10 mL）中の2-ブromo-4-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）ベンジルアセテート（130 mg、0.221 mmol）の混合物に、 $B_2Pin_2$ （84 mg、0.33 mmol）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （16 mg、0.022 mmol）及びKOAc（65 mg、0.66 mmol）を加え、反応混合物を $N_2$ 雰囲気下、 $100^\circ C$ で16時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは63%である（ $R_t = 0.677$ 分；MS計算値：635.3；MS実測値：636.0  $[M+H]^+$ ）。混合物を水（15 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL  $\times$  2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（20 mL  $\times$  2）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジルアセテート（120 mg、収率：85%）を黒色のガムとして得た。

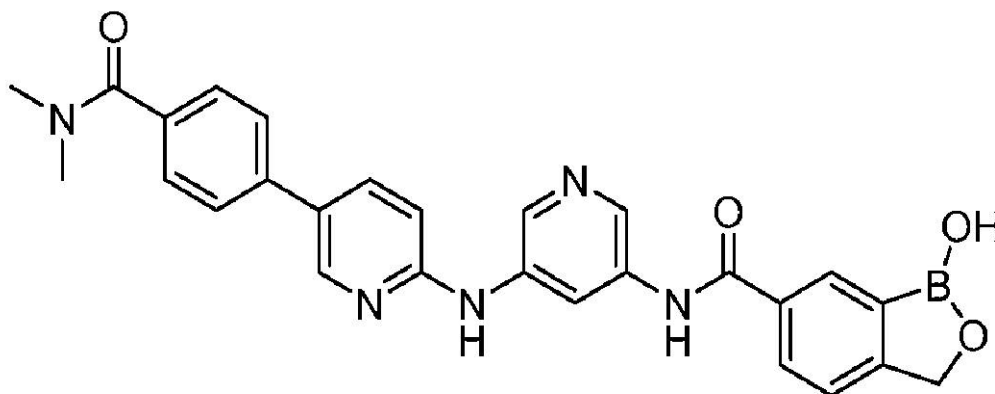
20

【0696】

ステップ5：N-（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[1,2]オキサボロール-6-カルボキサミドの調製

30

【化300】



40

MeOH（5 mL）中の4-（（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）カルバモイル）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジルアセテート（60 mg、0.09 mmol）の混合物に、MeOH（1 mL）中のNaOH（8 mg、0.2 mmol）を滴加した。反応混合物を $40^\circ C$ で6時間攪拌して、褐色の懸濁液

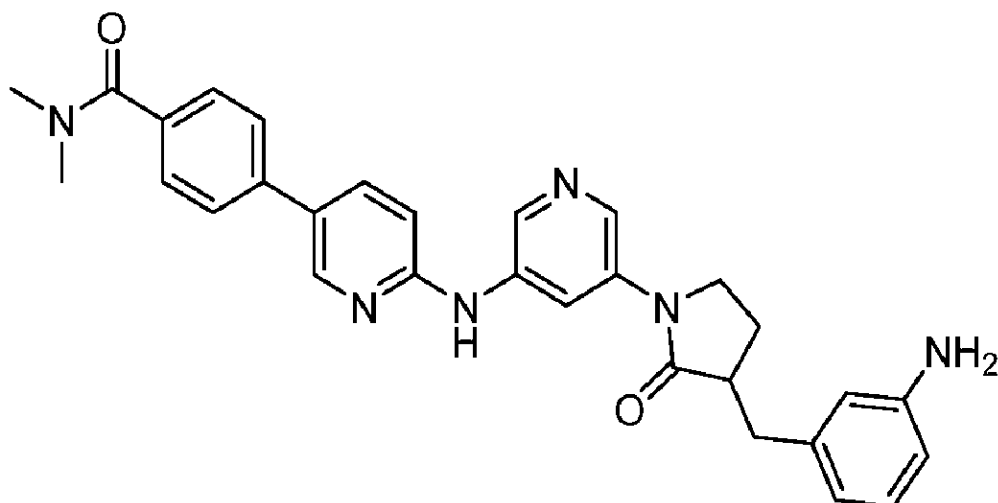
50

を得た。反応を1回繰り返した。LCMS (バッチ1) ( $R_t = 0.786$ 分; MS計算値: 493.2; MS実測値: 494.0  $[M+H]^+$ )。LCMS (バッチ2) ( $R_t = 0.782$ 分; MS計算値: 493.2; MS実測値: 494.3  $[M+H]^+$ )。2つのバッチを合わせ、減圧下でそれぞれ濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC (添加剤として0.01%  $NH_4HCO_3$ ) により精製して、N-(5-(5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド (30.7mg、収率: 32%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び60% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で0.75分) の純度は97.81%である。 $R_t = 1.569$ 分; MS計算値: 493.2, MS実測値: 494.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.93-3.04 (6H, m), 5.09 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.68-8.75 (2H, m), 9.39 (1H, br s), 9.51 (1H, br s), 10.51 (1H, br s)。

【0697】

実施例134: 4-(6-((5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化301】



ステップ1: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オンの調製

10

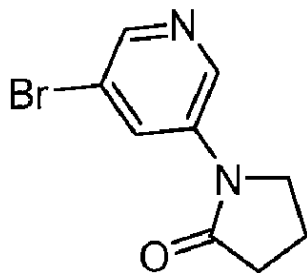
20

30

40

50

【化 3 0 2】

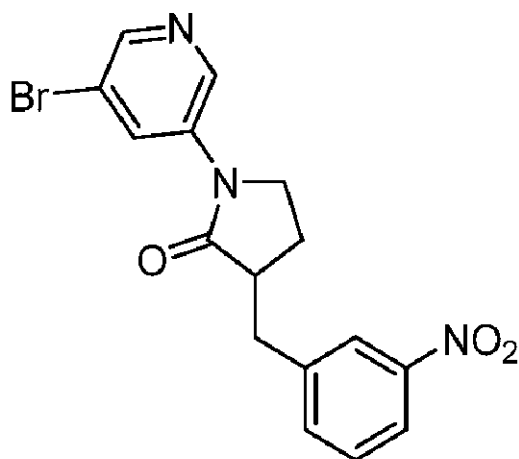


ジオキサン（120 mL）中のピロリジン-2-オン（4.00 g、47.0 mmol）、3,5-ジブロモピリジン（11.1 g、47.0 mmol）の混合物に、CuI（895 mg、4.70 mmol）、TMEDA（546 mg、4.70 mmol）及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（9.74 g、70.50 mmol）を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、110℃で6時間攪拌して、青色の懸濁液を得た。LCMS（R<sub>t</sub>=0.800分；MS計算値：242.0；MS実測値：242.7 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を室温に冷却した。混合物を水（40 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（50 mL×2）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash（ペンタン：EtOAc=4：1～1：1～1：3）により精製して、1-（5-ブロモピリジン-3-イル）ピロリジン-2-オン（0.8 g、収率：7%）をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.02-2.13（2H, m）, 2.50-2.56（2H, m）, 3.88（2H, t, J=7.2 Hz）, 8.43（1H, t, J=2.0 Hz）, 8.46（1H, d, J=1.6 Hz）, 8.84（1H, d, J=2.0 Hz）。

【0698】

ステップ2：1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（3-ニトロベンジル）ピロリジン-2-オンの調製

【化 3 0 3】



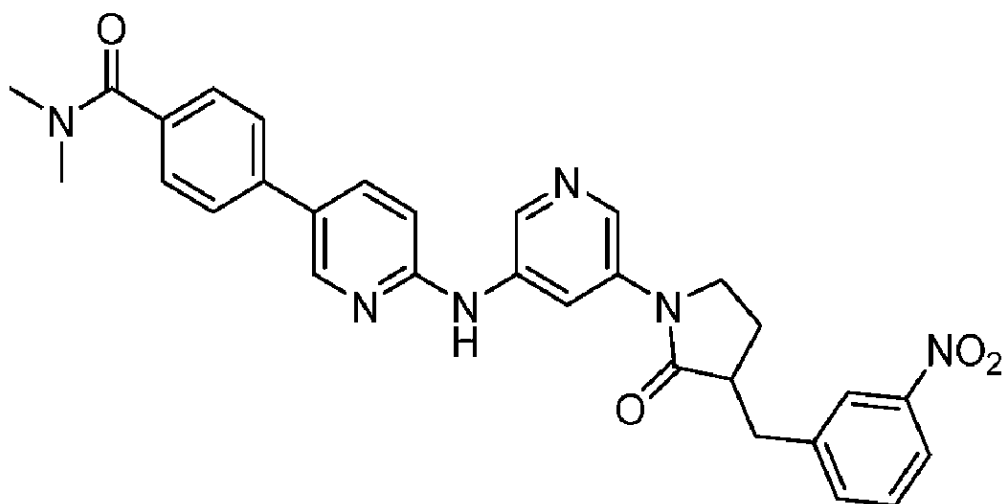
THF（8 mL）中のLHMDS（1M、2.05 mL）の混合物に、THF（8 mL）中の1-（5-ブロモピリジン-3-イル）ピロリジン-2-オン（0.45 g、1.9 mmol）を-78℃で滴加し、0.5時間攪拌し、次いでTHF（8 mL）中の1-（ブロモエチル）-3-ニトロベンゼン（484 mg、2.24 mmol）を-78℃で滴加し、次いで室温（20℃）に温め、更に16時間攪拌して、黄色の溶液を得た。LCMS（R<sub>t</sub>=0.667分；MS計算値：375.0；MS実測値：375.8 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（30 mL）でクエンチし、次いでEtOAc（

40 mL×2)で抽出し、合わせた抽出物をブライン(40 mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash(ペンタン:EtOAc=3:1~1:1~1:3)により精製して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(3-ニトロベンジル)ピロリジン-2-オン(200 mg、収率:26%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72-1.85(1H, m), 2.04-2.13(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 3.03-3.14(1H, m), 3.20-3.29(1H, m), 3.69-3.82(2H, m), 7.62(1H, t, J=8.0 Hz), 7.77(1H, d, J=7.6 Hz), 8.10(1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.15-8.18(1H, m), 8.43(1H, t, J=2.0 Hz), 8.48(1H, d, J=2.0 Hz), 8.86(1H, d, J=2.0 Hz)。

【0699】

ステップ3:N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの調製

【化304】



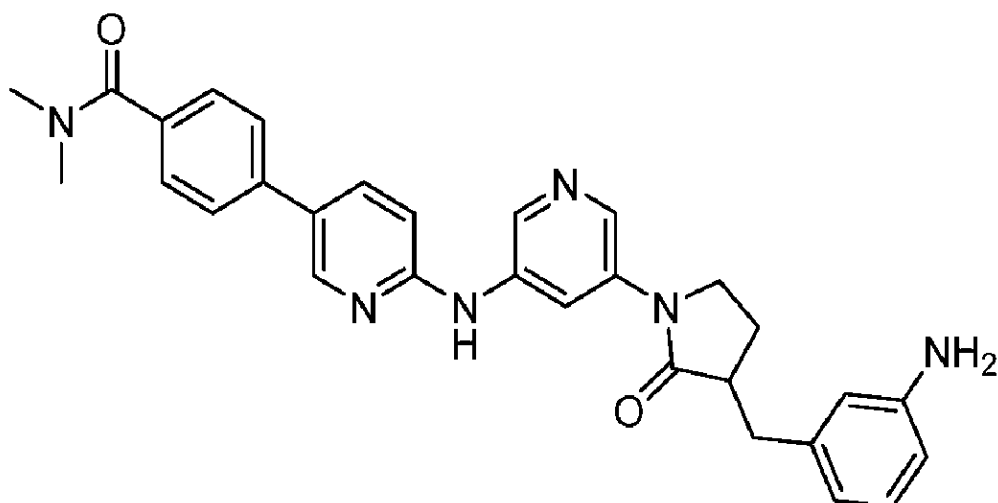
ジオキサン(2 mL)中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(24 mg、0.026 mmol)、Brettphos(14 mg、0.026 mmol)の混合物を50℃で10分攪拌した。次いで、ジオキサン(3 mL)中の1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(3-ニトロベンジル)ピロリジン-2-オン(100 mg、0.27 mmol)、4-(6-アミノピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(96 mg、0.40 mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(173 mg、0.53 mmol)を加えた。反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、100℃で16時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS(R<sub>t</sub>=0.749分;MS計算値:536.2;MS実測値:537.1[M+H]<sup>+</sup>)。混合物を室温に冷却し、濾過した。フィルターケーキをDCM(8 mL×2)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash(DCM:MeOH=100:1~95:5~10:1)により精製して、N,N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド(120 mg、収率:43%)を黄色の固体として得た。粗LCMSは51%である(R<sub>t</sub>=1.732分;MS計算値:536.2;MS実測値:537.2[M+H]<sup>+</sup>)。

【0700】

ステップ4:4-(6-((5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベ

## ンズアミドの調製

【化 3 0 5】



## 第 1 のバッチ：

MeOH (10 mL) 中の N, N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (30 mg、0.056 mmol) の混合物に、Pd/C (100 mg、純度 10%、50% 湿潤) を加え、得られた混合物を H<sub>2</sub> 雰囲気下で 3 回パージし、次いで H<sub>2</sub> 雰囲気下 (15 Psi)、20℃で 3 時間攪拌して、黒色の懸濁液を得た。LCMS (R<sub>t</sub>=0.553 分; MS 計算値: 506.2; MS 実測値: 507.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を DMF (3 mL) で希釈し、濾過した。フィルターケーキを高温 MeOH (5 mL × 2) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、次のバッチで精製した。

【0701】

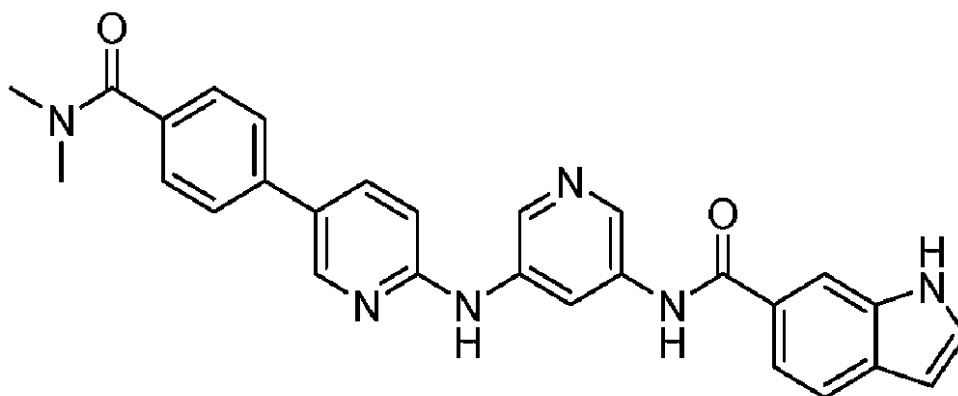
## 第 2 のバッチ：ES6958-73

MeOH (10 mL) 中の N, N-ジメチル-4-(6-((5-(3-(3-ニトロベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (90 mg、0.17 mmol) の混合物に、Pd/C (100 mg、純度 10%、50% 湿潤) を加え、得られた混合物を H<sub>2</sub> 雰囲気下で 3 回パージし、次いで H<sub>2</sub> 雰囲気下 (15 Psi)、20℃で 3 時間攪拌して、黒色の懸濁液を得た。LCMS は 64% である (R<sub>t</sub>=0.687 分; MS 計算値: 506.2; MS 実測値: 507.3 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を DMF (5 mL) で希釈し、濾過した。フィルターケーキを高温 MeOH (10 mL × 2) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物及び第 1 のバッチを合わせ、分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O) により精製して、4-(6-((5-(3-(3-アミノベンジル)-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N, N-ジメチルベンズアミド (14.1 mg、平均収率: 12%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA]) で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 100% である。R<sub>t</sub>=1.514 分; MS 計算値: 506.2, MS 実測値: 507.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68-1.77 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 2.92-3.06 (7H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.98 (2H, br s), 6.35-6.43 (2H, m), 6.43-6.49 (1H, m)

), 6.93 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.56–8.63 (2H, m), 8.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.52 (1H, br s)。

【0702】

実施例135：N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド  
【化306】



ピリジン (2 mL) 中の 4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) の混合物に、1H-インドール-6-カルボン酸 (36 mg、0.22 mmol) 及び EDC・HCl (43 mg、0.22 mmol) を加え、反応混合物を 50℃で2時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS (R<sub>t</sub>=1.189分; MS計算値: 476.2; MS実測値: 477.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH/水 (5 mL/1 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により更に精製して、生成物 (MeCNがHNMRによって確認された) を得て、次いで MeOH (2 mL) で洗浄することにより更に精製して、N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド (8.3 mg、収率: 11%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35分、次いで、この条件下で 0.9分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75分) の純度は 97.8.28% である。R<sub>t</sub>=1.637分; MS計算値: 476.2, MS実測値: 477.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95–3.04 (6H, m), 6.50–6.54 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, t, J=2.8 Hz), 7.65–7.68 (2H, m), 7.74 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.09–8.13 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.69–8.72 (2H, m), 9.49 (1H, br s), 10.35 (1H, br s), 11.50 (1H, br s)。

【0703】

実施例136：N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド

10

20

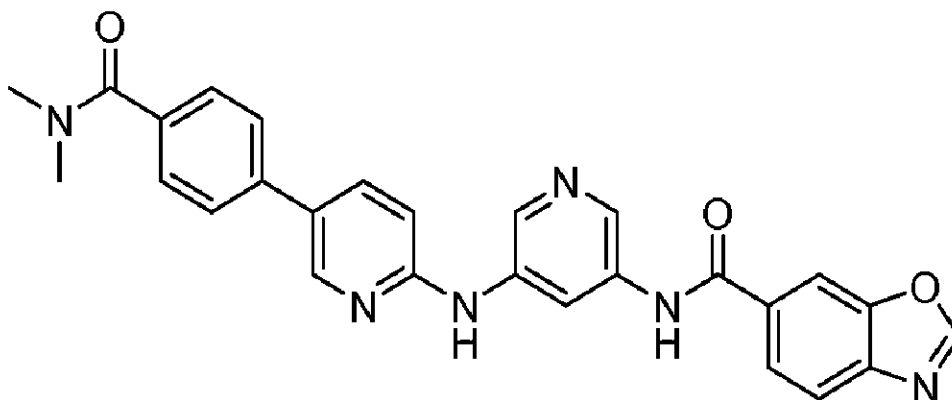
30

40

50



【化 3 0 7】

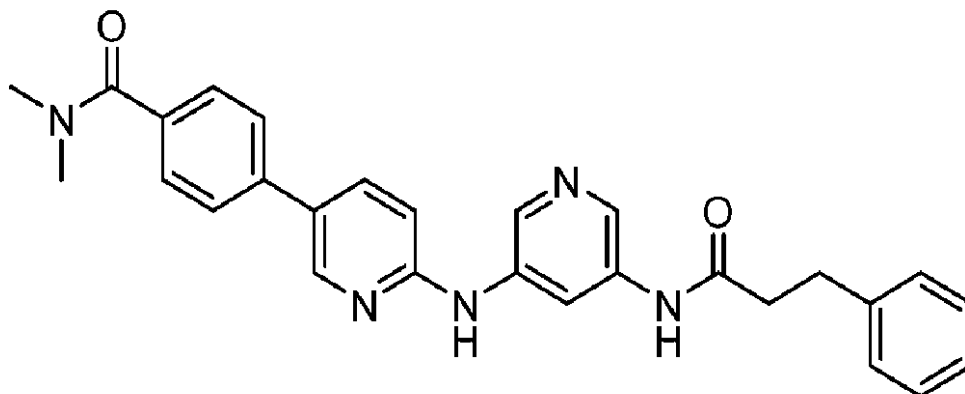


ピリジン（2 mL）中の 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（50 mg、0.15 mmol）の混合物に、ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボン酸（37 mg、0.22 mmol）及び EDC・HCl（43 mg、0.22 mmol）を加え、反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS（Rt=1.152 分；MS 計算値：478.2；MS 実測値：479.2 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH/水（5 mL/1 mL）で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。不純な生成物を分取 HPLC（添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）により更に精製して、不純な生成物を得た。次いで、MeOH（2 mL）で洗浄することによって更に精製して、N-（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキサミド（5.2 mg、収率：7%）を白色の固体として得た。LCMS（Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] ~ 95% [水+0.1% FA] 及び 5% [MeCN+0.1% FA] で 0.6 分、次いで 100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で 3.4 分、最後に 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で 0.5 分）の純度は 98.01% である。Rt=2.231 分；MS 計算値：478.2，MS 実測値：479.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DM SO-d<sub>6</sub>）δ 2.94-3.06（6H，m），7.01（1H，d，J=8.4 Hz），7.49（2H，d，J=8.4 Hz），7.73（2H，d，J=8.4 Hz），7.97（1H，d，J=8.4 Hz），8.01（1H，dd，J=8.4，2.4 Hz），8.07（1H，dd，J=8.0，2.0 Hz），8.44（1H，d，J=1.2 Hz），8.53（1H，d，J=2.0 Hz），8.59（1H，d，J=2.4 Hz），8.70-8.75（2H，m），8.95（1H，s），9.53（1H，br s），10.55（1H，br s）。

【0704】

実施例 137：N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（3-フェニルプロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

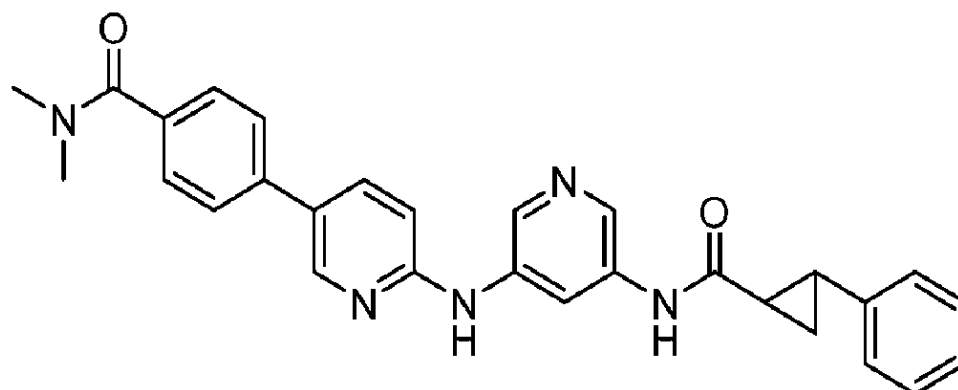
【化 3 0 8】



ピリジン（2 mL）中の 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N,N-ジメチルベンズアミド（50 mg、0.15 mmol）の混合物に、3-フェニルプロパン酸（34 mg、0.22 mmol）及び EDC・HCl（43 mg、0.22 mmol）を加え、反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS（ $R_t=0.783$  分；MS 計算値：465.2；MS 実測値：466.1  $[M+H]^+$ ）。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH／水（5 mL／1 mL）で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC（添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ）により更に精製して、N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（3-フェニルプロパンアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（33.9 mg、収率：49%）を白色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100%  $[水+0.04\% TFA]$  ～ 40%  $[水+0.04\% TFA]$ ）及び 60%  $[MeCN+0.02\% TFA]$  で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100%  $[水+0.04\% TFA]$  に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 100% である。 $R_t=1.681$  分；MS 計算値：465.2，MS 実測値：466.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR（400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  2.67（2H，t， $J=7.2$  Hz），2.91–3.05（8H，m），6.98（1H，d， $J=8.8$  Hz），7.12–7.20（1H，m），7.21–7.35（4H，m），7.48（2H，d， $J=8.0$  Hz），7.73（2H，d， $J=8.4$  Hz），7.99（1H，dd， $J=8.4$ ，2.4 Hz），8.32（1H，d， $J=1.6$  Hz），8.50（1H，d， $J=2.0$  Hz），8.56（1H，d， $J=2.4$  Hz），8.65（1H，d， $J=2.4$  Hz），9.45（1H，br s），10.09（1H，br s）。

【0705】

実施例 138：N,N-ジメチル-4-（6-（（5-（2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド  
 【化 3 0 9】

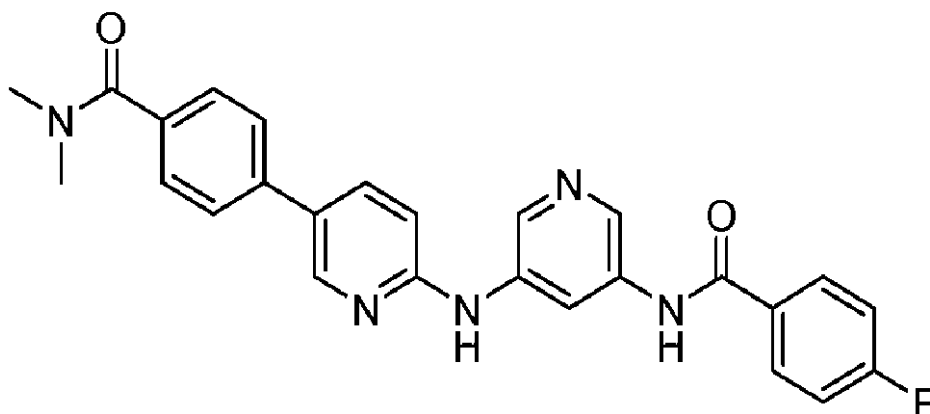


ピリジン (2 mL) 中の 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) の混合物に、2-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸 (36 mg、0.22 mmol) 及び EDC・HCl (43 mg、0.22 mmol) を加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS ( $R_t=0.848$  分; MS 計算値: 477.2; MS 実測値: 478.1  $[M+H]^+$ )。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH/水 (5 mL/1 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により更に精製して、不純な生成物 (30 mg、純度: 89.8%) を得た。次いで、分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により更に精製して、N, N-ジメチル-4- (6- ( (5- (2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ベンズアミド (23.9 mg、収率: 33%) を白色の固体として得た。LCMS (Agilent LCMS 1200-6140A、移動相: 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] ~ 95% [水+0.1% FA] 及び 5% [MeCN+0.1% FA] で 0.6 分、次いで 100% [MeCN+0.1% FA] に変更し、この条件下で 3.4 分、最後に 99% [水+0.1% FA] 及び 1% [MeCN+0.1% FA] に戻し、この条件下で 0.5 分) の純度は 100% である。 $R_t=2.568$  分; MS 計算値: 477.2, MS 実測値: 478.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.38-1.47 (1H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.90-3.06 (6H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.95-8.04 (1H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.52-8.60 (2H, m), 8.70-8.76 (1H, m), 9.61 (1H, br s), 10.55 (1H, br s)。

【0706】

実施例 139: 4- (6- ( (5- (4-フルオロベンズアミド) ピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド

【化 310】



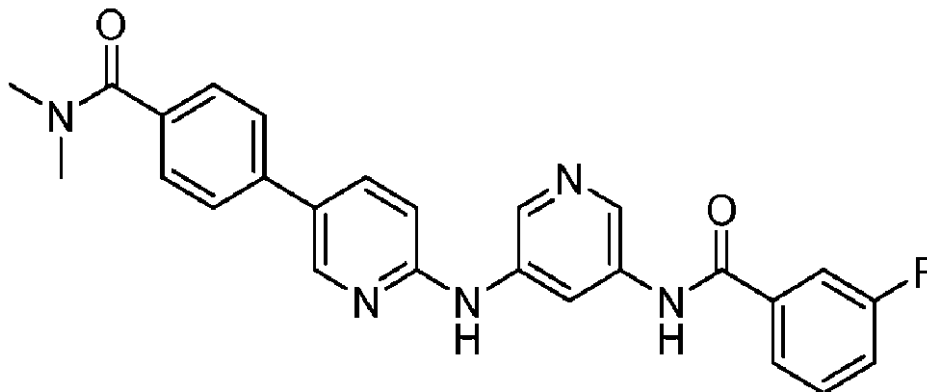
DMF (5 mL) 中の 4-フルオロ安息香酸 (32 mg、0.22 mmol) の混合物に、HATU (142 mg、0.37 mmol) 及び TEA (38 mg、0.37 mmol) を加え、反応混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌して、サフラン色の溶液を得た。LCMS ( $R_t=0.752$  分; MS 計算値: 455.2; MS 実測値: 470.2  $[M+H]^+$ )。混合物を水 (10 mL) で希釈し、次いで DCM (

10 mL×2)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(15 mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をMeOH(5 mL)で洗浄することにより精製した。フィルターケーキを分取HPLC(添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)精製により更に精製して、4-(6-(5-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(8.7 mg、収率:13%)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:100% [水+0.04% TFA]~40% [水+0.04% TFA]及び60% [MeCN+0.02% TFA]で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA]に変更し、この条件下で0.75分)の純度は100%である。R<sub>t</sub>=1.642分; MS計算値:455.2, MS実測値:456.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95-3.04 (6H, m), 7.00 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.04-8.10 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.68 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.71 (1H, t, J=2.8 Hz), 9.52 (1H, br s), 10.45 (1H, br s)。

【0707】

実施例140: 4-(6-(5-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化311】



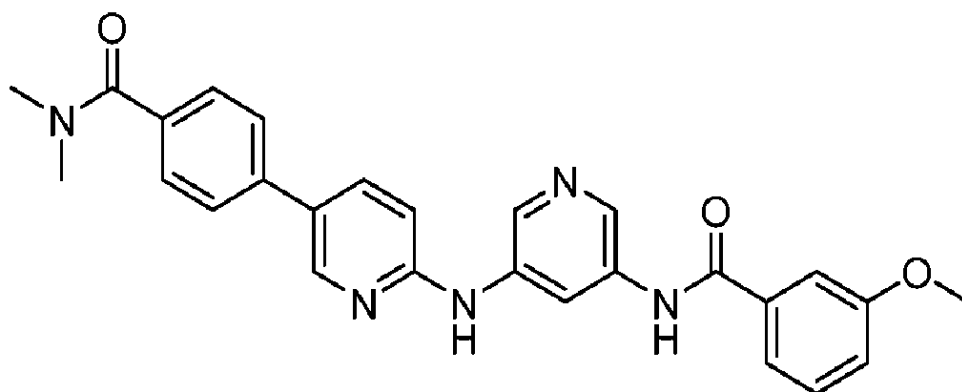
DMF(5 mL)中の3-フルオロ安息香酸(32 mg、0.22 mmol)の混合物に、TEA(38 mg、0.37 mmol)及びHATU(142 mg、0.37 mmol)を加え、反応混合物を25℃で0.5時間攪拌し、次いで4-(6-(5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(50 mg、0.15 mmol)を加えた。得られた混合物を25℃で16時間攪拌して、サフラン色の溶液を得た。LCMS(R<sub>t</sub>=0.761分; MS計算値:455.2; MS実測値:478.2 [M+Na]<sup>+</sup>)。混合物を水(10 mL)で希釈し、次いでDCM(10 mL×2)で抽出し、合わせた抽出物をブライン(15 mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をMeOH(5 mL)で洗浄することにより精製した。フィルターケーキを分取HPLC(添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により更に精製して、4-(6-(5-(3-フルオロベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(11.4 mg、収率:17%)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:100% [水+0.04% TFA]~40% [水+0.04% TFA]及び60% [MeCN+0.02% TFA]で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100% [水+0.04% TFA]に変更し、この条

件下で0.75分)の純度は100%である。Rt=1.639分;MS計算値:455.2,MS実測値:456.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-3.04(6H,m),7.00(1H,d,J=8.8Hz),7.46-7.52(3H,m),7.58-7.65(1H,m),7.73(2H,d,J=8.4Hz),7.78-7.83(1H,m),7.83-7.87(1H,m),8.01(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.50(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.70(1H,d,J=2.4Hz),8.72(1H,d,J=2.4Hz),9.53(1H,br s),10.51(1H,br s)。

【0708】

実施例141:4-(6-((5-(3-メトキシベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化312】

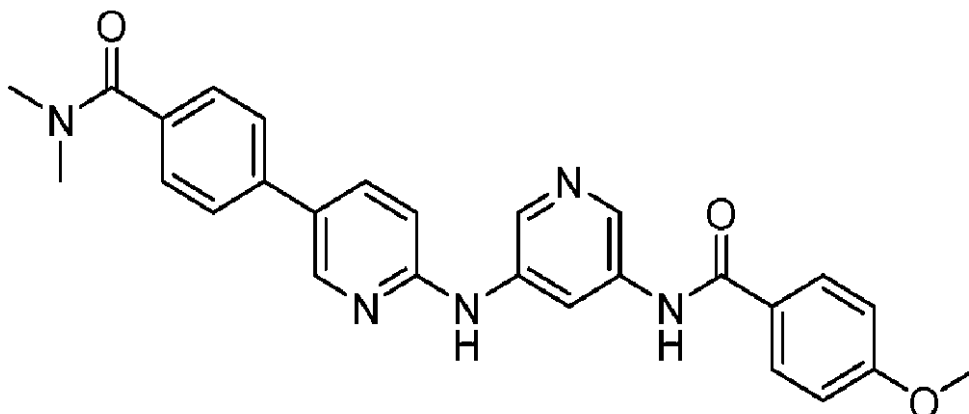


ピリジン(2mL)中の4-(6-((5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(50mg、0.15mmol)の混合物に、3-メトキシ安息香酸(34mg、0.22mmol)及びEDC・HCl(43mg、0.22mmol)を加え、反応混合物を50℃で2時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS(Rt=0.770分;MS計算値:467.2;MS実測値:468.1[M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をMeOH/水(5mL/1mL)で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取HPLC(添加剤として0.05%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により更に精製して、4-(6-((5-(3-メトキシベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド(23.6mg、収率:34%)を白色の固体として得た。LCMS(Shimadzu LCMS 2010、移動相:100%[水+0.04%TFA]~40%[水+0.04%TFA]及び60%[MeCN+0.02%TFA])で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に100%[水+0.04%TFA]に変更し、この条件下で0.75分)の純度は100%である。Rt=1.636分;MS計算値:467.2,MS実測値:468.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.98(6H,s),3.85(3H,s),7.00(1H,d,J=8.8Hz),7.19(1H,dd,J=8.4,2.4Hz),7.45-7.53(4H,m),7.58(1H,d,J=8.0Hz),7.73(2H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,d,J=2.4Hz),8.65-8.73(2H,m),9.50(1H,br s),10.39(1H,br s)。

【0709】

実施例142:4-(6-((5-(4-メトキシベンズアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 3 1 3】

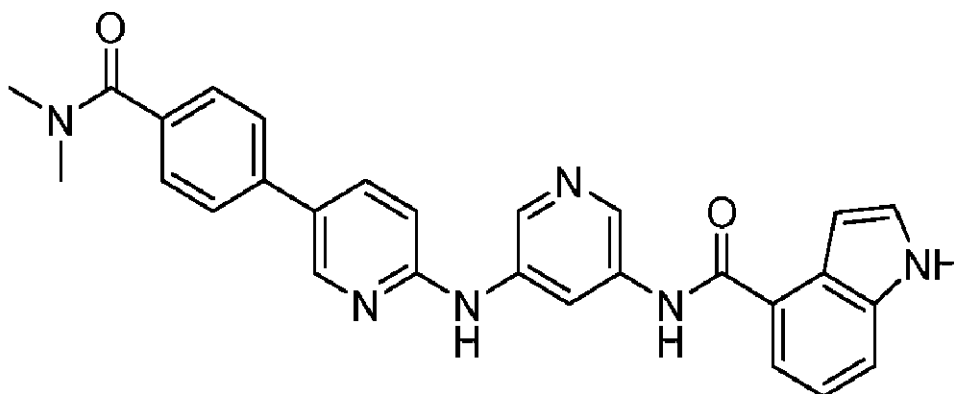


ピリジン（2 mL）中の 4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（50 mg、0.15 mmol）の混合物に、3-メトキシ安息香酸（34 mg、0.22 mmol）及び EDC・HCl（43 mg、0.22 mmol）を加え、反応混合物を 50℃で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS（Rt=0.778 分；MS 計算値：467.2；MS 実測値：468.1 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH（5 mL）で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC（添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O）により更に精製して、4-（6-（（5-（4-メトキシベンズアミド）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-N，N-ジメチルベンズアミド（20.3 mg、収率：29%）を淡黄色の粉末として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 100% である。Rt=1.645 分；MS 計算値：467.2，MS 実測値：468.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.96-3.05（6H，m），3.85（3H，s），7.00（1H，d，J=8.8 Hz），7.09（2H，d，J=8.4 Hz），7.48（2H，d，J=8.0 Hz），7.73（2H，d，J=8.0 Hz），7.95-8.04（3H，m），8.49（1H，d，J=2.0 Hz），8.58（1H，d，J=2.8 Hz），8.65-8.70（2H，m），9.48（1H，br s），10.27（1H，br s）。

【0710】

実施例 143：N-（5-（（5-（4-（ジメチルカルバモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）-1H-インドール-4-カルボキサミド

【化 3 1 4】

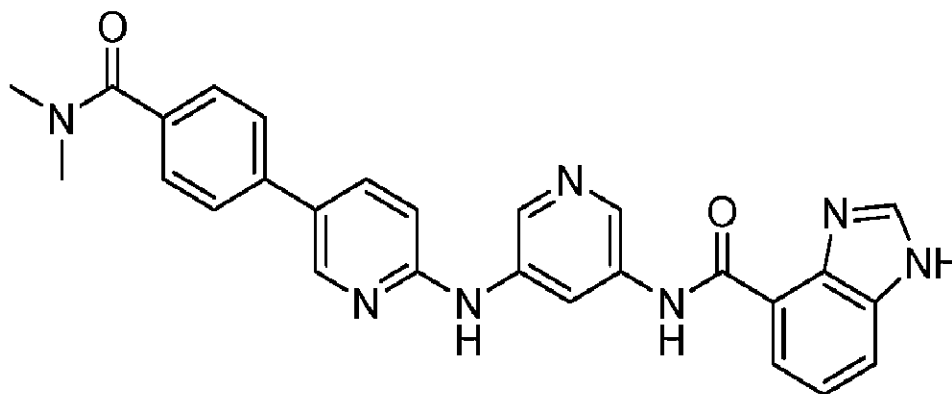


ピリジン (2 mL) 中の 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (50 mg、0.15 mmol) の混合物に、1H-インドール-4-カルボン酸 (36 mg、0.22 mmol) 及び EDC・HCl (43 mg、0.22 mmol) を加え、反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS (R<sub>t</sub>=0.757 分; MS 計算値: 476.2; MS 実測値: 477.0 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH/水 (5 mL/1 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により更に精製して、N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1H-インドール-4-カルボキサミド (27.2 mg、収率: 38%) を白色の固体として得た。LCMS (Shimadzu LCMS 2010、移動相: 100% [水+0.04% TFA] ~ 40% [水+0.04% TFA] 及び 60% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 100% [水+0.04% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分) の純度は 99.23% である。R<sub>t</sub>=1.598 分; MS 計算値: 476.2, MS 実測値: 477.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-3.09 (6H, m), 6.85-6.89 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.73 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.48 (1H, br s), 10.35 (1H, br s), 11.39 (1H, br s)。

【0711】

実施例 144: N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 315】



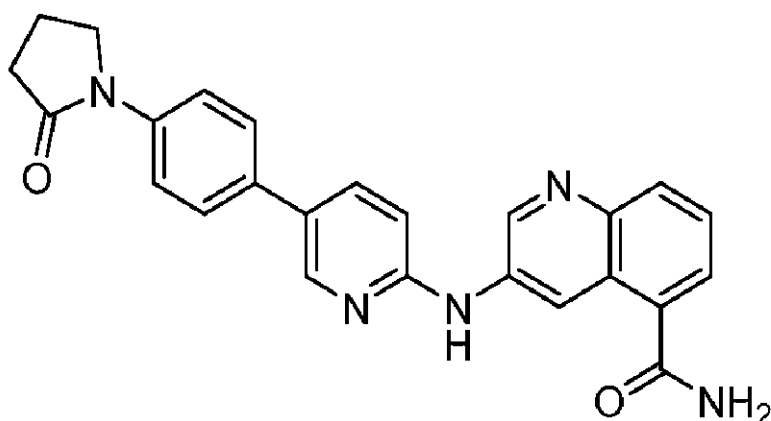
ピリジン (2 mL) 中の 4- (6- ( (5-アミノピリジン-3-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド (80 mg、0.24 mmol) の混合物に、1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボン酸 (58 mg、0.36 mmol) 及び EDC・HCl (92 mg、0.48 mmol) を加え、反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS (R<sub>t</sub>=0.660 分; MS 計算値: 477.2; MS 実測値: 478.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (5 mL) で洗浄することにより精製して、粗生成物を得た。次いで、分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により更に精製して、N- (5- ( (5- (4- (ジメチルカルバモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド (7.9 m

g、収率：7%)を白色の固体として得た。LCMS (Agilent LCMS 1200-6140A、移動相：99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] ~95% [水+0.1%FA] 及び5% [MeCN+0.1%FA] で0.6分、次いで100% [MeCN+0.1%FA] に変更し、この条件下で3.4分、最後に99% [水+0.1%FA] 及び1% [MeCN+0.1%FA] に戻し、この条件下で0.5分)の純度は97.48%である。Rt=2.126分；MS計算値：477.2，MS実測値：478.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-3.05 (6H, m), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.76 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85-7.94 (1H, m), 8.00-8.07 (2H, m), 8.61-8.72 (3H, m), 8.74-8.80 (1H, m), 8.83-8.92 (1H, m), 9.75 (1H, br s)。

【0712】

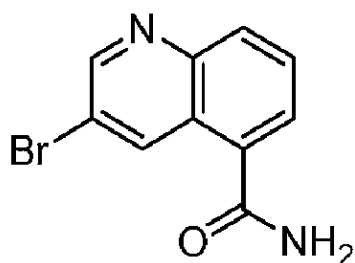
実施例145：3-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)キノリン-5-カルボキサミド

【化316】



ステップ1：3-ブロモキノリン-5-カルボキサミドの調製

【化317】

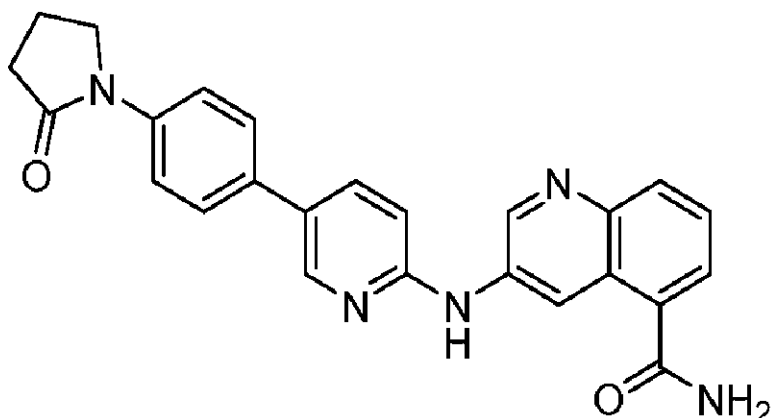


ピリジン (1mL) 中の3-ブロモキノリン-5-カルボン酸 (50mg、0.20mmol) 及びNH<sub>4</sub>Cl (21mg、0.40mmol) の溶液に、EDCI (114mg、0.595mmol) をN<sub>2</sub>雰囲気下に加えた。混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、18~20℃で16時間攪拌した。白色の懸濁液が形成された。LCMS (Rt=0.630分；MS計算値：250.0；MS実測値：250.8 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (10mL) に注ぎ、DCM (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、3-ブロモキノリン-5-カルボキサミド (60mg、粗物質) を白色の固体として得た。LCMSは40%である (Rt=0.629分；MS計算値：250.0；MS実測値：250.8 [M+H]<sup>+</sup>)。

【0713】



ステップ２：３－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）キノリン－５－カルボキサミドの調製  
【化３１８】

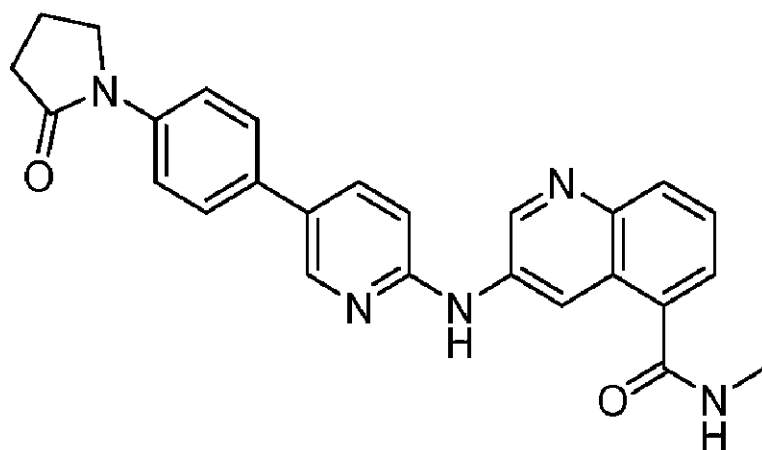


10

ジオキサン（３ｍＬ）中の１－（４－（６－アミノピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、３－ブロモキノリン－５－カルボキサミド（５０ｍｇ、粗物質）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （９ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）、 $\text{Brettphos}$ （１１ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （１９３ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間攪拌した  
【０７１４】

20

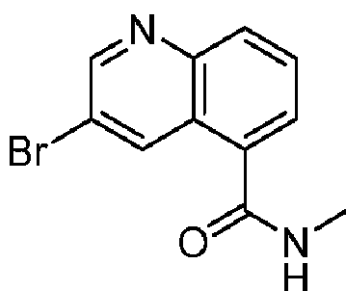
実施例１４６：Ｎ－メチル－３－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）キノリン－５－カルボキサミド  
【化３１９】



30

ステップ１：３－ブロモ－Ｎ－メチルキノリン－５－カルボキサミドの調製  
【化３２０】

40



50

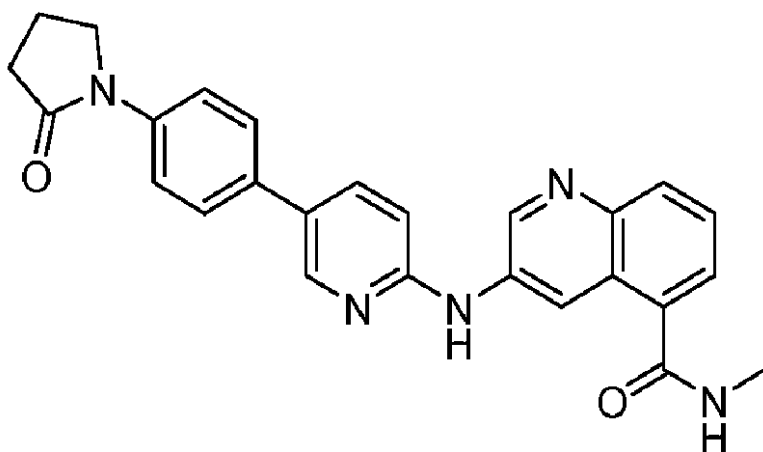
ピリジン（1 mL）中の3-ブロモキノリン-5-カルボン酸（50 mg、0.20 mmol）及びMeNH<sub>2</sub>・HCl（12 mg、0.40 mmol）の溶液に、EDCI（114 mg、0.595 mmol）をN<sub>2</sub>雰囲気下で加えた。混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、18～20℃で16時間攪拌した。白色の懸濁液が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.683分；MS計算値：264.0；MS実測値：264.6 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（10 mL）に注ぎ、DCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（10 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、3-ブロモ-N-メチルキノリン-5-カルボキサミド（55 mg、粗物質）を白色の固体として得た。LCMSは21%である（R<sub>t</sub>=0.788分；MS計算値：264.0；MS実測値：265.7 [M+H]<sup>+</sup>）。

10

【0715】

ステップ2：N-メチル-3-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）キノリン-5-カルボキサミドの調製

【化321】



20

ジオキサン（3 mL）中の1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.20 mmol）、3-ブロモ-N-メチルキノリン-5-カルボキサミド（52 mg、粗物質）、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（9 mg、0.01 mmol）、Brettphos（11 mg、0.02 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（193 mg、0.592 mmol）の混合物を100℃で16時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.685分；MS計算値：437.2；MS実測値：438.0 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濾過し、濃縮して、橙色のガムを得た。残留物を分取HPLC（添加剤として0.05% HCl）により精製し、凍結乾燥して、N-メチル-3-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）キノリン-5-カルボキサミド（4.6 mg、2つのステップの収率：5%）を黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] ～20% [水+0.04% TFA] 及び80% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で0.75分）の純度は98.83%である。R<sub>t</sub>=1.244分；MS計算値：437.2，MS実測値：438.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 2.09（2H，t，J=7.2 Hz），2.50-2.56（2H，m，DMSOのシグナルと重複），2.89（3H，d，J=4.4 Hz），3.88（2H，t，J=6.8 Hz），7.09（1H，d，J=8.4 Hz），7.65-7.85（6H，m），8.06（1H，d，J=2.0 Hz），8.15（1H，d，J=8.4 Hz），8.59（1H，s），8.67（1H，d，J=4.8 Hz），9.20（1H，s），9.60（1

30

40

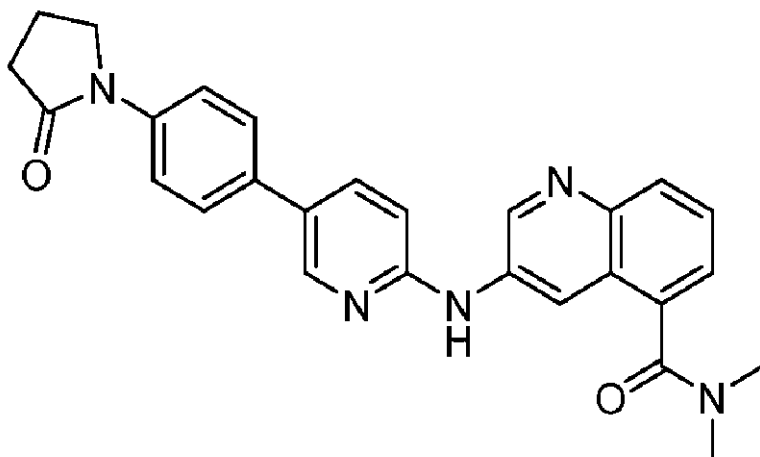
50

H, s), 10.22 (1H, br s)。

【0716】

実施例147：N,N-ジメチル-3-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)キノリン-5-カルボキサミド

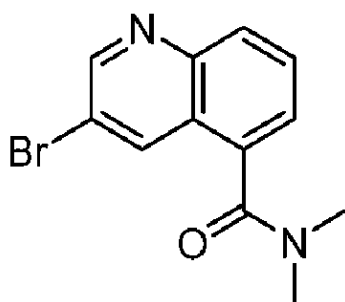
【化322】



10

ステップ1：3-ブロモ-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミドの調製

【化323】



20

30

ピリジン (2 mL) 中の 3-ブロモキノリン-5-カルボン酸 (50 mg、0.20 mmol) の混合物に、EDCI (76 mg、0.40 mmol) 及び N-メチルメタンアミン (65 mg、0.79 mmol、HCl 塩) を加えた。反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS ( $R_t = 0.661$  分; MS 計算値: 278.0; MS 実測値: 278.8  $[M+H]^+$ )。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。20 mL の水を加えた。混合物を EtOAc (15 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミド (48 mg、収率: 86%) を黄色の固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.79 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.64 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.82–7.88 (1H, m), 8.11 (1H, dt,  $J = 8.4, 0.8$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz), 9.03 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)。

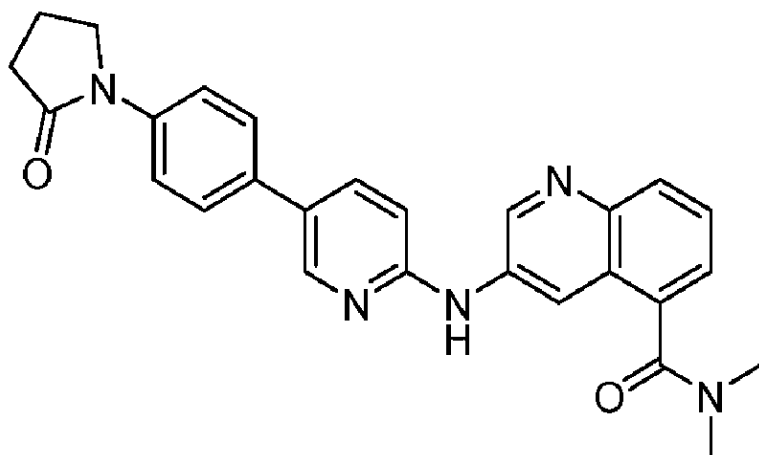
【0717】

ステップ2：N,N-ジメチル-3-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)キノリン-5-カルボキサミドの調製

40

50

【化 3 2 4】



ジオキサン（3 mL）中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （16 mg、0.020 mmol）及び  $\text{Brettphos}$ （9 mg、0.02 mmol）の混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、50℃で10分攪拌した。次いで、ジオキサン（5 mL）中の1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.20 mmol）、3-ブロモ-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミド（48 mg、0.17 mmol）及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （112 mg、0.344 mmol）の混合物に加えた。反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、100℃で16時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMS（ $R_t=0.689$ 分；MS計算値：451.2；MS実測値：452.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。混合物を濾過した。フィルターケーキをDCM（5 mL×2）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC（添加剤として0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）精製により精製して、40 mgの生成物を得た。しかし、それはn-BuOHを含有した（HNMRにより確認した）。不純な生成物を分取HPLC（順相、[ヘキサン-IPA]）により更に精製し、凍結乾燥して、N,N-ジメチル-3-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）キノリン-5-カルボキサミド（20.7 mg、収率：27%）を黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び80% [MeCN+0.02% TFA] で1.35分、次いで、この条件下で0.9分、最後に90% [水+0.04% TFA] 及び10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で0.75分）の純度は99.88%である。 $R_t=1.591$ 分；MS計算値：451.2，MS実測値：452.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  2.01–2.16（2H，m），2.50–2.56（2H，m，DMSOシグナルと重複），2.80（3H，s），3.19（3H，s），3.87（2H，t， $J=7.2$  Hz），7.03（1H，d， $J=8.8$  Hz），7.46（1H，d， $J=7.2$  Hz），7.56（1H，t， $J=7.2$  Hz），7.65–7.80（4H，m），7.95（1H，d， $J=8.4$  Hz），8.00（1H，dd， $J=8.8$ ，2.8 Hz），8.57（1H，d， $J=2.4$  Hz），8.75（1H，d， $J=2.0$  Hz），9.12（1H，d， $J=2.4$  Hz），9.83（1H，br s）。

【0718】

実施例148：1-（4-（6-（（5-（ピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン

10

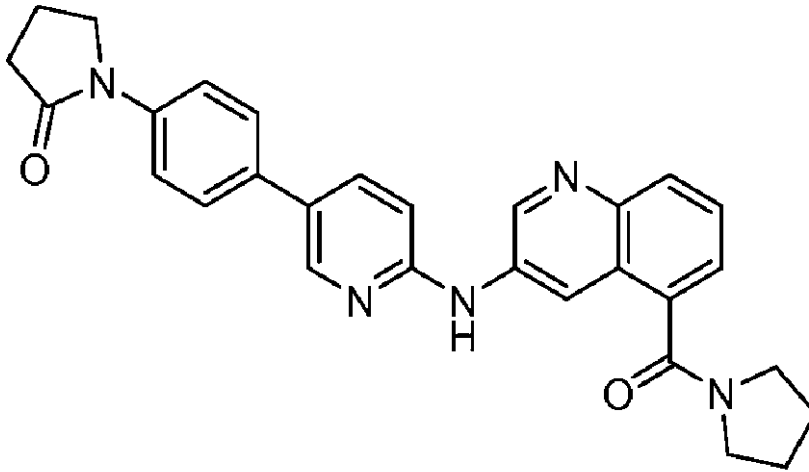
20

30

40

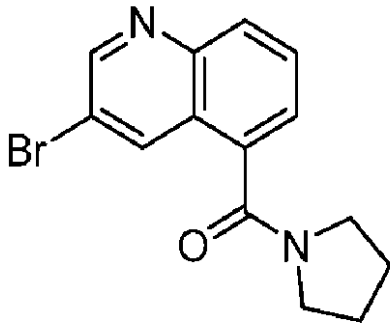
50

【化 3 2 5】



10

ステップ 1：（3-ブロモキノリン-5-イル）（ピロリジン-1-イル）メタノンの調製  
【化 3 2 6】



20

SOCl<sub>2</sub>（1.64 g、13.8 mmol）中の3-ブロモキノリン-5-カルボン酸（50 mg、0.20 mmol）の混合物を80℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、DCM（3 mL）に溶解した。上記溶液に、ピロリジン（28 mg、0.40 mmol）及びTEA（60 mg、0.60 mmol）を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。白色の懸濁液が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.759分；MS計算値：304.0；MS実測値：304.7 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（10 mL）に注ぎ、DCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、（3-ブロモキノリン-5-イル）（ピロリジン-1-イル）メタノン（50 mg、粗物質）を白色の固体として得た。

30

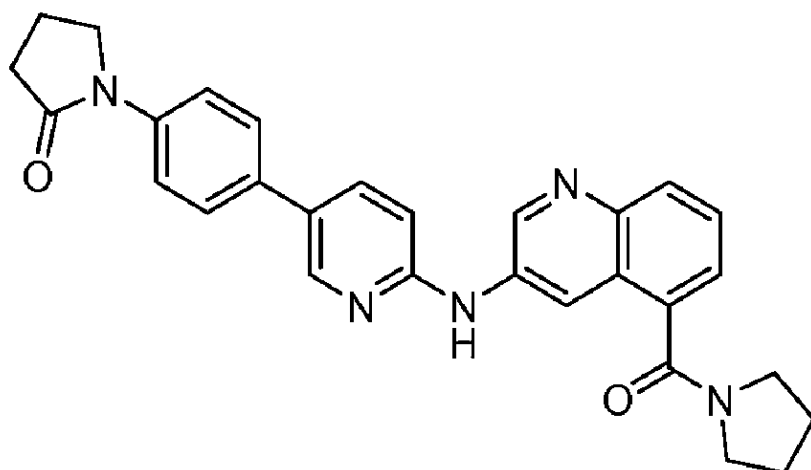
【0719】

ステップ 2：1-（4-（6-（（5-（ピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピロリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

40

50

【化 3 2 7】



ジオキサン（3 mL）中の 1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.20 mmol）、（3-プロモキノリン-5-イル）（ピロリジン-1-イル）メタノン（60 mg、0.20 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（9 mg、0.01 mmol）、Brettphos（11 mg、0.020 mmol）及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（193 mg、0.592 mmol）の混合物を 100℃で 16 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.741 分；MS 計算値：477.2；MS 実測値：478.0 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濾過し、濃縮して、橙色のガムを得た。残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.05% HCl）により精製し、凍結乾燥して、1-（4-（6-（（5-（ピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（5.8 mg、2 つのステップの収率：6%）を黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 98.49% である。R<sub>t</sub>=1.347 分；MS 計算値：477.2，MS 実測値：478.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.74-1.89（2H，m），1.89-2.04（2H，m），2.04-2.17（2H，m），2.50-2.56（2H，m，DMSO シグナルと重複），3.14（2H，t，J=6.8 Hz），3.68（2H，t，J=6.8 Hz），3.88（2H，t，J=7.2 Hz），7.07（1H，d，J=8.4 Hz），7.55-7.61（1H，m），7.61-7.69（1H，m），7.69-7.80（4H，m），7.95-8.09（2H，m），8.54（1H，d，J=2.4 Hz），8.90（1H，d，J=2.4 Hz），9.28（1H，d，J=2.0 Hz），10.07（1H，br s）。

【0720】

実施例 149：1-（4-（6-（（5-（3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン

10

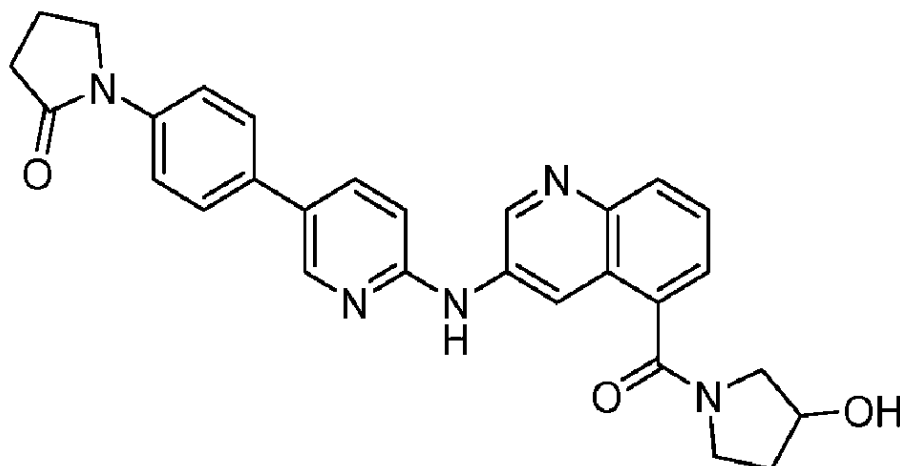
20

30

40

50

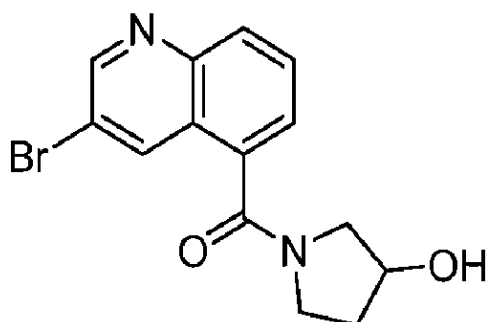
【化 3 2 8】



10

ステップ 1：（3-ブロモキノリン-5-イル）（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メタノンの調製

【化 3 2 9】



20

SOCl<sub>2</sub>（1.64 g、13.8 mmol）中の3-ブロモキノリン-5-カルボン酸（50 mg、0.20 mmol）の混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCM（3 mL）に溶解した。上記溶液に、ピロリジン-3-オール（35 mg、0.40 mmol）及びTEA（60 mg、0.60 mmol）を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。白色の懸濁液が形成された。LCMS（R<sub>t</sub>=0.792分；MS計算値：320.0；MS実測値：322.9 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（10 mL）に注ぎ、DCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、（3-ブロモキノリン-5-イル）（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メタノン（50 mg、粗物質）を白色の固体として得た。LCMSは99%である（R<sub>t</sub>=0.658分；MS計算値：320.0；MS実測値：320.7 [M+H]<sup>+</sup>）。

30

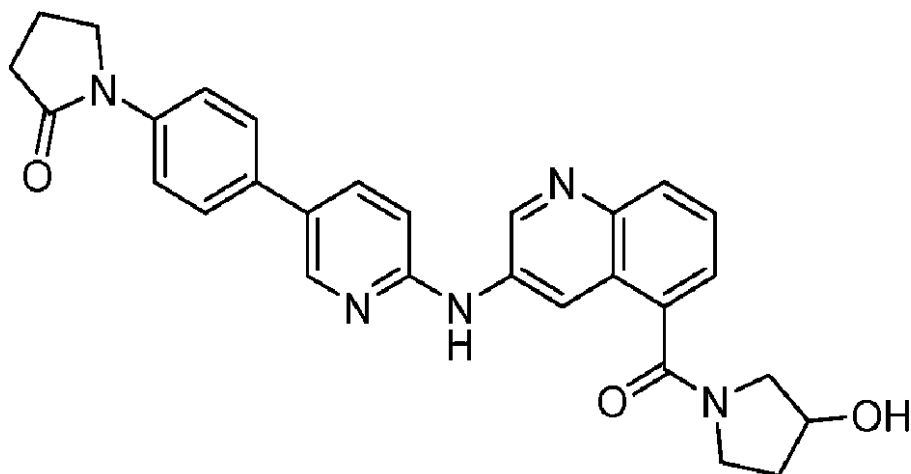
【0721】

ステップ 2：1-（4-（6-（（5-（3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

40

50

## 【化 3 3 0】



ジオキサン（3 mL）中の 1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.20 mmol）、（3-プロモキノリン-5-イル）（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メタノン（63 mg、0.20 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （9 mg、0.01 mmol）、Brettphos（11 mg、0.02 mmol）及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （193 mg、0.592 mmol）の混合物を 100℃で 16 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS（ $R_t=1.203$  分；MS 計算値：493.2；MS 実測値：494.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。混合物を濾過し、濃縮して、橙色のガムを得た。残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.05% HCl）により精製し、凍結乾燥して、1-（4-（6-（（5-（3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル）キノリン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（21.3 mg、2つのステップの収率：22%）を黄色の固体として得た。LCMS（Shimadzu LCMS 2010、移動相：90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] ~ 20% [水+0.04% TFA] 及び 80% [MeCN+0.02% TFA] で 1.35 分、次いで、この条件下で 0.9 分、最後に 90% [水+0.04% TFA] 及び 10% [MeCN+0.02% TFA] に変更し、この条件下で 0.75 分）の純度は 98.43% である。 $R_t=1.210$  分；MS 計算値：493.2，MS 実測値：494.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  1.70–2.15（4H，m），2.50–2.56（2H，m，DMSO シグナルと重複），2.91–3.25（1H，m），3.30–3.45（1H，m），3.52–3.80（2H，m），3.82–3.92（2H，m），3.30–4.50（1H，m， $\text{H}_2\text{O}$  シグナルと重複），7.06–7.16（1H，m），7.65–7.84（6H，m），8.04–8.11（1H，m），8.15–8.25（1H，m），8.58（0.5H，d， $J=2.4$  Hz），8.63（0.5H，d， $J=2.0$  Hz），8.98（0.5H，d， $J=2.0$  Hz），9.07（0.5H，s），9.55（0.5H，d， $J=2.0$  Hz），9.64（0.5H，d， $J=2.0$  Hz），10.57（1H，br s）。

## 【0722】

実施例 150：1-（4-（6-（（1-（シクロプロパンカルボニル）-2，3-ジヒドロ-1H-ピリド[2，3-b][1，4]オキサジン-7-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン

10

20

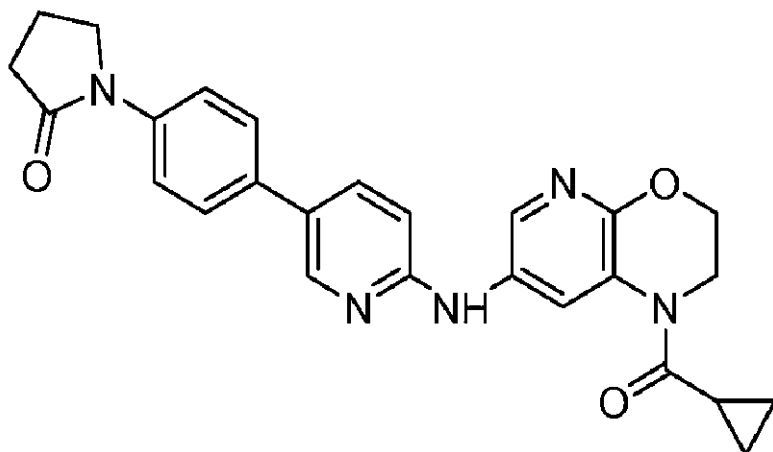
30

40

50



## 【化 3 3 1】

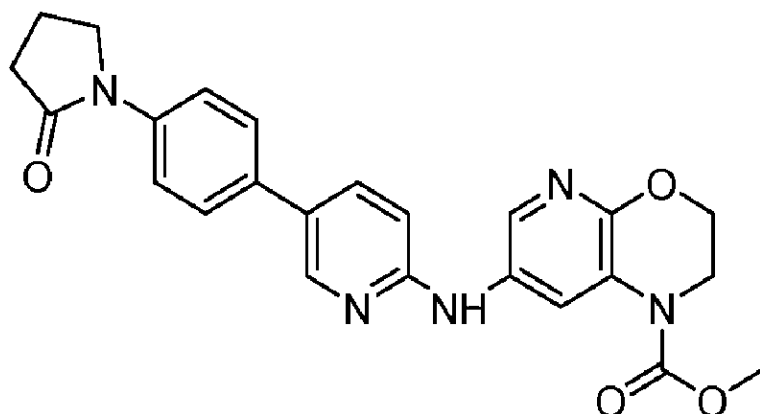


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg、0.039 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (42 mg、0.079 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中 (7-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) (シクロプロピル) メタノン (112 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 18 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.555$  分; MS 計算値: 455.2; MS 実測値: 456.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を  $\text{DCM}$  (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、1-(4-(6-(1-(シクロプロパンカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (24.0 mg、収率: 13%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.92–1.00 (4H, m), 2.03–2.12 (2H, m), 2.17–2.26 (1H, m), 2.55 (2H,  $\text{DMSO}$  と重複), 3.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.94–4.03 (2H, m), 4.36 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.21 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

## 【0723】

実施例 151: メチル 7-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート

【化 3 3 2】



1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg、0.039 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (42 mg、0.079 mmol) の混合物を 50℃で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中メチル 7-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート (108 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃で 18 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.549$  分; MS 計算値: 445.2; MS 実測値: 446.01  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (順相、ヘキサン-EtOH) により精製し、EtOAc (1 mL) で粉碎して、メチル 7-( (5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート (15.7 mg、収率: 9%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03-2.12 (2H, m), 2.55 (2H,  $\text{DMSO}$  と重複), 3.78 (3H, s), 3.83-3.89 (4H, m), 4.30 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.66 (1H, br s), 9.15 (1H, s)。

【0724】

実施例 152: 1-(4-(6-( (1-イソブチリル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

10

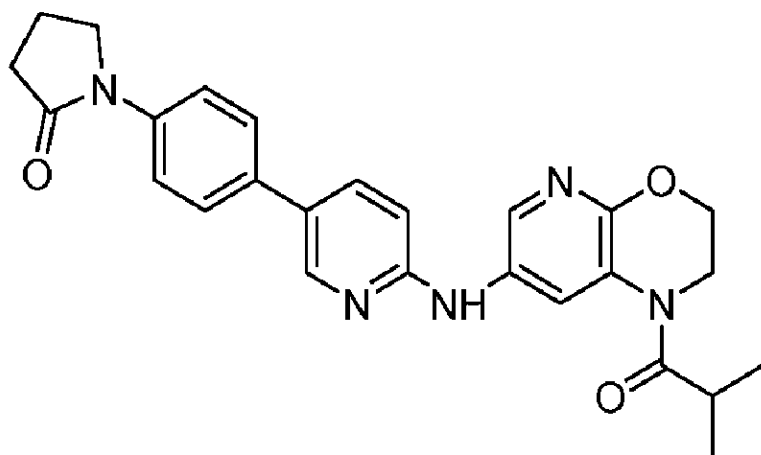
20

30

40

50

## 【化 3 3 3】

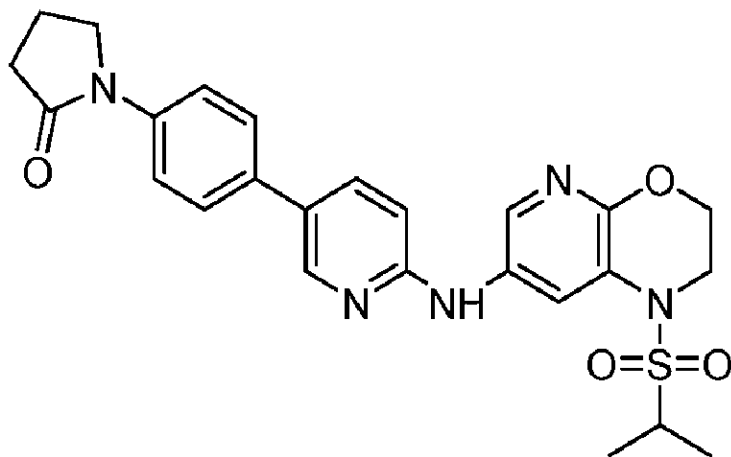


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg、0.039 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (42 mg、0.079 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 1-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (112 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 18 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.569$  分; MS 計算値: 457.2; MS 実測値: 458.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製して、1-(4-(6-(1-イソブチリル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (25.6 mg、収率: 14%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.12 (6 H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.02–2.12 (2 H, m), 2.52 (2 H, DMSO と重複), 3.16–3.26 (1 H, m), 3.86 (2 H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.92 (2 H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.35 (2 H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.86 (1 H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (1 H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.30 (1 H, br s), 8.44 (1 H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.58 (1 H, s), 9.18 (1 H, s)。

## 【0725】

実施例 153: 1-(4-(6-(1-(イソプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化 3 3 4】

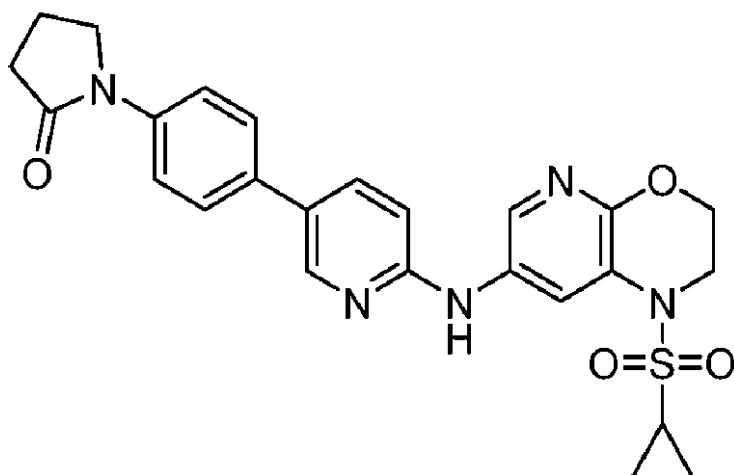


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30 mg、0.034 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (36 mg、0.067 mmol) の混合物を 50℃で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (85 mg、0.34 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 7-ブromo-1-(イソプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン (108 mg、0.336 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (328 mg、1.01 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の純度を示した ( $R_t = 0.588$  分; MS 計算値: 493.1; MS 実測値: 494.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製して、1-(4-(6-((1-(イソプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (33.3 mg、収率: 20%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.03–2.11 (2H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.70–3.78 (1H, m), 3.81 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 3.85 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.34 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.23 (1H, s)。

【0726】

実施例 154: 1-(4-(6-((1-(シクロプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化 3 3 5】

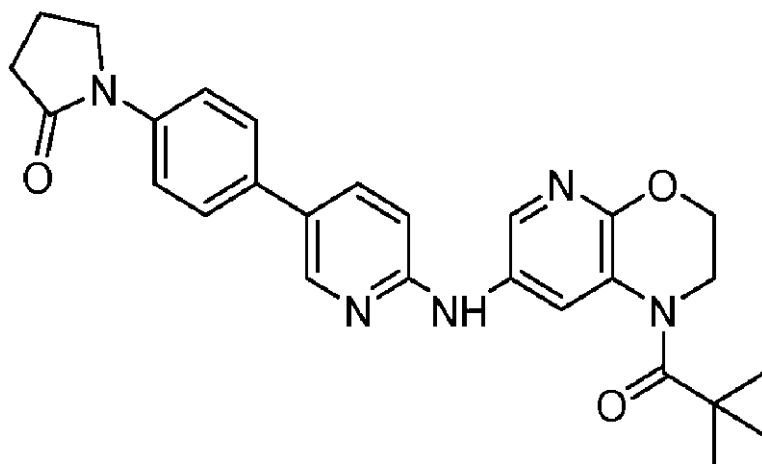


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (54 mg、0.059 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (64 mg、0.118 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (150 mg、0.592 mmol)、ジオキサン (9 mL) 中 7-プロモ-1-(シクロプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン (284 mg、0.888 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (579 mg、1.01 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 18 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.575$  分; MS 計算値: 491.2; MS 実測値: 492.1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225 % FA) により精製して、1-(4-(6-(1-(シクロプロピルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (5.0 mg、収率: 2%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.02–1.11 (4H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.56 (2H, DMSO と重複), 2.85–2.94 (1H, m), 3.81–3.92 (4H, m), 4.39 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 9.25 (1H, s)。

【0727】

実施例 155: 1-(4-(6-(1-ピバロイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化 3 3 6】

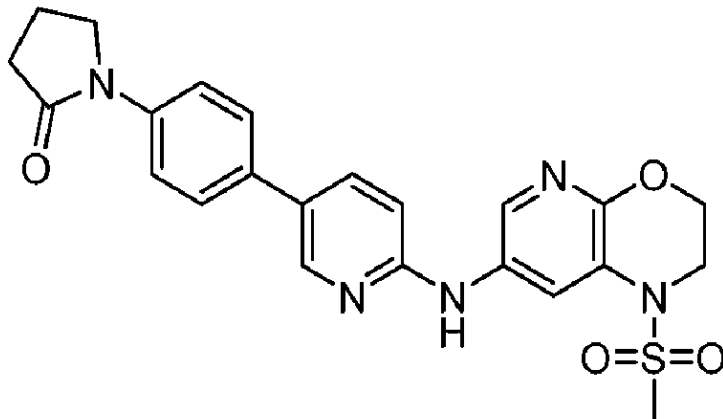


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18 mg、0.020 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (21 mg、0.039 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 1-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (118 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (257 mg、0.790 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.599$  分; MS 計算値: 471.2; MS 実測値: 472.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を  $\text{Combi Flash}$  (DCM) により精製し、 $\text{EtOAc}$  (2 mL) で粉砕して、1-(4-(6-(1-ピバロイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (14.8 mg、収率: 8%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 2.03–2.13 (2H, m), 2.56 (2H, DMSO と重複), 3.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.36 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.10 (1H, s)。

【0728】

実施例 156: 1-(4-(6-(1-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化 3 3 7】

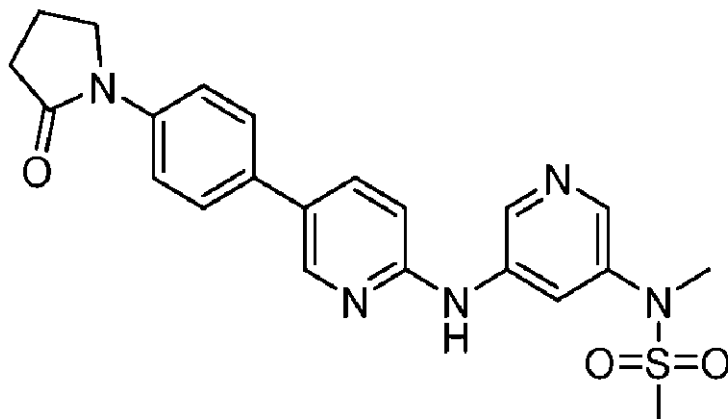


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg、0.039 mmol) 及び  $\text{Brettphos}$  (42 mg、0.080 mmol) の混合物を 50℃で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 7-プロモ-1-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン (115 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.553$  分; MS 計算値: 465.1; MS 実測値: 465.9 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製して、(13.7 mg、収率: 7%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.15 (2H, m), 2.56 (2H,  $\text{DMSO}$  と重複), 3.22 (3H, s), 3.83 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.24 (1H, s)。

【0729】

実施例 157: N-メチル-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【化 3 3 8】

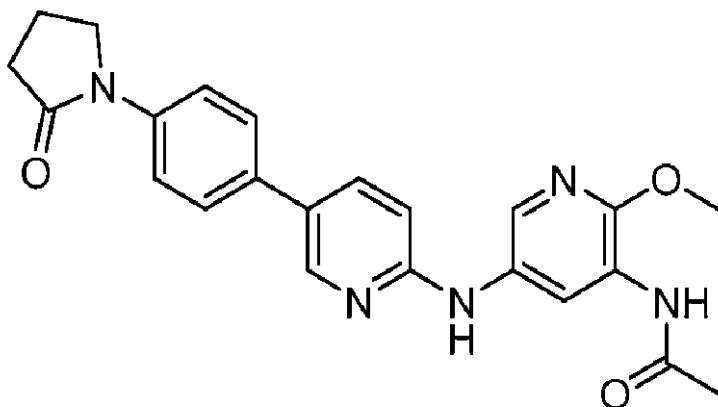


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18 mg、0.020 mmol) 及び  $\text{Brettphos}$  (21 mg、0.039 mmol) の混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中  $N$ -(5-ブロモピリジン-3-イル)- $N$ -メチルメタンスルホンアミド (105 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (257 mg、0.790 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.574$  分; MS 計算値: 437.1; MS 実測値: 437.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製して、 $N$ -メチル- $N$ -(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (15.0 mg、収率: 9%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15–2.25 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.63 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 8.24–8.27 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz)。

【0730】

実施例 158:  $N$ -(2-メトキシ-5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アセトアミド

【化339】



1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29 mg、0.032 mmol) 及び  $\text{Brettphos}$  (34 mg、0.063 mmol) の混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (80 mg、0.316 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中  $N$ -(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)アセトアミド (77 mg、0.316 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (309 mg、0.947 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.543$  分; MS 計算値: 417.1; MS 実測値: 418.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製して、 $N$ -(2-メトキシ-5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アセトアミド (26.2 mg、収率: 20%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.10 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.56 (2H, DMSO と重複), 3.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.90 (3H, s), 6.85 (1H, d,  $J =$

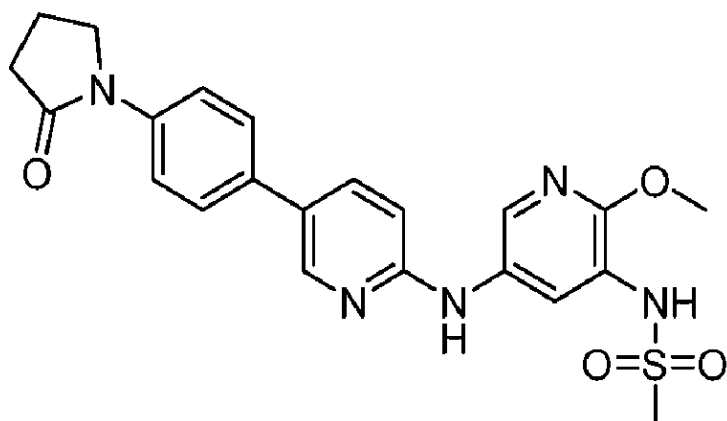


8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.08 (1H, s), 9.33 (1H, s)。

【0731】

実施例159：N-(2-メトキシ-5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

【化340】



1,4-ジオキサン(1mL)中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36mg、0.039mmol)及びBrettphos(42mg、0.079mmol)の混合物を50℃で10分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(100mg、0.395mmol)、ジオキサン(4mL)中N-(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(111mg、0.395mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(386mg、1.18mmol)を加え、得られた混合物を100℃で12時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度を示した(Rt=0.537分;MS計算値:453.1;MS実測値:454.1[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(添加剤として0.225%FA)により精製し、粉碎(1mL)して、N-(2-メトキシ-5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(19.1mg、収率:11%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03-2.10(2H, m), 2.56(2H, DMSOと重複), 3.04(3H, s), 3.86(2H, t, J=6.8 Hz), 3.88(3H, s), 6.86(1H, d, J=8.8 Hz), 7.65(2H, d, J=8.8 Hz), 7.73(2H, d, J=8.8 Hz), 7.89(1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.01(1H, d, J=2.4 Hz), 8.40(1H, d, J=2.4 Hz), 8.46(1H, d, J=2.0 Hz), 9.17(1H, s), 9.19(1H, s)。

【0732】

実施例160：N-(2-メトキシ-5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド

10

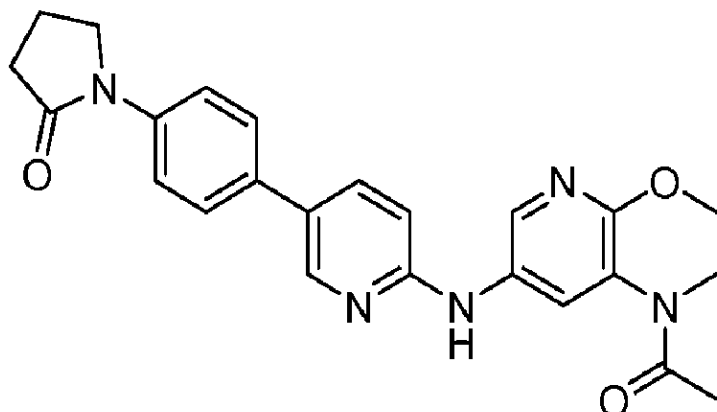
20

30

40

50

## 【化 3 4 1】

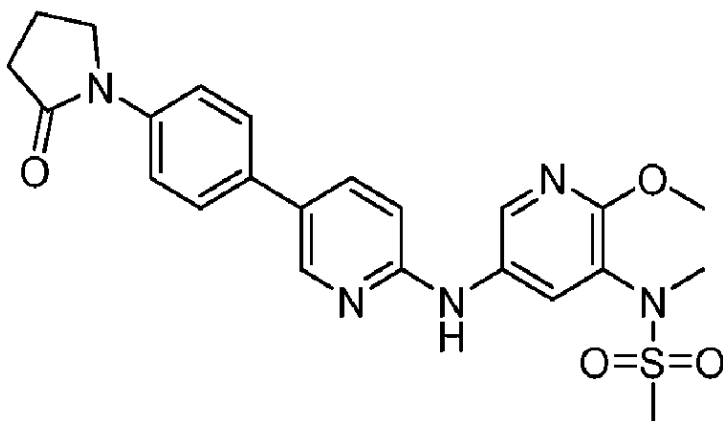


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36 mg、0.039 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (42 mg、0.079 mmol) の混合物を 50℃で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.395 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 N-(5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (102 mg、0.395 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386 mg、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.553$  分; MS 計算値: 431.2; MS 実測値: 432.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製して、N-(2-メトキシ-5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (17.4 mg、収率: 10%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.75 (3H, s), 2.04–2.12 (2H, m), 2.44 (2H, DM SO と重複), 3.06 (3H, s), 3.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.27 (1H, s)。

## 【0733】

実施例 161: N-(2-メトキシ-5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド

## 【化 3 4 2】

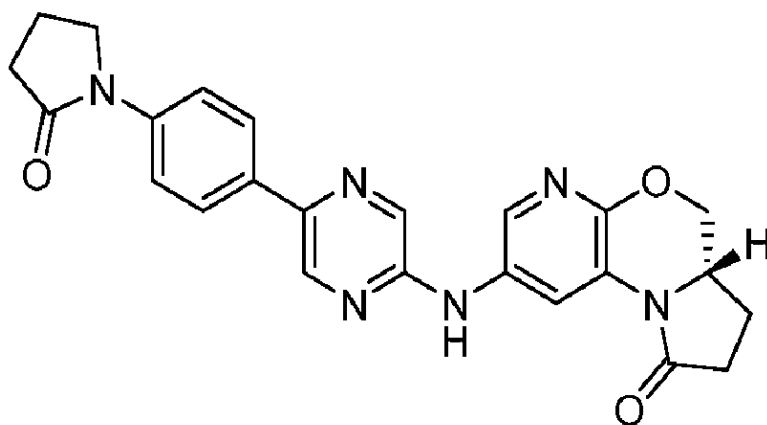


1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29 mg、0.032 mmol) 及び  $\text{Brettphos}$  (34 mg、0.063 mmol) の混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (80 mg、0.316 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中  $\text{N}$ -(5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)- $\text{N}$ -メチルメタンスルホンアミド (93 mg、0.316 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (309 mg、0.947 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.573$  分; MS 計算値: 467.1; MS 実測値: 468.0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製して、 $\text{N}$ -(2-メトキシ-5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)- $\text{N}$ -メチルメタンスルホンアミド (20.3 mg、収率: 14%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.10 (2H, m), 2.56 (2H, DMSO と重複), 3.05 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.86 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.24 (1H, s)。

【0734】

実施例 162: (S)-2-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化343】



ステップ 1: 1-(4-(5-プロモピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

10

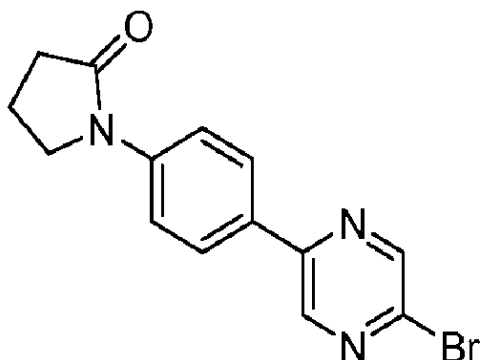
20

30

40

50

## 【化 3 4 4】

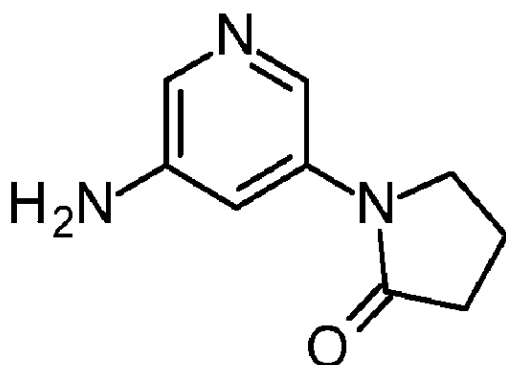


1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(300mg、1.04mmol)、2,5-ジブ  
ロモピラジン(621mg、2.61mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(76.4m  
g、0.104mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(433mg、3.13mmol)をジオキサ  
ン(20mL)及びH<sub>2</sub>O(4mL)に入れ、得られた混合物を80℃で16時間攪拌し  
た。黒色の溶液が形成された。LCMS(R<sub>t</sub>=0.651分;MS計算値:317.0  
;MS実測値:317.7[M+H]<sup>+</sup>)。混合物を真空下で濃縮した。残留物をCom  
bi Flash(ペンタン中50%のEtOAc)により精製して、1-(4-(5-  
ブロモピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(270mg、収率:81  
%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17-  
2.60(2H, m), 2.66(2H, t, J=8.0Hz), 3.93(2H,  
t, J=6.8Hz), 7.80(2H, d, J=8.8Hz), 8.01(2H,  
d, J=9.2Hz), 8.69(1H, d, J=1.6Hz), 8.76(1H,  
d, J=1.6Hz)。

## 【0735】

ステップ2: 1-(5-アミノ-3-ピリジル)ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 3 4 5】

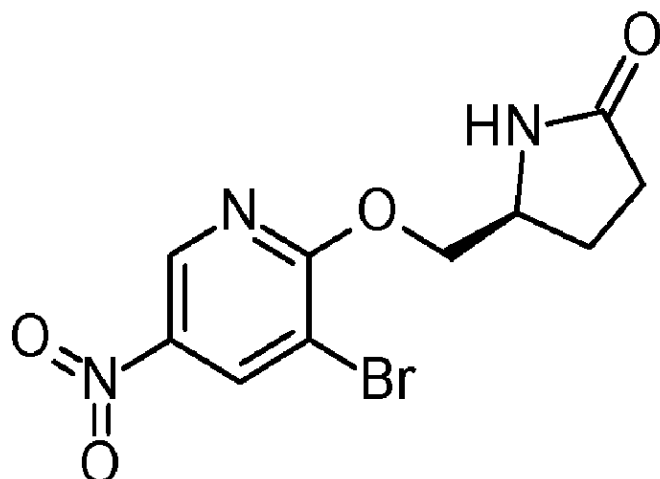


5-ブロモピリジン-3-アミン(10g、57.8mmol)、ピロリジン-2-オ  
ン(9mL、63.2mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15g、115.6mmol)、CuI  
(1.1g、5.78mmol)及びDMEDA(1.3mL、8.42mmol)を1  
,4-ジオキサン(100mL)に入れ、得られた混合物を一晩還流した。室温まで冷却  
した後、EtOAcを加え、混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカ  
ラムにより精製して、生成物を固体(6g、59%)として得た。MS ES+ m/z 1  
78[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0736】

ステップ3: (5S)-5-[(3-ブromo-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシメチル

〕ピロリジン-2-オンの調製  
【化346】



10

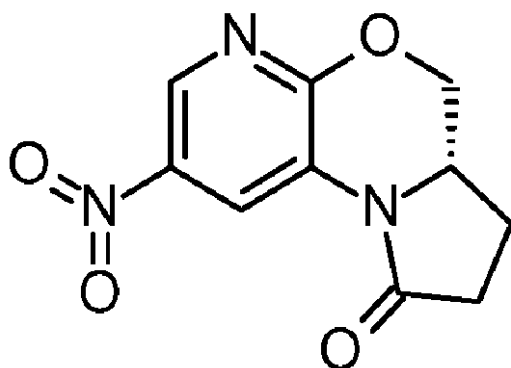
3-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (1 g、4.21 mmol)、(5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (500 mg、4.34 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (700 mg、5.06 mmol) を MeCN (10 mL) に入れ、得られた混合物を 70℃ で一晩撹拌した。更なる (5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (130 mg、1.13 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (300 mg、2.17 mmol) を加え、撹拌を 70℃ で 5 時間続けた。室温まで冷却した後、混合物を水 (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) で希釈し、有機層を分離した。残った水層を EtOAc (2×10 mL) で更に抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (1.13 g、85%) として得た。MS E S + m/z 316  $[M+H]^+$ 。

20

【0737】

ステップ4：(6S)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ [7.4.0.02,6] トリデカ-1(9),10,12-トリエン-3-オンの調製  
【化347】

30



40

(5S)-5-[(3-bromo-5-nitro-2-pyridyl)methyl]pyrrolidine-2-one (1.13 g、3.57 mmol)、CuI (75 mg、0.39 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (85  $\mu$ L、0.8 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (0.99 g、7.15 mmol) を EtOAc (20 mL) に入れ、得られた混合物を 70℃ で 2 時間撹拌した。更なる CuI (75 mg、0.39 mmol) 及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (85  $\mu$ L、0.8 mmol) を加え、混合物を 2 時間還流した。 $Cs_2CO_3$  (2 g、6.14 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (20 mL) を加え、

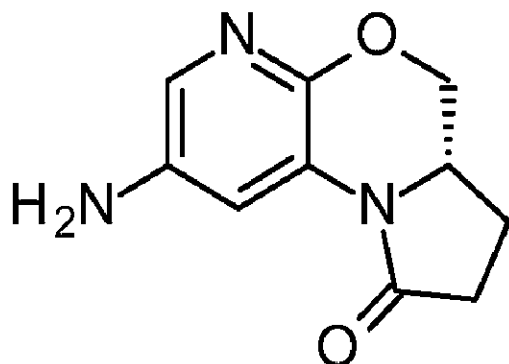
50

攪拌を100℃で一晩続けた。室温まで冷却したとき、混合物をセライトで濾過し、EtOAc (2×5ml) ですすいだ。濾液を半飽和ブライン (20ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (720mg、86%) として得た。MS ES+ m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>。

【0738】

ステップ5: (S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オンの調製

【化348】



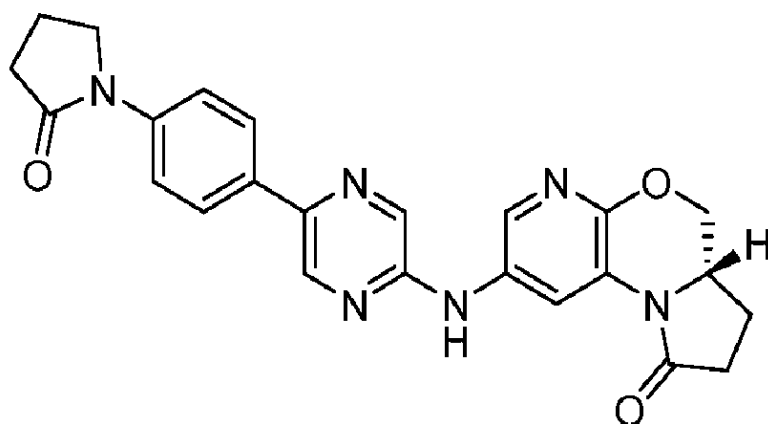
10

(6S)-12-ニトロ-8-オキサ-2,10-ジアザトリシクロ [7.4.0.0<sup>2,6</sup>] トリデカ-1 (9), 10, 12-トリエン-3-オン (357mg、1.52mmol)、Fe (509mg、9.11mmol) 及び塩化アンモニウム (244mg、4.55mmol) を EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1、12.5ml) に入れ、得られた混合物を1.5時間還流した。室温まで冷却した後、混合物をセライトで濾過し、MeOHですすぎ、濾液を濃縮した。得られた残留物を水に懸濁し、pHを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の注意深い添加により約7に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物を固体 (212mg、68%) として得た。MS ES+ m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>。

【0739】

ステップ6: (S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オンの調製

【化349】



40

1,4-ジオキサン (1ml) 中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37mg、0.041mmol) 及びBrettphos (44mg、0.082mmol) の混合物を50℃で10分攪拌した。1-(4-(5-ブロモピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-

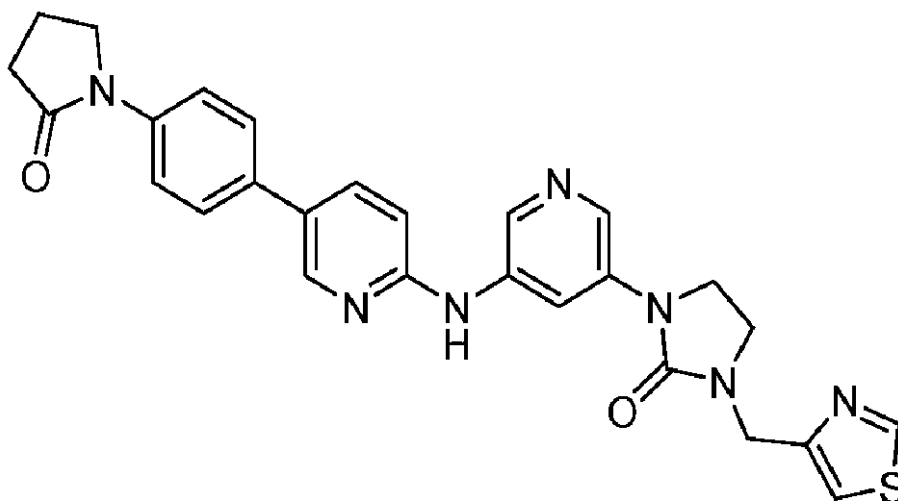
50

オン (130 mg, 0.409 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中 (S)-2-アミノ-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン (84 mg, 0.409 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (400 mg, 1.23 mmol) を加え、得られた混合物を 100°C で 12 時間撹拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.696$  分; MS 計算値: 442.2; MS 実測値: 443.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン (13.8 mg, 収率: 8%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62–1.76 (1H, m), 2.04–2.13 (2H, m), 2.17–2.27 (1H, m), 2.32–2.42 (1H, m), 2.54 (2H, DMSO と重複), 2.63–2.73 (1H, m), 3.84–3.95 (3H, m), 4.04–4.11 (1H, m), 4.60 (1H, dd,  $J = 10.8, 2.8$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.70 (1H, s), 9.00 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.70 (1H, s)。

【0740】

実施例 163: 1-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

【化350】



ステップ 1: 1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンの調製

10

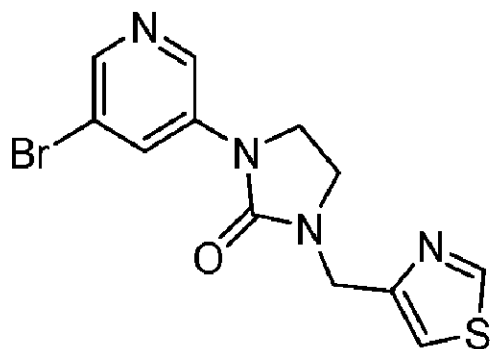
20

30

40

50

## 【化 3 5 1】

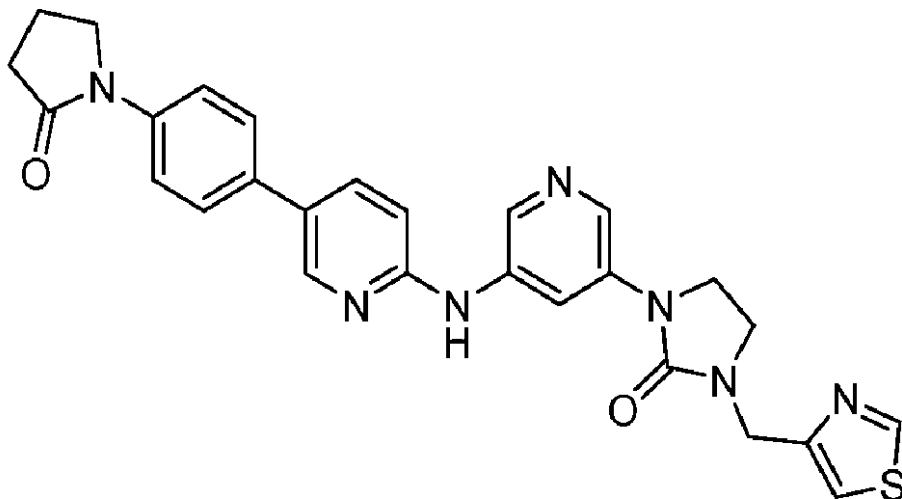


DMF (2 mL) 中の 1-(5-ブロモピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オン (100 mg、0.413 mmol) の溶液に、NaH (66 mg、1.7 mmol、純度 60%) を加え、次いで混合物を 25℃ で 30 分撹拌した。混合物に、4-(クロロメチル) チアゾール (105 mg、0.620 mmol、HCl 塩) を 0℃ で加え、混合物を 25℃ で 3 時間撹拌した。灰色の懸濁液が形成された。LCMS は、1-(5-ブロモピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オンが完全に消費されたことを示し、所望の生成物 ( $R_t = 0.560$  分; MS 計算値: 338.0; MS 実測値: 338.7 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>) が検出された。粗 1-(5-ブロモピリジン-3-イル) イミダゾリジン-2-オンの量を、上記と同じ合成手順を使用して増加させ、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 6) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮乾固した。残留物を Combiflash (EtOAc) により精製して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン (288 mg、収率 92%) を黄色のガムとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60–3.70 (2H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.66 (2H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.47 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)。

## 【0741】

ステップ 2: 1-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル) イミダゾリジン-2-オンの調製

## 【化 3 5 2】



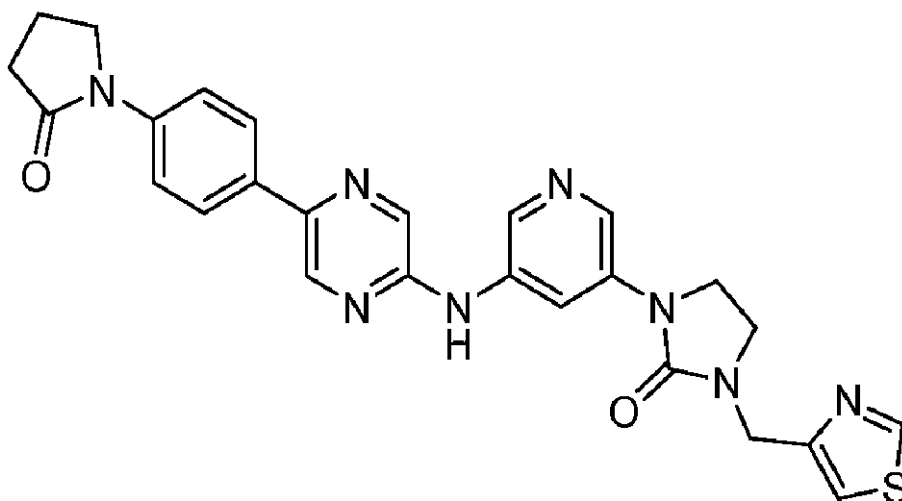


ジオキサン (2 mL) 中の 1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (70 mg、0.028 mmol)、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (105 mg、0.310 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (270 mg、0.829 mmol) の懸濁液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25 mg、0.028 mmol) 及び *Brettphos* (30 mg、0.055 mmol) を加えた。次いで混合物を約 100°C で 16 時間撹拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMS は 1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンが完全に消費されたことを示し、所望の生成物の純度を示した ( $R_t = 0.720$  分; MS 計算値: 511.2; MS 実測値: 512.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。混合物を濾過し、ケーキを DCM/MeOH (10:1、5 mL  $\times$  3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製した。凍結乾燥した後、生成物を EtOAc (2 mL) で粉砕し、濾過した。ケーキを 16 時間凍結乾燥して、1-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (13.06 mg、収率 8%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.04–2.14 (2H, m), 2.53–2.54 (2H, m), 3.49–3.57 (2H, m), 3.85–3.92 (4H, m), 4.57 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.60–7.80 (5H, m), 7.93–7.98 (1H, m), 8.30–8.35 (1H, m), 8.50 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 9.12 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.41 (1H, br s)。

【0742】

実施例 164: 1-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

【化 353】



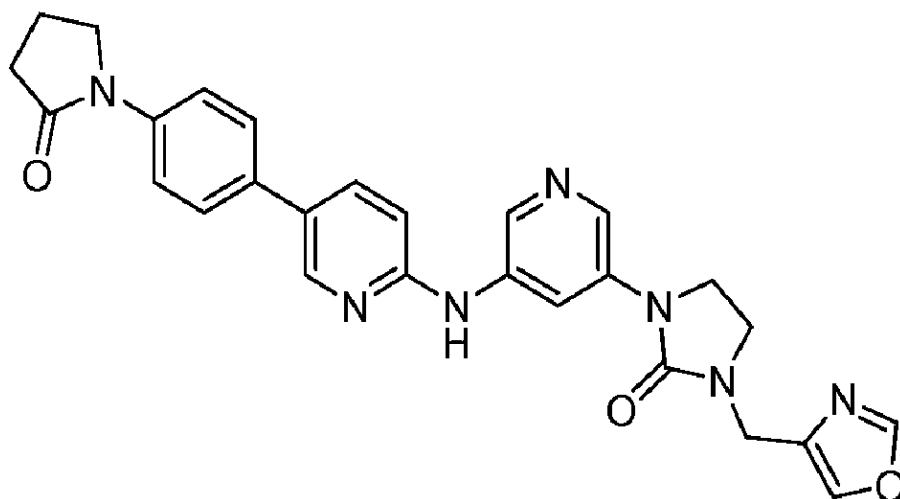
ジオキサン (2 mL) 中の 1-(4-(5-アミノピラジン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (70 mg、0.28 mmol)、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (105 mg、0.310 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (269 mg、0.826 mmol) の懸濁液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25 mg、0.028 mmol) 及び *Brettphos* (30 mg、0.055 mmol) を加えた。次いで混合物を約 100°C で 16 時間撹拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した ( $R$

$t = 0.716$  分; MS 計算値: 512.2; MS 実測値: 513.1  $[M+H]^+$  )。混合物を濾過し、ケーキを DCM/MeOH (10:1、5 mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製した。凍結乾燥した後、生成物を EtOAc (2 mL) で粉碎し、濾過した。ケーキを 16 時間凍結乾燥して、1-(5-(5-(4-(2-オキサピロリジン-1-イル)フェニル)ピラジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-(チアゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (8.46 mg、収率 5%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.04–2.14 (2H, m), 2.53–2.54 (2H, m), 3.49–3.57 (2H, m), 3.85–3.94 (4H, m), 4.58 (2H, s), 7.85 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.34–8.38 (2H, m), 8.55 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 9.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.87 (1H, br s)。

【0743】

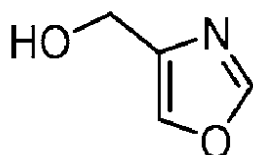
実施例 165: 1-(オキサゾール-4-イルメチル)-3-(5-(5-(4-(2-オキサピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン

【化 354】



ステップ 1: オキサゾール-4-イルメタノールの調製

【化 355】



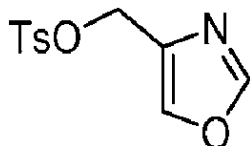
THF (20 mL) / H<sub>2</sub>O (3 mL) 中のエチルオキサゾール-4-カルボキシレート (2.00 g、14.2 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (1.07 g、28.3 mmol) を 0℃ で加え、次いで混合物を 25℃ で 72 時間攪拌した。白濁が形成された。混合物に、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 g) を加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、ケーキを MTBE (20 mL) で洗浄した。合わせた有機層を濃縮乾固した。残留物を Combi Flash (ペンタン中 EtOAc の 10%~100%) により精製して、オキサゾール-4-イルメタノール (800 mg、収率 56%) を無色の油状物

として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.52 (1H, brt,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.64 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s)。

【0744】

ステップ2：オキサゾール-4-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化356】



10

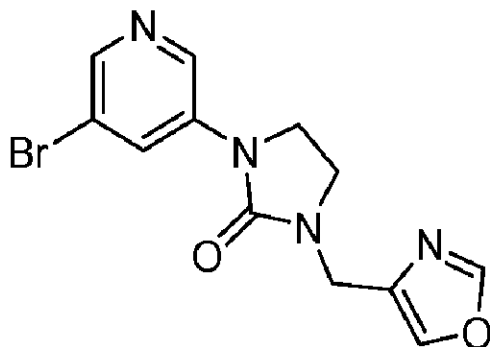
DCM (5 mL) 中のオキサゾール-4-イルメタノール (150 mg、1.51 mmol) 及び  $\text{Ts}_2\text{O}$  (544 mg、1.67 mmol) の溶液に、TEA (383 mg、3.78 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、次いで混合物を  $0^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。TLC (EtOAc、 $\text{KMnO}_4$  による) は、オキサゾール-4-イルメタノールが完全に消費されたこと及び新たなスポット ( $R_f$  約 0.8) が形成されたことを示した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (5 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮乾固して、オキサゾール-4-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネート (400 mg、粗物質) を黄色の油状物として得て、それを次のステップに直接使用した。

20

【0745】

ステップ3：1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(オキサゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンの調製

【化357】



30

DMF (2 mL) 中の1-(5-ブロモピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン (130 mg、0.537 mmol) の溶液に、NaH (64 mg、1.6 mmol、純度 60%) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、次いで混合物を  $25^\circ\text{C}$  で30分攪拌した。混合物に、オキサゾール-4-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネート (400 mg、粗物質) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、混合物を  $25^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMS は、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オンが完全に消費されたことを示し、所望の生成物の純度を示した ( $R_t=0.680$  分; MS 計算値: 322.0; MS 実測値: 324.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL  $\times$  6) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮乾固した。残留物を Combi Flash (ペンタン中 EtOAc の 10%~100% で溶出) により精製して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(オキサゾール-4-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (150 mg、収率 86%) を黄色のガムとして得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.60-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4

40

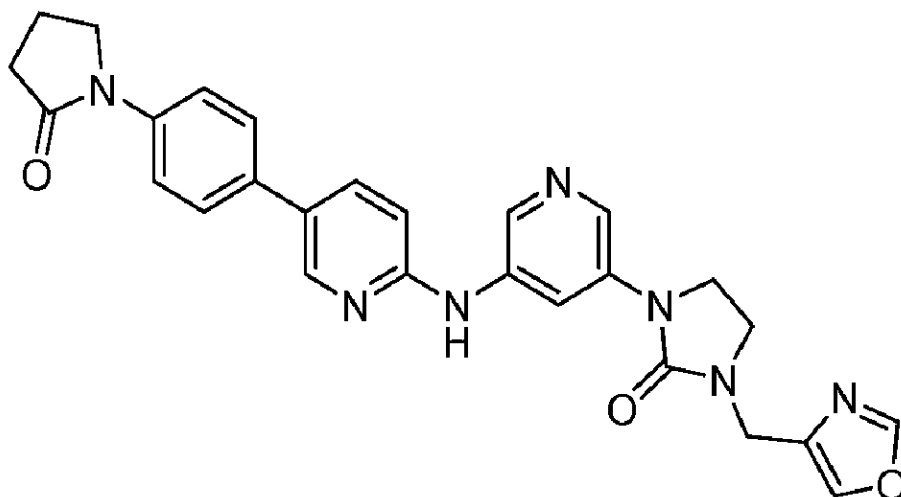
50

． 4 4 ( 2 H , s ) , 7 . 7 0 ( 1 H , s ) , 7 . 8 8 ( 1 H , s ) , 8 . 3 2 - 8 . 3 6 ( 1 H , m ) , 8 . 4 3 - 8 . 4 7 ( 1 H , m ) , 8 . 4 9 - 8 . 5 4 ( 1 H , m ) 。

【 0 7 4 6 】

ステップ 4 : 1 - ( オキサゾール - 4 - イルメチル ) - 3 - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イミダゾリジン - 2 - オン の 調 製

【 化 3 5 8 】



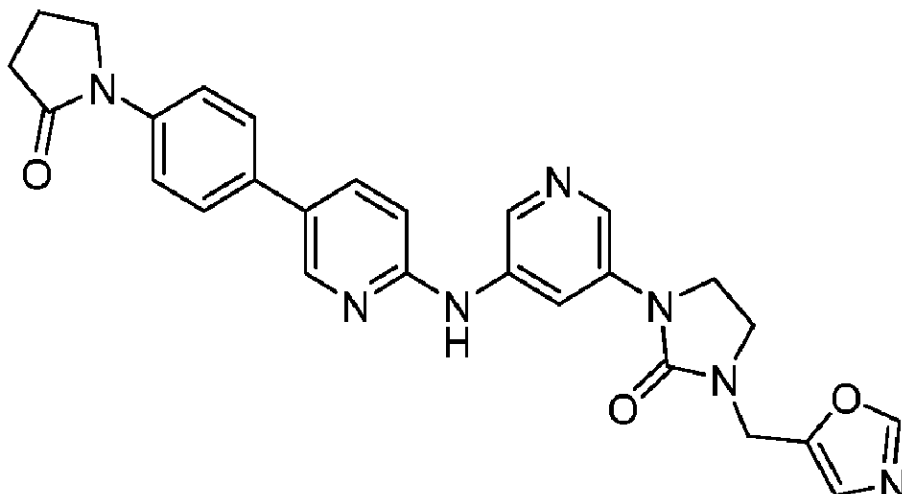
ジオキサン ( 2 m L ) 中の 1 - ( 4 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - オン ( 7 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l ) 、 1 - ( 5 - ブロモピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( オキサゾール - 4 - イルメチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 1 0 m m o l ) 及び  $Cs_2CO_3$  ( 2 7 0 m g 、 0 . 8 2 9 m m o l ) の懸濁液に、 $N_2$  雰囲気下、 $Pd_2(dba)_3$  ( 2 5 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l ) 及び *Brettphos* ( 3 0 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l ) を加えた。次いで混合物を約 1 0 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度を示した (  $R_t = 0 . 6 8 3$  分 ; MS 計算値 : 4 9 5 . 2 ; MS 実測値 : 4 9 6 . 1 [  $M + H$  ]  $^+$  ) 。混合物を濾過し、ケーキを DCM / MeOH ( 1 0 : 1 、 1 0 m L × 3 ) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC ( 添加剤として 0 . 0 5 % 水酸化アンモニウム ) により精製し、次いで凍結乾燥して、1 - ( オキサゾール - 4 - イルメチル ) - 3 - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 3 3 . 6 m g 、 収率 2 4 % ) をオフホワイトの固体として得た。

$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $DMSO-d_6$  )  $\delta$  2 . 0 0 - 2 . 1 4 ( 2 H , m ) , 2 . 5 3 - 2 . 5 4 ( 2 H , m ) , 3 . 4 5 - 3 . 5 3 ( 2 H , m ) , 3 . 8 0 - 3 . 9 0 ( 4 H , m ) , 4 . 3 3 ( 2 H , s ) , 6 . 9 7 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 6 6 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 7 2 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 9 4 ( 1 H , dd , J = 8 . 8 , 2 . 8 H z ) , 8 . 0 6 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) , 8 . 2 9 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 8 . 3 3 ( 1 H , d , J = 0 . 8 H z ) , 8 . 4 9 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 8 . 5 1 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 8 . 5 8 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) 。

【 0 7 4 7 】

実施例 1 6 6 : 1 - ( オキサゾール - 5 - イルメチル ) - 3 - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イミダゾリジン - 2 - オン

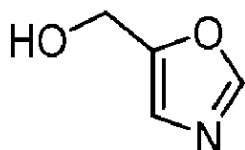
【化 3 5 9】



10

ステップ 1：オキサゾール-5-イルメタノールの調製

【化 3 6 0】



20

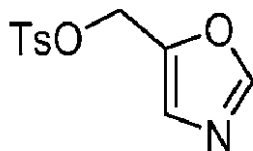
THF (20 mL) 中のエチルオキサゾール-5-カルボキシレート (2.00 g、14.2 mmol) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (1.07 g、28.3 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、次いで混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 48 時間攪拌した。白濁が形成された。混合物に、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (20 g) を加え、混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、ケーキを MTBE (20 mL) で洗浄した。合わせた有機層を濃縮乾固した。残留物を Combi Flash (ペンタン中 EtOAc の 10% ~ 100%) により精製して、オキサゾール-5-イルメタノール (900 mg、収率 64%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 (1H, br t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.74 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, s)。

30

【0 7 4 8】

ステップ 2：オキサゾール-5-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化 3 6 1】



40

DCM (5 mL) 中のオキサゾール-5-イルメタノール (150 mg、1.51 mmol) 及び  $\text{Ts}_2\text{O}$  (519 mg、1.59 mmol) の溶液に、TEA (383 mg、3.78 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、次いで混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。TLC (EtOAc、 $\text{KMnO}_4$  による) は、オキサゾール-5-イルメタノールが完全に消費されたこと及び新たなスポット ( $R_f$  約 0.8) が形成されたことを示した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、DCM (5 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮乾固して、オキサゾー

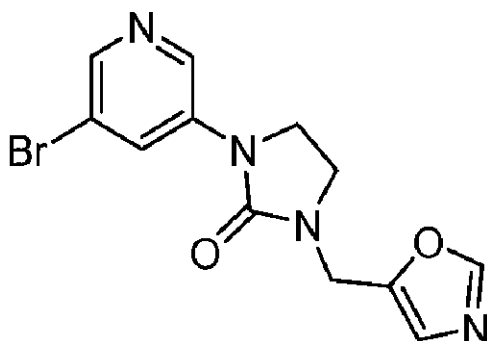
50

ル-5-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネート(400mg、粗物質)を黄色の油状物として得て、それを次のステップに直接使用した。

【0749】

ステップ3：1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(オキサゾール-5-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンの調製

【化362】



10

DMF(5mL)中の1-(5-ブロモピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(150mg、0.620mmol)の溶液に、NaH(75mg、1.9mmol、純度60%)を0℃で加え、次いで混合物を25℃で30分攪拌した。混合物に、オキサゾール-5-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネート(400mg、粗物質)を0℃で加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMSは、約14%の1-(5-ブロモピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン( $R_t=0.585$ 分; MS計算値: 241.0; MS実測値: 241.8  $[M+H]^+$ )が残っていること及び所望の生成物の純度で46%であること( $R_t=0.683$ 分; MS計算値: 322.0; MS実測値: 324.8  $[M+H]^+$ )を示した。混合物に、オキサゾール-5-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネート(200mg、粗物質)を0℃で加え、次いで混合物を25℃で1時間攪拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度を示した( $R_t=0.693$ 分; MS計算値: 322.0; MS実測値: 322.7  $[M+H]^+$ )。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)に注ぎ、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL×6)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮乾固した。残留物をCombi Flash(EtOAc=100%)により精製して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(オキサゾール-5-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン(150mg、収率74%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.54-3.61(2H, m), 3.84-3.93(2H, m), 4.59(2H, s), 7.10(1H, s), 7.90(1H, s), 8.38(1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.47(1H, t,  $J=2.4$  Hz), 8.54(1H, d,  $J=2.4$  Hz)。

20

30

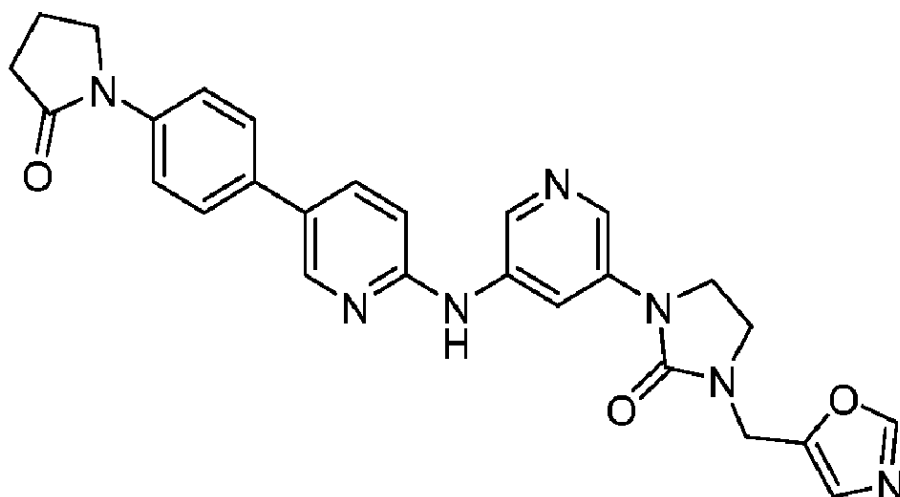
【0750】

ステップ4：1-(オキサゾール-5-イルメチル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オンの調製

40

50

【化 3 6 3】



ジオキサン（2 mL）中の 1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（80 mg、0.32 mmol）、1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（オキサゾール-5-イルメチル）イミダゾリジン-2-オン（114 mg、0.354 mmol）及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （309 mg、0.948 mmol）の懸濁液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （29 mg、0.032 mmol）及び *Brettphos*（34 mg、0.063 mmol）を加えた。次いで混合物を約 100℃で 16 時間攪拌した。褐色の懸濁液が形成された。LCMS は、生成物の所望の純度を示した（ $R_t = 0.683$  分；MS 計算値：495.2；MS 実測値：496.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。混合物を濾過し、ケーキを DCM/MeOH（10：1、10 mL×3）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固した。残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.05% 水酸化アンモニア）により精製し、次いで凍結乾燥して、1-（オキサゾール-5-イルメチル）-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-2-オン（81 mg、収率 5%）を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  2.04–2.14（2 H, m），2.53–2.54（2 H, m），3.44–3.51（2 H, m），3.80–3.91（4 H, m），4.53（2 H, s），6.97（1 H, d,  $J = 8.8$  Hz），7.19（1 H, s），7.68（2 H, d,  $J = 8.8$  Hz），7.75（2 H, d,  $J = 8.8$  Hz），7.94（1 H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz），8.31（1 H, d,  $J = 2.4$  Hz），8.37（1 H, s），8.49（1 H, d,  $J = 2.4$  Hz），8.53（1 H, d,  $J = 2.8$  Hz），8.67（1 H, d,  $J = 2.4$  Hz），9.41（1 H, br s）。

【0751】

実施例 167：（E）-4-（4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エンアミド）-N-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

10

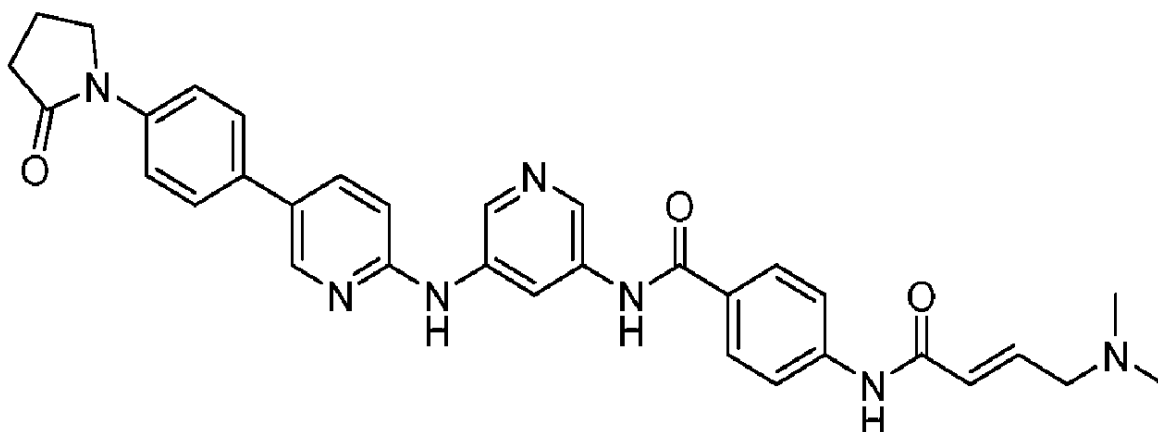
20

30

40

50

## 【化 3 6 4】



ピリジン (5 mL) 中の 1-(4-(6-(5-アミノピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.290 mmol)、(E)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)安息香酸 (143 mg、0.579 mmol) 及び EDCI (138 mg、0.724 mmol) の溶液を  $N_2$  下、25℃で3時間撹拌した。LCMSは、所望の生成物の純度が68.9%であることを示した。反応混合物を  $N_2$  下、25℃30分撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。所望の生成物の純度は93%である ( $R_t = 0.591$  分; MS計算値: 575.3; MS実測値: 576.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を MeCN/MeOH (1/1、10 mL) で粉碎し、濾過して、不純な生成物 (84 mg) を得た。不純な生成物を MeCN (10 mL) で粉碎して、(E)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)-N-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド (71.3 mg、収率: 42.8%) を黄色の固体として得た。

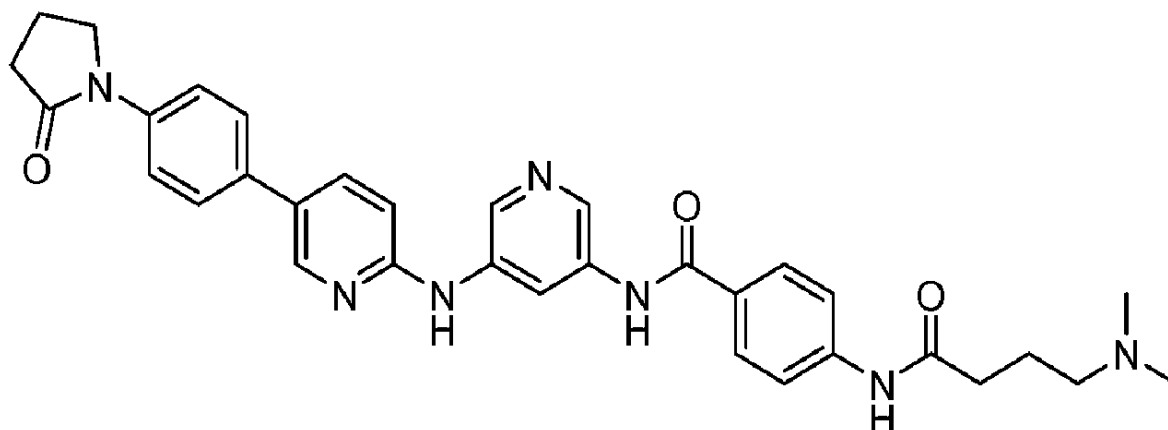
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.10–2.27 (2H, m), 2.56–2.59 (2H, m), 2.79 (6H, brs), 3.89 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.96 (2H, brs), 6.56 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.81–6.93 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69–7.74 (2H, m), 7.75–7.80 (2H, m), 7.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.63 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 8.96 (1H, brs), 9.13 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.59 (1H, brs), 10.86 (1H, brs), 10.92 (1H, brs)。

## 【0752】

実施例 168: 4-(4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド)-N-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド



## 【化 3 6 5】



10

ピリジン（3 mL）中の 1-（4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.15 mmol、HCl 塩）及び 4-（4-（ジメチルアミノ）ブタンアミド）安息香酸（72 mg、0.29 mmol）の混合物に、EDCI（56 mg、0.29 mmol）を 28℃で加え、次いで反応混合物を 28℃で 5.5 時間撹拌した。黄色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 94.8%であることを示した（ $R_t = 0.562$  分；MS 計算値：577.2；MS 実測値：578.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮乾固した。次いで残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.1% TFA）により精製し、凍結乾燥して、4-（4-（ジメチルアミノ）ブタンアミド）-N-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（7.7 mg、収率：8.9%）を黄色の固体として得た。

20

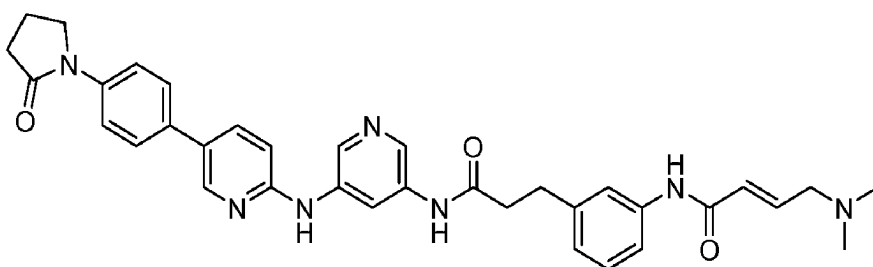
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  1.90–2.01（2H, m）, 2.05–2.15（2H, m）, 2.53–2.56（4H, m）, 2.82（6H, d,  $J = 5.2$  Hz）, 3.08–3.16（2H, m）, 3.85–3.91（2H, t,  $J = 7.2$  Hz）, 7.02–7.07（1H, m）, 7.68–7.73（2H, m）, 7.75–7.79（4H, m）, 7.99–8.05（3H, m）, 8.59（1H, d,  $J = 2.0$  Hz）, 8.65（1H, d,  $J = 16.8$  Hz）, 8.85（1H, s）, 8.93（1H, brs）, 9.86（1H, brs）, 10.38（1H, brs）, 10.61（1H, brs）。

30

## 【0753】

実施例 169：（E）-4-（ジメチルアミノ）-N-（3-（3-オキソ-3-（（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）プロピル）フェニル）ブタ-2-エンアミド

## 【化 3 6 6】

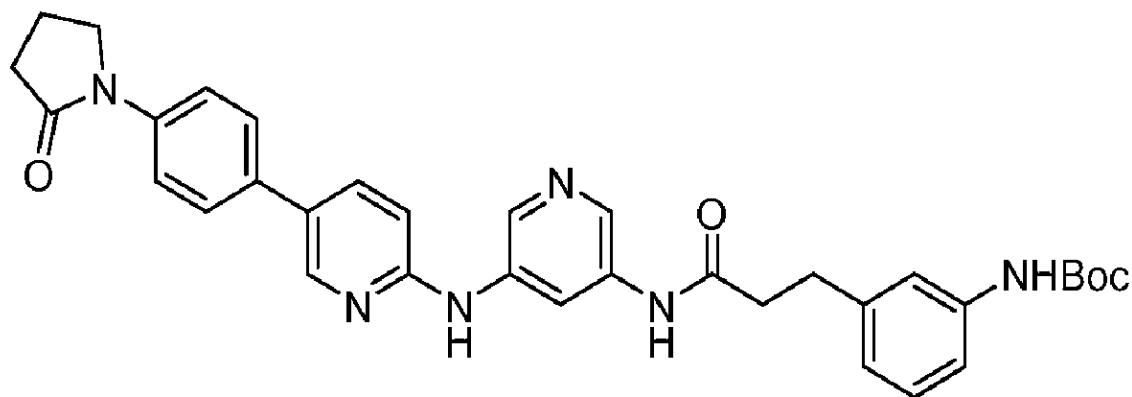


40

ステップ 1：tert-ブチル（3-（3-オキソ-3-（（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）プロピル）フェニル）カルバメートの調製

50

【化 3 6 7】

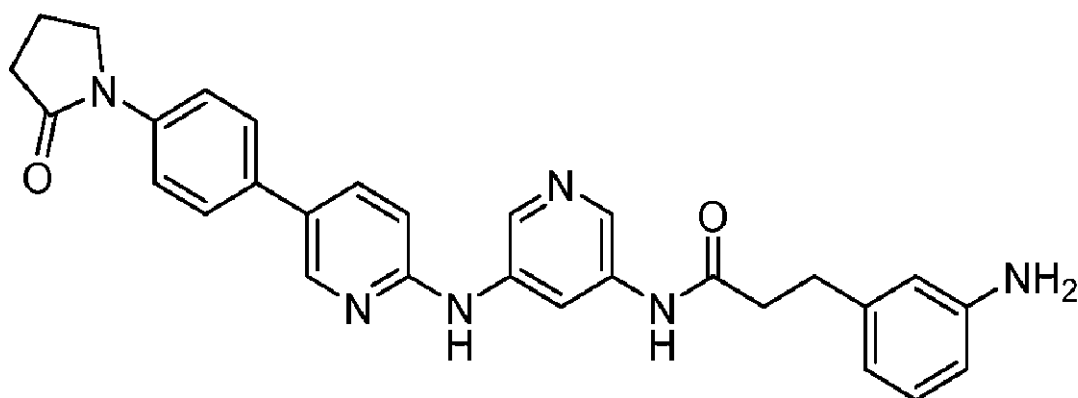


ピリジン（10 mL）中の1-（4-（6-（（5-アミノピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（300 mg、0.717 mmol、HCl塩）及び3-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）プロパン酸（209 mg、0.789 mmol）の混合物に、EDCI（275 mg、1.43 mmol）を28℃で加え、次いで反応混合物を50℃で2時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、生成物の純度が82%であることを示した（ $R_t = 0.784$ 分；MS計算値：592.2；MS実測値：593.3 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物に水（20 mL）を加え、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。有機層を濃縮乾固した。水層をDCM/MeOH（10/1、50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、tert-ブチル（3-（3-オキソ-3-（（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）プロピル）フェニル）カルバメート（500 mg、粗物質）を黄色の固体として得た。

【0754】

ステップ2：3-（3-アミノフェニル）-N-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）プロパンアミドの調製

【化 3 6 8】



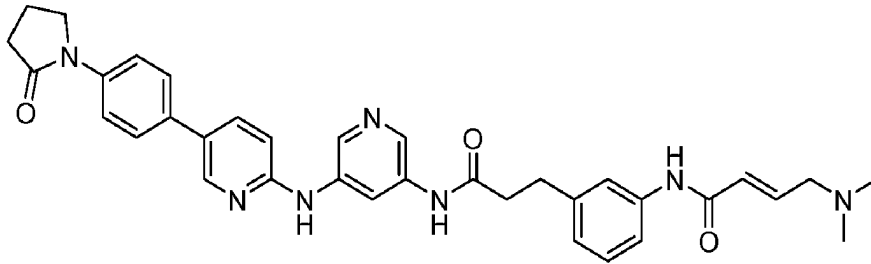
HCl/EtOAc（35 mL、EtOAc中4 M）中のtert-ブチル（3-（3-オキソ-3-（（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）アミノ）プロピル）フェニル）カルバメート（500 mg、0.844 mmol、粗物質）の懸濁液を28℃で1時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が98.8%であることを示した（ $R_t = 0.672$ 分；MS計算値：492.2；MS実測値：493.3 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濃縮乾固した。残留物をNaHCO<sub>3</sub>（10 mL）/MeCN（

5 mL) で粉砕し、濾過した。フィルターケーキを MeCN (5 mL) で粉砕して、3-(3-アミノフェニル)-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパンアミド (230 mg、2つのステップの収率：65%) を明赤色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.06–2.13 (2H, m), 2.64–2.65 (2H, m), 2.74–2.85 (2H, m), 2.93–2.98 (2H, m), 3.89 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.95–7.15 (4H, m), 7.24–7.41 (1H, m), 7.67–7.84 (4H, m), 8.06 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.61 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.16 (1H, brs), 10.80 (1H, brs)。

【0755】

ステップ3：(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(3-オキソ-3-((5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)プロピル)フェニル)ブター-2-エンアミドの調製【化369】



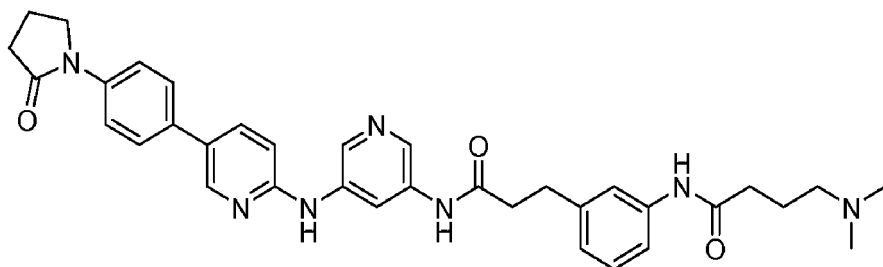
ピリジン (2 mL) 中の 3-(4-アミノフェニル)-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパンアミド (50 mg、0.10 mmol) 及び (E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (26 mg、0.20 mmol) の混合物に、EDCI (39 mg、0.20 mmol) を 28℃ で加え、次いで反応混合物を 28℃ で 3 時間攪拌した。赤色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 69% であることを示した ( $R_t=1.254$  分; MS 計算値: 603.3; MS 実測値: 604.2 [ $M+H$ ] $^+$ )。反応混合物を濃縮乾固した。次いで残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(3-オキソ-3-((5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)プロピル)フェニル)ブター-2-エンアミド (15.5 mg、収率: 24%) を褐色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03–2.11 (2H, m), 2.49 (6H, s), 2.48–2.51 (2H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 2.84–2.95 (2H, m), 3.54–3.62 (2H, m), 3.87 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.63–6.78 (1H, m), 6.97 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 7.65–7.71 (2H, m), 7.73–7.76 (2H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2.4 Hz), 8.14 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.48–8.55 (2H, m), 8.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.4 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

【0756】

実施例 170：4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(3-オキソ-3-((5-((5-

－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）  
 ピリジン－３－イル）アミノ）プロピル）フェニル）ブタンアミド  
 【化３７０】



10

ピリジン（２ｍＬ）中の３－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）プロパンアミド（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ブタン酸（２７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＥＤＣＩ（３９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を２８℃で加え、次いで反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。赤色の懸濁液が形成された。ＬＣＭＳは、所望の生成物の純度が９２％であることを示した（Ｒ<sub>t</sub>＝１．２４４分；ＭＳ計算値：６０５．３；ＭＳ実測値：６０６．３〔Ｍ＋Ｈ〕<sup>+</sup>）。反応混合物を濃縮乾固した。次いで残留物を分取ＨＰＬＣ（添加剤として０．２２５％ＦＡ）により精製し、凍結乾燥して、４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（３－（３－オキソ－３－（（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）アミノ）プロピル）フェニル）ブタンアミド（７．０ｍｇ、収率：１１％）を黄色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ<sub>6</sub>） δ １．８５－１．９５（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．３７－２．４２（２Ｈ，ｍ），２．４６－２．５０（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．７１（４Ｈ，ｍ），２．７９（６Ｈ，ｓ），２．８５－２．９５（２Ｈ，ｍ），３．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），６．９４－７．００（２Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５２（１Ｈ，ｓ），７．６５－７．７１（２Ｈ，ｍ），７．７２－７．７８（２Ｈ，ｍ），７．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ），８．４３（１Ｈ，ｓ），８．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｂｒｓ），８．７４（１Ｈ，ｓ），９．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），９．９６（１Ｈ，ｓ），１０．３（１Ｈ，ｂｒｓ）。

30

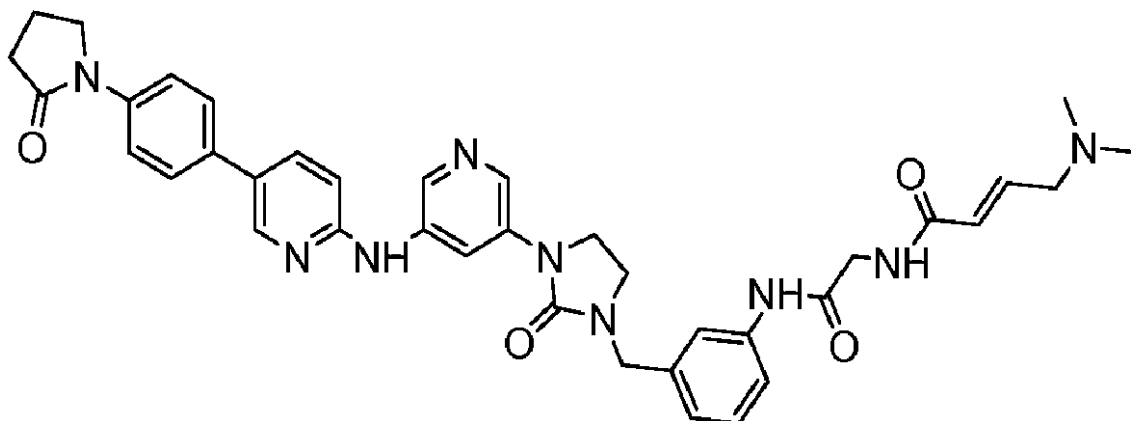
【０７５７】

実施例１７１：（Ｅ）－４－（ジメチルアミノ）－Ｎ－（２－オキソ－２－（（３－（（２－オキソ－３－（５－（（５－（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）フェニル）アミノ）エチル）ブター２－エンアミド

40

50

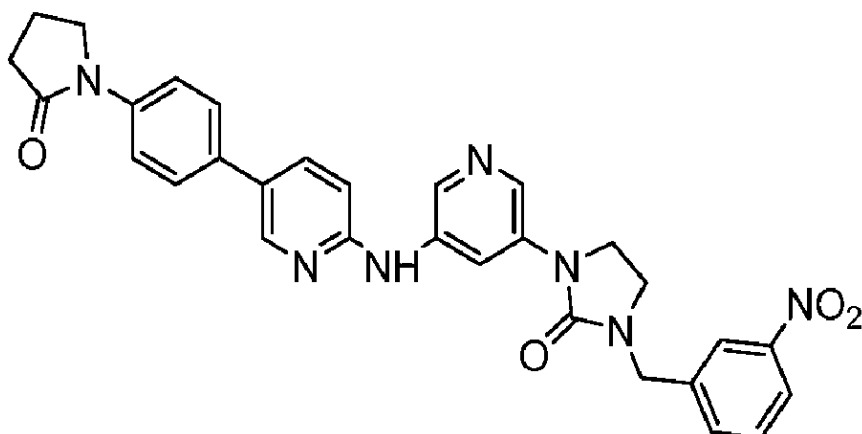
## 【化 3 7 1】



10

ステップ 1：1-（3-ニトロベンジル）-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-2-オンの調製

## 【化 3 7 2】



20

30

ジオキサン（20 mL）中の1-（5-ブロモピリジン-3-イル）-3-（3-ニトロベンジル）イミダゾリジン-2-オン（830 mg、2.20 mmol）、1-（4-（6-アミノピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（615 mg、2.43 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （202 mg、0.220 mmol）、Brettphos（236 mg、0.440 mmol）及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （2.15 g、6.60 mmol）の懸濁液を $\text{N}_2$ 雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が28%であることを示した（ $R_t=0.799$ 分；MS計算値：549.1；MS実測値：550.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）。反応混合物を水（10 mL）及びEtOAc/THF（40 mL、1/1）で希釈し、次いで分離した。水性物をEtOAc/THF（50 mL×3、1/1）で抽出し、次いでDCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。残留物をCombi Flash（DCM中4%のMeOH）により精製し、PE/EtOAc（15 mL、1/1）で粉碎して、1-（3-ニトロベンジル）-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-2-オン（500 mg、収率：41%）を黄色の固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  2.03–2.15（2H，m），2.55–2.63（2H，DMSOと重複），3.48（2H，t， $J=7.6$  Hz），3.81–3.97（4H，m），4.58（2H，s），6.98（1H，d， $J=7.8$  Hz），7.64–7.78（5H，m），7.82（1H，d， $J=$

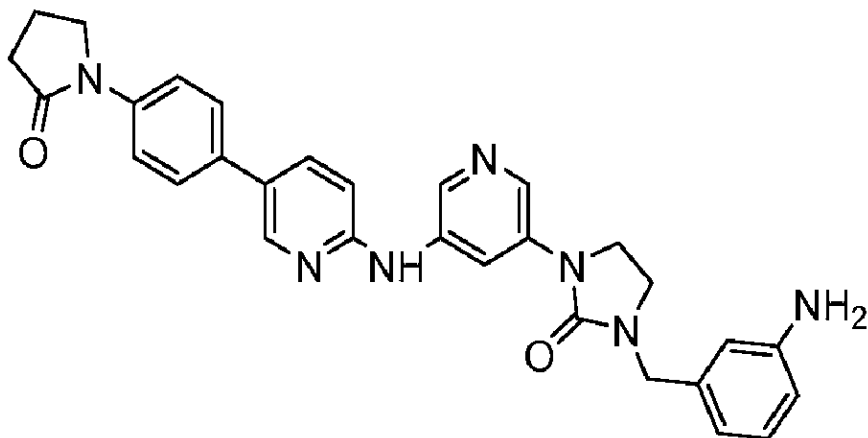
50

10.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.13–8.27 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.53 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.70 (1H, s), 9.44 (1H, brs)。

【0758】

ステップ2：1-(3-アミノベンジル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オンの調製

【化373】



THF (500 mL) 中の1-(3-ニトロベンジル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン (450 mg, 0.819 mol) 及びPd/C (300 mg、純度10%、50%湿潤)の混合物を、H<sub>2</sub>バルーン (15 Psi) 下、25℃で16時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が59%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.659分; MS計算値: 519.2; MS実測値: 520.3 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをTHF/DCM (50 mL×6、1/1) で洗浄した。合わせた有機相を濃縮した。残留物をCombiflash (DCM中10%のMeOH) により精製して、1-(3-アミノベンジル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン (250 mg、収率: 59%) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03–2.12 (2H, m), 2.52–2.55 (2H, DMSOと重複), 3.39 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.83–3.89 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.10 (2H, brs), 6.42–6.50 (3H, m), 6.94–7.02 (2H, m), 7.64–7.78 (4H, m), 7.94 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.48 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.39 (1H, brs)。

【0759】

ステップ3：tert-ブチル (2-オキソ-2-((3-(2-オキソ-3-((5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)カルバメートの調製

10

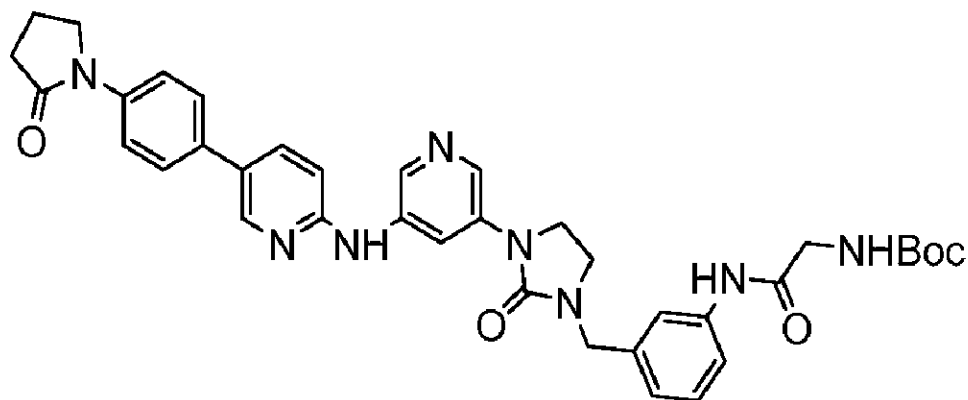
20

30

40

50

## 【化 3 7 4】

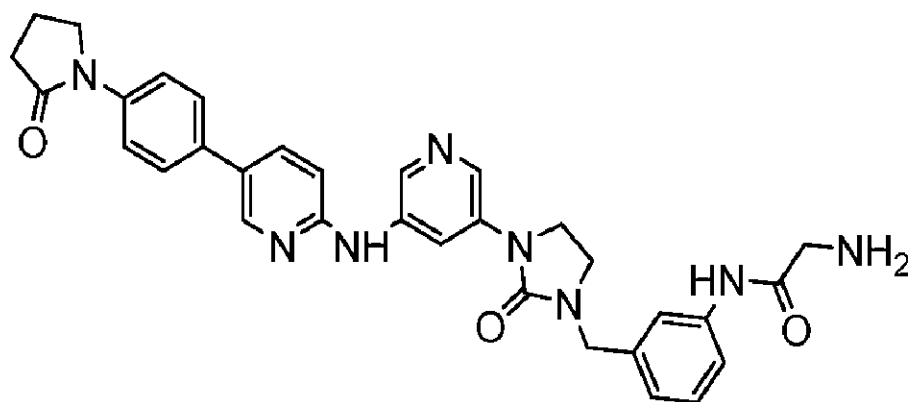


ピリジン（4 mL）中の 1-（3-アミノベンジル）-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-2-オン（250 mg、0.481 mmol）、Boc-gly-OH（126 mg、0.722 mmol）及び EDCI（190 mg、0.991 mmol）の混合物を 20℃で 2 時間撹拌した。褐色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 84%であることを示した（ $R_t = 1.084$  分；MS 計算値：676.3；MS 実測値：677.3 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を DCM（20 mL）及び水（10 mL）で希釈し、次いで分離した。水性物を DCM（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、tert-ブチル（2-オキソ-2-（（3-（（2-オキソ-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）フェニル）アミノ）エチル）カルバメート（380 mg、粗物質）を黄色の固体として得て、それを精製することなく次のステップに使用した。

## 【0760】

ステップ 4：2-アミノ-N-（3-（（2-オキソ-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）フェニル）アセトアミドの調製

## 【化 3 7 5】



HCl/ジオキサン（40 mL、ジオキサン中 4 M）中の tert-ブチル（2-オキソ-2-（（3-（（2-オキソ-3-（5-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）フェニル）アミノ）エチル）カルバメート（380 mg、0.562 mmol）の混合物を 20℃で 2 時間撹拌した。反応混合物は黄色の溶液から白色の懸濁液になった。LCMS は、所望の生成物の純度が 100%であることを示した（ $R_t = 0.928$  分；MS 計算値：576.1；MS 実測値：577.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応

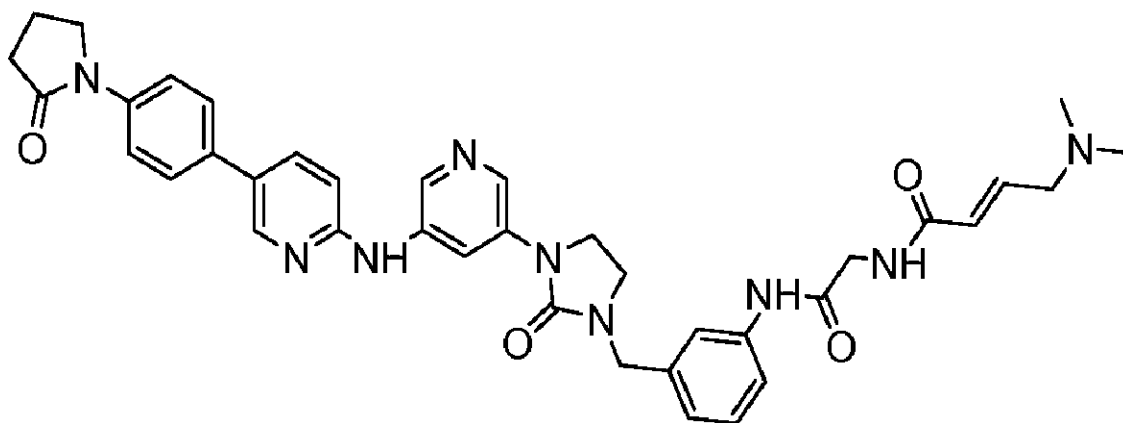
混合物を濃縮した。残留物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15 mL) で洗浄し、濾過して、2-アミノ-N-(3-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド (400 mg、粗物質) を褐色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.12 (2 H, m), 2.55–2.58 (2 H,  $\text{DMSO}$ と重複), 3.22–3.30 (2 H, m), 3.41–3.44 (2 H,  $\text{H}_2\text{O}$ と重複), 3.81–3.92 (4 H, m), 4.39 (2 H, s), 6.92–7.04 (2 H, m), 7.30 (1 H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.53–7.63 (2 H, m), 7.64–7.78 (4 H, m), 7.94 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.30–8.37 (1 H, m), 8.43–8.51 (1 H, m), 8.52–8.54 (1 H, m), 8.66 (1 H, s), 9.39 (1 H, brs)。

【0761】

ステップ5: (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(2-オキソ-2-((3-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)ブター-2-エンアミドの調製

【化376】



DMF (3 mL) 中の2-アミノ-N-(3-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド (100 mg、0.173 mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エン酸 (27 mg、0.209 mmol)、EDCI (55 mg、0.285 mmol)、HOBt (36 mg、0.269 mmol) 及びTEA (53 mg、0.520 mmol) の混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、25℃で16時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が100%であることを示した ( $R_t=1.607$ 分; MS計算値: 697.3; MS実測値: 688.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC (添加剤として0.04%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+10\text{mM}$   $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) により精製し、凍結乾燥し、MeCN/PE (0.5 mL、1/1) で粉碎して、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(2-オキソ-2-((3-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)ブター-2-エンアミド (5.3 mg、収率: 4%) を灰褐色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.03–2.12 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.52–2.55 (2 H,  $\text{DMSO}$ と重複), 3.03–3

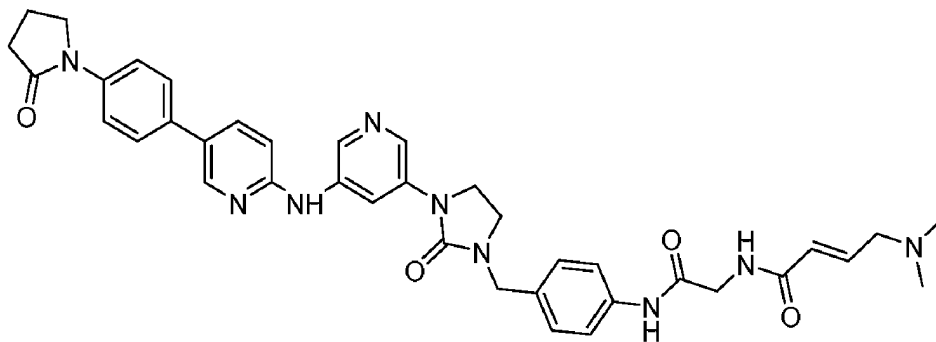


. 25 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.83–3.90 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 4.39 (2H, s), 6.18 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.54–6.61 (1H, m), 6.94–7.03 (2H, m), 7.31 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.52–7.59 (2H, m), 7.65–7.77 (4H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz,  $2.4$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.38–8.45 (1H, m), 8.47–8.52 (1H, m), 8.53–8.55 (1H, m), 8.65–8.69 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.08 (1H, s)。

【0762】

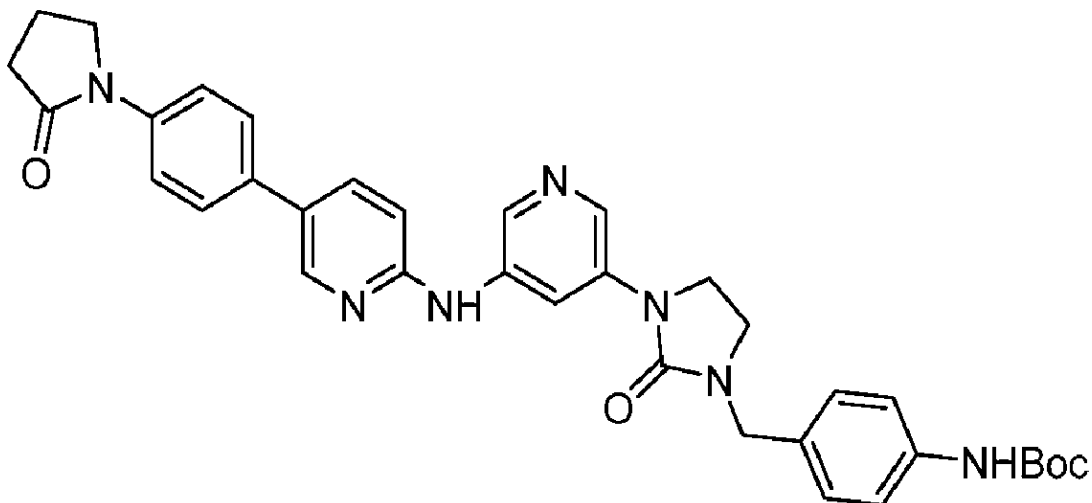
実施例172：(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)ブター-2-エンアミド

【化377】



ステップ1：tert-ブチル(4-((2-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメートの調製

【化378】



ジオキサン(6mL)中の1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(200mg、0.790mmol)の混合物に、tert-ブチル(4-((3-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメート(424mg、0.948mmol)、Pd(dba)<sub>2</sub>(45mg、0.079mmol)、Brettphos(42mg、0.079mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(514mg、1.58mmol)を加え、反応混合物をN<sub>2</sub>

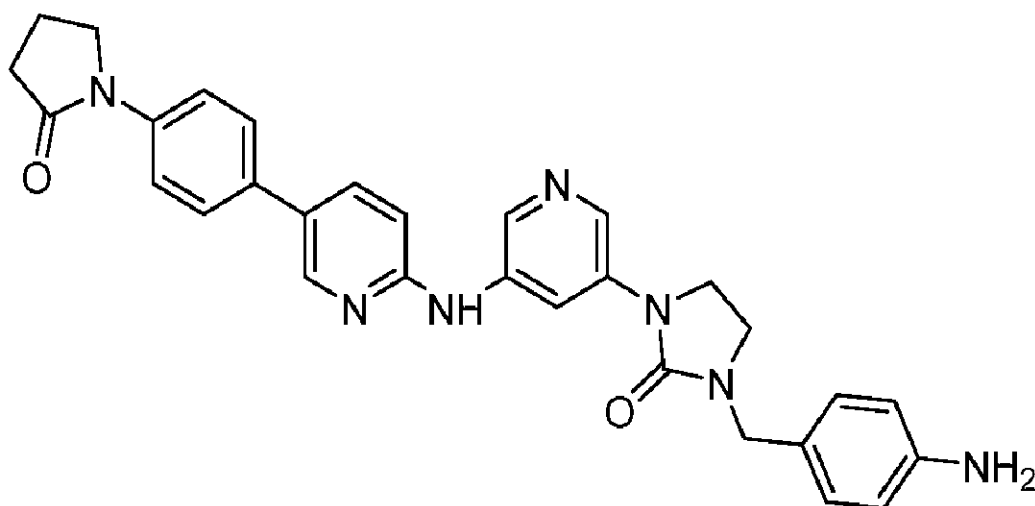
雰囲気下で3回パージし、50℃で1時間攪拌し、次いでN<sub>2</sub>雰囲気下、100℃に加熱し、更に5時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が50%であることを示した(R<sub>t</sub>=0.816分; MS計算値: 619.3; MS実測値: 620.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を室温に冷却し、水(40mL)で希釈した。いくつかの黄色の固体が沈殿し、それらを濾過した。フィルターケーキを高真空下で乾燥して、残留物を得た。残留物をEtOAc(30mL)で2回洗浄して、tert-ブチル(4-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメート(400mg、収率82%)を赤色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47(9H, s), 2.02-2.13(2H, m), 2.49-2.53(2H, m), 3.34-3.40(2H, m), 3.82-3.91(4H, m), 4.34(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.20(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.48(1H, t, J=2.4Hz), 8.54(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 9.36(1H, brs), 9.39(1H, brs)。

【0763】

ステップ2: 1-(4-アミノベンジル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オンの調製

【化379】

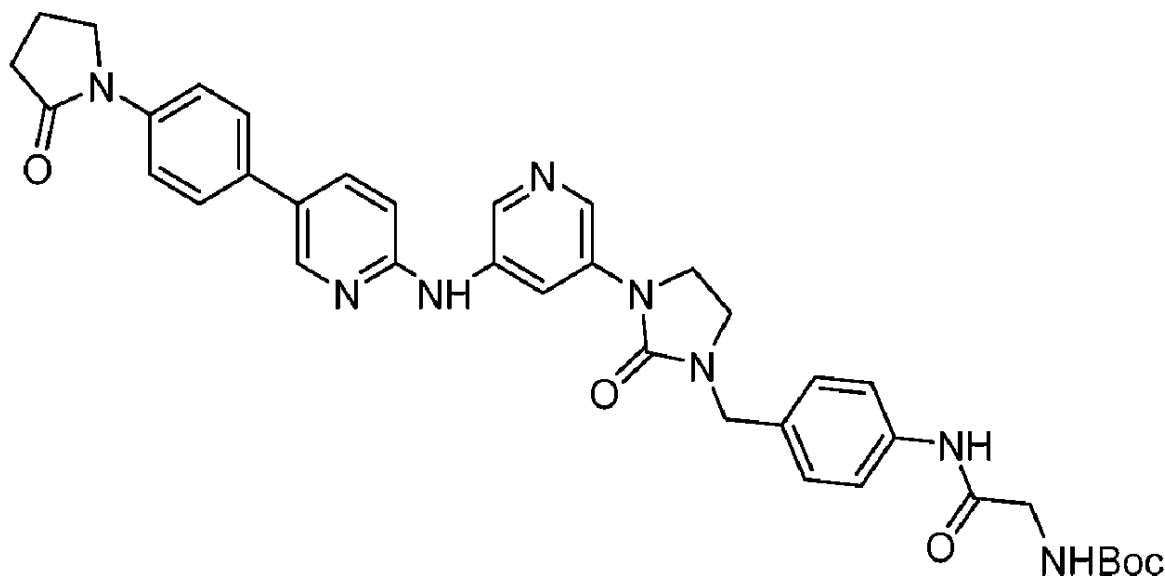


EtOAc(5mL)中のtert-ブチル(4-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメート(400mg、0.645mmol)の混合物に、HCl/EtOAc(20mL、EtOAc中4M)を加え、得られた混合物を25℃で3時間攪拌して、オフホワイトの懸濁液を得た。LCMSは、生成物の純度が95%であることを示した(R<sub>t</sub>=0.688分; MS計算値: 519.2; MS実測値: 520.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、1-(4-アミノベンジル)-3-(5-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン(350mg、粗物質、HCl塩)をオフホワイトの固体として得た。

## 【0764】

ステップ3: tert-ブチル (2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)カルバメートの調製

## 【化380】



DMF (8 mL) 中の1-(4-アミノベンジル)-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン (150 mg、0.270 mmol、HCl 塩) の混合物に、Boc-gly-OH (236 mg、1.35 mmol)、HOBt (73 mg、0.54 mmol)、EDCI (103 mg、0.540 mmol) 及びTEA (82 mg、0.81 mmol) を加え、反応混合物を100℃で攪拌し、6時間攪拌して褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が52%であることを示した ( $R_t = 0.797$  分; MS計算値: 676.3; MS実測値: 677.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (35 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL×2) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をEtOAc (20 mL) で2回洗浄して、(180 mg、2つのステップの収率: 96%) をオフホワイトの固体として得た。

## 【0765】

ステップ4: 2-アミノ-N-(4-((2-オキソ-3-(5-(5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミドの調製

10

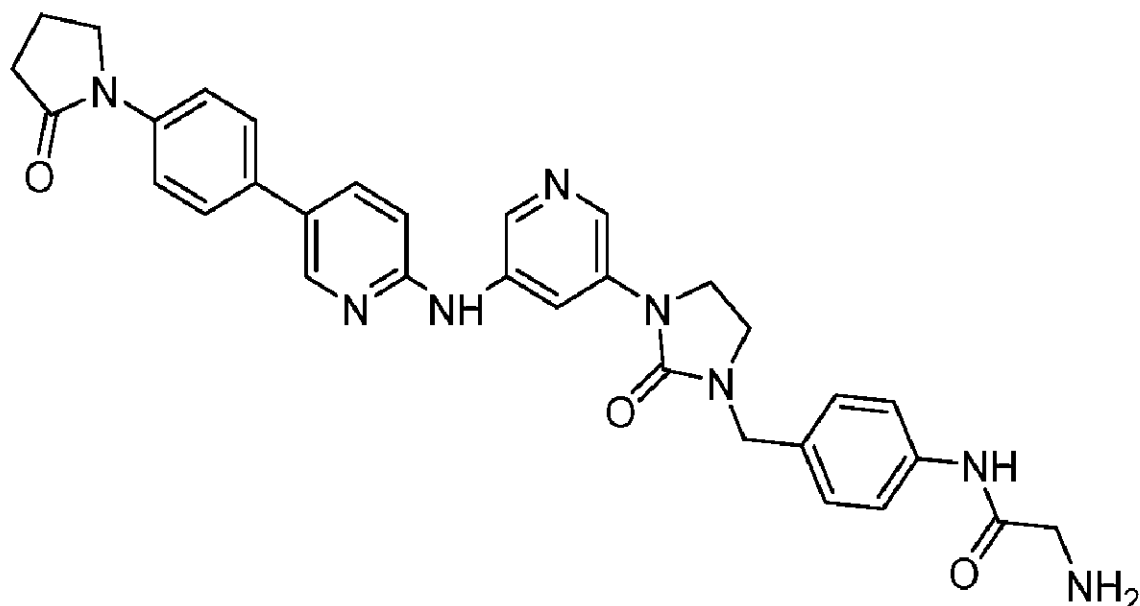
20

30

40

50

## 【化 3 8 1】



EtOAc (10 mL) 中のtert-ブチル (2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)カルバメート (180 mg、0.266 mmol) の混合物に、HCl/EtOAc (20 mL、EtOAc 中 4 M) を加え、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌して、オフホワイトの懸濁液を得た。LCMS は、生成物の純度が 48%であることを示した (Rt = 0.710 分; MS 計算値: 576.3; MS 実測値: 577.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を減圧下で濃縮して、2-アミノ-N-(4-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド (160 mg、粗物質、HCl 塩) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02–2.13 (2 H, m), 2.49–2.53 (2 H, m), 3.49 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 3.75–3.84 (2 H, m), 3.85–3.96 (4 H, m), 4.43 (2 H, s), 7.15 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1 H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.27 (2 H, brs), 8.65 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 9.25 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 10.72 (1 H, brs), 10.81 (1 H, brs)。

## 【0766】

ステップ 4: (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-3-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)エチル)ブター-2-エンアミドの調製

10

20

30

40

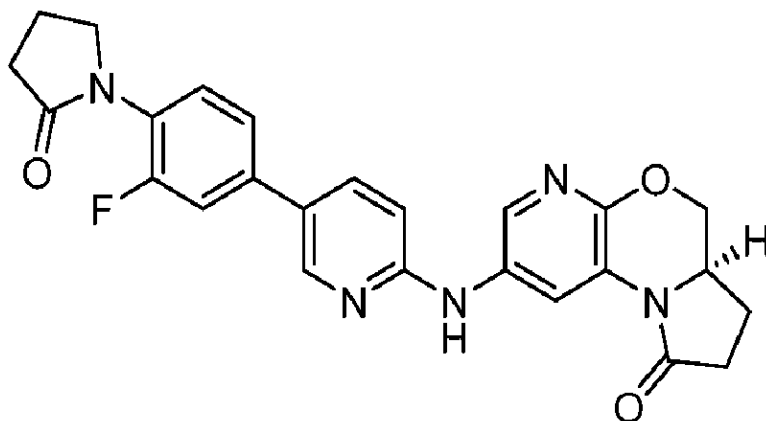
50

CN(C)CC/C=C/C(=O)NCC(=O)Nc1ccc(CN2CCc3nc(Nc4ccc(cc4)N5C(=O)CC5)c5ccn6c3ccn65)cc1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02–2.13 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.49–2.53 (2H, m), 3.31–3.42 (2H, m), 3.42–3.48 (2H, m), 3.82–3.90 (4H, m), 3.94–4.02 (2H, m), 4.36 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.52–6.65 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.42–8.49 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.66 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 10.08 (1H, brs).

実施例 173: (R)-2-(5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化 3 8 3】



無水ジオキサン（3 mL）中の1-（4-（6-クロロピリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン（150 mg、0.516 mmol）、（R）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（138 mg、0.670 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（47 mg、0.051 mmol）、Brettphos（55 mg、0.10 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（336 mg、1.03 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で15時間加熱した。反応混合物は赤色から黄色の懸濁液になった。粗LCMSは、所望の生成物の純度が約22%であることを示した（R<sub>t</sub>=0.569分；MS計算値：459.4；MS実測値：460.0 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を水（20 mL）及びEtOAc（20 mL）で希釈した。水層をEtOAc/THF（20 mL×3、1/1）で抽出した。合わせた有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残留物をCombi Flash（DCM中2%～5%のMeOH）により精製し、CH<sub>3</sub>CN（5 mL）で粉碎して不純な生成物を得て、凍結乾燥して、（R）-2-（（5-（3-フルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（39.3 mg、収率：17%）をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.71（1H, t, J=6.0 Hz）, 2.14（2H, t, J=7.2 Hz）, 2.21-2.25（1H, m）, 2.35-2.42（1H, m）, 2.44-2.47（2H, m）, 2.64-2.74（1H, m）, 3.79（2H, t, J=6.8 Hz）, 3.91（1H, t, J=10.8 Hz）, 4.03-4.12（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.8, 2.8 Hz）, 6.88（1H, d, J=8.8 Hz）, 7.46-7.56（2H, m）, 7.60（1H, d, J=10.8 Hz）, 7.94（1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz）, 8.44（1H, d, J=2.4 Hz）, 8.51（1H, d, J=2.4 Hz）, 8.97（1H, d, J=2.8 Hz）, 9.29（1H, brs）。

【0768】

実施例174：1-（4-（6-（（5-（5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン

10

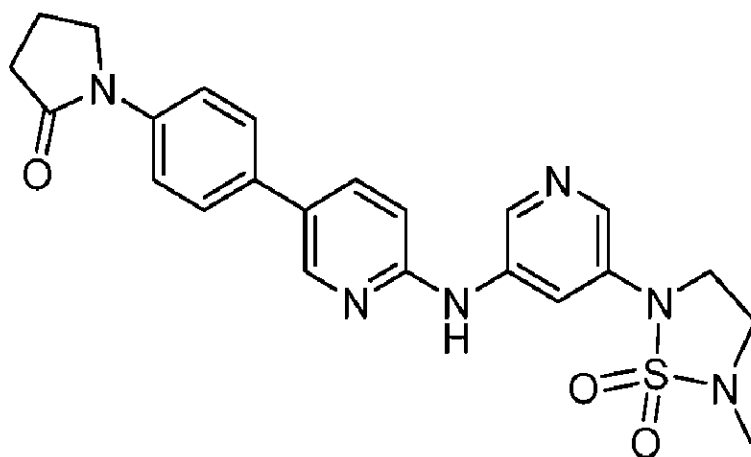
20

30

40

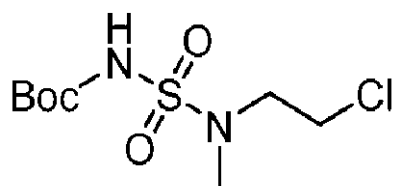
50

【化 3 8 4】



ステップ1: tert-ブチル (N-(2-クロロエチル)-N-メチルスルファモイル)  
カルバメートの調製

【化 3 8 5】



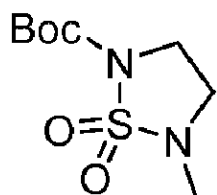
無水DCM (25 mL) 中のクロロスルホニルイソシアネート (2.50 g、17.7 mmol) の溶液に、*t*-BuOH (1.69 mL、17.7 mmol) を0℃で滴加した。0℃で0.5時間攪拌した後、得られた*N*-Boc-スルファモイルクロリド及びTEA (5.36 g、53.0 mmol) の溶液を、DCM (60 mL) 中の2-クロロ-*N*-メチルエタン-1-アミン-HCl (2.30 g、17.7 mmol) の溶液に0～5℃で滴加した。添加が完了した後、反応混合物を0～5℃で0.5時間攪拌し、次いで20～25℃で2時間更に攪拌した。反応混合物は溶液から黄色の懸濁液になった。反応混合物をDCM (250 mL) で希釈し、次いで1*N* HCl水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中10%～25%のEtOAc) により精製して、*tert*-ブチル (*N*-(2-クロロエチル)-*N*-メチルスルファモイル) カルバメート (4.50 g、収率：93%) を黄色の油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.68 (4H, s), 7.12 (1H, brs)。

**【 0 7 6 9 】**

ステップ2: tert-ブチル5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート1, 1-ジオキシドの調製

【化 3 8 6】



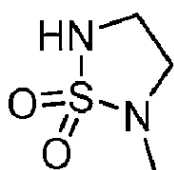
DMSO (40 mL) 中の *tert*-ブチル (N-(2-クロロエチル)-N-メチルスルファモイル) カルバメート (4.00 g、14.7 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (3.04 g、22.0 mmol) の混合物を 15~20℃で 16 時間攪拌した。反応混合物は無色の溶液から白色の懸濁液になった。反応混合物に水 (100 mL) を加え、次いで EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL×2) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 10%~25% の EtOAc) により精製して、*tert*-ブチル 5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1, 1-ジオキシド (2.80 g、収率: 81%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.55 (9H, s), 2.78 (3H, s), 3.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=6.4$  Hz)。

【0770】

ステップ 3: 2-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシドの調製

【化 387】



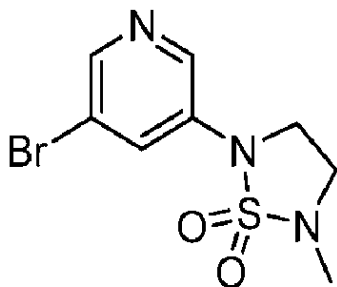
無水 DCM (25 mL) 中の *tert*-ブチル 5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1, 1-ジオキシド (2.30 g、9.73 mmol) の溶液に、TFA (25 mL) を 15~20℃で加えた。次いで反応混合物を 15~20℃で 1 時間攪拌した。反応物が無色から淡黄色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (50 mL) で希釈し、DIPEA により pH=8 に塩基性化し、濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 10%~50% の EtOAc) により精製して、2-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシド (1.15 g、収率: 87%) を無色の油状物として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.75 (3H, s), 3.36-3.41 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 4.47 (1H, brs)。

【0771】

ステップ 4: 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシドの調製

【化 388】



無水ジオキサン (4 mL) 中の 2-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシド (50 mg、0.37 mmol)、3, 5-ジブロモピリジン (261 mg、1.10 mmol)、CuI (21 mg、0.11 mmol)、 $Cs_2CO_3$  (179 mg、0.550 mmol) 及び DMEDA (19 mg、0.22 mmol) の混合物を、 $N_2$  で 3 回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物を  $N_2$  雰囲気下、100℃で 16 時間加熱した。反応混合物は黄色から青色の懸濁液になった。LCMS は、所望の生



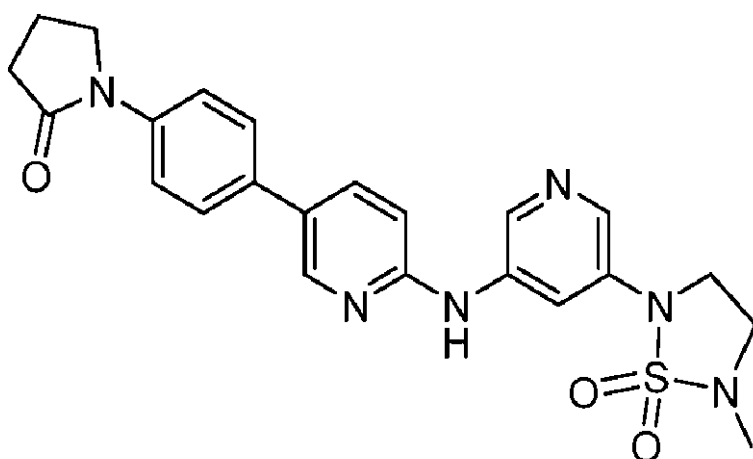
成物の純度が31%であることを示した ( $R_t = 0.692$ 分; MS計算値: 291.0; MS実測値: 291.6  $[M+H]^+$ )。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中20%~60%のEtOAc)により精製して、2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキシド (58mg、収率: 54%)を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.88 (3H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 3.87 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)。

【0772】

ステップ5: 1-(4-(6-(5-(5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化389】



無水ジオキサン (3mL) 中の2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキシド (58mg、0.20mmol)、1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (50mg、0.20mmol)、 $Pd_2(dba)_3$  (9mg、0.01mmol)、Brett phos (11mg、0.020mmol) 及び  $Cs_2CO_3$  (129mg、0.395mmol) の混合物を、 $N_2$ で3回脱気及びパージした。次いで、反応混合物を $N_2$ 雰囲気下、 $100^\circ C$ で16時間加熱した。反応混合物は赤色から褐色の懸濁液になった。LCMSは、所望の生成物の純度が75%であることを示した ( $R_t = 0.744$ 分; MS計算値: 464.2; MS実測値: 465.0  $[M+H]^+$ )。反応混合物に水 (20mL)を加え、次いでEtOAc/THF (20mL $\times$ 3、1/1)で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濃縮した。残留物をEtOAc (5mL)で粉碎し、次いで分取HPLC (添加剤として0.225%FA)により更に精製した。 $CH_3CN$ の大部分を減圧下で除去し、残りの部分を凍結乾燥して、1-(4-(6-(5-(5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (12.6mg、収率: 14%)を白色の固体として得た。

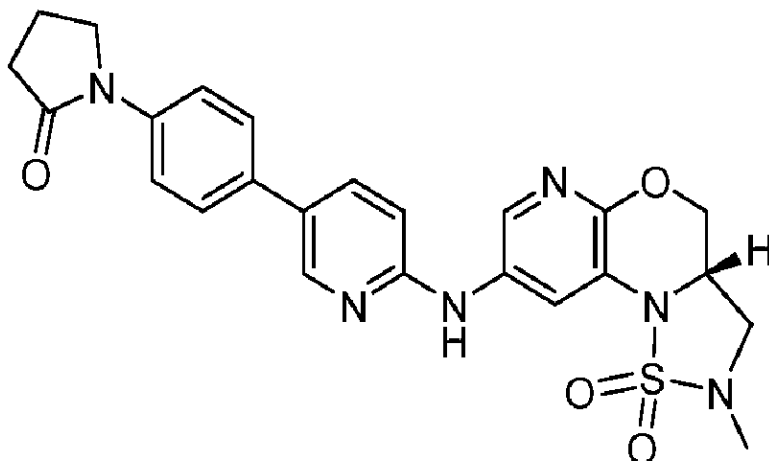
$^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.00-2.15 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.54 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.88 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95-8.05 (1H, m), 8.21 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 2.$

4 Hz), 8.76 (1H, s), 9.59 (1H, brs)。

【0773】

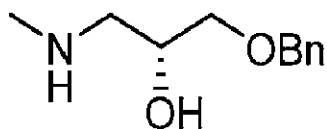
実施例175: (S)-1-(4-(6-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,3a,4-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,2,5]チアジアゾロ[2,3-d][1,4]オキサジン-8-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化390】



ステップ1: (R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

【化391】



DCM (25 mL) 中の (S)-2-((ベンジルオキシ)メチル)オキシラン (6.00 g、36.5 mmol) の溶液に、MeNH<sub>2</sub> (130 mL、MeOH 中 40% の純度) を 0℃ で滴加した。添加した後、反応混合物を 10～15℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物は溶液から懸濁液になった。反応混合物を濃縮し、残りの部分を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して、(R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (6.10 g、収率: 86%) を黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.44 (3H, s), 2.65–2.70 (2H, m), 3.45–3.55 (2H, m), 3.90–3.95 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m)。

【0774】

ステップ2: メチル (S)-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシドの調製

10

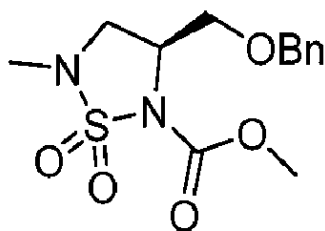
20

30

40

50

## 【化 3 9 2】



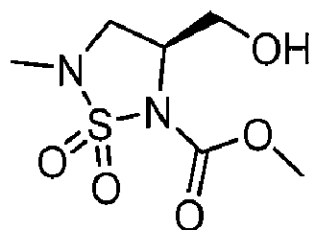
無水THF (200 mL) 中の (R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (6.10 g、31.2 mmol) の溶液に、Burgess 試薬 (18.6 g、78.1 mmol) を 10~15℃ で加えた。次いで反応混合物を 75℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物は無色から黄色の溶液になった。反応混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100 mL) を加え、次いで EtOAc (200 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 10%~30% の EtOAc) により精製して、メチル (S)-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (5.92 g、収率：60%) を黄色のガムとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77 (3H, s), 3.33-3.39 (1H, m), 3.41-3.45 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.24-4.31 (1H, m), 4.52-4.60 (2H, m), 7.29-7.40 (5H, m)。

## 【0775】

ステップ 3：メチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシドの調製

## 【化 3 9 3】



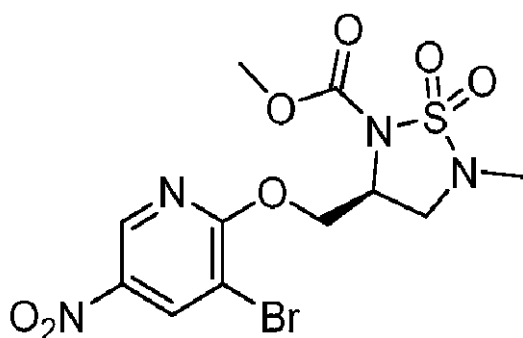
無水 MeOH (200 mL) 中のメチル (S)-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (5.92 g、18.8 mmol) の溶液に、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1.00 g) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージし、得られた反応混合物 50℃ で 24 時間水素化 (50 psi) した。反応混合物は黄色から無色の溶液になった。反応混合物を濾過し、固体を MeOH (10 mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を EtOH (25 mL) に溶解し、濃縮して、メチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (3.50 g、収率：83%) を無色のガムとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.80 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m)。

## 【0776】

ステップ 4：メチル (S)-3-(((3-ブロモ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1

， 1-ジオキシドの調製  
【化394】

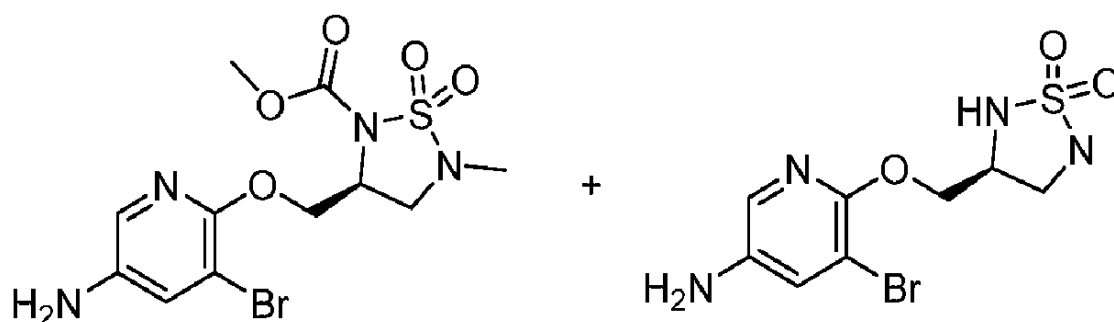


CH<sub>3</sub>CN (60 mL) 中のメチル (S)-3-((ヒドロキシメチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (3.30 g、14.7 mmol)、3-ブromo-2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン (4.19 g、17.7 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.07 g、29.4 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、90℃で2時間加熱した。反応混合物は黄色から褐色の懸濁液になった。反応混合物を濾過し、固体を EtOAc (20 mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を Combi Flash (PE 中 20%~40% の EtOAc) により精製して、メチル (S)-3-((3-ブromo-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (4.20 g、収率：67%) を黄色のガムとして得た。

【0777】

ステップ5：メチル (S)-3-((5-アミノ-3-ブromoピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド及び (S)-3-((5-アミノ-3-ブromoピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-1,2,5-チアジアゾリジン 1,1-ジオキシドの調製

【化395】



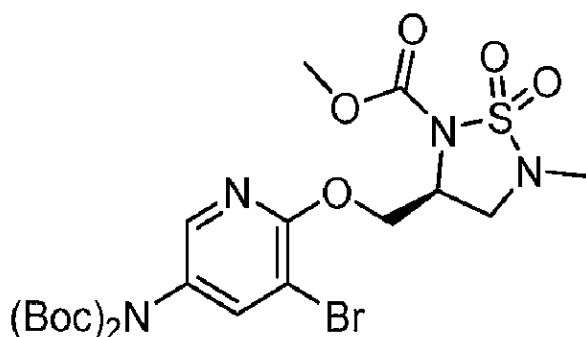
EtOH (45 mL) 及び H<sub>2</sub>O (15 mL) 中のメチル (S)-3-((3-ブromo-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (4.20 g、9.88 mmol)、Fe 粉末 (2.21 g、39.5 mmol)、NH<sub>4</sub>Cl (5.28 g、98.8 mmol) の混合物を 90℃で16時間加熱した。反応混合物は灰色から黒色の懸濁液になった。反応混合物をセライトパッドで濾過し、固体を EtOH (20 mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 50%~100% の EtOAc) により精製して、メチル (S)-3-((5-アミノ-3-ブromoピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレ

ト 1, 1-ジオキシド (2.40 g、収率: 61%) を黄色の固体として及び (S)-3-((5-アミノ-3-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) メチル)-1, 2, 5-チアジアゾリジン 1, 1-ジオキシド (860 mg、収率: 26%) を灰色の固体として得た。

【0778】

ステップ 6: メチル (S)-3-((3-ブロモ-5-((ジ-tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル)-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート-1, 1-ジオキシドの調製

【化 396】



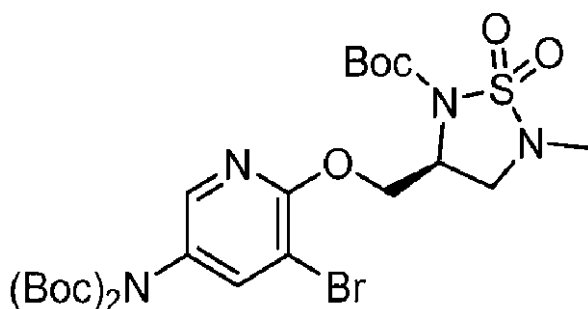
DCM (80 mL) 中のメチル (S)-3-((5-アミノ-3-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) メチル)-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1, 1-ジオキシド (3.20 g、8.10 mmol)、DIPEA (4.19 g、32.4 mmol) 及び DMAP (198 mg、1.62 mmol) の溶液に、Boc<sub>2</sub>O (7.07 g、32.4 mmol) を 15~20℃ で加えた。次いで、反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、15~20℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物は無色から黄色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を Combi Flash (PE 中 30%~80% の EtOAc) により精製して、(S)-3-((3-ブロモ-5-((ジ-tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル)-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート-1, 1-ジオキシド (2.20 g、収率: 46%) を黄色のガムとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (18 H, s), 2.80 (3 H, s), 3.15-3.25 (1 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 4.25-4.35 (2 H, m), 5.30-5.35 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.21 (1 H, d, J=2.4 Hz)。

【0779】

ステップ 7: tert-ブチル (S)-3-((3-ブロモ-5-((ジ-tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル)-5-メチル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1, 1-ジオキシドの調製

【化 397】



10

20

30

40

50

DCM (25 mL) 中の (S)-4-(((5-アミノ-3-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキシド (860 mg、2.55 mmol)、DIPEA (1.32 g、10.2 mmol) 及び DMAP (62 mg、0.51 mmol) の溶液に、Boc<sub>2</sub>O (2.23 g、10.2 mmol) を 15~20℃ で加えた。次いで、反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、15~20℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物は無色から黄色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を Combi Flash (PE 中 20%~50% の EtOAc) により精製して、tert-ブチル (S)-3-(((3-ブロモ-5-((ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (1.50 g、収率: 92%) を無色のガムとして得た。

10

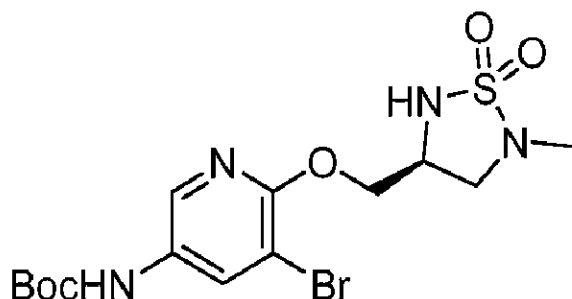
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (27 H, s), 2.79 (3 H, s), 3.20-3.25 (1 H, m), 3.75-3.80 (1 H, m), 4.20-4.25 (2 H, m), 5.25-5.30 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.0 Hz)。

【0780】

ステップ 8: tert-ブチル (S)-((5-ブロモ-6-((5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)カルバメートの調製

【化 398】

20



30

MeOH (40 mL) 及び H<sub>2</sub>O (20 mL) 中の tert-ブチル (S)-((3-ブロモ-5-((ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチル-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボキシレート 1,1-ジオキシド (2.20 g、3.69 mmol) の溶液に、10% NaOH 水溶液 (10 mL) を 15~20℃ で加えた。次いで反応混合物を 15~20℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物は無色から黄色の溶液になった。反応混合物を濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 30%~80% の EtOAc) により精製して、tert-ブチル (S)-((5-ブロモ-6-((5-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)カルバメート (2.00 g) を無色のガムとして得た。平均収率は 3 つのステップで 46% であった。

40

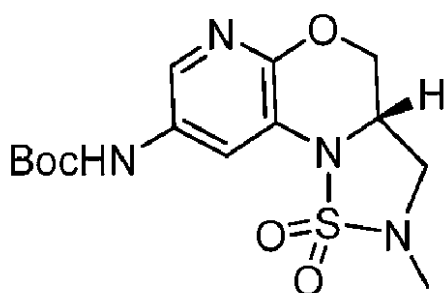
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (9 H, s), 2.27 (1 H, dd, J=7.6, 5.6 Hz), 2.84 (3 H, s), 3.34-3.40 (1 H, m), 3.62-3.70 (3 H, m), 4.82-4.90 (1 H, m), 6.68 (1 H, s), 8.29 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.44 (1 H, s)。

【0781】

ステップ 9: tert-ブチル (S)-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3,3a,4-テトラヒドロピリド [2,3-b] [1,2,5] チアジアゾロ [2,3-d]

50

〔１，４〕オキサジン－８－イル）カルバメートの調製  
〔化３９９〕



10

無水ジオキサン（８０ｍＬ）中のtert-ブチル（S）－（５－ブロモ－６－（（５－メチル－１，１－ジオキシド－１，２，５－チアジアゾリジン－３－イル）メトキシ）ピリジン－３－イル）カルバメート（２．３０ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）、CuI（３０１ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（３．４３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）及びDME DA（２７８ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、N<sub>2</sub>で３回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、９０℃で１６時間加熱した。反応混合物は黄色から褐色の懸濁液になった。LCMSは、所望の生成物の純度が７４％であることを示した（R<sub>t</sub>＝０．７５４分；MS計算値：３５６．１；MS実測値：３７９．２〔M+N a〕<sup>+</sup>）。反応混合物をセライトパッドで濾過し、固体をEtOAc（２５ｍＬ×４）で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をCombi Flash（PE中３５％～７０％のEtOAc）により精製し、次いでYMC-Pack CN（PE中０％～８０％のEtOH）により更に精製して、tert-ブチル（S）－（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３，３a，４－テトラヒドロピリド〔２，３－b〕〔１，２，５〕チアジアゾロ〔２，３－d〕〔１，４〕オキサジン－８－イル）カルバメート（５６０ｍｇ、収率：３０％）を黄色の固体として得た。

20

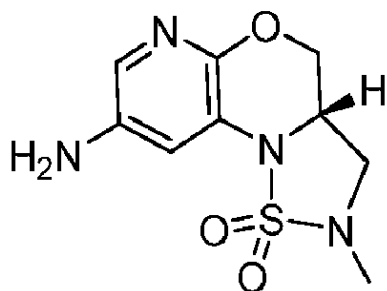
<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ １．５１（９H，s），２．８９（３H，s），３．２４（１H，dd，J＝１０．４，５．４Hz），３．６０（１H，dd，J＝１０．０，４．８Hz），３．８５（１H，t，J＝１０．８Hz），４．１５－４．２３（１H，m），４．３４（１H，dd，J＝１０．８，３．２Hz），８．５２（１H，brs），７．８２－７．８６（２H，m）。

30

〔０７８２〕

ステップ１０：（S）－８－アミノ－２－メチル－２，３，３a，４－テトラヒドロピリド〔２，３－b〕〔１，２，５〕チアジアゾロ〔２，３－d〕〔１，４〕オキサジン１，１－ジオキシドの調製

〔化４００〕



40

無水DCM（５ｍＬ）中のtert-ブチル（S）－（２－メチル－１，１－ジオキシド－２，３，３a，４－テトラヒドロピリド〔２，３－b〕〔１，２，５〕チアジアゾロ〔２，３－d〕〔１，４〕オキサジン－８－イル）カルバメート（５６０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、TFA（５ｍＬ）を１５～２０℃で加えた。次いで反応混合物を１

50

5～20℃で2時間攪拌した。反応混合物は無色から黄色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH＝8に塩基性にし、次いでDCM（15 mL×5）で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、（S）－8－アミノ－2－メチル－2，3，3a，4－テトラヒドロピリド[2，3－b][1，2，5]チアジアゾロ[2，3－d][1，4]オキサジン1，1－ジオキシド（339 mg、収率：84％）を白色の固体として得た。

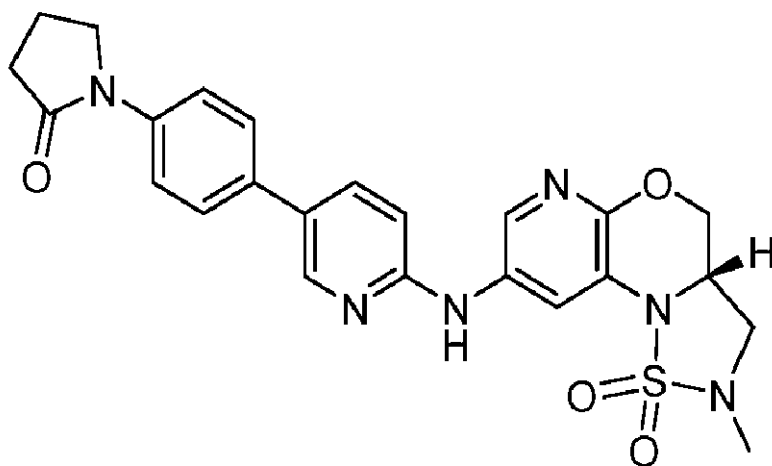
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>） δ 2.80（3H，s），3.15（1H，dd，J＝10.4，4.8 Hz），3.52（1H，dd，J＝10.4，7.2 Hz），3.83（1H，t，J＝10.8 Hz），4.00－4.10（1H，m），4.18（1H，dd，J＝10.8，3.2 Hz），6.56（1H，d，J＝2.4 Hz），7.60（1H，d，J＝2.4 Hz）。

注：NH<sub>2</sub>の2個のプロトンは観察されなかった。

【0783】

ステップ11：（S）－1－（4－（6－（（2－メチル－1，1－ジオキシド－2，3，3a，4－テトラヒドロピリド[2，3－b][1，2，5]チアジアゾロ[2，3－d][1，4]オキサジン－8－イル）アミノ）ピリジン－3－イル）フェニル）ピロリジン－2－オンの調製

【化401】



無水ジオキササン（3 mL）中の（S）－8－アミノ－2－メチル－2，3，3a，4－テトラヒドロピリド[2，3－b][1，2，5]チアジアゾロ[2，3－d][1，4]オキサジン1，1－ジオキシド（60 mg、0.23 mmol）、1－（4－（6－クロロピリジン－3－イル）フェニル）ピロリジン－2－オン（77 mg、0.28 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（21 mg、0.023 mmol）、Brettphos（25 mg、0.047 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（229 mg、0.702 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物を90℃で16時間加熱した。反応混合物は赤色から褐色の懸濁液になった。LCMSは、所望の生成物の純度が70％であることを示した（R<sub>t</sub>＝1.079分；MS計算値：492.2；MS実測値：493.1 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物をセライトのパッドで濾過し、固体をDCM/MeOH（10 mL×4、10/1）で洗浄し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash（DCM中2％～10％のMeOH）により精製し、CH<sub>3</sub>CN（5 mL）で粉砕し、凍結乾燥して、（S）－1－（4－（6－（（2－メチル－1，1－ジオキシド－2，3，3a，4－テトラヒドロピリド[2，3－b][1，2，5]チアジアゾロ[2，3－d][1，4]オキサジン－8－イル）アミノ）ピリジン－3－イル）フェニル）ピロリジン－2－オン（24.9 mg、収率：22％）を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） δ 2.03－2.13（2H，m），2.55－2.60（2H，m），2.74（3H，s），3.25－3.30（1H

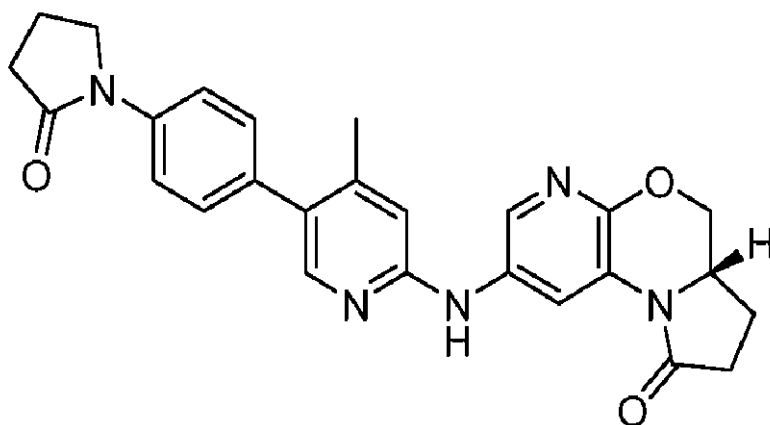


, m), 3.60 (1H, dd, J=10.8, 6.8 Hz), 3.70 (1H, t, J=6.8 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J=10.8, 2.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.16 (2H, s), 8.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.43 (1H, br s)。

【0784】

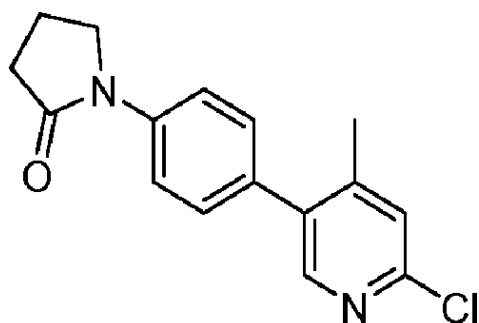
実施例176：(S)-2-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化402】



ステップ1：1-(4-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化403】



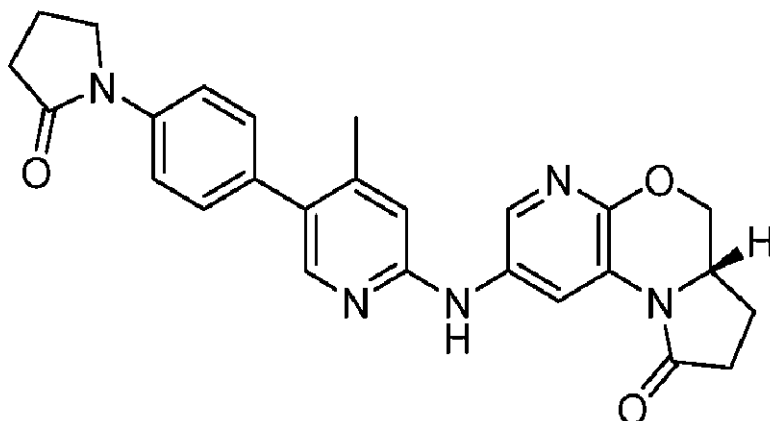
ジオキサン(6mL)及び水(1.5mL)中の1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(500mg、1.74mmol)、5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリジン(359mg、1.74mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(127mg、0.174mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(554mg、5.22mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が52%であることを示した(R<sub>t</sub>=0.858分;MS計算値:286.1;MS実測値:287.0[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水(10mL)で希釈した。水層をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL×2)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中20%~60%のEtOAc)により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-メチルピリジン

ー３－イル) フェニル) ピロリジン－２－オン (４５０mg、収率：７９%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (４００MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ２．１６－２．２５ (２H, m), ２．２８ (３H, s), ２．６５ (２H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), ３．９２ (２H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), ７．２４ (１H, s), ７．２７－７．３２ (２H, m), ７．６９－７．７５ (２H, m), ８．１９ (１H, s)。

【０７８５】

ステップ２：(S)－２－((４－メチル－５－(４－(２－オキソピロリジン－１－イル) フェニル) ピリジン－２－イル) アミノ)－６, ６a, ７, ８－テトラヒドロ－９H－ピリド [２, ３－b] ピロロ [１, ２－d] [１, ４] オキサジン－９－オンの調製  
【化４０４】



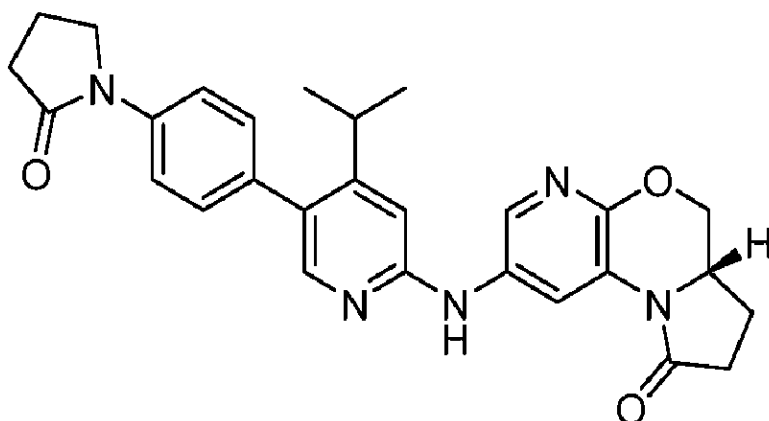
無水ジオキサン (３mL) 中の１－(４－(６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル) フェニル) ピロリジン－２－オン (５０mg、０．１７mmol)、(S)－２－アミノ－６, ６a, ７, ８－テトラヒドロ－９H－ピリド [２, ３－b] ピロロ [１, ２－d] [１, ４] オキサジン－９－オン (３６mg、０．１７mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (１６mg、０．０１７mmol)、Brettphos (１９mg、０．０３４mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (１１４mg、０．３４８mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で３回脱気及びパージした。得られた反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、 $90^\circ\text{C}$  で１６時間撹拌した。灰色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が５６%であることを示した ( $R_t=0.722$  分; MS計算値: ４５５．２; MS実測値: ４５６．１ [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を水 (１０mL) で希釈した。水層を  $\text{EtOAc}$  (３０mL $\times$ ３) で抽出した。合わせた有機層を水 (２０mL $\times$ ２)、ブライン (４０mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (添加剤として０．２２５%FA) により精製して、(S)－２－((４－メチル－５－(４－(２－オキソピロリジン－１－イル) フェニル) ピリジン－２－イル) アミノ)－６, ６a, ７, ８－テトラヒドロ－９H－ピリド [２, ３－b] ピロロ [１, ２－d] [１, ４] オキサジン－９－オン (１５．１mg、収率：１９%) をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (４００MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  １．６５－１．７６ (１H, m), ２．０５－２．１０ (２H, m), ２．１９－２．２６ (４H, m), ２．３５－２．４３ (１H, m), ２．５０－２．５６ (２H, m), ２．６３－２．７４ (１H, m), ３．８６－３．９４ (３H, m), ４．０４－４．１０ (１H, m), ４．５９ (１H, dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ ,  $3.0\text{ Hz}$ ), ６．７４ (１H, s), ７．３７ (２H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), ７．７３ (２H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), ７．９２ (１H, s), ８．３７ (１H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), ８．９３ (１H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), ９．１９ (１H, brs)。

【０７８６】

実施例１７７：(S)－２－((４－イソプロピル－５－(４－(２－オキソピロリジン

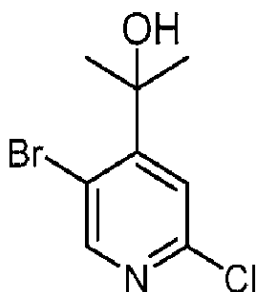
－１－イル）フェニル）ピリジン－２－イル）アミノ）－６，６ａ，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－ピリド〔２，３－ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕〔１，４〕オキサジン－９－オン  
【化４０５】



10

ステップ１：２－（５－ブromo－２－クロロピリジン－４－イル）プロパン－２－オールの調製  
【化４０６】

20



THF（２０ｍＬ）中のメチル５－ブromo－２－クロロイソニコチネート（２．００ｇ、７．９８mmol）の溶液に、MeMgBr（６．６mL、THF中３M）を－１０℃で滴加した。得られた反応混合物を０℃に徐々に温め、N<sub>2</sub>雰囲気下で２時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（２０mL）でクエンチし、EtOAc（３０mL×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０mL×２）、ブライン（４０mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash（PE中２０％～５０％のEtOAc）により精製して、２－（５－ブromo－２－クロロピリジン－４－イル）プロパン－２－オール（１．６０ｇ、収率：８０％）を白色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ １．７３（６H，s），２．４９（１H，brs），７．７５（１H，s），８．４（１H，s）。

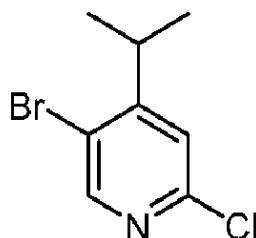
40

【０７８７】

ステップ２：５－ブromo－２－クロロ－４－イソプロピルピリジンの調製

50

【化 4 0 7】



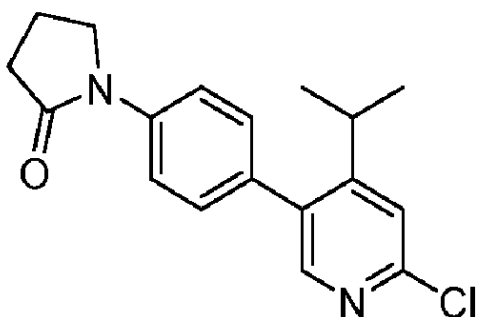
HI (20 mL、40%) 中の 2-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) プロパン-2-オール (500 mg、2.00 mmol) の溶液を 100℃で 48 時間攪拌した。黒色の沈着物を有する黒色の溶液が形成された。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL×2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 0%~10% の EtOAc) により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-イソプロピルピリジン (468 mg、収率：61%) を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, d, J=6.8 Hz), 3.25-3.30 (1H, m), 7.22 (1H, s), 8.42 (1H, s)。

【0788】

ステップ 3：1-(4-(6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化 4 0 8】



ジオキサン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-イソプロピルピリジン (163 mg、0.696 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (200 mg、0.696 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51 mg、0.070 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg、2.09 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。得られた反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で 2 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 41%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.931 分; MS 計算値: 314.1; MS 実測値: 315.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL×2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 20%~60% の EtOAc) により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (200 mg、収率：64%) を黄色の固体として得た。

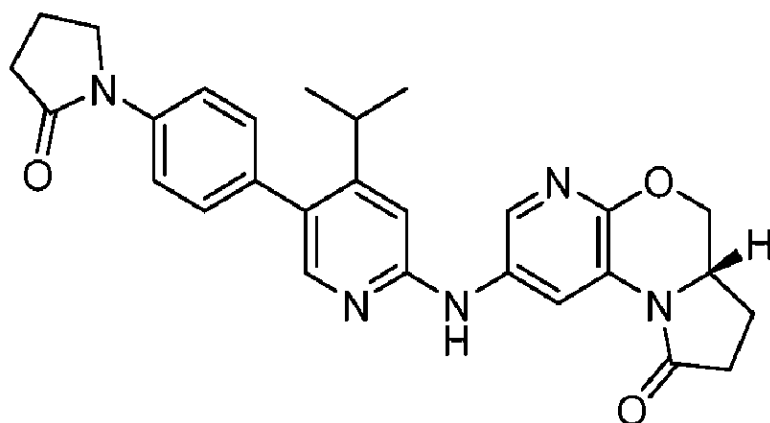
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.16-2.25 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.01-

3.12 (1H, m), 3.89–3.94 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.27–7.30 (2H, m), 7.69–7.73 (2H, m), 8.16 (1H, s)。

【0789】

ステップ4: (S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化409】



無水ジオキサン (8 mL) 中の1-(4-(6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (200 mg、0.635 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (130 mg、0.635 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (58 mg、0.063 mmol)、Brettphos (68 mg、0.127 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (414 mg、1.27 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、90℃で16時間攪拌した。灰色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が39%であることを示した ( $R_t = 0.757$  分; MS計算値: 483.2; MS実測値: 484.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層をEtOAc (30 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL  $\times$  2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombiflash (DCM中0%~10%のMeOH) により精製して、粗化合物 (S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (200 mg、粗物質、副産物 (S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンを含有) を黄色の固体として得て、これを  $\text{H}_2$  (45 psi) / Pd/C で更に処理した。残留物を分取HPLC (添加剤として0.225% FA) により精製して、(S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (52.8 mg、収率: 2つのステップで17%) を明黄色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.11 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.65–1.76 (1H, m), 2.05–2.13 (2H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.35–2.43 (1H, m), 2.50–2.56 (

10

20

30

40

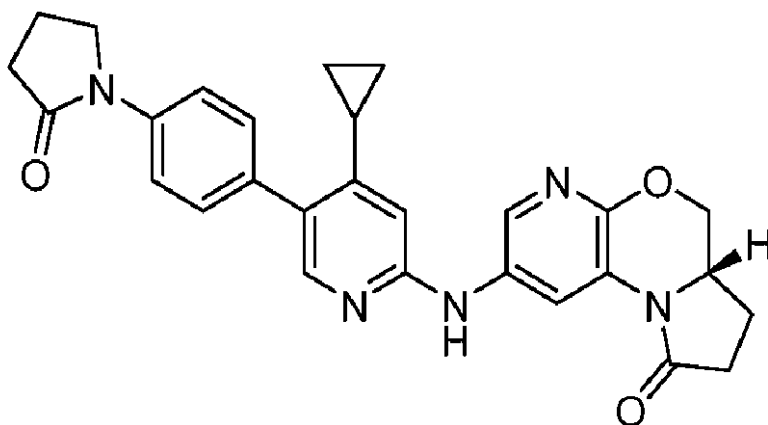
50

2 H, m), 2.63–2.70 (1 H, m), 2.95–3.02 (1 H, m), 3.86–3.94 (3 H, m), 4.04–4.10 (1 H, m), 4.58 (1 H, dd,  $J=10.8$  Hz,  $3.0$  Hz), 6.83 (1 H, s), 7.31 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.73 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.86 (1 H, s), 8.36 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.95 (1 H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.18 (1 H, brs)。

【0790】

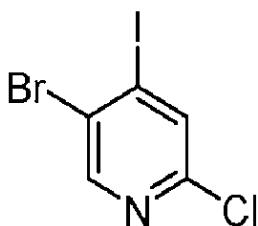
実施例178：(S)-2-(4-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化410】

10



20

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-ヨードピリジンの調製  
【化411】



30

無水THF (40 mL) 中の5-ブロモ-2-クロロピリジン (2.00 g、10.4 mmol) の溶液に、LDA (6.2 mL、THF中2 M) を $-60^{\circ}\text{C}$ で滴加した。添加した後、得られた反応混合物を $-60^{\circ}\text{C}$ で0.5時間攪拌した。次いで、NIS (2.34 g、10.4 mmol) を上記の溶液に $-60^{\circ}\text{C}$ で少量ずつ加えた。反応混合物を $15^{\circ}\text{C}$ に徐々に温め、 $\text{N}_2$ 雰囲気下で1.5時間更に攪拌した。黄色の溶液が形成された。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL $\times$ 2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中0%~10%のEtOAc) により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-ヨードピリジン (2.00 g、収率：60%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (1 H, s), 8.47 (1 H, s)。

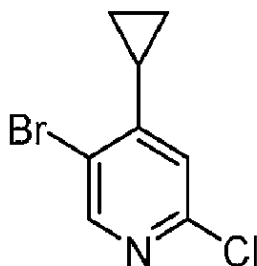
40

【0791】

ステップ2：5-ブロモ-2-クロロ-4-シクロプロピルピリジンの調製

50

## 【化 4 1 2】

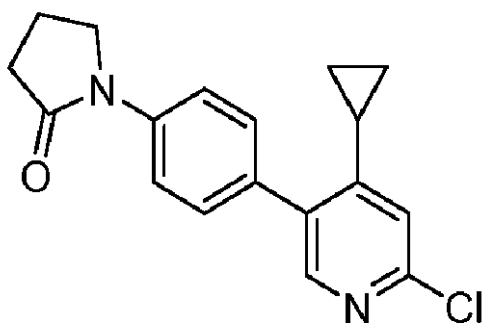


ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（５４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （４６ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$ （２００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、 $\text{N}_2$ で３回脱気及びパージした。得られた反応混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。ＬＣＭＳは、所望の生成物の純度が５２％であることを示した（ $R_t=0.931$ 分；ＭＳ計算値：２３０．９；ＭＳ実測値：２３１．６〔 $\text{M}+\text{H}$ 〕<sup>+</sup>）。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×２）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中０％～１０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、５－ブロモ－２－クロロ－４－シクロプロピルピリジン（１２２ｍｇ、収率：６４％）を黄色の固体として得た。

## 【０７９２】

ステップ３：１－（４－（６－クロロ－４－シクロプロピルピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オンの調製

## 【化 4 1 3】



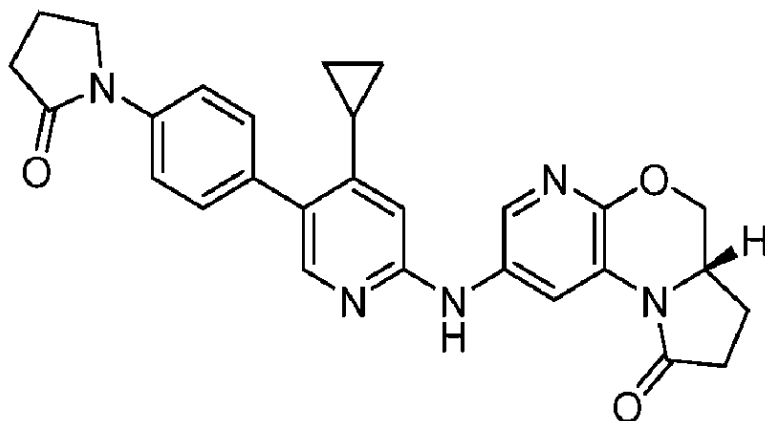
ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－４－シクロプロピルピリジン（８１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （２５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$ （１１１ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、 $\text{N}_2$ で３回脱気及びパージした。得られた反応混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。ＬＣＭＳは、所望の生成物の純度が５４％であることを示した（ $R_t=0.721$ 分；ＭＳ計算値：３１２．１；ＭＳ実測値：３１２．８〔 $\text{M}+\text{H}$ 〕<sup>+</sup>）。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×２）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０％～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、１－（４－（６－クロロ－４－シクロプロピルピリジン－３－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（１００ｍｇ、収率：９２％）を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.82–0.88 (2H, m), 1.02–1.07 (2H, m), 1.87–1.92 (1H, m), 2.17–2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 3.92 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.40–7.44 (2H, m), 7.71–7.75 (2H, m), 8.16 (1H, s)。

【0793】

ステップ4: (S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化414】



無水ジオキサン (5 mL) 中の1-(4-(6-クロロ-4-シクロプロピルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.320 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (66 mg、0.32 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29 mg、0.032 mmol)、Brettphos (34 mg、0.064 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (208 mg、0.639 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が58%であることを示した ( $R_t=0.747$  分; MS計算値: 481.2; MS実測値: 482.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層をDCM/MeOH (30 mL  $\times$  3、10/1) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL  $\times$  2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash (DCM中0%~10%のMeOH) により精製し、分取HPLC (添加剤として0.225% FA) により更に精製して、(S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (40.0 mg、収率: 26%) を白色の固体として得た。

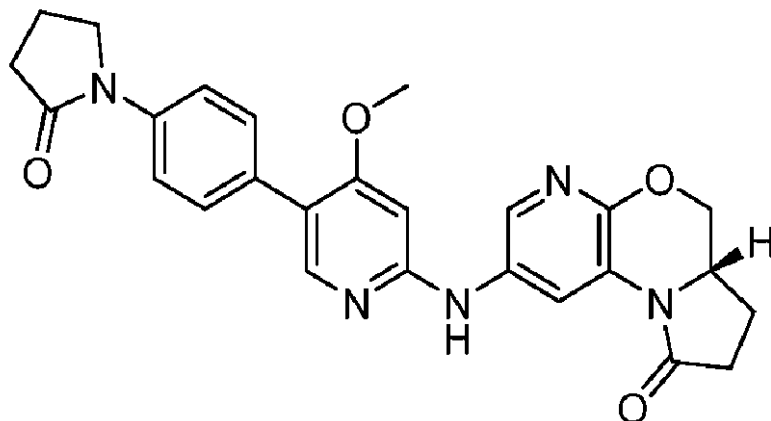
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.70–0.79 (2H, m), 0.94–1.01 (2H, m), 1.64–1.75 (1H, m), 1.77–1.84 (1H, m), 2.05–2.11 (2H, m), 2.17–2.24 (1H, m), 2.34–2.43 (1H, m), 2.50–2.56 (2H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 3.85–3.93 (3H, m), 4.02–4.10 (1H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ ,  $3.0\text{ Hz}$ ), 6.35 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8



． 9 3 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) , 9 . 0 4 ( 1 H , b r s ) 。

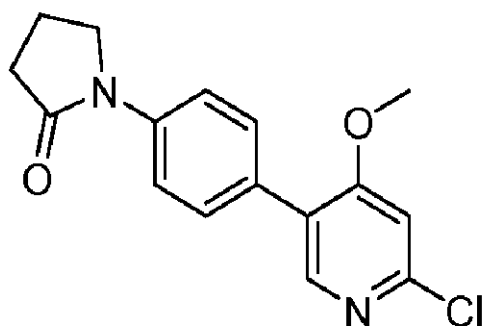
【 0 7 9 4 】

実施例 179 : ( S ) - 2 - ( ( 4 - メ ト キ シ - 5 - ( 4 - ( 2 - オ キ ソ ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル ) フ ェ ニ ル ) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ) ア ミ ノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 9 H - ピ リ ド [ 2 , 3 - b ] ピ ロ ロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オ キ サ ジ ン - 9 - オ ン  
【 化 4 1 5 】



10

ステップ 1 : 1 - ( 4 - ( 6 - ク ロ ロ - 4 - メ ト キ シ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ) フ ェ ニ ル ) ピ  
ロ リ ジ ン - 2 - オ ン の 調 製  
【 化 4 1 6 】



20

30

ジオキサン ( 6 m L ) 及び水 ( 1 . 5 m L ) 中の 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テ ト ラ  
メ チ ル - 1 , 3 , 2 - ジ オ キ サ ボ ロ ラ ン - 2 - イ ル ) フ ェ ニ ル ) ピ ロ リ ジ ン - 2 - オ ン (   
5 0 0 m g 、 1 . 7 4 m m o l ) 、 5 - ブ ロ モ - 2 - ク ロ ロ - 4 - メ ト キ シ ピ リ ジ ン ( 3   
8 7 m g 、 1 . 7 4 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 1 2 7 m g 、 0 . 1 7 4 m m   
o l ) 及び N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 5 5 4 m g 、 5 . 2 2 m m o l ) の 混 合 物 を 、 N <sub>2</sub> で 3 回 脱 気 及  
び パ ー ジ し た 。 得 ら れ た 反 応 混 合 物 を N <sub>2</sub> 雰 囲 気 下 、 1 0 0 ° C で 2 時 間 攪 拌 し た 。 黒 色 の  
懸 濁 液 が 形 成 さ れ た 。 L C M S は 、 所 望 の 生 成 物 の 純 度 が 5 1 % で あ る こ と を 示 し た ( R   
t = 0 . 6 4 9 分 ; M S 計 算 値 : 3 0 2 . 1 ; M S 実 測 値 : 3 0 2 . 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。  
反 応 混 合 物 を 水 ( 1 0 m L ) で 希 釈 し た 。 水 層 を E t O A c ( 3 0 m L × 3 ) で 抽 出 し た  
。 合 わ せ た 有 機 層 を 水 ( 2 0 m L × 2 ) 、 プ ラ イ ン ( 4 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S   
O <sub>4</sub> で 乾 燥 し 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 留 物 を C o m b i F l a s h ( P E 中 2   
0 % ~ 6 0 % の E t O A c ) に よ り 精 製 し て 、 1 - ( 4 - ( 6 - ク ロ ロ - 4 - メ ト キ シ ピ   
リ ジ ン - 3 - イ ル ) フ ェ ニ ル ) ピ ロ リ ジ ン - 2 - オ ン ( 4 5 0 m g 、 収 率 : 7 8 % ) を 黄  
色 の 固 体 と し て 得 た 。

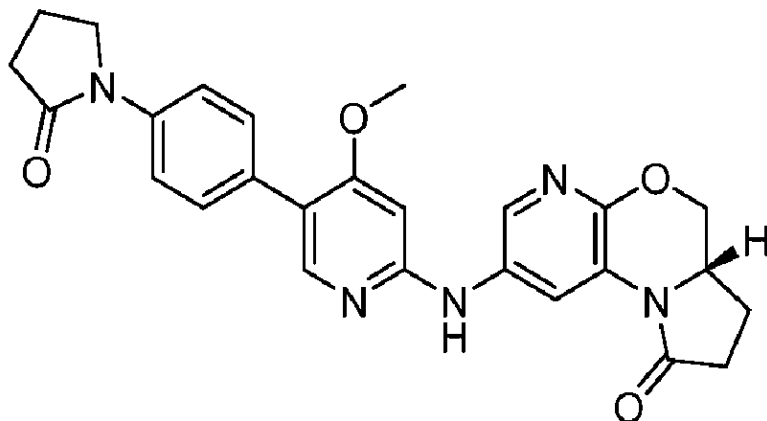
40

【 0 7 9 5 】

ステップ 2 : ( S ) - 2 - ( ( 4 - メ ト キ シ - 5 - ( 4 - ( 2 - オ キ ソ ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ  
ル ) フ ェ ニ ル ) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ) ア ミ ノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 9  
H - ピ リ ド [ 2 , 3 - b ] ピ ロ ロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オ キ サ ジ ン - 9 - オ ン の 調 製

50

## 【化 4 1 7】



無水ジオキサン（3 mL）中の1-（4-（6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.17 mmol）、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（34 mg、0.17 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（15 mg、0.017 mmol）、Brettphos（18 mg、0.033 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（108 mg、0.330 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。灰色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が60%であることを示した（R<sub>t</sub>=0.721分；MS計算値：471.2；MS実測値：472.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を水（10 mL）で希釈した。水層をEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mL×2）、ブライン（40 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash（DCM中0%～10%のMeOH）により精製し、分取HPLC（添加剤として0.225% FA）により更に精製して、（S）-2-（（4-メトキシ-5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（57.1 mg、収率：67%）を明黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.65-1.76（1H, m）, 2.04-2.10（2H, m）, 2.19-2.26（1H, m）, 2.33-2.43（1H, m）, 2.50-2.56（2H, m）, 2.63-2.73（1H, m）, 3.80-3.94（6H, m）, 4.04-4.11（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.6 Hz, 3.0 Hz）, 6.48（1H, s）, 7.47（2H, d, J=8.8 Hz）, 7.68（2H, d, J=8.8 Hz）, 7.95（1H, s）, 8.39（1H, d, J=2.4 Hz）, 8.94（1H, d, J=2.4 Hz）, 9.26（1H, brs）。

## 【0796】

実施例180：（S）-2-（（5-（3-フルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）-4-メチルピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

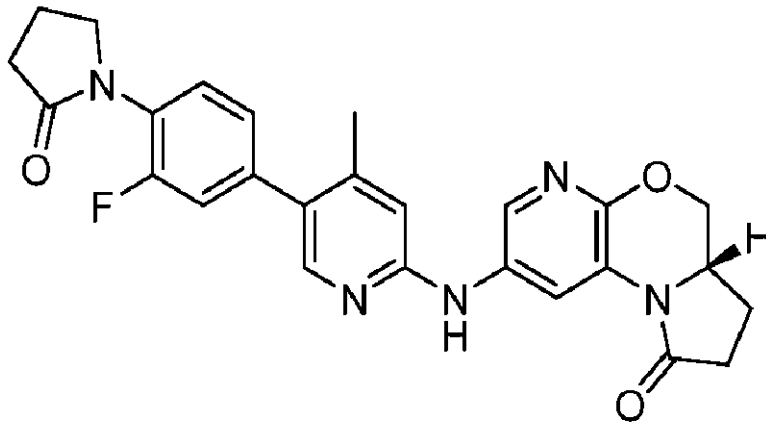
20

30

40

50

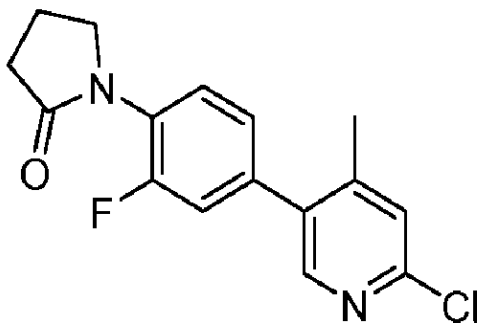
## 【化 4 1 8】



10

ステップ 1：1-(4-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 4 1 9】



20

ジオキサン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリジン (203 mg、0.983 mmol)、1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (300 mg、0.983 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (72 mg、0.098 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (313 mg、2.95 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。得られた反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、90℃で 4 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 60%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.850 分; MS 計算値: 304.1; MS 実測値: 304.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL×2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 20%~80% の EtOAc) により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (240 mg、収率: 80%) を黄色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21–2.28 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.07–7.12 (2H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.52–7.56 (1H, m), 8.19 (1H, s)。

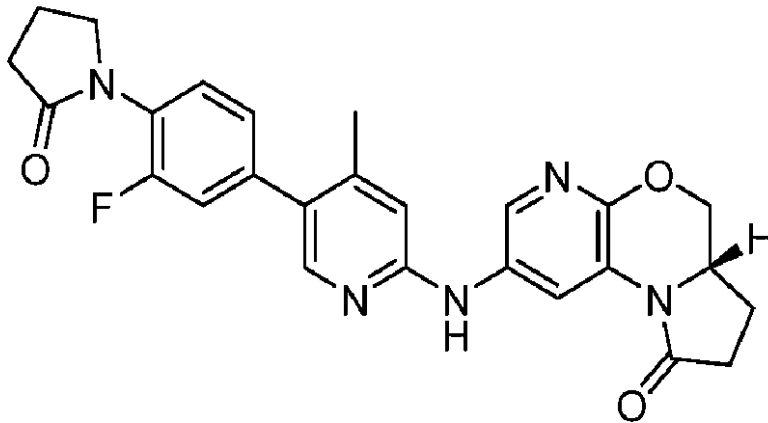
## 【0797】

ステップ 2：(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

40

50

【化 4 2 0】



無水ジオキサン（3 mL）中の 1-（4-（6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.16 mmol）、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（34 mg、0.16 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（15 mg、0.016 mmol）、Brettphos（18 mg、0.033 mmol）及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（107 mg、0.328 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で16時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が54%であることを示した（R<sub>t</sub>=0.717分；MS計算値：455.2；MS実測値：456.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を水（10 mL）で希釈した。水層をEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mL×2）、ブライン（40 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（添加剤として0.225% FA）により精製して、（S）-2-（（5-（3-フルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）-4-メチルピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（41.2 mg、収率：52%）を明黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.65–1.76（1H, m）, 2.09–2.17（2H, m）, 2.17–2.23（1H, m）, 2.24（3H, s）, 2.35–2.43（1H, m）, 2.43–2.50（2H, m）, 2.62–2.72（1H, m）, 3.80（2H, t, J=7.0 Hz）, 3.88–3.94（1H, m）, 4.04–4.10（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.8 Hz, 3.0 Hz）, 6.74（1H, s）, 7.21–7.27（1H, m）, 7.32–7.38（1H, m）, 7.50（1H, t, J=8.2 Hz）, 7.96（1H, s）, 8.37（1H, d, J=2.4 Hz）, 8.92（1H, d, J=2.4 Hz）, 9.24（1H, br s）。

【0798】

実施例 181：（S）-2-（（5-（3-フルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）-4-イソプロピルピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

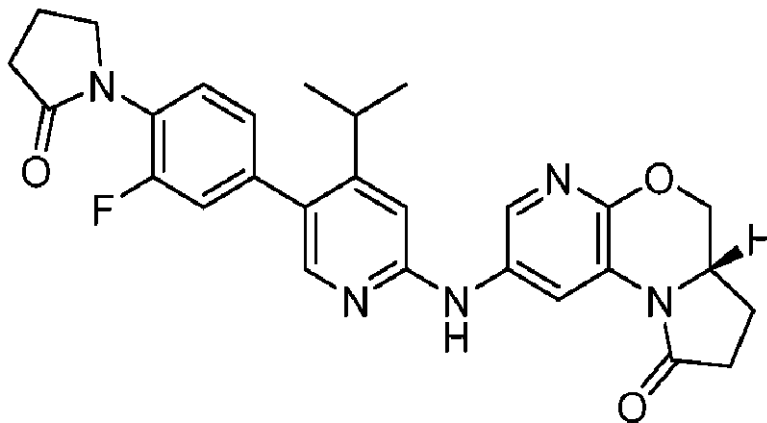
20

30

40

50

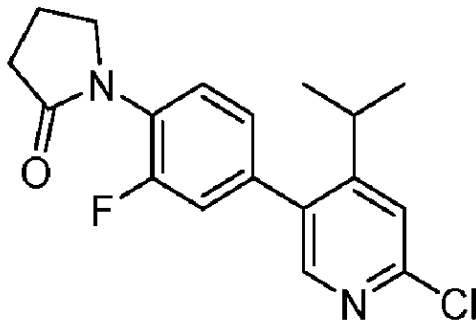
## 【化 4 2 1】



10

ステップ 1：1-(4-(6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 4 2 2】



20

ジオキサン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-イソプロピルピリジン (154 mg、0.655 mmol)、1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (200 mg、0.655 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48 mg、0.065 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (208 mg、1.97 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。得られた反応混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で 2 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 37% であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.895 分; MS 計算値: 332.1; MS 実測値: 332.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL × 2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combiflash (PE 中 20% ~ 60% の EtOAc) により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (170 mg、収率: 55%) を黄色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.20–2.29 (2H, m), 2.58–2.63 (2H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.87–3.94 (2H, m), 7.05–7.10 (1H, m), 7.17–7.21 (1H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.31 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

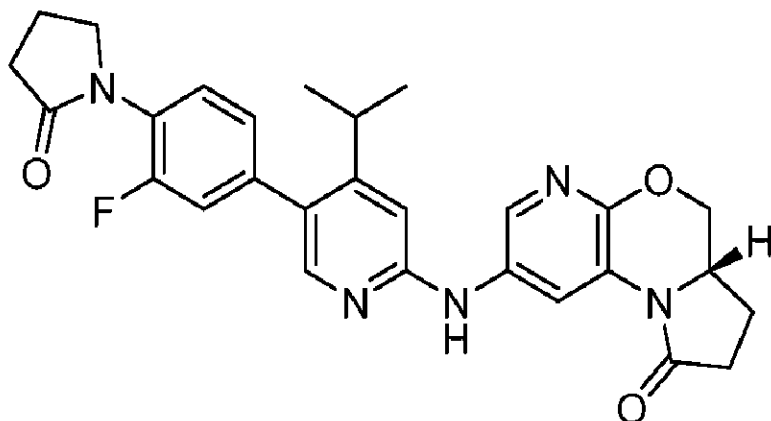
## 【0799】

ステップ 2：(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-イソプロピルピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8

40

50

ーテトラヒドロ－９Ｈ－ピリド〔２，３－ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕〔１，４〕オキサジ  
ン－９－オンの調製  
【化４２３】



ジオキサン（８ｍＬ）中の１－（４－（６－クロロ－４－イソプロピルピリジン－３－  
イル）－２－フルオロフェニル）ピロリジン－２－オン（１７０ｍｇ、０．５１１ｍｍｏ  
ｌ）、（Ｒ）－２－アミノ－６，６ａ，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－ピリド〔２，３－  
ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕〔１，４〕オキサジン－９－オン（１０５ｍｇ、０．５１１ｍ  
ｍｏｌ）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （４７ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、 $\text{Brettphos}$   
（５５ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （３２６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）  
の混合物を、 $\text{N}_2$ で３回脱気及びパージした。得られた反応混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、９０  
℃で１６時間撹拌した。灰色の懸濁液が形成された。ＬＣＭＳでは、所望の生成物の純度  
は３０％である（ $\text{Rt}=0.761$ 分； $\text{MS}$ 計算値：５０１．２； $\text{MS}$ 実測値：５０２．  
１〔 $\text{M}+\text{H}^+$ 〕）。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。水層を $\text{EtOAc}$ （３０ｍ  
Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×２）、ブライン（４０ｍＬ）で洗  
浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を $\text{Combiflash}$   
（ $\text{DCM}$ 中０％～１０％の $\text{MeOH}$ ）により精製して、粗化合物（Ｓ）－２－（（  
５－（３－フルオロ－４－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェニル）－４－イソプロ  
ピルピリジン－２－イル）アミノ）－６，６ａ，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－ピリド  
〔２，３－ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕〔１，４〕オキサジン－９－オン（１８０ｍｇ、粗  
物質、副産物（Ｓ）－２－（（５－（３－フルオロ－４－（２－オキソピロリジン－１－  
イル）フェニル）－４－（プロパー１－エン－２－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）  
－６，６ａ，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－ピリド〔２，３－ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕  
〔１，４〕オキサジン－９－オンを含有）を黄色の固体として得て、これを $\text{H}_2$ （４５  
ｐｓｉ）／ $\text{Pd}/\text{C}$ で更に処理した。残留物を分取 $\text{HPLC}$ （添加剤として０．２２５％ $\text{FA}$ ）  
により精製して、（Ｓ）－２－（（５－（３－フルオロ－４－（２－オキソピロリジ  
ン－１－イル）フェニル）－４－イソプロピルピリジン－２－イル）アミノ）－６，６  
ａ，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－ピリド〔２，３－ｂ〕ピロロ〔１，２－ｄ〕〔１，４〕  
オキサジン－９－オン（２８．９ｍｇ、収率：２つのステップで１１％）を明黄色の固体  
として得た。

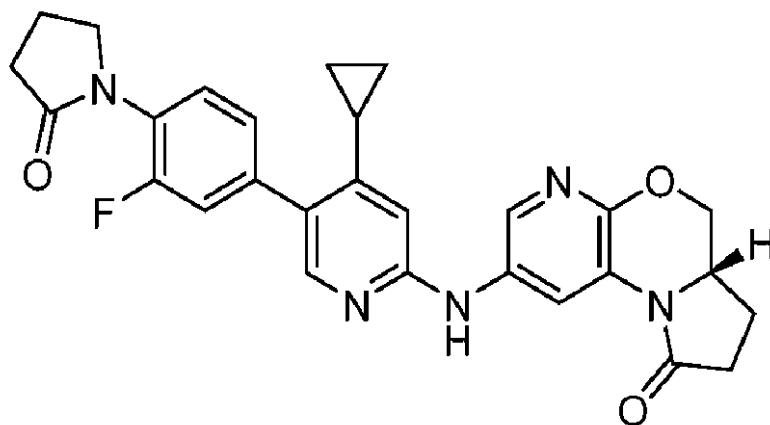
$^1\text{H NMR}$ （４００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  １．１３（６Ｈ， $\text{d}$ ， $\text{J}=6.8\text{ Hz}$ ），１．６４－１．７６（１Ｈ， $\text{m}$ ），２．１０－２．１７（２Ｈ， $\text{m}$ ），２．１  
８－２．２３（１Ｈ， $\text{m}$ ），２．３５－２．４３（１Ｈ， $\text{m}$ ），２．４６（２Ｈ， $\text{t}$ ， $\text{J}=8.0\text{ Hz}$ ），２．６２－２．７２（１Ｈ， $\text{m}$ ），２．９３－３．０１（１Ｈ，  
 $\text{m}$ ），３．８１（２Ｈ， $\text{t}$ ， $\text{J}=6.8\text{ Hz}$ ），３．８６－３．９４（１Ｈ， $\text{m}$ ），４．０４－４．１１（１Ｈ， $\text{m}$ ），４．５８（１Ｈ， $\text{dd}$ ， $\text{J}=10.8\text{ Hz}$ ，３．  
０Ｈｚ），６．８３（１Ｈ， $\text{s}$ ），７．１５－７．２１（１Ｈ， $\text{m}$ ），７．２５－７

． 3 2 (1H, m) , 7 . 5 1 (1H, t, J = 8 . 2 H z) , 7 . 9 1 (1H, s) , 8 . 3 7 (1H, d, J = 2 . 4 H z) , 8 . 9 5 (1H, d, J = 2 . 4 H z) , 9 . 1 8 (1H, b r s) 。

【 0 8 0 0 】

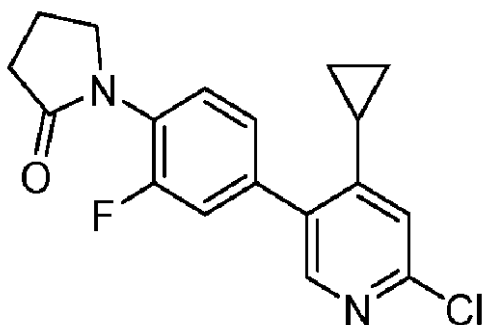
実施例 1 8 2 : (S) - 2 - ( ( 4 - シクロプロピル - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン

【 化 4 2 4 】



ステップ 1 : 1 - ( 4 - ( 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 - オンの調製

【 化 4 2 5 】



ジオキサン ( 4 m L ) 及び水 ( 1 m L ) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - シクロプロピルピリジン ( 1 2 2 m g 、 0 . 5 2 4 m m o l ) 、 1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - オン ( 1 6 0 m g 、 0 . 5 2 4 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 3 8 m g 、 0 . 0 5 2 m m o l ) 及び N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 6 7 m g 、 1 . 5 7 m m o l ) の混合物を、 N <sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。得られた反応混合物を N <sub>2</sub> 雰囲気下、 1 0 0 ° C で 2 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。 L C M S は、所望の生成物の純度が 4 0 % であることを示した ( R t = 0 . 6 9 4 分 ; M S 計算値 : 3 3 0 . 1 ; M S 実測値 : 3 3 0 . 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。反応混合物を水 ( 1 0 m L ) で希釈した。水層を E t O A c ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L × 2 ) 、ブライン ( 4 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を C o m b i F l a s h ( P E 中 2 0 % ~ 6 0 % の E t O A c ) により精製して、 1 - ( 4 - ( 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2

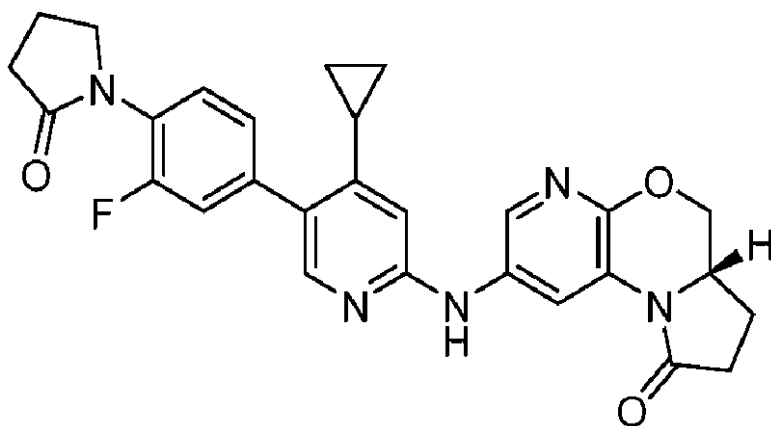
オン (112 mg、収率：39%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83–0.88 (2H, m), 1.06–1.09 (2H, m), 1.87–1.93 (1H, m), 2.20–2.30 (2H, m), 2.58–2.64 (2H, m), 3.90 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.77 (1H, s), 7.20–7.24 (1H, m), 7.32–7.43 (1H, m), 7.52–7.60 (1H, m), 8.15 (1H, s)。

【0801】

ステップ2：(S)-2-((4-シクロプロピル-5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化426】



無水ジオキサン (5 mL) 中の1-(4-(6-クロロ-4-シクロプロピルピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (100 mg、0.320 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (62 mg、0.30 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 mg、0.030 mmol)、 $\text{BrettPhos}$  (32 mg、0.060 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (197 mg、0.604 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が42%であることを示した ( $R_t=0.750$  分; MS計算値: 499.2; MS実測値: 500.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (30 mL  $\times$  3、10/1) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL  $\times$  2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を  $\text{Combi Flash}$  ( $\text{DCM}$  中0%~5%の  $\text{MeOH}$ ) により精製し、分取HPLC (添加剤として0.225% FA) 及び分取HPLC (添加剤として0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により更に精製して、(S)-2-((4-シクロプロピル-5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (121 mg、収率：8%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.73–0.80 (2H, m), 0.97–1.03 (2H, m), 1.64–1.75 (1H, m), 1.79–1.87 (1H, m), 2.10–2.21 (3H, m), 2.35–2.43 (1H, m), 2.46 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 2.63–2.73 (1H, m), 3.81 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.86–3.94 (1H, m), 4.04–4.11 (1H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=10.8$  Hz, 3.0 Hz



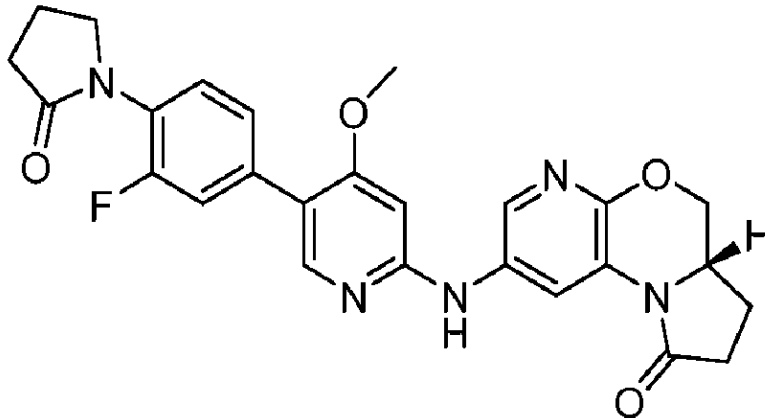
), 6.37 (1H, s), 7.29–7.33 (1H, m), 7.36–7.41 (1H, m), 7.52 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.09 (1H, brs)。

【0802】

実施例183: (S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化427】

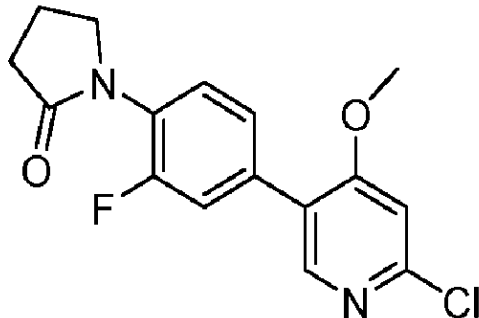
10



20

ステップ1: 1-(4-(6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化428】



30

ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中の5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリジン(219mg、0.983mmol)、1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(300mg、0.983mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(72mg、0.098mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(313mg、2.95mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で4時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が63%であることを示した(R<sub>t</sub>=0.823分;MS計算値:320.1;MS実測値:320.9[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水(10mL)で希釈した。水層をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL×2)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中20%~80%のEtOAc)により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-メ

40

50

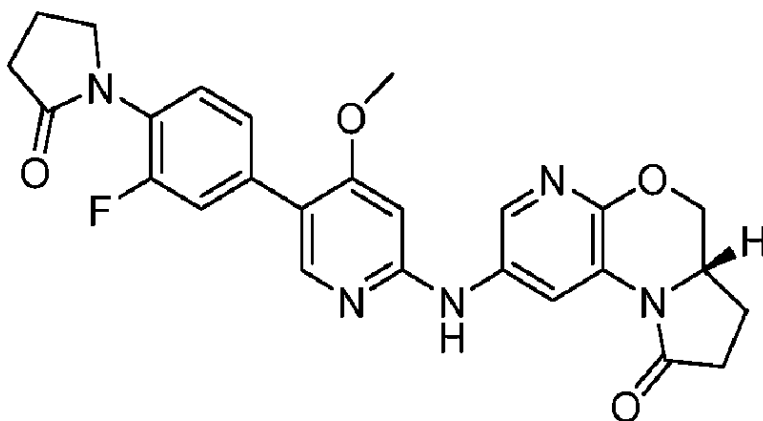
トキシピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (230 mg、収率：78%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20–2.28 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 3.84–3.89 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.24–7.33 (2H, m), 7.49 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s)。

【0803】

ステップ2：(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化429】



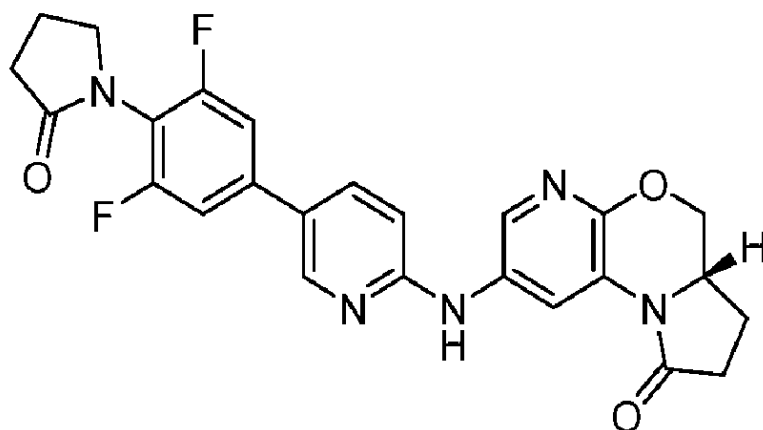
無水ジオキサン (3 mL) 中の1-(4-(6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (50 mg、0.16 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (32 mg、0.16 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14 mg、0.016 mmol)、Brettphos (17 mg、0.032 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (101 mg、0.311 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、90℃で16時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が58%であることを示した ( $R_t=0.716$  分; MS計算値: 489.2; MS実測値: 490.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を  $\text{EtOAc}$  (30 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL  $\times$  2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combiflash (DCM中0%~10%のMeOH) により精製し、分取TLC (DCM/MeOH、10/1) により更に精製して、(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (42.9 mg、収率：56%) を明黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62–1.77 (1H, m), 2.10–2.18 (2H, m), 2.19–2.27 (1H, m), 2.33–2.43 (1H, m), 2.50–2.56 (2H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 3.75–3.82 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.88–3.95 (1H, m), 4.04–4.11 (1H, m), 4.56–4.63 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.32–7.48 (3H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 8.40–8.44 (1H, m), 8.96 (1H, s), 9.25

(1H, brs)。

【0804】

実施例184：(S)-2-((5-(3,5-ジフルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピロド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化430】

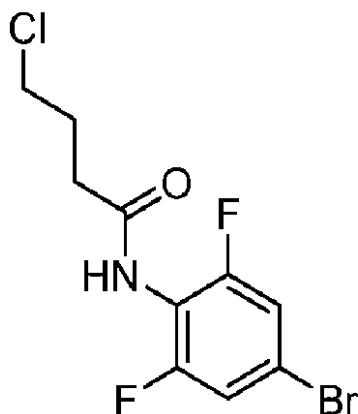


10

20

ステップ1：N-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-クロロブタンアミドの調製

【化431】



30

無水THF(50mL)中の4-ブromo-2,6-ジフルオロアニリン(5.00g、24.0mmol)及びEt<sub>3</sub>N(5.0mL、36mmol)の溶液に、4-クロロブタンイルクロリド(3.5mL、31mmol)をN<sub>2</sub>雰囲気下、0℃で0.5時間にわたって滴加した。添加した後、得られた反応混合物を0℃で3.5時間攪拌した。黄色の懸濁液が形成された。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、水層をEtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をPE/EtOAc(50mL、20/1)で粉碎して、N-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-クロロブタンアミド(5.7g、収率：76%)を明黄色の固体として得た。

40

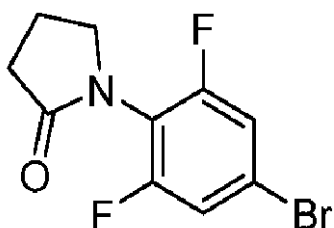
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16-2.25(2H, m), 2.57-2.70(2H, m), 3.67(2H, t, J=6.0Hz), 6.81(1H, brs), 7.16(2H, d, J=6.8Hz)。

【0805】

50

ステップ２：１－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）ピロリジン－２－オンの調製

【化４３２】



10

無水THF（４００mL）中のN－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）－４－クロロブタンアミド（５．７０g、１８．２mmol）の混合物に、KOtBu（４．０９g、３６．５mmol）を－１０℃で加え、次いで混合物を０℃で３時間攪拌した。褐色の懸濁液が形成された。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（１００mL）に注ぎ、EtOAc（２００mL×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１００mL×２）、ブライン（１００mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をPE/EtOAc（３０mL、３／１）で粉碎して、１－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）ピロリジン－２－オン（５．００g、収率：＞９９％）を黄色の固体として得た。

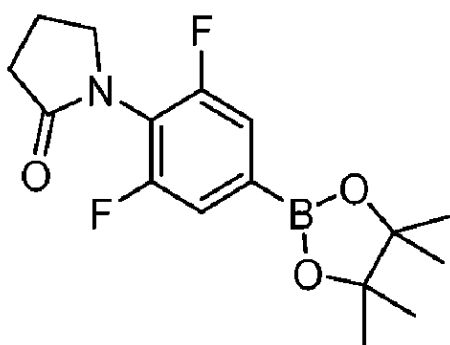
20

<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ ２．２１－２．３１（２H，m），２．５６（２H，t，J＝８．０Hz），３．７３（２H，t，J＝７．０Hz），７．１４－７．２０（２H，m）。

【０８０６】

ステップ３：１－（２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オンの調製

【化４３３】



30

無水ジオキサン（５mL）中の１－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロフェニル）ピロリジン－２－オン（５００mg、１．８１mmol）、Bispin（５５２mg、２．１７mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（１３３mg、０．１８１mmol）及びKOAc（５３３mg、５．４３mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で３回脱気及びパージした。得られた混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、１００℃で１６時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物のボロン酸の純度が４５％であることを示した（R<sub>t</sub>＝０．６１７分；MS計算値：２４１．１；MS実測値：２４１．９[M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAc（５０mL）で洗浄し、減圧下で濃縮して、１－（２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（粗物質）を得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

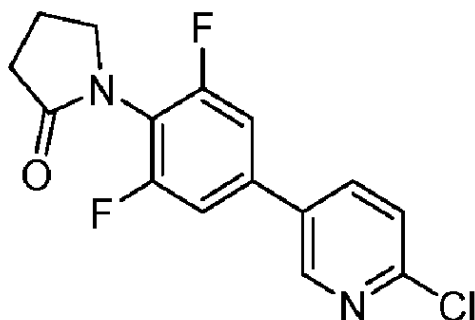
40

50

【0807】

ステップ4：1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化434】



10

ジオキサン(4 mL)及び水(1 mL)中の1-(2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(584 mg、1.81 mmol)、5-ブロモ-2-クロロピリジン(290 mg、1.51 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(110 mg、0.151 mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(479 mg、4.52 mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSでは、所望の生成物の純度は34%である(Rt=0.896分; MS計算値: 308.1; MS実測値: 308.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水(10 mL)で希釈した。水層をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL×2)、ブライン(40 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中20%~60%のEtOAc)により精製して、1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン(300 mg、収率: 2ステップで64%)を明黄色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25-2.35(2H, m), 2.60(2H, t, J=8.2 Hz), 3.81(2H, t, J=7.0 Hz), 7.17(2H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.46(1H, m), 7.75-7.82(1H, m), 8.53-8.60(1H, m)。

30

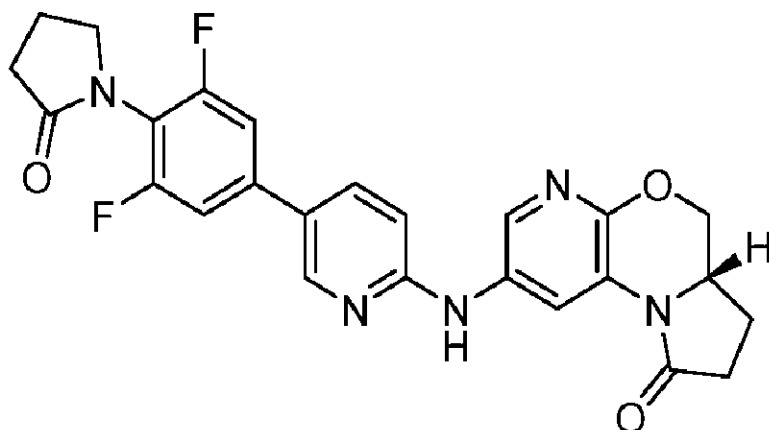
【0808】

ステップ5：(S)-2-((5-(3,5-ジフルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

40

50

【化 4 3 5】



無水ジオキサン（3 mL）中の1-（4-（6-クロロピリジン-3-イル）-2,6-ジフルオロフェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.16 mmol）、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（33 mg、0.16 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（15 mg、0.016 mmol）、Brettphos（17 mg、0.032 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（106 mg、0.324 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。得られた混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSでは、所望の生成物の純度は37%である（R<sub>t</sub>=0.744分；MS計算値：477.2；MS実測値：478.0 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を水（10 mL）で希釈した。水層をEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mL×2）、ブライン（40 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（添加剤として0.225% FA）により精製し、MeCN（3 mL）により更に粉碎して、（S）-2-（（5-（3,5-ジフルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（15.1 mg、収率：19%）を明黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.66-1.77（1H, m）, 2.16-2.27（3H, m）, 2.33-2.43（1H, m）, 2.45-2.50（2H, m）, 2.63-2.73（1H, m）, 3.71（2H, t, J=7.0 Hz）, 3.91（1H, t, J=10.4 Hz）, 4.04-4.11（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.8 Hz, 2.4 Hz）, 6.88（1H, d, J=8.8 Hz）, 7.59（2H, d, J=9.4 Hz）, 7.99（1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz）, 8.45（1H, d, J=2.2 Hz）, 8.57（1H, d, J=2.0 Hz）, 8.96（1H, d, J=2.2 Hz）, 9.38（1H, brs）。

【0809】

実施例185：（S）-2-（（5-（2,5-ジフルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

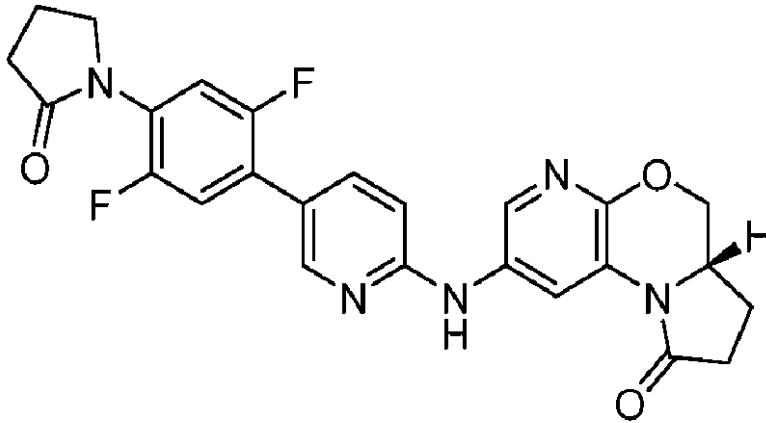
20

30

40

50

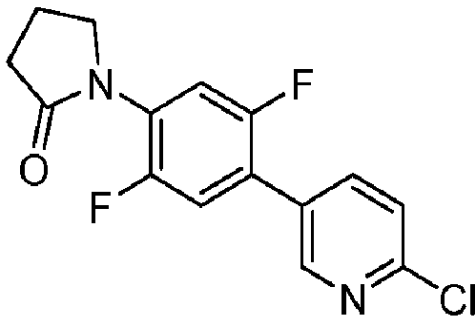
## 【化 4 3 6】



10

ステップ 1：1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 4 3 7】



20

ジオキサン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 1-(2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (806 mg、2.49 mmol)、5-ブromo-2-クロロピリジン (400 mg、2.08 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (152 mg、0.208 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (661 mg、6.24 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> で 3 回脱気及びパージした。得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で 4 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS では、所望の生成物の純度は 51% である (R<sub>t</sub> = 0.840 分; MS 計算値: 308.1; MS 実測値: 308.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL × 2)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 20% ~ 60% の EtOAc) により精製して、1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (600 mg、収率: 94%) を明黄色の固体として得た。

30

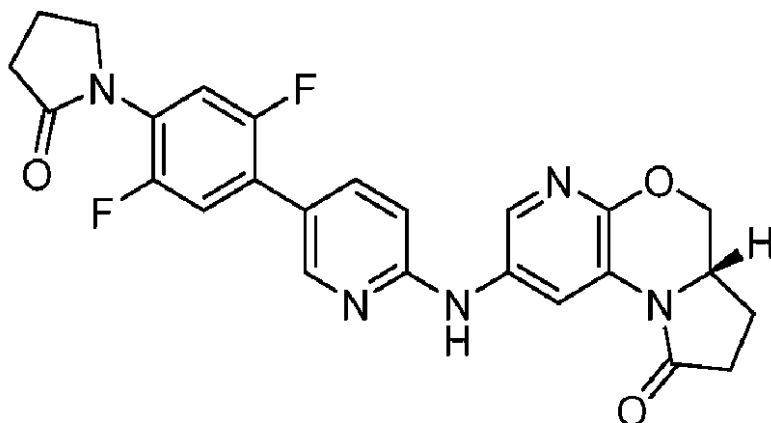
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20–2.29 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.16–7.25 (1H, m), 7.37–7.47 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (1H, s)。

## 【0810】

ステップ 2：(S)-2-((5-(2,5-ジフルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

50

【化 4 3 8】



無水ジオキサン（3 mL）中の 1-（4-（6-クロロピリジン-3-イル）-2,5-ジフルオロフェニル）ピロリジン-2-オン（50 mg、0.16 mmol）、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（33 mg、0.16 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（15 mg、0.016 mmol）、Brettphos（17 mg、0.032 mmol）及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（106 mg、0.324 mmol）の混合物を、N<sub>2</sub> で3回脱気及びパージした。得られた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。黄色の懸濁液が形成された。LCMSでは、所望の生成物の純度は37%である（R<sub>t</sub> = 0.744分；MS計算値：477.2；MS実測値：478.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を水（10 mL）で希釈した。水層を EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mL×2）、ブライン（40 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC（添加剤として 0.225 % FA）により精製し、MeCN（3 mL）により更に粉碎して、（S）-2-（（5-（2,5-ジフルオロ-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（15.1 mg、収率：19%）を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.65–1.77（1H, m）, 2.08–2.17（2H, m）, 2.18–2.27（1H, m）, 2.33–2.43（1H, m）, 2.45–2.50（2H, m）, 2.63–2.73（1H, m）, 3.81（2H, t, J=6.8 Hz）, 3.91（1H, t, J=10.0 Hz）, 4.04–4.11（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.4 Hz, 2.4 Hz）, 6.89（1H, d, J=8.8 Hz）, 7.47–7.60（2H, m）, 7.81（1H, d, J=8.6 Hz）, 8.35（1H, s）, 8.43（1H, d, J=2.0 Hz）, 8.98（1H, d, J=2.2 Hz）, 9.36（1H, br s）。

【0811】

実施例 186：（S）-2-（（5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

20

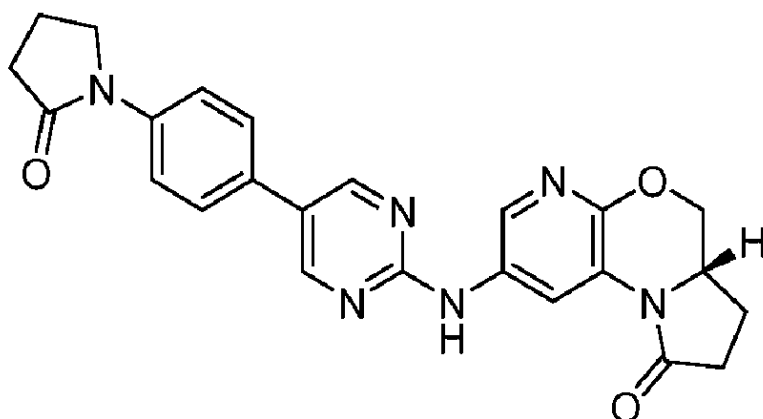
30

40

50



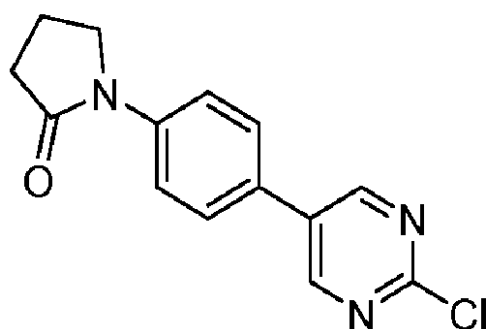
【化 4 3 9】



10

ステップ 1：1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化 4 4 0】



20

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (965mg、3.36mmol)、5-ブロモ-2-クロロピリミジン (500mg、2.58mmol)、 $K_3PO_4$  (1.65g、7.75mmol) 及び  $Pd(dppf)Cl_2$  (75mg、0.10mmol) をジオキサン (15mL) 及び  $H_2O$  (3mL) に入れ、得られた混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 52% であることを示した ( $R_t = 0.730$  分; MS 計算値: 273.1; MS 実測値: 273.9 [ $M+H$ ] $^+$ )。TLC は、出発物質がほぼ消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 70% の EA) により精製して、1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (500mg、収率: 71%) を白色の固体として得た。

30

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.18–2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.81 (2H, s)。

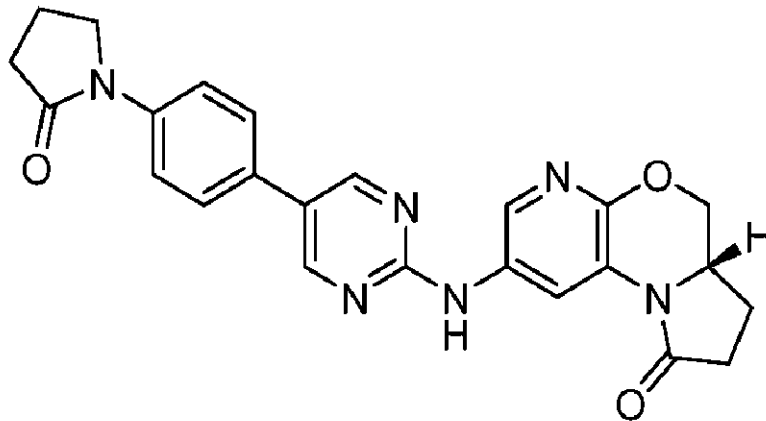
40

【0812】

ステップ 2：(S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

50

## 【化 4 4 1】



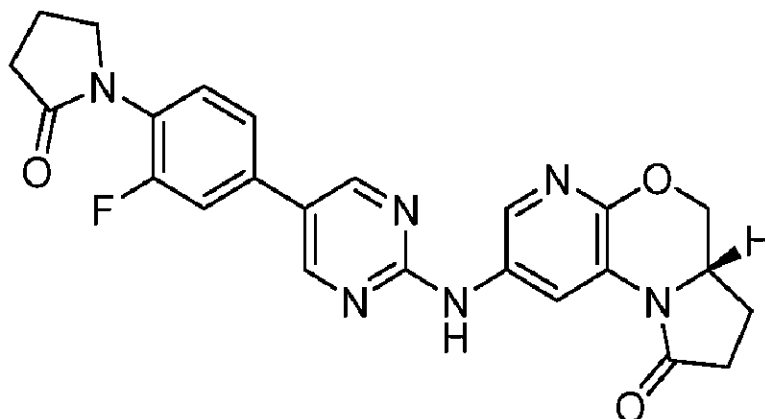
EtOH (3 mL) 中の (S)-2-アミノ-6, 6 a, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン (33 mg、0.16 mmol)、1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (40 mg、0.15 mmol) 及び濃 HCl (43 mg、42  $\mu$ L) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、所望の生成物の純度が 34 % であることを示した ( $R_t$  = 0.776 分; MS 計算値: 442.2; MS 実測値: 443.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過し、MeCN (10 mL) で洗浄して、(S)-2-((5-((4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6, 6 a, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン (17.4 mg、収率: 27%) を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.67–1.76 (1H, m), 2.04–2.11 (2H, m), 2.20–2.25 (1H, m), 2.35–2.39 (1H, m), 2.54 (2H, DMSO と重複), 2.62–2.72 (1H, m), 3.85–3.96 (3H, m), 4.02–4.10 (1H, m), 4.59 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 3.2 Hz), 7.70–7.78 (4H, m), 8.29 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 8.80 (2H, s), 9.12 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 9.79 (1H, brs)。

## 【0813】

実施例 187: (S)-2-((5-((3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6, 6 a, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン

## 【化 4 4 2】



10

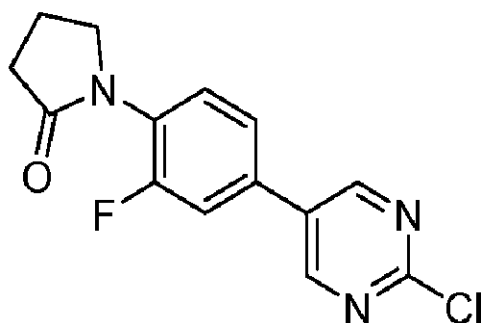
20

30

40

50

ステップ１：１－（４－（２－クロロピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）  
ピロリジン－２－オンの調製  
【化４４３】



10

１－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボ  
ロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（１．０２ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）  
、５－ブromo－２－クロロピリミジン（５００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、 $K_3PO_4$ （  
１．６４ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）及びPd（dppf） $Cl_2$ （７５ｍｇ、０．１０ｍ  
ｍｏｌ）をジオキサン（１５ｍＬ）及び $H_2O$ （３ｍＬ）に入れ、得られた混合物を８０℃  
で４時間撹拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が５４％  
であることを示した（ $R_t=0.754$ 分；MS計算値：２９１．１；MS実測値：２９  
１．９〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>）。TLCは、出発物質がほぼ消費されたことを示した。混合物を減  
圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash（PE中７０％のEA）により精製し  
て、１－（４－（２－クロロピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）ピロリジ  
ン－２－オン（３３０ｍｇ、収率：４４％）を明黄色の固体として得た。

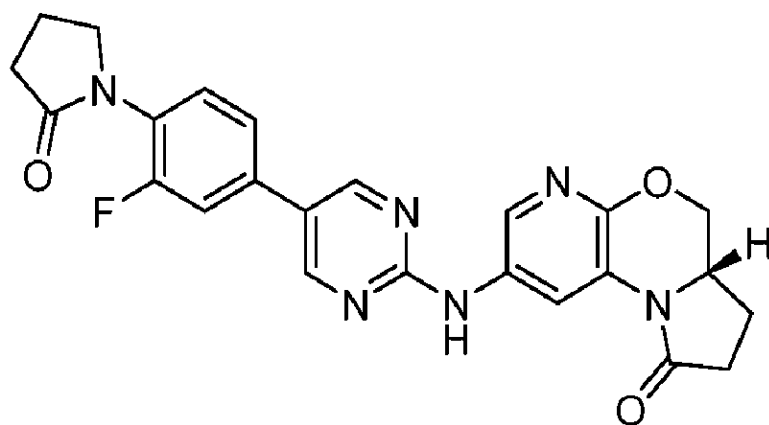
20

$^1H$  NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） $\delta$  ２．２０－２．３０（２H，m），２．  
６１（２H，t， $J=8.0$  Hz），３．９０（２H，t， $J=7.2$  Hz），７．  
３３－７．３９（２H，m），７．６２－７．６７（１H，m），８．８０（２H，  
s）。

【０８１４】

ステップ２：（S）－２－（（５－（３－フルオロ－４－（２－オキソピロリジン－１－  
イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６，６a，７，８－テトラヒドロ  
－９H－ピリド〔２，３－b〕ピロロ〔１，２－d〕〔１，４〕オキサジン－９－オンの調製  
【化４４４】

30



40

EtOH（５ｍＬ）中の（S）－２－アミノ－６，６a，７，８－テトラヒドロ－９H  
－ピリド〔２，３－b〕ピロロ〔１，２－d〕〔１，４〕オキサジン－９－オン（５０m  
g、０．２４ｍｍｏｌ）、１－（４－（２－クロロピリミジン－５－イル）－２－フルオ  
ロフェニル）ピロリジン－２－オン（７１ｍg、０．２４ｍｍｏｌ）及び濃HCl（７２

50

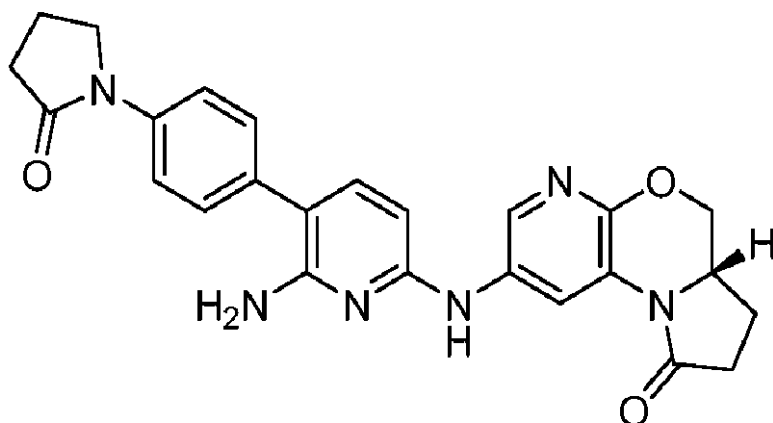
mg、73  $\mu$ L) の混合物を80℃で16時間攪拌した。黄色の溶液が黄色の懸濁液になった。LCMSは、所望の生成物の純度が77%であることを示した(Rt=0.602分; MS計算値: 460.2; MS実測値: 460.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物にEt<sub>3</sub>N(1mL)を加え、濃縮した。残留物をDMF(4mL)で希釈し、2時間放置した。混合物を濾過し、MeCN(10mL)で洗浄して、(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(14.8mg、収率: 13%)を黄色の固体として得た。濾液を分取HPLC(添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(8.4mg、収率: 7%)を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.65-1.76(1H, m), 2.07-2.17(2H, m), 2.20-2.24(1H, m), 2.35-2.42(1H, m), 2.45(2H, t, J=8.0Hz), 2.64-2.72(1H, m), 3.78(2H, t, J=7.2Hz), 3.91(1H, t, J=10.4Hz), 4.03-4.11(1H, m), 4.59(1H, dd, J=10.8, 3.2Hz), 7.52(1H, t, J=8.4Hz), 7.60(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.72(1H, dd, J=12.4, 2.0Hz), 8.28(1H, d, J=2.4Hz), 8.85(2H, s), 9.11(1H, d, J=2.8Hz), 9.86(1H, brs)。

[0815]

実施例188: (S)-2-((6-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

[化445]



ステップ1: 1-(4-(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

10

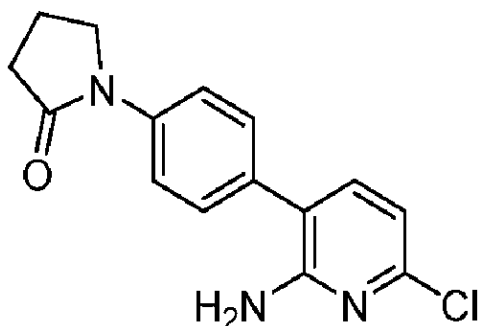
20

30

40

50

## 【化 4 4 6】



10

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(900mg、3.13mmol)、3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-アミン(500mg、2.41mmol)、 $K_3PO_4$ (1.53g、7.23mmol)及びPd(dppf) $Cl_2$ (70mg、0.096mmol)をジオキサン(15mL)及び $H_2O$ (3mL)に入れた。得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が48%であることを示した( $R_t=0.715$ 分;MS計算値:287.1;MS実測値:287.8[M+H]<sup>+</sup>)。TLCは、出発物質が残ったことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中90%のEA)により精製して、不純な生成物(240mg)を黄色の固体として得て、次いで、EA:PE=1:1(10mL)で1時間粉碎して、1-(4-(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(121mg、収率:17%)を明黄色の固体として得た。

20

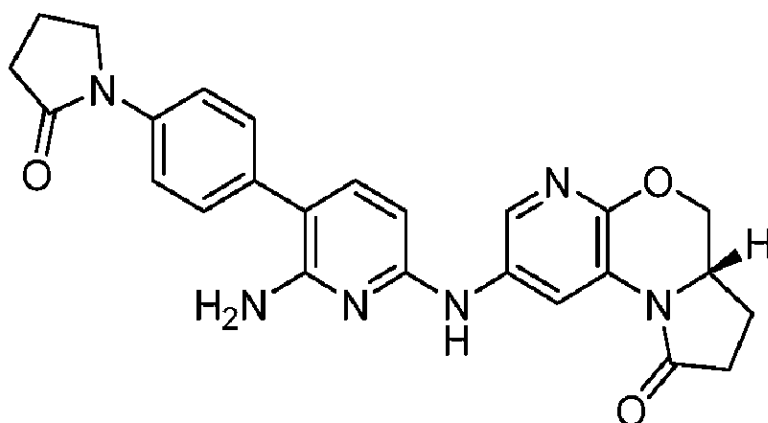
$^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.15-2.23(2H, m), 2.64(2H, t,  $J=8.0$ Hz), 3.91(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 4.58(2H, brs), 6.48(2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.42(2H, dd,  $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.67(2H, d,  $J=8.8$ Hz)。

## 【0816】

ステップ2:(S)-2-((6-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

30

## 【化 4 4 7】



40

1,4-ジオキサン(1mL)中のPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22mg、0.024mmol)及びBrettphos(26mg、0.048mmol)の混合物を50℃で10分攪拌した。(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(50mg、0.24

50

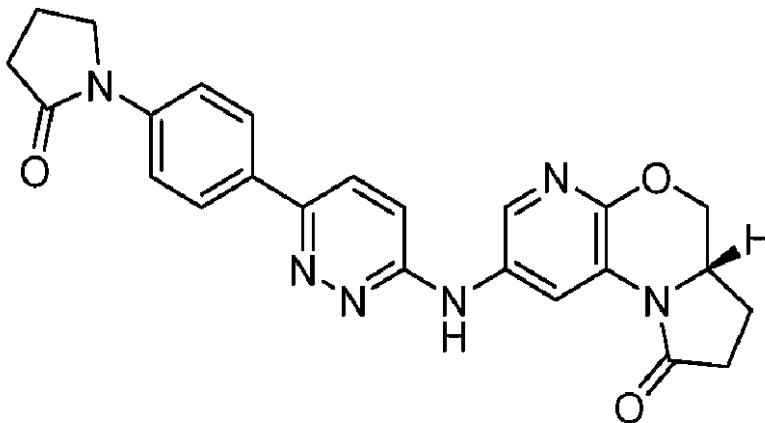
3 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中 1-(4-(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (77 mg, 0.27 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (198 mg, 0.609 mmol) を加え、得られた混合物を 100°C で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、1-(4-(2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンが完全に消費されたことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を Combi Flash (DCM 中 8% の MeOH) により精製して、不純な生成物 (70 mg) を黄色のガムとして得て、次いで分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((6-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オン (2.67 mg、収率：2%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61–1.70 (1H, m), 2.01–2.13 (2H, m), 2.16–2.25 (1H, m), 2.35–2.40 (1H, m), 2.58–2.63 (3H, m), 3.81–3.88 (3H, m), 3.98–4.03 (1H, m), 4.52–4.57 (1H, m), 5.68 (2H, brs), 6.03 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.68 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.81 (1H, brs)。

【0817】

実施例 189：(S)-2-((6-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オン

【化 448】



ステップ 1：1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

10

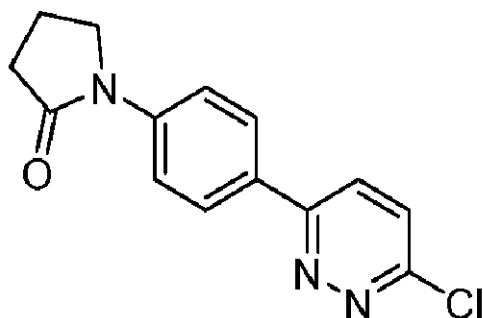
20

30

40

50

## 【化 4 4 9】



10

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(1.25g、4.36mmol)、3,6-ジクロロピリダジン(500mg、3.36mmol)、 $K_3PO_4$ (2.14g、10.1mmol)及びPd(dppf) $Cl_2$ (98mg、0.13mmol)をジオキサン(15mL)及び $H_2O$ (3mL)に入れ、得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が34%であることを示した( $R_t=0.715$ 分; MS計算値: 273.1; MS実測値: 273.8  $[M+H]^+$ )。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(EA)により精製して、不純な生成物を黄色の固体として得て、次いで、 $CH_3CN$ (4mL)で2時間粉碎して、1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(122mg、収率: 13%)を白色の固体として得た。

20

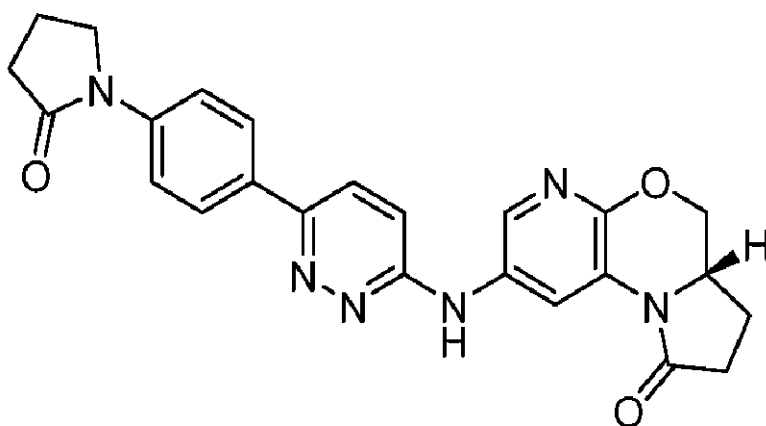
$^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.18-2.26(2H, m), 2.67(2H, t,  $J=7.6$ Hz), 3.94(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 7.55(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.80-7.85(3H, m), 8.08(2H, d,  $J=8.8$ Hz)。

## 【0818】

ステップ2: (S)-2-((6-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

30

## 【化 4 5 0】



40

EtOH(3mL)中の(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(30mg、0.15mol)及び1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(40mg、0.15mmol)の混合物を80℃で16時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMSは、出発物質が消費されなかったことを示した。

50

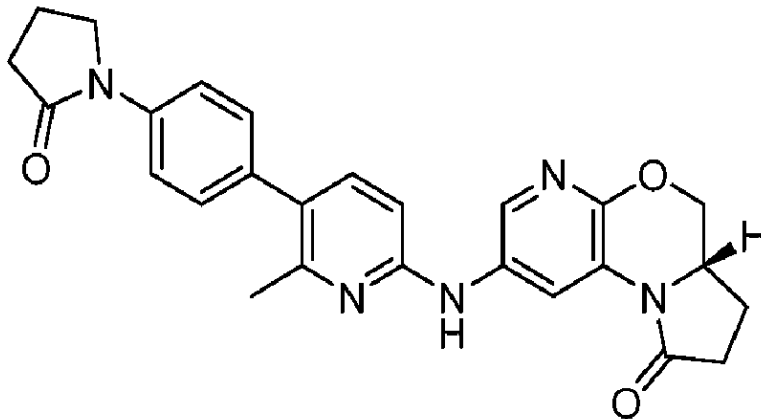
赤色の溶液にHCl (43mg、44 $\mu$ L)を加えた。混合物を80℃で16時間撹拌した。LCMSは、所望の生成物の純度が66%であることを示した(Rt=0.642分; MS計算値: 442.2; MS実測値: 442.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過し、MeCN (10mL)で洗浄して、(S)-2-((6-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (19.0mg、収率: 29%)を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.66-1.75 (1H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 2.57 (2H, DMSOと重複), 2.67-2.72 (1H, m), 3.87-3.97 (3H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J=10.8, 3.2Hz), 7.41 (1H, d, J=9.6Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8Hz), 8.04 (2H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=9.2Hz), 8.42 (1H, d, J=2.8Hz), 8.96 (1H, d, J=2.4Hz), 9.97 (1H, brs)。

【0819】

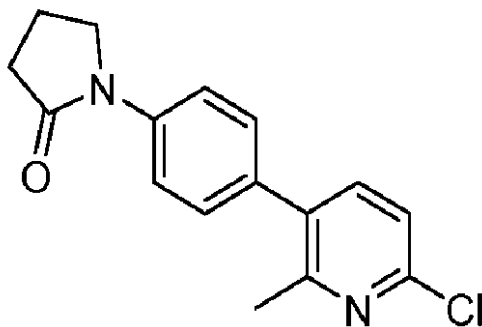
実施例190: (S)-2-((6-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化451】



ステップ1: 1-(4-(6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化452】



1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (904mg、3.15mmol)、3-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリジン (500mg、2.42mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.

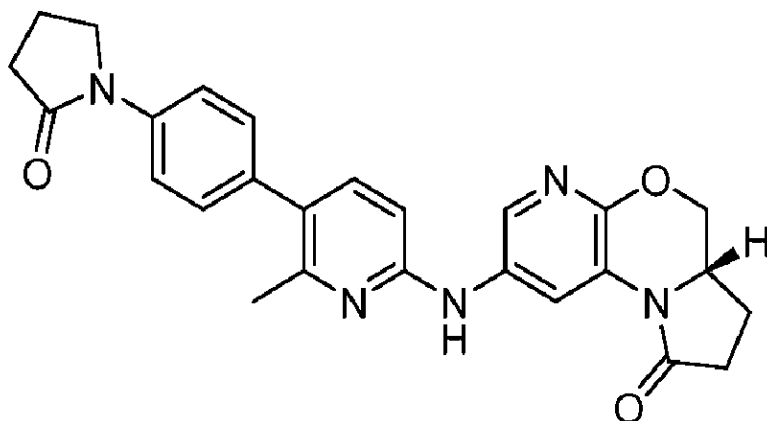


5.4 g、7.27 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (71 mg、0.097 mmol) をジオキサン (15 mL) 及び H<sub>2</sub>O (3 mL) に入れ、得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 78 %であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.792 分; MS 計算値: 286.1; MS 実測値: 286.8 [M+H]<sup>+</sup>)。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 48 % の EA) により精製して、1-(4-(6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (500 mg、収率: 72 %) を明黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16–2.25 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 3.91 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 7.20 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (2 H, d, J = 8.8 Hz)。

【0820】

ステップ 2: (S)-2-((6-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化453】



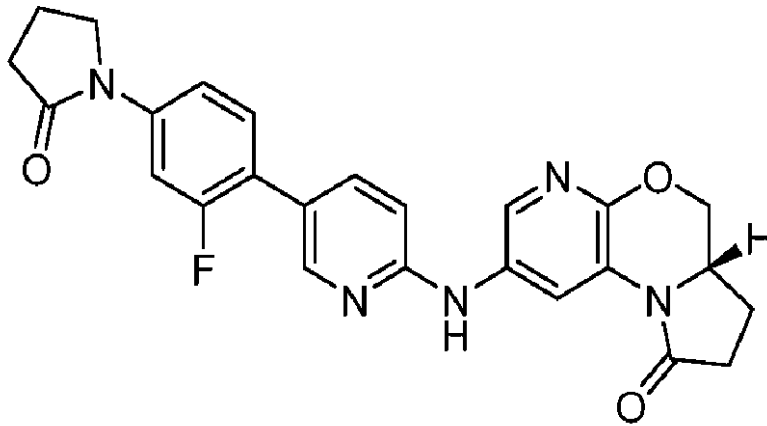
1,4-ジオキサン (1 mL) 中の Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 mg、0.024 mmol) 及び Brettphos (26 mg、0.048 mmol) の混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (50 mg、0.24 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中 1-(4-(6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (77 mg、0.27 mmol)、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg、0.609 mmol) を加え、得られた混合物を 100 °C で 14 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 57 %であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.667 分; MS 計算値: 455.2; MS 実測値: 456.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((6-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (24.8 mg、収率: 22 %) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63–1.75 (1 H, m), 2.04–2.12 (2 H, m), 2.17–2.25 (1 H, m), 2.35–2.42 (4 H, m), 2.53 (2 H, DMSO と重複), 2.60–2.73 (1 H, m), 3.85–3.91 (3 H, m), 4.02–4.10 (1 H, m), 4.5

7 (1H, dd,  $J=10.8, 2.8$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.13 (1H, brs), 9.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz)。

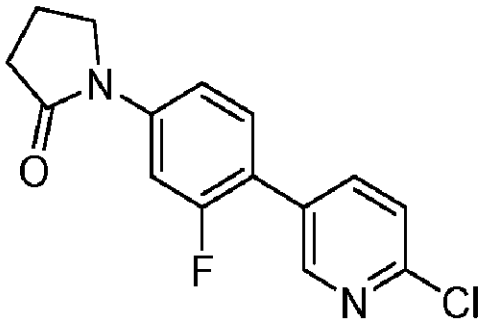
【0821】

実施例191：(S)-2-(5-(2-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化454】



ステップ1：1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化455】



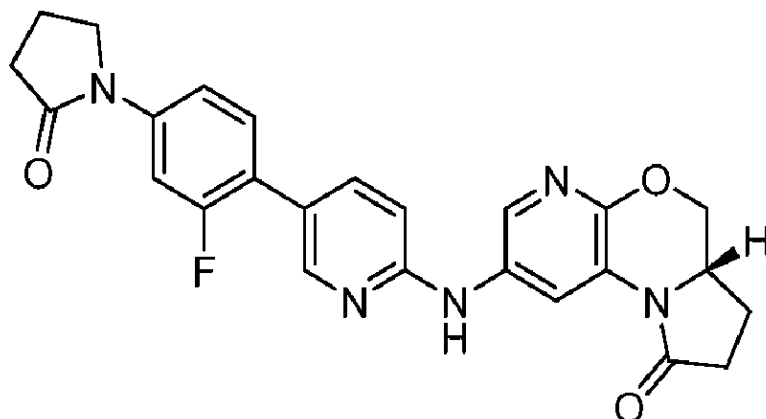
1-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (1.03 g、3.38 mmol)、5-ブロモ-2-クロロピリジン (500 mg、2.60 mmol)、 $K_3PO_4$  (1.65 g、7.79 mmol) 及び  $Pd(dppf)Cl_2$  (76 mg、0.10 mmol) をジオキサン (15 mL) 及び  $H_2O$  (3 mL) に入れ、得られた混合物を  $80^\circ C$  で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が40%であることを示した ( $R_t=0.784$  分; MS計算値: 290.1; MS実測値: 290.8  $[M+H]^+$ )。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中59%のEA) により精製して、1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (240 mg、収率: 32%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.15–2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.38–7.43 (2H, m), 7.46–7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.55 (1H

, s)。

【0822】

ステップ2: (S)-2-((5-(2-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製【化456】



1,4-ジオキサン(1mL)中の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg、0.024mmol)及びBrettphos(26mg、0.048mmol)の混合物を50℃で10分攪拌した。(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(50mg、0.24mmol)、ジオキサン(5mL)中1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン(78mg、0.27mmol)、及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (198mg、0.609mmol)を加え、得られた混合物を100℃で14時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が53%であることを示した( $R_t=0.673$ 分; MS計算値: 459.2; MS実測値: 460.0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(添加剤として0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((5-(2-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(24.8mg、収率: 22%)を白色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65-1.72(1H, m), 2.03-2.11(2H, m), 2.17-2.22(1H, m), 2.34-2.42(1H, m), 2.55(2H, DMSOと重複), 2.63-2.71(1H, m), 3.84-3.92(3H, m), 4.02-4.10(1H, m), 4.58(1H, dd,  $J=10.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48-7.57(2H, m), 7.72-7.78(2H, m), 8.30(1H, s), 8.40(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.98(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 9.27(1H, brs)。

【0823】

実施例192: (S)-2-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

20

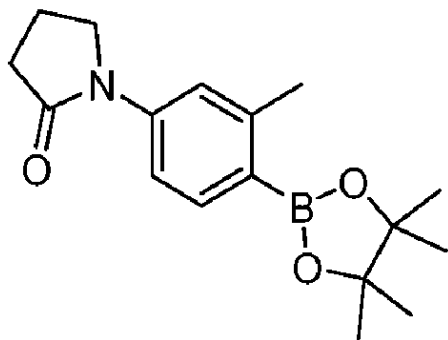
30

40

50



## 【化 4 5 9】

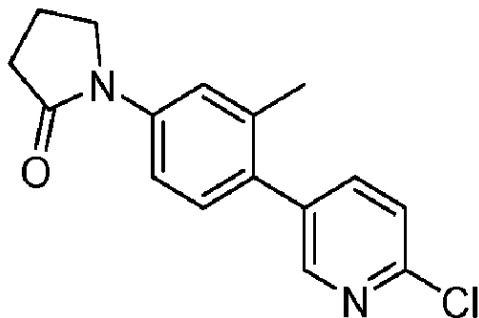


ジオキサン（60 mL）中の1-（4-ブロモ-3-メチルフェニル）ピロリジン-2-オン（2.50 g、9.84 mmol）、Bispin（3.75 g、14.8 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（720 mg、0.984 mmol）の混合物に、KOAc（2.90 g、29.5 mmol）を加え、得られた混合物を、N<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で4時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が78%であることを示した（R<sub>t</sub>=1.837分；MS計算値：301.2；MS実測値：301.9 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、1-（3-メチル-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）フェニル）ピロリジン-2-オン（2.96 g、粗物質）を褐色の固体として得た。

## 【0825】

ステップ3：1-（4-（6-クロロピリジン-3-イル）-3-メチルフェニル）ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 4 6 0】



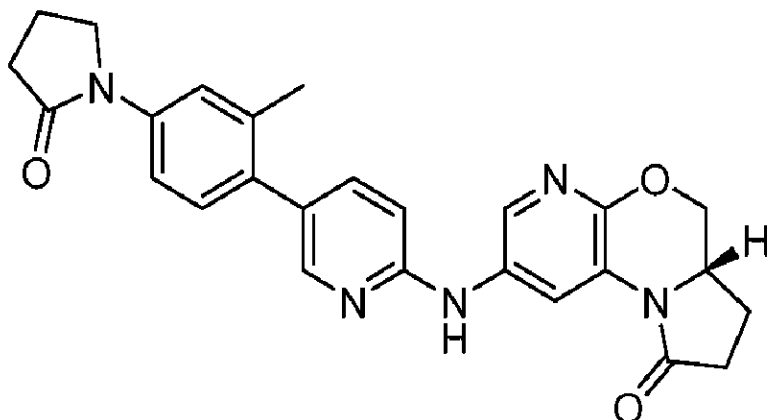
ジオキサン（12 mL）中の1-（3-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（689 mg、2.29 mmol）、5-ブロモ-2-クロロピリジン（400 mg、2.08 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（152 mg、0.208 mmol）の混合物に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（441 mg、4.16 mmol）及びH<sub>2</sub>O（2 mL）を加え、得られた混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、90℃で4時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が37%であることを示した（R<sub>t</sub>=0.821分；MS計算値：286.1；MS実測値：286.9 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を水（30 mL）で希釈し、EtOAc（35 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（35 mL×2）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash（PE/EtOAc=6/1～3/1～3/2）により精製して、1-（4-（6-クロロピリジン-3-イル）-3-メチルフェニル）ピロリジン-2-オン（300 mg、収率：41%）を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） δ 2.02–2.12（2H, m）, 2.26（3H, s）, 2.48–2.51（2H, m）, 3.87（2H, t, J

= 6.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58–7.65 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz)。

【0826】

ステップ4: (S)-2-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化461】

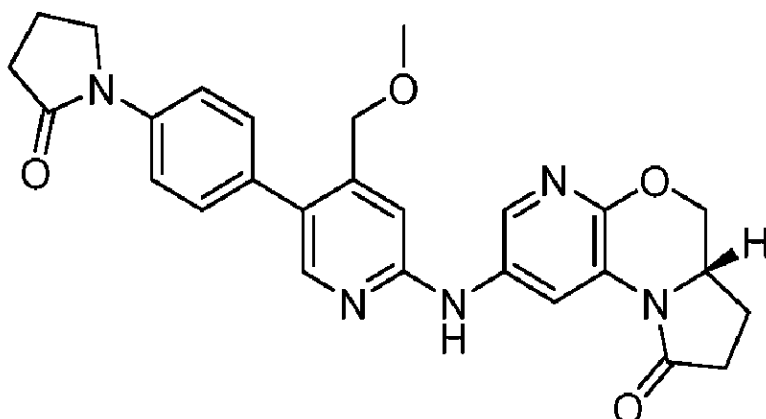


ジオキサン (5 mL) 中の 1-(4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン (60 mg、0.21 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (39 mg、0.19 mmol) の混合物に、Brettphos (10 mg、0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 mg、0.38 mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 mg、0.019 mmol) を加え、得られた混合物を N<sub>2</sub> で 3 回パージし、50℃で 0.5 時間攪拌し、次いで N<sub>2</sub> 雰囲気下、95℃に 15.5 時間加熱して、褐色の溶液を得た。LCMS は、所望の生成物の純度が 20% であることを示した (R<sub>t</sub>=1.296 分; MS 計算値: 492.2; MS 実測値: 456.1 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濾過した。フィルターケーキを DCM (10 mL × 2) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を Combi Flash (DCM/MeOH=100/1~10/1) により精製し、次いで分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) 精製により更に精製して、(S)-2-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (11.5 mg、収率: 13%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65–1.74 (1H, m), 2.02–2.12 (2H, m), 2.18–2.25 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.34–2.44 (1H, m), 2.48–2.51 (2H, m), 2.61–2.72 (1H, m), 3.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.86–3.92 (1H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 4.57–4.61 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51–7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.4, 0.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.34 (1H, brs)。

【0827】

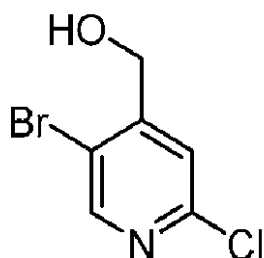
実施例 193: (S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テト

ラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化462】



10

ステップ1：(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノールの調製  
【化463】



20

THF (15 mL) 中の5-ブロモ-2-クロロイソニコチンアルデヒド (1.00 g、4.54 mmol) の混合物に、 $\text{NaBH}_4$  (172 mg、4.54 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で少量ずつ加え、次いで  $20^\circ\text{C}$  に温め、2時間攪拌して、黄色の懸濁液を得た。TLC (PE/EtOAc = 3/1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (15 mL) でクエンチし、次いで HCl (1 M) により pH = 3~4 に調整した。混合物を EtOAc (30 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を Combi Flash (PE/EtOAc = 8/1~6/1~5/1) により精製して、(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノール (820 mg、収率：81%) を白色の固体として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.52 (2H, s), 5.80 (1H, brs), 7.54 (1H, s), 8.52 (1H, s)。

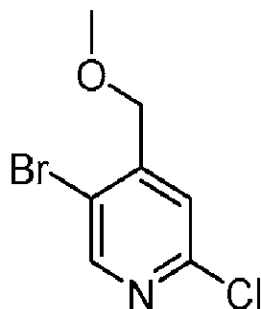
【0828】

40

ステップ2：5-ブロモ-2-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジンの調製

50

## 【化 4 6 4】



10

無水THF（10mL）中の（5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル）メタノール（350mg、1.57mmol）の混合物にNaH（94mg、2.4mmol、純度60%で鉱油中に分散）を0℃で少量ずつ加え、0.5時間攪拌して、無色の溶液が褐色の溶液になり、次いでMeI（456mg、3.21mmol）を0℃で滴加し、次いで25℃に温め、2.5時間攪拌して、淡黄色の溶液を得た。TLC（PE/EtOAc＝5/1）は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水（10mL）でクエンチし、次いでEtOAc（20mL×2）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（25mL×2）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash（PE/EtOAc＝10/1～8/1）により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-（メトキシメチル）ピリジン（260mg、収率：70%）を無色の油状物として得た。

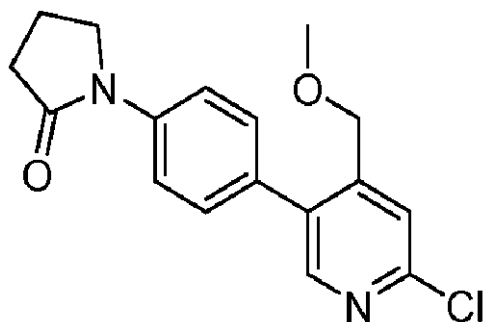
20

<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 3.43（3H，s），4.47（2H，s），7.49（1H，s），8.57（1H，s）。

## 【0829】

ステップ3：1-（4-（6-クロロ-4-（メトキシメチル）ピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

## 【化 4 6 5】



30

ジオキサン（10mL）中の1-（4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（300mg、1.04mmol）、5-ブロモ-2-クロロ-4-（メトキシメチル）ピリジン（247mg、1.04mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（76mg、0.10mmol）の混合物に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（277mg、2.61mmol）及びH<sub>2</sub>O（2mL）を加え、得られた混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、95℃で3時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が81%であることを示した（R<sub>t</sub>＝0.835分；MS計算値：316.1；MS実測値：317.1 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を濾過した。フィルターケーキをEtOAc（10mL）で洗浄した。濾液を水（20mL）で希釈し、次いでEtOAc（30mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30mL×2）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCom

40

50



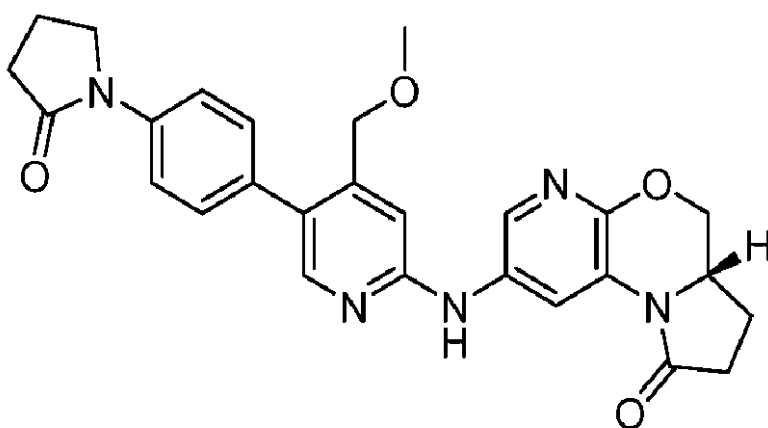
bi Flash (PE/EtOAc=3/1~1/1~1/2) (TLC: PE/EtOAc=1/1) により精製して、1-(4-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (300mg、収率: 9%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.02-2.12 (2H, m), 2.48-2.51 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.41 (2H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.79 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s)。

【0830】

ステップ4: (S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化466】



ジオキサン (6mL) 中の1-(4-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (85mg, 0.27mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (50mg, 0.24mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22mg, 0.024mmol)、Brettphos (13mg, 0.024mmol) の混合物に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (159mg, 0.487mmol) を加え、得られた混合物を $\text{N}_2$ 雰囲気下、50℃で1時間攪拌した。次いで95℃に加熱し、 $\text{N}_2$ 雰囲気下で更に3時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が33%であることを示した ( $R_t=0.742$ 分; MS計算値: 485.2; MS実測値: 486.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。混合物を濾過した。フィルターケーキをDCM (10mL $\times$ 2) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash (DCM/MeOH=100/1~10/1) (TLC: DCM/MeOH=15/1) により精製し、次いで分取HPLC (添加剤として0.225%FA) により更に精製して、(S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (15.0mg、収率: 12%) を淡黄色の固体として得た。

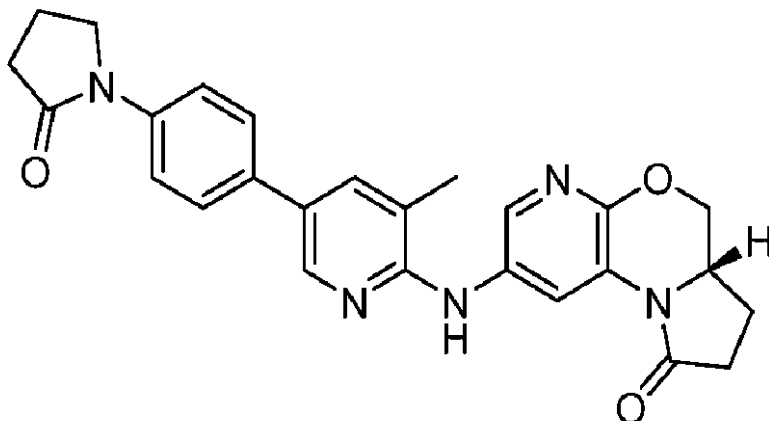
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65-1.74 (1H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.48-2.51 (2H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.82-3.90 (3H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.55-4.61 (1H, m), 6.9

9 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.35 (1H, brs)。

【0831】

実施例194：(S)-2-((3-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化467】

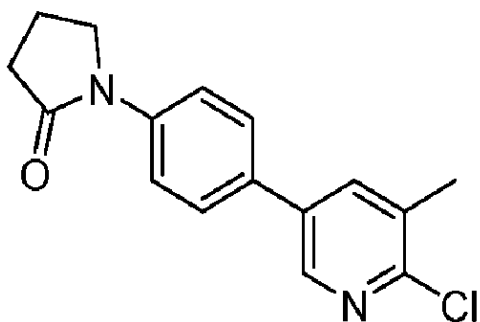


10

20

ステップ1：1-(4-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化468】



30

ジオキサン(12 mL)中の1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(890 mg、3.10 mmol)、5-ブロモ-2-クロロ-3-メチルピリジン(400 mg、1.94 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(85 mg、0.12 mmol)の混合物に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(616 mg、5.81 mmol)及びH<sub>2</sub>O(2 mL)を加え、得られた混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、80℃で5時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が73%であることを示した(R<sub>t</sub>=1.642分; MS計算値: 286.1; MS実測値: 286.8 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(35 mL×2)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(35 mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をEtOAc/PE(5 mL/30 mL)で洗浄して、1-(4-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(450 mg、収率: 81%)を褐色の固体として得た。

40

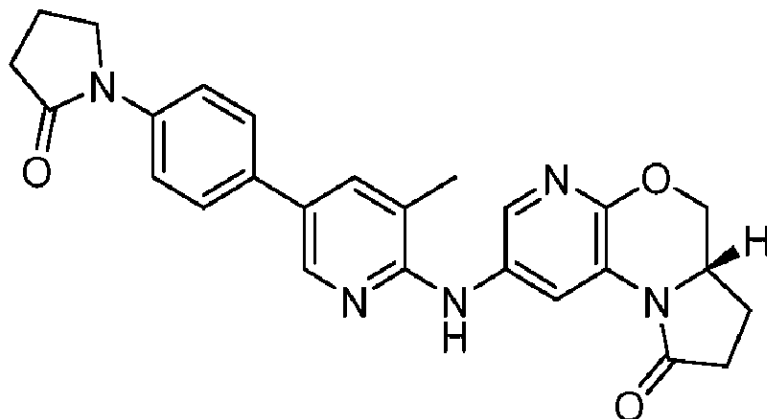
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02-2.12(2H, m), 2.41(3H, s), 2.48-2.51(2H, m), 3.89(2H, t, J=6.8 Hz), 7.72-7.85(4H, m), 8.15(1H, d, J=2.

50

0 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0832】

ステップ2: (S)-2-((3-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化469】



ジオキサン(5 mL)中の1-(4-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(60 mg、0.21 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(39 mg、0.19 mmol)の混合物に、Brettphos(10 mg、0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(124 mg、0.380 mmol)及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(17 mg、0.019 mmol)を加え、得られた混合物をN<sub>2</sub>で3回パージし、50℃で0.5時間攪拌し、次いでN<sub>2</sub>雰囲気下、95℃に15.5時間加熱して、褐色の溶液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が13%であることを示した(R<sub>t</sub>=1.288分; MS計算値: 455.2; MS実測値: 456.0 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濾過した。フィルターケーキをDCM(10 mL×2)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をCombi Flash(DCM/MeOH=100:1~10:1)により精製し、次いで分取HPLC(添加剤として0.225% FA)精製により更に精製して、(S)-2-((3-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(7.7 mg、収率: 9%)を黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.74(1H, m), 2.04-2.11(2H, m), 2.16-2.27(1H, m), 2.35(3H, s), 2.38-2.46(1H, m), 2.49-2.52(2H, m), 2.66-2.71(1H, m), 3.86(2H, t, J=7.2 Hz), 3.89-3.96(1H, m), 4.02-4.14(1H, m), 4.52-4.64(1H, m), 7.66(2H, d, J=8.8 Hz), 7.73(2H, d, J=8.8 Hz), 7.87(1H, s), 8.16-8.25(2H, m), 8.31-8.47(1H, m), 8.96(1H, brs)。

【0833】

実施例195: (S)-2-((4-メトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

10

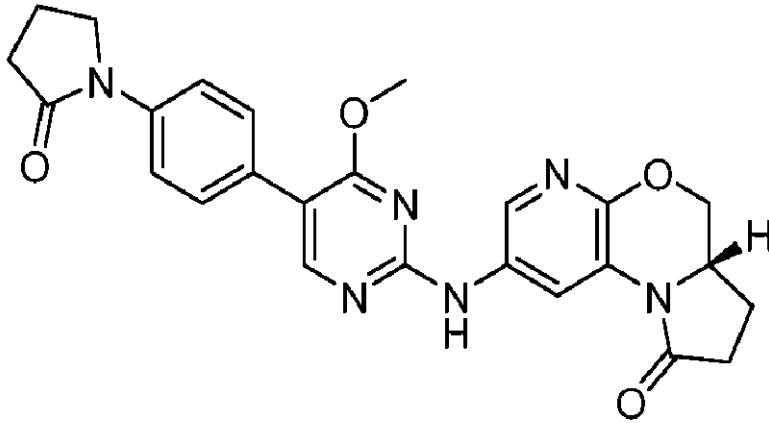
20

30

40

50

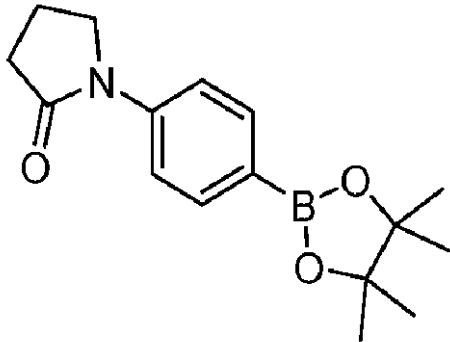
【化 4 7 0】



10

ステップ 1：1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化 4 7 1】



20

ジオキサン (300 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン (16.0 g、66.6 mmol)、Bispin (20.3 g、80.0 mmol)、KOAc (14.0 g、199 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.46 g、2.00 mmol) の混合物を 100℃ で 17 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、生成物の純度が 63% であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.713 分; MS 計算値: 287.2; MS 実測値: 288.2 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を 20℃ に冷却し、シリカゲルで濾過し、次いで PE/EA (1/1、2 L) で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (33.0 g、粗物質) を黄色のガムとして得た。

30

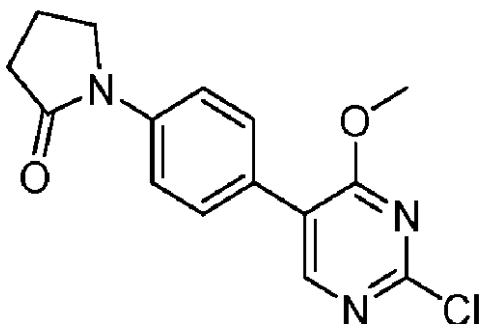
【0834】

ステップ 2：1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

40

50

## 【化 4 7 2】



10

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (1.41 g、4.92 mmol)、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン (1.00 g、4.48 mmol)、 $K_3PO_4$  (2.85 g、13.4 mmol) 及び  $Pd(dppf)Cl_2$  (140 mg、0.179 mmol) をジオキサン (25 mL) 及び  $H_2O$  (5 mL) に入れ、混合物を 80℃ で 4 時間撹拌した。黒色の溶液が形成された。LCMS は、生成物の純度が 23% であることを示した ( $R_t = 0.670$  分; MS 計算値: 303.1; MS 実測値: 303.9 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 50% ~ 80% の EtOAc) により精製して、1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (500 mg、収率: 2つのステップで 37%) を白色の固体として得た。

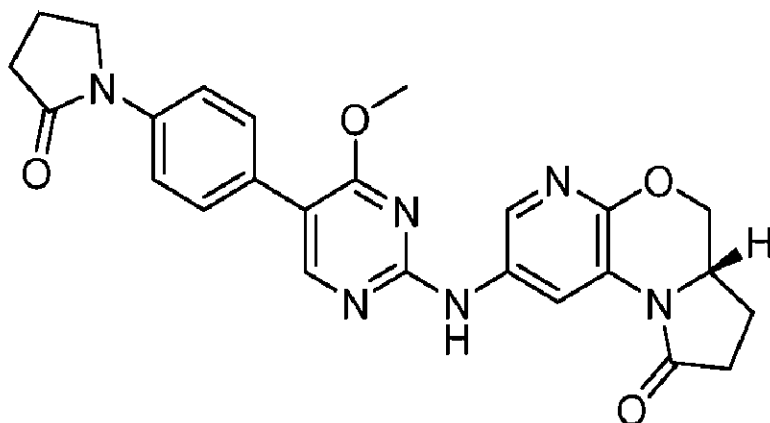
20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.15–2.25 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.06 (3H, s), 7.55–7.65 (2H, m), 7.69–7.77 (2H, m), 8.34 (1H, s)。

## 【0835】

ステップ 3: (S)-2-((4-メトキシ-5-(4-(2-オキサピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化 4 7 3】

30



40

DMF (3 mL) 中の 1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (60 mg、0.19 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (40 mg、0.19 mmol) 及び濃 HCl (15  $\mu$ L) の混合物を 80℃ で 16 時間撹拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、

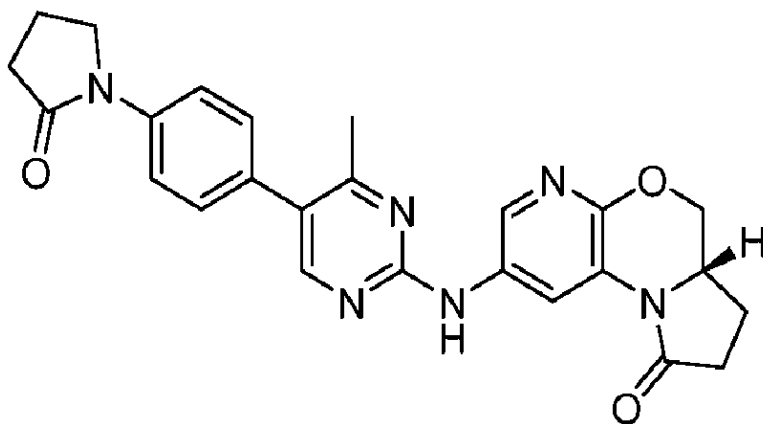
50

1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンが残っていることを示した。次いで、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(40mg、0.19mmol)を懸濁液に加え、80℃で12時間攪拌した。LCMS-2は、生成物の純度が50%であることを示した( $R_t=1.386$ 分; MS計算値: 472.2; MS実測値: 473.0  $[M+H]^+$ )。反応混合物を濾過し、固体をCH<sub>3</sub>CN(3mL)で洗浄した。濾液をHPLC(添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)により精製し、凍結乾燥して、固体を得た。固体をCH<sub>3</sub>CN(2mL)で粉碎して(S)-2-(4-(4-メトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(7.0mg、収率: 7%)を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.59-1.75(1H, m), 2.01-2.13(2H, m), 2.16-2.26(1H, m), 2.36-2.43(1H, m), 2.54(2H, DMSOと重複), 2.65-2.71(1H, m), 3.84-3.95(3H, m), 3.98-4.03(3H, m), 4.04-4.11(1H, m), 4.57(1H, dd,  $J=10.8, 3.2$ Hz), 7.55(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.69(2H, d,  $J=7.2$ Hz), 8.17(1H, d,  $J=2.4$ Hz), 8.30(1H, s), 9.34(1H, s), 9.75(1H, s)。

【0836】

実施例196: (S)-2-(4-(4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化474】



ステップ1: 1-(4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

10

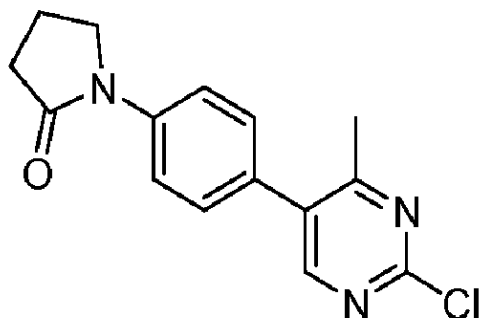
20

30

40

50

【化 4 7 5】



10

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (2.08 g、7.23 mmol)、5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリミジン (1.00 g、4.82 mmol)、 $K_3PO_4$  (3.07 g、14.5 mmol) 及び  $Pd(dppf)Cl_2$  (141 mg、0.193 mmol) をジオキサン (25 mL) 及び  $H_2O$  (5 mL) に入れた。得られた混合物を 80℃で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、生成物の純度が21%であることを示した ( $R_t=0.688$  分; MS計算値: 287.1; MS実測値: 288.0  $[M+H]^+$ )。反応混合物を  $EtOAc$  (10 mL) で希釈し、 $EtOAc$  (10 mL  $\times$  2) で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を  $Combi Flash$  (PE中10%~35%の  $EtOAc$ ) により精製して、1-(4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (320 mg、収率: 23%) を黄色の固体として得た。

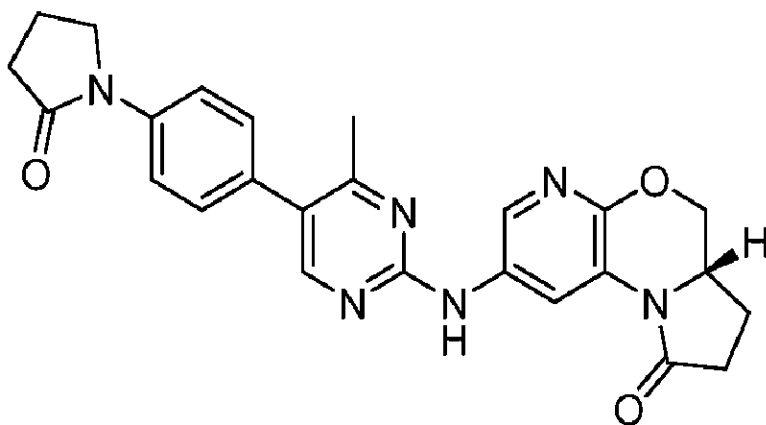
20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.20–2.24 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.29–7.34 (2H, m), 7.74–7.77 (2H, m), 8.40 (1H, s)。

【0837】

ステップ2: (S)-2-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化 4 7 6】

30



40

DMF (4 mL) 中の 1-(4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (77 mg、0.26 mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (50 mg、0.24 mmol) 及び濃  $HCl$  (56  $\mu$ L

50

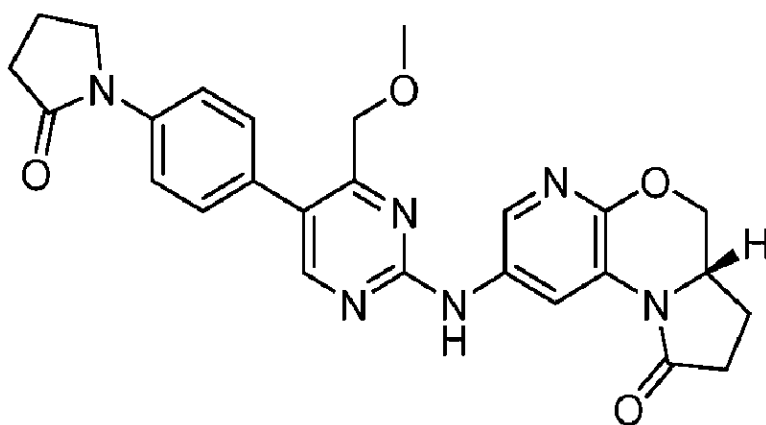
）の混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、1-（4-（2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンが残っていることを示した。次いで、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（15mg、0.24mmol）を加え、80℃で 12 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、生成物の純度が 23%であることを示した（Rt=0.798 分；MS 計算値：456.2；MS 実測値：457.1 [M+H]<sup>+</sup>）。反応混合物を濾過して、黄色の固体を得た。黄色の固体を HPLC（添加剤として 0.225%FA）により精製し、凍結乾燥して、（S）-2-（（4-メチル-5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（12mg、収率：11%）をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.69-1.80（1H, m）, 2.19-2.25（2H, m）, 2.30-2.40（1H, m）, 2.45（3H, s）, 2.55-2.63（1H, m）, 2.64-2.69（2H, m）, 2.70-2.79（1H, m）, 3.86-3.95（3H, m）, 4.08-4.17（1H, m）, 4.63（1H, dd, J=10.8, 3.2Hz）, 7.08（1H, s）, 7.31（2H, d, J=8.4Hz）, 7.71（2H, d, J=8.8Hz）, 8.23-8.28（2H, m）, 9.33（1H, d, J=2.4Hz）。

【0838】

実施例 197：（S）-2-（（4-（メトキシメチル）-5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン

【化 477】



ステップ 1：メチル 5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-カルボキシレートの調製

10

20

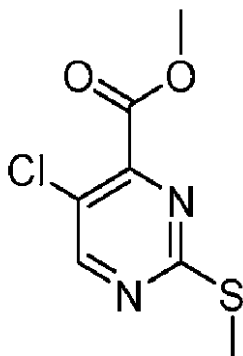
30

40

50



【化 4 7 8】



10

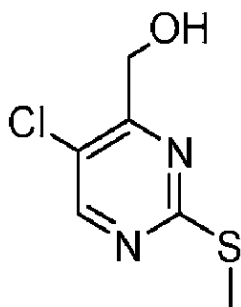
塩化オキサリル（15.5 g、122 mmol）を、DCM（80 mL）中5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-カルボン酸（5.0 g、24 mmol）及びDMF（357 mg、4.89 mmol）の混合物に0℃で滴加した。混合物を15℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮した。MeOH（50 mL）を残留物に0℃で滴加し、15℃で2時間撹拌して、褐色の溶液を得た。TLCは、出発物質が消費されたことを示した。混合物を濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；20 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、0～9%酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶出剤@40 mL／分）により精製して、メチル5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-カルボキシレート（5.2 g、収率：98%）を白色の固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  2.58（3H, s）, 4.00（3H, s）, 8.60（1H, s）。

【0839】

ステップ2：（5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-イル）メタノールの調製  
【化 4 7 9】



30

トルエン中のDIBAL-H（トルエン中1 M、48 mL、48 mmol）を、DCM（100 mL）中のメチル5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-カルボキシレート（5.2 g、24 mmol）の溶液に-60℃で滴加した。混合物を15℃にゆっくりと温め、15℃で15時間撹拌して、黄色の溶液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が64%であることを示した（ $R_t = 0.648$ 分；MS計算値：190.0；MS実測値：190.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ）。TLCは、より大きな極性を有する1つの主要なスポットが検出されたことを示した。混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液（150 mL）でクエンチし、EtOAc（150 mL）で希釈し、濾過した。混合物をEtOAc（150 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；40 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、0～8%酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶出剤@40 mL／分）により精製して、（5-クロロ-2-（メチルチオ）ピリミジン-4-イル）メタノール（1.8 g、収率：40%

40

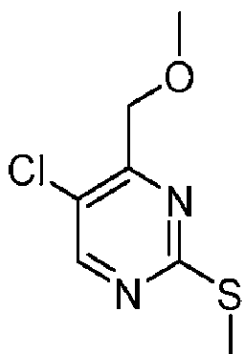
50

)を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.54 (3H, s), 4.58 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 5.46 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)。

【0840】

ステップ3：5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの調製  
【化480】



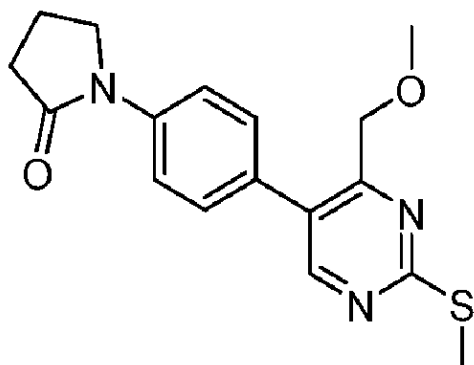
$\text{Me}_3\text{OBF}_4$  (698mg、4.72mmol)を、DCM (20mL)中の(5-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メタノール (900mg、4.72mmol)及びN1, N1, N8, N8-テトラメチルナフタレン-1, 8-ジアミン (1.5g、7.1mmol)の混合物に加えた。混合物を20℃で1時間攪拌して、褐色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が44%であることを示した ( $R_t=0.739$ 分; MS計算値: 204.0; MS実測値: 204.8 [ $M+H$ ] $^+$ )。TLCは、より低い極性を有する1つのスポットが検出されたことを示した。混合物をMeOH (10mL)で希釈し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0~5%酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶出剤@30mL/分)により精製して、5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン (650mg、粗物質)を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.53 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.54 (2H, s), 8.71 (1H, s)。

【0841】

ステップ4：1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化481】



ジオキサン (2mL)及び $\text{H}_2\text{O}$  (0.4mL)中の5-クロロ-4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン (100mg、0.489mmol)、1-(4-

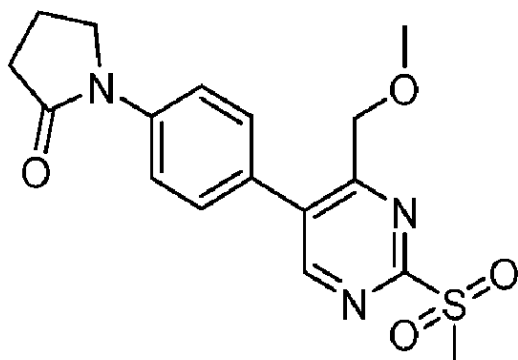
(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (309 mg、1.07 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (318 mg、0.977 mmol) 及び  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (12 mg、0.024 mmol) の混合物を  $\text{N}_2$  下、100℃で5時間攪拌して、黒色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が35%であることを示した ( $R_t = 1.542$  分; MS計算値: 329.1; MS実測値: 330.1 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>)。TLCは、より大きな極性を有する1つの主要なスポットが検出されたことを示した。混合物をES9451-41と合わせ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0~50% 酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶出剤@35 mL/分) により精製して、1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (2つのステップで49%) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.07 (3H, s), 2.02–2.14 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.26 (3H, s), 3.88 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.38 (2H, s), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.59 (1H, s)。

【0842】

ステップ5: 1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化482】



DCM (20 mL) 中の1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (380 mg、1.15 mmol) 及び *m*-CPBA (468 mg、2.31 mmol、純度85%) の混合物を20℃で30分攪拌して、淡黄色の懸濁液を得た。LCMSは、所望の生成物の純度が65%であることを示した ( $R_t = 1.335$  分; MS計算値: 361.1; MS実測値: 362.0 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>)。TLCは、出発物質が消費されたことを示した。混合物をDCM (50 mL) で希釈し、飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 (50 mL) でクエンチした。混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL  $\times$  2) で洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (370 mg、粗物質) を黄色の固体として得た。

【0843】

ステップ6: (S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

10

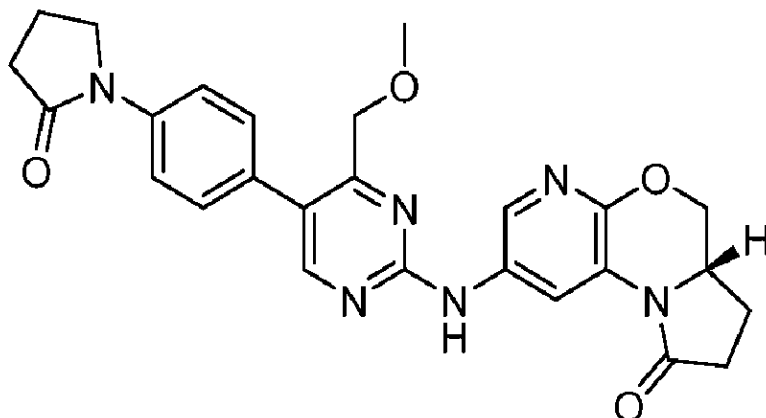
20

30

40

50

【化 4 8 3】



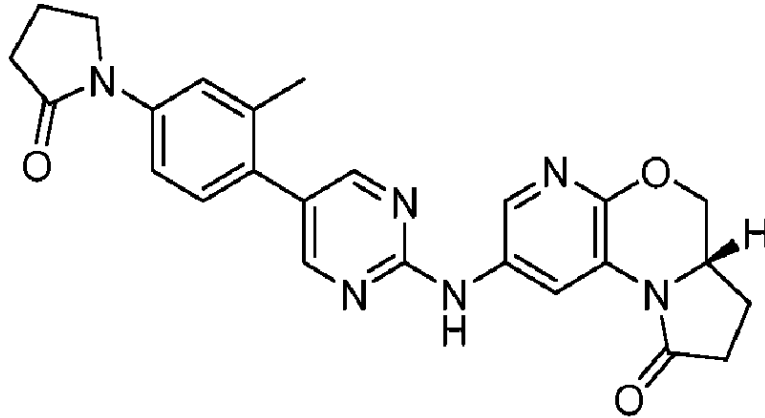
TFA (32 mg、0.28 mmol) を、THF (1.5 mL) 中の 1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (50 mg、0.14 mmol) 及び 2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オン (57 mg、0.28 mmol) の溶液に加えた。混合物を N<sub>2</sub> 下、70℃ で 15 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS は、所望の MS が検出されたこと及び大部分の 1-(4-(4-(メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンが残ったことを示した。混合物を N<sub>2</sub> 下、70℃ で 20 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS は、所望の生成物の純度が 49% であることを示した (R<sub>t</sub>=1.403 分; MS 計算値: 486.2; MS 実測値: 487.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オン (13.6 mg、収率: 2つのステップで 18%) を黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.77 (1H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.52 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.64-2.74 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.82-3.97 (3H, m), 4.00-4.14 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.58 (1H, dd, J=10.8, 2.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.40 (1H, s), 9.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.85 (1H, s)。

【0844】

実施例 198: (S)-2-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサジン-9-オン

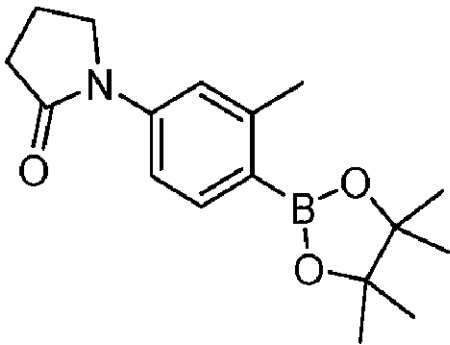
【化 4 8 4】



10

ステップ 1：1-(3-メチル-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)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

【化 4 8 5】



20

ジオキサン (60 mL) 中の 1-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン (2.90 g、11.4 mmol)、Bispin (3.48 g、13.7 mmol)、K(OAc) (2.40 g、34.2 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (250 mg、0.342 mmol) の混合物を 100℃ で 17 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、生成物の純度が 67%であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.950 分; MS 計算値: 301.2; MS 実測値: 301.9 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を 20℃ に冷却し、シリカゲルで濾過し、次いで PE/EA (1/1、300 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させて、1-(3-メチル-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)フェニル)ピロリジン-2-オン (5.00 g、粗物質) を黄色のガムとして得た。

30

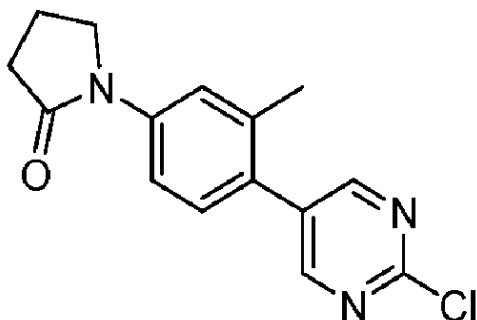
【0 8 4 5】

ステップ 2：1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)-3-メチルフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

40

50

## 【化 4 8 6】



10

1-(3-メチル-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)フェニル)ピロリジン-2-オン(1.71g、5.69mmol)、5-ブロモ-2-クロロピリミジン(1.00g、5.17mmol)、 $K_3PO_4$ (3.29g、15.5mmol)及びPd(dppf) $Cl_2$ (151mg、0.207mmol)をジオキサン(25mL)及び $H_2O$ (5mL)に入れた。得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、生成物の純度が46%であることを示した( $R_t=0.644$ 分;MS計算値:287.2;MS実測値:287.9[M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×2)で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中20%~50%のEtOAc)により精製して、1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)-3-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン(686mg、収率:2つのステップで46%)を黄色の固体として得た。

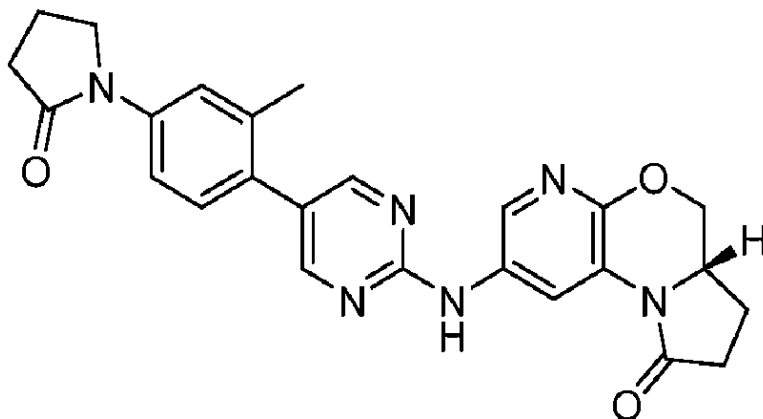
20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.16-2.26(2H, m), 2.33(3H, s), 2.66(2H, t,  $J=8.0$ Hz), 3.91(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 7.21(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.55-7.59(1H, dd,  $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.65(1H, d,  $J=2.4$ Hz), 8.61(2H, s)。

## 【0846】

ステップ3:(S)-2-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製【化487】

30



40

DMF(3mL)中の1-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)-3-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン(60mg、0.21mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(42mg、0.21mmol)及び濃HCl(16uL

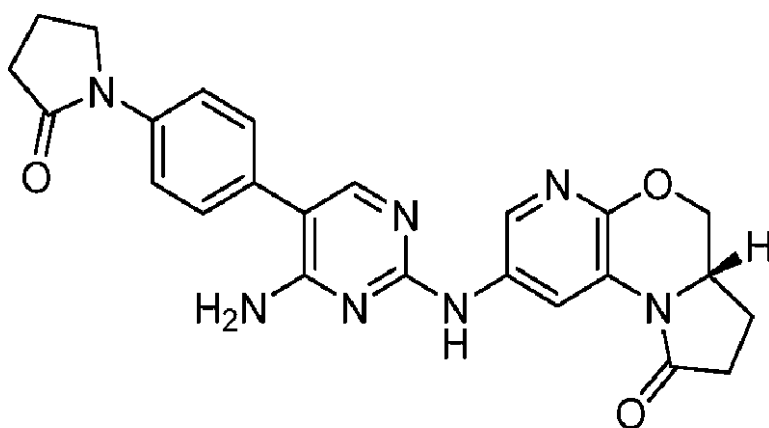
50

）の混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。LCMS は、1-（4-（2-クロロピリミジン-5-イル）-3-メチルフェニル）ピロリジン-2-オンが残っていることを示した。次いで、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（20mg、0.10mmol）及び濃 HCl（16μL）を黄色の溶液に加え、80℃で 6 時間攪拌した。LCMS は、1-（4-（2-クロロピリミジン-5-イル）-3-メチルフェニル）ピロリジン-2-オンが残っていることを示した。次いで、黄色の溶液に、（S）-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（60mg、0.30mmol）及び濃 HCl（16μL）を加え、80℃で 12 時間攪拌した。LCMS は、生成物の純度が 20%であることを示した（Rt=0.611 分；MS 計算値：456.2；MS 実測値：457.2 [M+H]<sup>+</sup>）。黄色の溶液を HPLC（添加剤として 0.225%FA）により精製し、凍結乾燥して、（S）-2-（（5-（2-メチル-4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン（20mg、収率：20%）をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.63-1.73（1H, m）, 2.02-2.11（2H, m）, 2.14-2.23（1H, m）, 2.31（3H, s）, 2.34-2.43（1H, m）, 2.53（2H, DMSOと重複）, 2.64-2.69（1H, m）, 3.84-3.94（3H, m）, 4.03-4.11（1H, m）, 4.59（1H, dd, J=10.4, 2.8Hz）, 7.28（1H, d, J=9.2Hz）, 7.57-7.62（2H, m）, 8.29（1H, d, J=2.4Hz）, 8.47（2H, s）, 9.10（1H, d, J=2.8Hz）, 9.74（1H, s）。

【0847】

実施例 199：（S）-2-（（4-アミノ-5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  
【化 488】



ステップ 1：1-（4-（4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

10

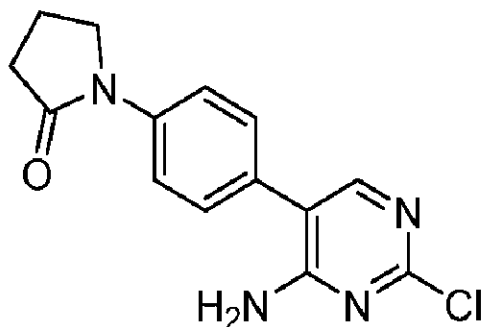
20

30

40

50

## 【化 4 8 9】



10

1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(277mg、0.792mmol)、5-ブロモ-2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-アミン(150mg、0.719mmol)、 $K_3PO_4$ (458mg、2.16mmol)及びPd(dppf) $Cl_2$ (21mg、0.029mmol)をジオキサン(8mL)及び $H_2O$ (2mL)に入れ、得られた混合物を80℃で4時間撹拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、生成物の純度が52%であることを示した( $R_t=0.561$ 分; MS計算値: 288.1; MS実測値: 288.9 [ $M+H$ ] $^+$ )。反応混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL $\times$ 2)で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中60%~100%のEA)により精製して、1-(4-(4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(150mg、収率: 72%)を白色の固体として得た。

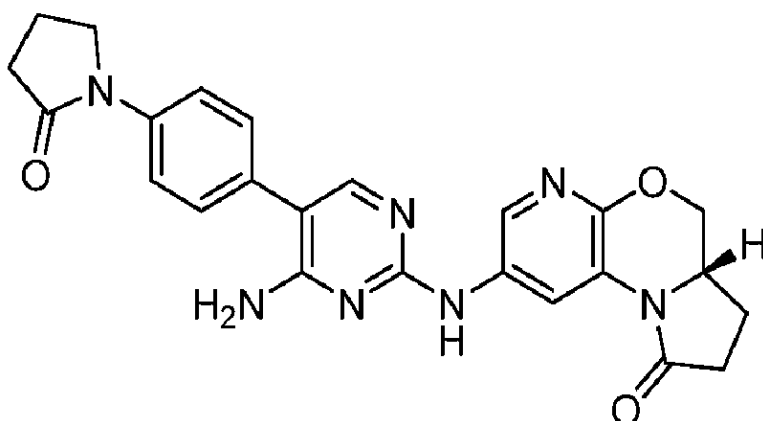
20

$^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.17-2.26(2H, m), 2.66(2H, t,  $J=8.0$ Hz), 3.91(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 5.29(2H, brs), 7.38-7.42(2H, m), 7.74-7.78(2H, m), 8.00(1H, s)。

## 【0848】

ステップ2: (S)-2-((4-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製  
【化 4 9 0】

30



40

DMF(3mL)中の1-(4-(4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(50.0mg、0.173mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(35.5mg、0.173mmol)及び濃HCl(40 $\mu$ L)の混合物を80℃で16時間撹拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。L

50



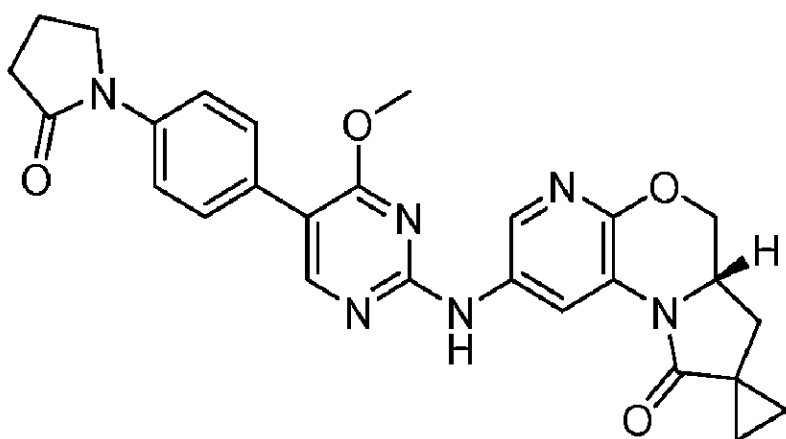
CMSは、生成物の純度が75%であることを示した ( $R_t = 0.527$ 分; MS計算値: 457.2; MS実測値: 458.2 [ $M+H$ ] $^+$ )。反応混合物を濾過して、黄色の固体を得た。黄色の固体をHPLC (添加剤として0.225%FA) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((4-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン (27.8mg、収率: 35%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.75 (1H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.53 (2H, DMSOと重複), 2.61-2.71 (1H, m), 3.80-3.92 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 4.58 (1H, dd,  $J = 10.8, 3.2$  Hz), 6.69 (2H, brs), 7.40 (2H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.69-7.84 (3H, m), 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.32 (1H, brs)。

【0849】

実施例200: (S)-2'-((4-メトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン

【化491】



DMF (3mL) 中の1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (57.8mg、0.190mmol)、(S)-2'-アミノ-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (40mg、0.17mmol) 及び濃HCl (39 $\mu$ L) の混合物を80°Cで16時間攪拌した。黄色の溶液が形成された。LCMSは、生成物の純度が35%であることを示した ( $R_t = 0.634$ 分; MS計算値: 498.2; MS実測値: 499.1 [ $M+H$ ] $^+$ )。黄色の溶液をHPLC (添加剤として0.05%NH $_3$ ·H $_2$ O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-メトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (10.6mg、収率: 12%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80-0.83 (1H, m), 0.89-0.93 (1H, m), 0.96-1.04 (1H, m), 1.05-1.11 (1H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 1.99-2.11 (2H,

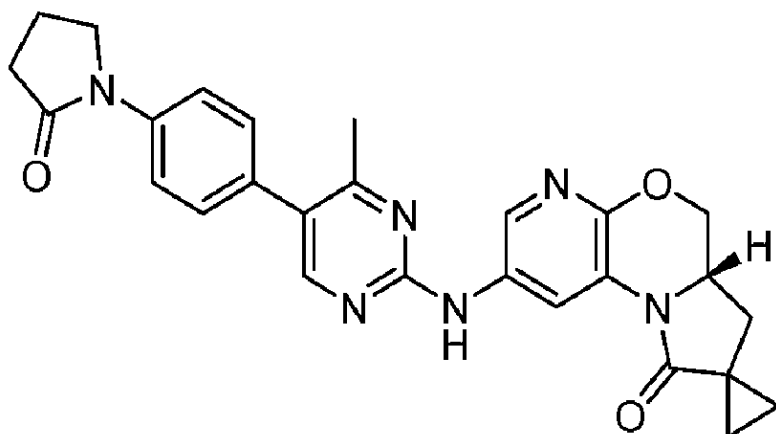
m), 2.14–2.21 (1H, m), 2.49 (2H, DMSOと重複), 3.85 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.97–4.03 (4H, m), 4.17–4.20 (1H, m), 4.61 (1H, dd,  $J=10.8, 3.2$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 9.23 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 9.71 (1H, s)。

【0850】

実施例201: (S)-2'-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ[シクロプロパン-1, 8'-ピリド[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン]-9'-オン

10

【化492】



20

DMF (3 mL) 中の1-(4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (55 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ[シクロプロパン-1, 8'-ピリド[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン]-9'-オン (40 mg、0.17 mmol) 及び濃HCl (39  $\mu$ L) の混合物を80℃で16時間撹拌した。黄色の溶液が形成された。LCMSは、生成物の純度が69%であることを示した ( $R_t=0.644$  分; MS計算値: 482.2; MS実測値: 483.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。黄色の溶液をHPLC (添加剤として0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ[シクロプロパン-1, 8'-ピリド[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン]-9'-オン (7.2 mg、収率: 8.6%) をオフホワイトの固体として得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80–0.86 (1H, m), 0.91–1.03 (2H, m), 1.06–1.13 (1H, m), 1.96–2.02 (1H, m), 2.05–2.11 (2H, m), 2.15–2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51 (2H, DMSOと重複), 3.87 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.96–4.02 (1H, m), 4.17–4.21 (1H, m), 4.60 (1H, dd,  $J=10.8, 3.2$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.25 (1H, s), 9.25 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.70 (1H, s)。

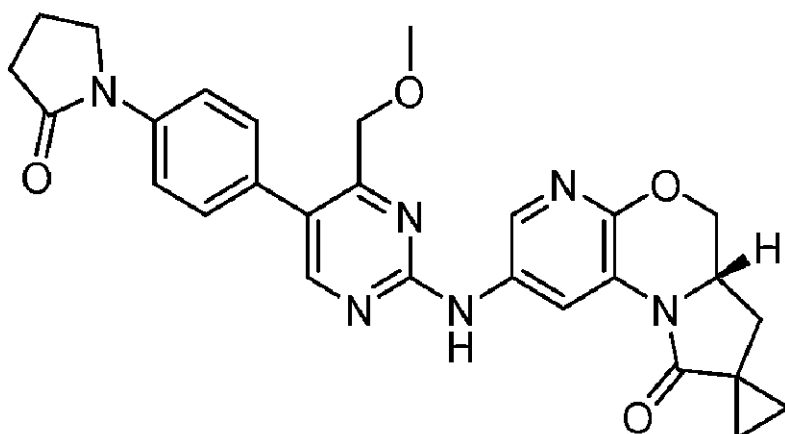
40

【0851】

実施例202: (S)-2'-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-

50

－6' H, 9' H－スピロ [シクロプロパン－1, 8'－ピリド [2, 3－b] ピロロ [1, 2－d] [1, 4] オキサジン]－9'－オン  
【化493】



10

THF (2 mL) 中の 1－(4－(4－(メトキシメチル)－2－(メチルスルホニル)ピリミジン－5－イル)フェニル)ピロリジン－2－オン (80 mg、0.22 mmol)、(S)－2'－アミノ－6a', 7'－ジヒドロ－6' H, 9' H－スピロ [シクロプロパン－1, 8'－ピリド [2, 3－b] ピロロ [1, 2－d] [1, 4] オキサジン]－9'－オン (80 mg、0.35 mmol) 及び TFA (38 mg、0.33 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、70℃で 55 時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMS は、所望の生成物の純度が 49%であることを示した (R<sub>t</sub>=1.500 分; MS 計算値: 512.2; MS 実測値: 513.3 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥した。残留物を分取 HPLC (順相: [PE-EtOH 中の 10% DCM]) により精製し、濃縮し、凍結乾燥して、(S)－2'－(4－(メトキシメチル)－5－(4－(2－オキソピロリジン－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－イル)アミノ)－6a', 7'－ジヒドロ－6' H, 9' H－スピロ [シクロプロパン－1, 8'－ピリド [2, 3－b] ピロロ [1, 2－d] [1, 4] オキサジン]－9'－オン (2.8 mg、収率: 2つのステップで 2.2%) を白色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82–0.89 (1H, m), 0.92–0.98 (1H, m), 0.98–1.04 (1H, m), 1.07–1.13 (1H, m), 1.96–2.04 (1H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.17–2.24 (1H, m), 2.52–2.56 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.96–4.06 (1H, m), 4.14–4.26 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.61 (1H, dd, J=10.8, 3.6 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.40 (1H, s), 9.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.84 (1H, s)。

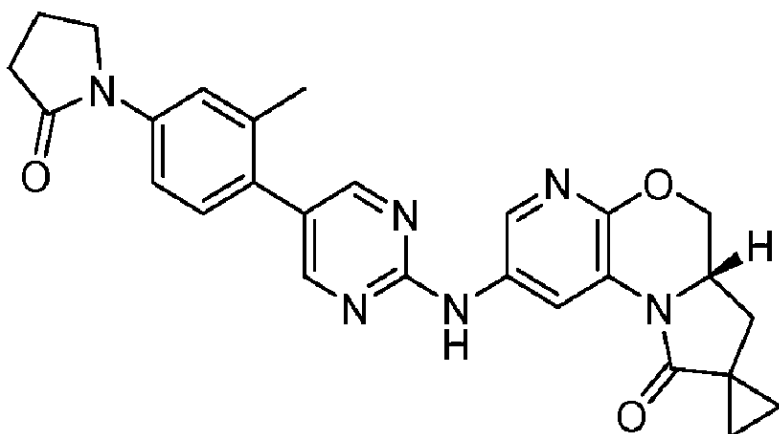
40

【0852】

実施例 203: (S)－2'－(5－(2－メチル－4－(2－オキソピロリジン－1－イル)フェニル)ピリミジン－2－イル)アミノ)－6a', 7'－ジヒドロ－6' H, 9' H－スピロ [シクロプロパン－1, 8'－ピリド [2, 3－b] ピロロ [1, 2－d] [1, 4] オキサジン]－9'－オン

50

10



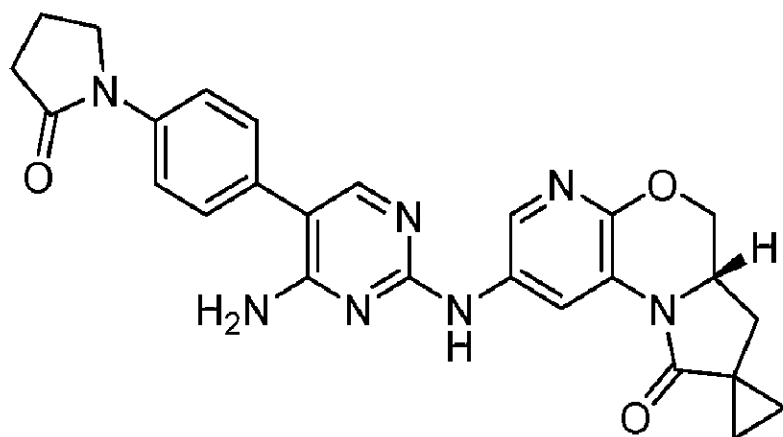
20

30

40

50

【化 4 9 5】



10

DMF (3 mL) 中の 1-(4-(4-アミノ-2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (49 mg、0.17 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (40 mg、0.17 mmol) 及び濃 HCl (13  $\mu$ L) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、生成物の純度が 85 % であることを示した ( $R_t$  = 0.568 分; MS 計算値: 483.2; MS 実測値: 484.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、HPLC (添加剤として 0.05 %  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-アミノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (15.8 mg、収率: 18 %) を白色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82–0.87 (1H, m), 0.93–1.04 (2H, m), 1.06–1.13 (1H, m), 1.97–2.02 (1H, m), 2.07–2.11 (2H, m), 2.17–2.22 (1H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.87 (2H, t,  $J$  = 2.8 Hz), 3.95–4.01 (1H, m), 4.14–4.23 (1H, m), 4.60 (1H, dd,  $J$  = 7.6, 3.2 Hz), 6.28 (2H, br s), 7.40 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 9.00 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 9.10 (1H, s)。

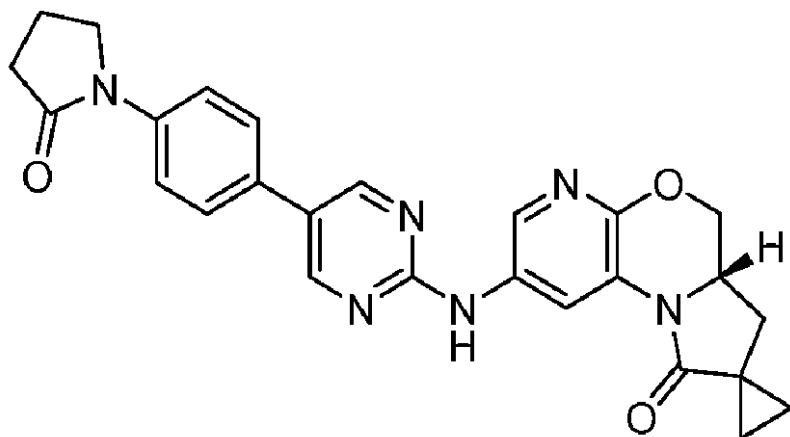
30

【0854】

実施例 205: (S)-2'-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン

50

【化 4 9 6】

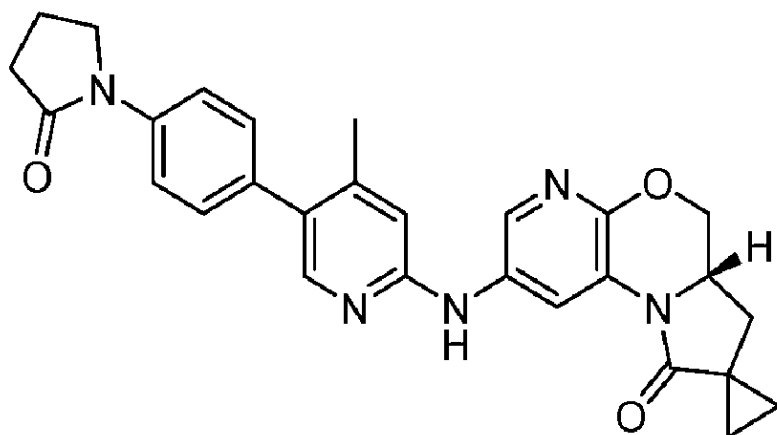


EtOH (3 mL) 中の 1- (4- (2-クロロピリミジン-5-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (52 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (40 mg、0.17 mmol) 及び濃 HCl (39  $\mu$ L) の混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。黄色の溶液が懸濁液になった。LCMS は、生成物の純度が 56%であることを示した ( $R_t$  = 0.620 分; MS 計算値: 468.2; MS 実測値: 469.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。反応混合物を濾過し、CH<sub>3</sub>CN (2 mL) で洗浄した。濾液を HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (2.76 mg、収率: 3%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.85-1.11 (4H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.87 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.62 (1H, dd,  $J$  = 11.2, 3.2 Hz), 7.68-7.79 (4H, m), 8.24 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 8.80 (2H, s), 9.12 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 9.79 (1H, s)。

**【 0 8 5 5 】**

実施例 206: (S)-2'-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ[シクロプロパン-1, 8'-ピリド[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン]-9'-オン

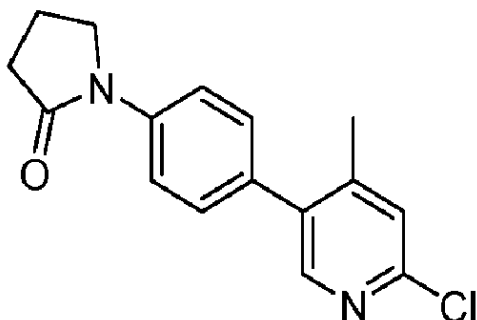
【化 4 9 7】



10

ステップ 1：1-（4-（6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

【化 4 9 8】



20

1-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（2.08 g、7.23 mmol）、5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリジン（995 mg、4.82 mmol）、 $K_3PO_4$ （3.07 g、14.5 mmol）及び  $Pd(dppf)Cl_2$ （141 mg、0.193 mmol）をジオキサン（25 mL）及び  $H_2O$ （5 mL）に入れた。得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMS は、生成物の純度が 57 % であることを示した（ $R_t = 0.688$  分；MS 計算値：286.1；MS 実測値：286.9  $[M+H]^+$ ）。反応混合物を  $EtOAc$ （10 mL）で希釈し、 $EtOAc$ （10 mL  $\times$  2）で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash（PE 中 10 % ~ 40 % の  $EtOAc$ ）により精製して、1-（4-（6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（700 mg、収率：51 %）を黄色の固体として得た。

30

$^1H$  NMR（400 MHz,  $CDCl_3$ ） $\delta$  2.17–2.24（2H, m）, 2.28（3H, s）, 2.65（2H, t,  $J = 8.0$  Hz）, 3.91（2H, t,  $J = 7.2$  Hz）, 7.24（1H, s）, 7.27–7.32（2H, m）, 7.70–7.74（2H, m）, 8.19（1H, s）。

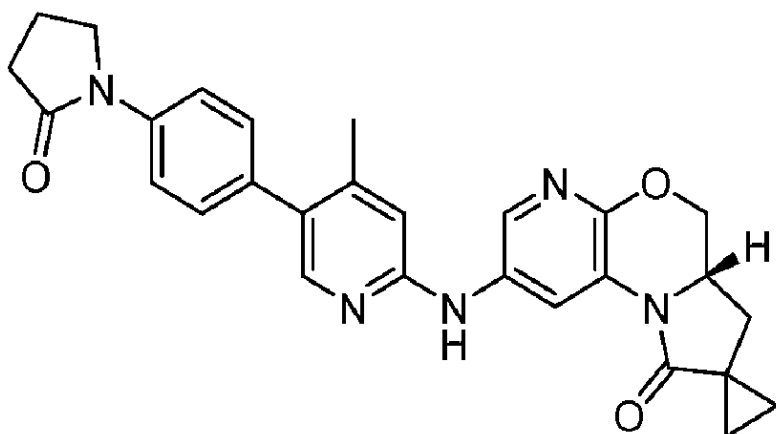
【0856】

ステップ 2：（S）-2'-（（4-メチル-5-（4-（2-オキソピロリジン-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ[シクロプロパン-1, 8'-ピリド[2, 3-b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン]-9'-オンの調製

40

50

【化 4 9 9】



1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8 mg、0.008 mmol) 及び  $\text{Xantphos}$  (10 mg、0.017 mmol) の混合物を 50℃ で 10 分攪拌した。(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (20 mg、0.086 mmol)、ジオキサン (4 mL) 中 1-(4-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (30 mg、0.10 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (70 mg、0.22 mmol) を加えた。得られた混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 5% であることを示した ( $R_t = 0.615$  分; MS 計算値: 481.2; MS 実測値: 482.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>)。反応混合物を他のバッチ (es6012-722、es6012-723) と一緒に処理した。混合物に  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) を滴加した。形成された沈殿物を濾取し、 $\text{MeOH}$  (10 mL) で順次洗浄し、乾燥して、生成物を灰色の固体として得た。固体を  $\text{MeOH}$  (10 mL) に 15℃ で懸濁させた。 $\text{HCl}$  水溶液 (1 M、10 mL) を加えて、黒色の溶液を得た。活性炭 (100 mg) を加え、混合物を 15℃ で 30 分攪拌した。混合物をセライトで濾過し、セライトを  $\text{MeOH}$  (10 mL) ですすいだ。濾液の pH を、 $\text{NaOH}$  水溶液 (2 M、3 mL) を使用して 7~8 に調整した。30 分後、沈殿物を濾取し、 $\text{MeOH}$  (10 mL) で順次洗浄して、黄色の固体 (100 mg) を得た。残留物を  $\text{MeCN}$  (5 mL) で 10 時間粉碎して、(S)-2'-((4-メチル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (90.3 mg、収率: 73%) を黄色の固体として得た。

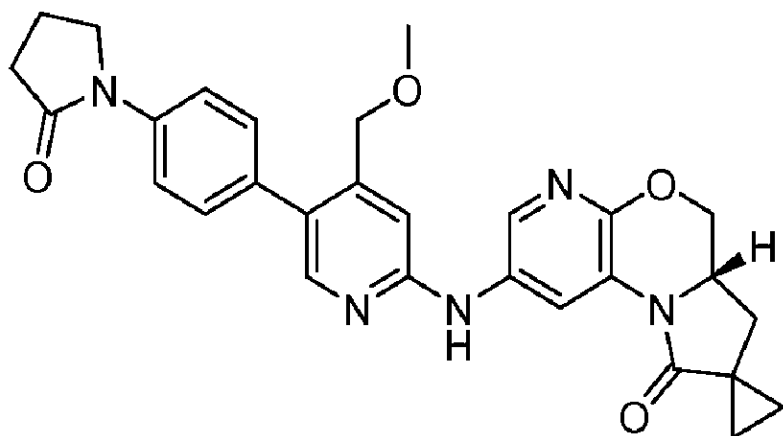
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.84-0.87 (1H, m), 0.93-0.97 (1H, m), 1.00-1.08 (1H, m), 1.09-1.13 (1H, m), 2.02-2.10 (3H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.56 (2H,  $\text{DMSO}$  と重複), 3.85 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.08 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 4.20-4.26 (1H, m), 4.73 (1H, dd,  $J = 10.8, 3.2$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.37 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 10.4 (1H, brs)。

【0857】

実施例 207: (S)-2'-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン



【化500】



10

ジオキサン (3 mL) 中の 1-(4-(6-クロロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (60 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (40 mg、0.17 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg、0.017 mmol)、Brettphos (18 mg、0.034 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg、0.432 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、100℃で 17 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オンが残ったことを示した。次いで、混合物に Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg、0.017 mmol)、Brettphos (15 mg、0.034 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg、0.432 mmol) 及びジオキサン (2 mL) を加え、N<sub>2</sub> 下、100℃で 12 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、生成物の純度が 22% であることを示した (R<sub>t</sub>=0.608 分; MS 計算値: 511.2; MS 実測値: 512.1 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥し、固体を DMF に溶解し、分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (9.6 mg、収率: 11%) を白色の固体として得た。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80-1.08 (4H, m), 1.96-2.02 (1H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.30 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.98 (1H, t, J=10.0 Hz), 4.16-4.21 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.59 (1H, dd, J=11.2, 2.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.21 (1H, s)。

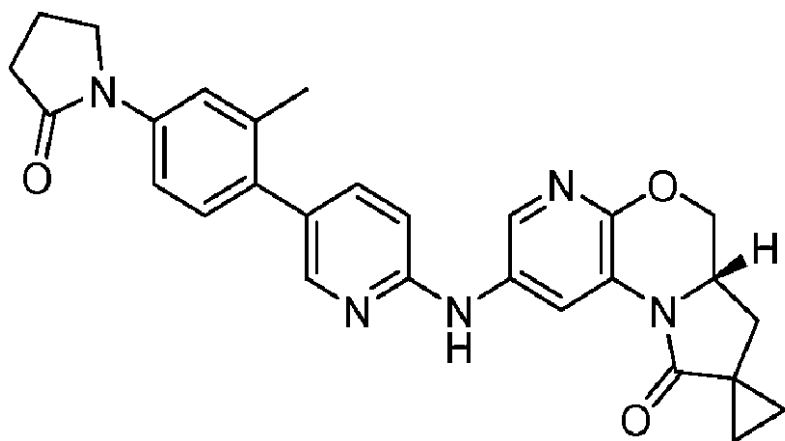
40

【0858】

実施例 208: (S)-2'-((5-(2-メチル-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4]

50

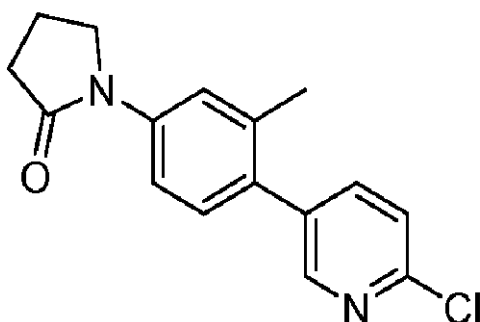
】 オキサジン】 - 9' - オン  
【化 5 0 1】



10

ステップ 1：1 - (4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - オンの調製  
【化 5 0 2】

20



1 - (3 - メチル - 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) フェニル) ピロリジン - 2 - オン (1.72 g、5.72 mmol)、5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン (1.00 g、5.20 mmol)、 $K_3PO_4$  (3.31 g、15.6 mmol) 及び  $Pd(dppf)Cl_2$  (152 mg、0.208 mmol) をジオキサン (25 mL) 及び  $H_2O$  (5 mL) に入れた。得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMS は、生成物の純度が 47% であることを示した ( $R_t = 0.686$  分; MS 計算値: 286.2; MS 実測値: 286.9  $[M+H]^+$ )。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL  $\times$  2) で抽出した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 10% ~ 40% の EtOAc) により精製して、1 - (4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチルフェニル) ピロリジン - 2 - オン (520 mg、収率: 35%) を黄色の固体として得た。

30

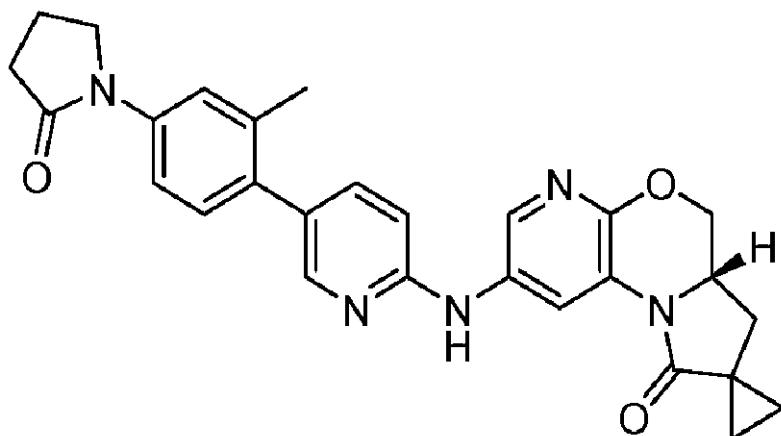
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.15 - 2.24 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 - 7.41 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.4 Hz), 7.58 - 7.62 (2H, m), 8.35 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz)。

【0859】

ステップ 2：(S) - 2' - ((5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6'H, 9'H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4]

50

オキサジン] - 9' - オンの調製  
【化503】



10

ジオキサン (5 mL) 中の 1 - (4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (メチルフェニル) ピロリジン - 2 - オン (59 mg、0.21 mmol)、(S) - 2' - アミノ - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン (40 mg、0.17 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg、0.017 mmol)、Brettphos (18 mg、0.034 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg、0.423 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、100℃で 17 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、生成物の純度が 44% であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.599 分; MS 計算値: 481.2; MS 実測値: 482.2 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.225% FA) により精製し、凍結乾燥して、(S) - 2' - ((5 - (2 - メチル - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6a', 7' - ジヒドロ - 6' H, 9' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 8' - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン] - 9' - オン (9.7 mg、収率: 12%) を白色の固体として得た。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80 - 0.87 (1H, m), 0.93 - 0.97 (1H, m), 0.98 - 1.05 (1H, m), 1.07 - 1.13 (1H, m), 1.96 - 2.11 (3H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.48 (2H, DMSO と重複), 3.85 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.15 - 4.27 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J = 11.2, 2.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.52 - 7.62 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.18 (1H, s)。

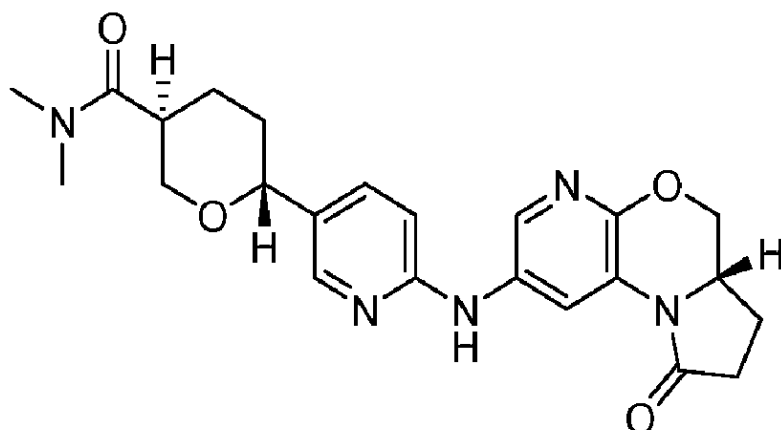
40

【0860】

実施例 209: (3S, 6R) - N, N - ジメチル - 6 - (6 - ((S) - 9 - オキソ - 6a, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - カルボキサミド

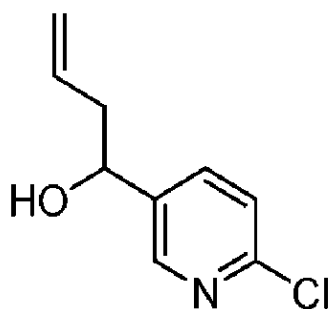
50

【化 5 0 4】



10

ステップ 1：1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブター-3-エン-1-オールの調製  
【化 5 0 5】



20

無水THF（25 mL）中の6-クロロニコチンアルデヒド（2.50 g、17.7 mmol）の溶液に、アリルマグネシウムブロミド（21.2 mL、21.2 mmol、Et<sub>2</sub>O中1 M）を0℃で滴加した。添加した後、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物は黄色の溶液から赤色の懸濁液になった。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl（50 mL、飽和水溶液）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残留物をCombi Flash（PE中20%～35%のEtOAc）により精製して、1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブター-3-エン-1-オール（2.45 g、収率：76%）を青色のガムとして得た。

30

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>） δ 2.21（1H，brs），2.42-2.60（2H，m），4.80（1H，dd，J=8.0，4.8 Hz），5.15-5.25（2H，m），5.73-5.85（1H，m），7.32（1H，d，J=8.4 Hz），7.69（1H，dd，J=8.0，2.4 Hz），8.36（1H，d，J=2.8 Hz）。

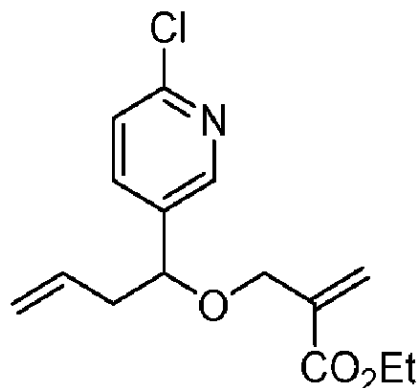
40

【0 8 6 1】

ステップ 2：エチル 2-（（（1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブター-3-エン-1-イル）オキシ）メチル）アクリレートの調製

50

【化506】



10

無水THF（60mL）の1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブタ-3-エン-1-オール（2.45g、13.3mmol）の溶液に、NaH（1.60g、40.0mmol、鉱油中60%の分散液）を0℃で少量ずつ加えた。次いで反応混合物を10～15℃で1時間攪拌した。反応混合物は黄色から青色の懸濁液になった。混合物を0℃に冷却し、エチル2-（ブromoメチル）アクリレート（5.15g、26.7mmol）を0℃で滴加した。反応混合物を10～15℃で更に1時間攪拌した。反応混合物は赤色から黄色の懸濁液になった。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（50mL）でクエンチし、

次いでEtOAc（100mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残留物をCombi Flash（PE中10%～20%のEtOAc）により精製して、エチル2-（（（1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブタ-3-エン-1-イル）オキシ）メチル）アクリレート（2.70g、収率：68%）を無色のガムとして得た。

20

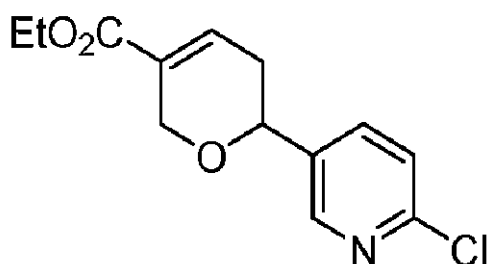
<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 1.29（3H, t, J=7.2Hz）, 2.38-2.47（1H, m）, 2.56-2.65（1H, m）, 4.00-4.12（2H, m）, 4.20（2H, q, J=7.2Hz）, 4.42（1H, t, J=6.8Hz）, 4.99-5.08（2H, m）, 5.67-5.80（1H, m）, 5.88-5.91（1H, m）, 6.29-6.31（1H, m）, 7.33（1H, d, J=8.0Hz）, 7.63（1H, dd, J=8.4, 2.4Hz）, 8.30（1H, d, J=2.4Hz）。

30

【0862】

ステップ3：エチル6-（6-クロロピリジン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレートの調製

【化507】



40

第1のバッチ

無水DCM（150mL）中のエチル2-（（（1-（6-クロロピリジン-3-イル）ブタ-3-エン-1-イル）オキシ）メチル）アクリレート（800mg、2.70mmol）及びGrubbs（II）触媒（84mg、0.14mmol）の混合物を、N<sub>2</sub>で3回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、40℃で1

50

6 時間攪拌した。反応混合物は黄色から暗緑色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を C o m b i F l a s h ( P E 中 5 % ~ 1 5 % の E t O A c ) により精製して、エチル 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート ( 4 1 0 m g 、 収率 : 5 7 % ) を緑色のガムとして得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1 . 3 1 ( 3 H , t ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 2 . 4 2 - 2 . 5 0 ( 2 H , m ) , 4 . 2 4 ( 2 H , q ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  ) , 4 . 4 2 - 4 . 5 0 ( 1 H , m ) , 4 . 5 4 ( 1 H , dd ,  $J = 10 . 0 , 4 . 0 \text{ Hz}$  ) , 4 . 6 1 - 4 . 6 8 ( 1 H , m ) , 7 . 0 7 - 7 . 1 2 ( 1 H , m ) , 7 . 3 4 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 7 0 ( 1 H , dd ,  $J = 8 . 4 , 2 . 4 \text{ Hz}$  ) , 8 . 3 8 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 4 \text{ Hz}$  ) 。

【 0 8 6 3 】

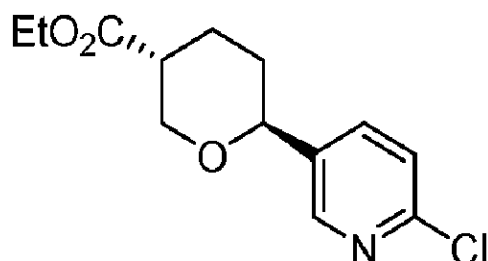
第 2 のバッチ

無水 D C M ( 3 5 0 m L ) 中のエチル 2 - ( ( 1 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) ブター - 3 - エン - 1 - イル ) オキシ ) メチル ) アクリレート ( 1 . 9 0 g 、 6 . 4 2 m m o l ) 及び G r u b b s ( I I ) 触媒 ( 2 0 1 m g 、 0 . 3 2 1 m m o l ) の混合物をし、 $\text{N}_2$  で 3 回脱気及びパージした。次いで、得られた反応混合物を  $\text{N}_2$  雰囲気下、 $40^\circ\text{C}$  で 1 6 時間攪拌した。反応混合物は黄色から暗緑色の溶液になった。反応混合物を濃縮し、残留物を C o m b i F l a s h ( P E 中 5 % ~ 1 5 % の E t O A c ) により精製して、エチル 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 4 0 g 、 収率 : 8 1 % ) を緑色のガムとして得た。

【 0 8 6 4 】

ステップ 4 : エチル ( 3 R , 6 S ) - 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレートの調製

【 化 5 0 8 】



E t O A c ( 2 0 m L ) 中のエチル 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 1 0 g 、 4 . 1 1 m m o l ) 及び  $\text{PtO}_2$  ( 9 3 m g 、 0 . 4 1 m m o l ) の溶液を  $\text{H}_2$  下、 $15 \text{ psi}$ 、 $20^\circ\text{C}$  で 5 時間攪拌した。黄色の溶液が黒色になった。L C M S は、所望の生成物の純度が 7 4 % であることを示した (  $R_t = 0 . 7 2 4$  分 ; M S 計算値 : 2 6 9 . 1 ; M S 実測値 : 2 6 9 . 9 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  ) 。 T L C は、より大きな極性を有する 1 つの新たな主要なスポットが検出されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を C o m b i F l a s h ( P E 中 2 0 % の E A ) により精製して、エチル ( 3 S , 6 S ) - 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート ( 8 0 0 m g 、 収率 : 7 2 % ) を無色のガムとして及びエチル ( 3 R , 6 S ) - 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート ( 2 4 5 m g 、 収率 : 2 2 % ) を黄色のガムとして得た。

【 0 8 6 5 】

ステップ 5 : ( 3 R , 6 S ) - 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸の調製

10

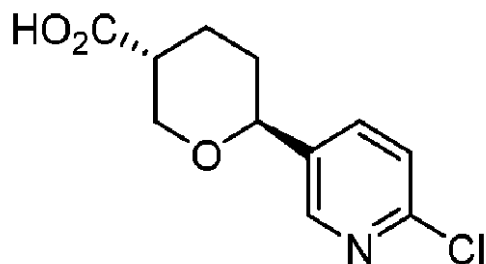
20

30

40

50

【化509】



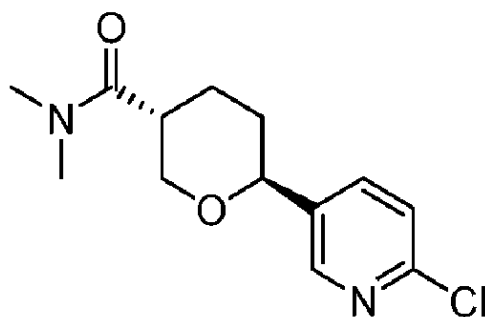
エチル (3R, 6S) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート (150 mg、0.556 mmol) を THF (5 mL) 及び H<sub>2</sub>O (5 mL) に溶解し、LiOH · H<sub>2</sub>O (70 mg、1.7 mmol) により 15 °C で 12 時間処理した。黄色の溶液が黒色になった。粗 LCMS は生成物の純度が 80 % であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.652 分, MS 計算値: 241.0; MS 実測値: 241.9 [M + H]<sup>+</sup>)。THF を減圧下で除去した。水層を EtOAc (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を NaHCO<sub>3</sub> (5 mL × 2、飽和水溶液) で洗浄した。有機抽出物を元の水層に加えた。pH を HCl (3 M) により 4 に調整した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、(3R, 6S) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸 (92 mg、収率: 68 %) をオフホワイトの固体として得た。更に精製することなく次のステップに使用した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 1.44 - 1.50 (1H, m), 1.68 - 1.75 (1H, m), 1.88 - 1.94 (1H, m), 2.08 - 2.13 (1H, m), 2.54 (1H, DMSO と重複), 3.52 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.13 - 4.20 (1H, m), 4.37 - 4.44 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.45 (1H, br s)。

【0866】

ステップ 6: (3R, 6S) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキサミドの調製

【化510】



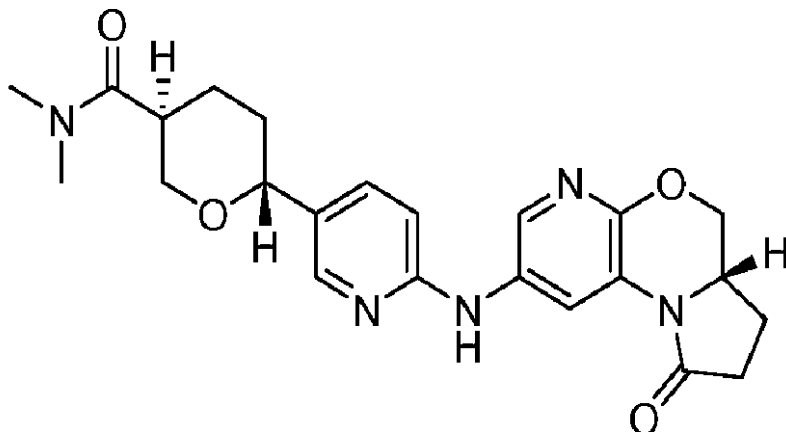
DMF (5 mL) 中の (3R, 6S) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸 (92 mg、0.38 mmol) の混合物に、EDCI (145 mg、0.761 mmol)、HOBt (103 mg、0.761 mmol)、TEA (115 mg、1.14 mmol) 及び Me<sub>2</sub>NH · HCl (62 mg、0.76 mmol) を加え、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌して、灰色の懸濁液を得た。LCMS は、所望の生成物の純度が 34 % であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.651 分; MS 計算値: 268.1; MS 実測値: 268.9 [M + H]<sup>+</sup>)。TLC は、より低い極性を有する 1 つの新たな主要なスポットが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 68 % の EA) により精製して、(3R,

6 S) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - N, N-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-3-カルボキサミド (100 mg、収率：98%) を黄色のガムとして得た。

【0867】

ステップ7：(3 S, 6 R) - N, N-ジメチル-6 - (6 - ((S) - 9-オキソ-6 a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-カルボキサミドの調製

【化511】



1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17 mg、0.018 mmol) 及び  $\text{BrettPhos}$  (20 mg、0.037 mmol) の混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌した。(3 R, 6 S) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - N, N-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-3-カルボキサミド (100 mg、0.372 mmol)、ジオキサン (7 mL) 中 (S) - 2-アミノ-6, 6 a, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン (76 mg、0.37 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (266 mg、0.818 mmol) を加え、得られた混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 15 時間攪拌した。黒褐色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 19% であることを示した ( $R_t = 0.596$  分; MS 計算値：437.2; MS 実測値：438.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) により精製し、凍結乾燥して、(3 S, 6 R) - N, N-ジメチル-6 - (6 - ((S) - 9-オキソ-6 a, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6 H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-カルボキサミド (15.0 mg、収率：9%) を明黄色の固体として得た。

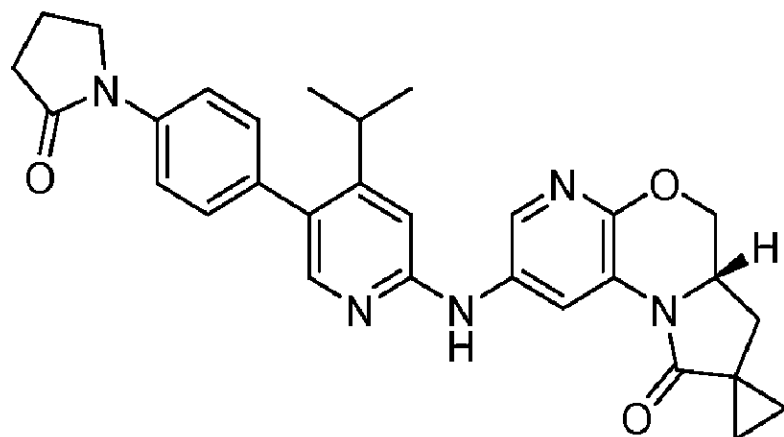
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.62–1.75 (4 H, m), 1.76–1.95 (1 H, m), 2.18–2.23 (1 H, m), 2.33–2.40 (1 H, m), 2.60–2.68 (1 H, m), 2.80 (3 H, s), 2.85–2.93 (1 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.52 (1 H, t,  $J = 11.2$  Hz), 3.88 (1 H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.96–3.99 (1 H, m), 4.02–4.08 (1 H, m), 4.28 (1 H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.56 (1 H, dd,  $J = 10.8, 3.2$  Hz), 6.75 (1 H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.52 (1 H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 8.06 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.33–8.36 (1 H, m), 8.93–8.95 (1 H, m), 9.07 (1 H, brs)。

【0868】

実施例 210：(S) - 2' - ((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ) - 6 a', 7'-ジヒドロ-6' H,



9'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン  
【化512】



10

ジオキサン (3 mL) 中の 1- (4- (6-クロロ-4-イソプロピルピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (60 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (40 mg、0.17 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 mg、0.017 mmol)、Brettphos (19 mg、0.035 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg、0.432 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、100℃で16時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が45%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.588分; MS計算値: 497.2; MS実測値: 498.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC (添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥した。1H NMR-1は生成物が不純であることを示した。分取TLC (DCM/MeOH、10/1) により更に精製し、凍結乾燥した。1H NMR-2は、生成物が不純であることを示した。残留物を分取HPLC (添加剤として0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'- (4-イソプロピル-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピロリジン-2-イル) アミノ) -6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (3.11 mg、収率: 4%) を白色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82-0.87 (1H, m), 0.87-0.95 (1H, m), 0.95-1.02 (1H, m), 1.02-1.07 (1H, m), 1.09 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.95-2.01 (1H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.53 (2H, DMSOと重複), 2.93-3.02 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.98 (1H, t, J=10.4 Hz), 4.17-4.26 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.11 (1H, s)。

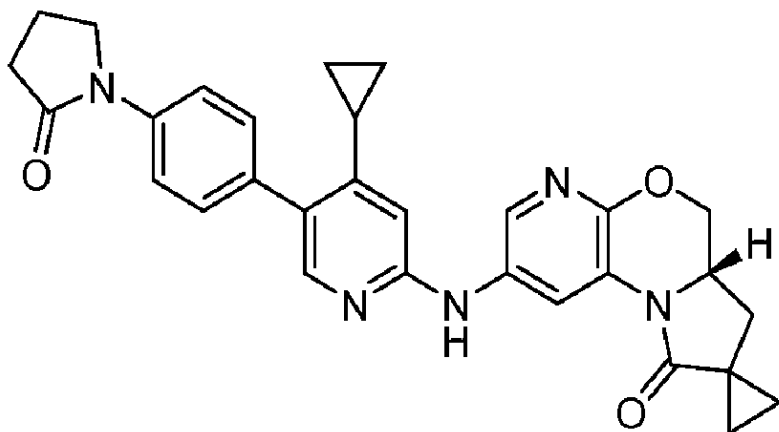
40

【0869】

実施例211: (S)-2'- (4-シクロプロピル-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピロリジン-2-イル) アミノ) -6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン

50

## 【化 5 1 3】



10

ジオキサン (3 mL) 中の 1- (4- (6-クロロ-4-シクロプロピルピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (54 mg、0.17 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (40 mg、0.17 mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (16 mg、0.017 mmol)、Brettphos (19 mg、0.035 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg、0.432 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、100℃で 16 時間撹拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 28%であることを示した (R<sub>t</sub>=0.628 分; MS 計算値: 507.2; MS 実測値: 508.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'- (4-シクロプロピル-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (5.5 mg、収率: 6%) を白色の固体として得た。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.68-0.77 (2H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 0.92-1.04 (4H, m), 1.06-1.14 (1H, m), 1.76-1.84 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.94-4.02 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J=10.8, 3.2 Hz), 6.33 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.02 (1H, s)。

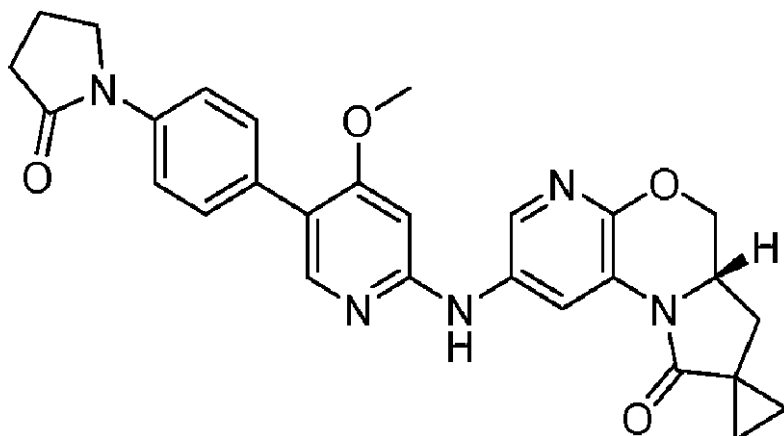
40

## 【0870】

実施例 212: (S)-2'- (4-メトキシ-5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン

50

【化 5 1 4】



ジオキサン (3 mL) 中の 1- (4- (6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル) フェニル) ピロリジン-2-オン (58 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (40 mg、0.17 mmol)、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (16 mg、0.017 mmol)、Brettphos (19 mg、0.035 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (141 mg、0.432 mmol) の混合物を N<sub>2</sub> 下、100℃で 16 時間攪拌した。黒色の懸濁液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 25% であることを示した (R<sub>t</sub> = 0.588 分; MS 計算値: 497.2; MS 実測値: 498.0 [M+H]<sup>+</sup>)。反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (添加剤として 0.05% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-メトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6a', 7'-ジヒドロ-6'H, 9'H-スピロ [シクロプロパン-1, 8'-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン] -9'-オン (3.38 mg、収率: 4%) をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82-0.87 (1H, m), 0.91-0.97 (1H, m), 0.96-1.04 (1H, m), 1.07-1.13 (1H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.15-2.12 (1H, m), 2.52 (2H, DMSO と重複), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.99 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.17-4.23 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J = 10.8, 2.8 Hz), 6.45 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.15 (1H, s)。

【0871】

実施例 213: (S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-9-オン

10

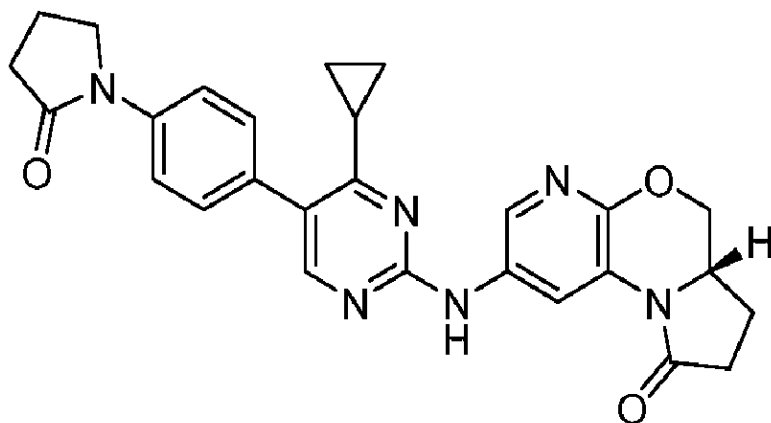
20

30

40

50

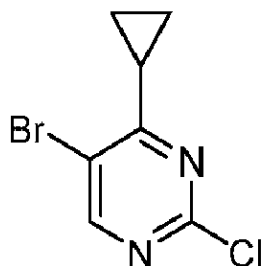
【化 5 1 5】



10

ステップ 1：5-ブromo-2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジンの調製

【化 5 1 6】



20

DMF (6 mL) 及びトルエン (30 mL) 中の 5-ブromo-2, 4-ジクロロピリミジン (3.00 g、13.2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.13 g、13.2 mmol)、 $K_2CO_3$  (5.45 g、39.4 mmol) 及び  $Pd(PPh_3)_4$  (500 mg、0.432 mmol) 溶液を 120 °C で 15 時間攪拌した。黒色の混合物が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 43 %であることを示した ( $R_t = 0.810$  分; MS 計算値: 234.0; MS 実測値: 234.6  $[M+H]^+$ )。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combi Flash (PE 中 9 %の EA) により精製して、5-ブromo-2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジン (635 mg、収率: 21 %) を無色の油状物として得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.20–1.25 (2H, m), 1.27–1.33 (2H, m), 2.42–2.48 (1H, m), 8.49 (1H, s)。

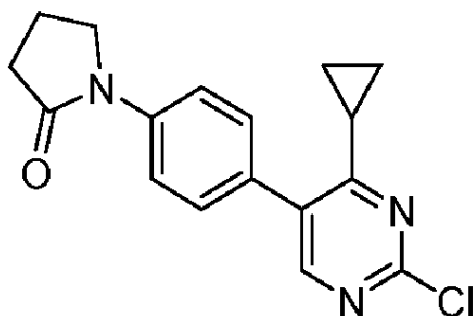
【0872】

ステップ 2：1-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルシピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンの調製

40

50

【化 5 1 7】



10

1-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(750mg、2.61mmol)、5-ブromo-2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジン(628mg、2.69mmol)、 $K_3PO_4$ (1.66g、7.84mmol)及びPd(dppf) $Cl_2$ (76mg、0.10mmol)をジオキサン(15mL)及び $H_2O$ (3mL)に入れ、得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が70%であることを示した( $R_t=0.805$ 分; MS計算値: 313.1; MS実測値: 313.9  $[M+H]^+$ )。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash(PE中68%のEA)により精製して、1-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(580mg、収率: 71%)を黄色の固体として得た。

20

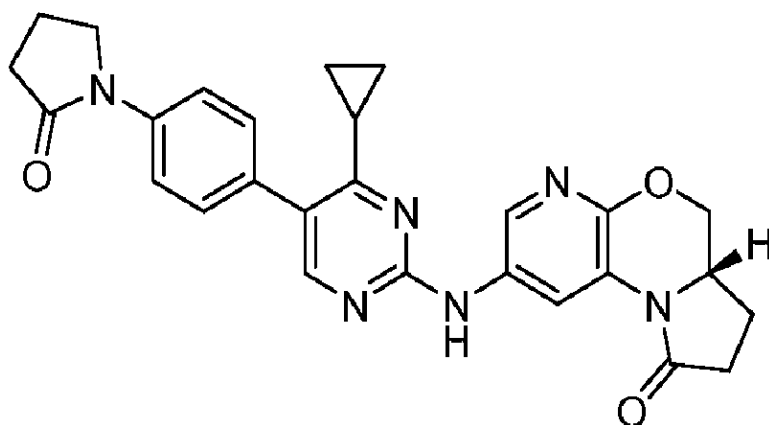
$^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.03-1.08(2H, m), 1.30-1.34(2H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.19-2.25(2H, m), 2.66(2H, t,  $J=8.0$ Hz), 3.92(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 7.43(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.76(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.30(1H, s)。

【0873】

ステップ3: (S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

30

【化 5 1 8】



40

DMF(4mL)中の(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(50mg、0.24mmol)、1-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(76mg、0.24mmol)の混合物に、濃

50

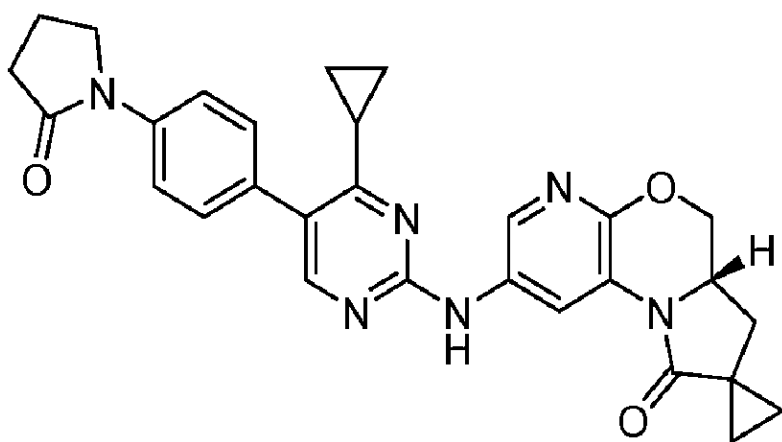
HCl (70  $\mu$ L) を加えた。混合物を 80℃で 30 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 20%であることを示した ( $R_t=0.734$  分; MS 計算値: 482.2; MS 実測値: 483.0  $[M+H]^+$ )。溶液を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2,3-b]ピロロ [1,2-d] [1,4]オキサジン-9-オン (11.5 mg、収率: 10%) を白色の固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94-0.98 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.53 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.83-3.93 (3H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.58 (1H, dd,  $J=6.8, 2.4$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18-8.20 (2H, m), 9.08 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.54 (1H, brs)。

【0874】

実施例 214: (S)-2'-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6',9'-H-スピロ [シクロプロパン-1,8'-ピリド [2,3-b]ピロロ [1,2-d] [1,4]オキサジン]-9'-オン

【化 519】

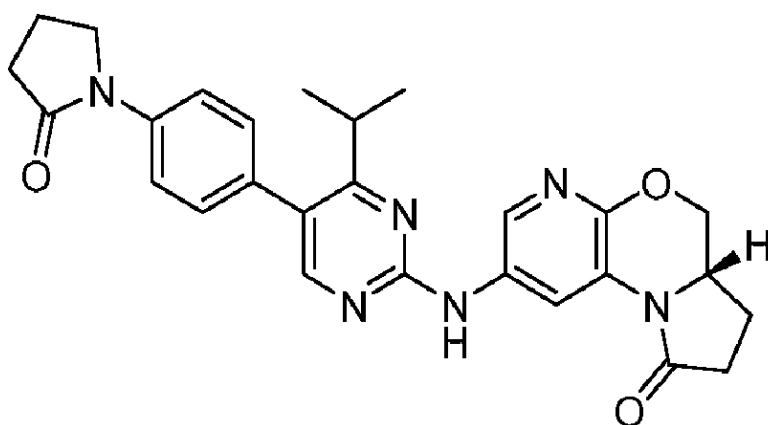


DMF (4 mL) 中の 1-(4-(2-クロロ-4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (54 mg、0.17 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a',7'-ジヒドロ-6',9'-H-スピロ [シクロプロパン-1,8'-ピリド [2,3-b]ピロロ [1,2-d] [1,4]オキサジン]-9'-オン (40 mg、0.17 mmol) の混合物に、濃 HCl (50  $\mu$ L) を加えた。混合物を 80℃で 30 時間攪拌した。赤色の溶液が形成された。LCMS は、所望の生成物の純度が 13%であることを示した ( $R_t=0.775$  分; MS 計算値: 508.2; MS 実測値: 509.1  $[M+H]^+$ )。溶液を分取 HPLC (添加剤として 0.05%  $NH_3 \cdot H_2O$ ) により精製し、凍結乾燥して、(S)-2'-((4-シクロプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6',9'-H-スピロ [シクロプロパン-1,8'-ピリド [2,3-b]ピロロ [1,2-d] [1,4]オキサジン]-9'-オン (5.5 mg、収率: 6%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84–0.87 (1H, m), 0.90–0.96 (3H, m), 1.00–1.03 (1H, m), 1.06–1.10 (1H, m), 1.42–1.81 (2H, m), 1.96–2.02 (2H, m), 2.04–2.12 (2H, m), 2.15–2.22 (1H, m), 2.53 (2H, DMSOと重複), 3.87 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.99 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 4.16–4.21 (1H, m), 4.61 (1H, dd,  $J=7.2, 2.8$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18–8.20 (2H, m), 9.01 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.53 (1H, brs)。

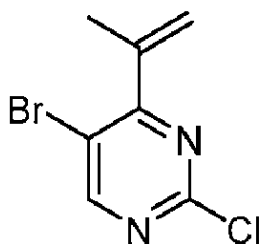
【0875】

実施例215：(S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン【化520】



ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリミジンの調製

【化521】



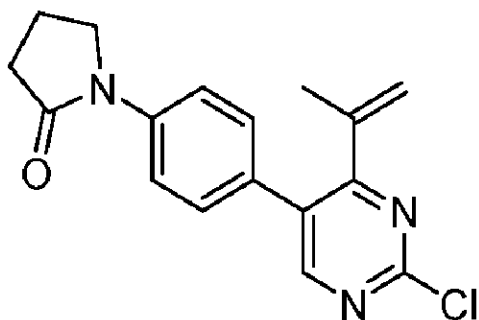
5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (1.16 g、5.09 mmol)、カリウムトリフルオロ (プロパー-1-エン-2-イル) ボレート (753 mg、5.09 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3.24 g、15.2 mmol) 及び  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (148 mg、0.203 mmol) をジオキサン (20 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) に入れ、得られた混合物を  $80^\circ\text{C}$  で14時間攪拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が51%であることを示した ( $R_t=0.819$  分; MS計算値: 231.9; MS実測値: 232.7 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中3%のEA) により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリミジン (535 mg、収率: 45%) を明黄色の油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.17 (3H, s), 5.60 (2H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.69 (1H, s)。

【0876】

ステップ2：1-（4-（2-クロロ-4-（プロパー-1-エン-2-イル）ピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

【化522】



10

1-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（600mg、2.09mmol）、5-ブromo-2-クロロ-4-（プロパー-1-エン-2-イル）ピリミジン（526mg、2.26mmol）、 $K_3PO_4$ （1.33g、6.27mmol）及びPd(dppf) $Cl_2$ （61mg、0.083mmol）をジオキサン（15mL）及び $H_2O$ （3mL）に入れ、得られた混合物を80℃で14時間撹拌した。黒色の溶液が形成された。LCMSは、所望の生成物の純度が85%であることを示した（ $R_t=0.802$ 分；MS計算値：313.1；MS実測値：313.8 [M+H]<sup>+</sup>）。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCombi Flash（PE中48%のEA）により精製して、1-（4-（2-クロロ-4-（プロパー-1-エン-2-イル）ピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（340mg、収率：52%）を黄色の固体として得た。

20

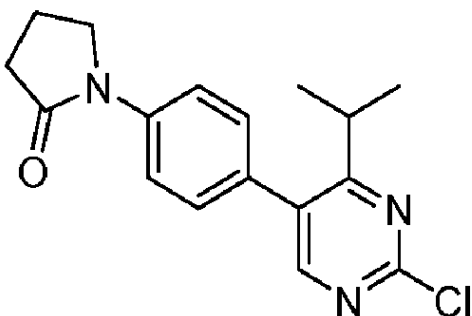
$^1H$  NMR（400MHz,  $CDCl_3$ ） $\delta$  1.94（3H, s）, 2.18-2.24（2H, m）, 2.65（2H, t,  $J=7.6$  Hz）, 3.90（2H, t,  $J=7.2$  Hz）, 5.34（2H, d,  $J=15.6$  Hz）, 7.34（2H, t,  $J=8.8$  Hz）, 7.73（2H, d,  $J=8.4$  Hz）, 8.48（1H, s）。

30

【0877】

ステップ3：1-（4-（2-クロロ-4-イソプロピルピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オンの調製

【化523】



40

EtOAc（15mL）中の1-（4-（2-クロロ-4-（プロパー-1-エン-2-イル）ピリミジン-5-イル）フェニル）ピロリジン-2-オン（280mg、0.892mmol）及び $PtO_2$ （20mg、0.089mmol）の溶液を、 $H_2$ の15psi下、20℃で14時間撹拌した。黄色の溶液が黒色になった。LCMSは、所望の生成物の純度が67%であることを示した（ $R_t=0.825$ 分；MS計算値：315.1；

50



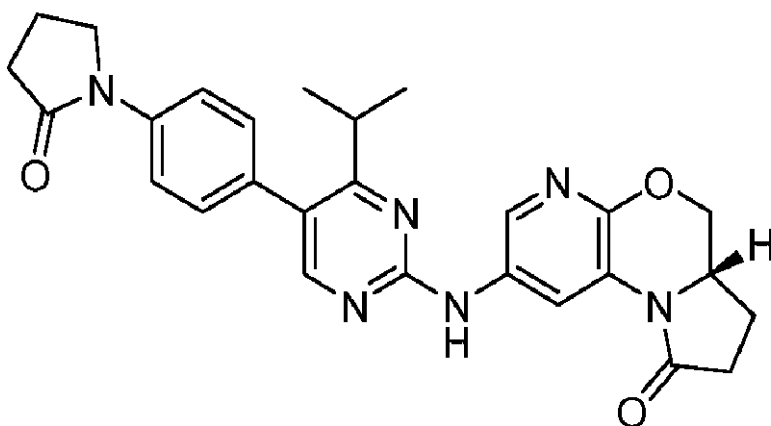
MS実測値：315.8 [M+H]<sup>+</sup>。TLCは、出発物質の極性が生成物と同じであることを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombi Flash (PE中50%のEA)により精製して、1-(4-(2-クロロ-4-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(221mg、収率：78%)を明黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (6H, d, J=6.8Hz), 2.18-2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=8.0Hz), 3.15-3.22 (1H, m), 3.92 (2H, t, J=6.8Hz), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, s)。

【0878】

ステップ4：(S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オンの調製

【化524】



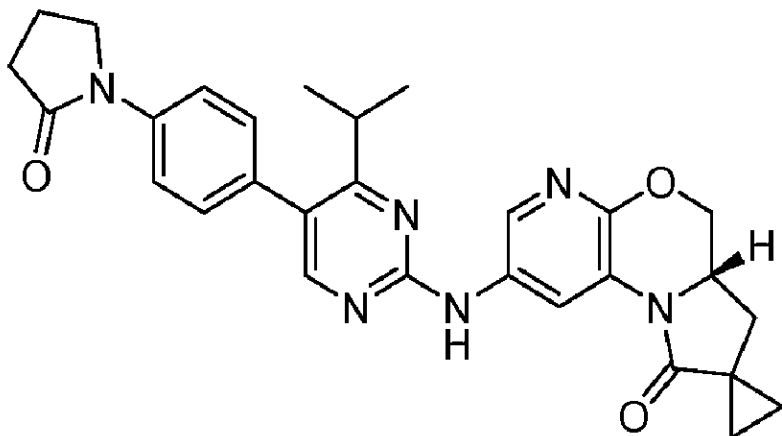
DMF (4mL) 中の1-(4-(2-クロロ-4-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン(60mg、0.19mmol)、(S)-2-アミノ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(78mg、0.38mmol)の混合物に、濃HCl (50μL)を加えた。反応混合物を80℃で48時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMSは、生成物の純度が12%であることを示した(R<sub>t</sub>=0.641分；MS計算値：484.2；MS実測値：485.2 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を分取HPLC (添加剤として0.225%FA)精製により直接精製して、(S)-2-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン(18.3mg、収率：20%)をオフホワイトの固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (3H, d, J=6.8Hz), 1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.84-3.95 (3H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=2.4Hz), 9.31 (1H, d, J=2.4Hz), 9.68 (1H, brs)。

【0879】

実施例216：(S)-2'-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン

【化525】



10

20

DMF (4 mL) 中の1-(4-(2-クロロ-4-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (60 mg、0.19 mmol)、(S)-2'-アミノ-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (88 mg、0.38 mmol) の混合物に、濃HCl (50  $\mu$ L) を加えた。反応混合物を80℃で36時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMSは、生成物の純度が8%であることを示した ( $R_t$ =0.905分; MS計算値: 510.2; MS実測値: 511.4 [M+H]<sup>+</sup>)。混合物を分取HPLC (添加剤として0.225%FA) 精製により精製して、(S)-2'-((4-イソプロピル-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン (4.2 mg、収率: 4%) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.78-0.84 (1H, m), 0.84-0.95 (1H, m), 0.95-1.04 (1H, m), 1.04-1.12 (1H, m), 1.15 (3H, d,  $J$ =7.2 Hz), 1.17 (3H, d,  $J$ =7.2 Hz), 1.95-2.03 (1H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.88 (2H, t,  $J$ =6.8 Hz), 4.00 (1H, t,  $J$ =10.4 Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 4.61 (1H, dd,  $J$ =10.8, 2.8 Hz), 7.35 (2H, d,  $J$ =8.4 Hz), 7.75 (2H, d,  $J$ =8.4 Hz), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J$ =2.8 Hz), 9.17 (1H, d,  $J$ =2.4 Hz), 9.66 (1H, br s)。

40

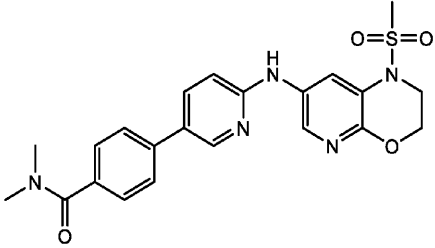
【0880】

以下の化合物を、本明細書に記載されている一般的な手順、ならびに任意の構造的に関連する化合物についての個別の手順に従って調製した。手順は、最終生成物に応じた適切な試薬、溶媒及び出発物質を利用した。全ての反応を、温度、圧力及び時間が挙げられるがこれらに限定されない適切な条件下で実施した。

表1は、適切な出発物質、試薬、ならびに本発明の化合物に適切及び必要である条件を使用して、上記に記載された合成方法のいずれかに従って調製された化合物を例示する。

50

【表 1 - 1】

| 実施例 | 化合物名                                                                                     | 構造                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 217 | N, N-ジメチル-4-(6-((1-(メチルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                           | 構造 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 1 8 | 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - オキソエチル ) ピリジン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド                  |    |
| 2 1 9 | N - メチル - 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド                             |    |
| 2 2 0 | 4 - ( 6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド                                                                           |    |
| 2 2 1 | N , N - ジメチル - 4 - ( 6 - ( ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド                                |    |
| 2 2 2 | 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 3 - ( 4 - アミノベンジル ) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド |    |

10

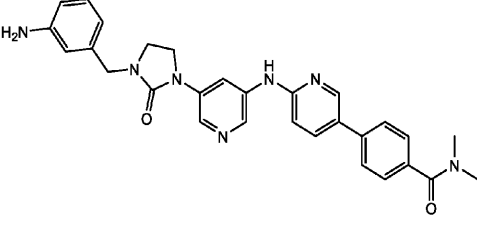
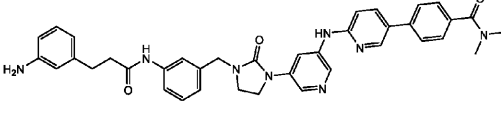
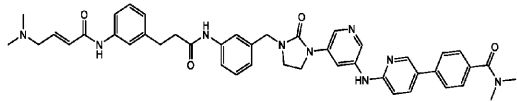
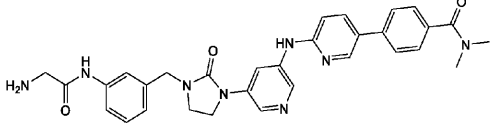
20

30

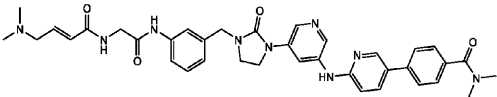
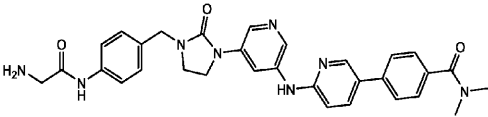
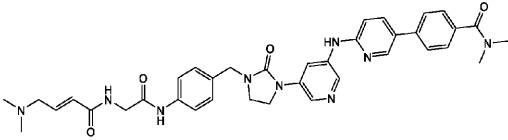
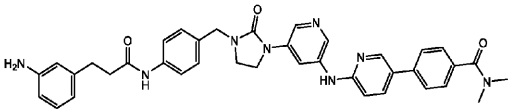
40

50

【表 1 - 3】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                    | 構造                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 2 3 | 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 3 - ( 3 - アミノベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド                                                                |    |
| 2 2 4 | 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 3 - ( 3 - ( 3 - アミノフェニル) プロパンアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド                                           |    |
| 2 2 5 | (E) - 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 3 - ( 3 - ( 3 - ( 3 - ( 4 - (ジメチルアミノ) ブター - 2 - エンアミド) フェニル) プロパンアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド |   |
| 2 2 6 | 4 - ( 6 - ( ( 5 - ( 3 - ( 3 - ( 2 - アミノアセトアミド) ベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド                                                  |  |

【表 1 - 4】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                                         | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 2 7 | (E) - 4 - ( 6 -<br>(( 5 - ( 3 - ( 3 -<br>( 2 - ( 4 - (ジメチル<br>アミノ) ブタ - 2 - エン<br>アミド) アセトアミド)<br>ベンジル) - 2 - オキシ<br>イミダゾリジン - 1 - イ<br>ル) ピリジン - 3 - イ<br>ル) アミノ) ピリジン -<br>3 - イル) - N, N - ジ<br>メチルベンズアミド |    |
| 2 2 8 | 4 - ( 6 - (( 5 - ( 3 -<br>( 4 - ( 2 - アミノア<br>セトアミド) ベンジル)<br>- 2 - オキシイミダゾリ<br>ジン - 1 - イル) ピリジ<br>ン - 3 - イル) アミノ)<br>ピリジン - 3 - イル) -<br>N, N - ジメチルベンズ<br>アミド                                            |    |
| 2 2 9 | (E) - 4 - ( 6 -<br>(( 5 - ( 3 - ( 4 -<br>( 2 - ( 4 - (ジメチル<br>アミノ) ブタ - 2 - エン<br>アミド) アセトアミド)<br>ベンジル) - 2 - オキシ<br>イミダゾリジン - 1 - イ<br>ル) ピリジン - 3 - イ<br>ル) アミノ) ピリジン -<br>3 - イル) - N, N - ジ<br>メチルベンズアミド |   |
| 2 3 0 | 4 - ( 6 - (( 5 - ( 3 -<br>( 4 - ( 3 - ( 3 - ア<br>ミノフェニル) プロパン<br>アミド) ベンジル) - 2<br>- オキシイミダゾリジ<br>ン - 1 - イル) ピリジン<br>- 3 - イル) アミノ) ピ<br>リジン - 3 - イル) - N,<br>N - ジメチルベンズア<br>ミド                           |  |

10

20

30

40

50

【表 1-5】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                          | 構造 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 231 | (E)-4-(6-((5-(3-(4-(3-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)フェニル)プロパンアミド)ベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド |    |
| 232 | N-(5-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-カルボキサミド                                               |    |
| 233 | 1-(4-(6-((1-(1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン                      |    |
| 234 | 1-(4-(6-((1-(2-ヒドロキシプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン                               |    |

10

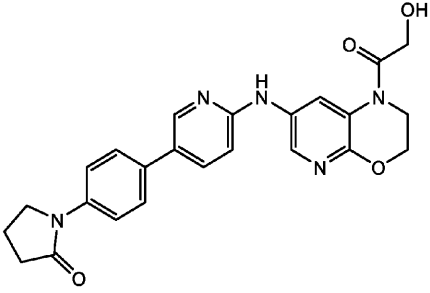
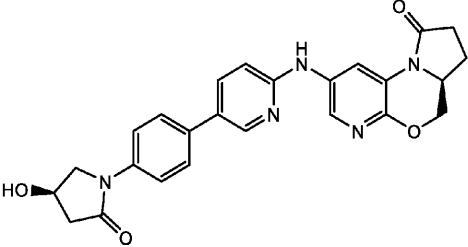
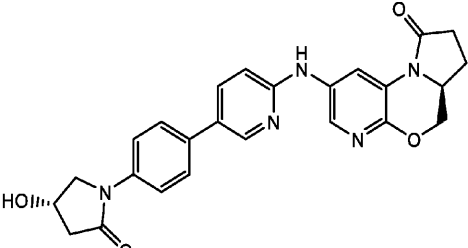
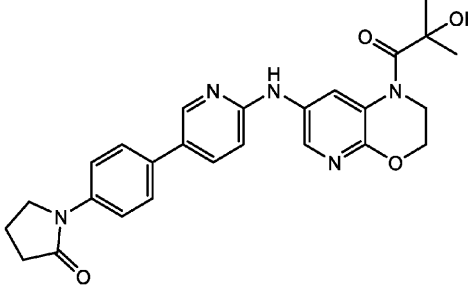
20

30

40

50

【表 1 - 6】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                                                                         | 構造                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 235 | 1 - (4 - (6 - ((1 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン                                     |    |
| 236 | (S) - 2 - ((5 - (4 - ((R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン |    |
| 237 | (S) - 2 - ((5 - (4 - ((S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン |   |
| 238 | 1 - (4 - (6 - ((1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン                         |  |

10

20

30

40

50



【表 1 - 7】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                  | 構造 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 239 | 5-メトキシ-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ニコチンアミド                              |    |
| 240 | 6-オキソ-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド               |    |
| 241 | 1-(4-(6-((5-(4-(3-メトキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン                       |    |
| 242 | (S)-N,N-ジメチル-4-(6-((9-オキソ-6a,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ベンズアミド |    |

10

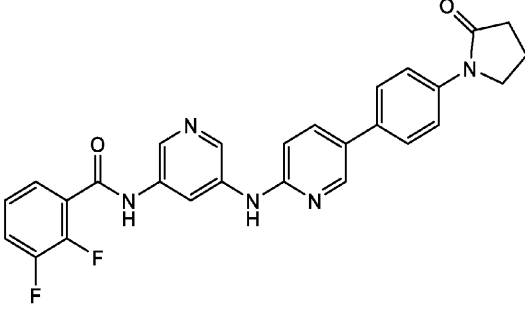
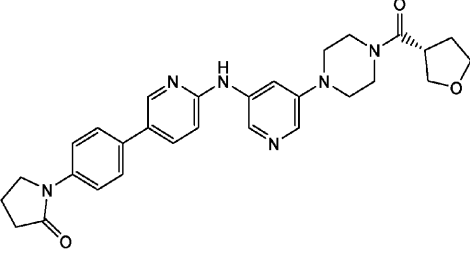
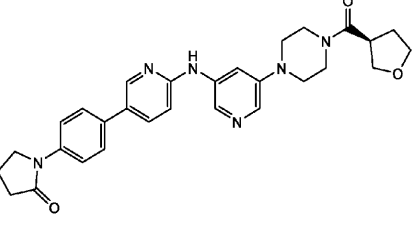
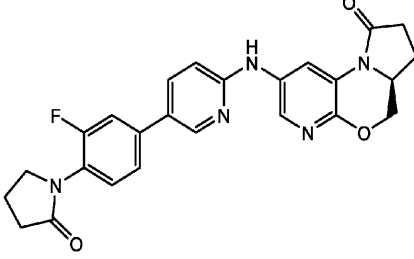
20

30

40

50

【表 1 - 8】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                       | 構造                                                                                   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 4 3 | 2, 3-ジフルオロ-N-<br>- (5 - ((5 - (4 -<br>(2-オキソピロリジン<br>- 1-イル) フェニル)<br>ピリジン-2-イル) ア<br>ミノ) ピリジン-3-イ<br>ル) ベンズアミド                                                            |    |
| 2 4 4 | (R) - 1 - (4 - (6<br>- ((5 - (4 - (テト<br>ラヒドロフラン-3-カ<br>ルボニル) ピペラジン<br>- 1-イル) ピリジン-3<br>-イル) アミノ) ピリジ<br>ン-3-イル) フェニ<br>ル) ピロリジン-2-オ<br>ン                                 |    |
| 2 4 5 | (S) - 1 - (4 - (6<br>- ((5 - (4 - (テト<br>ラヒドロフラン-3-カ<br>ルボニル) ピペラジン<br>- 1-イル) ピリジン-3<br>-イル) アミノ) ピリジ<br>ン-3-イル) フェニ<br>ル) ピロリジン-2-オ<br>ン                                 |   |
| 2 4 6 | (S) - 2 - ((5 -<br>(3-フルオロ-4-<br>(2-オキソピロリジン<br>- 1-イル) フェニル)<br>ピリジン-2-イル) ア<br>ミノ) - 6, 6 a, 7,<br>8-テトラヒドロ-9H<br>-ピリド [2, 3-b]<br>ピロロ [1, 2-d]<br>[1, 4] オキサジン-<br>9-オン |  |

10

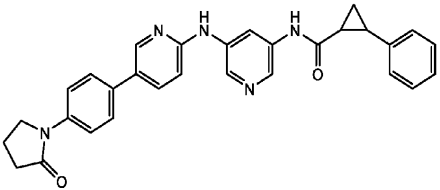
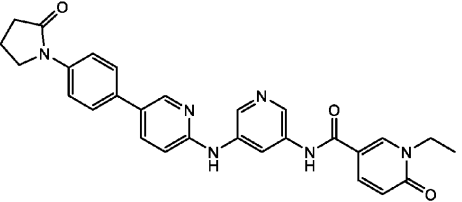
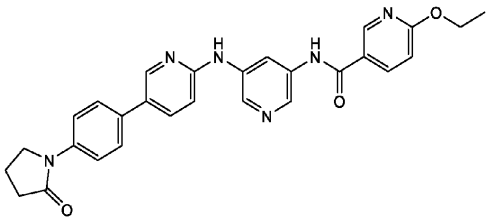
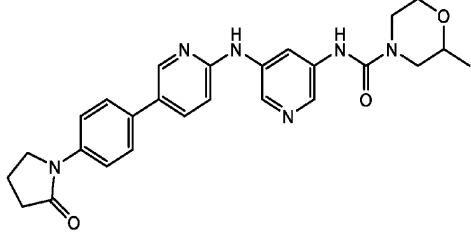
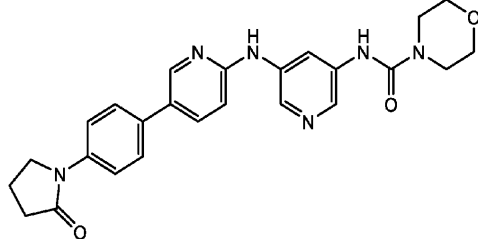
20

30

40

50

【表 1 - 9】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                    | 構造                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 247 | N- (5- ((5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド             |    |
| 248 | 1-エチル-6-オキソ-N- (5- ((5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) -1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド |    |
| 249 | 6-エトキシ-N- (5- ((5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) ニコチンアミド                       |   |
| 250 | 2-メチル-N- (5- ((5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボキサミド                |  |
| 251 | N- (5- ((5- (4- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) モルホリン-4-カルボキサミド                      |  |

10

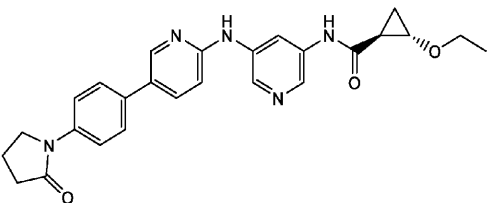
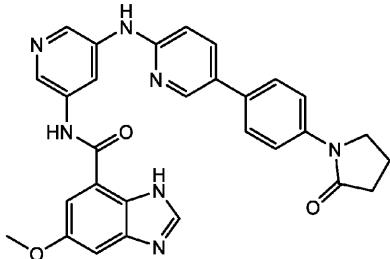
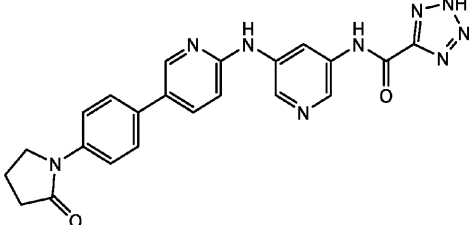
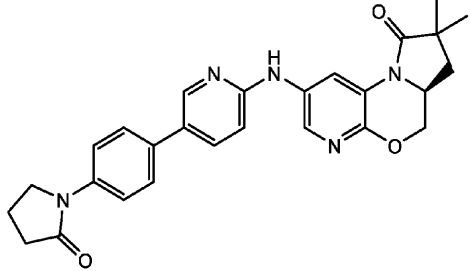
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                     | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 5 2 | (1 S, 2 S) - 2 - エトキシ - N - (5 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド                                       |    |
| 2 5 3 | 5 - メトキシ - N - (5 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド                                     |    |
| 2 5 4 | N - (5 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 H - テトラゾール - 5 - カルボキサミド                                                        |   |
| 2 5 5 | (S) - 8, 8 - ジメチル - 2 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                     | 構造 |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 5 6 | 3-メチル-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                                          |    |
| 2 5 7 | 3-シクロプロピル-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                                      |    |
| 2 5 8 | (S)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8,8-ジメチル-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 2 5 9 | (6aS)-8-メチル-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン         |    |

10

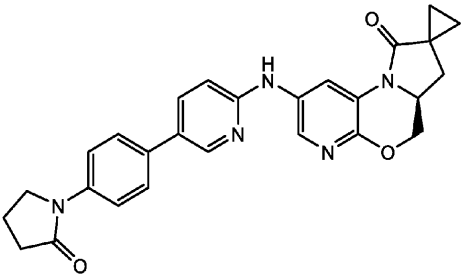
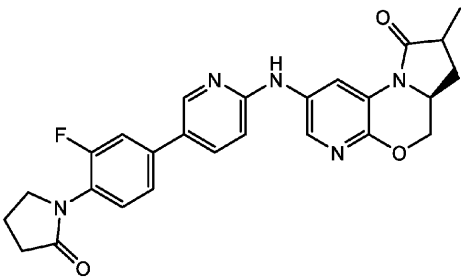
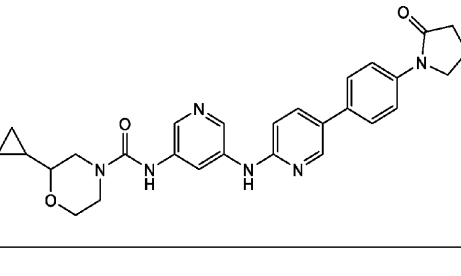
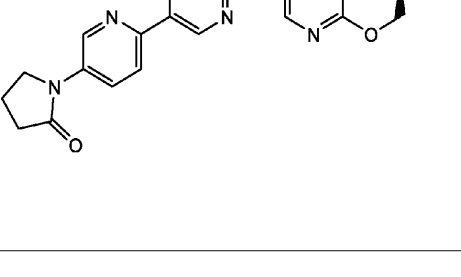
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                          | 構造                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 260 | (S)-2'-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6a',7'-ジヒドロ-6'H,9'H-スピロ[シクロプロパン-1,8'-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン]-9'-オン |    |
| 261 | (6aS)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-メチル-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン       |    |
| 262 | 2-シクロプロピル-N-(5-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド                                           |  |
| 263 | (S)-2-((4'-(ジフルオロメチル)-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン      |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                               | 構造 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 6 4 | N, N-ジメチル-4-(2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンズアミド                                                                                     |    |
| 2 6 5 | (R)-8-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3a,4-ジヒドロ-1H,3H-オキサゾロ[3,4-d]ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-オン                            |    |
| 2 6 6 | (S)-2-((4-(2-アミノプロパン-2-イル)-5-(2-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 2 6 7 | (6aS)-2-((5-(3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-ヒドロキシ-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン          |    |

10

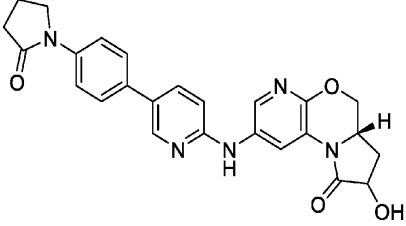
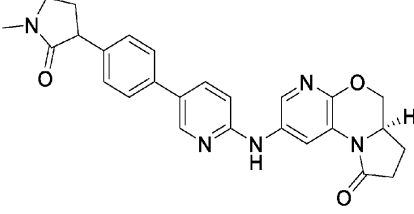
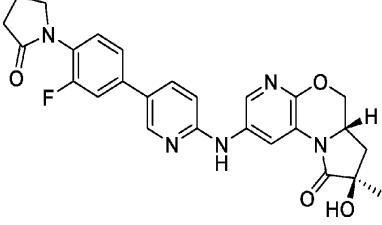
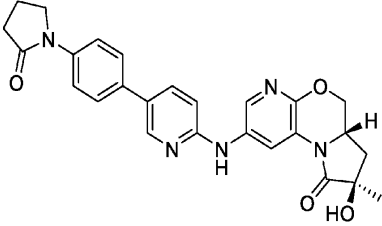
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                                 | 構造                                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 6 8 | (6 a S) - 8 - ヒドロキシ - 2 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン                           |   |
| 2 6 9 | (6 a R) - 2 - ((5 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン                             |   |
| 2 7 0 | (6 a S, 8 R) - 2 - ((5 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン |   |
| 2 7 1 | (6 a S, 8 R) - 8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - ((5 - (4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン            |  |

10

20

30

40

50



【表 1-15】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                                     | 構造 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 272 | 1-((5-((3-フルオロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オン                                                              |    |
| 273 | (S)-2-((4-(3-メトキシシクロプロチル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン               |    |
| 274 | (S)-2-((1'-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 275 | (S)-2-((5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン                |    |

10

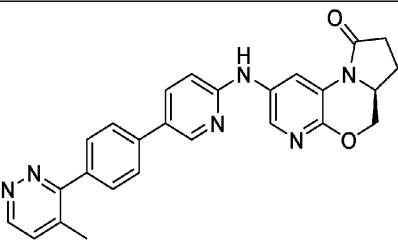
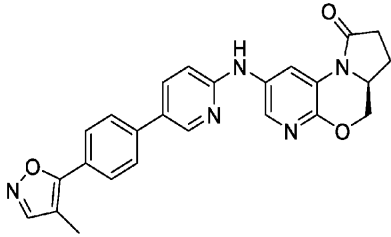
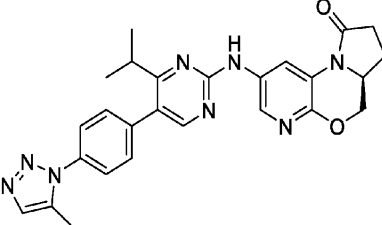
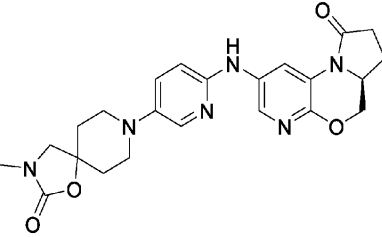
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                         | 構造                                                                                   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 7 6 | (S) - 2 - ((5 - (4 - (4 - メチルピリダジン - 3 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン                                   |    |
| 2 7 7 | (S) - 2 - ((5 - (4 - (4 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン                                |    |
| 2 7 8 | (S) - 2 - ((4 - イソプロピル - 5 - (4 - (5 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン |   |
| 2 7 9 | (S) - 2 - ((5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 6, 6 a, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] ピロロ [1, 2 - d] [1, 4] オキサジン - 9 - オン    |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                          | 構造 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 280 | (S)-2-((4-モルホリノ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン             |    |
| 281 | (S)-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 282 | (S)-2-((4-(メトキシメチル)-5-(4-(4-メチルイソキサゾール-3-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン        |    |
| 283 | (S)-2-((5-(4-(4-メチルイソキサゾール-3-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン                    |    |

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                           | 構造 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 284 | (S)-2-((4-シクロプロトキシ-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン            |    |
| 285 | (S)-2-((4-シクロプロピル-5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン  |    |
| 286 | (S)-2-((4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 287 | (S)-2-((4-メトキシ-5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン    |    |

10

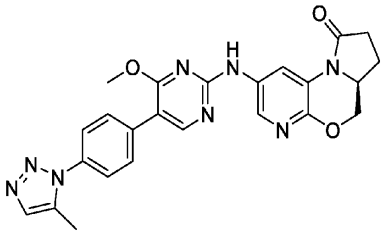
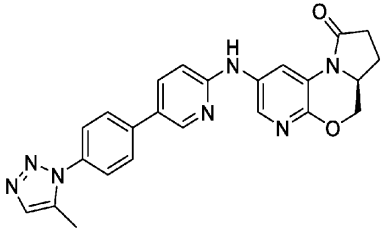
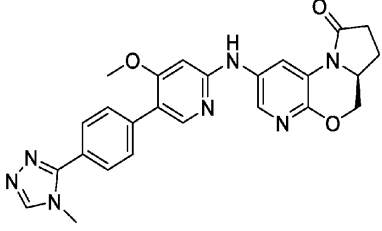
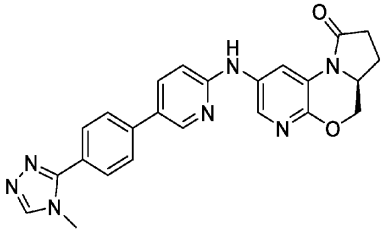
20

30

40

50

【表 1 - 19】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                       | 構造                                                                                   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 288 | (S)-2-((4-メトキシ-5-(4-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 289 | (S)-2-((5-(4-(5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン        |    |
| 290 | (S)-2-((4-メトキシ-5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |   |
| 291 | (S)-2-((5-(4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン        |  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                                                    | 構造 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 9 2 | 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル ) オキシ ) アセトアミド ) ブタンアミド ) - N - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド |    |
| 2 9 3 | ( S ) - 4 - ( 4 - ( メトキシメチル ) - 2 - ( ( 9 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド                           |    |
| 2 9 4 | ( S ) - 4 - ( 4 - メトキシ - 2 - ( ( 9 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - N , N - ジメチルベンズアミド                                  |    |
| 2 9 5 | ( R ) - 8 - ( ( 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 a , 4 - ジヒドロ - 1 H , 3 H - オキサゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリド [ 2 , 3 - b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 1 - オン                               |    |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

| 実施例   | 化合物名                                                                                                                                                                                                                                            | 構造 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2 9 6 | 4 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) エトキシ ) エトキシ ) エトキシ ) アセトアミド ) - N - ( 5 - ( ( 5 - ( 4 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド |    |
| 2 9 7 | ( S ) - 2 - ( ( 5 - ( 4 - ( 4 - イソブチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 6 , 6 a , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 9 - オン                                        |    |
| 2 9 8 | ( S ) - N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 9 ' - オキソ - 6 a ' , 7 ' - ジヒドロ - 6 ' H , 9 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 8 ' - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン ] - 2 ' - イル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) ベンズアミド                                |    |
| 2 9 9 | ( S ) - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - ( ( 9 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) ベンズアミド                                                         |    |

10

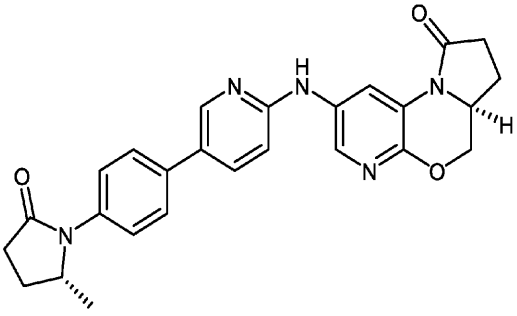
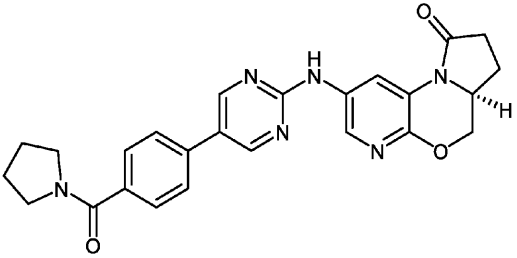
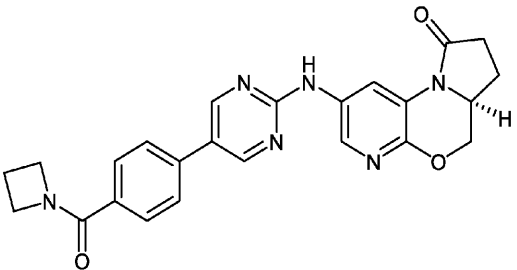
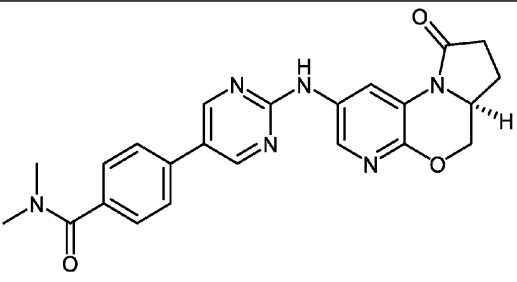
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                               | 構造                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 | (S)-2-((5-(4-((R)-2-メチル-5-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 301 | (S)-2-((5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン            |    |
| 302 | (S)-2-((5-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン            |   |
| 303 | (S)-N,N-ジメチル-4-(2-((9-オキソ-6a,7,8,9-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ベンズアミド             |  |

10

20

30

40

50



【表 1 - 2 3】

| 実施例 | 化合物名                                                                                                                             | 構造 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 304 | (S)-2-((9-フルオロ-5,5-ジメチル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5H-クロメノ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン |    |
| 305 | (S)-2-((5-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4,4,5,5-d4)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,6a,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-9-オン             |    |

10

20

## 【0881】

## 生化学的アッセイ

## 実施例306：ADP-Glo生化学的アッセイ

化合物の希釈系列をDMSOで最終アッセイ濃度の100倍に調製した( $n_1 = 10$ ポイント中 $n_0 / 3$ )。化合物をアッセイ緩衝液(20mMのMOPS、pH7.2、25mMの塩化マグネシウム、0.005%のTween 20)でアッセイ濃度の3倍に更に希釈した。6  $\mu$ Lの希釈化合物を384ウェルアッセイプレートに加え、続いて4 nMのPIP4K2A(完全長タンパク質、SignalChem)及び100  $\mu$ MのPI(5)PdIC8(Tebu-Bio)からなる混合物の9  $\mu$ Lを加えた。酵素及び化合物を室温で15分間プレインキュベートした。

30

## 【0882】

次いで、アッセイ緩衝液中に60  $\mu$ MのATP(Promega)を含有する溶液の3  $\mu$ Lを、化合物及び酵素を含有するウェルに加え、混合を、数回ピペッティングすることによって実施した。反応物を室温で1時間インキュベートした。次いで、18  $\mu$ LのADP-Glo(商標)試薬(Promega)を、キナーゼ反応を停止させ、未消費ATPを枯渇させるために加え、混合を、数回ピペッティングすることによって実施した。36  $\mu$ LのKinase Detection Reagent(Promega)の添加によりADPをATPに変換し、ルシフェラーゼ及びルシフェリンを導入して、ATPを検出する前に、プレートを室温で40分間インキュベートした。発光をVictor 3V1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)により測定する前に、反応を室温で40分間インキュベートした。

40

## 【0883】

ジメチルスルホキシド処理対照試料と比較した化合物の阻害率を計算した。化合物濃度対阻害率を適合させて、IC<sub>50</sub>値を生成した。このアッセイを用いて得られた結果を下記の表2~4に開示する。

## 【0884】

## 実施例307：アッセイプロトコールーPIP4KタイプIIA

50

GSTタグ付けPIP4KタイプIIA及びB酵素をE. Coliにおいて過剰発現させ、>80%の均質性に精製した。ホスファチジルイノシトール5-リン酸(PI5P、カタログ番号850152、Avanti Polar Lipids Inc.)を脂質基質として使用し、ホスファチジエタノールアミン(DOPE 18:1、カタログ番号850725、Avanti Polar Lipids Inc.)をアッセイの担体脂質として使用した。超高純度ATP及びGTPは、Bellbrooke Labsから購入した。ADP Glo試薬は、Promegaから入手した。Transcreeper FI試薬は、Bellbrooke Labs. から入手した。

緩衝液:

1. HEPES緩衝液ミックス: 200mMのHEPES、pH7.4、50mMのMgCl<sub>2</sub>、0.05% v/vのTriton X100
  2. HNE緩衝液: 20mMのHEPES、pH7.4、100mMのNaCl、0.5mMのEGTA
  3. H:E緩衝液: 30mMのHEPES、pH7.4、1mMのEGTA
- 【0885】

酵素の調製: GSTタグ付けPIP4KタイプIIA (5µL、1.43mg/mL)をHNE緩衝液の使用により希釈(1:10)し、50µLにした。1:10希釈貯蔵液から、6.4µLのアリコートを用いてHNE緩衝液の使用により更に希釈し、5mLにして、5×酵素貯蔵液(2.5nM)を生じた。

GSTタグ付けPIP4KタイプIIB (3.4µL、2.77mg/mL)をHNE緩衝液の使用により希釈し、5mLにして、5×酵素貯蔵液(25nM)を生じた。

【0886】

脂質の調製: 10mLのパイレックスガラスバイアル中において、1µgのPI5P及び1µgのDOPEを、2.5mLのHEPES緩衝液ミックス及び2.5mLのH:E緩衝液に懸濁した。内容物を混合し、3分超音波処理して、半透明の脂質貯蔵液を生じた。

【0887】

化合物の調製: 化合物を未希釈DMSO中の5mM貯蔵液としてガラスバイアル中に室温で保存した。5mMの貯蔵液を2mMに希釈し、次いで96ウェルポリプロピレンプレートにおいて未希釈DMSOで連続希釈(3×)した。連続希釈貯蔵液から、3µLを250µLの25%DMSO(水中)に送達して、5×化合物貯蔵液を生じた。典型的に、化合物の最高濃度は24µMであった。

【0888】

実施例308: PIP4KタイプIIA阻害アッセイ

アッセイ体積を25µLに維持した。反応プレートの各ウェルに、10µLの脂質貯蔵液(1:1比のPI5P:DOPE)を送達した。この後に、25%DMSO中の化合物の5µLを加えた。次いで、各ウェルに5µLの2.5nM(5×)タイプIIA酵素を送達した。内容物を十分に混合し、27°Cで1時間インキュベートした。1時間後、反応を5µLの50µM ATPの添加により開始させ、内容物をマルチチャンネルピペットマンで十分に混合した。試薬の最終濃度は次の通りである。50mMのHEPES、pH7.3、10mMのMgCl<sub>2</sub>、20mMのNaCl、0.01% v/vのTriton-X100、5%のDMSO、10µMのATP、80µM(2µg)のPI5P、2µgのDOPE及び0.5nMのPIP4KIIA。典型的に、化合物の最高濃度は4.8µMであり、最低濃度は0であった。

【0889】

1時間後、反応を25µLのADP Glo試薬の添加によりクエンチした。内容物を1時間インキュベートした。その後、50µLのキナーゼ検出試薬を送達した。内容物を更に1時間インキュベートした。発光は、Molecular Devices Paradigmプレートリーダーを使用して読み取った。各プレートは、「阻害剤なし」対照(最大活性、4つのウェル)及びブランク(バックグラウンドノイズ、4つのウェル)を有した。ブランクを平均し、他の全てのウェルから差し引いた。校正曲線を使用して、RL

10

20

30

40

50

Uを $\mu\text{M}$  ADP（生成物）に変換した。IC<sub>50</sub>は、残効性（阻害剤なし対照%と表す）対ログ〔阻害剤濃度〕をプロットすることによって計算した。

【0890】

実施例309：PIP4KタイプIIB阻害アッセイ

アッセイ体積を25 $\mu\text{L}$ に維持した。反応プレートの各ウェルに、10 $\mu\text{L}$ の脂質貯蔵液（1：1比のPI5P：DOPE）を送達した。この後に、25%DMSO中の化合物の5 $\mu\text{L}$ を加えた。次いで、各ウェルに5 $\mu\text{L}$ の25nM（5 $\times$ ）タイプIIB酵素を送達した。内容物を十分に混合し、27℃で1時間インキュベートした。1時間後、反応を5 $\mu\text{L}$ の500 $\mu\text{M}$  GTPの添加により開始させ、内容物をマルチチャンネルピペットマンで十分に混合した。試薬の最終濃度は次の通りである。50mMのHEPES、pH 7.3、10mMのMgCl<sub>2</sub>、20mMのNaCl、0.01% v/vのTriton-X100、5%のDMSO、100 $\mu\text{M}$ のGTP、80 $\mu\text{M}$ （2 $\mu\text{g}$ ）のPI5P、2 $\mu\text{g}$ のDOPE及び5nMのPIP4KIIB。典型的に、化合物の最高濃度は4.8 $\mu\text{M}$ であり、最低濃度は0であった。

【0891】

2時間後、反応を25 $\mu\text{L}$ のTranscreeper FI試薬の添加によりクエンチした。内容物を室温で1時間インキュベートし、蛍光（励起：584 発光：623）は、Molecular Devices Paradigmプレートリーダーを使用して読み取った。各プレートは、「阻害剤なし」対照（最大活性、4つのウェル）及びブランク（バックグラウンドノイズ、4つのウェル）を有した。ブランクを平均し、他の全てのウェルから差し引いた。校正曲線を使用して、RFUを $\mu\text{M}$  GDP（生成物）に変換した。IC<sub>50</sub>は、残効性（阻害剤なし対照%と表す）対ログ〔阻害剤濃度〕をプロットすることによって計算した。

【0892】

表2は、PIP4K2Aキナーゼアッセイの阻害に応じて用意された本発明の化合物（実施例番号）のPI5P4K活性を表す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A $IC_{50} \leq 1$ nM |
|-------------------------------------------|
| 81                                        |
| 222                                       |
| 223                                       |
| 226                                       |
| 227                                       |
| 183                                       |
| 177                                       |
| 179                                       |
| 278                                       |
| 280                                       |
| 284                                       |
| 288                                       |
| 215                                       |

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM |
|------------------------------------------------|
| 73                                             |
| 76                                             |
| 23                                             |
| 78                                             |
| 43                                             |
| 74                                             |
| 94                                             |
| 100                                            |
| 102                                            |
| 103                                            |
| 97                                             |
| 90                                             |
| 93                                             |
| 85                                             |
| 86                                             |
| 96                                             |
| 224                                            |
| 225                                            |
| 117                                            |

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM |
|------------------------------------------------|
| 119                                            |
| 109                                            |
| 111                                            |
| 230                                            |
| 231                                            |
| 138                                            |
| 141                                            |
| 143                                            |
| 232                                            |
| 131                                            |
| 155                                            |
| 233                                            |
| 132                                            |
| 152                                            |
| 156                                            |
| 163                                            |
| 164                                            |
| 151                                            |
| 234                                            |
| 235                                            |
| 150                                            |
| 238                                            |
| 239                                            |
| 242                                            |
| 246                                            |
| 252                                            |
| 258                                            |
| 190                                            |
| 84                                             |
| 178                                            |
| 191                                            |
| 174                                            |
| 267                                            |
| 268                                            |
| 89                                             |
| 92                                             |

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A $1 < IC_{50} \leq 10$ nM |
|------------------------------------------------|
| 276                                            |
| 277                                            |
| 281                                            |
| 282                                            |
| 283                                            |
| 286                                            |
| 287                                            |
| 289                                            |
| 290                                            |
| 294                                            |
| 202                                            |
| 197                                            |

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM |
|--------------------------------------------------|
| 38                                               |
| 24                                               |
| 40                                               |
| 42                                               |
| 217                                              |
| 11                                               |
| 28                                               |
| 77                                               |
| 52                                               |
| 75                                               |
| 26                                               |
| 25                                               |
| 31                                               |
| 12                                               |
| 72                                               |
| 13                                               |
| 59                                               |
| 46                                               |
| 45                                               |
| 53                                               |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| キナーゼアッセイ - PIP4K2<br>A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM |
|---------------------------------------------------|
| 80                                                |
| 79                                                |
| 99                                                |
| 101                                               |
| 98                                                |
| 95                                                |
| 87                                                |
| 58                                                |
| 50                                                |
| 91                                                |
| 113                                               |
| 114                                               |
| 116                                               |
| 118                                               |
| 139                                               |
| 140                                               |
| 121                                               |
| 122                                               |
| 123                                               |
| 128                                               |
| 130                                               |
| 135                                               |
| 136                                               |
| 137                                               |
| 142                                               |
| 126                                               |
| 120                                               |
| 129                                               |
| 124                                               |
| 157                                               |
| 133                                               |
| 127                                               |
| 134                                               |
| 154                                               |
| 159                                               |
| 165                                               |

| キナーゼアッセイ - PIP4K2<br>A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM |
|---------------------------------------------------|
| 166                                               |
| 162                                               |
| 240                                               |
| 241                                               |
| 153                                               |
| 192                                               |
| 285                                               |
| 291                                               |
| 293                                               |
| 297                                               |

| キナーゼアッセイ - PIP4K2<br>A $100 < IC_{50} \leq 1000$ nM |
|-----------------------------------------------------|
| 1                                                   |
| 82                                                  |
| 19                                                  |
| 56                                                  |
| 57                                                  |
| 14                                                  |
| 69                                                  |
| 47                                                  |
| 218                                                 |
| 34                                                  |
| 16                                                  |
| 27                                                  |
| 41                                                  |
| 39                                                  |
| 68                                                  |
| 65                                                  |
| 32                                                  |
| 30                                                  |
| 67                                                  |
| 63                                                  |
| 20                                                  |
| 21                                                  |

| キナーゼアッセイ - PIP4K2<br>A $100 < IC_{50} \leq 1000$ nM |
|-----------------------------------------------------|
| 18                                                  |
| 17                                                  |
| 104                                                 |
| 106                                                 |
| 49                                                  |
| 48                                                  |
| 88                                                  |
| 115                                                 |
| 61                                                  |
| 62                                                  |
| 107                                                 |
| 125                                                 |
| 112                                                 |
| 108                                                 |
| 110                                                 |
| 147                                                 |
| 146                                                 |
| 148                                                 |
| 149                                                 |
| 158                                                 |
| 161                                                 |
| 236                                                 |
| 237                                                 |
| 264                                                 |
| 274                                                 |
| 275                                                 |
| 292                                                 |
| 175                                                 |
| 296                                                 |

| キナーゼアッセイ - PIP4K2<br>A $IC_{50} > 1000$ nM |
|--------------------------------------------|
| 10                                         |
| 66                                         |
| 33                                         |

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

| キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A IC <sub>50</sub> > 1000 nM | キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A IC <sub>50</sub> > 1000 nM | キナーゼアッセイ- PIP4K2<br>A IC <sub>50</sub> > 1000 nM |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3                                                | 2                                                | 60                                               |
| 54                                               | 64                                               | 71                                               |
| 35                                               | 70                                               | 51                                               |
| 9                                                | 5                                                | 228                                              |
| 37                                               | 220                                              | 229                                              |
| 6                                                | 4                                                | 29                                               |
| 36                                               | 8                                                | 160                                              |
| 219                                              | 221                                              | 279                                              |
| 7                                                | 22                                               |                                                  |

10

【 0 8 9 3】

表 3 は、A D P - G l o キナーゼアッセイ P I P 4 K 2 A の阻害に応じて用意された本発明の化合物（実施例番号）の P I 5 P 4 K 活性を表す。

【表 3 - 1】

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A IC <sub>50</sub> ≤ 1 nM | ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A 1 < IC <sub>50</sub> ≤ 10<br>nM | ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A 1 < IC <sub>50</sub> ≤ 10<br>nM |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 210                                                 | 230                                                         | 183                                                         |
| 211                                                 | 231                                                         | 84                                                          |
| 212                                                 | 138                                                         | 265                                                         |
| 200                                                 | 155                                                         | 266                                                         |
| 195                                                 | 233                                                         | 203                                                         |
| 216                                                 | 163                                                         | 206                                                         |
|                                                     | 164                                                         | 198                                                         |
|                                                     | 151                                                         | 204                                                         |
|                                                     | 234                                                         | 201                                                         |
|                                                     | 150                                                         | 199                                                         |
|                                                     | 238                                                         | 207                                                         |
|                                                     | 242                                                         | 205                                                         |
|                                                     | 246                                                         | 182                                                         |
|                                                     | 247                                                         | 178                                                         |
|                                                     | 249                                                         | 181                                                         |
|                                                     | 255                                                         | 177                                                         |
|                                                     | 258                                                         | 172                                                         |
|                                                     | 260                                                         | 179                                                         |
|                                                     | 261                                                         | 176                                                         |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A 1 < IC <sub>50</sub> ≤ 10<br>nM |
|-------------------------------------------------------------|
| 73                                                          |
| 81                                                          |
| 222                                                         |
| 223                                                         |
| 224                                                         |
| 226                                                         |
| 227                                                         |
| 109                                                         |
| 111                                                         |

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $1 < IC_{50} \leq 10$<br>nM |
|---------------------------------------------------------|
| 197                                                     |
| 295                                                     |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM |
|--------------------------------------------------------|
| 80                                                     |
| 94                                                     |
| 100                                                    |
| 102                                                    |
| 103                                                    |
| 95                                                     |
| 85                                                     |
| 86                                                     |
| 89                                                     |
| 96                                                     |
| 225                                                    |
| 113                                                    |
| 116                                                    |
| 117                                                    |
| 118                                                    |
| 119                                                    |
| 139                                                    |
| 140                                                    |
| 121                                                    |
| 135                                                    |
| 136                                                    |
| 137                                                    |
| 141                                                    |
| 142                                                    |
| 143                                                    |
| 232                                                    |
| 124                                                    |
| 131                                                    |
| 157                                                    |
| 133                                                    |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $10 < IC_{50} \leq 100$ nM |
|--------------------------------------------------------|
| 146                                                    |
| 127                                                    |
| 132                                                    |
| 134                                                    |
| 152                                                    |
| 156                                                    |
| 154                                                    |
| 235                                                    |
| 165                                                    |
| 166                                                    |
| 162                                                    |
| 239                                                    |
| 252                                                    |
| 253                                                    |
| 254                                                    |
| 256                                                    |
| 169                                                    |
| 170                                                    |
| 168                                                    |
| 259                                                    |
| 173                                                    |
| 167                                                    |
| 190                                                    |
| 208                                                    |
| 196                                                    |
| 192                                                    |
| 187                                                    |
| 191                                                    |
| 174                                                    |
| 267                                                    |
| 268                                                    |
| 270                                                    |
| 271                                                    |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $100 < IC_{50} \leq 1000$ nM |
|----------------------------------------------------------|
| 59                                                       |
| 46                                                       |
| 45                                                       |
| 101                                                      |
| 98                                                       |
| 106                                                      |
| 87                                                       |
| 58                                                       |
| 50                                                       |
| 49                                                       |
| 114                                                      |
| 61                                                       |
| 62                                                       |
| 107                                                      |
| 122                                                      |
| 123                                                      |
| 125                                                      |
| 128                                                      |
| 130                                                      |
| 126                                                      |
| 120                                                      |
| 129                                                      |
| 112                                                      |
| 108                                                      |
| 110                                                      |
| 147                                                      |
| 158                                                      |
| 161                                                      |
| 159                                                      |
| 236                                                      |
| 237                                                      |
| 240                                                      |
| 241                                                      |
| 153                                                      |
| 244                                                      |
| 245                                                      |

10

20

30

【表 3 - 3】

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $100 < IC_{50} \leq 1000$ nM |
|----------------------------------------------------------|
| 272                                                      |
| 250                                                      |
| 251                                                      |
| 257                                                      |
| 262                                                      |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $IC_{50} > 1000$ nM |
|-------------------------------------------------|
| 60                                              |
| 104                                             |
| 71                                              |
| 51                                              |
| 228                                             |
| 229                                             |
| 148                                             |

| ADP-Gloキナーゼアッセイ<br>PIP4K 2A $IC_{50} > 1000$ nM |
|-------------------------------------------------|
| 149                                             |
| 29                                              |
| 160                                             |
| 243                                             |
| 194                                             |
| 269                                             |

40

50

## 【 0 8 9 4 】

表 4 は、P I P 4 K 2 B キナーゼアッセイの阻害に応じて用意された本発明の化合物（実施例番号）の P I 5 P 4 K 活性を表す。

## 【表 4－1】

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 1 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 10 nM |
|------------------------------------------------------------------|
| 260                                                              |
| 210                                                              |
| 211                                                              |
| 203                                                              |
| 212                                                              |
| 198                                                              |
| 204                                                              |
| 201                                                              |
| 200                                                              |
| 199                                                              |
| 196                                                              |
| 195                                                              |
| 207                                                              |
| 205                                                              |
| 178                                                              |
| 177                                                              |
| 179                                                              |
| 276                                                              |
| 278                                                              |
| 280                                                              |
| 284                                                              |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 1 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 10 nM |
|------------------------------------------------------------------|
| 286                                                              |
| 287                                                              |
| 288                                                              |
| 289                                                              |
| 290                                                              |
| 294                                                              |
| 215                                                              |
| 202                                                              |
| 216                                                              |
| 197                                                              |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 10 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM |
|--------------------------------------------------------------------|
| 73                                                                 |
| 81                                                                 |
| 94                                                                 |
| 100                                                                |
| 99                                                                 |
| 103                                                                |
| 95                                                                 |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 10 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM |
|--------------------------------------------------------------------|
| 97                                                                 |
| 90                                                                 |
| 93                                                                 |
| 85                                                                 |
| 86                                                                 |
| 89                                                                 |
| 92                                                                 |
| 91                                                                 |
| 96                                                                 |
| 222                                                                |
| 223                                                                |
| 224                                                                |
| 225                                                                |
| 226                                                                |
| 113                                                                |
| 227                                                                |
| 116                                                                |
| 117                                                                |
| 119                                                                |
| 230                                                                |
| 231                                                                |

10

20

30

40

50



【表 4 - 2】

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 10 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM |
|--------------------------------------------------------------------|
| 121                                                                |
| 130                                                                |
| 135                                                                |
| 136                                                                |
| 137                                                                |
| 138                                                                |
| 141                                                                |
| 142                                                                |
| 143                                                                |
| 232                                                                |
| 131                                                                |
| 155                                                                |
| 133                                                                |
| 233                                                                |
| 134                                                                |
| 152                                                                |
| 156                                                                |
| 163                                                                |
| 164                                                                |
| 151                                                                |
| 154                                                                |
| 234                                                                |
| 235                                                                |
| 150                                                                |
| 238                                                                |
| 162                                                                |
| 239                                                                |
| 153                                                                |
| 242                                                                |
| 246                                                                |
| 247                                                                |
| 249                                                                |
| 253                                                                |
| 255                                                                |
| 258                                                                |
| 169                                                                |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 10 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 100 nM |
|--------------------------------------------------------------------|
| 170                                                                |
| 168                                                                |
| 259                                                                |
| 173                                                                |
| 261                                                                |
| 167                                                                |
| 183                                                                |
| 190                                                                |
| 84                                                                 |
| 265                                                                |
| 266                                                                |
| 208                                                                |
| 206                                                                |
| 192                                                                |
| 182                                                                |
| 187                                                                |
| 181                                                                |
| 191                                                                |
| 172                                                                |
| 267                                                                |
| 268                                                                |
| 176                                                                |
| 270                                                                |
| 271                                                                |
| 277                                                                |
| 281                                                                |
| 282                                                                |
| 283                                                                |
| 285                                                                |
| 291                                                                |
| 292                                                                |
| 293                                                                |
| 295                                                                |
| 297                                                                |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 100 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 1000 nM |
|----------------------------------------------------------------------|
| 59                                                                   |
| 46                                                                   |
| 45                                                                   |
| 80                                                                   |
| 101                                                                  |
| 102                                                                  |
| 98                                                                   |
| 106                                                                  |
| 87                                                                   |
| 58                                                                   |
| 50                                                                   |
| 114                                                                  |
| 118                                                                  |
| 109                                                                  |
| 111                                                                  |
| 139                                                                  |
| 140                                                                  |
| 107                                                                  |
| 122                                                                  |
| 123                                                                  |
| 125                                                                  |
| 128                                                                  |
| 126                                                                  |
| 120                                                                  |
| 129                                                                  |
| 124                                                                  |
| 157                                                                  |
| 146                                                                  |
| 127                                                                  |
| 132                                                                  |
| 158                                                                  |
| 161                                                                  |
| 159                                                                  |
| 165                                                                  |
| 236                                                                  |
| 166                                                                  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B 100 <<br>IC <sub>50</sub> ≤ 1000 nM |
|----------------------------------------------------------------------|
| 240                                                                  |
| 241                                                                  |
| 244                                                                  |
| 245                                                                  |
| 272                                                                  |
| 250                                                                  |
| 251                                                                  |
| 252                                                                  |
| 254                                                                  |
| 256                                                                  |
| 257                                                                  |
| 262                                                                  |
| 174                                                                  |
| 274                                                                  |
| 275                                                                  |
| 175                                                                  |
| 296                                                                  |

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B IC <sub>50</sub><br>> 1000 nM |
|----------------------------------------------------------------|
| 148                                                            |
| 149                                                            |
| 29                                                             |
| 160                                                            |
| 237                                                            |
| 243                                                            |
| 194                                                            |
| 269                                                            |
| 279                                                            |

10

20

| Trans-FI P キナーゼ<br>アッセイ: PIP4K2B IC <sub>50</sub><br>> 1000 nM |
|----------------------------------------------------------------|
| 60                                                             |
| 104                                                            |
| 71                                                             |
| 51                                                             |
| 49                                                             |
| 88                                                             |
| 115                                                            |
| 61                                                             |
| 62                                                             |
| 228                                                            |
| 229                                                            |
| 112                                                            |
| 108                                                            |
| 110                                                            |
| 147                                                            |

30

40

## 【 0 8 9 5 】

## 均等物

当業者は、単なる日常的な実験を使用して、本明細書に具体的に説明されている特定の  
実施形態に対する多数の均等物を認識するまたは確認することができる。そのような均等  
物は、以下の特許請求の範囲内に包含されることが企図される。

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 409/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/056 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 513/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/69 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 C 0 7 F 5/02 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 409/14  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 413/14  
 C 0 7 D 405/14  
 C 0 7 D 417/14  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z  
 C 0 7 D 498/04 1 1 1  
 C 0 7 D 491/056  
 C 0 7 D 491/052  
 C 0 7 D 471/04 1 1 6  
 C 0 7 D 498/04 1 0 1  
 C 0 7 D 498/14  
 C 0 7 D 513/12  
 C 0 7 D 519/00  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 31/5383  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/4985  
 A 6 1 K 31/69  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/4418  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/06  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 3/06 1 0 1  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 37/04  
 C 0 7 F 5/02 C

## ジュスタ 17

(72)発明者 ペルソン, ラース ボウカールタ

スウェーデン国, 7 5 3 2 6 ウブサラ, ヴェデルクヴァルンスガタン 4 2 エー

(72)発明者 ヴィクランド, ジェニー

スウェーデン国, 1 2 9 4 1 ヘーゲルステン, サンクト ミッケルスガタン 9 6

(72)発明者 ケシッキ, エドワード エー.

 アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 1 6, ニューヨーク, イー. 3 6 番 ストリート 1 3 7  
 , ナンバー 6 ケー

- 
- (72)発明者 ヒッキー, ユージーン アール.  
アメリカ合衆国, コネチカット州 06811, ダンベリー, ウッドベリー ドライブ 5
- (72)発明者 ダールグレン, マルクス ケー.  
アメリカ合衆国, コネチカット州 06484, シェルトン, ディアフィールド ドライブ 39
- (72)発明者 ゲラシュート, アレクセイ アイ.  
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08822, フレミントン, スカイライン ドライブ 20
- 審査官 土橋 敬介
- (56)参考文献 特表2012-500785 (JP, A)  
国際公開第2013/157540 (WO, A1)  
国際公開第2016/022644 (WO, A1)  
特表2007-504229 (JP, A)  
RN 1025875-13-1 REGISTRY 外12種, DATABASE REGISTRY (STN) [ONLINE], 2008年06  
月05日, (発行日は最も遅いものに基づく) [検索日: 2022年12月5日]
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
C07F  
A61K  
Caplus/REGISTRY (STN)