

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5933686号
(P5933686)

(45) 発行日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/64 (2006. 01)

A 6 1 K 31/435 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 213/64 C S P

A 6 1 K 31/435 Z N A

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 21 (全 447 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-505372 (P2014-505372)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月13日 (2012. 4. 13)
 (65) 公表番号 特表2014-516931 (P2014-516931A)
 (43) 公表日 平成26年7月17日 (2014. 7. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/033648
 (87) 国際公開番号 W02012/142504
 (87) 国際公開日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)
 審査請求日 平成27年4月13日 (2015. 4. 13)
 (31) 優先権主張番号 61/474, 821
 (32) 優先日 平成23年4月13日 (2011. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/499, 595
 (32) 優先日 平成23年6月21日 (2011. 6. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513137330
 エビザイム、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, テクノロジー ス
 クエア 4 0 0, フォース フロア
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

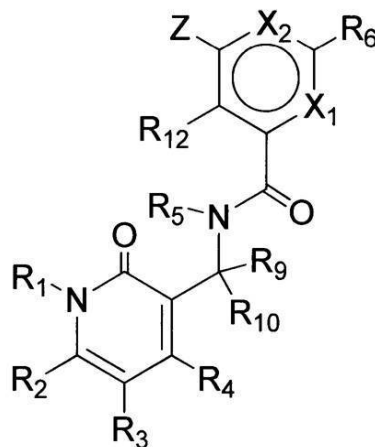
(54) 【発明の名称】 アリール置換またはヘテロアリール置換ベンゼン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩：

【化 1】



(I),

式中、

X_1 は、N または CR_{11} であり；

X_2 は、N または CR_{13} であり；

Z は、 NR_7R_8 、 OR_7 、 $S(O)_nR_7$ 、または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、n は、0、1、または 2 であり；

各 R_1 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、独立に H であるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立に $-Q_1-T_1$ であり、ここで、 Q_1 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_1 は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、または R_{S1} であり、ここで、 R_{S1} は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、4～12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、かつ R_{S1} は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、

R_6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、または R_{S2} であり、ここで、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、独立に H、または R_{S3} であり、 A^- は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 R_{S2} と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、または R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～12 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{S2} 、 R_{S3} 、および R_a と R_b により形成される 4～12 員ヘテロシクロアルキル環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、および $-C(O)NR_dR_e$ (各 R_d と R_e は、独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の 2 種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を任意に含有する 5 もしくは 6 員環で、かつハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、または $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換され、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 $NR_f R_g$ 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_g$ 、 $-C(O)NR_f OR_g$ 、 $-NR_f C(O)R_g$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、または R_{S_4} であり、ここで、各 R_f と R_g は独立に、Hまたは R_{S_5} であり、各 R_{S_4} と R_{S_5} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、および、各 R_{S_4} と R_{S_5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_k C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_q R_q$ であり、ここで、 q は0、1、または2であり、 R_q は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ はオキソであり；

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立にH、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、 R_{S_6} 、 OR_{S_6} 、または $COOR_{S_6}$ であり、ここで R_{S_6} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{S_6} は、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合しているN原子とともに、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合しているC原子とともに、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各4～11員ヘテロシクロアルキル環又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、1つまたはそれ以上の Q_6-T_6 で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_m$ 、 $NR_m C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカー (R_m は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、 T_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_p R_p$ であり、ここで、 p は0、1、または2であり、 R_p は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_6 がH、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、

10

20

30

40

50

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-Q_6-T_6$ はオキソであり、そして

R_{14} は、存在しないか、Hであるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩であって、

(i) R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、メチル若しくはエチルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、又は $-S(O)_2NR_aR_b$ である；又は

(ii) R_6 が、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたフェニルである；又は

(iii) R_6 が、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含有し、かつ1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換された、5または6員ヘテロアリールである；又は

(iv) R_6 が、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、またはチエニルであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換されている；又は

(v) R_6 が、5又は6員ヘテロアリールであり、その各々が、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、メチルリンカーであり、および T_2 は、 $-OR_a$ または $-S(O)_2R_a$ であり、ここで R_a は、H又は1つの Q_3-T_3 で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

当該化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩であって、

T_2 が、 $-NR_aR_b$ または $-C(O)NR_aR_b$ であり、ここで、各 R_a と R_b は、独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 $C_1 \sim C_6$ アルキルと4～12員ヘテロシクロアルキル環は1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換されており、かつ Q_2 が、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである、当該化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項4】

(i) R_7 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～12員ヘテロシクロアルキルであり、各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている；又は(ii) R_7 が、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された4～12員ヘテロシクロアルキルである；(iii) 又は R_7 が、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている；請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項5】

(i) 1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ がオキソである；又は(ii) T_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルである；又は(iii) Q_5 が結合であるとき、 T_5 が、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アル

10

20

30

40

50

キルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～12員ヘテロシクロアルキルである；又は (i v) Q_5 が、CO、 $S(O)_2$ 、またはNHC(O)であるとき、 T_5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～12員ヘテロシクロアルキルである；又は (v) Q_5 が $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであるとき、 T_5 が、H、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_q R_q$ である；又は (vi) Q_2 が結合又はメチルリンカーであるとき、 T_2 は $-OR_a$ 又は $-S(O)_2 R_a$ であり、ここで R_a は、H又は1つの $Q_3 - T_3$ で任意で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである；請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項6】

10

R_1 がHであり、 R_{11} がHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項7】

各 R_2 および R_4 が、独立にHであるか、またはアミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、もしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである；又は R_2 および R_4 の各々がメチルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項8】

(i) R_8 がH、又はハロ、ヒドロキシル、COOH、 $C(O)O - C_1 - C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $-C_1 - C_6$ アルキルアミノ、及びジ $-C_1 - C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである；又は (ii) R_8 はH、メチル又はエチルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

20

【請求項9】

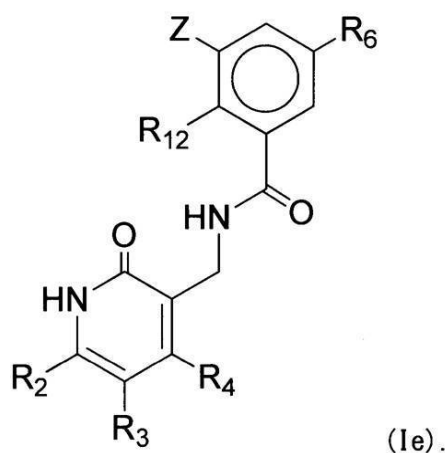
R_{12} が、H、メチル、エチル、エテニル、またはハロであり、 R_{13} が、Hまたはメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項10】

化合物が式 (I e) :

【化2】

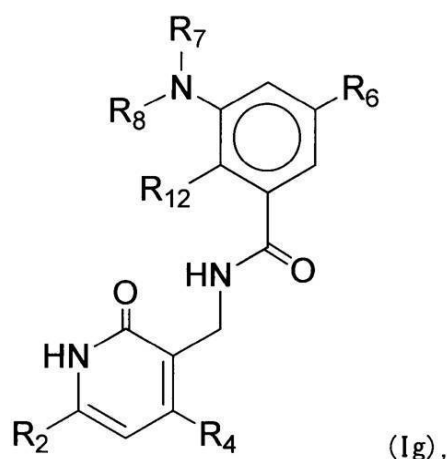
30



40

又は式 (I g) :

【化 3】

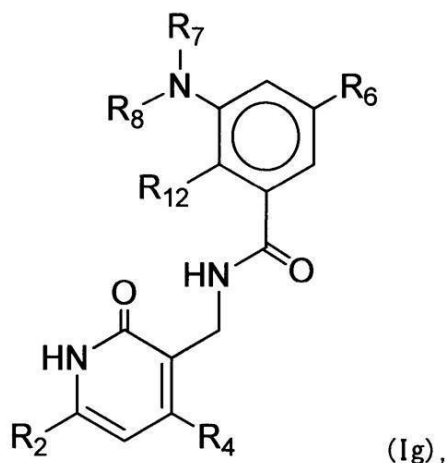


の化合物であり、ここで、 R_2 、 R_4 、および R_{12} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 11】

式 (I g) :

【化 4】



の化合物であり、ここで、 R_6 はフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで Q_2 は、結合、又はハロ若しくはヒドロキシルで任意に置換された C_1-C_3 アルキルリンカーであり、かつ T_2 は、H、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、又は $-S(O)_2NR_aR_b$ であり、 R_7 は、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、各々が 1 つ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 12】

請求項 1 又は 10 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に独立に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-($

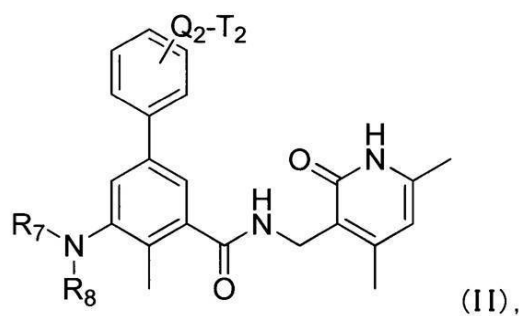
$\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c)^+ \text{A}^-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、または $\text{R}_{\text{S}2}$ であり、ここで、各 R_a と R_b は、独立にHまたは $\text{R}_{\text{S}3}$ であり、各 $\text{R}_{\text{S}2}$ と $\text{R}_{\text{S}3}$ は、独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 $\text{R}_{\text{S}2}$ 、 $\text{R}_{\text{S}3}$ 、および R_a と R_b により形成される4～7員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の $-\text{Q}_3-\text{T}_3$ により、任意に独立に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR_d 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_d$ 、および $-\text{NR}_d\text{R}_e$ （各 R_d と R_e は、独立にHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである）からなる群から選択され、または $-\text{Q}_3-\text{T}_3$ は、オキソであり；
 または、任意の2種の隣接している $-\text{Q}_2-\text{T}_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環を形成する、化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

10

【請求項13】

化合物が、式（II）：

【化5】

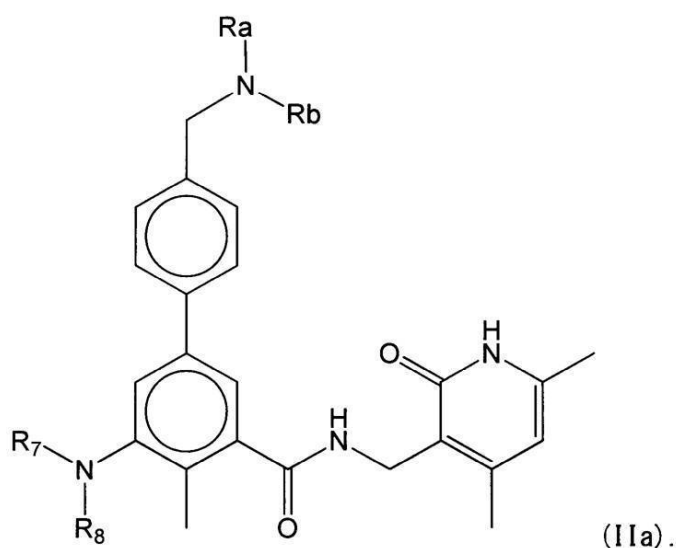


20

の化合物であり、ここで、 Q_2 は結合またはメチルリンカーであり、 T_2 は、H、ハロ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c)^+ \text{A}^-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ であり、 R_7 は、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、これらの各々は $-\text{Q}_5-\text{T}_5$ で任意に置換され、 R_8 はエチルである、又は式（IIa）：

30

【化 6】



10

の化合物である、請求項 1 又は 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

20

【請求項 14】

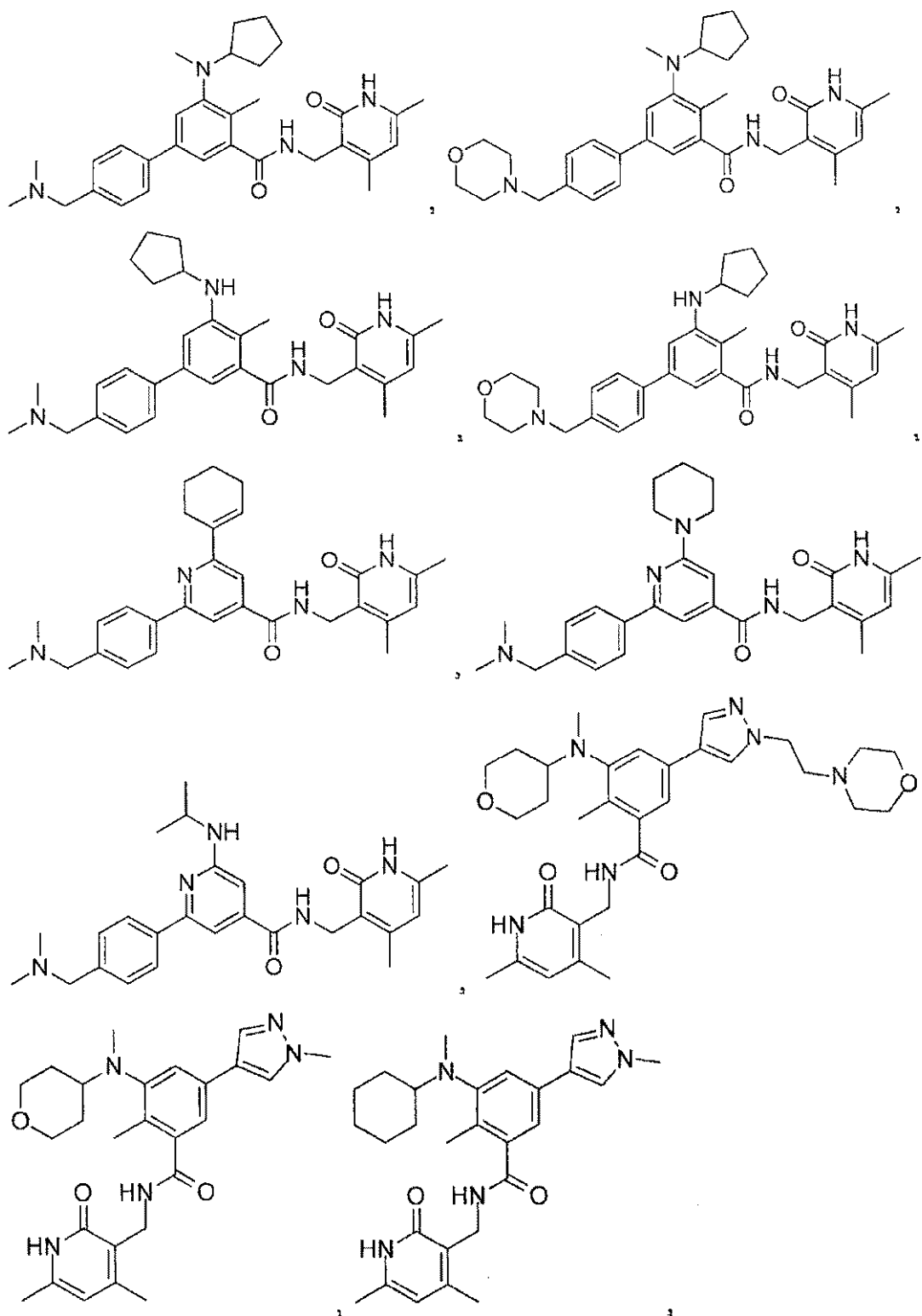
(i) 各 R_a と R_b が、独立に H であるか、または 1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである；又は (ii) R_a と R_b の 1 つが H である；又は (iii) R_a と R_b が、これらが結合している N 原子とともに、N 原子への 0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、この環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により任意に置換されている；又は (iv) R_a と R_b が、これらが結合している N 原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルを形成し、この環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により任意に置換されている；又は (v) R_a と R_b が、これらが結合している N 原子とともに、モルホリニルを形成している、請求項 1、10 及び 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

30

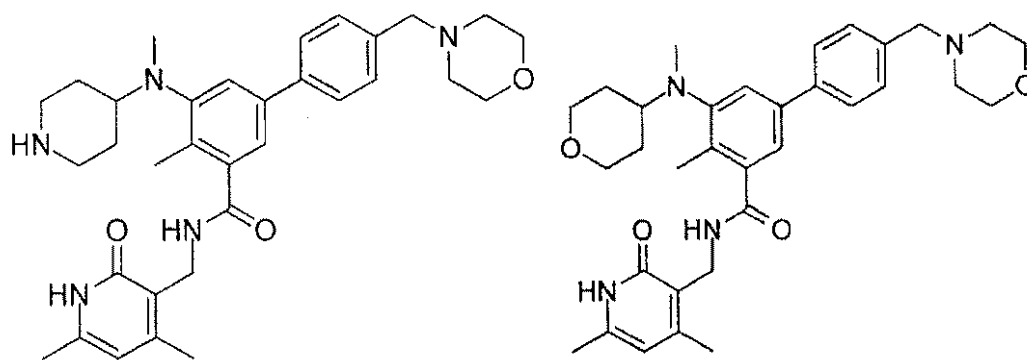
【請求項 15】

以下：

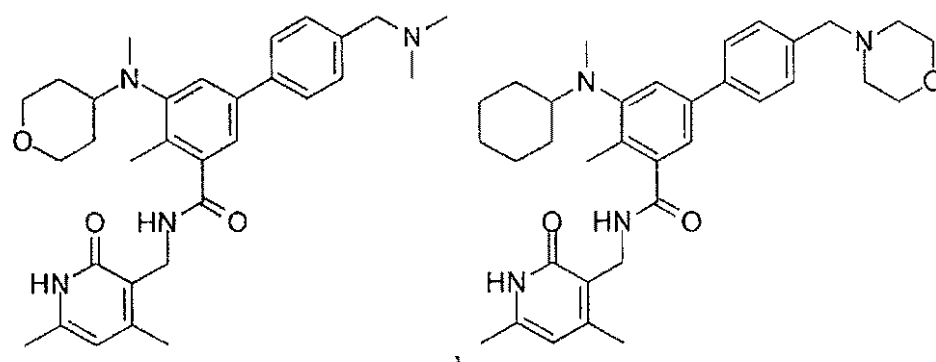
【表 1 - 1】



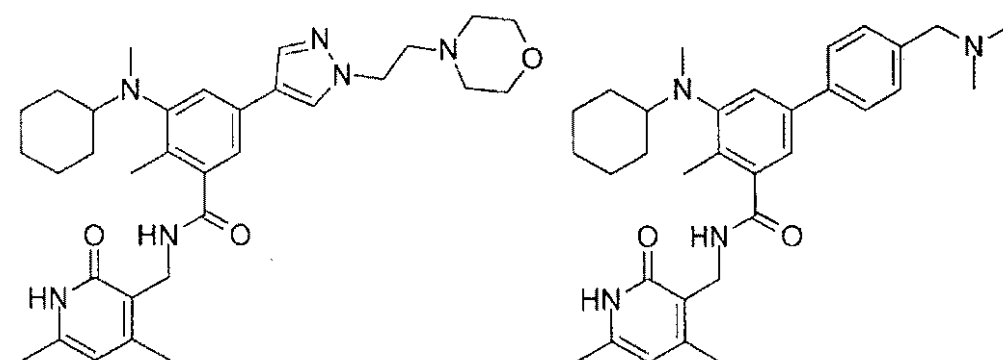
【表 1 - 2】



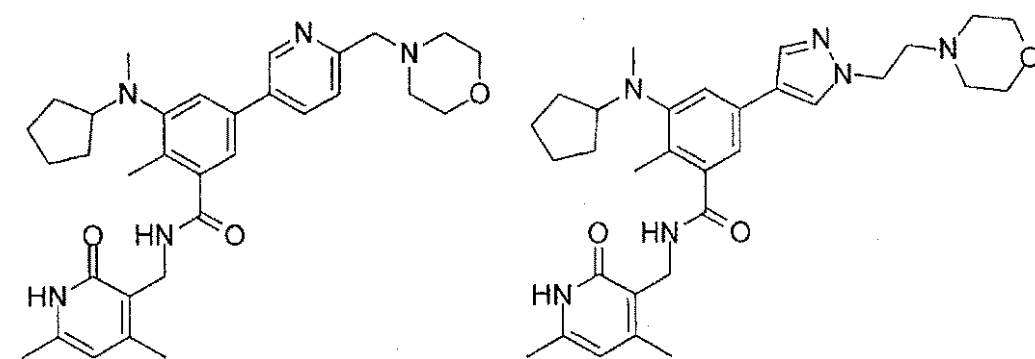
10



20

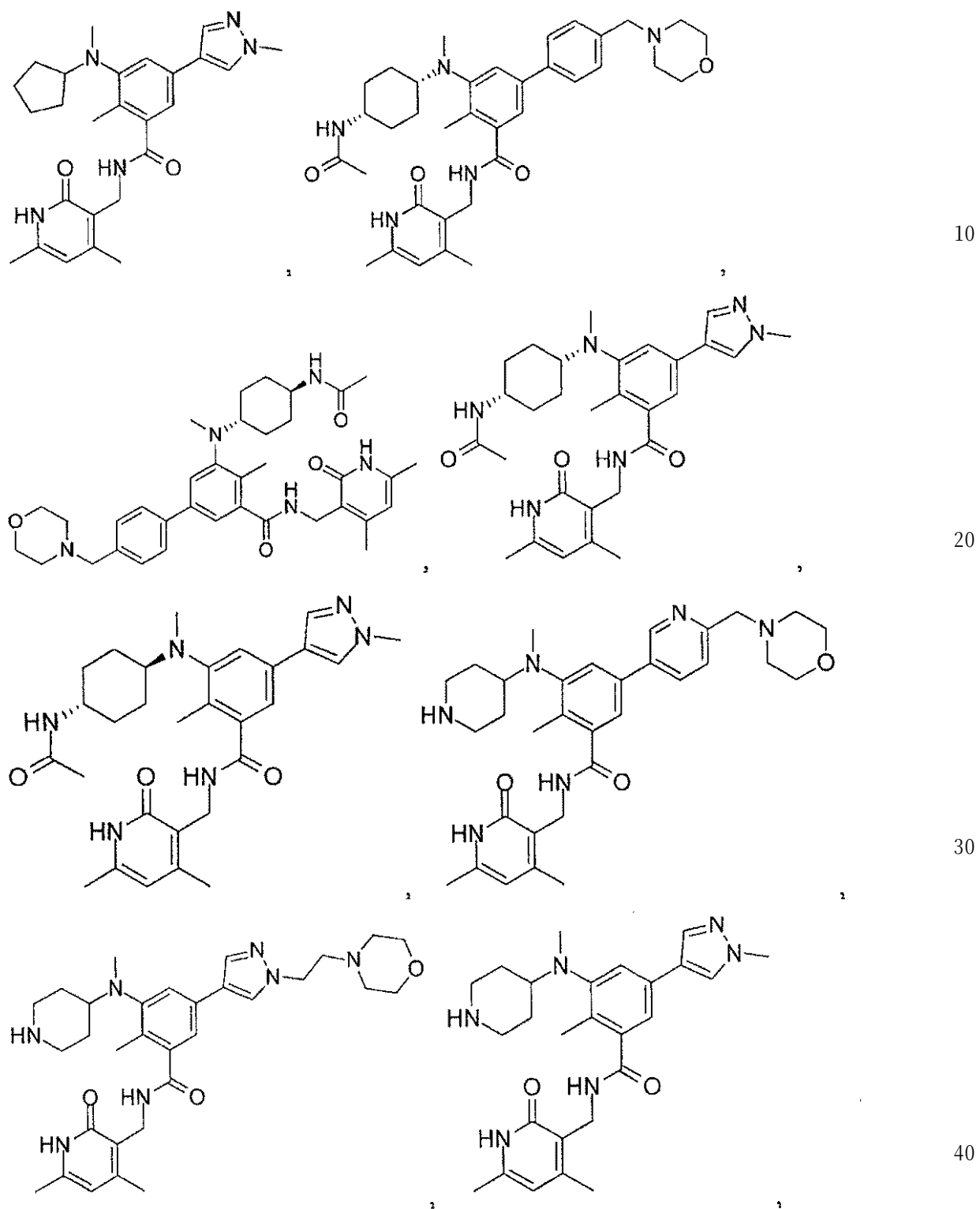


30

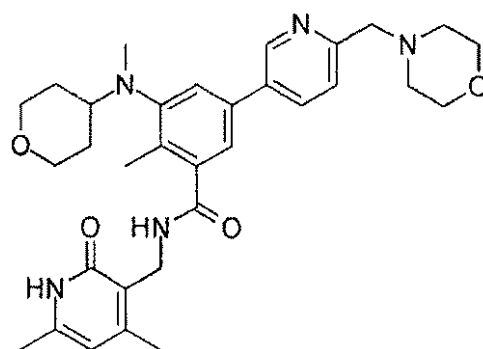
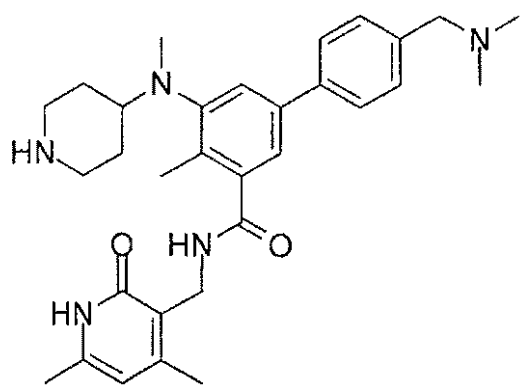


40

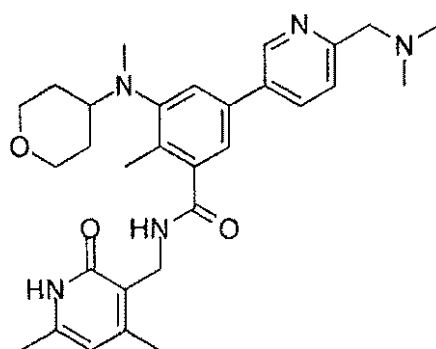
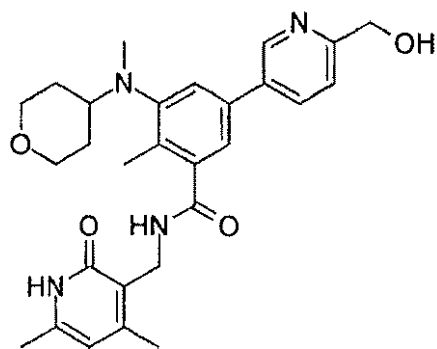
【表 1 - 3】



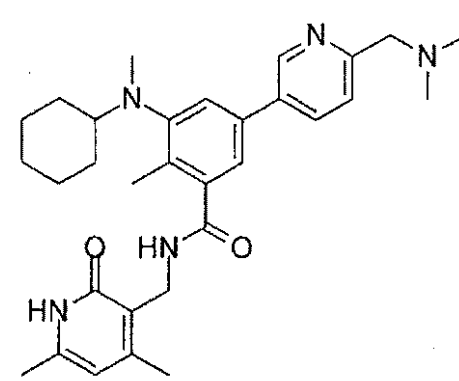
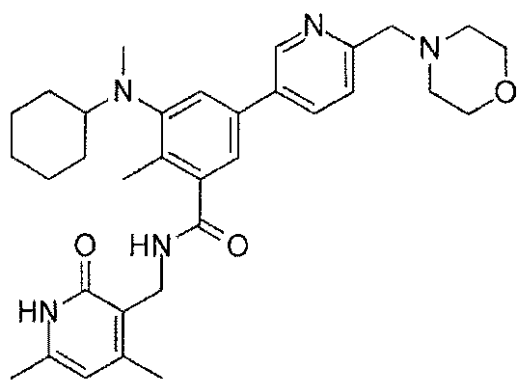
【表 1 - 4】



10

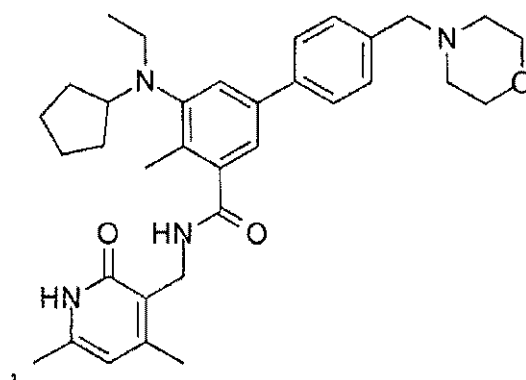
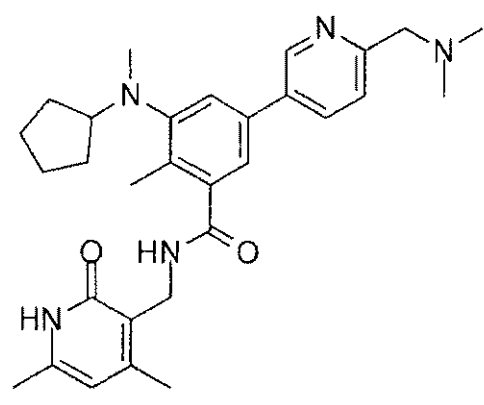


20

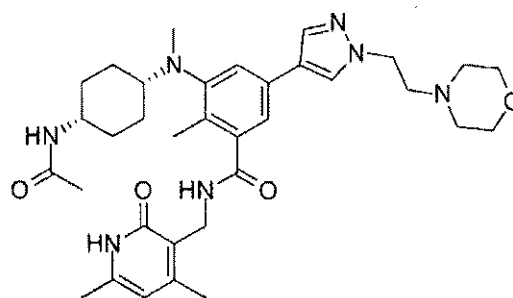
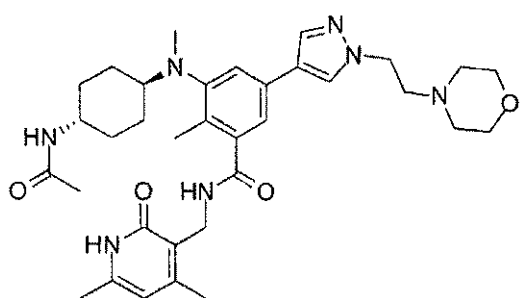


30

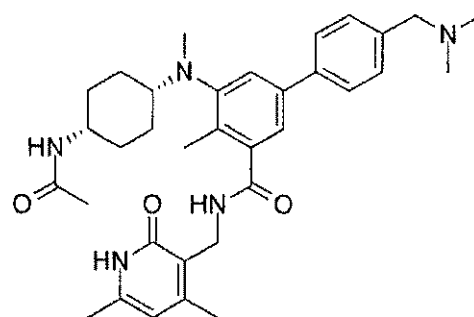
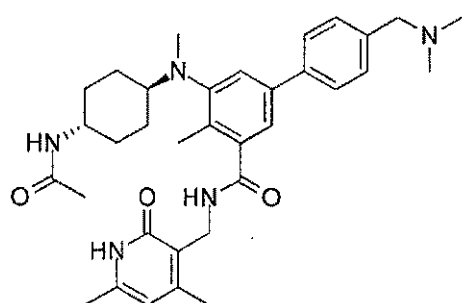
【表 1 - 5】



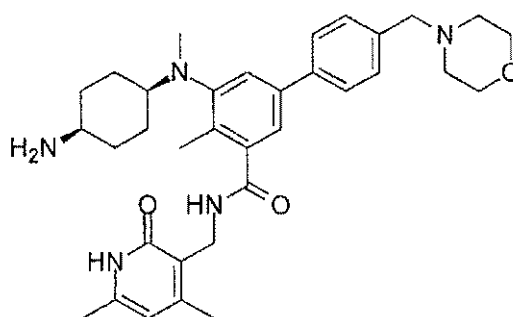
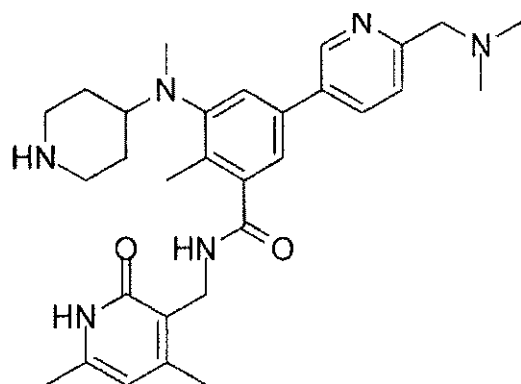
10



20

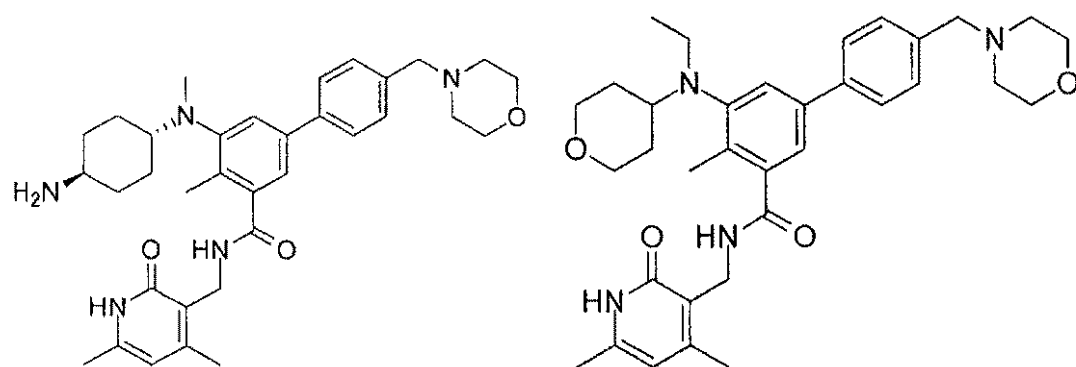


30

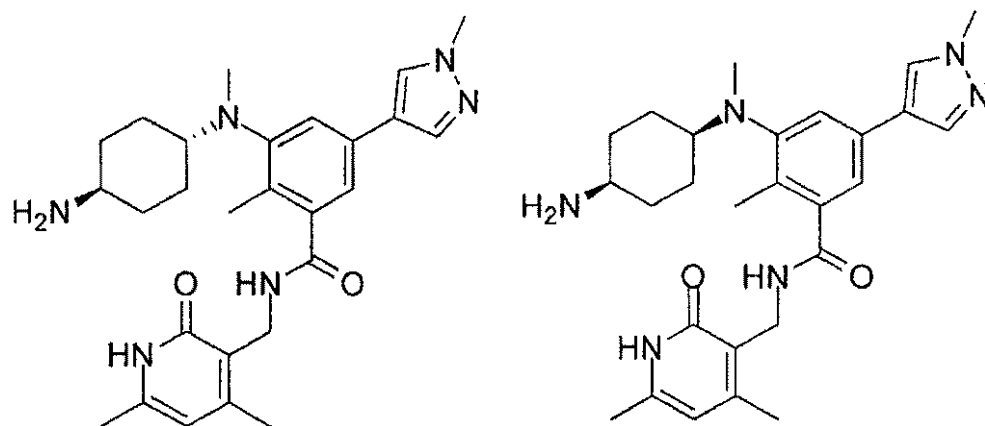


40

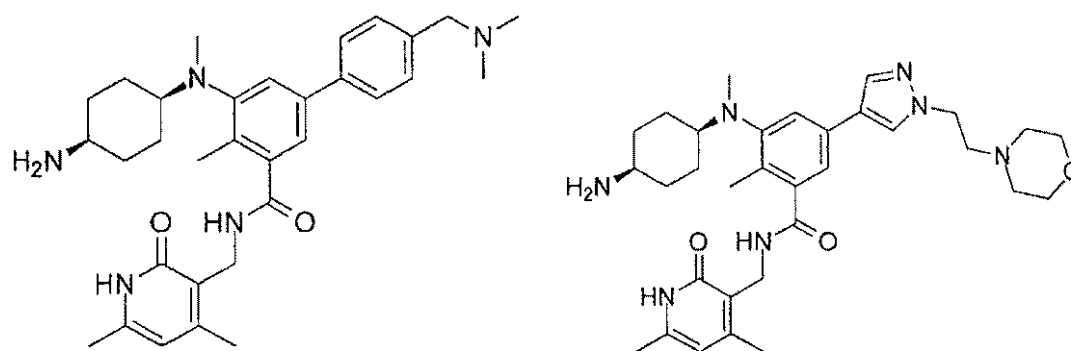
【表 1 - 6】



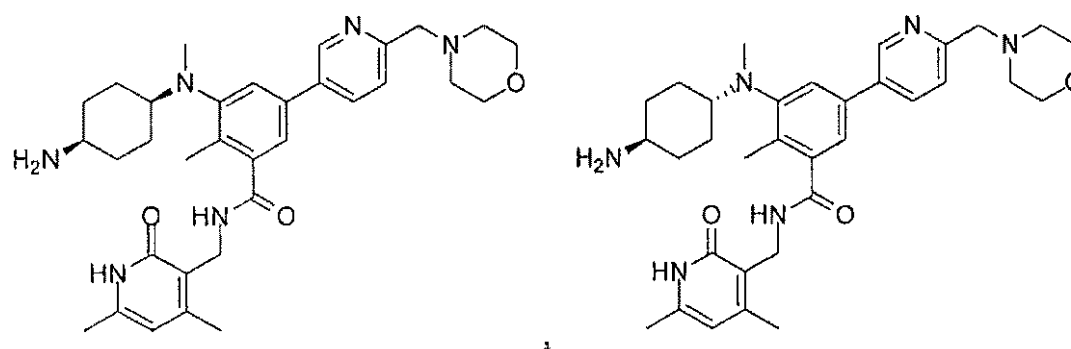
10



20

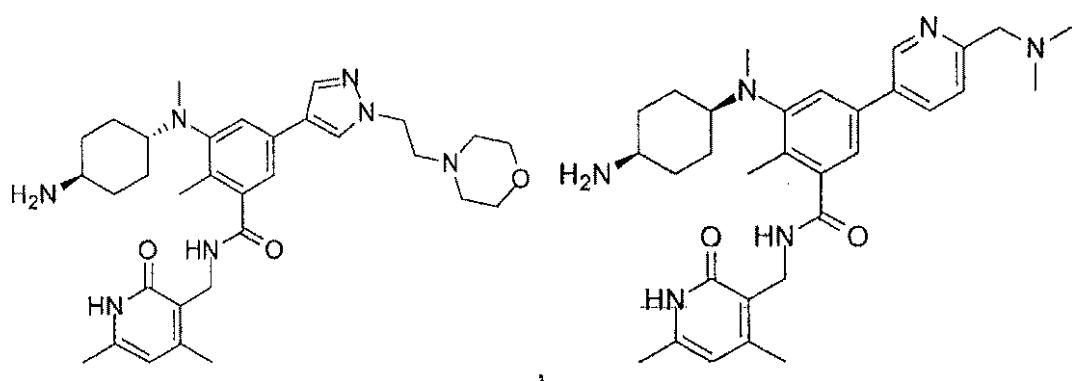


30

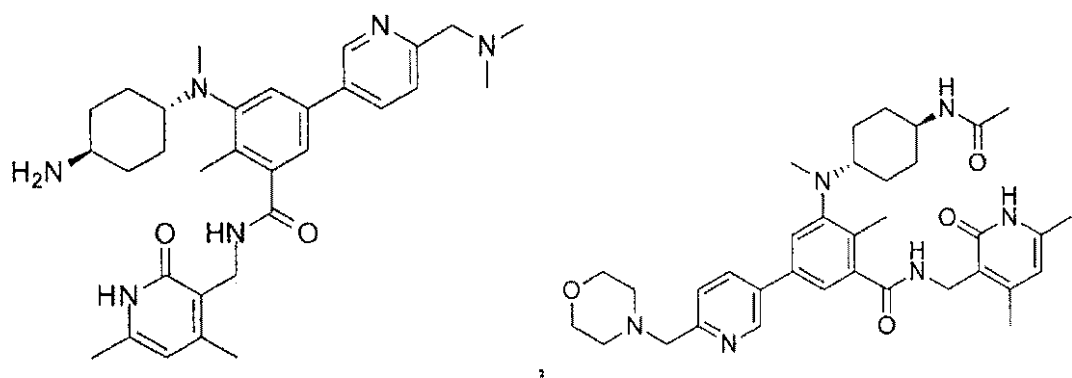


40

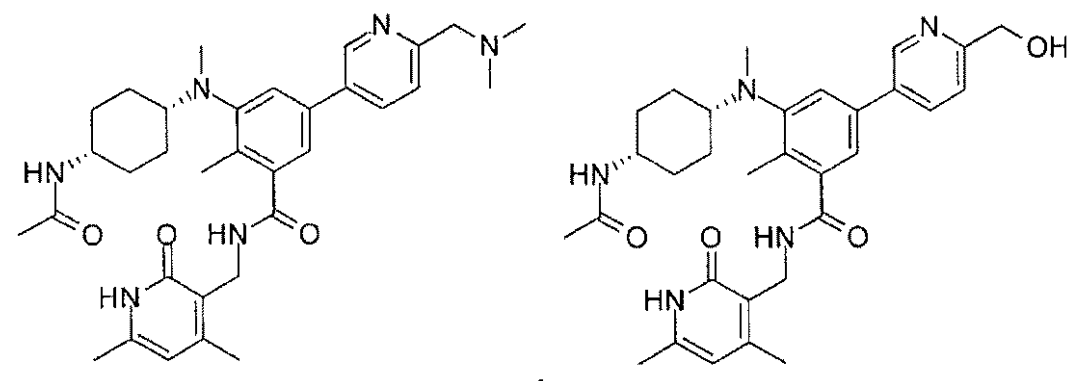
【表 1 - 7】



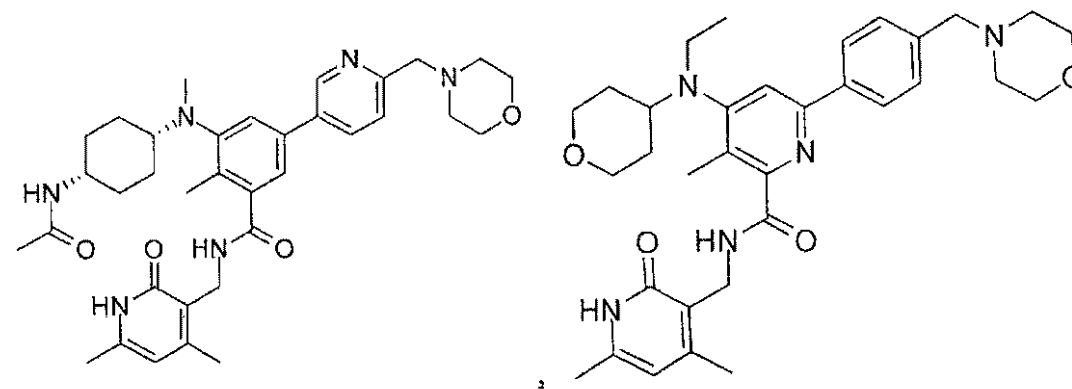
10



20

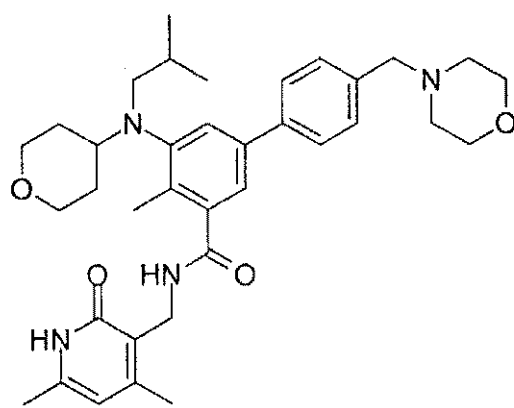
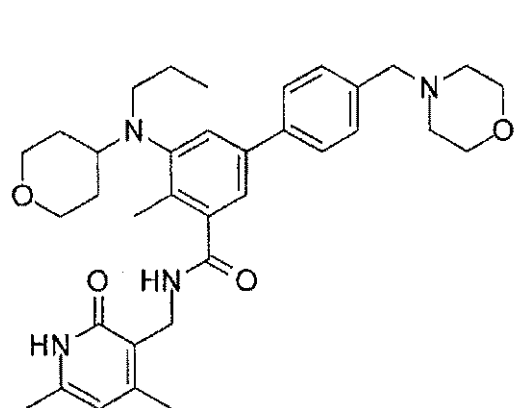


30

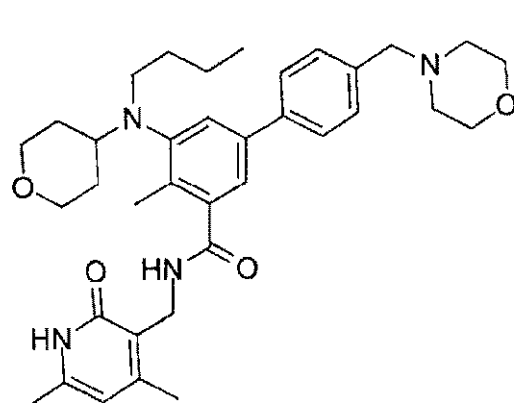
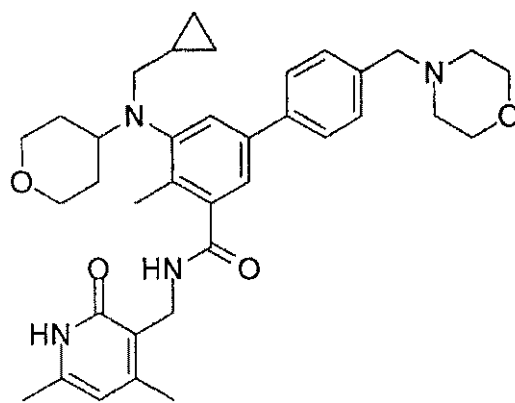


40

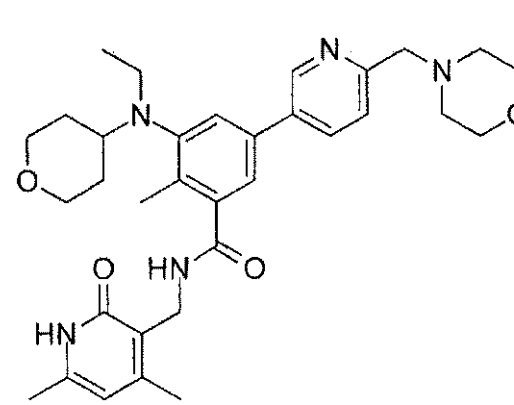
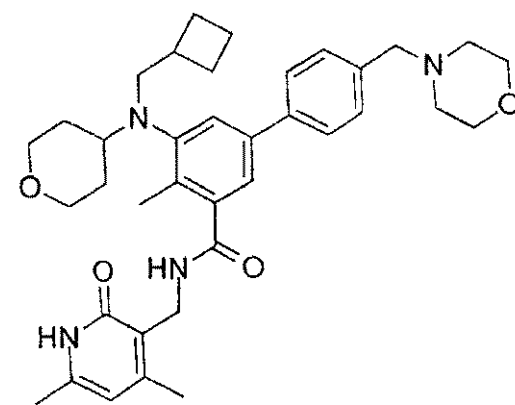
【表 1 - 8】



10

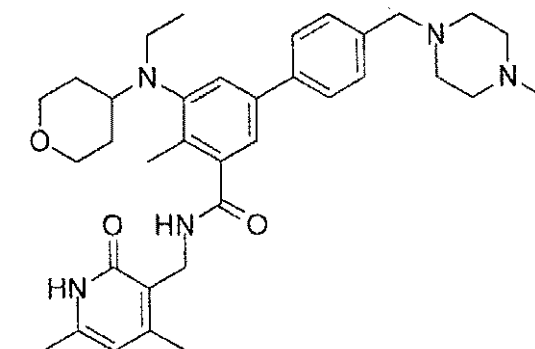
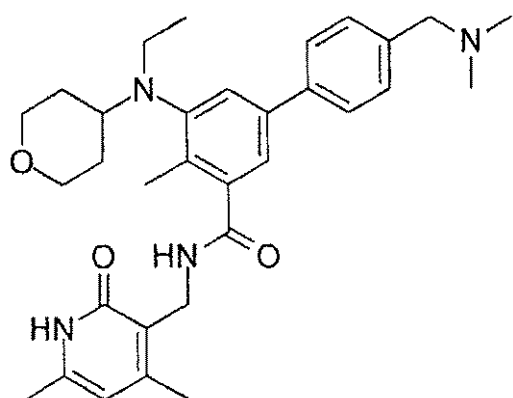


20

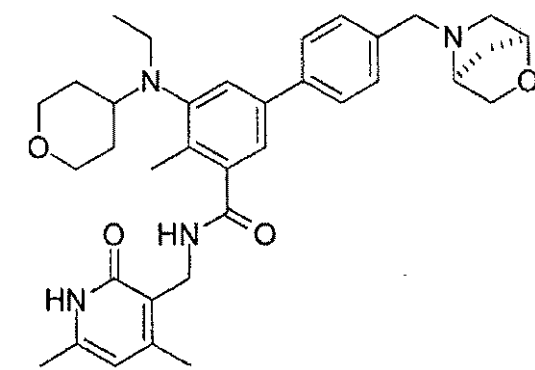
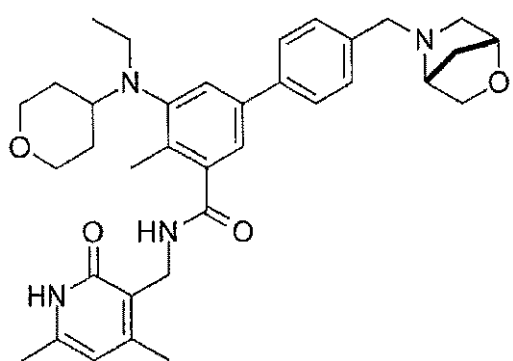


30

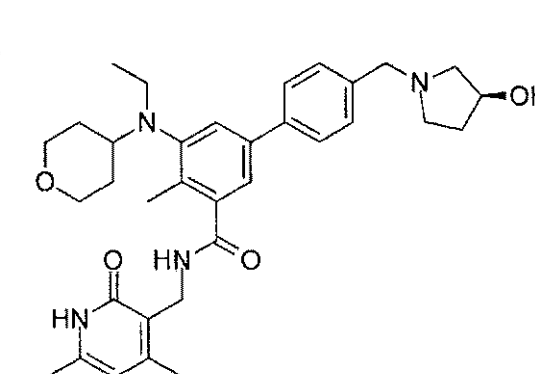
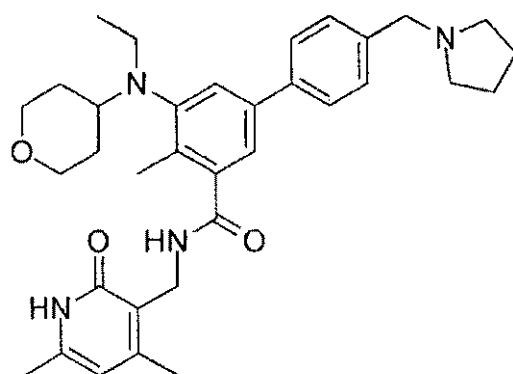
【表 1 - 9】



10

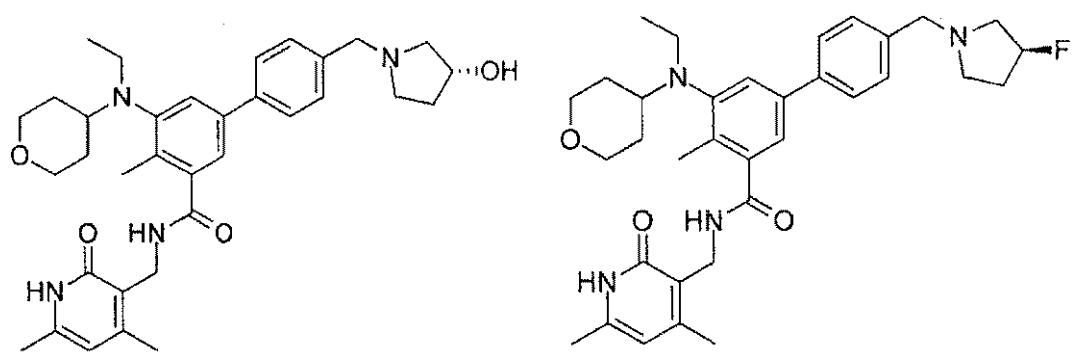


20

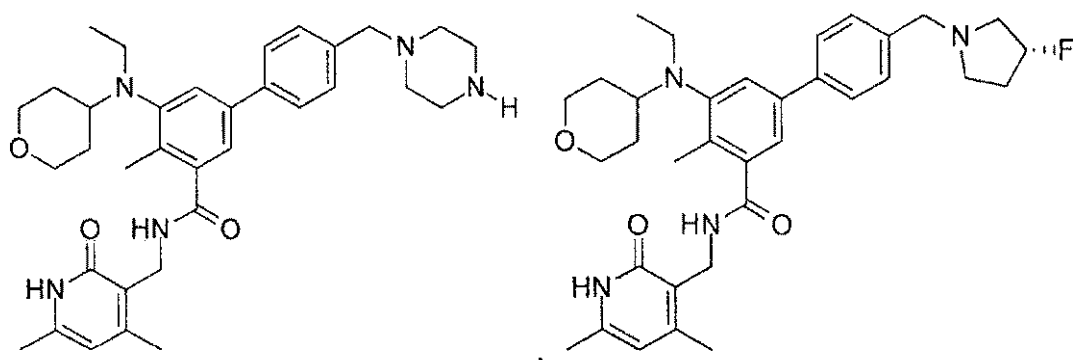


30

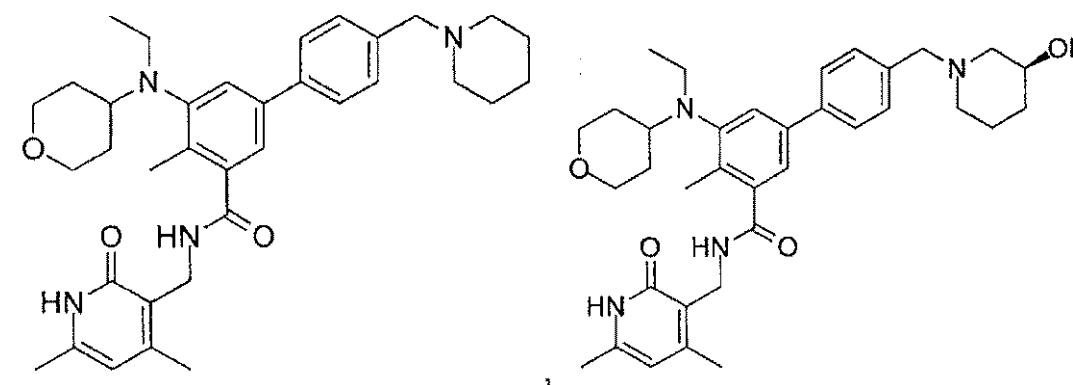
【表 1 - 1 0】



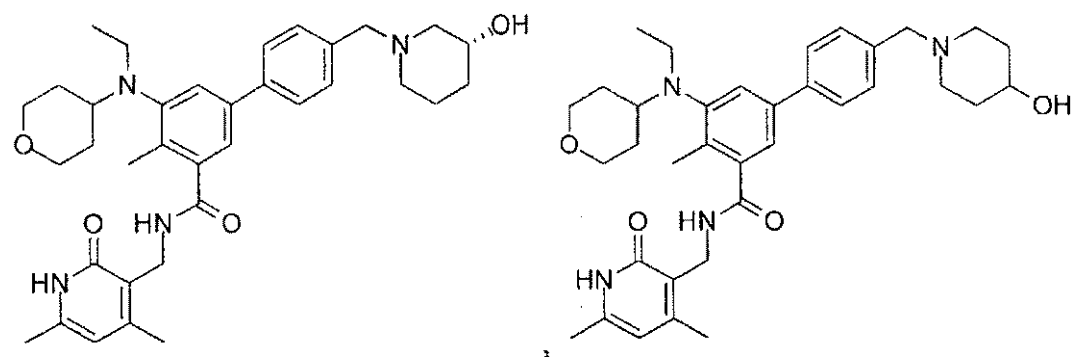
10



20



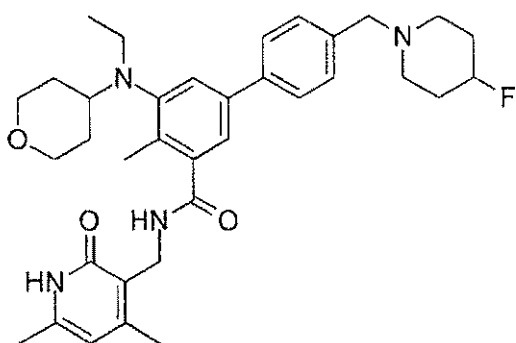
30



40

CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3=C(C)NC(=O)N3)C4=CC=C(C=C4)CN5CCCC(F)C5

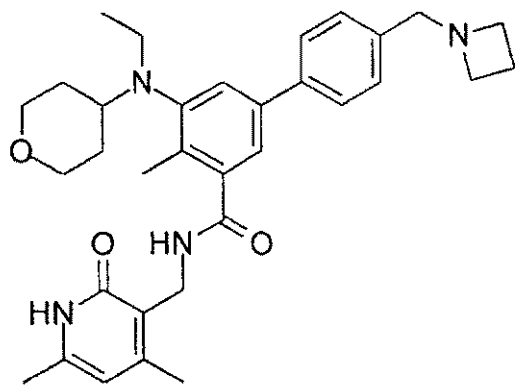
3



3

CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(C(=O)CN3C(=O)C(=C(C)C3=O)c4cc(C)cc(C)4)c(Cc5ccc(cc5)CN6CC(F)(F)CC6)c2

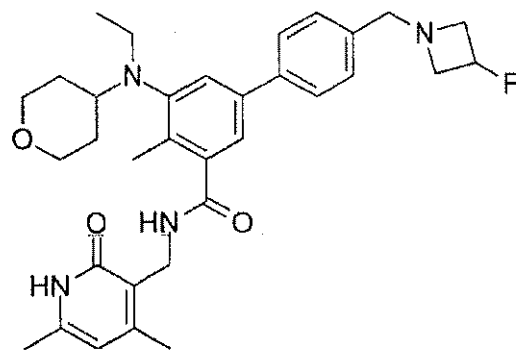
2



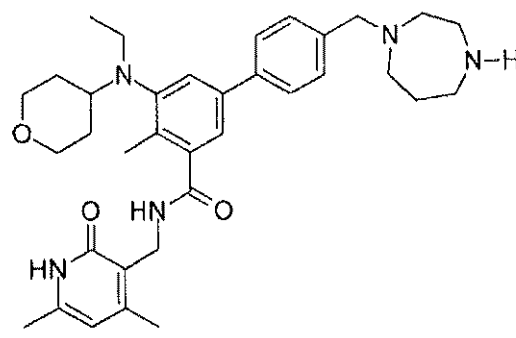
•

CCN(CC1CCOCC1)c2cc(C)c(cc2C(=O)NC3=C(C)NC(=O)C3)C4=CC=C(C=C4)CN5CC(O)CC5

3



.

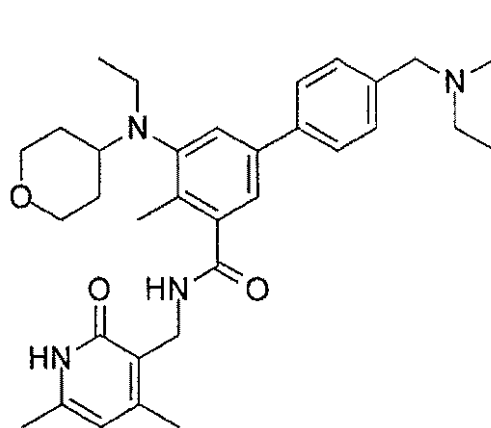
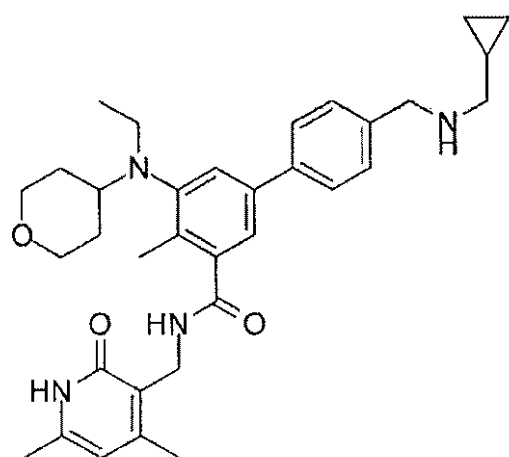
CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3=C(C)NC(=O)N3)C4=CC=C(C=C4)CN5C(=O)CC5

40

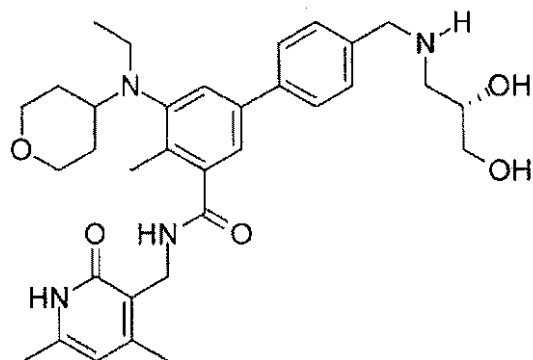
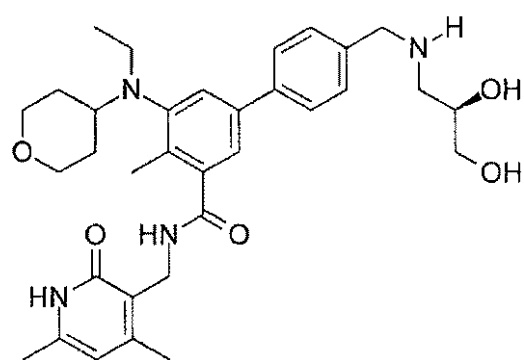
[illegible]

30

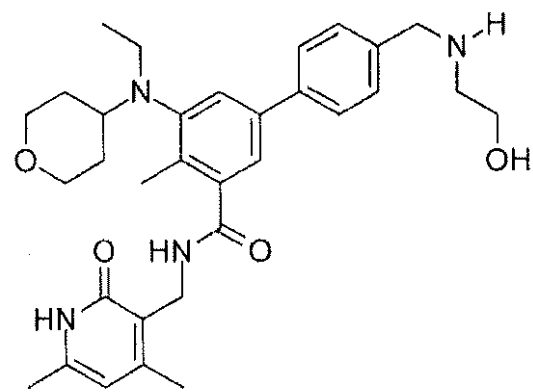
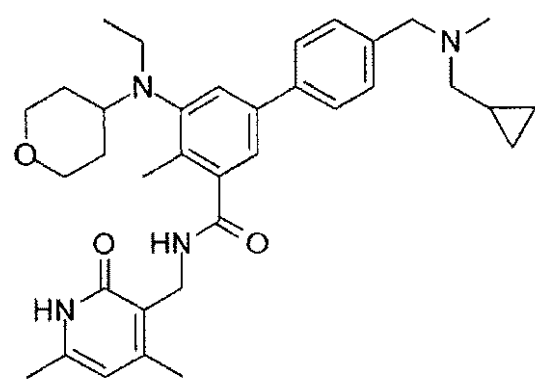
【表 1 - 1 3】



10



20

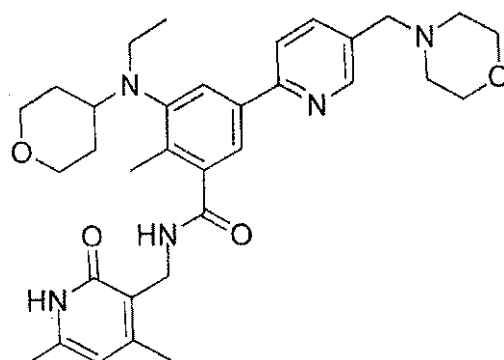
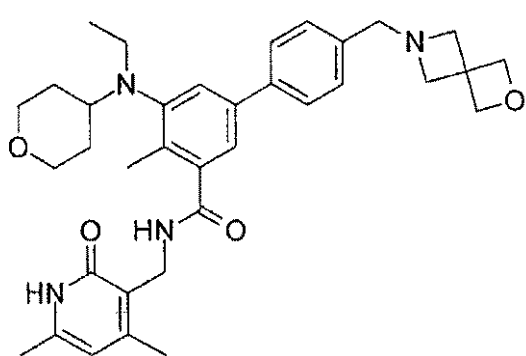


30

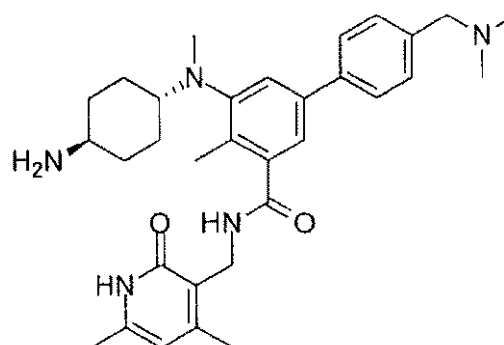
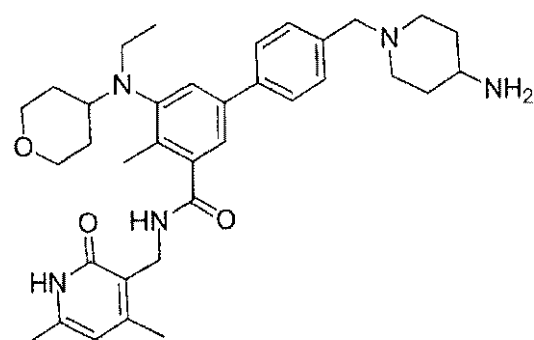
40

30

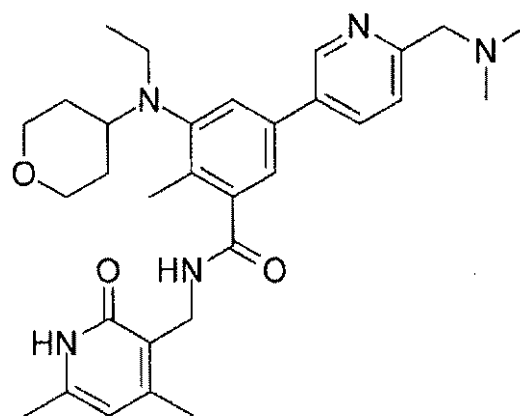
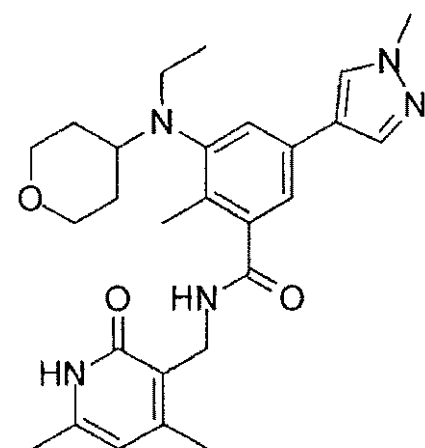
【表 1 - 1 5】



10



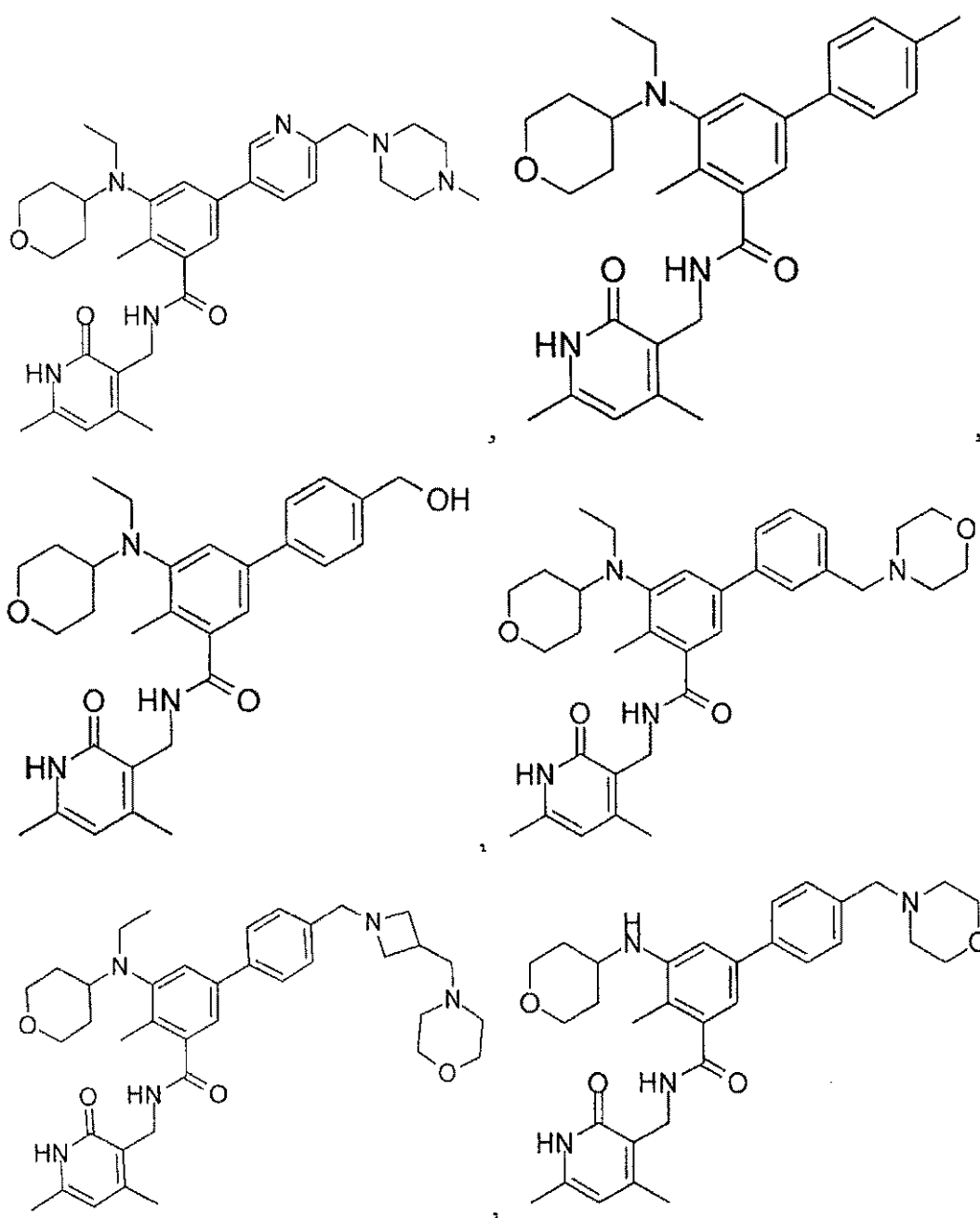
20



30

40

【表 1 - 1 6】



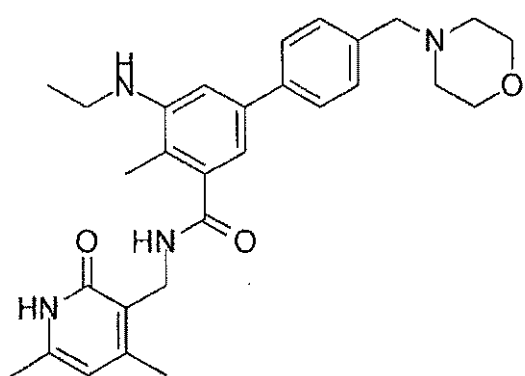
10

20

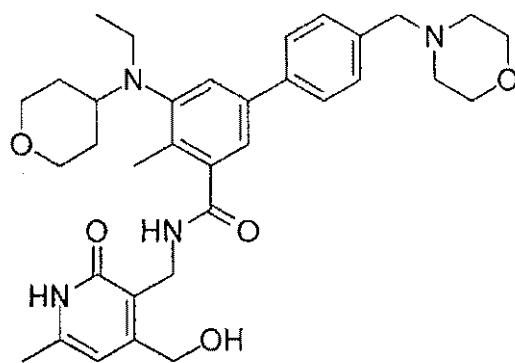
30

40

【表 1 - 1 7】

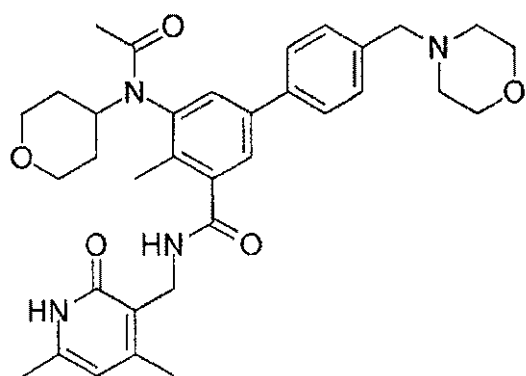


1

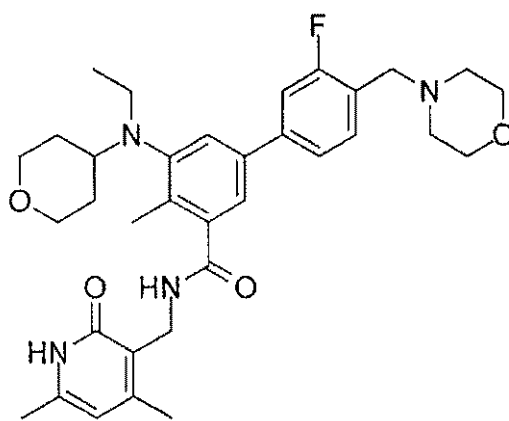


2

10

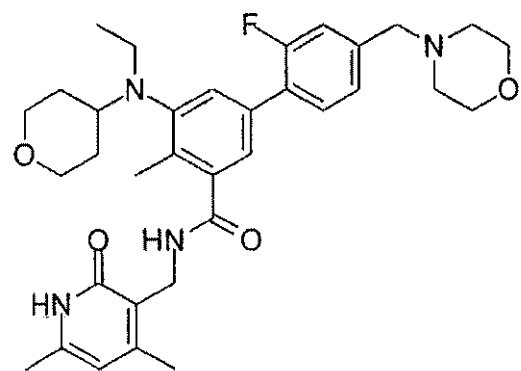


3

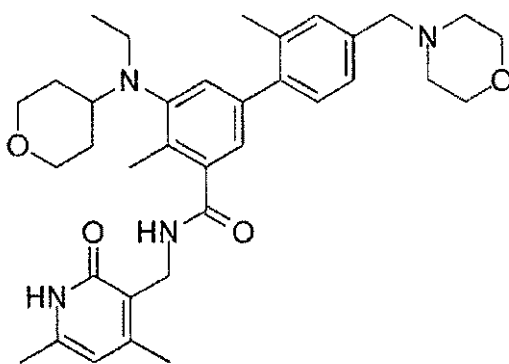


4

20



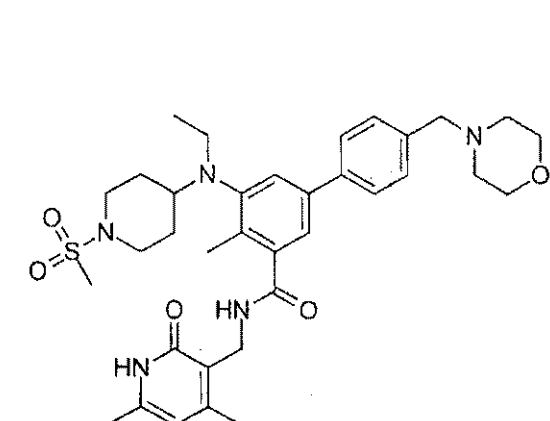
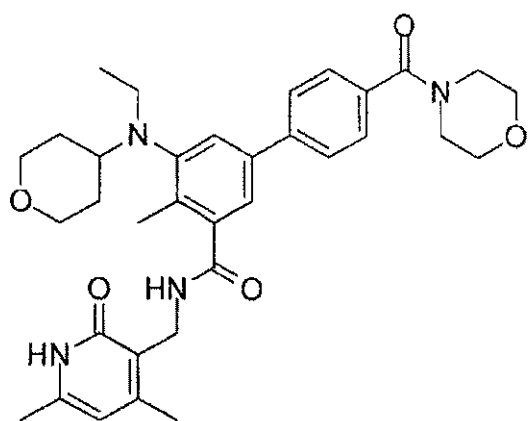
5



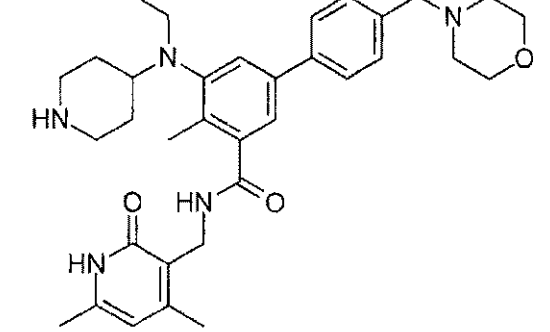
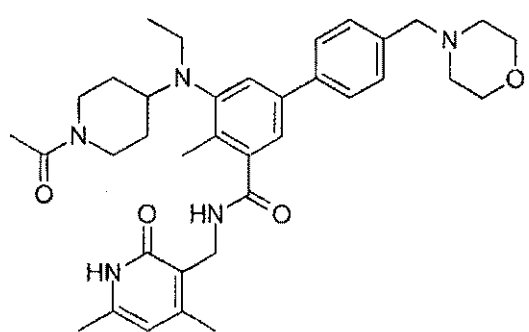
6

30

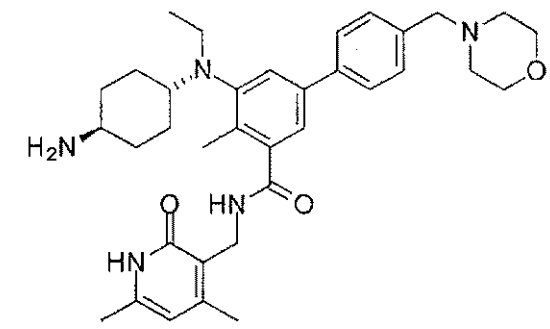
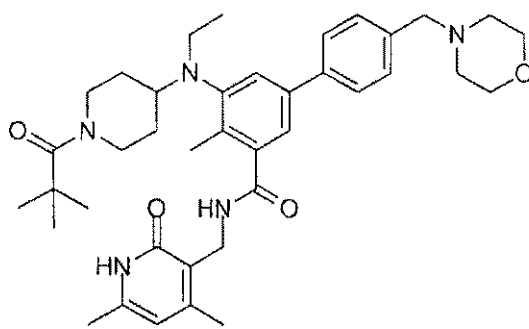
【表 1 - 1 8】



10

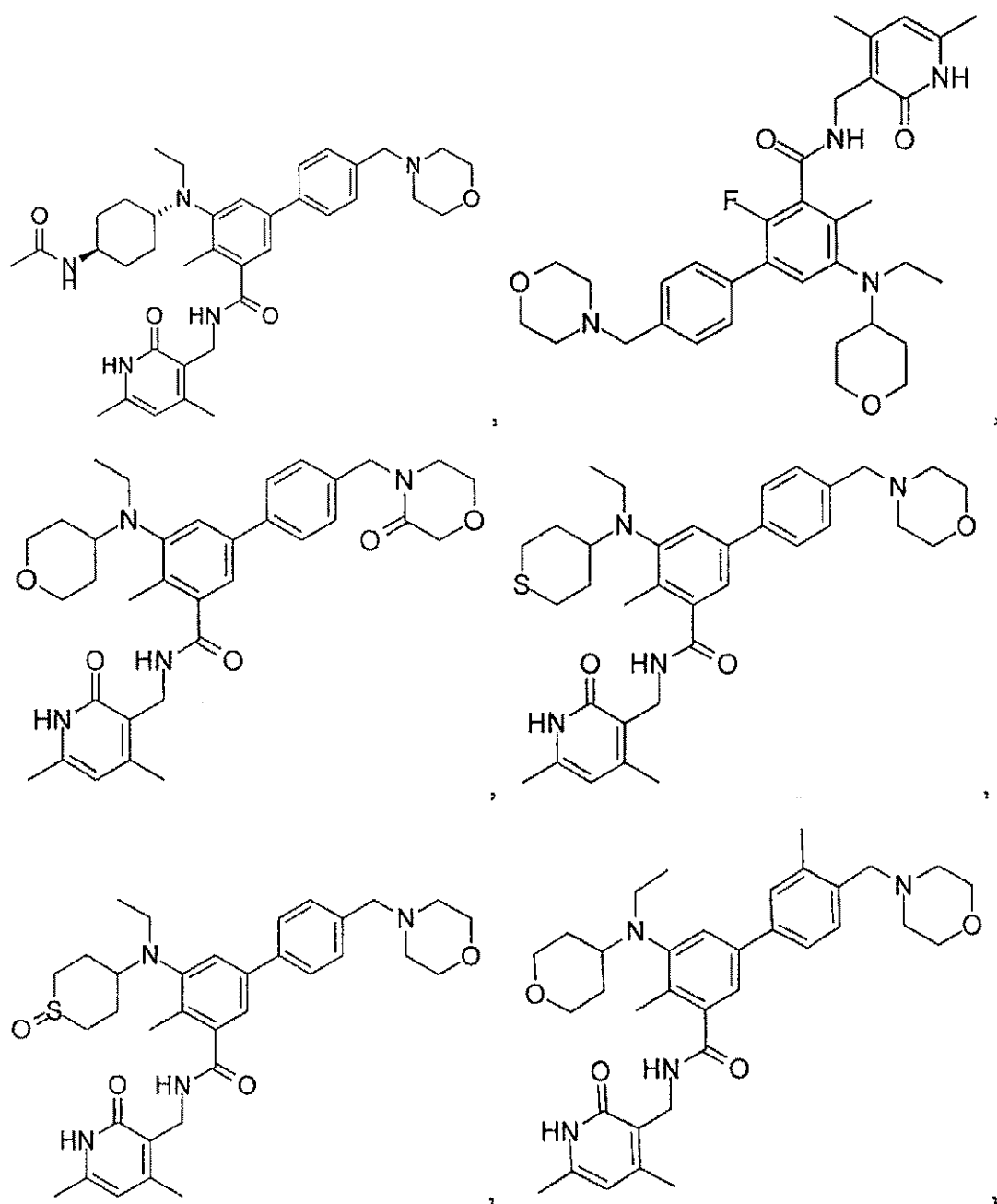


20

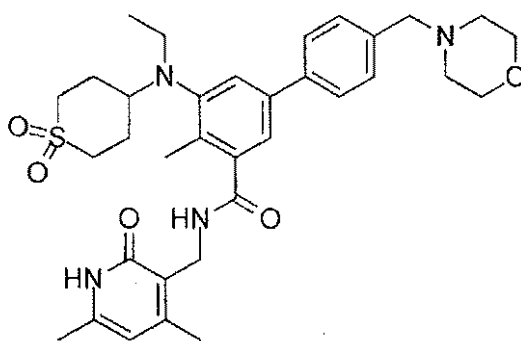
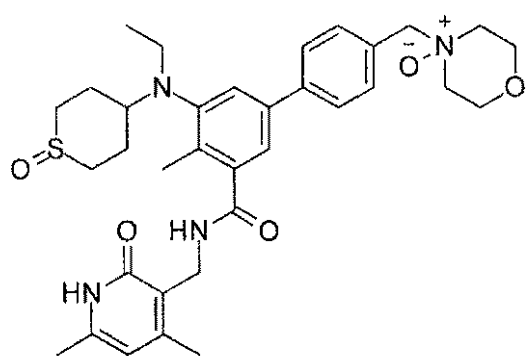


30

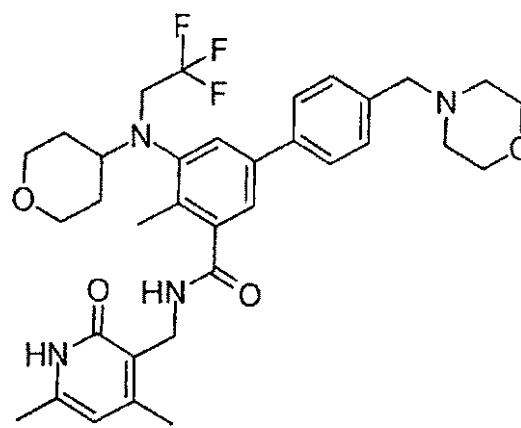
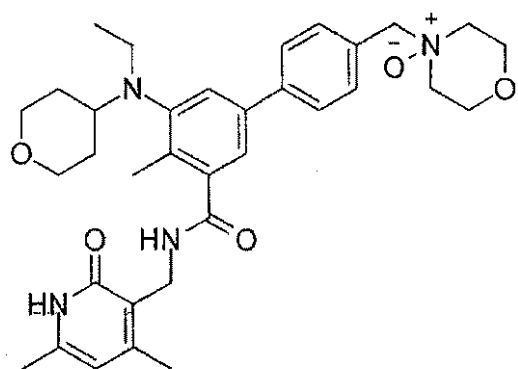
【表 1 - 1 9】



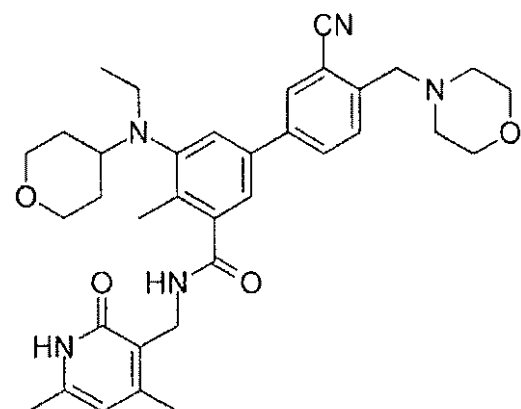
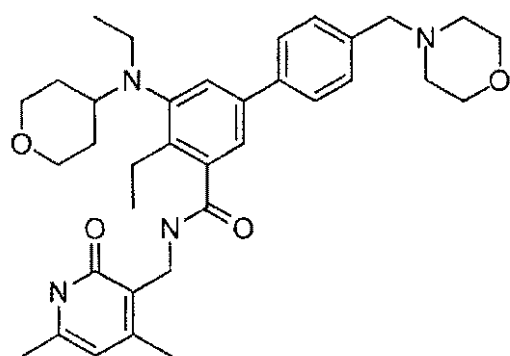
【表 1 - 2 0】



10



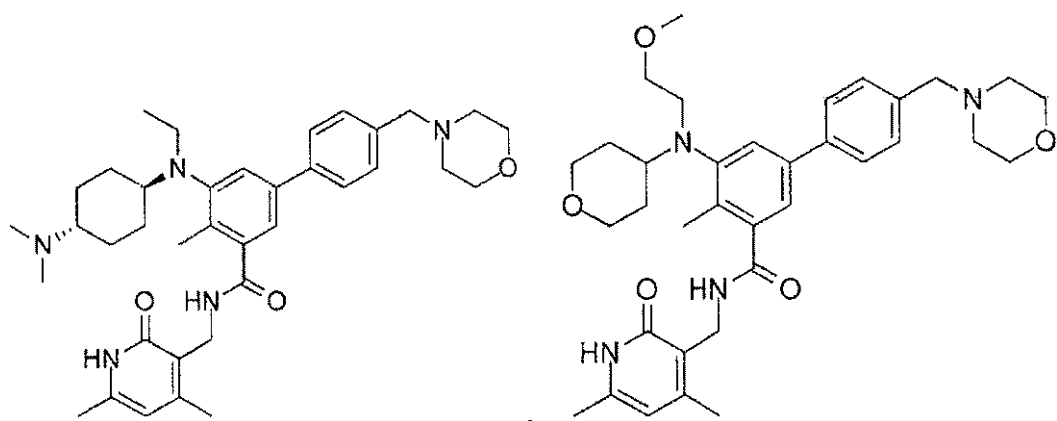
20



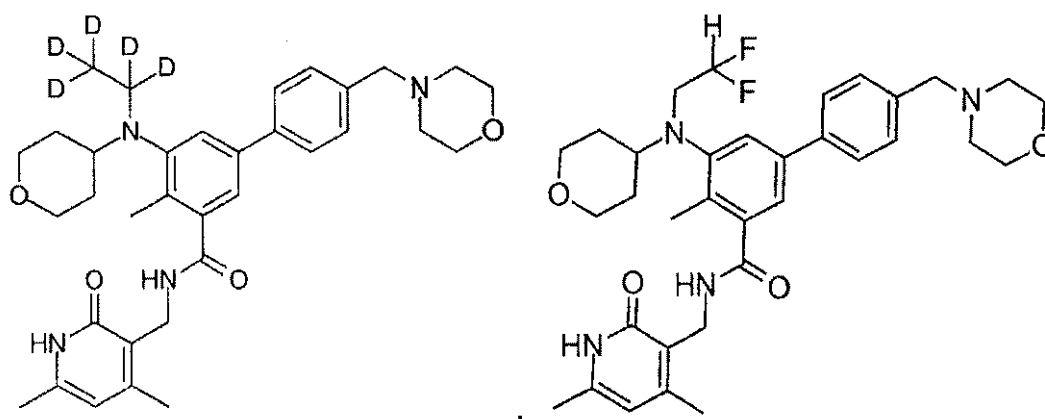
30

40

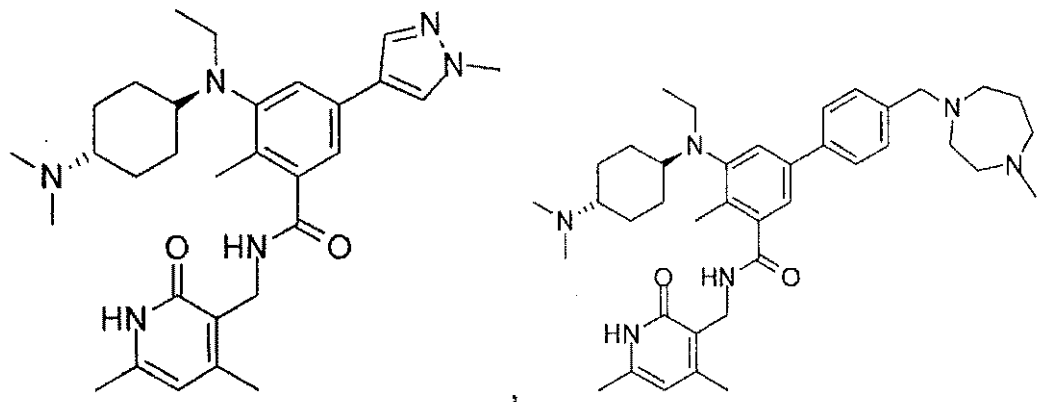
【表 1 - 2 1】



10



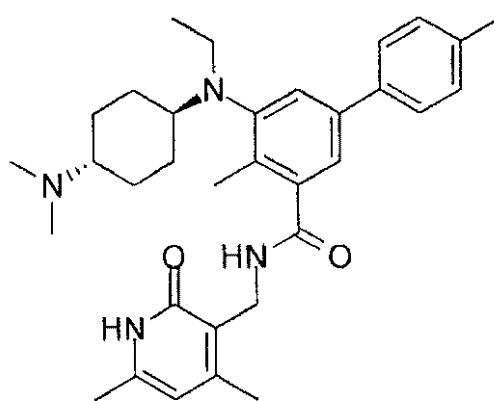
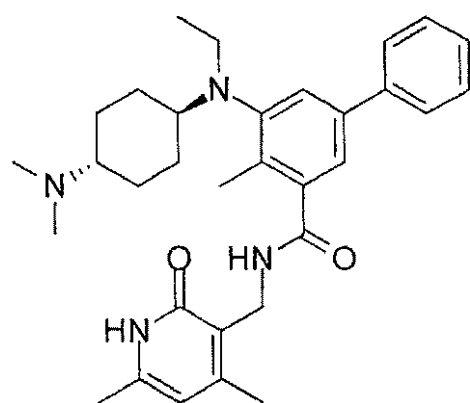
20



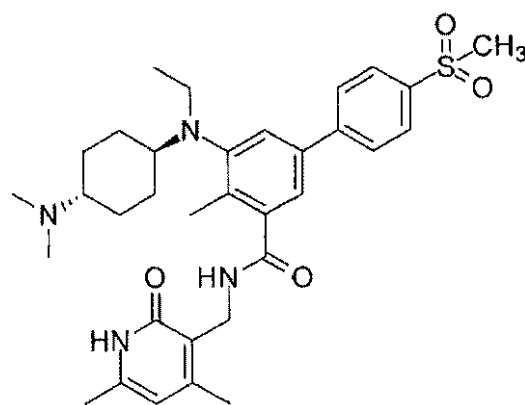
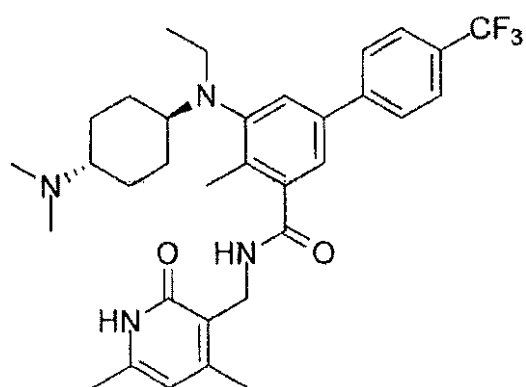
30

40

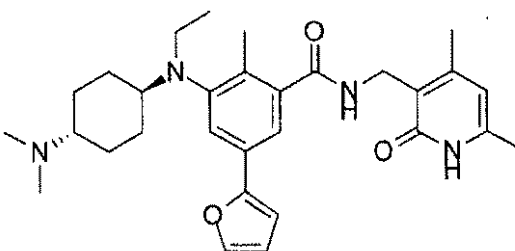
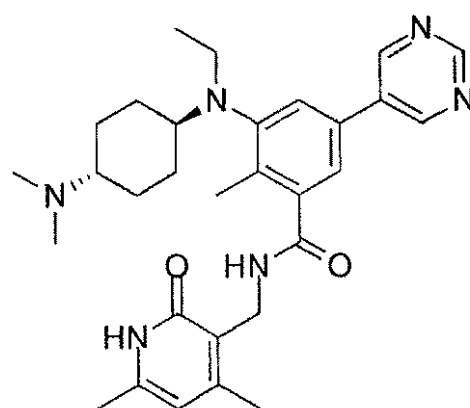
【表 1 - 2 2】



10



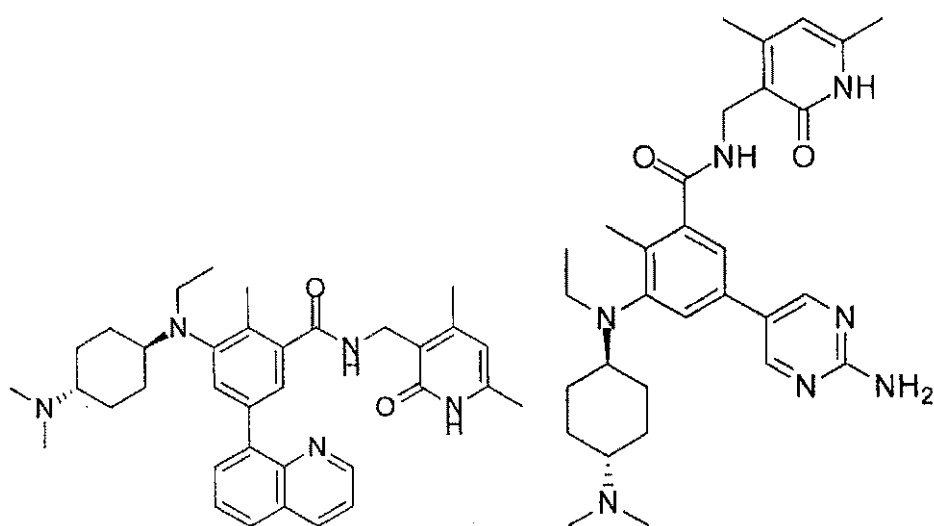
20



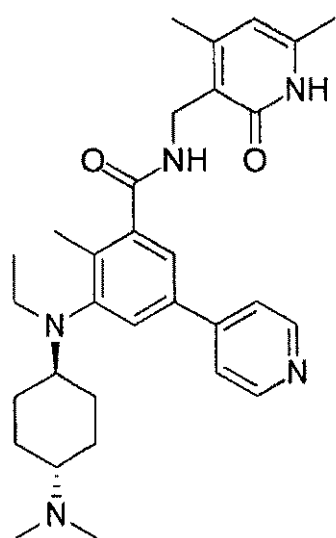
30

40

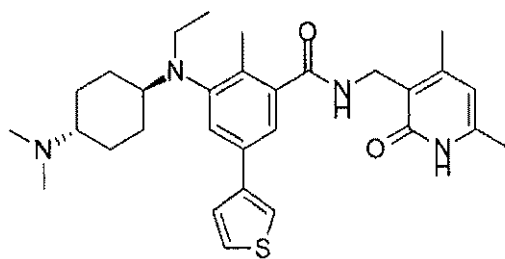
【表 1 - 2 3】



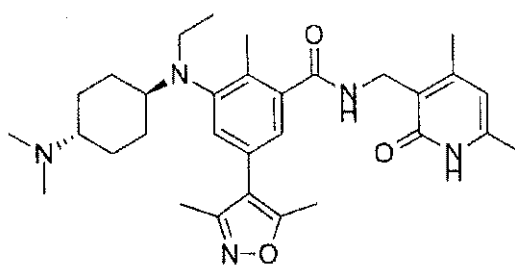
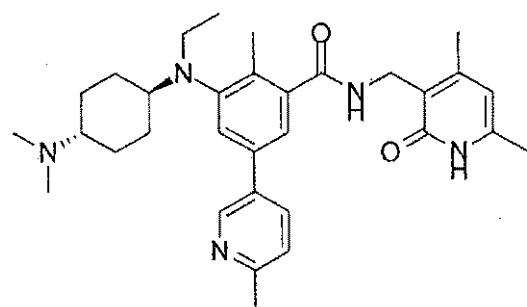
10



20

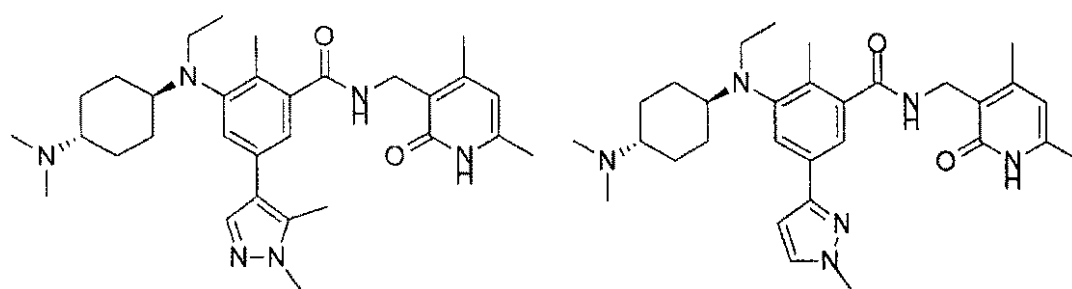


30

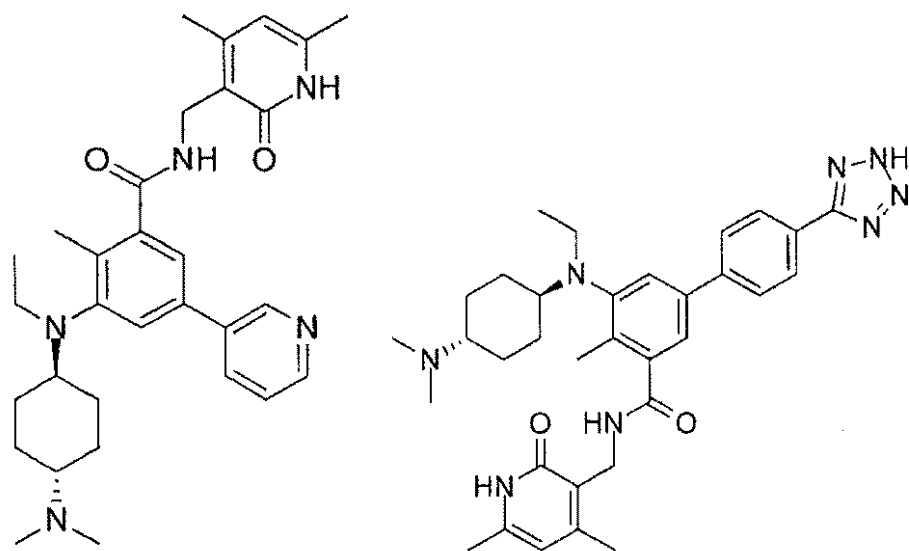


40

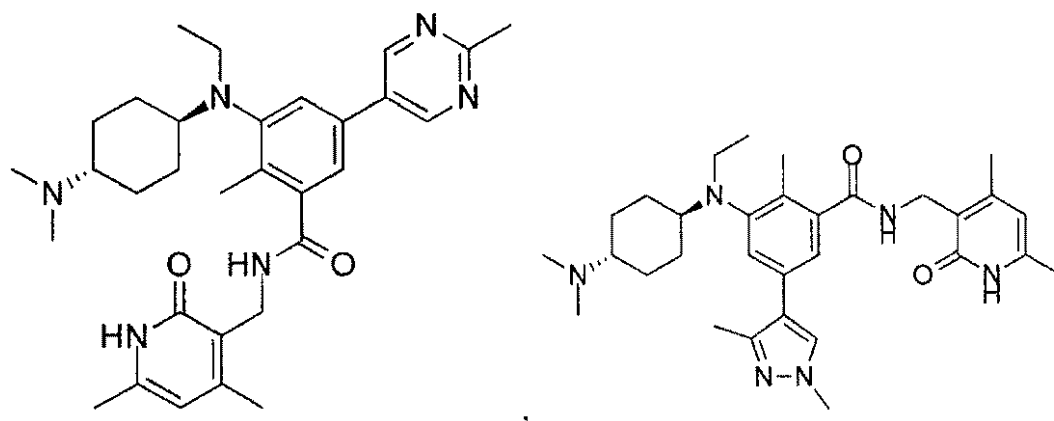
【表 1 - 2 4】



10



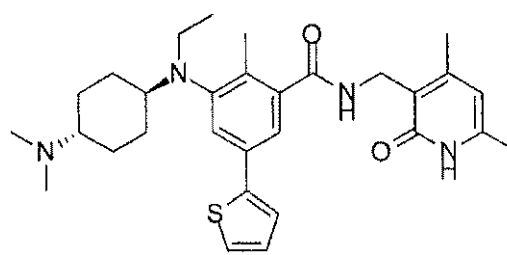
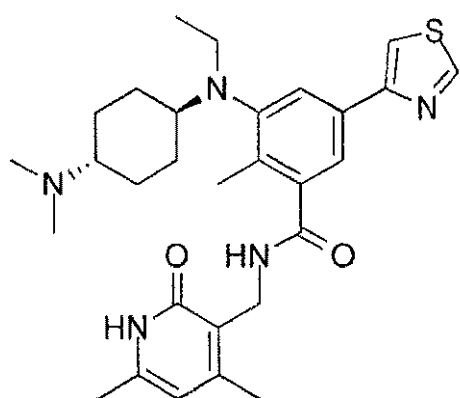
20



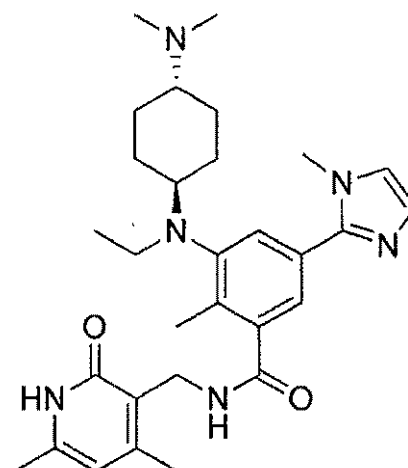
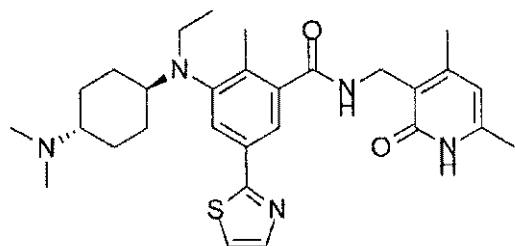
30

40

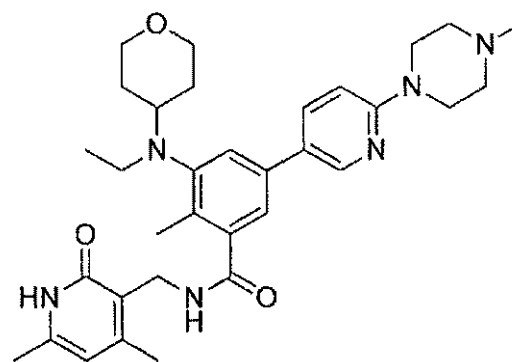
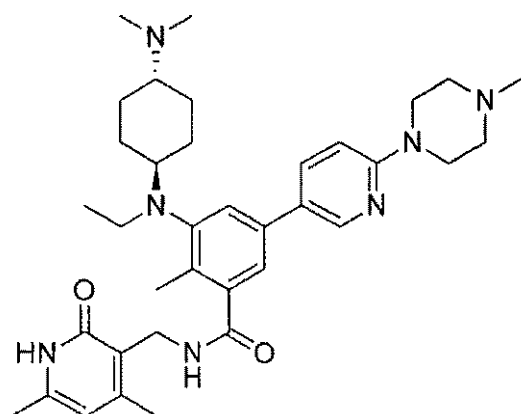
【表 1 - 2 5】



10



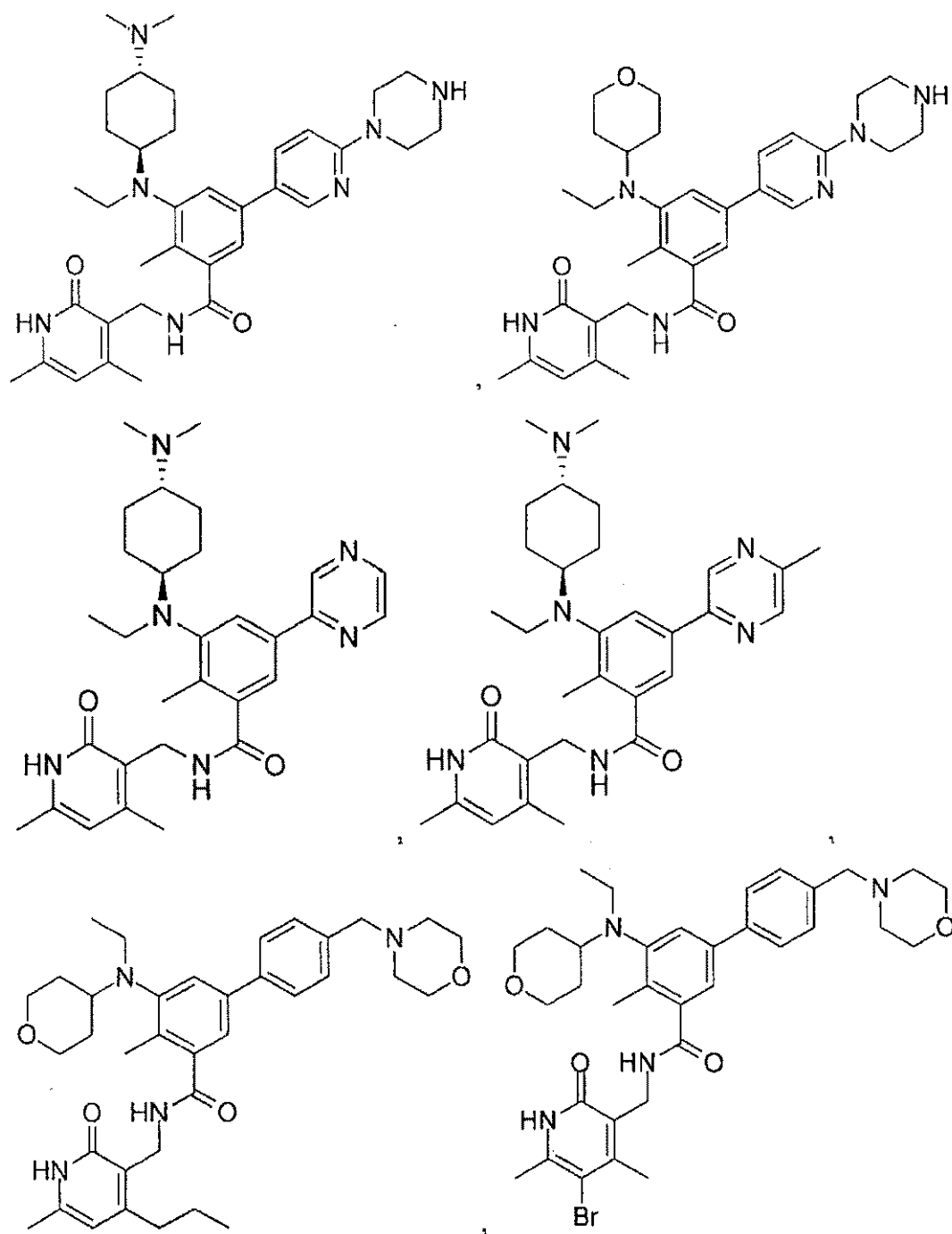
20



30

40

【表 1 - 2 6】



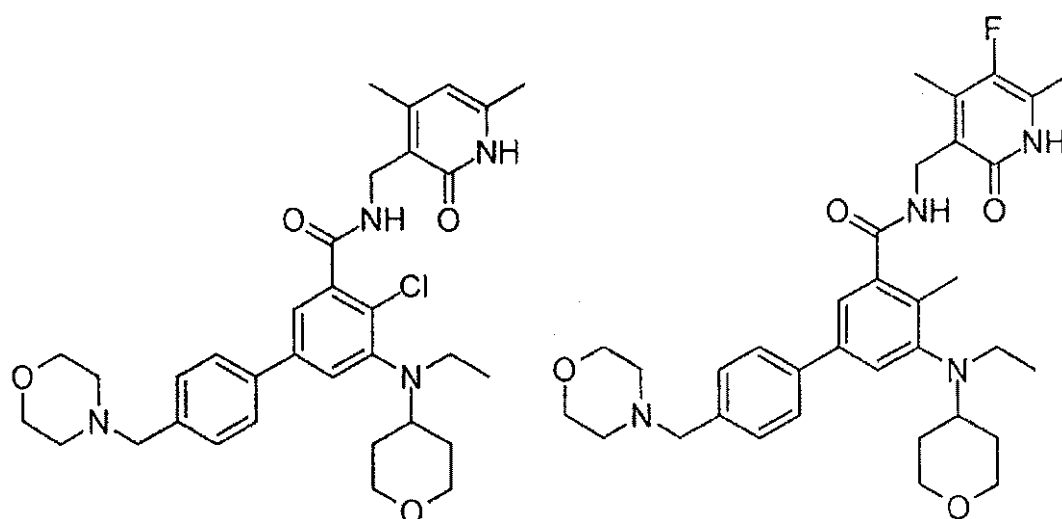
10

20

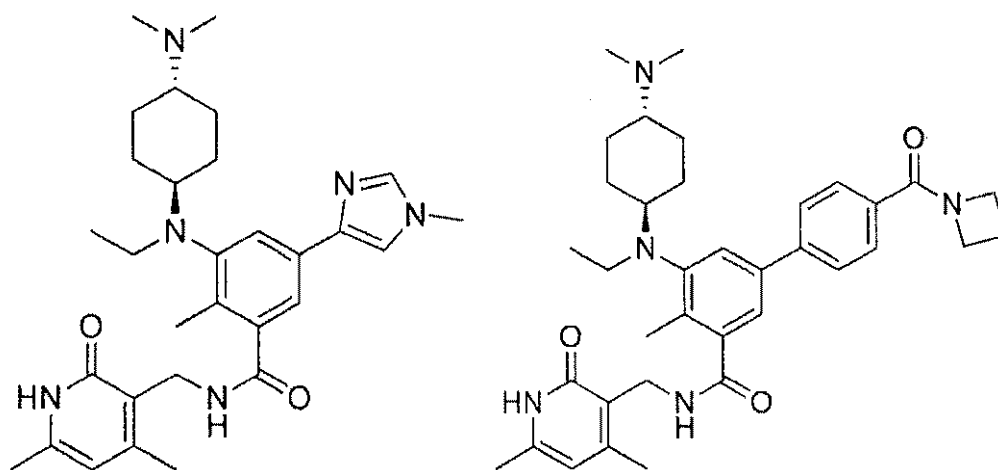
30

40

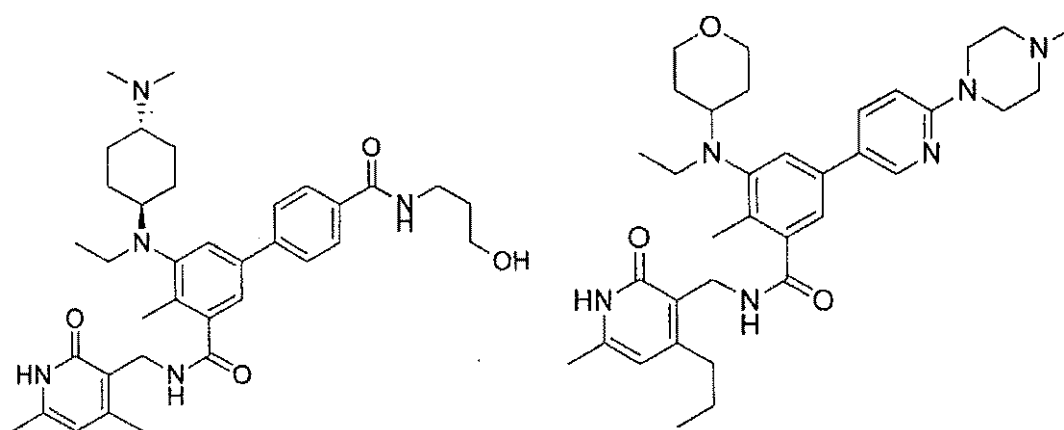
【表 1 - 27】



10



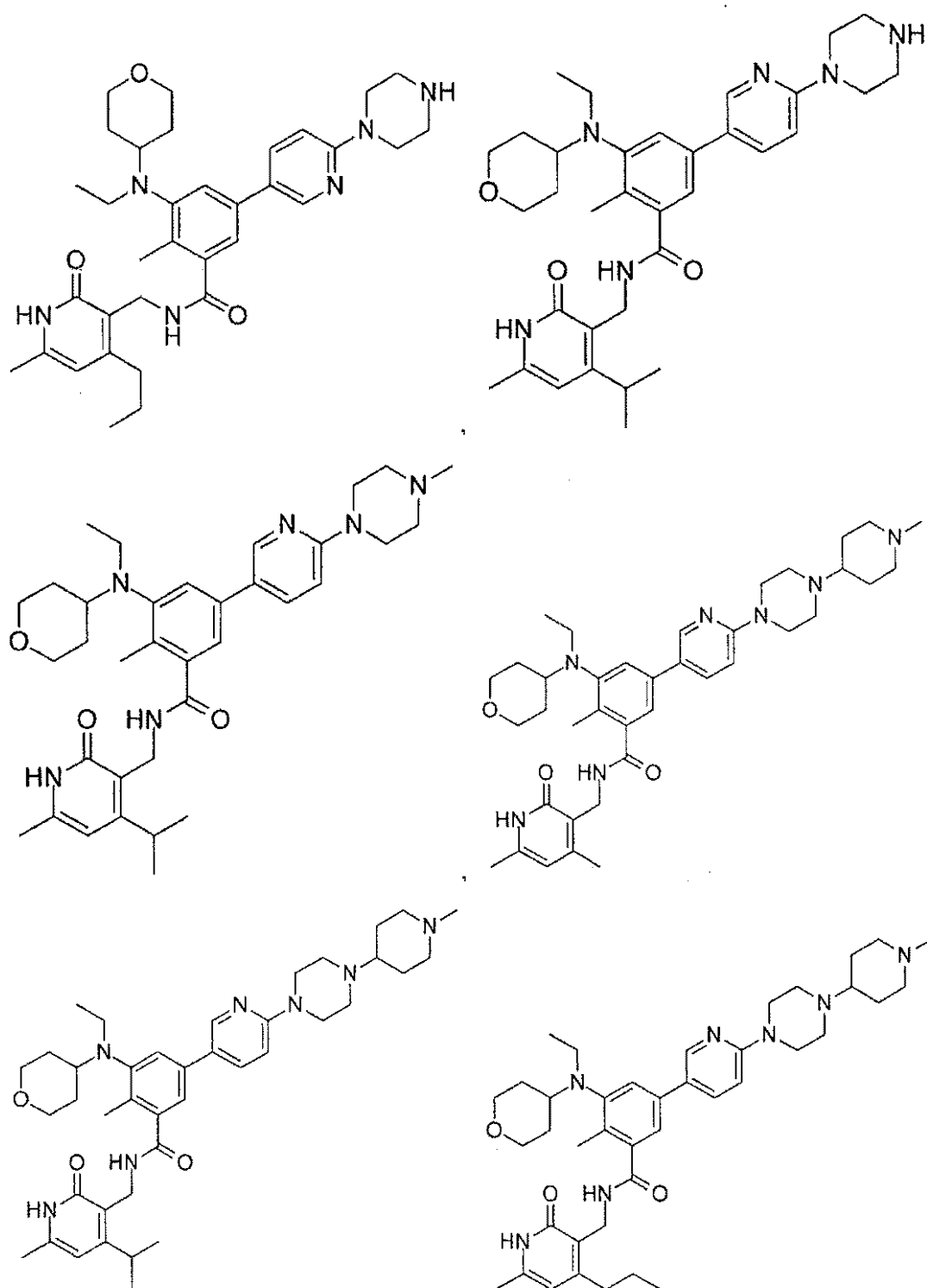
20



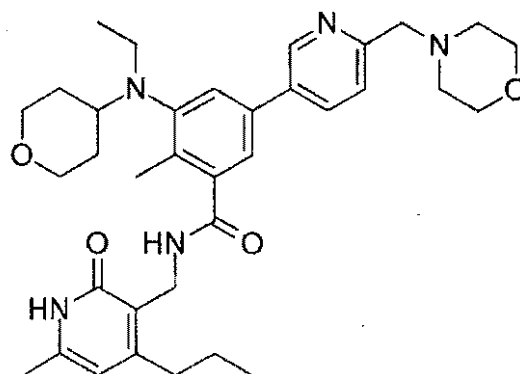
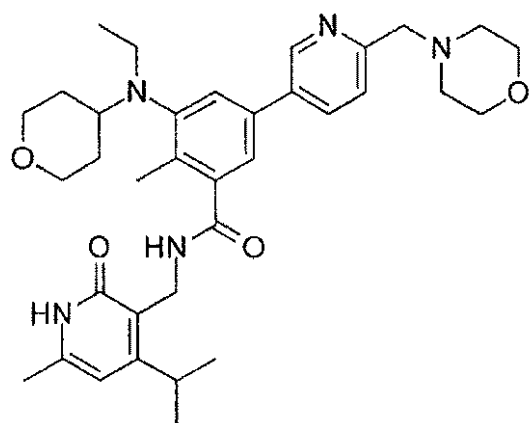
30

40

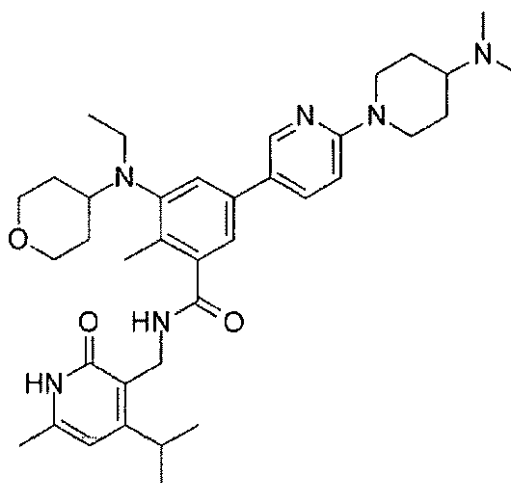
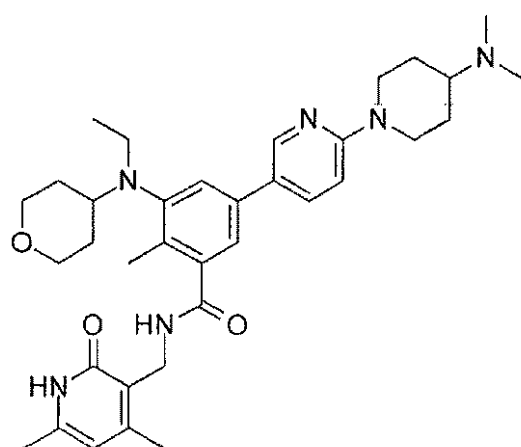
【表 1 - 2 8】



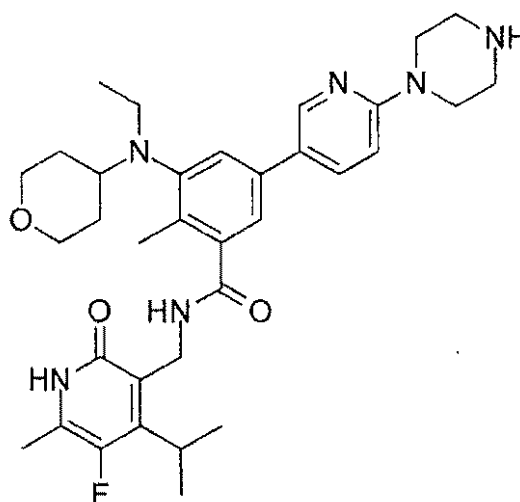
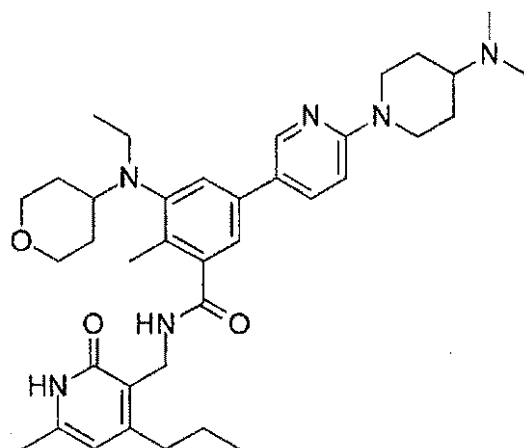
【表 1 - 2 9】



10



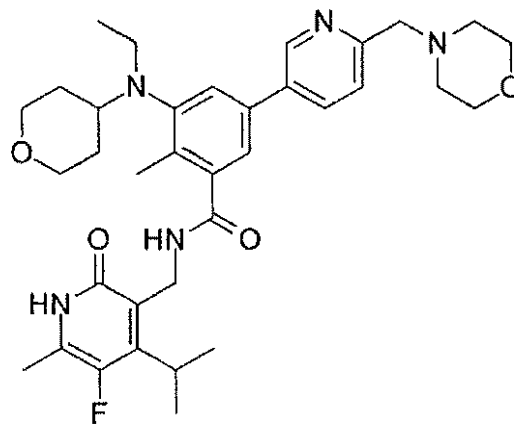
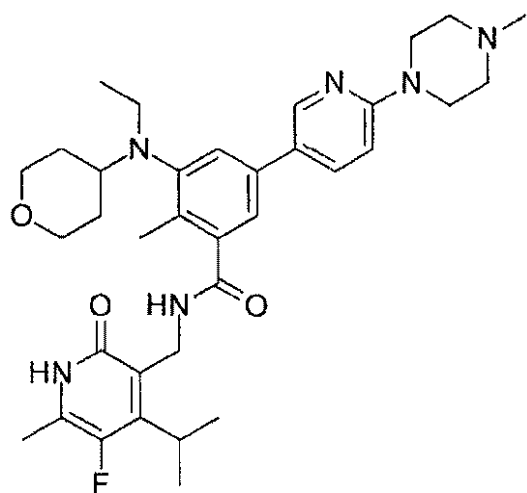
20



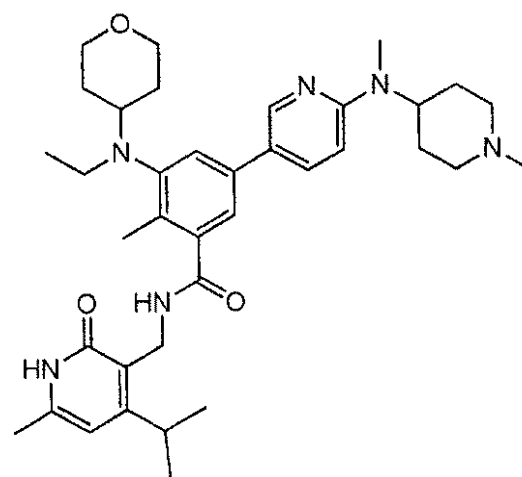
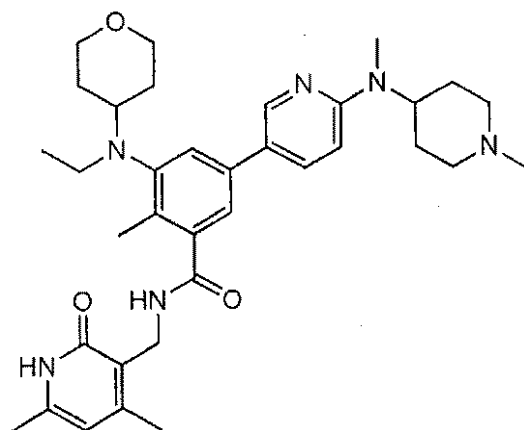
30

40

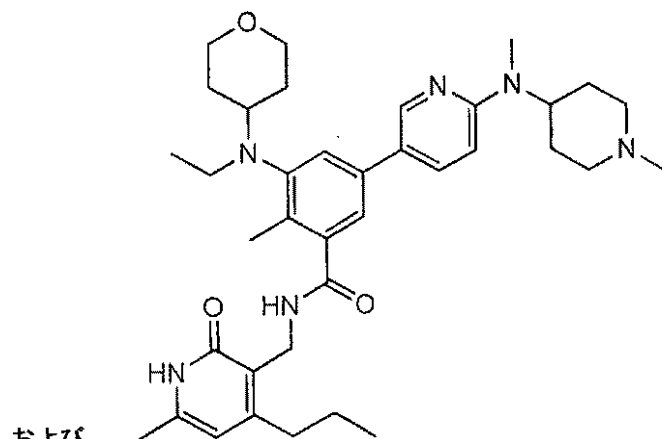
【表 1 - 3 0】



10



20



30

および

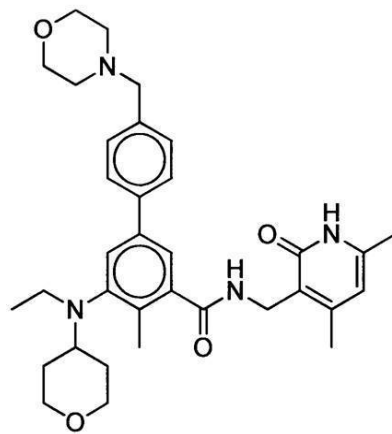
40

から選択される、化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 16】

以下の構造

【化 7】



(化合物44).

10

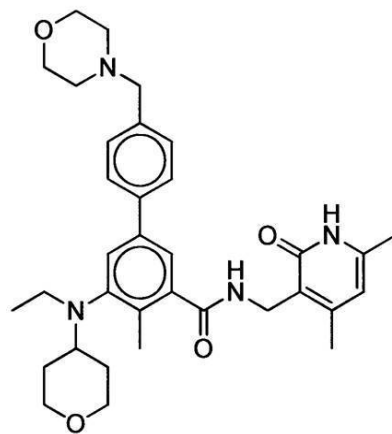
を有する化合物。

【請求項 1 7】

以下の構造

【化 8】

20



(化合物44).

30

を有する化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、及び医薬として許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 9】

40

癌を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩の使用。

【請求項 2 0】

前記癌が、リンパ腫、白血病、黒色腫、前立腺癌又は乳癌である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記リンパ腫が、非ホジキン性リンパ腫、濾胞性リンパ腫（F L）及びびまん性大 B 細胞リンパ腫（D L B C L）からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本出願は、2011年4月13日に出願された米国仮特許出願第61/474,821号と2011年6月21日に出願された米国仮特許出願第61/499,595号（これらのそれぞれの開示内容は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる）の優先権と利益を主張する。

【0002】

参照による配列リストの取り込み

「41478-507001WO_ST25.txt」と命名したこのテキストファイル（これは2012年3月28日に作成され、2KBのサイズである）は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

真核細胞では、DNAはヒストンとともにパッケージされてクロマチンを形成する。クロマチン構造（および転写）の変化の制御は、ヒストン、特にそのN末端テイルへの共有結合的修飾により仲介される。これらの修飾は、遺伝子発現の遺伝的变化を引き起こすことがあるが、DNA自体の配列に影響を与えないため、しばしばエピジェネティックであると言われる。アミノ酸の側鎖の共有結合的修飾（例えば、メチル化、アセチル化、リン酸化、およびユビキチン化）は、酵素により仲介される。ヒストン上の特異的アミノ酸部位へのメチル基の選択的付加は、ヒストンメチル転移酵素（HMT）として知られているユニークな酵素群の作用により制御される。

【0004】

転写制御の背後にある生化学的システムの組織的コレクションは、細胞増殖と分化が最適に進行するように、厳密に制御されなければならない。これらの制御が、DNAやヒストン修飾に関与する酵素の異常な発現および／または活性により破壊されると、病状が発生する。例えばヒトの癌では、制御されないエピジェネティック酵素活性が、癌ならびに他の癌関連表現型（例えば、細胞遊走と細胞浸潤の増強）に関連する抑制されない細胞増殖に寄与することを示唆するデータが増え続けている。癌以外にも、代謝性疾患（例えば糖尿病）、炎症性疾患（例えばクローン病）、神経変性疾患（アルツハイマー病）、および心臓血管疾患を含む、多くの他のヒト疾患における、エピジェネティック酵素の役割についてのデータが増えている。従って、エピジェネティック酵素の異常な行動を選択的に修飾することは、ある範囲の病気の治療に有望と思われる。

【0005】

ポリコム群（polycomb group、PcG）タンパク質とトリソラックス群（trithorax group、trxG）タンパク質は、細胞記憶システムの一部であることが知られている。例えば、Francis et al. (2001) Nat Rev Mol Cell Biol 2:409-21 and Simon et al. (2002) Curr Opin Genet Dev 12:210-8を参照。一般に、PcGタンパク質は、「オフ状態」を維持する転写リプレッサーであり、trxGタンパク質は「オン状態」を維持する転写アクチベーターである。PcGタンパク質とtrxGタンパク質は、固有のヒストンメチル転移酵素（HMTase）活性を含むため、PcGタンパク質とtrxGタンパク質は、コアヒストンのメチル化を介して、細胞記憶に参加する可能性がある。例えば、Beisel et al. (2002) Nature 419:857-62; Cao et al. (2002) Science 298:1039-43; Czernin et al. (2002) Cell 111:185-96; Kuzmichev et al. (2002) Genes Dev 16:2893-905; Milne et al. (2002) Mol Cell 10:1107-17; Muller et al. (2002) Cell 111:197-208; および Nakamura et al. (2002) Mol Cell 10:1119-28 を参照。

【0006】

生化学的および遺伝的研究は、キイロショウジョウバエ（Drosophila）PcGタンパク質が、少なくとも2種の異なるタンパク質複合体であるポリコム抑制複合体1（PRC1）とESC-E（Z）複合体（ポリコム抑制複合体2（prc2）としても知られている）中で機能するというデータを提供している（Otte et al. (2003) Curr Opin Genet Dev 13:448-54）。キイロショウジョウバエ（Drosophila）での研究は、ESC-E（Z

)/EED-EZH2 (すなわちPRC2) 複合体が固有のヒストンメチル転移酵素活性を有することを、証明した。異なるグループにより単離された複合体の組成物はわずかに異なるが、これらは一般に、EED、EZH2、SUZ12、およびRbAp48、またはこれらのキロショウジョウバエ (*Drosophila*) ホモログを含む。しかし、EED、EZH2、およびSUZ12のみを含む再構成された複合体は、ヒストンH3のリジン27についてのヒストンメチル転移酵素活性を保持する。米国特許第7,563,589号。

【0007】

PRC2複合体を構成する種々のタンパク質のうちで、EZH2 (ゼステホモログ (Zeste Homolog) 2のエンハンサー) は触媒性サブユニットである。一方EZH2の触媒部位が、トリソラックス群とポリコーム群の両方のメンバーを含むいくつかのクロマチン関連タンパク質中に存在する高度に保存された配列モチーフであるSETドメイン (Su (var) 3-9、Zesteのエンハンサー、トリソラックスから命名された) 内に存在する。SETドメインは、H3-K79メチル転移酵素DOT1以外のすべての公知のヒストンリジンメチル転移酵素に特徴的である。

【0008】

Hox遺伝子サイレンス化以外に、PRC2介在ヒストンH3-K27メチル化が、X不活性化に参加することが証明されている。Plath et al. (2003) Science 300:131-5; Silva et al. (2003) Dev Cell 4:481-95。XiへのPRC2複合体の動員とヒストンH3-K27上での後のトリメチル化は、X不活性化の初期段階で起き、Xist RNAに依存する。さらに、EZH2とその結合ヒストンH3-K27メチル転移酵素活性は、多能性の原外胚葉細胞と分化した栄養外胚葉とを区別して印をつけることが見いだされ、多能性の原外胚葉細胞のエピジェネティック修飾パターンの維持におけるEZH2の役割に一致して、EZH2のCre介在欠失は、細胞中のヒストンH3-K27メチル化の喪失を引き起こす。Erhardt et al. (2003) Development 130:4235-48)。さらに、前立腺および乳癌細胞株、および組織の研究により、EZH2とSUZ12のレベルの間の強い相関と、これらの癌の浸潤性が証明され、PRC2複合体の機能不全が癌に寄与している可能性があることを示している。Bracken et al. (2003) EMBO J 22:5323-35; Kirmizis et al. (2003) Mol Cancer Ther 2:113-21; Kleer et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:11606-11; Varambally et al. (2002) Nature 419:624-9。

【0009】

最近、EZH2のチロシン641体細胞変異 (Y641C、Y641F、Y641N、Y641S、およびY641H、それぞれY646C、Y646F、Y646N、Y646S、Y646Hとも呼ばれることがある) が、濾胞性リンパ腫 (FL) とびまん性大B細胞リンパ腫 (DLBCL) の胚中心B細胞様 (GCB) サブタイプに関連することが報告された。Morin et al. (2010) Nat Genet 42:181-5。すべての場合に、変異EZH2遺伝子の存在はヘテロ接合性であることがわかり、野生型と変異対立遺伝子の発現が、トランスクリプトーム配列決定により測定された変異体試料中で検出された。EZH2のすべての変異型が、多タンパク質PRC2複合体中に取り込まれるが、生じる複合体は、ペプチド基質のH3-K27同等残基のメチル化を触媒する能力が欠如している、ことも証明された。従って、EZH2のTyr641における疾患関連変化は、EZH2触媒性H3-K27メチル化に関して、機能の喪失を引き起こすと結論された。

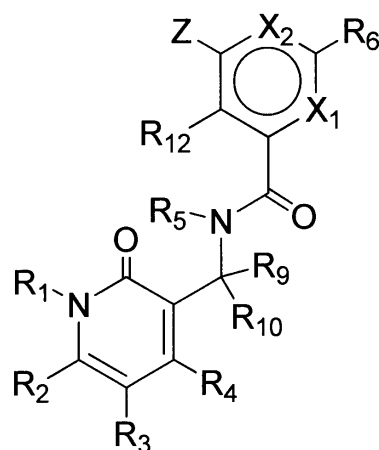
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

ある形態において本発明は、以下の式 (I) のアリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを特徴とする。

【化 1】



(I).

この式において、

X_1 は、N または CR_{11} であり；

X_2 は、N または CR_{13} であり；

Z は、 NR_7R_8 、 OR_7 、 $S(O)_nR_7$ 、または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、 n は、0、1、または 2 であり；

各 R_1 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、独立に H であるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立に $-Q_1-T_1$ であり、ここで、 Q_1 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_1 は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、または R_{S1} であり、ここで、 R_{S1} は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、4～12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、かつ R_{S1} は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、

R_6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、または R_{S2} であり、ここで、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、独立に H、または R_{S3} であり、 A^- は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 R_{S2} と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリ

ール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{s2} 、 R_{s3} 、および R_a と R_b により形成される4～12員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1\sim C_6$ アルコキシで任意に置換された $C_1\sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、および $-C(O)NR_dR_e$ （各 R_d と R_e は、独立にHまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである）からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の2種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環で、かつハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合、 $C_1\sim C_4$ アルキルリンカー、または $C_2\sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシで任意に置換され、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、または R_{s4} であり、ここで、各 R_f と R_g は独立に、Hまたは R_{s5} であり、各 R_{s4} と R_{s5} は、独立に $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、および、各 R_{s4} と R_{s5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1\sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1\sim C_6$ アルキルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q は0、1、または2であり、 R_q は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ はオキソであり；

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立にH、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、 R_{s6} 、 OR_{s6} 、または $COOR_{s6}$ であり、ここで R_{s6} は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{s6} は、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合しているN

10

20

30

40

50

原子とともに、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合しているC原子とともに、C3～C8シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各4～11員ヘテロシクロアルキル環又はC3～C8シクロアルキルは、1つまたはそれ以上の Q_6-T_6 で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、C(O)、C(O)NR_m、NR_mC(O)、S(O)₂、またはC₁～C₃アルキルリンカー（R_mは、HまたはC₁～C₆アルキルである）であり、T₆は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、またはS(O)_pR_pであり、ここで、pは0、1、または2であり、R_pはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、T₆がH、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、T₆は、ハロ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-Q_6-T_6$ はオキソであり、そして

10

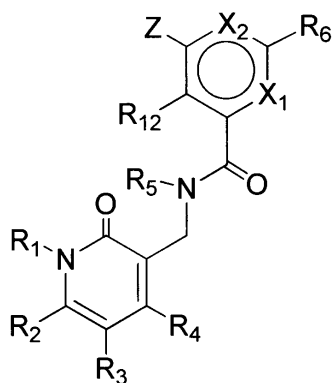
R₁₄は、存在しないか、Hであるか、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。

20

【0011】

式(I)の化合物の1つのサブセットは、式(Ia)の化合物を含む：

【化2】



(Ia).

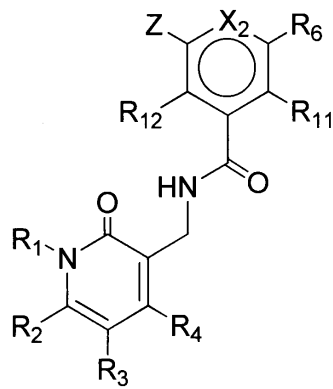
30

40

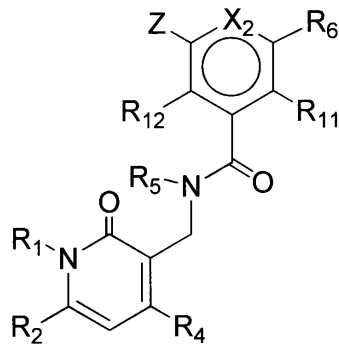
【0012】

式(I)の化合物の別のサブセットは、式(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物を含む：

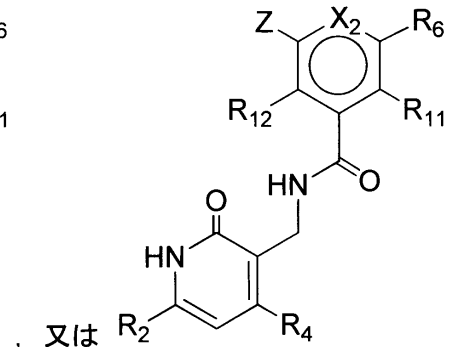
【化 3】



(Ib)



(Ic)



(Id)

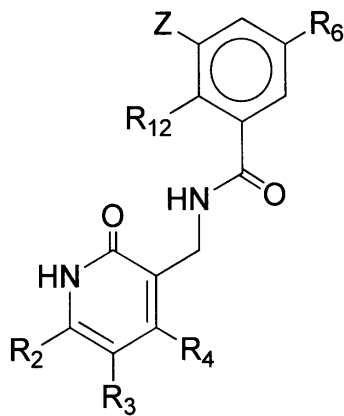
10

【0013】

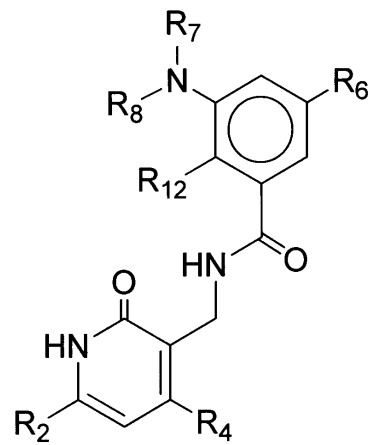
式 (I) の化合物のさらに別のサブセットは、式 (Ie)、(Ig)、(II)、または (IIa) の化合物を含む：

【化 4】

20

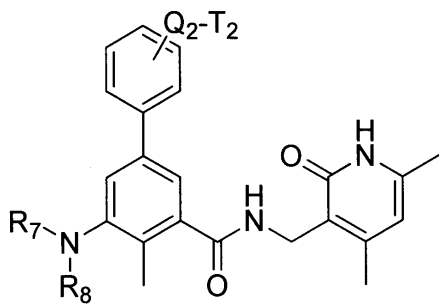


(Ie),

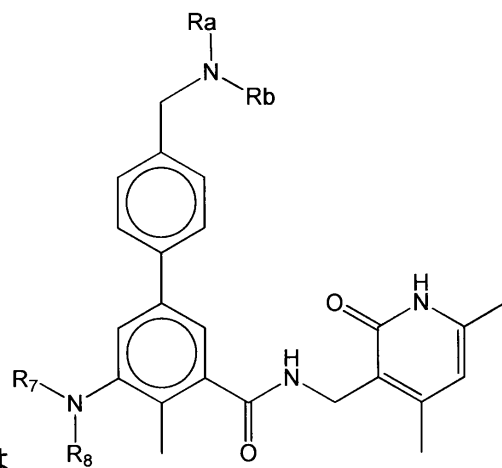


(Ig),

30



(II), 又は



(IIa).

40

【0014】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ig)、(II)、または (IIa) の化合物は、以下の特徴お1つまたはそれ以上を含むことができる：

50

【0015】

X_1 は CR_{11} であり、 X_2 は CR_{13} である。

【0016】

X_1 は CR_{11} であり、 X_2 は N である。

【0017】

X_1 は N であり、 X_2 は CR_{13} である。

【0018】

X_1 は N であり、 X_2 は N である。

【0019】

Z は NR_7R_8 である。

10

【0020】

Z は $CR_7R_8R_{14}$ である。

【0021】

Z は OR_7 である。

【0022】

Z は $S(O)_nR_7$ であり、ここで、n は、0、1、または 2 である。

【0023】

R_6 は、非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または非置換 5 もしくは 6 員ヘテロアリールである。

【0024】

20

R_6 は、1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換された 5 もしくは 6 員ヘテロアリールである。

【0025】

R_6 は、1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたフェニルである。

【0026】

R_6 は、N、O、および S から選択される 1～3 個の追加のヘテロ原子を含有し、かつ 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換された、5 もしくは 6 員ヘテロアリールである。

【0027】

30

R_6 は、キノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、またはチエニルであり、これらの各々は、1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換されている。

【0028】

T_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、または $-S(O)_2NR_aR_b$ である。

【0029】

T_2 は $-NR_aR_b$ であり、ここで、各 R_a と R_b は、独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、0 または 1 個の追加のヘテロ原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および 4～12 員（例えば 4～7 員）ヘテロシクロアルキル環（1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換されている）を形成する。

40

【0030】

Q_2 は、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0031】

Q_2 は、結合またはメチルまたはエチルリンカーであり、 T_2 は、H、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、または $-S(O)_2NR_aR_b$ である。

50

【0032】

R₇はHではない。

【0033】

R₇は、1つまたはそれ以上の-Q₅-T₅で任意に置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、または4~12員（例えば、4~7員）ヘテロシクロアルキルである。

【0034】

R₇は、1つまたはそれ以上の-Q₅-T₅で任意に置換された4~7員ヘテロシクロアルキルである。

【0035】

R₇は、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、それぞれ1つの-Q₅-T₅で任意に置換されている。

【0036】

T₅は、H、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、または4~12員（例えば、4~7員）ヘテロシクロアルキルである。

【0037】

Q₅は結合であり、T₅は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、または4~12員（例えば、4~7員）ヘテロシクロアルキルである。

【0038】

Q₅は、CO、S(O)₂、またはNHC(O)であり、およびT₅は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシル、C₃~C₈シクロアルキル、または4~12員（例えば、4~7員）ヘテロシクロアルキルである。

【0039】

Q₅はC₁~C₃アルキルリンカーであり、T₅は、HまたはC₆~C₁₀アリールである。

【0040】

Q₅はC₁~C₃アルキルリンカーであり、T₅は、C₃~C₈シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、またはS(O)_qR_qである。

【0041】

R₁₁はHである。

【0042】

R₇は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、各々、1つの-Q₅-T₅で任意に置換されている。

【0043】

Q₅は、NHC(O)であり、T₅は、C₁~C₆アルキルまたはC₁~C₆アルコキシである。

【0044】

R₇はイソプロピルである。

【0045】

各R₂とR₄は、独立にH、またはC₁~C₆アルキル optionally substituted with アミノ、モノC₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、またはC₆~C₁₀アリールである。

【0046】

各R₂とR₄はメチルである。

【0047】

R₁はHである。

【0048】

R₁₂は、H、メチル、エチル、エテニル、またはハロである。

【0049】

10

20

30

40

50

R_{12} はメチルである。

【0050】

R_{12} はエチルである。

【0051】

R_{12} はエテニルである。

【0052】

R_8 は、H、メチル、またはエチルである。

【0053】

R_8 はメチルである。

【0054】

R_8 はエチルである。

【0055】

R_8 は、4～7-ヘテロシクロアルキル、例えばテトラヒドロピランである。

【0056】

Zは、 NR_7R_8 または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、 R_7 と R_8 は、これらが結合している原子とともに、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、シクロヘキセニル（各々、1つの-Q₆-T₆で任意に置換されている）からなる群から選択される環を形成する。

【0057】

R_{13} はH、またはメチルである。

【0058】

R_{13} はHである。

【0059】

R_3 はHである。

【0060】

A⁻はBr⁻又はCl⁻である。

【0061】

本発明は、1種またはそれ以上の医薬的に許容し得る担体と、本明細書に開示されたいずれかの式の化合物から選択される1種またはそれ以上の化合物とを、含む医薬組成物を提供する。

【0062】

本発明の他の形態は、癌を治療または予防する方法である。この方法は、本明細書に開示されたいずれかの式の化合物から選択される1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を、それが必要な対象に投与することを含む。

【0063】

特に明記しない場合は、治療法の説明は、明細書に記載されているように、上記治療または予防を提供するための化合物の使用と、ならびに上記症状を治療または予防するための医薬を製造するための化合物の使用とを含む。この治療は、ヒトまたは非ヒト動物（げっ歯類および他の疾患モデルを含む）の治療を含む。

【0064】

例えば、本方法は、異常なH3-K27メチル化を有する癌を有する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。異常なH3-K27メチル化の例は、癌細胞クロマチン内のH3-K27ジメチル化またはトリメチル化の、全体的上昇および／または改変された分布を含んでよい。

【0065】

例えば癌は、EZH2または他のPRC2サブユニットを過剰発現するか、UTXのようなH3-K27デメチラーゼの機能喪失変異を含むか、またはEZH2活性を上昇させかつミスローカライズし得ることができるPHF19／PCL3のようなアクセサリタ

10

20

30

40

50

ンパク質を過剰発現を過剰発現する癌、からなる群から選択される（例えば、Sneeringer et al. Proc Natl Acad Sci USA 107(49):20980-5, 2010中の文献を参照）。

【0066】

例えば本方法は、EZH2を過剰発現する癌を有する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。

【0067】

例えば本方法は、H3-K27デメチラーゼUTX中の機能喪失変異を有する癌を有する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。

10

【0068】

例えば本方法は、PHF19/PCl3のようなPRC2のアクセサリー成分を過剰発現する癌を有する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。

【0069】

さらに別の形態において本発明は、ヒストンH3上のリジン27（H3-K27）のモノ～トリメチル化を触媒するPRC2複合体の触媒性サブユニットである、野生型EZH2の活性を調節する方法に関する。例えば本発明は、細胞中のEZH2の活性を阻害する方法に関する。この方法は、インビトロまたはインビボで行うことができる。

20

【0070】

さらに別の形態において本発明は、対象において、H3-K27からトリメチル化H3-K27への変換を阻害する方法を特徴とする。本方法は、対象に、EZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害するために、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与することを特徴とし、従って、対象において、H3-K27からトリメチル化H3-K27への変換を阻害する。

【0071】

例えば本方法は、EZH2のY641変異体を発現する癌を有する対象に、EZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害するために、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。

30

【0072】

例えば、癌は、濾胞性リンパ腫および胚中心B細胞様（GCB）サブタイプのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）からなる群から選択される。例えば癌は、リンパ腫、白血病、又は悪性黒色腫である。好ましくはリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。あるいは白血病は、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病または混合系白血病である。前癌状態は、骨髄異形成症候群（MDS、以前は前白血病として知られていた）である。例えば、癌は血液癌である。

40

【0073】

例えば本方法は、EZH2のY641変異体を発現する癌を有する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物（1つまたはそれ以上）はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、こうして癌を治療する。

【0074】

例えば本方法は、癌を有する対象からの癌細胞を含む試料中のEZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを実施する工程を、さらに含む。

50

【0075】

さらに別の形態において本発明は、野生型酵素と、ヒストンH3上のリジン27（H3-K27）のモノ～トリメチル化を触媒するPRC2複合体の触媒性サブユニットである変異体ヒストンメチル転移酵素EZH2の活性を調節する方法に関する。例えば本発明は、細胞中のEZH2のある変異型の活性を阻害する方法に関する。EZH2の変異型は、野生型EZH2のチロシン641（Y641、またはTy r 641）の代わりに別のアミノ酸残基の置換を含む。本方法は、細胞に、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を接触させることを含む。この方法は、インビトロまたはインビボで実施することができる。

【0076】

10

さらに別の形態において本方法は、対象において、H3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害する方法を特徴とする。本方法は、EZH2のY641変異体を発現する対象に、EZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害するために、本明細書に開示されたいずれかの式の1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する工程を含み、こうして、対象におけるH3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害する。例えば、阻害されるヒストンメチル転移酵素活性は、EZH2のY641変異体の活性である。例えば、EZH2のY641変異体は、Y641C、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sからなる群から選択される。

【0077】

20

対象におけるH3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害する方法はまた、EZH2のY641変異体を発現する対象に、本明細書に開示されたいずれかの式の化合物から選択される1種またはそれ以上の治療的有効量の化合物を投与する前に、対象からの試料中のEZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを行うことを含む。例えば、EZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを行うことは、EZH2のY641変異体をコードする核酸を検出する、全ゲノム再配列決定または標的領域再配列決定を含む。例えば、EZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを行うことは、EZH2のY641変異体に特徴的なポリペプチドまたはそのフラグメントに特異的に結合する抗体を、試料に接触させることを含む。例えば、EZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを行うことは、EZH2のY641変異体に特徴的なポリペプチドまたはそのフラグメントをコードする核酸にハイブリダイズする核酸プローブを、試料に高

30

【0078】

さらに本発明はまた、EZH2のY641変異体のインヒビターを特定する方法に関する。この方法は、単離されたEZH2のY641変異体を、ヒストン基質、メチル基ドナー、および試験化合物と組合せる工程（ここで、ヒストン基質は、非メチル化H3-K27、モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される）と、ヒストン基質中のH3-K27のメチル化（例えば、トリメチル化H3-K27の生成）を検出するためのアッセイを行う工程とを行い、こうして、試験化合物の存在下でのH3-K27のメチル化（例えば、トリメチル化H3-K27の生成）が、試験化合物の非存在下でのH3-K27のメチル化（例えば、トリメチル化H3-K27の生成）より少ない時、試験化合物がEZH2のY641変異体のインヒビターとして特定される。

40

【0079】

ある態様において、ヒストン基質中のH3-K27のメチル化を検出するためのアッセイを行うことは、標識されたメチル基の取り込みを測定することを含む。

【0080】

ある態様において、標識されたメチル基は、同位体で標識されたメチル基である。

【0081】

ある態様において、ヒストン基質中のH3-K27のメチル化を検出するためのアッセイを行うことは、トリメチル化H3-K27に特異的に結合抗体を、ヒストン基質に接触

50

させることを含む。

【0082】

また、EZH2のY641変異体の選択的インヒビターを特定する方法も、本発明の範囲内である。この方法は、単離されたEZH2のY641変異体を、ヒストン基質、メチル基ドナー、および試験化合物と組合せて（ここで、ヒストン基質は、モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびモノメチル化H3-K27とジメチル化H3-K27の組合せからなる群から選択されるH3-K27の型を含む）、こうして試験混合物を形成する工程と；単離された野生型EZH2を、ヒストン基質、メチル基ドナー、および試験化合物と組合せて、（ここで、ヒストン基質は、モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびモノメチル化H3-K27とジメチル化H3-K27の組合せからなる群から選択されるH3-K27の型を含む）、こうして対照混合物を形成する工程と；試験混合物と対照混合物のそれぞれにおける、ヒストン基質のトリメチル結合を検出するためのアッセイを実施する工程と；（a）EZH2のY641変異体と試験化合物によるトリメチル化（M+）と（b）試験化合物の無いEZH2のY641変異体によるトリメチル化（M-）との比を算出する工程と；（c）野生型EZH2と試験化合物によるトリメチル化（WT+）と（d）試験化合物の無い野生型EZH2によるトリメチル化（WT-）との比を算出する工程と；比（a）／（b）を比（c）／（d）と比較する工程と；そして、比（a）／（b）が比（c）／（d）より小さい時、試験化合物をEZH2のY641変異体の選択的インヒビターとして特定する工程とを含む。

10

【0083】

本発明はさらに、本発明の1つ又はそれ以上の化合物による処理のための候補として、対象を特定するための方法を提供する。この方法は、対象からの試料中のEZH2のY641変異体を検出するためのアッセイを行う工程と；本発明の1つ又はそれ以上の化合物による処理のための候補として、EZH2のY641変異体を発現する対象を特定する工程（ここで、この化合物はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害する）とを含む。

20

【0084】

さらに別の本発明の形態は、H3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害する方法である。この方法は、EZH2のY641変異体に、H3-K27を含むヒストン基質と本発明の化合物の有効量とを接触させ（ここで、この化合物はEZH2のヒストンメチル転移酵素活性を阻害する）、こうしてH3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害する工程を含む。

30

【0085】

さらに本明細書に記載の化合物または方法は、研究（例えば、エピジェネティック酵素を研究する）、および他の治療目的に使用することができる。

【0086】

特に明記しない場合は、本発明で使用されるすべての技術用語と科学用語は、本発明が属する分野の当業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における、単数形はまた、特に別の指定がなければ、複数形も含む。本明細書に記載のものと同様または同等の方法や材料が、本発明の実施または試験で使用できるが、適切な方法および材料は以下に記載される。本明細書に記載のすべての刊行物、特許出願、特許、および他の文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる。それらに引用されている文献は、請求された発明の先行技術であることを認めるものではない。さらに、材料、方法、および例は、例示のみが目的であり、限定することを意図するものではない。

40

【0087】

本発明の他の特徴や利点は、以下の詳細な説明と特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】図1（A）は、対数期細胞増殖の指数的増殖を示す、時間の関数としての細胞数（すなわち細胞の数）の理想的プロットを示す。（B）は、パネル（A）からのデータに

50

についての、時間の関数としての $\ln$ (細胞数) の理想的プロットを示す。

【0089】

【図2】図2は、抗増殖性化合物の存在下での二相性細胞増殖を示すグラフであり、細胞増殖に対する化合物の影響が現れるまでに遅延がある。この化合物は、「影響の開始」と記した時点で細胞増殖に影響を与え始める。黒丸は、化合物で処理されていないビヒクル（または溶媒）対照試料について理想的データを示す。他の記号は、異なる濃度の化合物（すなわち薬剤）で処理された細胞についての二相性増殖曲線を示す。

【0090】

【図3】図3は、(A)細胞静止性化合物と(B)細胞毒性化合物についての化合物濃度の関数としての k_p の再プロットであり、細胞毒性剤について LC_{50} のグラフによる測定を示している。細胞静止性化合物（パネルA）について、 k_p の値は決してゼロより下にはならないことに注意されたい。

10

【0091】

【図4】図4は、化合物87で7日間処理したマウスからのWSU-DLC L2腫瘍における、全体的H3K27me3メチル化を示す図である。

【0092】

【図5】図5は、化合物141で7日間処理したマウスからのWSU-DLC L2腫瘍における、全体的H3K27me3メチル化を示す図である。

【0093】

【図6】図6は、ビヒクルまたは化合物141で処理した28日間の処理期間にわたる、WSU-DLC L2異種移植片担持マウスの腫瘍増殖を示す図である。

20

【0094】

【図7】図7は、化合物44で処理したWSU-DLC L2異種移植片担持マウスの腫瘍増殖を示す図である。

【0095】

【図8】図8は、化合物44で28日間および7日間処理したマウスからのWSU-DLC L2腫瘍の、全体的H3K27me3メチル化を示す図である。

【0096】

【図9】図9は、異なる投与スケジュールの化合物44処理による、WSU-DLC L2異種移植片担持マウスの腫瘍増殖を示す図である。

30

【0097】

【図10】図10は、異なる投与スケジュールで化合物44で28日間処理したマウスからのWSU-DLC L2腫瘍における、全体的H3K27me3メチル化を示す図である。

【0098】

【図11】図11は、マウスの体重に及ぼす化合物44の影響を示す図である。データは、平均±SD (n=9)を示す。死亡に至った投与量はプロットしていない。

【0099】

【図12】図12は、マウスのびまん性大B細胞リンパ腫KARPAS-422異種移植片担持に対する、経口投与された化合物44の抗腫瘍効果を示す図である。データは、平均±SD (n=9)を示す。* 29日目のビヒクル対照に対する $P < 0.05$ (ANOVAの後にダネット多重比較検定を行った、繰り返し測定値)。死亡に至った投与量はプロットしていない。

40

【発明を実施するための形態】

【0100】

本発明は、新規アリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物、これらの化合物を作成するための合成方法、これらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物の種々の用途を提供する。

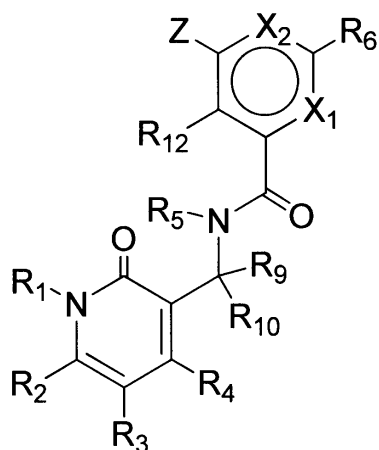
1. アリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物 [0102]本発明は、式(I)の化合物

50

【0101】

本発明は、式（I）の化合物：

【化5】



(I),

または、その医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを提供する。この式において、

X_1 は、Nまたは CR_{11} であり；

X_2 は、Nまたは CR_{13} であり；

Zは、 NR_7R_8 、 OR_7 、 $S(O)_nR_7$ 、または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、nは、0、1、または2であり；

各 R_1 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、独立にHであるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

各 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立に $-Q_1-T_1$ であり、ここで、 Q_1 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1\sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_1 は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、または RS_1 であり、ここで、 RS_1 は $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ RS_1 は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、

R_6 は、 $C_6\sim C_{10}$ アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1\sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1\sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、または RS_2 であり、ここで、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、独立にH、または RS_3 であり、 A^- は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 RS_2

と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{S2} 、 R_{S3} 、および R_a と R_b により形成される4～12員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、および $-C(O)NR_dR_e$ (各 R_d と R_e は、独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の2種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環で、かつハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、または $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換され、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、または R_{S4} であり、ここで、各 R_f と R_g は、独立にHまたは R_{S5} であり、各 R_{S4} と R_{S5} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、および、各 R_{S4} と R_{S5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q は0、1、または2であり、 R_q は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ はオキソであり；

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立にH、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} 、または $COOR_{S6}$ であり、ここで R_{S6} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{S6} は、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたは

10

20

30

40

50

それ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合しているN原子とともに、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合しているC原子とともに、C3～C8シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各4～11員ヘテロシクロアルキル環又はC3～C8シクロアルキルは、1つまたはそれ以上の Q_6-T_6 で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、C(O)、C(O)NR_m、NR_mC(O)、S(O)₂、またはC₁～C₃アルキルリンカー(R_m は、HまたはC₁～C₆アルキルである)であり、 T_6 は、H、ハロ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、またはS(O)_pR_pであり、ここで、pは0、1、または2であり、R_pはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_6 がH、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_6 は、ハロ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-Q_6-T_6$ はオキソであり、そして

10

20

R_{14} は、存在しないか、Hであるか、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0102】

例えば、 X_1 はCR₁₁であり、 X_2 はCR₁₃である。

【0103】

例えば、 X_1 はCR₁₁であり、 X_2 はNである。

30

【0104】

例えば、 X_1 はNであり、 X_2 はCR₁₃である。

【0105】

例えば、 X_1 はNであり、 X_2 はNである。

【0106】

例えば、ZはNR₇R₈である。

【0107】

例えば、ZはCR₇R₈R₁₄である。

【0108】

例えば、ZはOR₇である。

40

【0109】

例えば、ZはS(O)_nR₇であり、ここで、nは、0、1、または2である。

【0110】

例えば、Zは、SR₇である。

【0111】

例えば、 R_6 は、非置換C₆～C₁₀アリール、または非置換5もしくは6員ヘテロアリールである。

【0112】

例えば、 R_6 は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたC₆～C₁₀アリール、または1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換された5もしくは6員ヘテロアリー

50

ルである。

【0113】

例えば、 R_6 は、非置換フェニルである。

【0114】

例えば、 R_6 は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたフェニルである。

【0115】

例えば、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含有し、かつ1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換された、5もしくは6員ヘテロアリアルである。

【0116】

例えば、 R_6 は、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、またはチエニルであり、これらの各々は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換されている。

【0117】

例えば、 Q_2 は結合である。

【0118】

例えば、 Q_2 は、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0119】

例えば、 T_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_6 \sim C_{10}$ アリアルであり、それぞれ、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換されている。

【0120】

例えば、 T_2 は、特に限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 s -ペンチル、および n -ヘキシルを含む、非置換もしくは置換直鎖 $C_1 \sim C_6$ または岐鎖 $C_3 \sim C_6$ アルキルである。

【0121】

例えば、 T_2 はフェニルである。

【0122】

例えば、 T_2 は、ハロ（例えば、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素）である。

【0123】

例えば、 T_2 は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された、4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニル）である。

【0124】

例えば、 T_2 は、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、または $-S(O)_2NR_aR_b$ である。

【0125】

例えば、 T_2 は、 $-NR_aR_b$ または $-C(O)NR_aR_b$ 、ここで、各 R_a と R_b は、独立にH、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0126】

10

20

30

40

50

例えば、 Q_2 は、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0127】

例えば、 Q_2 は結合またはメチルリンカーであり、 T_2 はH、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、または $-S(O)_2NR_aR_b$ である。

【0128】

例えば、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、独立にH、または1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0129】

例えば、 R_a 、 R_b 、および R_c の1つはHである。

10

【0130】

例えば、 R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、N原子に0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2-オキサー6-アザスピロ[3. 3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニル）を形成し、この環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換される。

20

【0131】

例えば、 $-Q_3-T_3$ はオキソである。

【0132】

例えば、 T_2 は、4～7員ヘテロシクロアルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ はオキソである。

【0133】

例えば、 Q_3 は結合であるか、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0134】

例えば、 T_3 は、H、ハロ、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、または $-NR_dR_e$ である。

30

【0135】

例えば、 R_d と R_e の1つはHである。

【0136】

例えば、 R_7 はHではない。

【0137】

例えば、 R_7 は $-C(O)R_f$ である。

【0138】

例えば、 R_7 は $-C(O)R_f$ であり、ここで、 R_f は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

40

【0139】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0140】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されたフェニルである。

【0141】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0142】

50

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0143】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびモルホリニル）である。

【0144】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された5～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0145】

例えば、 R_7 はイソプロピルである。

【0146】

例えば、 R_7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり、それぞれ1つの $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている。

【0147】

例えば、 R_7 は、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、それぞれ1つの $-Q_5-T_5$ で任意に置換される。

【0148】

例えば、 R_7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり、それぞれ1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている。

【0149】

例えば、 R_7 は、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロ-2H-チオピラニルであり、それぞれ1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている。

【0150】

例えば、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ は、オキソである。

【0151】

例えば、 R_7 は、1-オキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニルまたは1, 1-ジオキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニルである。

【0152】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 は、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。

【0153】

例えば、 Q_5 は $NHC(O)$ であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0154】

例えば、 $-Q_5-T_5$ は、オキソである。

【0155】

例えば、 T_4 は、4～7員ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ はオキソである。

【0156】

例えば、 T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0157】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0158】

例えば、 Q_5 は、CO、 $S(O)_2$ 、またはNHC(O)であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0159】

例えば、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルであり、それぞれハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意に置換されている。

10

【0160】

例えば、 Q_5 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 は、Hまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0161】

例えば、 Q_5 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_q R_q$ である。

【0162】

例えば、 R_{11} はHである。

【0163】

例えば、各 R_2 と R_4 は独立にHであるか、またはアミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0164】

例えば、各 R_2 と R_4 は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0165】

例えば、各 R_2 と R_4 はメチルである。

【0166】

例えば、 R_1 はHである。

【0167】

例えば、 R_{12} は、H、メチル、エチル、エテニル、またはハロである。

30

【0168】

例えば、 R_{12} はメチルである。

【0169】

例えば、 R_{12} はエチルである。

【0170】

例えば、 R_{12} はエテニルである。

【0171】

例えば、 R_8 は、H、メチル、エチル、またはエテニルである。

【0172】

例えば、 R_8 はメチルである。

40

【0173】

例えば、 R_8 はエチルである。

【0174】

例えば、 R_8 は、4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサー5-アザビシクロ [2

50

． 2． 1] ヘプタニル、 2， 5－ジアザビシクロ [2． 2． 1] ヘプタニル、 2－オキサ－6－アザスピロ [3． 3] ヘプタニル、 2， 6－ジアザスピロ [3． 3] ヘプタニル)である。

【0175】

例えば、 R_8 は、テトラヒドロピランである。

【0176】

例えば、 R_8 は、テトラヒドロピランであり、 R_7 は、 $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合または $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカーであり、 T_4 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0177】

例えば、Zは、 NR_7R_8 または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、 R_7 と R_8 は、これらが結合している原子とともに、1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1， 2， 3， 6－テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ－2H－ピラニル、3， 6－ジヒドロ－2H－ピラニル、テトラヒドロ－2H－チオピラン、およびモルホリニル、1， 4－ジオキサー8－アザスピロ [4， 5] デカニル) または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し、それぞれは、1つまたはそれ以上の $-Q_6-T_6$ で任意に置換されている。

【0178】

例えば、 R_7 と R_8 により形成される環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、1， 4－ジオキサー8－アザスピロ [4， 5] デカニル、およびシクロヘキセニルからなる群から選択され、それぞれは、1つの $-Q_6-T_6$ で任意に置換されている。

【0179】

例えば、 $-Q_6-T_6$ はオキソである。

【0180】

例えば、 T_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0181】

例えば、 Q_6 は結合であり、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0182】

例えば、 Q_6 は、CO、 $S(O)_2$ 、またはNHC(O)であり、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0183】

例えば、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルであり、それぞれは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意に置換されている。

【0184】

例えば、 Q_6 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_6 は、Hまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0185】

例えば、 Q_6 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_6 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_pR_p$ である。

【0186】

例えば、各 R_p と R_q は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

20

30

40

50

【0187】

例えば、 R_{13} はH、またはメチルである。

【0188】

例えば、 R_{13} はHである。

【0189】

例えば、 R_3 はHである。

【0190】

例えば、 A^- は Br^- 又は Cl^- である。

【0191】

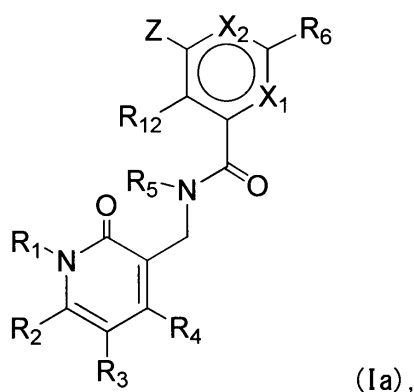
例えば、各 R_5 、 R_9 、および R_{10} はHである。

10

【0192】

本発明は、式(Ia)の化合物

【化6】



20

または、その医藥的に許容し得る塩もしくはエステルを与え、ここで：

 X_1 は、Nまたは CR_{11} であり； X_2 は、Nまたは CR_{13} であり；

Z は、 NR_7R_8 、 OR_7 、 $S(O)_nR_7$ 、または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで
 n は、0、1、または2であり；

30

各 R_1 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、独立にHであるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立に $-Q_1-T_1$ であり、ここで、 Q_1 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_1 は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、または RS_1 であり、ここで、 RS_1 は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ RS_1 は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、

40

50

R_6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、または R_{S2} であり、ここで、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、独立にH、または R_{S3} であり、 A^- は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 R_{S2} と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{S2} 、 R_{S3} 、および R_a と R_b により形成される4～12員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、および $-C(O)NR_dR_e$ (各 R_d と R_e は、独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の2種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環で、かつハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、または $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換され、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、または R_{S4} であり、ここで、各 R_f と R_g は独立に、Hまたは R_{S5} であり、各 R_{S4} と R_{S5} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、および、各 R_{S4} と R_{S5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q は0、1、または2であり、 R_q は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ は

10

20

30

40

50

オキソであり；

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立に H、ハロ、ヒドロキシル、 COOH 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} 、または COOR_{S6} であり、ここで R_{S6} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{S6} は、ハロ、ヒドロキシル、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合している N 原子とともに、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合している C 原子とともに、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各4～11員ヘテロシクロアルキル環又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、1つまたはそれ以上の $Q_6 - T_6$ で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_m$ 、 $\text{NR}_m\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカー (R_m は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、 T_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_p$ であり、ここで、 p は0、1、または2であり、 R_p は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_6 が H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-Q_6 - T_6$ はオキソであり、そして

R_{14} は、存在しないか、H であるか、またはハロ、ヒドロキシル、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0193】

例えば、 X_2 は CR_{13} である。

【0194】

例えば、 X_2 は N である。

【0195】

例えば、Z は NR_7R_8 である。

【0196】

例えば、Z は $\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_{14}$ である。

【0197】

例えば、Z は OR_7 である。

【0198】

例えば、Z は $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_7$ であり、ここで、 n は、0、1、または2である。

【0199】

例えば、Z は SR_7 である。

【0200】

例えば、 R_6 は、非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または非置換5もしくは6員ヘテロア

10

20

30

40

50

ルールである。

【0201】

例えば、 R_6 は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、または1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換された5もしくは6員ヘテロアリアルである。

【0202】

例えば、 R_6 は非置換フェニルである。

【0203】

例えば、 R_6 は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたフェニルである。

【0204】

例えば、 R_6 は、N、O、およびSから選択される1～3個の追加のヘテロ原子を含有し、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換された、5～6員ヘテロアリアルである。

【0205】

例えば、 R_6 は、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、またはチエニルであり、これらの各々は、1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換される。

【0206】

例えば、 Q_2 は結合である。

【0207】

例えば、 Q_2 は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0208】

例えば、 T_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリアルであり、その各々は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換される。

【0209】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびモルホリニル）である。

【0210】

例えば、 R_7 は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された5～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0211】

例えば、 R_7 はイソプロピルである。

【0212】

例えば、 R_7 は、各々が1つの $-Q_5-T_5$ で任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

【0213】

例えば、 R_7 は、各々が1つの $-Q_5-T_5$ で任意に置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【0214】

例えば、 R_7 は、各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

【0215】

例えば、 R_7 は、各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されたシクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロ-2H-チオピラニルである。

【0216】

例えば、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ はオキソである。

【0217】

例えば、 R_7 は、1-オキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニルまたは1, 1-ジオキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニルである。

【0218】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 は、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。

【0219】

例えば、 Q_5 は、 $NHC(O)$ であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。 10

【0220】

例えば、 $-Q_5-T_5$ はオキソである。

【0221】

例えば、 T_4 は、4～7員ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ はオキソである。

【0222】

例えば、 T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。 20

【0223】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0224】

例えば、 Q_5 は、 CO 、 $S(O)_2$ 、または $NHC(O)$ であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0225】

例えば、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルであり、これらの各々は、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意に置換される。 30

【0226】

例えば、 Q_5 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 は、Hまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0227】

例えば、 Q_5 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_q R_q$ である。

【0228】

例えば、 R_{11} はHである。 40

【0229】

例えば、各 R_2 と R_4 は独立にHであるかまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、これらの各々は、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意に置換される。

【0230】

例えば、各 R_2 と R_4 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0231】

例えば、各 R_2 と R_4 はメチルである。

【0232】

例えば、 R_1 はHである。

【0 2 3 3】

例えば、 R_5 はHである。

【0 2 3 4】

例えば、 $R_{1\ 2}$ は、H、メチル、エチル、エテニル、またはハロである。

【0 2 3 5】

例えば、 $R_{1\ 2}$ はメチルである。

【0 2 3 6】

例えば、 $R_{1\ 2}$ はエチルである。

【0 2 3 7】

例えば、 $R_{1\ 2}$ はエテニルである。

【0 2 3 8】

例えば、 R_8 は、H、メチル、エチル、またはエテニルである。

【0 2 3 9】

例えば、 R_8 はメチルである。

【0 2 4 0】

例えば、 R_8 はエチルである。

【0 2 4 1】

例えば、 R_8 は、4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-オキサー-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル）である。

【0 2 4 2】

例えば、 R_8 は、テトラヒドロピランである。

【0 2 4 3】

例えば、 R_8 は、テトラヒドロピランであり、 R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合または $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカーであり、 T_4 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0 2 4 4】

例えば、Zは、 NR_7R_8 または $CR_7R_8R_{1\ 4}$ であり、ここで、 R_7 と R_8 は、これらが結合している原子とともに、1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびモルホリニル、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4, 5] デカニル）、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し、これらの各々は、1つまたはそれ以上の $-Q_6-T_6$ で任意に置換される。

【0 2 4 5】

例えば、 R_7 と R_8 により形成される環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4, 5] デカニル、およびシクロヘキセニルからなる群から選択され、これらの各々は、1つの $-Q_6-T_6$ で任意に置換される。

【0 2 4 6】

例えば、 $-Q_6-T_6$ はオキソである。

10

20

30

40

50

【0247】

例えば、 T_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0248】

例えば、 Q_6 は結合であり、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0249】

例えば、 Q_6 は、CO、 $S(O)_2$ 、またはNHC(O)であり、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

10

【0250】

例えば、 T_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、その各々は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意に置換される。

【0251】

例えば、 Q_6 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_6 はHまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0252】

20

例えば、 Q_6 は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_6 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_p R_p$ である。

【0253】

例えば、各 R_p と R_q は独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0254】

例えば、 R_{13} はH、またはメチルである。

【0255】

例えば、 R_{13} はHである。

【0256】

例えば、 R_3 はHである。

30

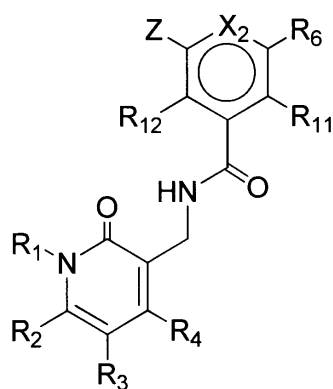
【0257】

例えば、 A^- は Br^- 又は Cl^- である。

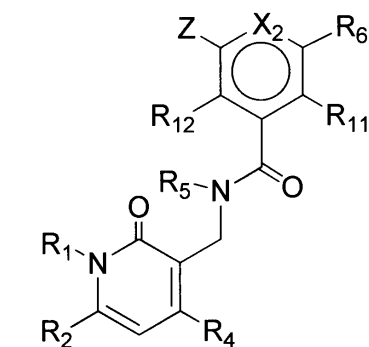
【0258】

本発明の、式(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物：

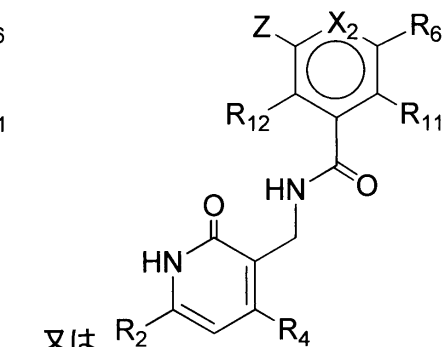
【化7】



(Ib)



(Ic)



(Id)

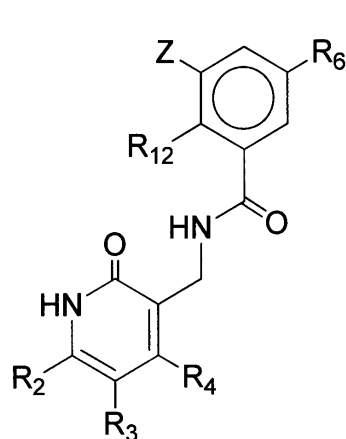
40

50

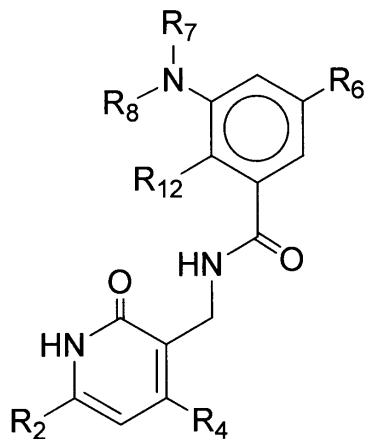
または、その医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを与え、ここで、Z、X₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₁、およびR₁₂は本明細書で定義される。

【0259】

式(I)の化合物のさらに別のサブセットは、式(Ie)、または(Ig)の化合物：
【化8】



(Ie) 又は



(Ig)

10

20

または、その医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを与え、ここで、Z、X₂、R₂、R₃、R₄、R₆、およびR₁₂は本明細書で定義される。

【0260】

例えば、R₂、R₄、およびR₁₂は、それぞれ独立にC₁～C₆アルキルである。

【0261】

例えば、R₆は、C₆～C₁₀アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々は、1つまたはそれ以上の-Q₂-T₂で任意に独立に置換され、ここで、Q₂は結合であるか、またはC₁～C₃アルキルリンカーであり、T₂は、H、ハロ、シアノ、-OR_a、-NR_aR_b、-(NR_aR_bR_c)⁺A⁻、-C(O)NR_aR_b、-NR_bC(O)R_a、-S(O)₂R_a、またはR_{s2}であり、ここで、各R_aとR_bは、独立にH、またはR_{s3}であり、各R_{s2}とR_{s3}は、独立にC₁～C₆アルキルであるか、またはR_aとR_bは、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および各R_{s2}、R_{s3}と、R_aとR_bにより形成される4～7員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の-Q₃-T₃で任意に独立に置換され、ここで、Q₃は結合であるか、またはC₁～C₃アルキルリンカーであり、T₃は、ハロ、C₁～C₆アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、OR_d、-S(O)₂R_d、および-NR_dR_eからなる群から選択され、各R_dとR_eは、独立にHであるか、またはC₁～C₆アルキルであり、または-Q₃-T₃はオキソであり；または任意の2種の隣接している-Q₂-T₂は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環を形成する。

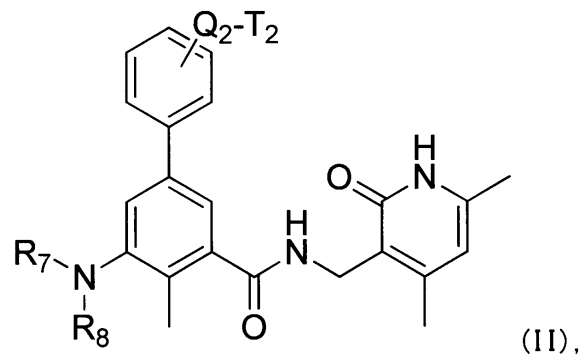
30

40

【0262】

式(I)の化合物の別のサブセットは、式(II)の化合物：

【化 9】



10

または、その医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを提供し、
ここで、

Q_2 は、結合またはメチルリンカーであり、

T_2 は、H、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、または
 $S(O)_2NR_aR_b$ であり、そして

R_7 、 R_8 、 R_a 、 R_b 、および R_c は本明細書で定義される。

20

【0263】

例えば、 Q_2 は結合である。

【0264】

例えば、 Q_2 はメチルリンカーである。

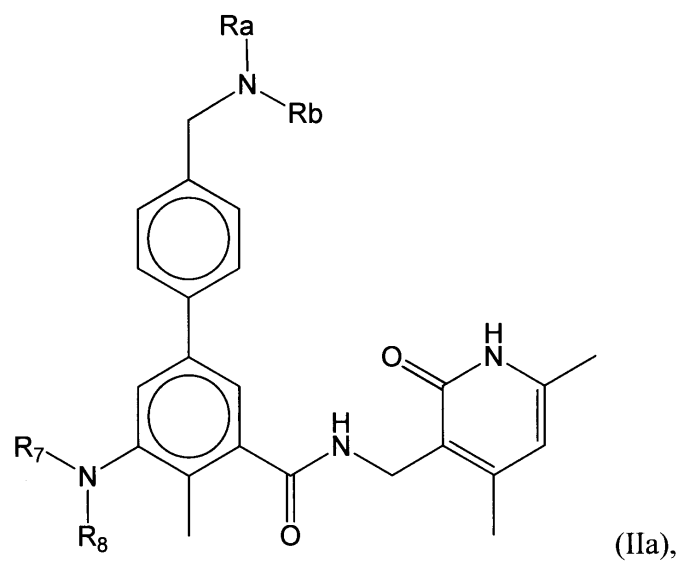
【0265】

例えば、 T_2 は、 $-NR_aR_b$ または $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ である。

【0266】

式 (I) の化合物のさらに別のサブセットは、式 (IIa) の化合物：

【化 10】



30

40

または、その医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを含み、ここで、 R_7 、 R_8 、 R_a 、 R_b 、および R_c は本明細書で定義される。

【0267】

式 (II) または (IIa) の化合物は、1つまたはそれ以上の以下の特徴を含むことができる。

50

【0268】

例えば、各 R_a と R_b は、独立に H、または 1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0269】

例えば、 R_a と R_b の 1 つは H である。

【0270】

例えば、 R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、N 原子に 0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～7 員ヘテロシクロアルキル環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2, 5-ジアザービシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル）を形成し、この環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換される。

10

【0271】

例えば、 R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルを形成し、この環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換される。

20

【0272】

例えば、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ はオキソである。

【0273】

例えば、 Q_3 は結合であるか、または非置換もしくは置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【0274】

例えば、 T_3 は、H、ハロ、4～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $O R_d$ 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2 R_d$ 、または $-NR_d R_e$ である。

【0275】

例えば、 R_d と R_e の 1 つは H である。

30

【0276】

例えば、 R_7 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルであり、その各々は、1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換される。

【0277】

例えば、 R_7 は、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、またはシクロヘプチルであり、その各々は、1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換される。

【0278】

例えば、 R_7 は、シクロペンチル シクロヘキシルまたはテトラヒドロ-2H-チオピラニルであり、その各々は、1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換される。

40

【0279】

例えば、 Q_5 は、 $NHC(O)$ であり、 T_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0280】

例えば、1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ は、オキソである。

【0281】

例えば、 R_7 は、1-オキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニル、または 1, 1-ジオキシド-テトラヒドロ-2H-チオピラニルである。

【0282】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 は、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ C_1

50

～C₆アルキルアミノである。

【0283】

例えば、Q₅は、CO、S(O)₂、またはNHC(O)であり、T₅は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₃～C₈シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0284】

例えば、R₈は、H、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O-C₁～C₆アルキル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、およびジC₁～C₆アルキルアミノからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。

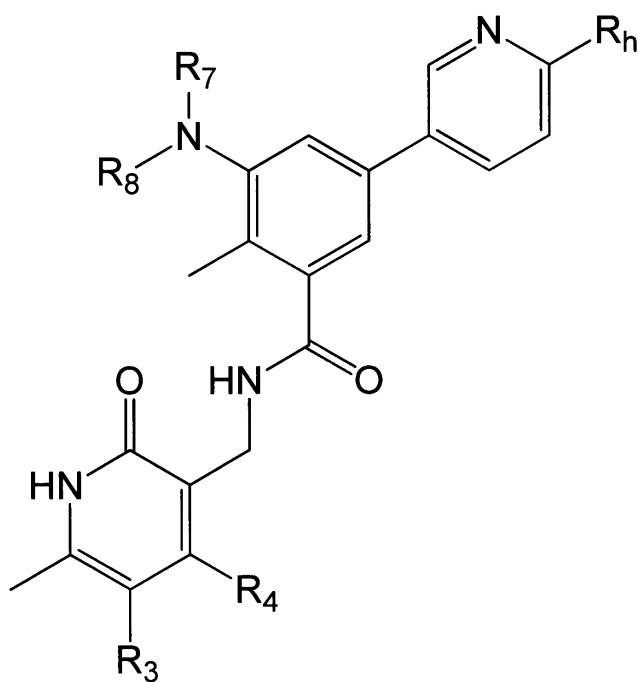
【0285】

例えば、R₈は、H、メチル、またはエチルである。

【0286】

別の形態において、本発明は、式(III)の化合物：

【化11】



(III),

またはその医薬的に許容し得る塩もしくはエステルを提供し、
ここで

R₃は水素、C₁～C₃アルキルまたはハロであり；

R₄はC₁～C₃アルキルであり；

R₇は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、または1つまたはそれ以上のR_sで任意に置換された4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R₈は、C₁～C₆アルキルであり；

R_hは、-Q_h-T_hであり、ここで、Q_hは、結合、C₁～C₃アルキルリンカー、またはN(R_N)であり；T_hは、OR_{h1}または-NR_{h1}R_{h2}であり、ここで、R_{h1}とR_{h2}は、独立に水素またはC₁～C₆アルキルであるか、またはR_{h1}とR_{h2}の1つは、他の1つは、1または2個のメチルで任意に置換された6員N含有ヘテロシクロアルキルであるか、または、これらが結合しているN原子とともに、R_{h1}とR_{h2}は、酸素と窒素から選択される0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ここでこのヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上

の R_i 任意に置換され；

R_i は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-NR_{N1}R_{N2}$ 、または a $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであるか、または 5 もしくは 6 員複素環であり、これらのシクロアルキルまたは複素環は、 R_j で独立に任意に置換され；

R_N は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

R_j は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-NR_{N1}R_{N2}$ 、または $-NC(O)R_N$ であり；

R_{N1} と R_{N2} は、独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、5 もしくは 6 員複素環であり、これらのシクロアルキルまたは複素環は、 R_j で独立に任意に置換される。

【0287】

10

例えば、 R_3 は水素である。

【0288】

例えば、 R_3 はハロゲン、例えばフルオロまたはクロロである。例えば、 R_3 はフルオロである。

【0289】

例えば、 R_4 は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルである。例えば、 R_4 はメチルである。例えば、 R_4 はイソプロピルである。

【0290】

例えば、 R_7 は、4～7 員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびモルホリニル）である。

20

【0291】

例えば、 R_7 は、5 もしくは 6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

【0292】

例えば、 R_7 は、6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

【0293】

ある態様において、 R_7 は、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

30

【0294】

ある態様において、 R_j はメチルである。ある態様において、 R_j は NH_2 である。

【0295】

例えば、 R_8 は、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキルである。例えば、 R_8 はメチルである。例えば、 R_8 はエチルである。

【0296】

ある態様において、 Q_h は結合である。他の態様において、 Q_h はメチレンである。

【0297】

ある態様において、 T_h は、 $N(CH_3)_2$ である。

40

【0298】

ある態様において、 R_{h1} と R_{h2} の 1 つは、メチルであり、他の 1 つは、1 つまたは 2 つのメチルで任意に置換された 6 員 N 含有ヘテロシクロアルキルである。例えば、6 員 N 含有ヘテロシクロアルキルは、環内にさらなるヘテロ原子を含まない。例えば、6 員 N 含有ヘテロシクロアルキルは、1 つまたは 2 つのメチル基以外に、さらには置換されない。

【0299】

ある態様において、 R_{h1} と R_{h2} は、これらが結合している N とともに、6 員環を形成する。例えば、 T_h は、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、および N-メチルピペラジンから選択される。

50

【0300】

例えば、 T_h はモルホリンである。

【0301】

ある態様において、 R_i は、メチルまたは $N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 R_i は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは5もしくは6員複素環である。例えば、 R_i は、0または1個の R_j で置換された6員シクロアルキル、または複素環である。

【0302】

ある態様において、 R_N は、Hまたはメチルである。

【0303】

式(III)のある化合物(式IIIaの化合物)において、 R_3 は水素であり、 R_4 は CH_3 であり、 Q_h はメチレンである。 10

【0304】

式IIIのある化合物(式IIIbの化合物)において、 R_3 はフルオロであり、 R_4 はイソプロピルであり、 Q_h は結合である。

【0305】

式IIIのある化合物(式IIIcの化合物)において、 R_3 は水素であり、 R_4 はプロピルまたはイソプロピルであり、 Q_h はメチレンである。

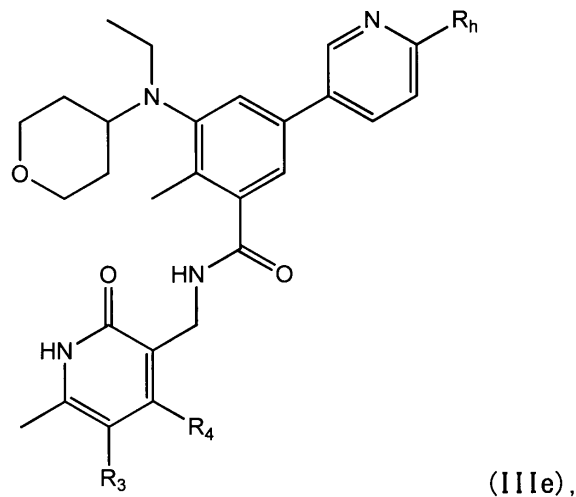
【0306】

式IIIのある化合物(式III dの化合物)において、 R_3 は水素であり、 R_4 はプロピルまたはイソプロピルであり、 Q_h は結合である。 20

【0307】

式IIIのある化合物(式III e)の化合物)

【化12】



において、

R_3 は、HまたはFであり、

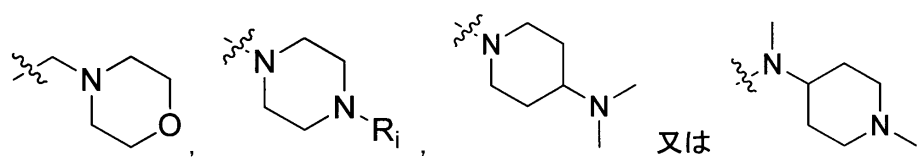
R_4 は、メチル、i-プロピル、またはn-プロピルであり、

R_h は

30

40

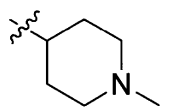
【化 1 3】



であり、ここで、 R_i は、H、メチル、または

【化 1 4】

10



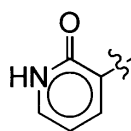
である。

【0 3 0 8】

本発明の代表的化合物は、表 1 に列記された化合物を含む。以下の表において、

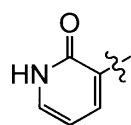
【化 1 5】

20



の各存在は、

【化 1 6】

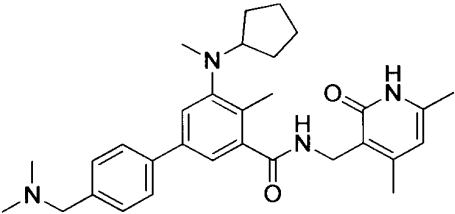
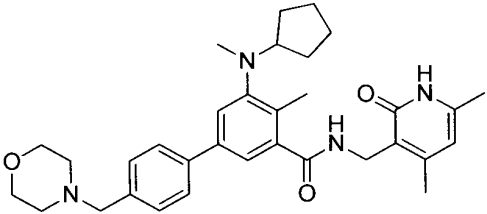
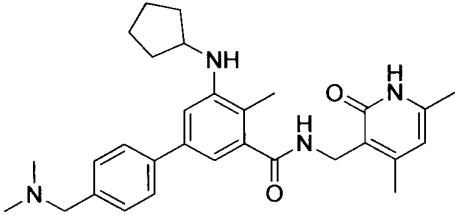
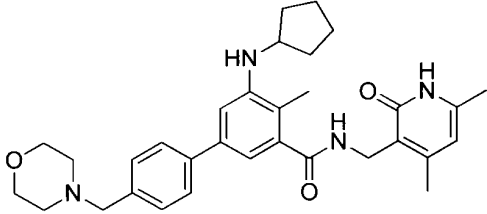
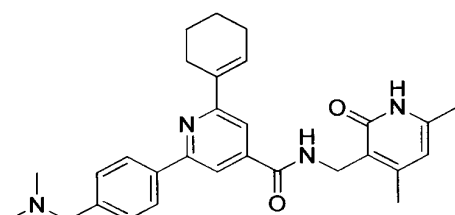


30

と考えるべきである。

【表 1 - 1】

表 1

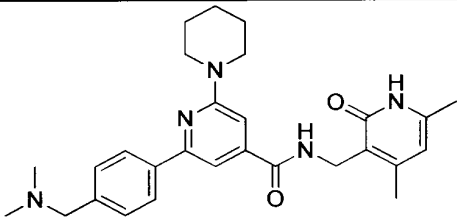
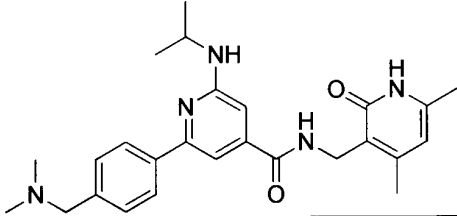
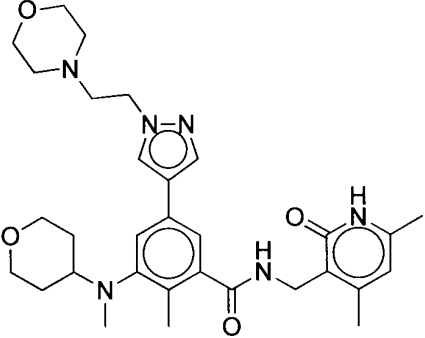
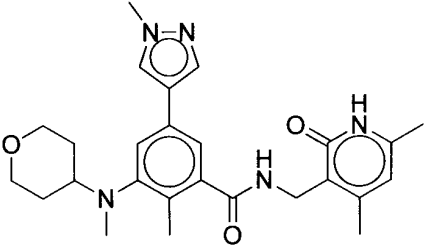
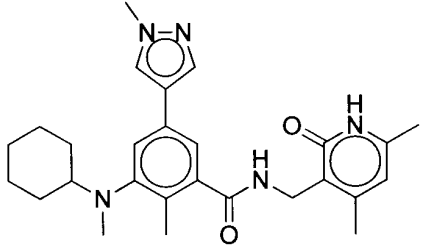
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
1		501.39
2		543.22
3		486.21
4		529.30
5		471.30

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
6		474.30
7		448.25
8		563
9		464.3
10		462.4

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
11		558.45
12		559.35
13		517.3
14		557.4
15		561.35

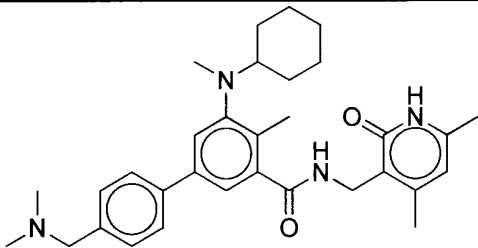
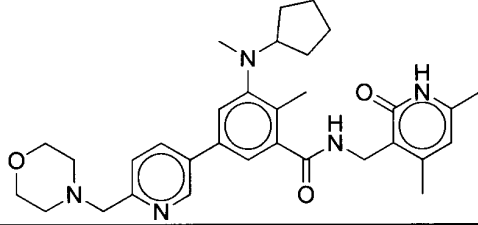
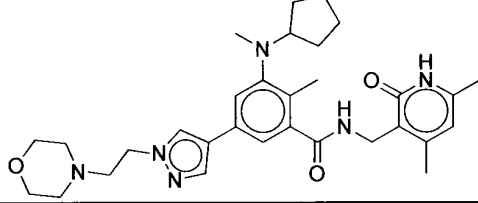
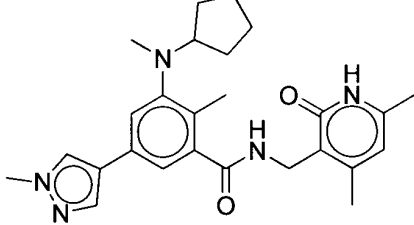
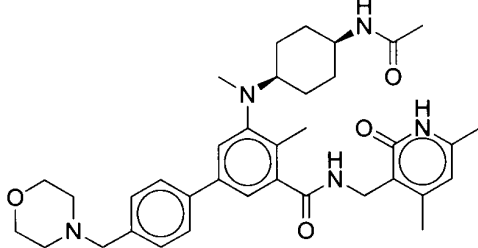
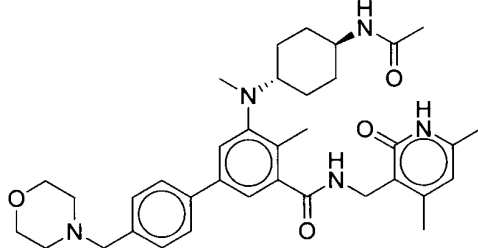
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
16		515.4
17		544.35
18		547.35
19		448.25
20		614.4
21		614.4

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
22		519.4
23		519.3
24		559.35
25		562.4
26		463.3

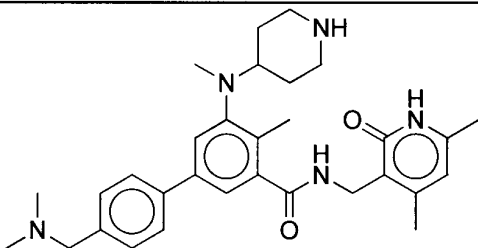
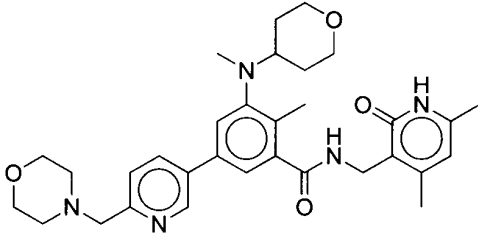
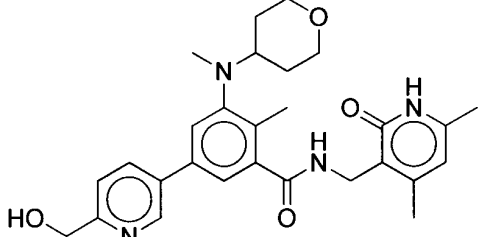
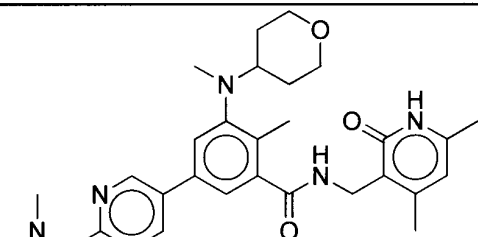
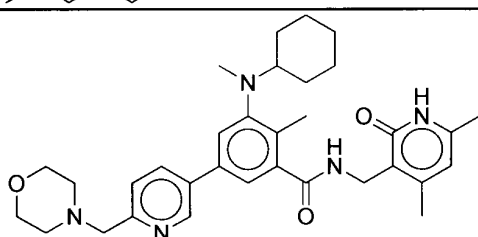
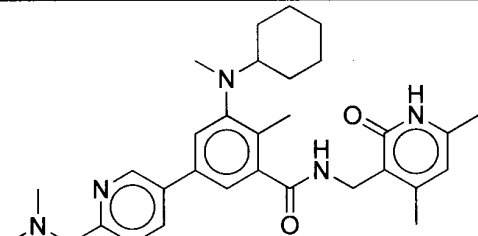
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
27		516.35
28		560.3
29		491.25
30		518.25
31		558.35
32		516.35

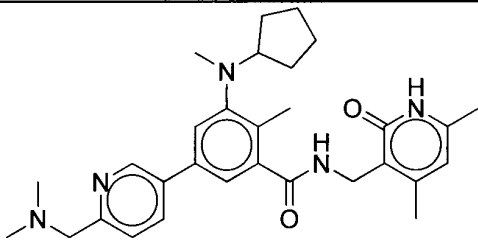
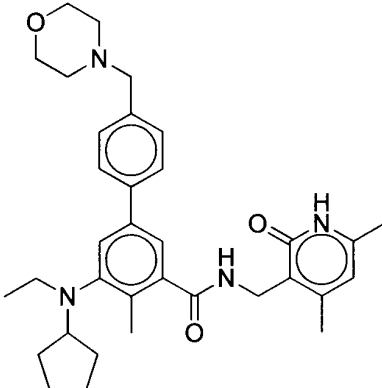
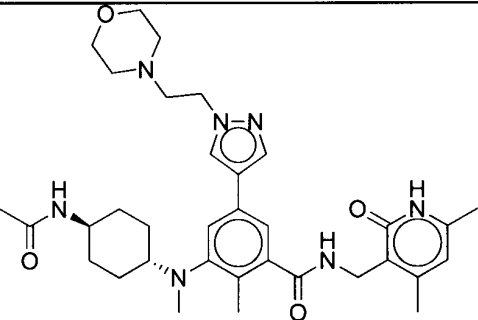
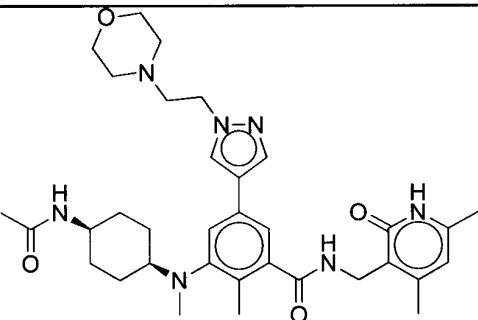
10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
35		502.3
36		557.35
37		618.35
38		618.35

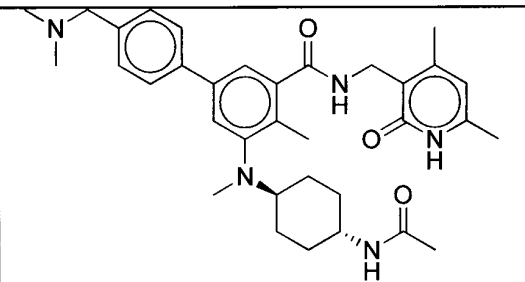
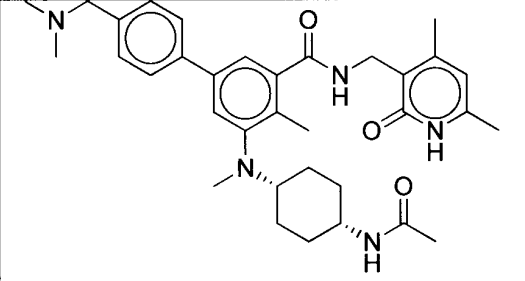
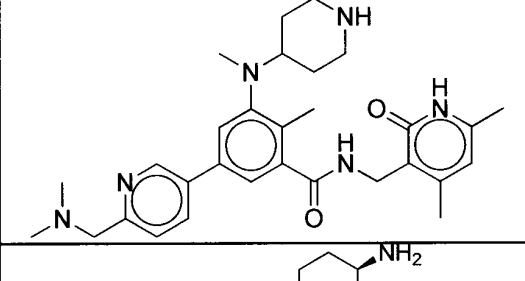
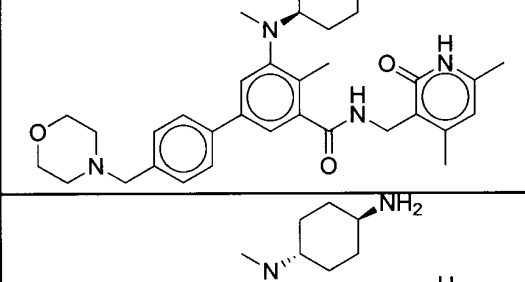
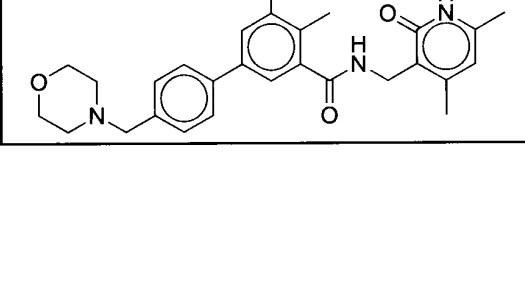
10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
39		572.35
40		572.35
41		517.25
42		572.4
43		572.6

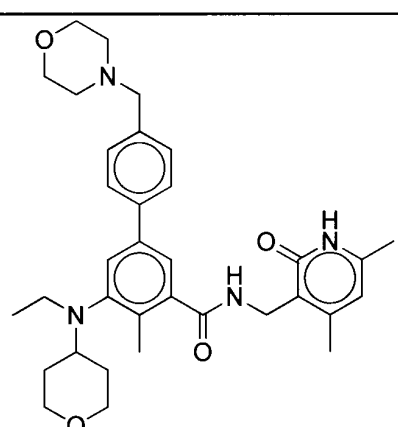
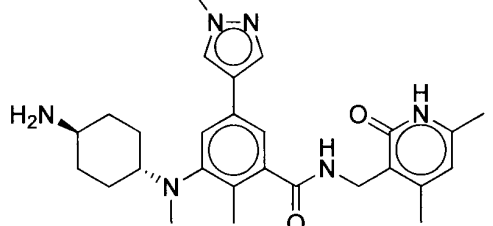
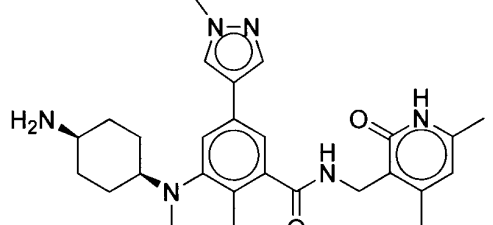
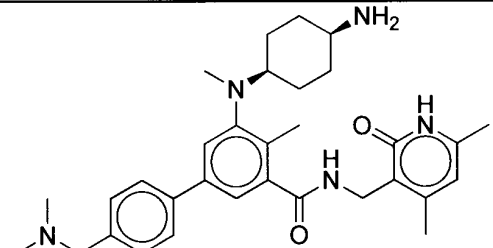
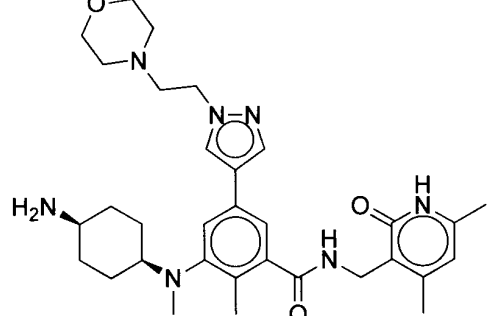
10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
44		573. 40
45		477. 35
46		477. 30
47		530. 35
48		576. 40

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
49		573.45
50		573.40
51		576.45
52		531.25
53		531.30

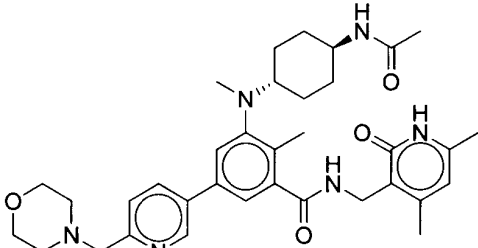
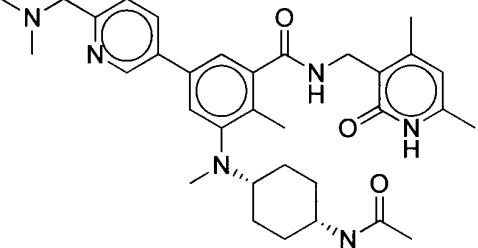
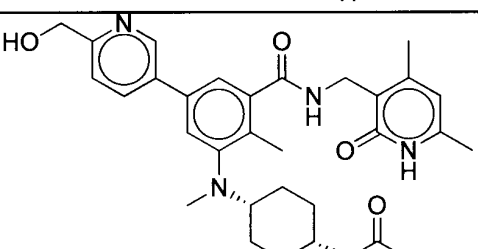
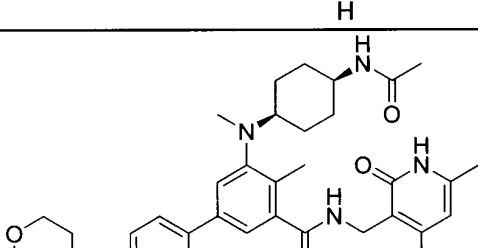
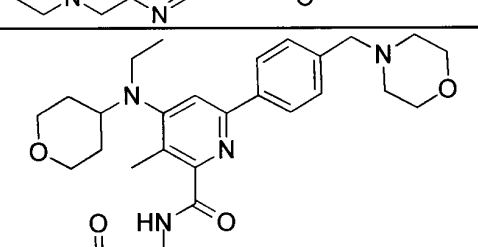
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
54		615.55
55		573.40
56		546.40
57		615.40
58		

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
63		613. 35
64		574. 25
65		531. 30
66		586. 40

10

20

30

40

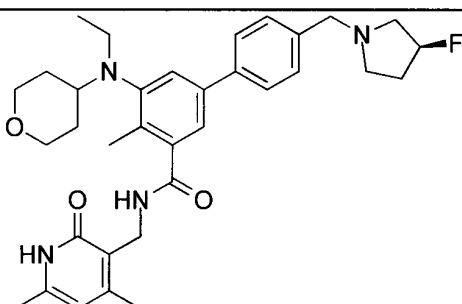
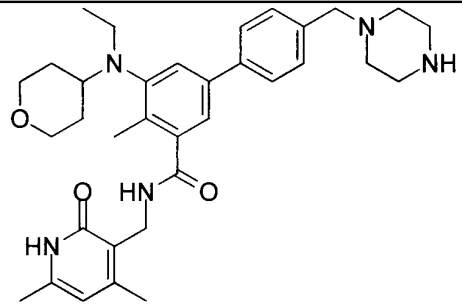
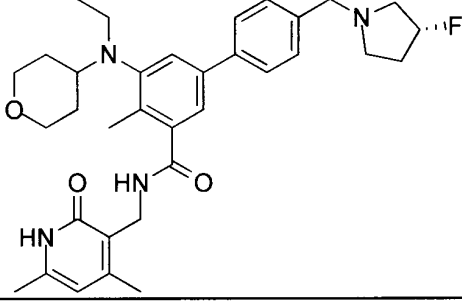
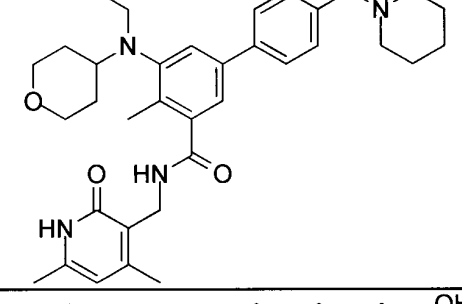
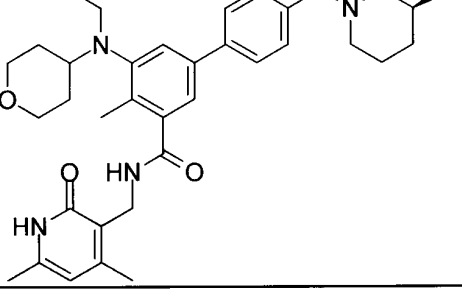
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
72		575.35
73		572.10
74		575.35
75		571.25
76		587.40

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

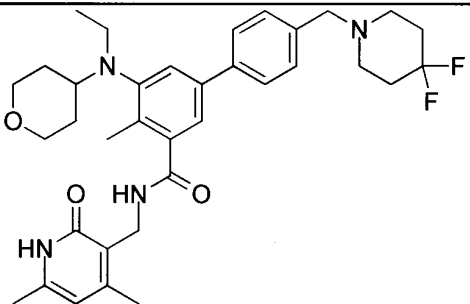
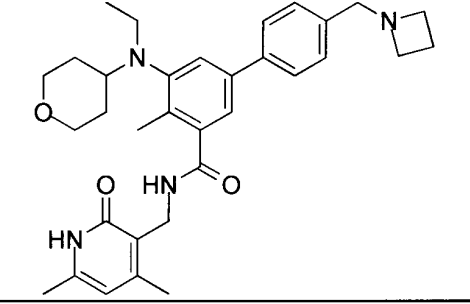
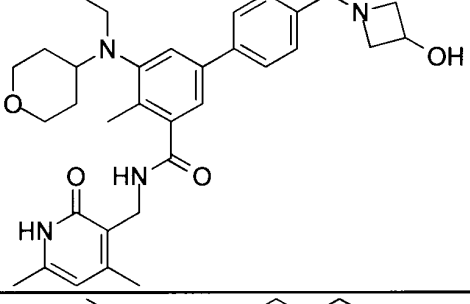
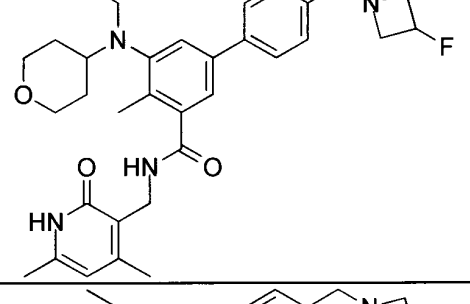
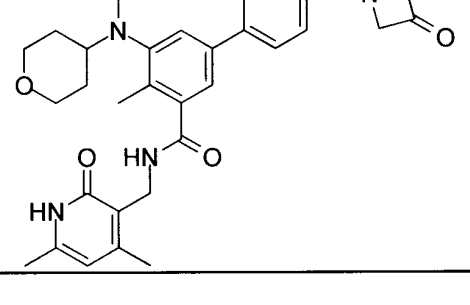
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
77		587.45
78		587.20
79		589.35
80		589.30

10

20

30

【表 1 - 1 7】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
81		607.35
82		543.40
83		559.80
84		561.25
85		

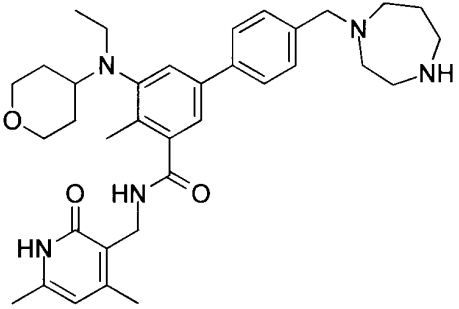
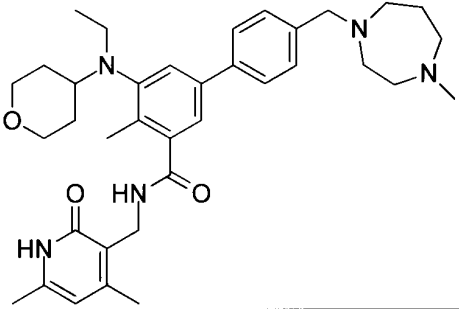
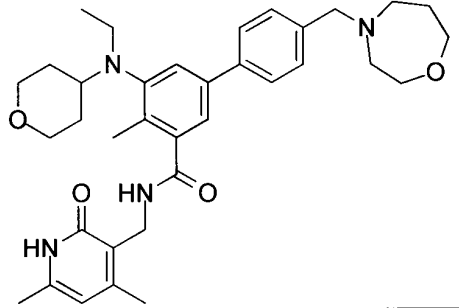
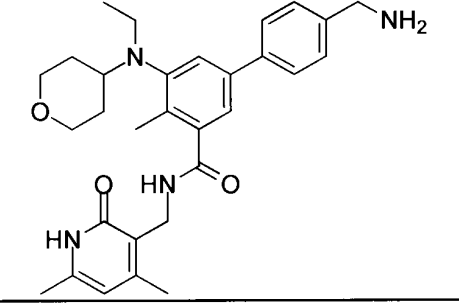
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

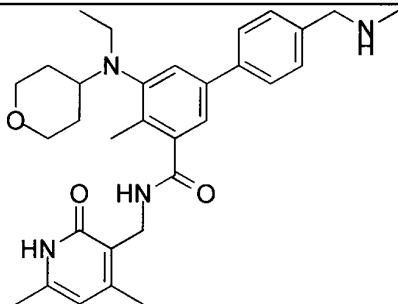
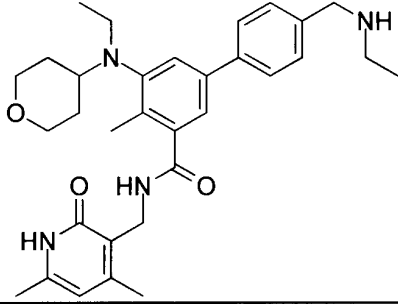
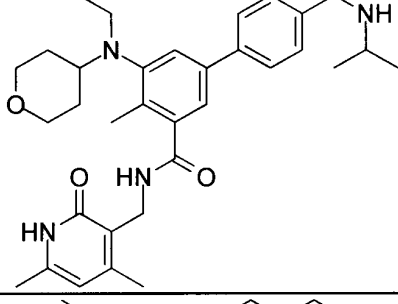
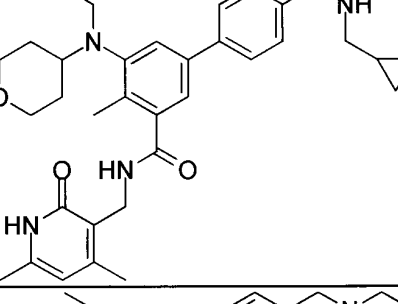
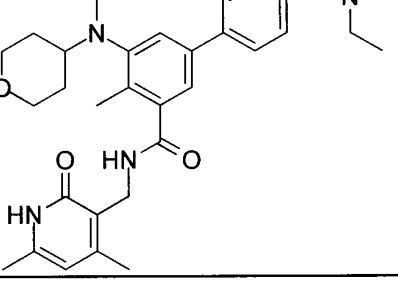
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
86		585.37
87		600.30
88		587.40
89		503.40

10

20

30

【表 1 - 1 9】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
90		517.30
91		531.35
92		545.40
93		557.35
94		559.20

10

20

30

40

10

40

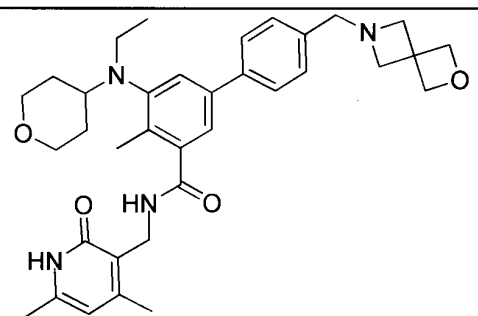
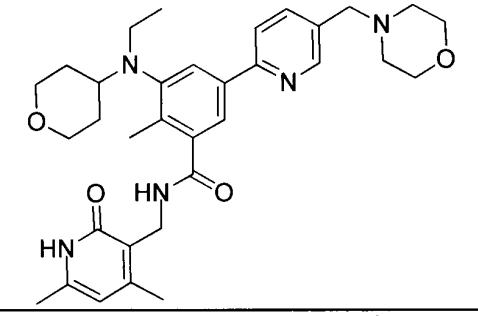
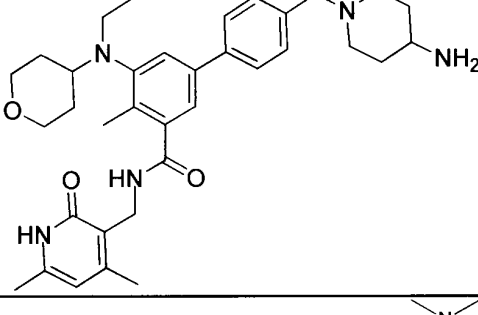
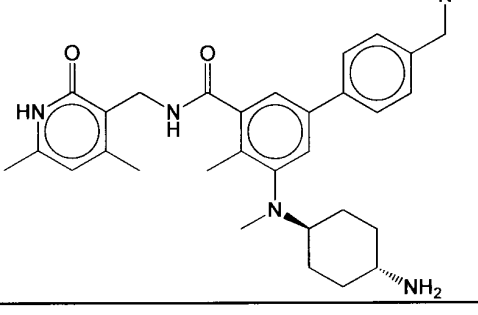
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

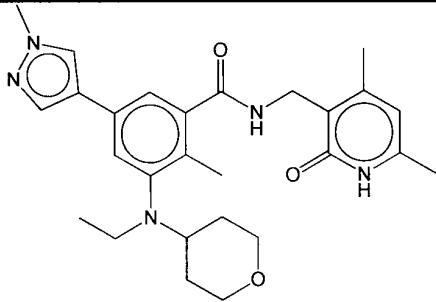
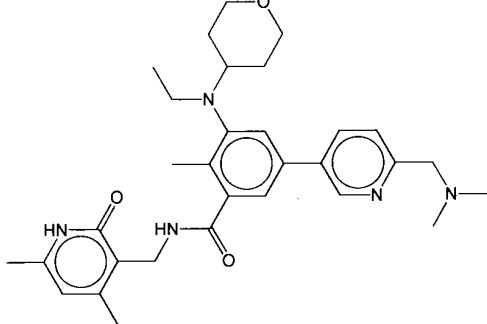
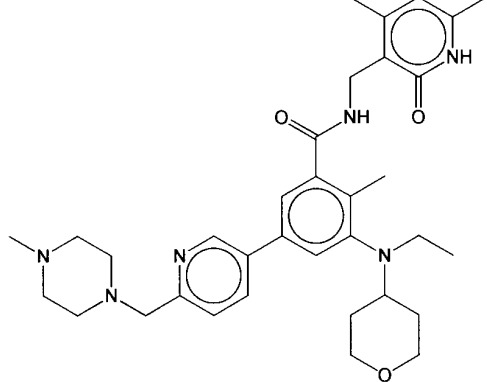
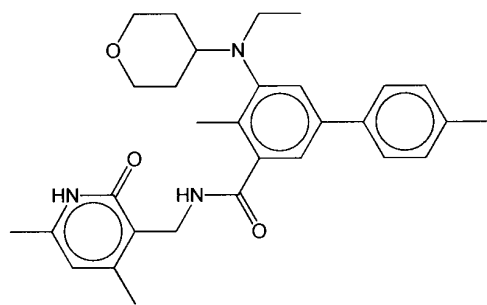
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
105		585. 40
106		
107		
108		530. 35

10

20

30

【表 1 - 2 3】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
109		578. 20
110		532. 30
111		587. 40
112		488. 20

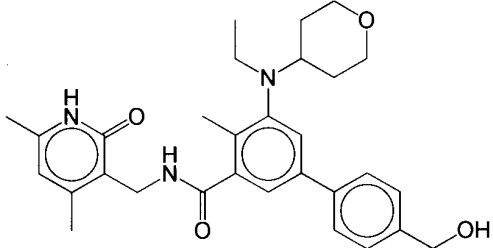
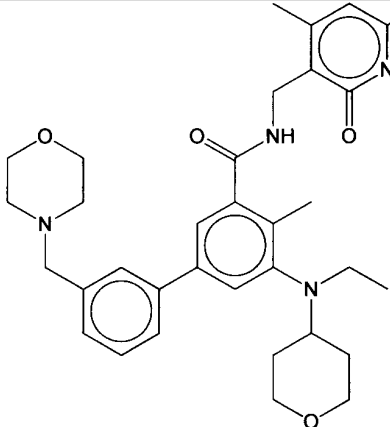
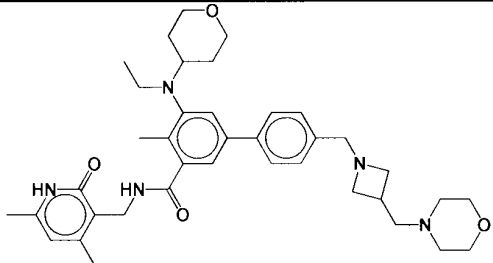
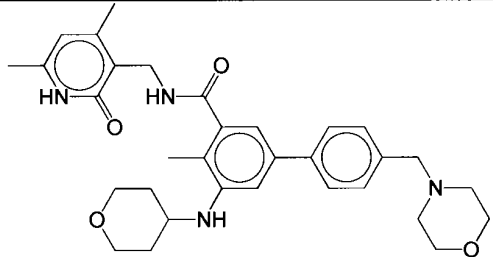
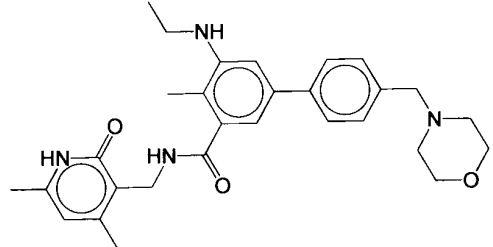
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
113		504. 15
114		573. 25
115		642. 45
116		545. 15
117		489. 20

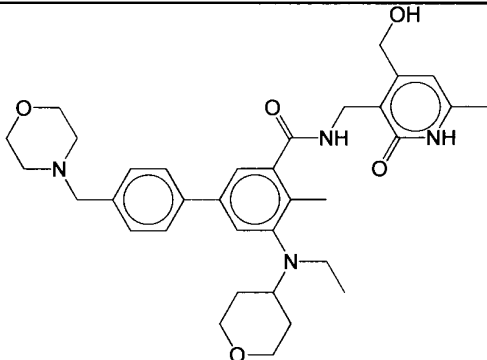
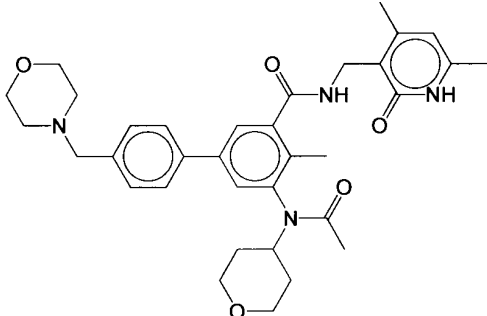
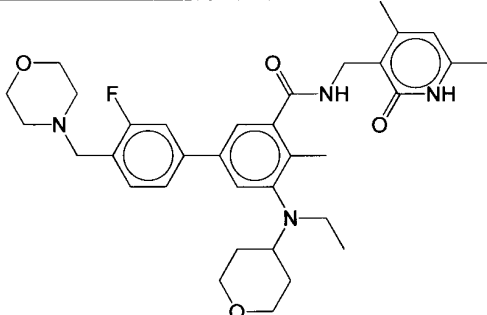
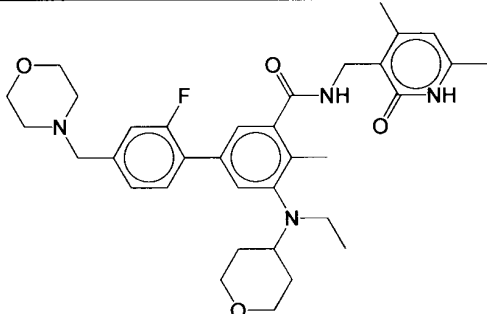
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
118		589.35
119		609.35
120		591.45
121		591.30

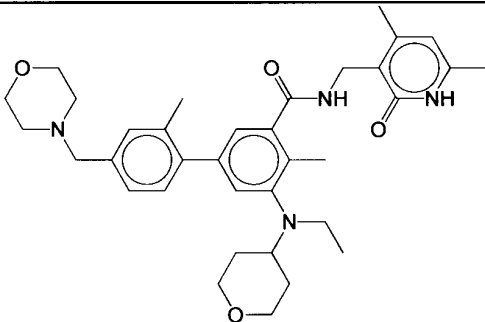
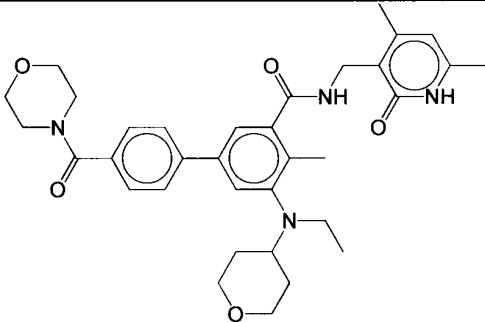
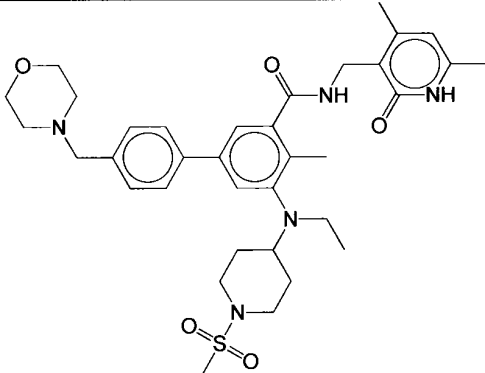
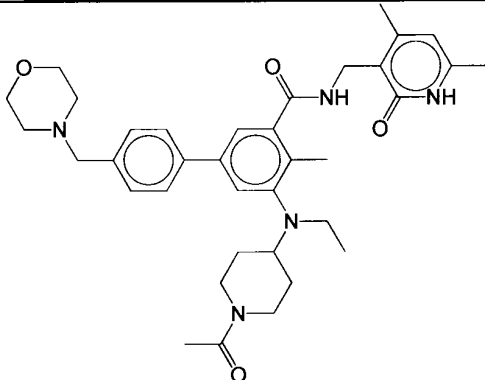
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
122		587.55
123		587.35
124		650.85
125		614.75

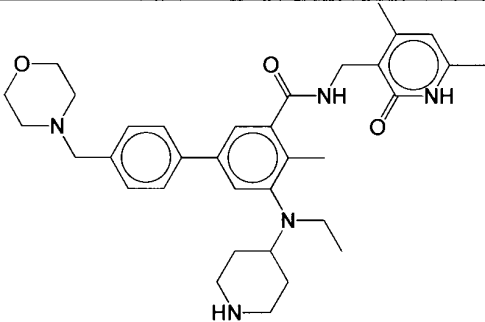
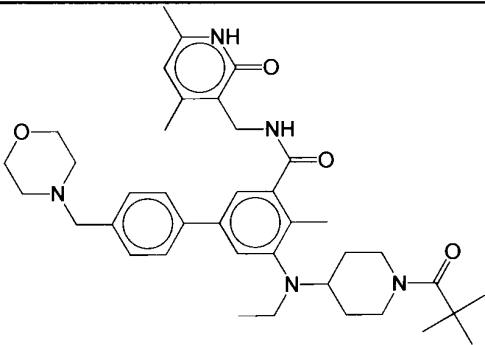
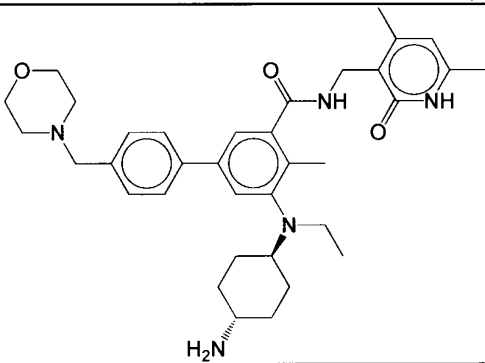
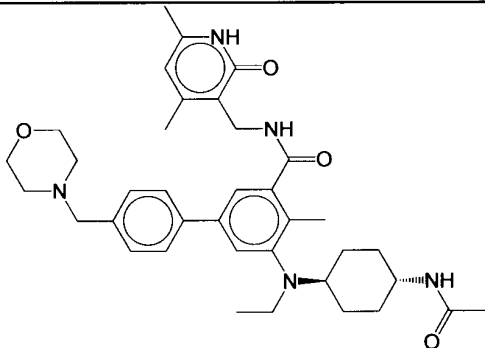
10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
126		572.35
127		656.65
128		586.45
129		628.35

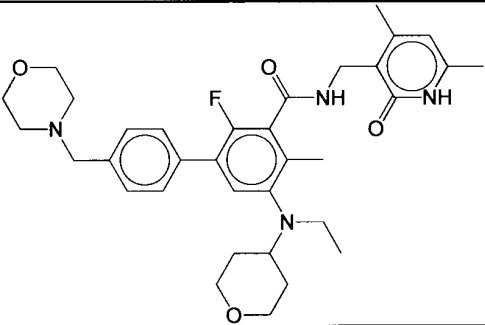
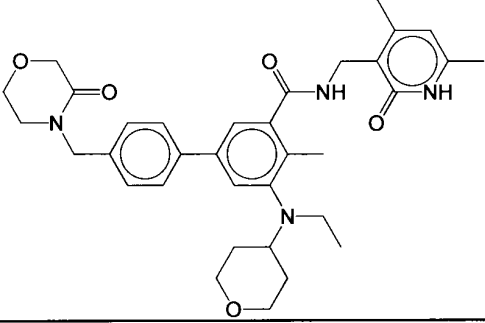
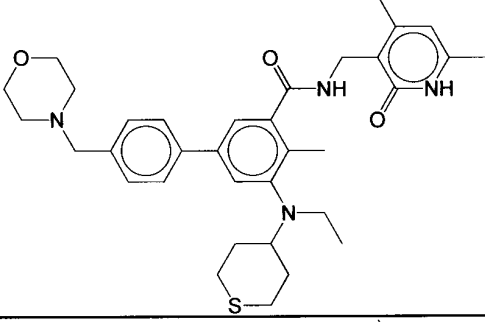
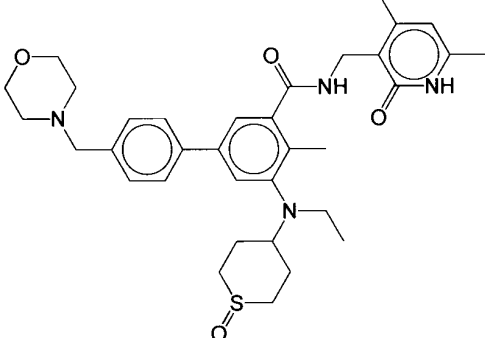
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
130		591.2
131		587.35
132		589.25
133		605.25

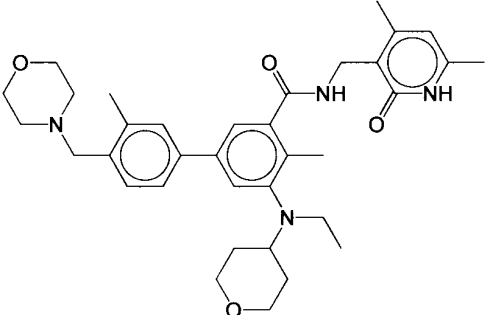
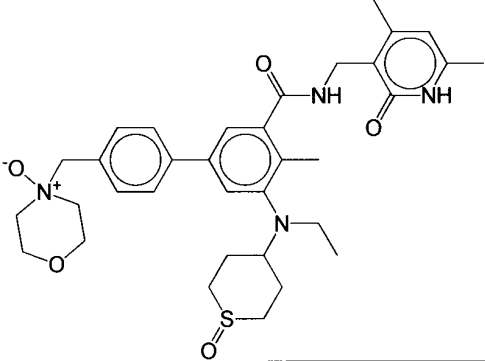
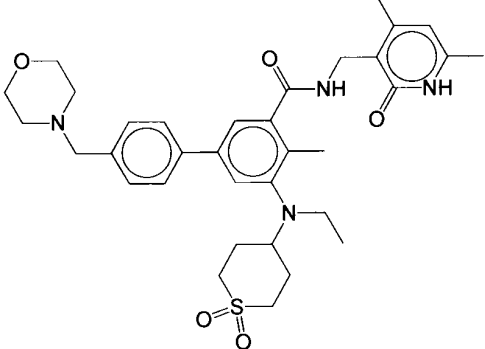
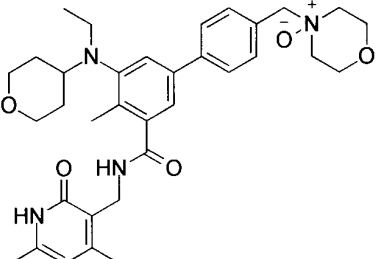
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
134		587.4
135		621.40
136		621.45
137		589.35

10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
138		627.5
139		294.3 (M+H) ⁺ /2
140		598.20
141		614.65

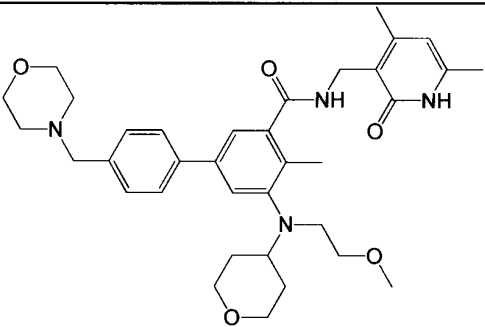
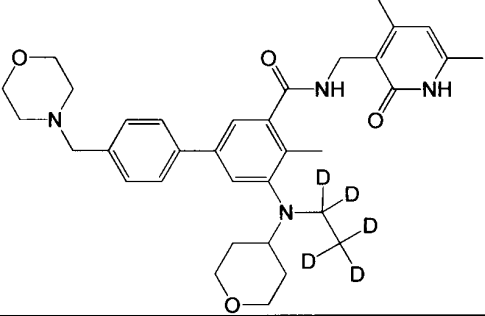
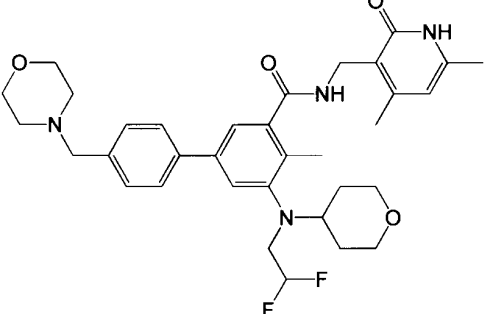
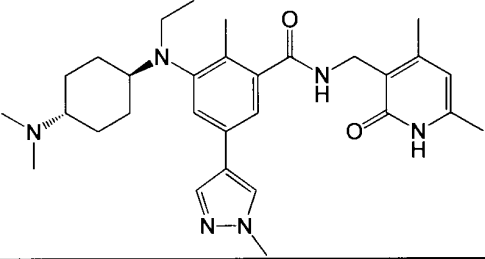
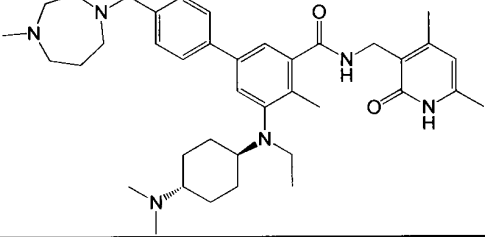
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
142		603.45
143		578.35
144		609.15
145		519.40
146		641.50

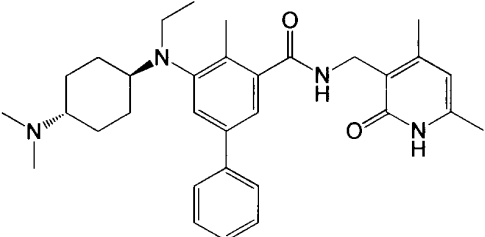
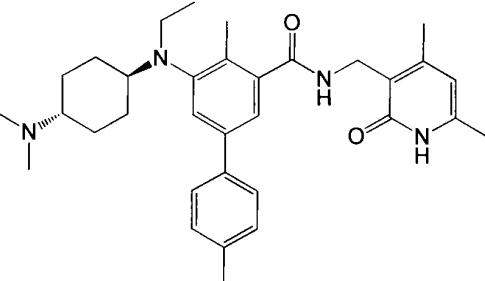
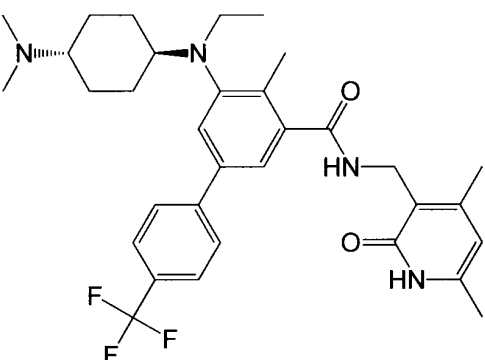
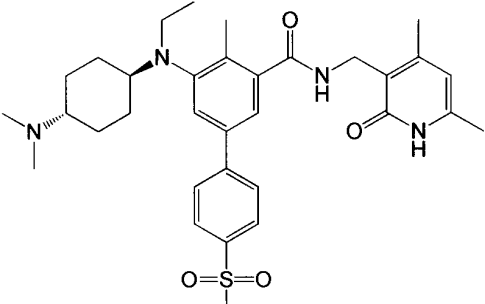
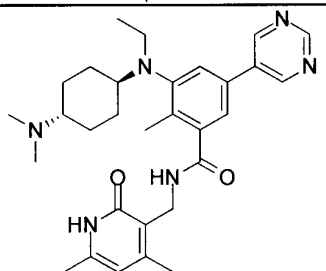
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
147		515.45
148		529.40
149		583.45
150		593.45
151		517.60

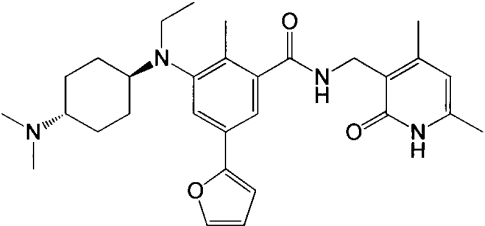
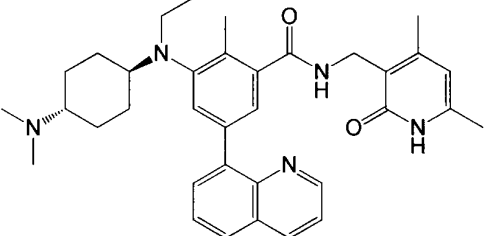
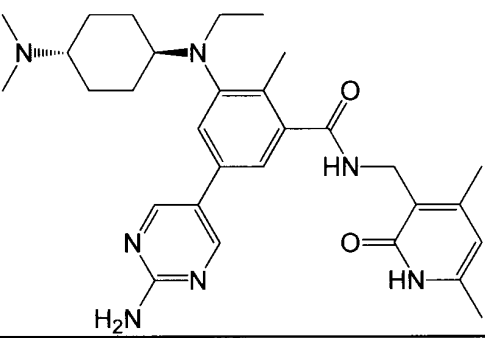
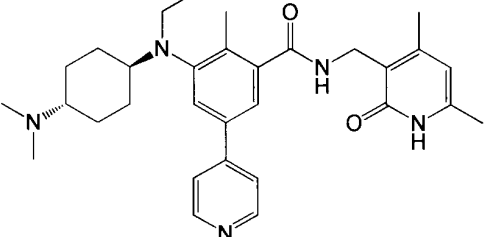
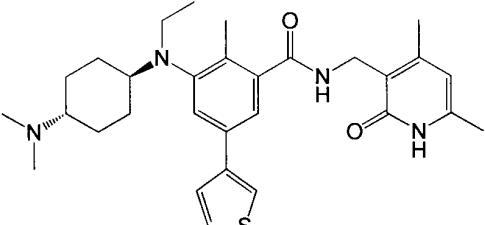
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
152		505. 55
153		566. 70
154		532. 65
155		516. 60
156		521. 55

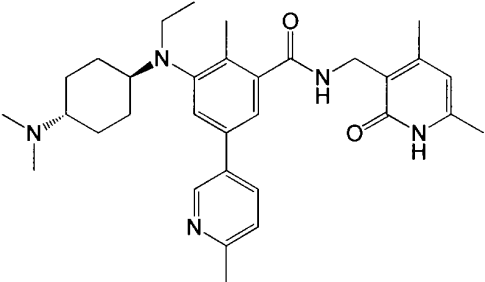
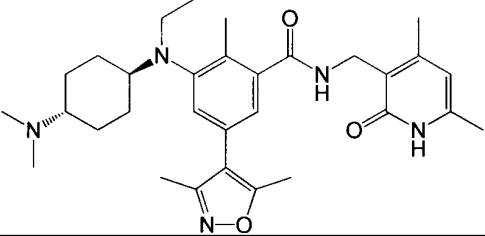
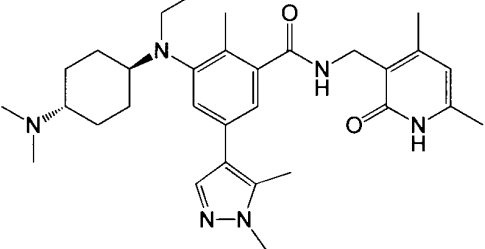
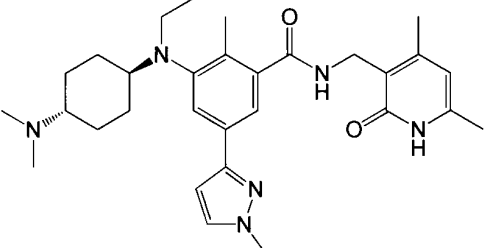
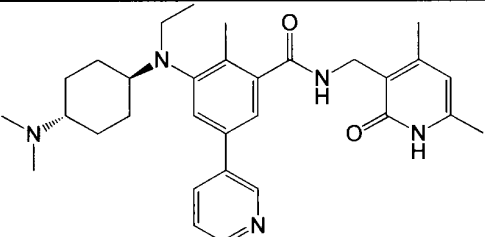
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
158		530.55
159		534.60
160		533.80
161		519.45
162		516.50

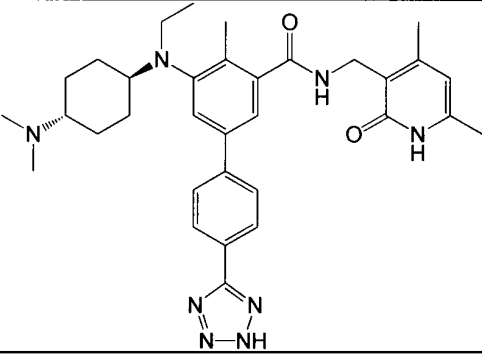
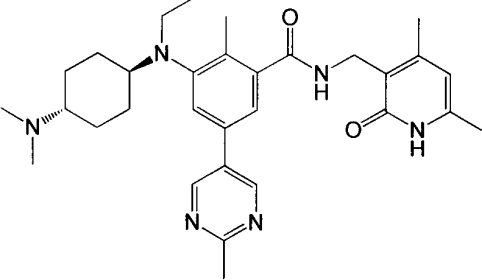
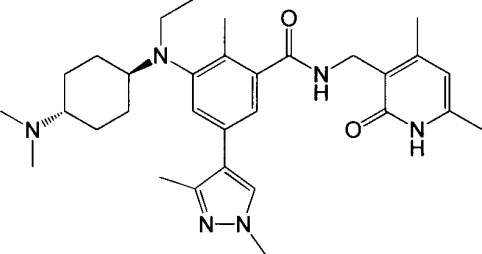
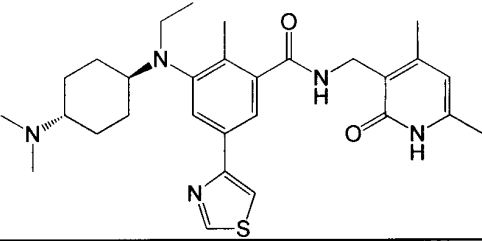
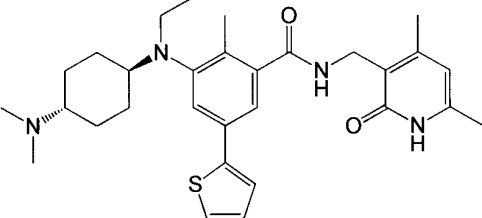
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
163		583.40
164		531.65
165		533.80
166		522.50
167		521.55

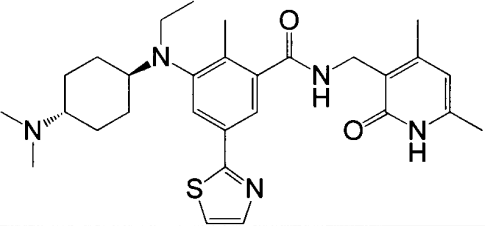
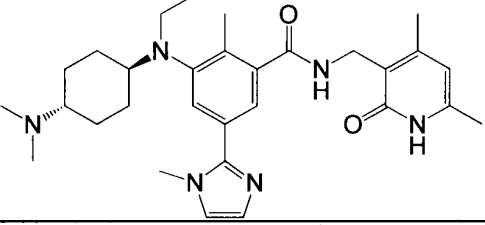
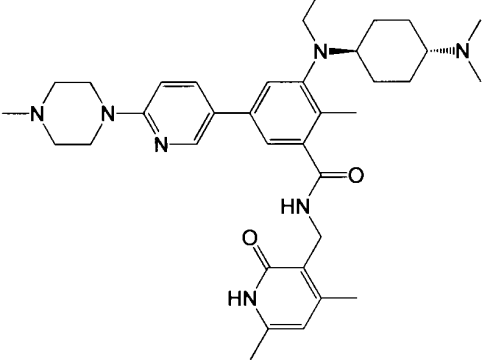
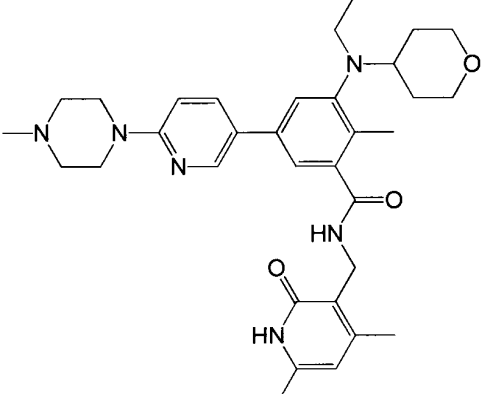
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

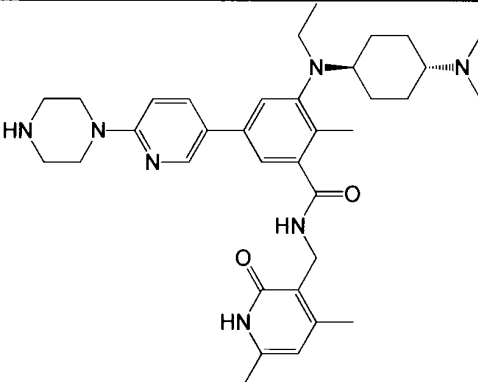
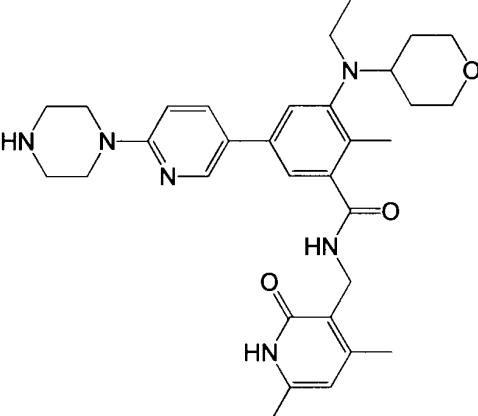
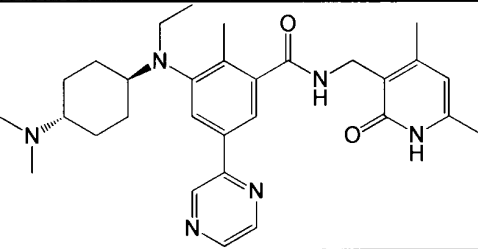
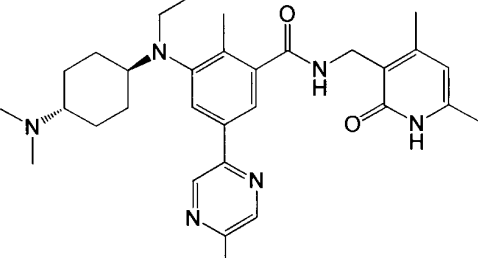
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
168		522.60
169		519.65
170		614.75
171		573.75

10

20

30

【表 1 - 3 7】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
172		600.75
173		559.55
174		517.50
175		531.50

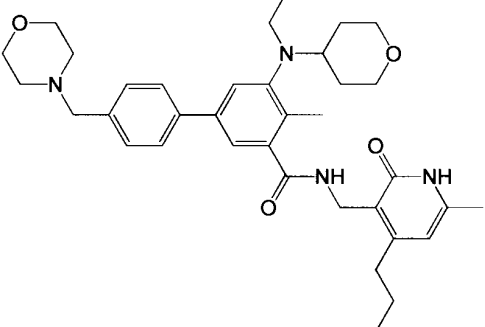
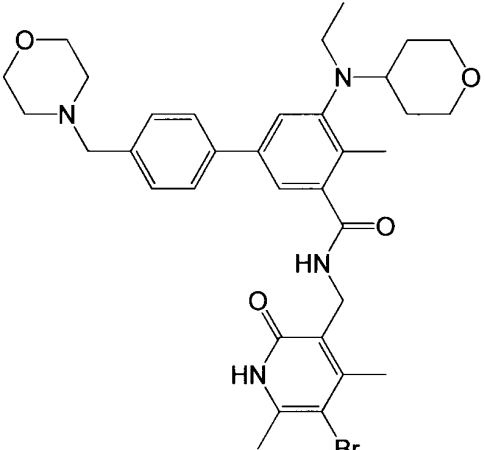
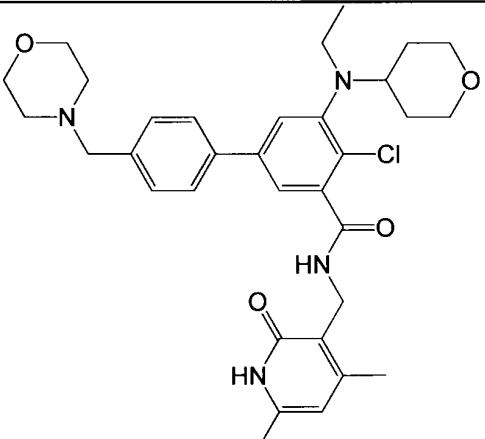
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

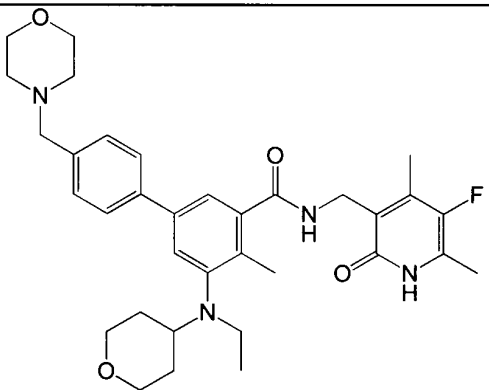
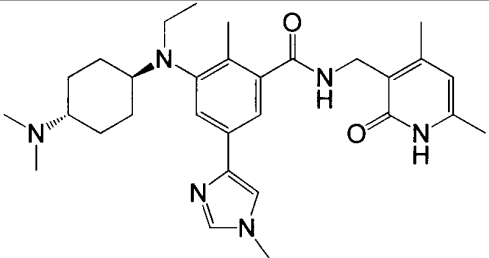
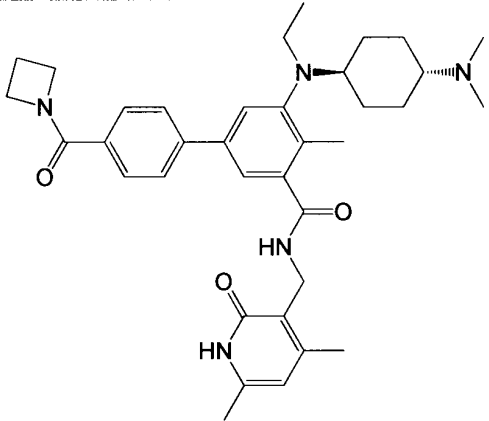
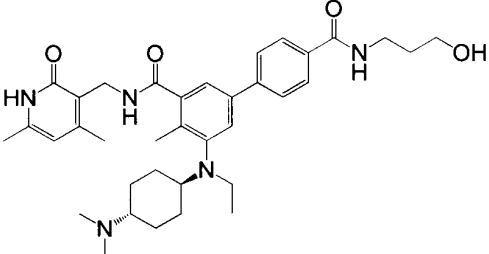
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
176		601.55
177		653.65
178		593.60

10

20

30

【表 1 - 3 9】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
179		591.2
180		519.55
181		598.60
182		617.70

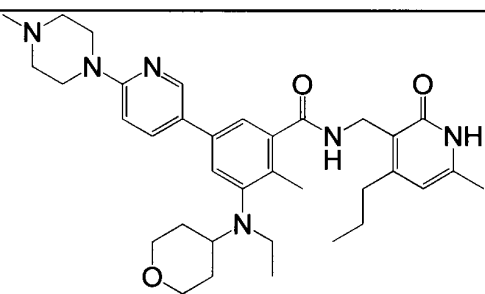
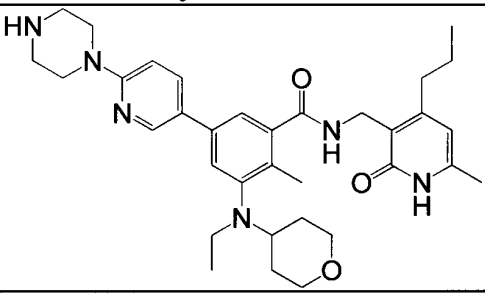
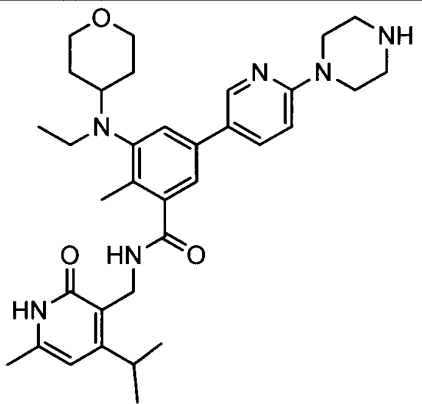
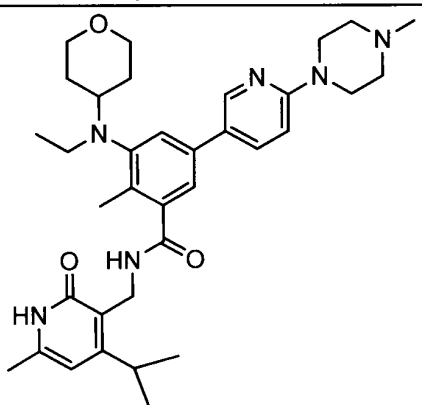
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
183		601.65
184		587.55
185		586.36
186		601.55

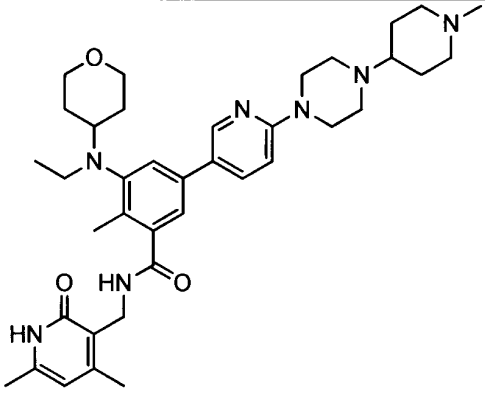
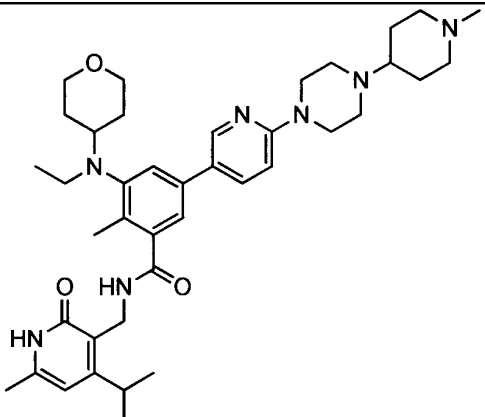
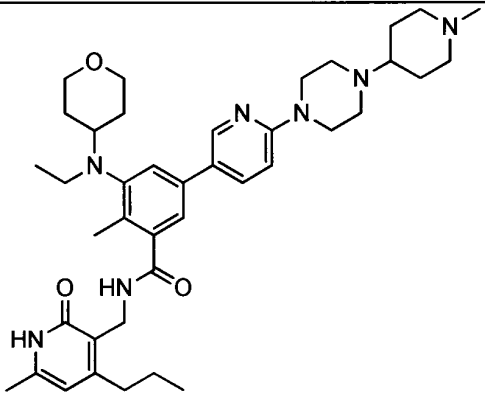
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

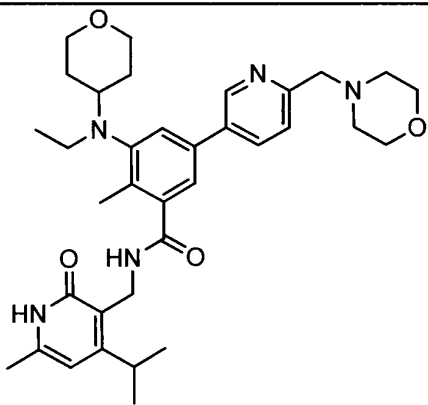
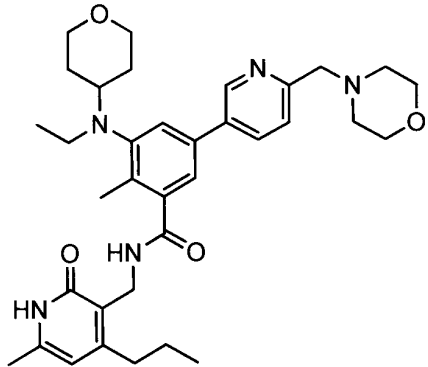
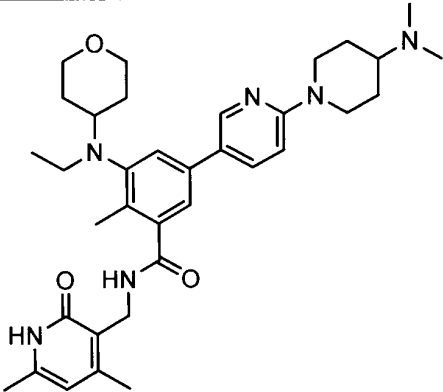
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
187		656. 41
188		683. 45
189		684. 45

10

20

30

【表 1 - 4 2】

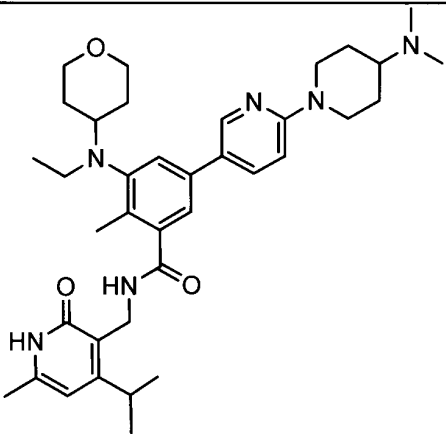
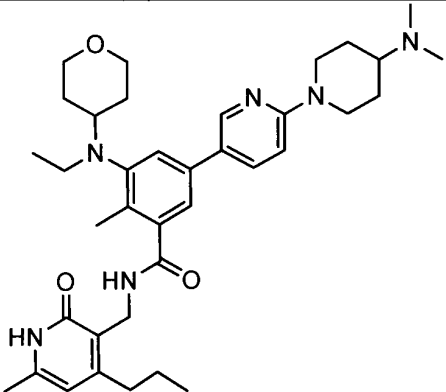
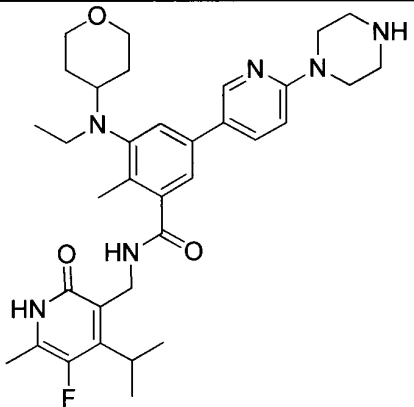
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
190		601.36
191		602.60
192		602.00

10

20

30

【表 1 - 4 3】

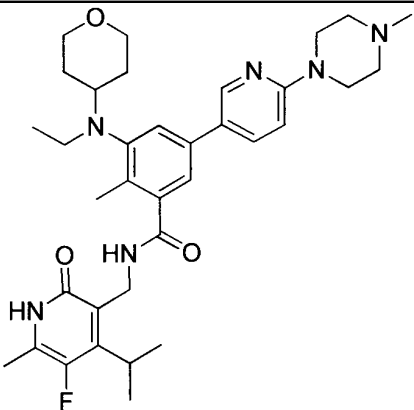
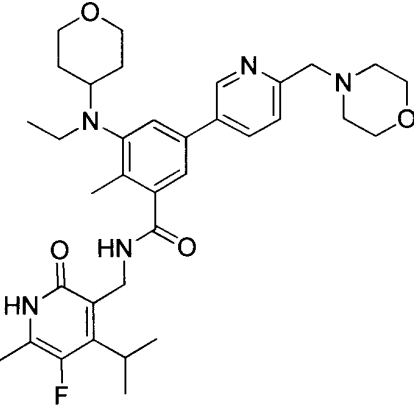
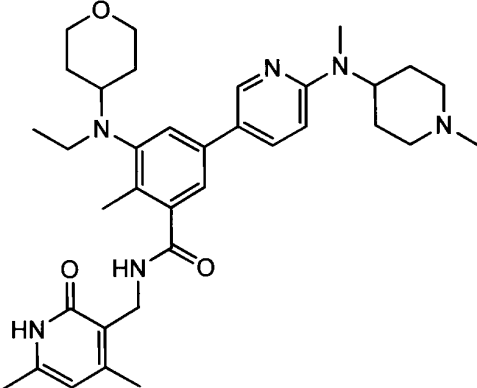
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
193		629. 70
194		630. 00
195		605. 6

10

20

30

【表 1 - 4 4】

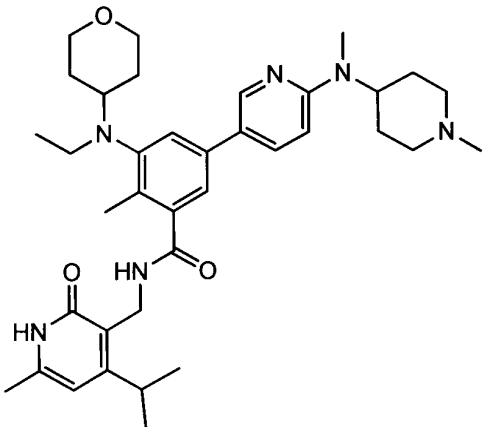
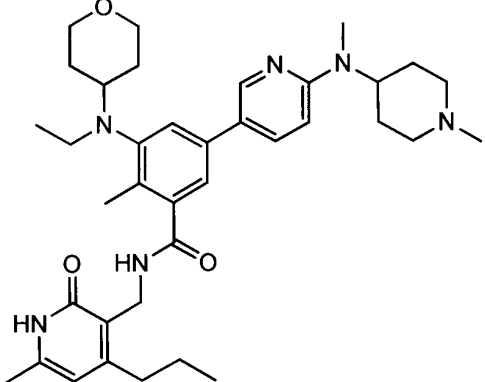
化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
196		619.7
197		620.6
198		

10

20

30

【表 1 - 4 5】

化合物番号	構造	MS (M+1) ⁺
199		
200		

10

20

【0309】

本明細書において「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、またはC₆アルキル」、または「C₁～C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、またはC₆直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、およびC₃、C₄、C₅、またはC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、C₁～C₆アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキル基を含むことが意図される。アルキルの例は、1～6個の炭素原子を有する成分、例えば、特に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチル、またはn-ヘキシルを含む。

30

【0310】

ある態様において、直鎖または分岐鎖アルキルは、6個またはそれ以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖についてC₁～C₆鎖、分岐鎖についてはC₃～C₆）、および別の態様において、直鎖または分岐鎖アルキルは、4個またはそれ以下の炭素原子を有する。

40

【0311】

本明細書において用語「シクロアルキル」は、3～30個の炭素原子（例えばC₃～C₁₀）を有する飽和または不飽和炭化水素の単環または複数環（例えば、縮合環、架橋環、またはスピロ環）系をいう。シクロアルキルの例は、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびアダマンティルを含む。用語「ヘテロシクロアルキル」は、1つまたはそれ以上のヘテロ原子（例えば、O、N、S、またはSe）を有する、飽和または不飽和の非芳香族3～8員の単環式、7～12員の2環式（縮合環、架橋環、またはスピロ環）、または11～14員の3環式環系

50

(縮合環、架橋環、またはスピロ環)をいう。ヘテロシクロアルキル後の例は、特に別の指定がなければ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]デカニルなどを含む。

10

【0312】

用語「任意に置換されたアルキル」は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1つまたはそれ以上の炭素上で、1つまたはそれ以上の水素原子の代わりに指定の置換基を有するアルキルをいう。このような置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(includingアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイド)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族成分を含むことができる。

20

【0313】

「アリールアルキル」または「アラルキル」成分は、アリール(例えば、フェニルメチル(ベンジル))で置換されたアルキルである。「アルキルアリール」成分は、アルキル(例えば、メチルフェニル)で置換されたアリールである。

30

【0314】

本明細書において「アルキルリンカー」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、または C_6 の直鎖(線状)飽和2価脂肪族炭化水素基、および C_3 、 C_4 、 C_5 、または C_6 の分岐鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキルリンカー基を含むことが意図される。アルキルリンカーの例は、1~6個の炭素原子を有する成分、例えば、特に限定されないが、メチル($-CH_2-$)、エチル($-CH_2CH_2-$)、 n -プロピル($-CH_2CH_2CH_2-$)、 i -プロピル($-CHCH_3CH_2-$)、 n -ブチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 s -ブチル($-CHCH_3CH_2CH_2-$)、 i -ブチル($-C(CH_3)_2CH_2-$)、 n -ペンチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 s -ペンチル($-CHCH_3CH_2CH_2CH_2-$)、または n -ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)を含む。

40

【0315】

「アルケニル」は、長さが類似している不飽和脂肪族基、および上記アルキルへの可能な置換を含むが、少なくとも1つの2重結合を含むものを含む。例えば用語「アルケニル」は、直鎖アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル)、および分岐鎖アルケニル基を含む。ある態様において、直鎖または分岐鎖アルケニル基は、その骨格中に6個またはそれ以下の炭素原子を有する(例えば、直鎖について $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖について $C_3 \sim C_6$)。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」は、2~6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。用語

50

「 $C_3 \sim C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

【0316】

用語「任意に置換されたアルケニル」は、非置換アルケニル、または1つまたはそれ以上の炭化水素骨格炭素原子上で、1つまたはそれ以上の水素原子の代わりに、指定の置換基を有するアルケニルをいう。このような置換基は、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族もしくは複素環式芳香族成分を含むことができる。

10

【0317】

「アルキニル」は、長さが類似している不飽和脂肪族基、および上記アルキルへの可能な置換を含むが、少なくとも1つの3重結合を含むものを含む。例えば「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロビニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、および分岐鎖アルキニル基を含む。ある態様において、直鎖または分岐鎖アルキニル基は、その骨格中に6個またはそれ以下の炭素原子を有する（例えば、 C 直鎖について $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖について $C_3 \sim C_6$ ）。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。用語「 $C_3 \sim C_6$ 」は、3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

20

【0318】

用語「任意に置換されたアルキニル」は、非置換アルキニル、または1つまたはそれ以上の炭化水素骨格炭素原子上で、1つまたはそれ以上の水素原子の代わりに指定の置換基を有するアルキニルをいう。このような置換基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族または複素環式芳香族成分を含むことができる。

30

40

【0319】

他の任意に置換される成分（例えば、任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル）は、不飽和成分と、1つまたはそれ以上の指定の置換基を有する成分の両方を含む。例えば、置換されたヘテロシクロアルキルは、1つまたはそれ以上のアルキル基で置換されたもの、例えば2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジニルおよび2, 2, 6, 6-テトラメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルを含む。

【0320】

50

「アリール」は、芳香族性（「共役」を含む）または少なくとも1つの芳香環を有する多環系を有する基を含み、環構造中にヘテロ原子を含まない。例には、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルを含む。

【0321】

「ヘテロアリール」基は、1～4個のヘテロ原子を有する以外は、上記したアリール基であり、「アリール複素環」または「複素環式芳香族」ともいわれる。本明細書において用語「ヘテロアリール」は、炭素原子と1つまたはそれ以上のヘテロ原子〔例えば、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される、1または1～2、または1～3、または1～4、または1～5、または1～6個のヘテロ原子、例えば1, 2, 3, 4, 5、または6個のヘテロ原子〕とからなる、安定な5員、6員、または7員の単環式、または7員、8員、9員、10員、11員または12員の2環式芳香族複素環を含むことが意図される。窒素原子は、置換されているまたは非置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR、ここでRは、上記で定義したHまたは他の置換基である）。窒素と硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されてよい（すなわち、 $N \rightarrow O$ 、および $S(O)_p$ 、ここで、 $p = 1$ または2）。芳香族複素環中のSおよびO原子の総数は1を超えないことに、注意されたい。

10

【0322】

ヘテロアリール基の例は、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどを含む。

20

【0323】

さらに用語「アリール」および「ヘテロアリール」は、多環式アリールおよびヘテロアリール基（例えば、三環式、二環式）、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナルタリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0324】

多環式芳香環の場合、1つの環のみは芳香族（例えば、2, 3-ジヒドロインドール）でなければならないが、すべての環が芳香族（例えば、キノリン）でもよい。第2の環も、縮合または架橋されることもできる。

30

【0325】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環は、環の1つまたはそれ以上の位置（例えば、環形成炭素、またはNなどのヘテロ原子）で、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラールキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールなどの置換基、または芳香族または複素環式芳香族成分で置換することができる。アリールおよびヘテロアリール基はまた、多環系を形成できるように芳香族ではない、脂肪族環または複素環ではない（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）により縮合または架橋することもできる。

40

【0326】

50

本明細書において「炭素環 (carbocycle)」または「炭素環 (carbocyclic ring)」は、それぞれが飽和、不飽和、または芳香族の特定の数の炭素を有する、安定な単環、2環、または3環を含むことが意図される。炭素環は、シクロアルキルおよびアリールを含む。 $C_3 \sim C_{14}$ 炭素環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を有する、単環、2環、または3環を含むことが意図される。炭素環の例は、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、およびテトラヒドロナフチルを含む。架橋された環もまた、炭素環の定義に含まれ、例えば、[3. 3. 0] 10
 [3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン、および[2. 2. 2] ビシクロオクタンを含む。1つまたはそれ以上の炭素原子が2つの非隣接炭素原子を連結させる時、架橋環が発生する。環が着色されると、環について記載した置換基もまた架橋上に存在してもよい。縮合環 (例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル)、およびスピロ環もまた含まれる。

【0327】

本明細書において「複素環」または「複素環」は、少なくとも1つの環ヘテロ原子 (例えば、N、OまたはS) を含有する環構造 (飽和、不飽和、または芳香族) を含む。複素環は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを含む。複素環の例は、特に限定されないが、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、
 オキセタン、ピラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、およびテトラヒドロフランを含む。 20

【0328】

複素環基の例は、特に限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H-, 6H-, 1, 5-, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ [2, 3-b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2-, 3-オキサジアゾリル、1, 2-, 4-オキサジアゾリル、1, 2-, 5-オキサジアゾリル、1, 3-, 4-オキサジアゾリル、1, 2-, 4-オキサジアゾール5 (4H)-オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、
 ピペリジニル、ピペリドニル、4ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル 40
 、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2-, 5-チアジニル、1, 2-, 3-チアジニル、1, 2-, 4-チアジニル、1, 2-, 5-チアジニル、1, 3-, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2-, 3-トリアゾリル、1, 2-, 4-トリアゾリル、1, 2-, 5-トリアゾリル、1, 3-, 4-トリアゾリルおよびキサンテニルを含む。 50

【0329】

本明細書において用語「置換される」は、指定の原子の正常な原子価を超えず、置換が安定な化合物を与える場合、指定の原子上の1つまたはそれ以上の水素が、記載の基からの選択物で置換されることを意味する。置換基がオキシまたはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素原子が置換される。ケト置換基は、芳香族成分上には存在しない。本明細書において環の2重結合は、2つの隣接する環原子間で形成される2重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。「安定な化合物」および「安定な構造」は、ラセミ混合物の有用な程度への分離や、有効な治療薬への製剤化に十分に耐える化合物を示すことを意味する。

【0330】

10

ある置換基への結合が、環の中の2つの原子を連結する結合と交差することが示される時、そのような置換基は、環の中の任意の原子に結合することができる。その原子を介して、ある置換基が、ある式の化合物の残りの部分に結合されるその原子を記載することなく、ある置換基が列記される時、そのような置換基は、そのような式中の任意の原子を介して結合される。置換基および／または変動要素の組合せは許容されるが、それは、そのような組合せが安定な化合物を与える場合のみである。

【0331】

ある化合物の成分または処方において何らかの変動要素（例えば、 R_1 ）が複数回発生する場合、各発生での定義は、その他の発生での定義からは独立している。すなわち、例えばある基が0～2個の R_1 成分で置換されていることが証明される場合、その基は、最大で2つの R_1 成分で任意に置換されており、各発生での R_1 は、 R_1 の定義これは独立して選択される。また、置換基および／または変動要素の組合せは許容されるが、それは、そのような組合せが安定な化合物を与える場合のみである。

20

【0332】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 、または $-O-$ を有する基を含む。

【0333】

本明細書において「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードをいう。用語「過ハロゲン化」は一般に、すべての水素原子がハロゲン原子で置換されている成分をいう。

30

【0334】

用語「カルボニル」は、2重結合により酸素原子に連結された炭素原子を含有する化合物および成分を含む。カルボニルを含有する成分の例は、特に限定されないが、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などを含む。

【0335】

用語「カルボキシル」は、 $COOH$ またはその $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルをいう。

【0336】

「アシル」は、アシルラジカル（ $R-C(O)-$ ）またはカルボニル基を含有する成分を含む。「置換アシル」は、1つまたはそれ以上の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族成分

40

50

により、置換されたアシル基を含む。

【0337】

「アロイル」は、カルボニル基に結合したアリールまたは複素芳香環成分を有する成分を含む。アロイル基の例は、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどを含む。

【0338】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」、および「チオアルコキシアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄原子が、1つまたはそれ以上の炭化水素炭素原子を置換している、上記のアルキル基を含む。

【0339】

用語「アルコキシ」または「アルコシル」、酸素原子に共有結合した、置換および非置換アルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む。アルコキシ基 またはアルコシルラジカルの例は、特に限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシ、およびペントキシ基を含む。置換アルコキシ基の例は、ハロゲン化アルコキシ基を含む。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコシル、ホスフェート、ホスファナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素環式芳香族成分で置換することができる。ハロゲン置換アルコキシ基の例は、特に限定されないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシを含む。

【0340】

用語「エーテル」または「アルコキシ」は、2つの炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含有する化合物または成分を含む。例えば、この用語は、アルキル基に共有結合した酸素原子に共有結合した、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を示す「アルコキシアルキル」を含む。

【0341】

用語「エステル」は、カルボニル基の炭素に結合した酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含有する化合物または成分を含む。用語「エステル」は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどのアルコキシカルボキシ基を含む。

【0342】

用語「チオアルキル」は、硫黄原子に連結されたアルキル基を含有する化合物または成分を含む。チオアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、カルボン酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコシル、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルファナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフル

オロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族または複素環式芳香族成分などの基で置換することができる。

【0343】

用語「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」は、2重結合により硫黄原子に結合した炭素を含有する化合物または成分を含む。

【0344】

用語「チオエーテル」は、2つの炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含有する成分を含む。チオエーテルの例は、特に限定されないが、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルを含む。用語「アルクチオアルキル」は、アルキル基に結合した硫黄原子に結合した、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を有する成分を含む。同様に、用語「アルクチオアルケニル」は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基が、アルケニル基に共有結合した硫黄原子に結合した成分をいい；そして「アルクチオアルキニル」は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合した硫黄原子に結合した成分をいう。

【0345】

本明細書において「アミン」または「アミノ」は、非置換または置換 $-NH_2$ をいう。「アルキルアミノ」は、 $-NH_2$ の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合した化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例は、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノなどを含む。「ジアルキルアミノ」は、 $-NH_2$ の窒素が少なくとも2つの追加のアルキル基に結合した基を含む。ジアルキルアミノ基の例は、特に限定されないが、ジメチルアミノおよびジエチルアミノを含む。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」は、窒素が、それぞれ少なくとも1つのまたは2つのアリール基に結合した基を含む。「アミノアリール」および「アミノアリールオキシ」は、アミノで置換されたアリールおよびアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」、または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合したアミノ基をいう。「アルクアミノアルキル」は、アルキル基に結合した、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合した基を含む。アシルアミノの例は、特に限定されないが、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイド基を含む。

【0346】

用語「アミド」または「アミノカルボキシ」は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合した窒素原子を含有する化合物または成分を含む。この用語は、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合したアミノ基に結合した、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を含む「アルクアミノカルボキシ」基を含む。これはまた、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素に結合したアミノ基に結合したアリールまたは複素芳香環成分を含む「アリールアミノカルボキシ」基を含む。用語「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」、および「アリールアミノカルボキシ」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリール成分がそれぞれ、窒素原子に結合し、これがさらにカルボニル基の炭素に結合している成分を含む。アミドは、直鎖アルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環などの置換基で置換することができる。アミド基上の置換基は、さらに置換されてもよい。

【0347】

窒素を含有する本発明の化合物は、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）、および／または過酸化水素）で処理することによりN-オキシドに変換されて、本発明の他の化合物を与える。すなわち、証明された化合物とそのN-オキシド誘導体（ $N \rightarrow O$ または $N^+ - O^-$ として記載することができる）の両方を含むために、原子価と構造により許容されるときは、すべての証明され特許請求された窒素含有化合物が考慮される。さらに、別の例では、本発明の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシまたはN-

アルコキシ化合物に変換することができる。例えば、N-ヒドロキシル化合物は、親アミンをm-C P B Aなどの酸化剤により酸化することにより調製することができる。原子価と構造により許容されるときは、証明された化合物とそのN-ヒドロキシル（すなわち、N-OH）誘導体およびN-アルコキシ（すなわち、N-OR、ここで、Rは、置換もしくは非置換C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルケニル、C₁～C₆アルキニル、3～14員炭素環、または3～14員複素環である）誘導体を包含するために、すべての証明され特許請求された窒素含有化合物はまた考慮される。

【0348】

本明細書において化合物の構造式は、ある場合には便宜上、ある1つの異性体を示すが、本発明は、すべての異性体、例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、互変異性体などを含み、必ずしもすべての異性体が、同じ活性レベルを有するものではないことを理解すべきである。さらに、この式で示される化合物について、結晶多形が存在してもよい。すべての結晶型、結晶型混合物、またはこれらの無水物もしくは水和物は、本発明の範囲内に含まれる。さらに、本化合物のインビボの分解により産生されるいわゆる代謝物は、本発明の範囲内に含まれる。

10

【0349】

「異性」は、化合物が同じ分子式を有するが、これらの原子の結合の順序または空間中のこれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間中のこれらの原子の配置が異なる化合物は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像である立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、重ね合わせることができない互いの鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」または時に光学異性体と呼ばれる。対掌性が反対の個々のエナンチオマー型の等量を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

20

【0350】

4つの同一ではない置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。

【0351】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオ異性体またはジアステレオ異性体の混合物として存在してもよく、「ジアステレオ異性体混合物」と呼ばれる。1つのキラル中心が存在する時、立体異性体は、このキラル中心の絶対配置（RまたはS）で特徴付けられる。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間中の配置をいう。対象のキラル中心に結合した置換基は、the Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116) に従って整列される。

30

【0352】

「幾何異性体」は、その存在が、2重結合の周りの回転が妨害されること、またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シクロブチル）によるジアステレオ異性体を意味する。これらの構造は、その接頭辞であるシスとトランス、またはZとEにより名前が区別され、これは、その基が、カーン・インゴールド・プレローグ規則（Cahn-Ingold-Prelog rules）に従って、分子中で2重結合の同じ側または反対側にあることを示す。

40

【0353】

本発明の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として説明することができることを理解されたい。また、化合物がキラル異性型または幾何異性型を有する時、すべての異性体型は、本発明の範囲内に包含されることが意図され、化合物の名前は、その異性体型を排除せず、必ずしもすべての異性体が同じ活性レベルを有するものではないことを理解すべきである。

【0354】

さらに、本発明で考察される構造や他の化合物は、すべてのアトロピック異性体を含み、必ずしもすべてのアトロピック異性体が同じ活性レベルを有するものではないことを理

50

解されたい。「アトロピック (atropic) 異性体」は、2つの異性体の原子が、空間中で
の配置が異なる1種の立体異性体である。アトロピック異性体は、その存在が、中央の結
合の周りの大きな基の回転が妨害されることによる限定された回転による。このようなア
トロピック異性体は典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー法の最近の
進歩の結果として、選択されたケースでアトロピック異性体の混合物を分離することが可
能になった。

【0355】

「互変異性体」は、平衡状態で存在する2つまたはそれ以上の構造異性体の1つであり
、1つの異性体型から他の型に容易に変換される。この変換は、水素原子の形状的移动を
引き起こし、隣接する共役2重結合の交換を伴う。互変異性体は、溶液中の互変異性体セ
ットの混合物として存在する。互変異性体化が可能な溶液中では、互変異性体の化学平衡
に達するであろう。互変異性体の正確な比率は、いくつかの因子(温度、溶媒、およびp
Hを含む)に依存する。互変異性体化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異
性と呼ばれる。

10

【0356】

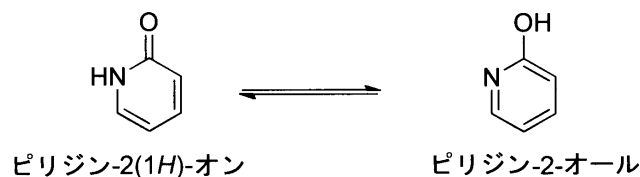
可能な互変異性の種々のタイプのうちで、2つが一般的に観察される。ケト-エノール
互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが起きる。環-鎖互変異性は、糖鎖分子中の
アルデヒド基(-CHO)が、同じ分子中のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応する結
果として発生し、グルコースで示される環状(環形)を与える。

20

【0357】

一般的互変異性体対は、複素環中のケト-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-
ラクタム、アミド-イミド酸互変異性(例えば、グアニン、チミン、およびシトシンなど
のヌクレオ塩基)、イミン-アミンおよびエナミン-エナミンである。ケト-エノール平
衡の例は、下記のピリジン-2-(1H)-オンと対応するピリジン-2-オールとの間
である。

【化17】



30

【0358】

本発明の化合物は、異なる互変異性体として説明することができることを、理解すべき
である。また、化合物が互変異性形を有する時、すべての互変異性形は、本発明の範囲に
含まれ、化合物の名前は他の互変異性形を排除しないことも、理解すべきである。ある互
変異性体が、他の互変異性体より高い活性レベルを有してもよいことを理解すべきである
。

40

【0359】

用語「結晶多形」、「多形」、または「結晶型」は、化合物(またはその塩もしくは溶
媒和物)が、異なる結晶充填構成で結晶化することができ、そのすべてが同じ要素組成を
有することを意味する。異なる結晶型は通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクト
ル、融点、密度硬度、結晶形、光学および電気的性質、安定性、および溶解度を有する
。再結晶化溶媒、結晶化速度、保存温度、および他の因子は、ある結晶型を優勢にするこ
とがある。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化により調製することができる。

【0360】

本明細書に開示されたいずれかの式の化合物は、化合物自体、ならびに、該当する時は
、その塩、エステル、溶媒和物、およびプロドラッグを含む。例えば塩は、アリアルールま

50

たはヘテロアリール置換ベンゼン化合物上で、アニオンと陽性荷電基（例えば、アミノ）との間で形成することができる。適切なアニオンは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸、グルタル酸、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸、および酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）、および酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）を含む。用語「医薬的に許容し得るアニオン」は、医薬的に許容し得る塩を形成するのに適したアニオンをいう。同様に、塩はまた、アリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物上で、カチオンと陰性荷電基（例えば、カルボキシレート）との間で形成することができる。適切なカチオンは、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウム陽イオンを含む。アリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物はまた、4級窒素原子を含有するそれらの塩を含む。プロドラッグの例は、エステルおよび他の医薬的に許容し得る誘導体を含み、これらは、対象への投与時に、活性なアリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物を提供することができる。

10

【0361】

さらに、本発明の化合物、例えば化合物の塩は、水和型もしくは非水和型（無水）で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定例は、一水和物、二水和物などを含む。溶媒和物の非限定例は、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などを含む。

20

【0362】

「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有する溶媒付加型を意味する。いくつかの化合物は、その結晶固体状態中に、一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、こうして溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1つまたはそれ以上の水の分子と1分子の物質（水が、 H_2O としてその分子状態を保持する）との組合せにより形成される。

【0363】

本明細書において用語「類似体」は、別の化合物に構造が似ているが、組成がわずかに異なる化合物（異なる要素の原子による1つの原子の置換、または特定の官能基の存在下、または別の官能基による、ある官能基の置換など）をいう。すなわち、類似体は、機能と外観が類似または匹敵するが、構造や標準化合物への起源ではない化合物である。

30

【0364】

本明細書において用語「誘導体」は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載の種々の基で置換される化合物をいう。例えば、式（I）で示されるすべての化合物はアリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物であり、式（I）を共通のコアとして有する。

【0365】

用語「バイオイソスター（bioisostere）」は、原子または原子群と、別の広い意味で、同様の原子または原子群との交換から生じる化合物をいう。バイオイソスター置換の目的は、親化合物と類似した生物学的性質を有する新しい化合物を作り出すことである。バイオイソスター置換は、物理化学的にまたは位相的に基づいていてもよい。カルボン酸バイオイソスターの例は、特に限定されないが、アリールスルホイミド、テトラゾール、スルホネート、およびホスホネートを含む。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996 を参照。

40

【0366】

本発明は、本発明の化合物中の原子に同位体が存在することを想定する。同位体とは、原子番号は同一であるが質量数の異なる原子を含む。一般例であって限定されないが、水素の同位体は、トリチウム及びドイテリウムを含み、炭素の同位体は、 $C-13$ 及び $C-$

50

14を含む。

【0367】

2. 置換されたベンゼン化合物の合成

本発明は、本発明に記載の化学式のいずれかの化合物を合成する方法を提供する。また、本発明は、後述の実施例に示すようなスキームに従い、本発明の開示される様々な化合物を合成する詳細な方法を提供する。

【0368】

本明細書の全体において、組成物が特定の成分を含有するという場合、その組成物は、斯かる化合物を必須で含有し、又はそれのみからなる場合もあり得ると解釈される。同様に、方法又はプロセスが特定の工程を有するという場合、その方法又はプロセスは、斯かる工程を必須で有し、又はその工程のみからなる場合もあり得る。更に、工程の順番又は所定の動作を実行する順番は、本発明が実施可能である限りは重要ではない。更に、2つ以上の工程又は動作が同時に行われる場合もある。

【0369】

本発明の合成プロセスは、広範な官能基を容認するため、様々な置換された出発材料が使用され得る。一般に、前記プロセスは、プロセス全体の最後、又は最後近くで所望の最終化合物を提供するが、場合によっては、当該最終化合物を、医薬として許容される塩、エステル又はプロドラッグに更に変換することも望ましい。

【0370】

本発明の化合物は、種々の方法で、市販の出発材料、文献で公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に公知の、または本明細書の教示で、当業者に明らかとなる標準的合成法および操作を使用することにより、調製することができる。有機分子の調製および官能基の変換と操作のための標準的合成法と操作は、関連する科学文献、またはその分野の標準的教科書から得ることができる。1つまたはいくつかの情報源に特に限定されないが、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) (参照することにより本明細書に組み込まれる) のような古典的な教科書は、当業者に公知の、有機合成の有用なかつ認められた参考書である。合成法の以下の説明は、特に限定されないが、本発明の化合物の調製のための一般的方法を例示するためである。

【0371】

本発明の化合物は、当業者に有名な種々の方法により、便利に調製することができる。本明細書に開示されたいずれかの式を有する本発明の化合物は、以下のスキーム1～10に例示される方法に従って、市販の材料から、または文献の方法を使用して調製される出発材料から調製される。スキーム1～10のZ基およびR基（例えばR₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、およびR₁₂）は、特に別の指定がなければ、本明細書に開示された式のいずれかで定義されたものである。

【0372】

本明細書に記載の反応シーケンスと合成スキーム中、いくつかの工程の順序（例えば、保護基の導入と除去）は変化してもよいことを、当業者は認識するであろう。

【0373】

いくつかの基は、保護基の使用を介する、反応条件からの保護が必要であることを、当業者が認識するであろう。保護基は、分子中の同様の官能基を区別するために使用してもよい。保護基のリストと、これらの基をいかに導入し除去するかは、Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出される。

【0374】

好適な保護基は、特に限定されないが、以下を含む：

【0375】

ヒドロキシル成分のために：TBS、ベンジル、THP、Ac

【0376】

カルボン酸のために：ベンジル エステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル

【0377】

アミンのために：Cbz、BOC、DMB

【0378】

ジオールのために：Ac (x2) TBS (x2)、または、まとめて、アセトニド

【0379】

チオールのために：Ac

【0380】

ベンズイミダゾールのために：SEM、ベンジル、PMB、DMB

【0381】

アルデヒドのために：ジアルキルアセタール、例えばジメトキシアセタールまたはジエチルアセチル.

【0382】

本明細書に記載の反応スキームにおいて、複数の立体異性体が製造される。特定の立体異性体が表示されない時は、反応から製造されるすべての可能な立体異性体を意味すると理解されたい。反応物は、ある異性体を優先的に得るために最適化することができるか、または、単一の異性体を製造するために新しいスキームを考案してもよいことを、当業者は認識するであろう。混合物が製造される場合、異性体を分離するために、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLC、または分取SFCなどの技術を使用してもよい。

【0383】

本明細書を通して、以下の略語が使用され、これらは以下で定義される：

【0384】

AA 酢酸アンモニウム

【0385】

ACN アセトニトリル

【0386】

Ac アセチル

【0387】

AcOH 酢酸

【0388】

atm 大気

【0389】

aq. 水性

【0390】

BIDまたはb.i.d. bis in die (1日2回)

【0391】

tBuOK カリウムt-ブトキシド

【0392】

Bn ベンジル

【0393】

BOC tert-ブトキシ カルボニル

【0394】

BOP (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) - ヘキ

10

20

30

40

50

サフルオロリン酸ホスホニウム

【0395】

Cbz ベンジルオキシ カルボニル

【0396】

CDCl₃ deuterated クロロホルム

【0397】

CH₂Cl₂ ジクロロメタン

【0398】

COMU (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ) ジ
メチルーアミノ-モルホリノーヘキサフルオロリン酸カルベニウム

10

【0399】

d 日

【0400】

DBU 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー7-セン

【0401】

DCE 1, 2 ジクロロエタン

【0402】

DCM ジクロロメタン

【0403】

DEAD ジエチル アゾジカルボキシレート

20

【0404】

DIAD ジイソプロピル アゾジカルボキシレート

【0405】

DiBAL-H ジイソブチルアルミニウムハイドライド

【0406】

DIPEA N, N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基)

【0407】

DMA ジメチルアセトアミド

【0408】

DMAPI N, N-ジメチル-4-アミノピリジン

30

【0409】

DMB 2, 4 ジメトキシ ベンジル

【0410】

DMF N, Nジメチルホルムアミド

【0411】

DMSO ジメチルスルホキシド

【0412】

DPPA ジフェニルホスホニックアジド

【0413】

EAまたはEtOAc 酢酸エチル

40

【0414】

EDCまたはEDCI N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジ
イミド

【0415】

Et₂O ジエチル エーテル

【0416】

ELS 蒸発光散乱

【0417】

ESI- 電子噴霧陰性モード

【0418】

50

E S I +	電子噴霧陽性モード	
【0419】		
E t ₃ N または T E A	トリエチルアミン	
【0420】		
E t O H	エタノール	
【0421】		
F A	ギ酸	
【0422】		
F C または F C C	フラッシュクロマトグラフィー	
【0423】		10
h	時間	
【0424】		
H ₂ O	水	
【0425】		
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
【0426】		
H O A T	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
【0427】		
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	20
【0428】		
H O - S u	N - ヒドロキシスクシニミド	
【0429】		
H C l	塩化水素または塩酸	
【0430】		
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
【0431】		
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
【0432】		
K H M D s	カリウムヘキサメチルジシラジド	30
【0433】		
L C / M S または L C - M S	液体クロマトグラフィー質量スペクトル	
【0434】		
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
【0435】		
L i H M D s	リチウムヘキサメチルジシラジド	
【0436】		
L G	脱離基	
【0437】		
M	モル	40
【0438】		
m / z	質量 / 電荷比	
【0439】		
m - C P B A	メタークロロ過安息香酸	
【0440】		
M e C N	アセトニトリル	
【0441】		
M e O D	d 4 - メタノール	
【0442】		
M e I	ヨウ化メチル	50

【0443】		
MS 3 Å	3 オングモレキュラーシーブ	
【0444】		
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
【0445】		
min	分	
【0446】		
Ms	メシル	
【0447】		
MsCl	塩化メシル	10
【0448】		
MsO	メシレート	
【0449】		
MS	質量スペクトル	
【0450】		
MWI	マイクロ波照射	
【0451】		
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
【0452】		
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	20
【0453】		
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
【0454】		
NaHMDs	ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
【0455】		
NaOH	水酸化ナトリウム	
【0456】		
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
【0457】		
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	30
【0458】		
NIS	N-ヨードスクシニミド	
【0459】		
NMR	核磁気共鳴	
【0460】		
o/nまたはO/N	一晚	
【0461】		
Pd/C	パラジウム担持活性炭	
【0462】		
Pd(dppf)Cl ₂ ・DCM	[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II), ジクロロメタンとの錯体	40
【0463】		
PAA	1-プロパンホスホン酸クエン酸環状無水物	
【0464】		
Pd(OH) ₂	パラジウムジヒドロキシド	
【0465】		
PE	石油エーテル	
【0466】		
PG	保護基	
【0467】		50

PMB	パラメトキシベンジル	
【0468】		
p. o.	per os (経口投与)	
【0469】		
ppm	百万分率	
【0470】		
prep HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー	
【0471】		
prep TLC	分取薄層クロマトグラフィー	
【0472】		10
p-TsOH	p-トルエンスルホン酸	
【0473】		
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	
【0474】		
QDまたはq. d.	quaque die (1日1回)	
【0475】		
RF	丸底フラスコ	
【0476】		
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー	20
【0477】		
RtまたはRT	室温	
【0478】		
SEM	(トリメチルシリル) エトキシメチル	
【0479】		
SEMC1	(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド	
【0480】		
SFC	超臨界クロマトグラフィー	
【0481】		
SGC	シリカゲルクロマトグラフィー	30
【0482】		
STAB	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
【0483】		
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド	
【0484】		
TBME	tert-ブチルメチル エーテル	
【0485】		
TEA	トリエチルアミン	
【0486】		
TFA	トリフルオロ酢酸	40
【0487】		
TfO	トリフレート	
【0488】		
THF	テトラヒドロフラン	
【0489】		
THP	テトラヒドロピラン	
【0490】		
TIDまたはt. i. d	ter in die (1日3回)	
【0491】		
TLC	薄層クロマトグラフィー	50

【0492】

T M S C l 塩化トリメチルシリル

【0493】

T s トシル

【0494】

T s O H トシル酸

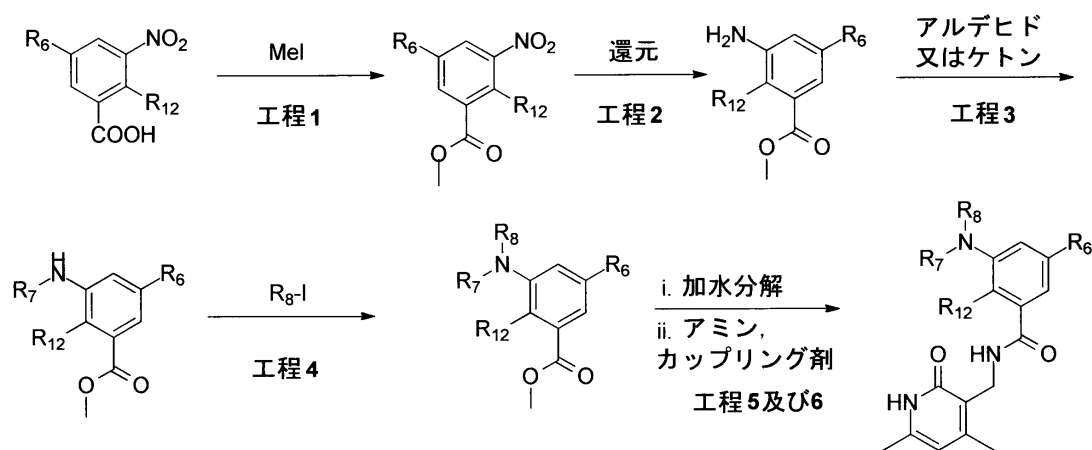
【0495】

U V 紫外線

【化18】

10

スキーム1



20

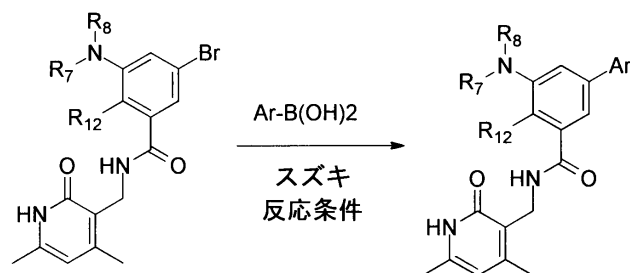
【0496】

スキーム1は、確立された化学を利用する一般的経路に従って、修飾アリール類似体の合成を示す。その多くは市販されているか、適切な置換安息香酸のニトロ化もしくは他の当業者に公知の化学により作成される、置換されたニトロ安息香酸は、DMFなどの極性溶媒中で、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、例えば60℃の適切な温度で、ヨウ化メチルを用いて処理することにより、メチルエステルに変換することができる (工程1)。ニトロ基は、エタノールなどのプロトン性溶媒中で塩化アンモニウムなどの酸の存在下で、例えば80℃の適切な温度で、鉄などの還元剤を使用して、アミンに還元することができる (工程2)。R₇の導入は、メタノールなどの適切な溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤および酢酸などの触媒性酸の存在下で、適切なケトンまたはアルデヒドを用いる還元的アミノ化を使用して行われる。アセトニトリルなどの適切な極性溶媒中の炭酸セシウムなどの穏和な塩基の存在下で、80℃で、R₈-LG (ここで、LGは、ヨードなどの脱離基である) を使用して、アルキル化することにより、種々のR₈基を導入することができる (工程4)。あるいは、R₈基は、メタノールなどの適切な溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤および酢酸などの触媒性酸の存在下で、R₈-ケトンまたはR₈-アルデヒドを用いる還元的アミノ化により、導入することができる。このエステルは、エタノールなどの極性溶媒中で水酸化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、対応する酸に加水分解することができる (工程5)。次にこの酸は、標準的アミドカップリング反応に付され、ここで、DMSOなどの適切な溶媒中で、P Y B O Pなどの適切なアミドカップリング試薬とともに、適切なアミンが加えられ、所望のアミドが得られる (工程6)。

30

40

【化 19】

スキーム 2

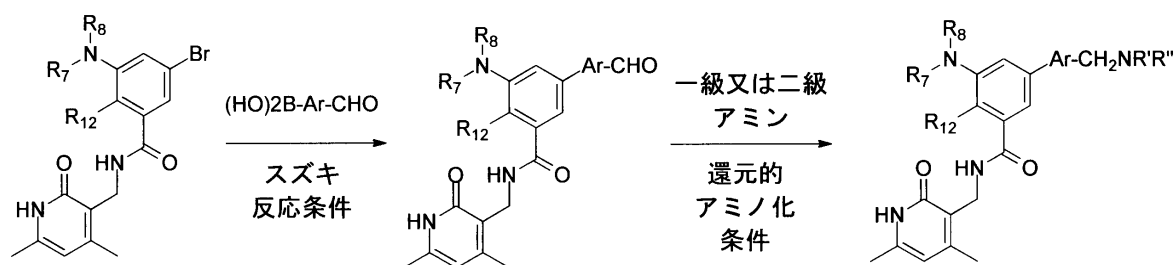
10

【0497】

R₆ 置換基の性質に依存して、R₆ 置換基をその代替 R₆ 置換基に変換するために、さらなる化学修飾を使用することができるであろう。このような修飾の代表例は、水素化、保護基の除去後の追加のアミドカップリング反応、パラジウム触媒性カップリング反応、還元的アミノ化反応、またはアルキル化反応を含むであろう。例えば、スキーム 2 に記載されるように、R₆ が臭化物であるなら、代替 R₆ 置換基は、連結点として臭化物などの脱離基に依存する標準的な遷移金属ベースのプロトコールを使用して、導入できるであろう。臭化物は、ジオキサン／水などの極性溶媒中で、穏和な塩基やパラジウム触媒の存在下で、高温で、適切なボロン酸エステル誘導体と一緒にして、所望の新しい R₆ 置換基が得られるであろう（すなわち、スズキ反応）。例えば、スキーム 3 に記載されるように、もしスズキ反応が、ホルミル基を担持するボロン酸エステル誘導体を用いて行われるなら、1 級および 2 級アミン（例えば、モルホリン、ジメチルアミン）を用いる還元的アミノ化反応によりさらなる修飾を行って、アミン基を導入できるであろう。

20

【化 20】

スキーム 3

30

【0498】

R₇ 置換基の性質に依存して、スキーム 1 の工程 6 に引き続くさらなる化学修飾を使用して、R₇ 置換基を変換して別の R₇ 置換基にすることをできるであろう。例えば、R₇ 内に含有される保護されたアミノ基を脱保護反応（例えば、Boc 基切断）に付して、遊離のアミノ基を得てもよい。このような遊離のアミノ基は、還元的アミノ化反応またはアルキル化反応に付されて、置換されたアミンを与えることができる。

40

【0499】

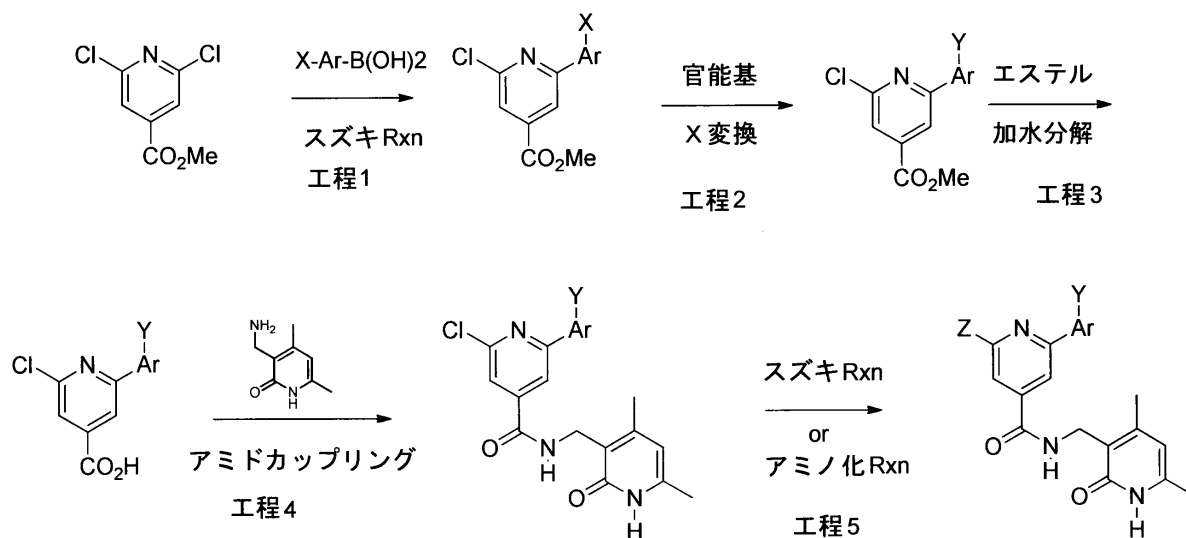
スキーム 4 は、2, 6-二置換イソニコチンアミド化合物の一般的合成を示す。アリールボロン酸とメチル 2, 6-ジクロロイソニコチネート出発材料との工程 1 のスズキ反応を使用して、さらなる変換に適した官能基 X で置換されてよいアリール基を導入することができる。そのような X 基は、工程 2 で種々の基 Y に容易に変換できるホルミルまたはヒ

50

ドロキシメチルを含む。そのようなY基は、アミノメチル、モノアルキルアミノメチル、およびジアルキルアミノメチル基を含む。後者は、Xがホルミルである場合、還元的アミノ化により、またはX=ヒドロキシメチルをブロモメチルに変換し、次にアミンを用いてアルキル化することにより、調製することができる。次の工程のエステル加水分解は酸中間体を与え、これは、適切な3-(アミノメチル)-ピリジン-2(1H)-オンと結合して、最後から2番目の2-クロロ-6-アリール-イソニコチンアミド中間体を与えることができる。次に、スズキ反応またはアミノ化反応が、2位がZ基で置換された化合物を与える。アミノ化反応の場合、Zの例は、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノでもよい。スズキ反応の場合、Zは、アリール、ジヒドロアリール、またはテトラヒドロアリール（例えば、シクロヘキセニル）でもよい。

【化21】

スキーム4

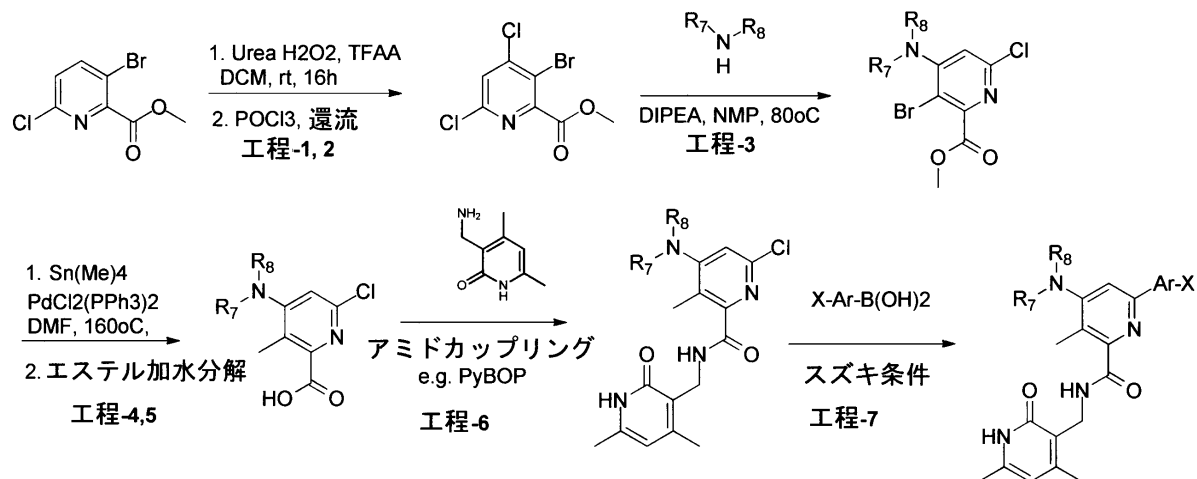


【0500】

スキーム5は、4位にモノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基を有する6-アリール-3-メチル-ピコリンアミドの一般的合成を示す。メチル3-ブロモ-6-クロロピコリネートから出発して、N-オキシドに酸化し、次にオキシ塩化リンで塩素化することにより、メチル3-ブロモ-4,6-ジクロロピコリネートが得られる。この4-クロロ基は、後の段階で脱マスキングされる官能基または保護された官能基も含有する、多様なモノアルキルおよびジアルキルアミンで、選択的に置換することができる。テトラメチルスズを用いるパラジウム触媒メチル化後に、エステル加水分解と適切な3-(アミノメチル)-ピリジン-2(1H)-オンとのアミドカップリングを行うことにより、最後から2番目の2-クロロピリジン中間体を得られる。これらの中間体とアリールボロン酸とのスズキカップリング反応により、2-クロロ基がアリール基で置換される。すなわち、これは、4位にモノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基を有する6-アリール-3-メチル-ピコリンアミドを与える。官能基Xで置換されたアリール基は、最終生成物中にとどまるか、または脱保護もしくは官能基変換反応、例えば還元的アミノ化、により、別の基に変換してもよい。

【化 2 2】

スキーム 5



10

【0501】

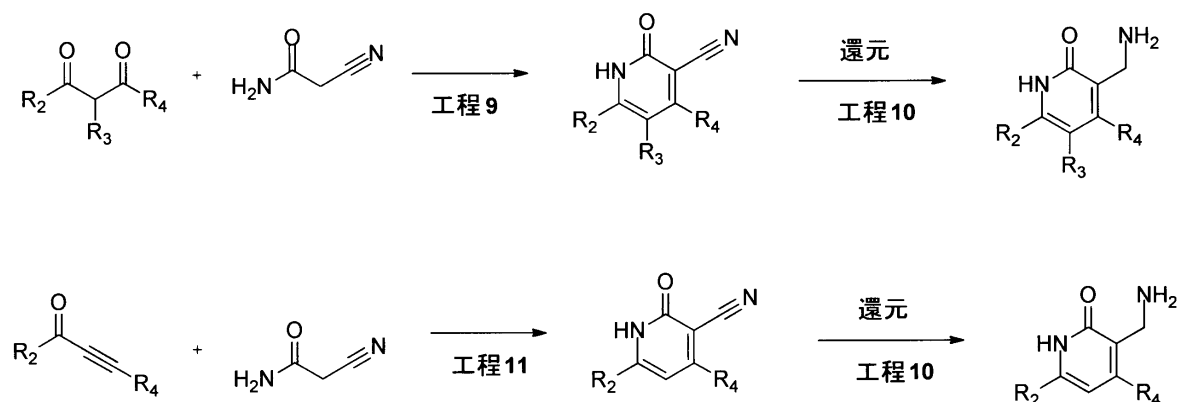
スキーム 1 のアミドカップリング反応のための 3-（アミノメチル）-ピリジン-2（1H）-オン中間体の一般的合成が、以下のスキーム 6 に記載される。ある方法では、エタノールなどの極性溶媒中で酢酸ピペリジンの適切な試薬の存在下で、ジケトンと 2-シアノアセトアミドと縮合して、シアノピリドンを得ることができる（工程 9）。別の方法では、 R_3 が H である場合、適切に置換されたアルキニルケトンと、エタノールなどの極性溶媒中で酢酸ピペリジンなどの適切な試薬の存在下で、2-シアノアセトアミドと縮合して、シアノピリドンを得ることができる（工程 11）。このシアノ基は、メタノール中のアンモニウムなどの極性溶媒中で、カタログ性ラネイニッケルの存在下で、水素化などの適切な条件下で還元して、アミンを与えることができる（工程 10）。

20

【化 2 3】

30

スキーム 6



40

【0502】

さらに、 R_2 、 R_3 、または R_4 基の性質に依存して、さらなる化学修飾を使用して、これらのそれぞれを独立して別の地位に変換することができる。このような修飾の代表的な例は、水素化、保護基の除去後の追加のアミドカップリング反応、パラジウム触媒性カップリング反応、還元的アミノ化反応、およびアルキル化反応を含むであろう。

スキーム 4 は、2-置換（置換基は、 R_{12} 基である）メチル 3-アミノ-5-プロモ

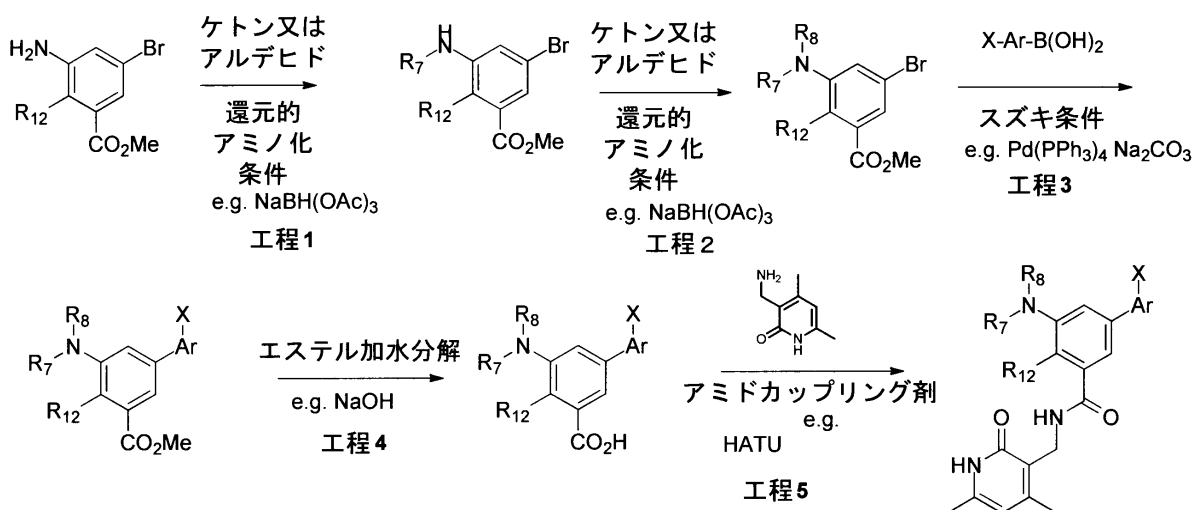
50

ーベンゾエート出発材料に基づいて、スキーム 1 の一般的合成経路の変更態様を記載する。一方、これらの出発材料は、市販されているかまたは 2-置換安息香酸のニトロ化により調製することができる 2-置換 3-ニトロ-安息香酸から調製することができる。すなわち、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオンなどの適切な試薬による 2-置換 3-ニトロ-安息香酸のプロモ化は、適切な 2-置換 3-ニトロ-5-ブromo-安息香酸を与える。次に、種々のエステル化とニトロ基還元法を順に実施して、2-置換 3-ニトロ-5-ブromo-安息香酸から 2-置換メチル 3-アミノ-5-ブromo-ベンゾエート出発材料を調製することができる。

【化 2 4】

10

スキーム 7



20

【0503】

スキーム 7 に記載したように、R₇ 基は、工程 1 の 2-置換メチル 3-アミノ-5-ブromo-ベンゾエートから、メタノールなどの適切な溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤および酢酸などの触媒性酸の存在下で、適切な R₇-ケトンまたは R₇-アルデヒドを用いる還元的アミノ化を使用して、導入することができる。同様に、R₈ 基は、メタノールなどの適切な溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤および酢酸などの触媒性酸の存在下で、R₈-ケトンまたは R₈-アルデヒドを用いる還元的アミノ化を使用して、導入することができる。あるいは、種々の R₈ 基を、アセトニトリルなどの適切な極性溶媒中で炭酸セシウムなどの穏和な塩基の存在下で、適切な温度で（例えば、80℃）で、R₈-LG（ここで、LG は、ヨードなどの脱離基である）を使用するアルキル化により導入することができる。工程 3 では、ジオキサン／水などの極性溶媒中で穏和な塩基とパラジウム触媒の存在下で、高温で、中間体臭化物と適切なアリールボロン酸またはエステル誘導体（例えば、X-Ar(OH)₂）とのスズキ反応により、R₆ に対応するアリール基を導入することができる。X-Ar(OH)₂ 中の X 基は、アリール環上の完全に合成された置換基であるか、または官能基修飾により別の基に変換できる官能基でもよい。そのような修飾の代表例は、水素化、保護基の除去後の追加のアミドカップリング反応、パラジウム触媒性カップリング反応、還元的アミノ化反応、またはアルキル化反応を含むであろう。例えば、もしスズキ反応が、ホルミル基を担持するボロン酸誘導体を用いて行われるなら、1 級および 2 級アミン（例えば、モルホリン、ジメチルアミン）を用いる還元的アミノ化反応によりさらなる修飾を行って、アミン基を導入できるであろう。工程 4 では、エステル成分は、エタノールなどの極性溶媒中で、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、対応する酸に加水分解することができる。工程 5 では、酸は、標準的なアミドカップリング反応に付され、ここで、適切なアミン

30

40

50

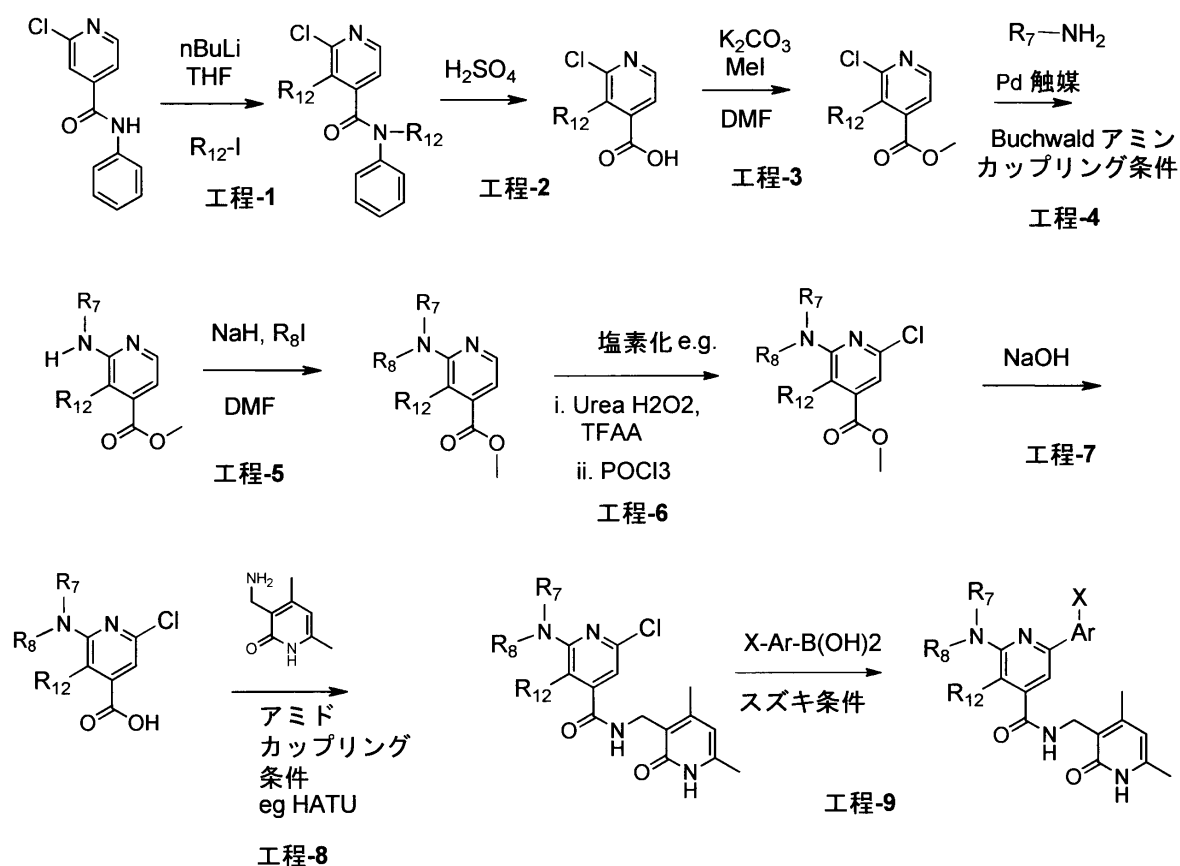
が、DMSOなどの適切な溶媒中でPYBOPなどの適切なアミドカップリング試薬とともに、添加されて、所望のアミドを与えるであろう。R₇置換基の性質に依存して、スキーム4の工程5に続いてさらなる化学修飾を行って、R₇置換基を別のR₇置換基に変換できるであろう。例えば、R₇中に含有される保護されたアミノ基は、脱保護反応（例えば、Boc基の切断）に付されて、遊離のアミノ基を与えてもよい。そのような遊離のアミノ基は、置換されたアミンを与えるために、還元的アミノ化反応またはアルキル化反応に付されてもよい。

【0504】

以下のスキーム8は、2-モノアルキルアミノと2-ジアルキルアミノ-3-置換-6-アリールイソニコチンアミドの一般的合成を記載し、ここで、3-置換基は、式IのR₁₂に対応し、6-アリール基はR₆に対応する。工程1では、Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708に記載された方法により、2-クロロイソニコチンアミドのN-ブチルリチウムによるメタル化反応後に、ヨウ化メチルなどのヨウ化アルキルまたはアルデヒドまたは他の求電子性基により捕捉することにより、3-置換基を導入してもよい。

【化25】

スキーム8



【0505】

捕捉試薬が官能基を有する置換基を与える場合、この基は、マスクされるか、または以後の化学工程に適合する別の官能基に変換してもよい。工程2では、標準的酸性条件下でアニリドアミド加水分解を行い、次に、記載のように、ヨウ化メチルと塩基を用いる標準的条件下でメチルエステル合成を行い、対応するメチル2-クロロ-3-置換イソニコチネートを得る。工程4では、R₇NH₂モノアルキルアミンとメチル2-クロロ-3-置換イソニコチネートのブッフバルト（Buchwald）カップリング反応により、アルキルアミノ

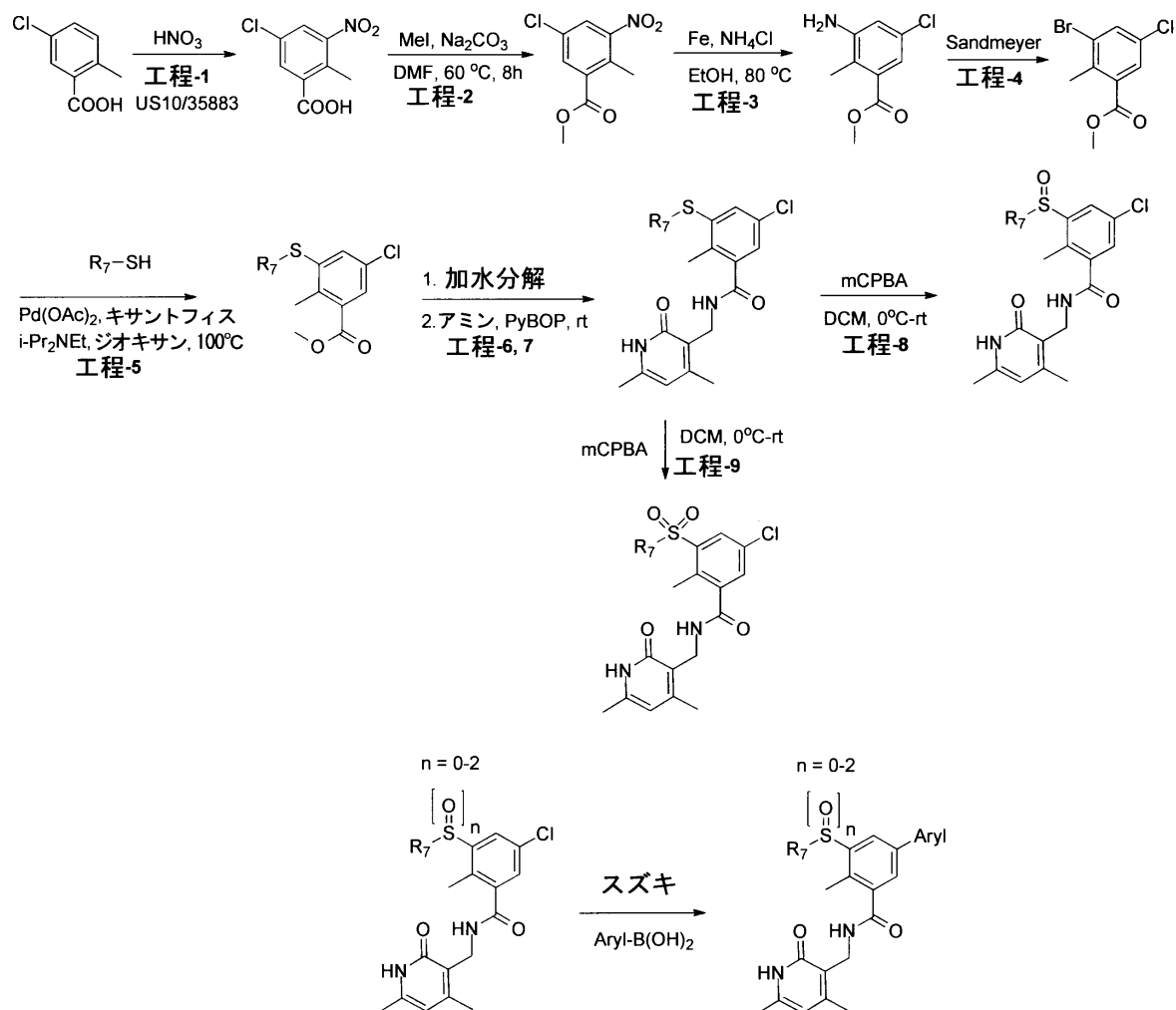
基を導入することができる。この反応は、化学文献中で2-クロロピリジン系について多くの先行例がある。ジアルキルアミノ化合物についての任意の工程5では、メタノールなどの適切な溶媒中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤と酢酸などの触媒性酸の存在下で、 R_8 -ケトンまたは R_8 -アルデヒドを用いる還元的アミノ化により、 R_8 基を導入することができる。あるいは、種々の R_8 基を、アセトニトリルなどの適切な極性溶媒中で炭酸セシウムなどの穏和な塩基の存在下で、適切な温度で（例えば、80℃）で、 R_8-LG （ここで、 LG は、ヨードなどの脱離基である）を使用するアルキル化により導入することができる。工程6では、 N -オキシドへの酸化後に、オキシ塩化リンで塩素化して、メチル6-クロロ-2-モノまたはジアルキルアミノ-3-置換イソニコチネートが得られる。工程7では、エステル成分は、エタノールなどの極性溶媒中で水酸化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、対応する酸に加水分解することができる。工程8では、酸を、標準的アミドカップリング反応に付すことができ、ここで、適切なアミンまたは置換3-（アミノメチル）-ピリジン-2（1H）-オンは、DMSOなどの適切な溶媒中でPYBOPなどの適切なアミドカップリング試薬とともに添加されて、所望のアミドを与える。工程9では、ジオキサソ/水などの極性溶媒中で穏和な塩基とパラジウム触媒の存在下で、高温で、中間体臭化物と適切なアリールボロン酸またはエステル誘導体（例えば、 $X-Ar(OH)_2$ ）とのスズキ反応により、 R_6 に対応するアリール基を導入することができる。 $X-Ar(OH)_2$ 中の X 基は、アリール環上の完全に合成された置換基であるか、または官能基修飾により別の基に変換できる官能基でもよい。そのような修飾の代表例は、水素化、保護基の除去後の追加のアミドカップリング反応、パラジウム触媒性カップリング反応、還元的アミノ化反応、またはアルキル化反応を含むであろう。例えば、もしスズキ反応が、ホルミル基を担持するボロン酸誘導体を用いて行われるなら、1級および2級アミン（例えば、モルホリン、ジメチルアミン）を用いる還元的アミノ化反応によりさらなる修飾を行って、アミン基を導入できるであろう。 R_7 置換基の性質に依存して、さらなる化学修飾工程を行って、 R_7 置換基を別の R_7 置換基に変換できるであろう。例えば、 R_7 中に含有される保護されたアミノ基は、脱保護反応（例えば、Boc基の切断）に付されて、遊離のアミノ基を与えてもよい。そのような遊離のアミノ基は、置換されたアミンを与えるために、還元的アミノ化反応またはアルキル化反応に付されてもよい。

10

20

【化 2 6】

スキーム 9



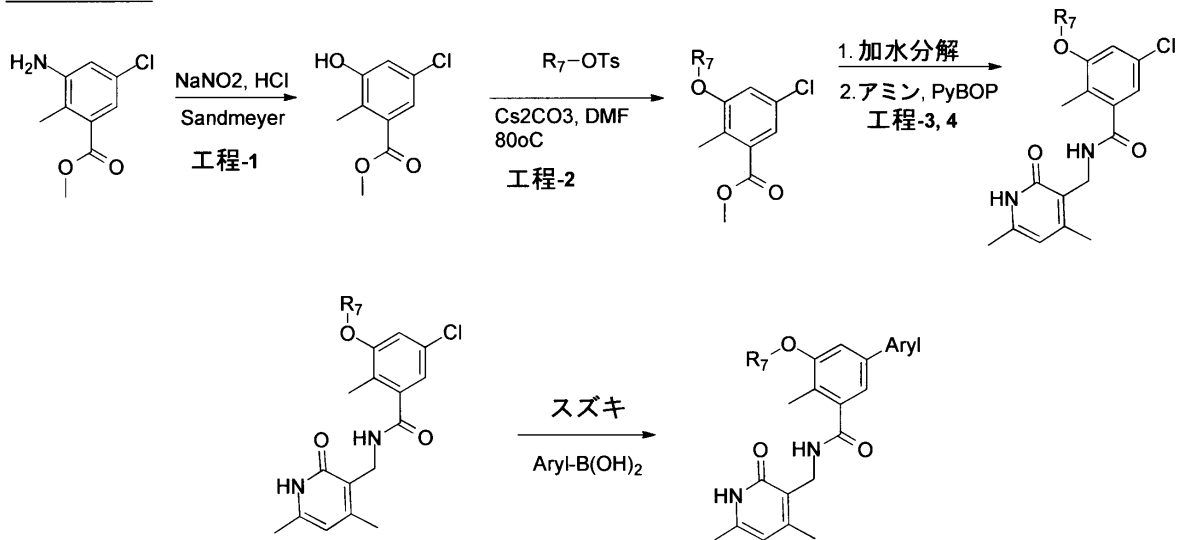
【0506】

スキーム 9は、確立された化学を利用する一般的経路に従って、修飾アリール類似体の合成を示す。5-クロロ-2-メチル安息香酸などの置換安息香酸で出発して、濃硫酸および濃硝酸による処理などの標準的条件を使用するニトロ化は、ニトロ類似体を与えることができる。酸のエステル化は、DMFなどの極性溶媒中で炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で、ヨウ化メチルなどのアルキル化剤を使用して、行うことができる。ニトロ基は、エタノールなどのプロトン性溶媒中で鉄および塩化アンモニウム条件を使用して、例えば80℃の温度に加熱して還元することができる。生じるアニリンは、アセトニトリルなどの溶媒中で、CuBr₂および亜硝酸t-ブチルを用いる処理などのサンドメイヤー（Sandmeyer）反応を使用して、臭化物に変換することができる。臭化物を用いるチオールのパラジウム触媒性カップリングは、Pd(OAc)₂などのパラジウム源をキサントホス（Xantphos）などのリガンドとともに使用して、1,4-ジオキサンなどの溶媒中でN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、任意に100℃などの温度に加熱することにより、達成することができる。このエステルは、水酸化ナトリウム水などの水性塩基を用いて加水分解することができる。生じる酸は、DMSO中のPyBOPなどの標準的アミノ酸カップリング条件を使用して、3-(アミンメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オンに結合することができる。生じるチオエーテルは、DCMなどの硫黄中でm-CPBAなどの等量の酸化剤を使用して、対応するスルホキドまたはスルホン

に酸化してもよい。アリール置換基は、上記のスズキ反応などのパラジウムカップリング剤を使用して、導入することができる。

【化 27】

スキーム 10



【0507】

スキーム 10 は、確立された化学を利用する一般的経路に従って、修飾アリール類似体の合成を示す。3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベンゾエートなどの置換アニリンで出発して、このアニリンを、50%硫酸などの水性酸中の水性 NaNO₂ 溶液を用いる処理などのサンドメイヤー (Sandmeyer) 反応を使用して、フェノールに変換することができる。このフェノールは、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホネートを使用して、DMFなどの極性溶媒中で炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下で、任意に80℃などの温度に加熱することにより、アルキル化することができる。このエステルは、NaOH水などの水性塩基を用いて加水分解することができる。生じる酸は、DMSO中のPyBOPなどの標準的アミノ酸カップリング条件を使用して、3-(アミンメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オンに結合することができる。アリール置換基は、上記のスズキ反応などのパラジウムカップリング剤を使用して、導入することができる。

3. 治療の方法

【0508】

本発明の化合物は、EZH2またはその変異体のヒストンメチル転移酵素活性を阻害し、従って本発明はまた、ヒストンまたは他のタンパク質のメチル化状態（メチル化状態は、少なくとも一部はEZH2の活性により仲介される）を調節することによりその経過が影響を受けることができる症状および疾患を治療するための方法を提供する。本発明のある形態において、本明細書に開示されたいくつかの化合物は、いくつかの症状や疾患を治療または予防するための候補である。ヒストンのメチル化状態の調節は、メチル化により活性化される標的遺伝子および／またはメチル化により抑制される標的遺伝子の発現レベルに影響を与え得る。この方法は、このような治療の必要な対象に、治療的有效量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、溶媒和物、または立体異性体を投与することを含む。

【0509】

EZH2 介在性のタンパク質メチル化が関与する疾患は、癌または前癌症状がある。本発明はさらに、その経過がEZH2 介在性のタンパク質メチル化を調節することにより影響を受ける癌または前癌の治療におけるか、または癌または前癌の治療に有用な薬剤の製

造のための、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の使用を提供する。治療される代表的な癌は、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を含む、リンパ腫；黒色腫；およびCMLおよび白血病を含む。代表的な前癌症状は、骨髄異形成症候群（MDS；以前は前白血病として知られていた）を含む。

【0510】

本発明はまた、治療の必要な対象に、治療的有効量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を投与することにより、その必要な対象でEZH2介在性のタンパク質メチル化が関与する疾患に対して防御する方法を提供する。この疾患は、癌、例えばEZH2介在性のタンパク質メチル化が関与する癌でもよい。本発明はまた、少なくとも一部はEZH2介在性のタンパク質メチル化に関連する細胞増殖性疾患の予防に有用な薬剤の製造のための、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形体、溶媒和物、または立体異性体の使用を提供する。

10

【0511】

本発明の化合物はまた、タンパク質（例えばヒストン）メチル化を調節するために、例えばヒストンメチル転移酵素またはヒストンデメチラーゼ酵素活性を調節するために、使用してもよいかまたは使用することができる。本発明の化合物の少なくとも一部は、タンパク質メチル化を調節するために、インビボまたはインビトロで使用することができる。ヒストンメチル化は、癌のいくつかの遺伝子の異常な発現に、および非神経細胞中の神経遺伝子のサイレンス化に、関与していることが報告されている。本明細書に記載の少なくとも一部の化合物は、これらの疾患を治療するための、すなわち対応する正常細胞中のレベルまで、メチル化を低下させるかまたはメチル化を回復するための、適切な候補である。

20

【0512】

メチル化調節物質である化合物は、細胞増殖を調節するために使用してもよいかまたは使用することができる。例えばある場合には、過剰の増殖は、メチル化を低下させる物質を用いて低下され、不十分な増殖は、メチル化を上昇させる物質を用いて刺激してもよい。従って、本発明の化合物により治療される疾患は、過剰増殖性疾患、例えば良性の細胞増殖および悪性の細胞増殖を含むであろう。

30

【0513】

本明細書において「それが必要な対象」は、EZH2介在性のタンパク質メチル化が関与する疾患を有する対象、または一般人と比較してそのような疾患を発症するリスクが上昇している対象である。それが必要な対象は、前癌症状を有することがある。好ましくは、それが必要な対象は癌を持っている。「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えばヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタでもよい。対象はまた、鳥または家禽でもよい。ある態様において、哺乳動物はヒトである。

【0514】

本明細書において用語「細胞増殖性疾患」は、細胞の無制御なまたは異常な増殖が、望ましくない症状または疾患（これは癌であっても癌でなくてもよい）の発症を引き起こすことがある症状をいう。本発明の化合物で治療される代表的な細胞増殖性疾患は、細胞分裂が制御されていない種々の症状を包含する。代表的な細胞増殖性疾患は、特に限定されないが、新生物、良性腫瘍、悪性腫瘍、前癌症状、発生部位内腫瘍、被嚢性腫瘍、転移性腫瘍、液性腫瘍、固形腫瘍、免疫学的腫瘍、血液腫瘍、癌、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、そして急速に分裂する細胞を含む。本明細書で使用される用語「急速に分裂する細胞」は、同じ組織内の隣接細胞または並置間で予測されるかまたは観察されるものよりも大きい速度で分裂する任意の細胞として定義される。細胞増殖性疾患は、前癌または前癌症状を含む。細胞増殖性疾患は、癌を含む。本明細書で提供される方法と使用は、癌の症状を治療または緩和するか、またはそのような目的のための適切な候補を特定するために使

40

50

用することができるか使用してもよい。用語「癌」は、固形腫瘍、並びに、血液腫瘍、および／または悪性腫瘍を含む。「前癌細胞」または「前癌性細胞」は、前癌であるかまたは前癌症状である細胞増殖性疾患を示す細胞である。「癌細胞」または「癌性細胞」は、癌である細胞増殖性疾患を示す細胞である。癌細胞または前癌細胞を特定するために、再現性のある測定手段を使用してもよい。癌細胞または前癌細胞は、組織試料（例えば生検試料）の組織学的型判定またはグレード判定により特定することができる。癌細胞または前癌細胞は、適切な分子マーカーの使用により特定することができる。

【0515】

1つ又はそれ以上の本発明の化合物を使用して治療される代表的な非癌症状または疾患は、特に限定されないが、関節リウマチ；炎症；自己免疫疾患；リンパ球増殖症状；末端肥大症；リウマチ性脊椎炎；変形性関節症；痛風、他の関節炎症状；敗血症；敗血症性ショック；内毒素性ショック；グラム陰性敗血症；毒素性ショック症候群；喘息；成人呼吸窮迫症候群；慢性閉塞性肺疾患；慢性肺炎症；炎症性腸疾患；クローン病；乾癬；湿疹；潰瘍性大腸炎；膵臓線維症；肝線維症；急性および慢性腎疾患；過敏性腸症候群；ピレス（pyresis）；再狭窄；脳マラリア；脳卒中および虚血性傷害；神経外傷；アルツハイマー病；ハンチントン病；パーキンソン病；急性および慢性の痛み；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；慢性心不全；急性冠症候群；悪液質；マラリア；ハンセン病；リーシュマニア症；ライム病；ライター症候群；急性滑膜炎；筋肉変性、滑液包炎；腱炎；腱鞘炎；ヘルニア、破裂、または椎間板症候群；大理石骨病；血栓症；再狭窄；珪肺；肺サルコーシス；骨粗鬆症などの骨吸収疾患；移植片対宿主反応；多発性硬化症；狼瘡；線維筋痛症；エイズ、および他のウイルス疾患、例えば帯状疱疹、単純ヘルペスⅠまたはⅡ；インフルエンザウイルスやサイトメガロウイルス；および糖尿病を含む。

【0516】

1つ又はそれ以上の本発明の化合物を使用して治療される代表的な癌は、特に限定されないが、副腎皮質癌、エイズ関連の癌、AIDS関連リンパ腫、肛門癌、直腸癌、肛門管の癌、虫垂癌、小児小脳星細胞腫、小児大脳星細胞腫、基底細胞癌、皮膚癌（非黒色腫）、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、膀胱癌、骨および関節癌、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、脳癌、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚経路と視床下部の神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、消化器癌、神経系の癌、神経系リンパ腫、中枢神経系の癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、大腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、リンパ系腫瘍、菌状息肉腫、セザール症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼癌、膵島細胞腫瘍（膵臓）、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、口唇および口腔癌、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、髄芽腫、黒色腫、眼（アイ）黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、中皮腫、転移性扁平上皮頸部癌、口腔癌、舌癌、多発性内分泌腫瘍症候群、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、鼻咽頭癌、神経芽腫、口腔癌、咽頭癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、島細胞膵臓癌、鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎盂と尿管、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カボジ肉腫、軟部肉腫、子宮癌、子宮肉腫、皮膚癌（非黒色腫）、皮膚癌（黒色腫）、メルケル細胞皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌

、咽喉癌、胸腺腫、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管やその他の泌尿器の移行上皮癌、妊娠性絨毛腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体癌、陰癌、外陰癌、ウィルムス腫瘍を含む。

【0517】

「血液系の細胞増殖性疾患」は、血液系の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。血液系の細胞増殖性疾患は、リンパ腫、白血病、骨髄性腫瘍、肥満細胞腫瘍、骨髄異形成、良性単クローン性免疫グロブリン血症、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ腫様丘疹症、真性多血症、慢性骨髄性白血病、原因不明の骨髄化生、および本態性血小板血症を含むことができる。血液系の細胞増殖性疾患は、過形成、異形成、および血液系の細胞の化生を含むことができる。ある形態では、本発明の組成物は、本発明の血液癌または本発明の血液細胞増殖性疾患からなる群から選択される癌を治療するために使用することができるか、またはそのような目的のための適切な候補を特定するために使用することができる。本発明の血液癌は、多発性骨髄腫、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、およびリンパ球や皮膚由来のリンパ腫を含む）、白血病（小児白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、および肥満細胞白血病を含む）を含むことができる。

10

【0518】

「肺の細胞増殖性疾患」は、肺の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。肺の細胞増殖性疾患は、肺細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。肺の細胞増殖性疾患は、肺癌、肺の前癌または前癌症状、および肺以外の体の組織や臓器の転移病変を含むことができる。ある形態において、本発明の組成物は、肺癌または肺の細胞増殖性疾患を治療するために使用されるか、またはそのような目的に適切な候補を特定するために使用することができる。肺癌は、肺の癌のすべての形態を含むことができる。肺癌は、悪性肺腫瘍、非浸潤性癌、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍を含むことができる。肺癌は、小細胞肺癌（「SCLC」）、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、中皮腫を含むことができる。肺癌は、「瘢痕癌」、気管支癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、大細胞神経内分泌癌を含むことができる。肺癌は、組織学的小および超微形態的不均一性（例えば、混合細胞型）を有する肺腫瘍を含むことができる。

20

【0519】

肺の細胞増殖性疾患は、肺細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。肺の細胞増殖性疾患は、肺癌、肺の前癌症状を含むことができる。肺の細胞増殖性疾患は、肺の過形成、化生、および異形成を含むことができる。肺の細胞増殖性疾患は、アスベスト誘発性過形成、扁平上皮化生、および良性反応性中皮化生を含むことができる。肺の細胞増殖性疾患は、重層扁平上皮による円柱上皮の置換、および粘膜異形成を含むことができる。タバコの煙やアスベストなどの吸入有害環境因子にさらされる個体は、肺の細胞増殖性疾患を発症するリスクが高い可能性がある。個体を肺の細胞増殖性疾患を発症しやすくする従来の肺疾患は、慢性間質性肺疾患、壊死性肺疾患、強皮症、リウマチ性疾患、サルコイドーシス、間質性肺炎、結核、繰り返す肺炎、特発性肺線維症、肉芽腫、石綿症、線維化性肺炎、およびホジキン病を含むことができる。

30

40

【0520】

「結腸の細胞増殖性疾患」は、結腸の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。好ましくは結腸の細胞増殖性疾患は、結腸癌である。ある形態において、本発明の組成物は、結腸癌または結腸の細胞増殖性疾患を治療するために使用されるか、またはそのような目的に適切な候補を特定するために使用することができる。結腸癌は、すべての形態の結腸の癌を含むことができる。結腸癌は、散発性および遺伝性結腸癌を含むことができる。結腸癌は、悪性結腸腫瘍、非浸潤性癌、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍を含むことができる。結腸癌は、腺癌、扁平上皮癌、および腺扁平上皮癌を含むことができる。結腸癌は、遺伝性非ポリポーシス結腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツー症候群、ターコット症候群、および若年性ポリポーシスからなる群

50

から選ばれる遺伝性症候群に関連することができる。結腸癌は、遺伝性非ポリポーシス結腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツー症候群、ターコット症候群、および若年性ポリポーシスからなる群から選ばれる遺伝性症候群によって引き起こされる場合がある。

【0521】

結腸の細胞増殖性疾患、結腸細胞に影響を及ぼす細胞増殖性疾患の全ての形態を含むことができる。結腸の細胞増殖性疾患は、結腸癌、結腸の前癌症状、結腸の腺腫性ポリープと結腸の異時性病変を含むことができる。結腸の細胞増殖性疾患は、腺腫を含むことができる。結腸の細胞増殖性疾患は、結腸の過形成、化生、異形成とによって特徴付けることができる。個体を結腸の細胞増殖性疾患を発症しやすくする従来の結腸疾患は、従来の結腸癌を含むことができる。個体を結腸の細胞増殖性疾患を発症しやすくする現在の結腸疾患は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含むことができる。結腸の細胞増殖性疾患は、p53、ras、FAP、およびDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異と関連付けることができる。個体は、p53、ras、FAP、およびDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異の存在のために、結腸の細胞増殖性疾患を発症するリスクが上昇することができる。

10

【0522】

「膵臓の細胞増殖性疾患」は、膵臓の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。膵臓の細胞増殖性疾患は、膵臓細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。膵臓の細胞増殖性疾患は、膵臓癌、膵臓の前癌または前癌症状、膵臓の過形成、及び膵臓の異形成、膵臓の良性増殖または病変、および膵臓の悪性増殖または病変、および膵臓以外の体の組織や臓器の転移性病変を含むことができる。膵臓癌は、膵臓癌のすべての形態を含む。膵臓癌は、膵管腺癌、腺扁平上皮癌、多形の巨大細胞癌、粘液腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢胞腺癌、細葉細胞癌、未分類の大細胞癌、小細胞癌、膵芽腫、乳頭状腫瘍、粘液性嚢胞腺腫、嚢胞性乳頭腫瘍、および漿液性嚢胞腺腫を含む。膵臓癌はまた、組織学的小および超微形態的不均一性（例えば、混合細胞型）を有する膵臓腫瘍を含むことができる。

20

【0523】

「前立腺の細胞増殖性疾患」は、前立腺の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。前立腺の細胞増殖性疾患は、前立腺細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。前立腺の細胞増殖性疾患は、前立腺癌、前立腺の前癌または前癌症状、前立腺の良性増殖または病変、および前立腺の悪性増殖または病変、および前立腺以外の体の組織や臓器の転移性病変を含むことができる。前立腺の細胞増殖性疾患は、前立腺の過形成、化生、および異形成を含むことができる。

30

【0524】

「皮膚の細胞増殖性疾患」は、皮膚の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。皮膚の細胞増殖性疾患は、皮膚細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。皮膚の細胞増殖性疾患は、皮膚の前癌または前癌症状、皮膚の良性増殖または病変、皮膚の黒色腫、悪性黒色腫、および他の悪性増殖または病変、および皮膚以外の体の組織や臓器の転移性病変を含むことができる。皮膚の細胞増殖性疾患は、皮膚の過形成、化生、および異形成を含むことができる。

40

【0525】

「卵巣の細胞増殖性疾患」は、卵巣の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。卵巣の細胞増殖性疾患は、卵巣細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。卵巣の細胞増殖性疾患は、卵巣の前癌または前癌症状、卵巣の良性増殖または病変、卵巣癌、卵巣の悪性増殖または病変、および卵巣以外の体の組織や臓器の転移性病変を含むことができる。卵巣の細胞増殖性疾患は、卵巣の過形成、化生、および異形成を含むことができる。

【0526】

「乳房の細胞増殖性疾患」は、乳房の細胞が関与する細胞増殖性疾患である。乳房の細

50

胞増殖性疾患は、乳房細胞に影響を与えるすべての形態の細胞増殖性疾患を含むことができる。乳房の細胞増殖性疾患は、乳癌、乳房の前癌または前癌症状、乳房の良性増殖または病変、乳房の悪性増殖または病変、および乳房以外の体の組織や臓器の転移性病変を含むことができる。乳房の細胞増殖性疾患は、乳房の過形成、化生、および異形成を含むことができる。

【0527】

乳房の細胞増殖性疾患は、乳癌の前癌状態でもよい。本発明の組成物は、乳房の前癌状態を治療するために使用することができる。乳房の前癌状態は、乳房の異型過形成、非浸潤性乳管癌（DCIS）、管内癌、非浸潤性小葉癌（LCIS）、小葉腫瘍、乳房のステージ0またはグレード0成長や病変（例えばステージ0またはグレード0乳癌または非浸潤性癌）を含むことができる。乳房の前癌状態は、米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer；AJCC）、によって受け入れられているTNM分類スキームに従ってステージ分類され、原発腫瘍（T）はT0またはTisのステージに割り当てられ；所属リンパ節（N）はN0のステージに割り当てられ；そして、遠隔転移（M）はM0の段階に割り当てられている。

10

【0528】

乳房の細胞増殖性疾患は、乳癌でもよい。ある形態において本発明の組成物は、乳癌を治療するために使用されるか、またはそのような目的に適切な候補を特定するために使用することができる。乳癌は、乳房の癌のすべての形態を含むことができる。乳癌は、原発性上皮乳癌を含むことができる。乳癌は、リンパ腫、肉腫、または悪性黒色腫などの他の腫瘍に乳房が関与する癌を含みすることができる。乳癌は、乳房の癌、乳房の腺管癌、乳房の小葉癌、乳房の未分化癌、乳房の葉状嚢肉腫、乳房の血管肉腫、および乳房の原発性リンパ腫を含むことができる。乳癌は、ステージI、II、IIIA、IIIB、IIIC、およびIV乳癌を含むことができる。乳房の腺管癌は、主要な乳管内成分を有する上皮内浸潤癌、炎症性乳癌、および面皰、粘液（コロイド）、髄、リンパ性浸潤を有する髄、乳頭、スキルス、管状からなる群から選択される組織型を有する乳房の腺管癌を含むことができる。乳房の小葉癌は、主要な上皮内成分を有する浸潤性小葉癌と浸潤性小葉癌を含むことができる。乳癌は、パジェット病、管内癌を有するパジェット病、および浸潤性乳管癌を有するパジェット病を含むことができる。乳癌は、組織学的小葉癌および超微形態的不均一性（例えば、混合細胞型）を有する肺腫瘍を含むことができる。

20

30

【0529】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、乳癌を治療するために使用できるか、またはそのような目的のための適切な候補を特定するために使用することができる。治療すべき乳癌は、家族性乳癌を含むことができる。治療すべき乳癌は、男性対象で発生し得る。治療すべき乳癌は、女性対象で発生し得る。治療すべき乳癌は、更年期前の女性対象または更年期後の女性対象で発生し得る。治療すべき乳癌は、30才またはそれ以上の対象、または30才より若い対象で発生し得る。治療すべき乳癌は、50才またはそれ以上の対象、または50才より若い対象で発生し得る。治療すべき乳癌は、70才またはそれ以上の対象、または70才より若い対象で発生し得る。

40

【0530】

治療すべき乳癌は、BRCA1、BRCA2、またはp53中の家族性または自発性変異を特定するために型判定することができる。治療すべき乳癌は、HER2/neu遺伝子増幅を有するか、HER2/neuを過剰発現するか、または低レベル、中レベル、もしくは高レベルのHER2/neu発現を有するとして、型判定することができる。治療すべき乳癌は、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）、ヒト表皮増殖因子受容体-2、Ki-67、CA15-3、CA27-29、およびc-Metからなる群から選択されるマーカーについて、型判定することができる。治療すべき乳癌は、ER不明、ERリッチ、ERプアとして型判定することができる。治療すべき乳癌は、ER陰性またはER陽性として型判定することができる。乳癌のER型判定は、任意の再現性

50

のある手段により行うことができる。乳癌の E R 型判定は、Onkologie 27: 175-179 (2004) に記載のように行うことができる。治療すべき乳癌は、P R 陽性または P R 陰性として型判定することができる。治療すべき乳癌は、受容体陽性または受容体陰性として型判定することができる。治療すべき乳癌は、高血中レベルの C A 1 5 - 3、または C A 2 7 - 2 9、またはこれらの両方に関連するとして、型判定することができる。

【0531】

治療すべき乳癌は、乳房の局在化腫瘍を含むことができる。治療すべき乳癌は、負のセンチネルリンパ節 (S L N) 生検に関連する乳房の腫瘍を含むことができる。治療すべき乳癌は、正センチネルリンパ節 (S L N) 生検に関連する乳房の腫瘍を含むことができる。治療すべき乳癌は、1つ又はそれ以上の腋窩リンパ節に関連する乳房の腫瘍を含むことができ、ここで、腋窩リンパ節は任意の適用可能なステージ分類されている。治療すべき乳癌は、リンパ節転移陰性の状態 (例えば、リンパ節転移陰性) またはリンパ節陽性の状態 (例えば、リンパ節陽性) を有するとして型判定された乳房の腫瘍を含むことができる。治療すべき乳癌は、体内で他の場所に転移した乳癌の腫瘍を含むことができる。治療すべき乳癌は、骨、肺、肝臓、または脳からなる群から選択される場所に転移したものとして分類することができる。治療すべき乳癌は、転移、局在化、局所的、局所的、局所的進行、遠隔、多中心性、両側性、同側性、対側性、新たな診断、再発性、および手術不可能、からなる群から選ばれる特徴に応じて分類することができる。

【0532】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象で、乳癌の細胞増殖性疾患を治療または予防するために、または乳癌を治療または予防するために、使用できるか、またはそのような目的のための適切な候補を特定するために使用することができる。一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象は、乳癌の家族歴があるかまたは個人的病歴がある女性対象である。一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象は、B R C A 1 または B R C A 2 またはこれらの両方に生殖細胞系変異または自発性変異を有する女性対象である。一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象は、乳癌および B R C A 1 または B R C A 2 またはこれらの両方に生殖細胞系変異または自発性変異の家族歴を有する女性対象である。一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象は、30才超の、40才超の、50才超の、60才超の、70才超の、80才超の、または90才超の女性である。一般人と比較して乳癌を発症するリスクが上昇している対象は、乳房の非定型過形成、乳管癌の過形成 (D C I S)、管内癌、上皮内小葉癌 (L C I S)、小葉腫瘍、または乳房のステージ0成長または病変 (例えば、ステージ0またはグレード0の乳癌、または上皮内癌) を有する対象である。

【0533】

治療すべき乳癌は、Scarff-Bloom-Richardson システムに従って組織学的にグレード分類することができ、ここで、乳癌は、有糸分裂数スコア (mitosis count score) 1、2、または3を；核多形性スコア (nuclear pleiomorphism score) 1、2、または3を；腺腔形成度スコア (tubule formation score) 1、2、または3を；および、3～9の総Scarff-Bloom-Richardsonスコアを、割り当てられている。治療すべき乳癌は、グレード1、グレード1-2、グレード2、グレード2-3、またはグレード3からなる群から選択される、乳癌の治療に関する国際コンセンサスパネル (International Consensus Panel on the Treatment of Breast Cancer) に従って、腫瘍悪性度を割り当てることができる。

【0534】

治療すべき癌は、米国癌合同委員会 (American Joint Committee on Cancer ; A J C C) の T N M 分類スキームに従ってステージ分類することができ、ここで e、腫瘍 (T) は、T X、T 1、T 1 m i c、T 1 a、T 1 b、T 1 c、T 2、T 3、T 4、T 4 a、T 4 b、T 4 c、または T 4 d のステージに割り当てられ；かつここで、所属リンパ節 (N)

は、NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b、またはN3cのステージに割り当てられ；かつここで、遠隔転移(M)は、MX、M0、またはM1のステージを割り当てることができる。治療すべき癌は、米国癌合同委員会(AJCC)の分類に従って、ステージI、ステージIIA、ステージIIB、ステージIIIA、ステージIIIB期、ステージIIC期、またはステージIVとしてステージ分類することができる。治療すべき癌は、AJCC分類に従ってグレードGX(例えば、等級を評価することができない)、グレード1、グレード2、グレード3、またはグレード4としてグレードを割り当てることができる。治療すべき癌は、AJCC病理分類(pN)に従って、pNX、pN0、PN0(I-)、PN0(I+)、PN0(mol-)、PN0(mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b、またはpN3cに従って分類することができる。

10

【0535】

治療すべき癌は、直径が約2cm未満であるかまたはこれに等しいことが測定されている腫瘍を含むことができる。治療すべき癌は、直径が約3cm未満であるかまたはこれに等しいことが測定されている腫瘍を含むことができる。治療すべき癌は、直径が約5cm未満であるかまたはこれに等しいことが測定されている腫瘍を含むことができる。治療すべき癌は、顕微鏡的外観により、十分な分化している、中程度に分化している、あまり分化していない、または分化していないとして分類することができる。治療すべき癌は、顕微鏡的外観により、有糸分裂数(例えば、細胞分裂の量)または核多形性(例えば、細胞の変化)について分類することができる。治療すべき癌は、顕微鏡的外観により、壊死の領域(例えば、死滅しているまたはまたは変性している細胞の領域)に関連しているとして分類することができる。治療すべき癌は、異常な核型を有する、染色体数の異常を有する、または外観に異常がある1つ又はそれ以上の染色体を有するとして分類することができる。治療すべき癌は、異数体、三倍体、四倍体、または変更された倍数体を有するとして分類することができる。治療すべき癌は、染色体転座、染色体全体の欠失もしくは複製、染色体の一部の欠失、複製もしくは増幅の領域を有するとして分類することができる。

20

【0536】

治療すべき癌は、DNAサイトメトリー、フローサイトメトリー、またはイメージサイトメトリーにより評価することができる。治療すべき癌は、細胞分裂の合成段階(例えば、細胞分裂のS期)の細胞の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、or 90%を有するとして、型判定することができる。治療すべき癌は、少ないS期画分、または多いS期画分を有するとして、型判定することができる。

30

【0537】

本明細書において「正常細胞」は、「細胞増殖障害」として分類することができない細胞である。正常細胞は、望ましくない症状または疾患の出現につながることもできる無秩序なもしくは異常な増殖、又はその両方が欠如している。好ましくは正常細胞は、正常に機能する細胞周期チェックポイント制御機構を有する。

【0538】

本明細書において「細胞に接触している」は、化合物または物質の他の成分が、細胞と直接接触しているか、または細胞で所望の生物学的作用を誘導するのに充分近い、状態をいう。

40

【0539】

本明細書において「候補化合物」は、研究者または臨床家により求められている、細胞、組織、系、動物、またはヒトの所望の生物学的もしくは医学的応答を、その化合物が誘発する可能性があるかどうかを調べるために、1つ又はそれ以上のインビトロまたはインビボの生物学的アッセイで試験されているかまたは試験されるであろう、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物をいう。候補化合物は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物である。生物学的もしくは

50

医学的応答は、癌の治療でもよい。生物学的もしくは医学的応答は、細胞増殖性疾患の治療または予防でもよい。生物学的応答または作用はまた、インビトロでまたは動物モデルで起きる細胞増殖または成長の変化、ならびにインビトロで観察できる他の生物学的変化を誘導することができる。インビトロまたはインビボの生物学的アッセイは、特に限定されないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロの細胞生存活性アッセイ、および本明細書に記載のアッセイを含むことができる。

【0540】

本明細書において"単剤療法"は、それを必要とする対象への単一の活性化合物または治療化合物の投与を意味する。好ましくは単剤療法は、活性化合物の治療有効量の投与を伴う。例えば、癌の治療を必要とする対象に、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体の1つを用いる、癌の単剤療法。単剤療法は、好ましくは治療上有効な量で存在する組み合わせの各成分とともに複数の活性化合物の組み合わせが投与される併用療法と、対比することができる。本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を用いる単剤療法は、所望の生物学的作用を誘導するのに、併用療法より有効な場合がある。

10

【0541】

本明細書において「治療している」または「治療する」は、疾患、症状、または障害と闘うための、患者の管理とケアを説明し、疾患、症状、または障害の症状または合併症を緩和するための、または疾患、症状、または障害を排除するための、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の投与を含む。用語「治療する」はまた、細胞のインビトロでのまたは動物モデルの治療を含む。

20

【0542】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物はまた、関連する疾患、症状、または障害を予防するために、またはそのような目的のための適切な候補を特定するために、使用されるかまたは使用できる。本明細書において「予防している」または「予防する」は、そのような疾患、症状、または障害の症状または合併症の発症を、低減させるかまたは排除することを説明する。

30

【0543】

本明細書において用語「緩和する」は、そのプロセスにより疾患の兆候または症状の重症度が低下するプロセスを説明することが糸される。重要なことは、兆候または症状は、排除しなくても緩和できることである。本発明の化合物の投与は、兆候または症状の排除に至ることがあるが、排除は必須ではない。有効な投与量は、兆候または症状の重症度を低下させることが予測される。例えば、複数の部位に起きる癌のような障害の兆候または症状は、複数の部位の少なくとも1つで癌の重症度が低下するなら、緩和される。

【0544】

本明細書において用語「重症度」は、前癌状態または良性状態から悪性状態へ転換する癌の可能性を説明することを意図する。あるいは、またはさらに、重症度は、TNMシステム（国際対癌連合（International Union Against Cancer；UICC）と米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer；AJCC）によって受け入れられている）または他の当該分野で認識されている方法に従って、癌のステージを説明することを意図する。癌のステージは、原発性腫瘍の位置、腫瘍の大きさ、腫瘍の数、およびリンパ節転移（リンパ節への癌の広がり）のような要因に基づく、癌の程度または重症度をいう。あるいは、またはさらに、重症度は、当該分野で認識されている方法（参照、国立癌研究所（National Cancer Institute）、www.cancer.gov）により、腫瘍グレードを説明することを意図する。腫瘍グレードは、癌細胞が顕微鏡下でいかに異常に見えるか、および腫瘍がいかに早く増殖し拡散するかを、分類するために使用されるシステムである。細胞の構造および成長パターンを含む腫瘍のグレードを決定する時、多くの要因が考慮される。腫

40

50

瘍のグレードを決定するために使用される具体的な因子は、癌の種類ごとに異なる。重症度はまた、組織学的グレード（分化とも呼ばれる）を説明し、これは、腫瘍細胞がどの程度、同じ組織型の正常細胞に似ているかをいう（国立癌研究所、www.cancer.govを参照）。さらに重症度は、腫瘍細胞中の核サイズと形、および分裂している腫瘍細胞の割合を示す、核グレードを記述する（国立癌研究所、www.cancer.govを参照）。

【0545】

重症度はまた、腫瘍が、増殖因子を分泌し、細胞外マトリックスを分解し、血管形成し、並置された組織への接着を失い、または転移した程度、を記述することができる。さらに重症度は、原発腫瘍が転移したの場所の数を記述することができます。最終的に重症度は、様々な種類と位置の腫瘍を治療することの難しさを含むことができる。例えば、手術不可能な腫瘍、複数の身体システム（血液学および免疫学腫瘍）へのより大きなアクセスを持っている癌、および伝統的な治療に最も耐性があるものは、最も重症であると考えられる。このような状況では、対象の平均余命を延長および／または痛みを低減すること、癌細胞の割合を減少させること、または1つのシステムに細胞を制限すること、および癌ステージ／組織学的グレード／核グレードを改善することが、癌の徴候または症状を軽減すると考えられる。

10

【0546】

本明細書において用語「症状」は、疾患、病気、傷害、または体内で何かがおかしいことを示す指標として定義される。症状は、症状を経験している個体により、感じられ気づかれるが、他人には簡単に気づかれない。他人とは、非医療従事者として定義される。

20

【0547】

本明細書において用語「兆候」はまた、体内で何かがおかしいことの指標として定義される。しかし徴候は、医師、看護師、その他の医療専門家によって見ることができるものとして定義される。

【0548】

癌は、ほぼすべての徴候または症状を引き起こし得る疾患の群である。兆候および症状は、癌のある場所、癌の大きさ、および癌がどの程度近くの臓器や構造体に影響を与えるかに依存する。癌が広がる（転移する）場合、症状は、体のさまざまな部分に表われることがある。

【0549】

癌が増殖すると、これは近くの臓器、血管、および神経に押しやり始める。この圧力は、癌の徴候と症状のいくつかを生み出す。癌、脳の特定の部分などの重要な領域にある場合、最小の腫瘍でも初期症状を引き起こすことがある。

30

【0550】

癌はかなり大きく増殖するまでは、時に、それが症状を引き起こさないところで始まる。例えば膵臓癌は、通常、身体の外側から感じられるのに十分な大きさに成長しない。いくつかの膵臓癌は、近くの神経のまわりで成長し始める（これは腰痛を引き起こす）まで、症状を引き起こさない。他の膵臓癌は、胆管の周りに成長し、これが胆汁の流れを遮断し、黄疸として知られる皮膚の黄変につながる。膵臓癌がこれらの兆候または症状を引き起こした時点で、これは通常、進行したステージに達している。

40

【0551】

癌はまた、発熱、倦怠感、または体重減少などの症状を引き起こすことがある。これは、癌細胞が、身体のエネルギー供給の大部分を使い切るか、または体内の代謝を変化させる物質を放出するためであろう。あるいは癌は、免疫系がこれらの症状を引き起こす方法で、免疫系を反応させることがある。

【0552】

癌細胞は時に、通常は癌に起因すると考えられていない症状を引き起こす物質を血流中に放出する。例えば、膵臓のいくつかの癌は、脚の静脈に血栓を発生させる物質を放出することがある。一部の肺癌は、血中カルシウム濃度に影響を与えるホルモン様物質を作り、神経と筋肉に影響を与え、衰弱やめまいを引き起こす。

50

【0553】

癌は、種々のサブタイプの細菌細胞が存在する時起きるいくつかの全身性の兆候または症状を示す。癌を有する多くの人は、その疾患のある時点で体重が減少するであろう。10ポンド以上の原因不明（意図しない）体重減少は、癌の最初の兆候、特に脾臓、胃、食道、または肺の癌かもしれない。

【0554】

発熱は、癌には非常に一般的であるが、より進行した癌でより頻繁に見られる。ほぼすべての癌患者は、特に癌またはその治療が免疫系に影響を与える場合、どこかの時点で発熱し、これは、体が感染と戦うことをより困難にする。あまり頻繁ではないが、発熱は、白血病やリンパ腫のような癌の初期兆候のことがある。

10

【0555】

疲労は、癌が進行している重要な症状の場合がある。しかし、白血病のような癌で、または一部の結腸または胃の癌のように、血の継続的な損失を引き起こしている場合、疲労が早期に起こることがある。

【0556】

疼痛は、骨の癌や精巣癌のようないくつかの癌の初期症状の場合がある。しかし、疼痛は、しばしば進行した疾患の症状である。

【0557】

皮膚（次節を参照）の癌と一緒に、いくつかの内部の癌は、目に見える皮膚の兆候を引き起こすことがある。これらの変化は、皮膚が暗く（色素沈着）、黄色（黄疸）に、または赤（紅斑）に見える；かゆみ；又は過度の髪の毛の成長を含む。

20

【0558】

あるいは、またはさらに、癌のサブタイプは特定の徴候または症状を示す。排便習慣や膀胱機能の変化は、癌を示している可能性がある。長期的な便秘、下痢、又は糞便の大きさの変化は、結腸癌の徴候の場合がある。排尿痛、尿中の血液、または膀胱機能の変化（例えば、頻尿、少ない排尿）は、膀胱または前立腺癌に関連していることがある。

【0559】

皮膚の状態の変化または新しい皮膚の出現は、癌を示している可能性がある。皮膚癌は出血し、治癒しない傷のように見えることがある。口中の長期的な痛みは、特に、喫煙、タバコをかむ、または頻繁にアルコールを飲む患者では、口腔癌の可能性がある。陰茎または膣の痛みは、感染の兆候または早期癌かもしれない。

30

【0560】

異常な出血や帯下は、癌を示している可能性がある。異常な出血は、早期癌でも進行癌でも起こることがある。喀痰（痰）中の血液は、肺癌の徴候である可能性がある。糞便中の血液（または暗いもしくは黒い便）は、結腸癌または直腸癌の兆候かもしれない。子宮頸部や子宮内膜（子宮の内側）の癌は、膣からの出血を引き起こすことがある。尿中の血液は、膀胱癌または腎臓癌の徴候であることがある。乳首から血の分泌物は、乳癌の徴候であることがある。

【0561】

乳房や体の他の部分の肥厚やしこりは、癌の存在を示す可能性がある。多くの癌は主に乳癌、皮膚を介して感じることができ、ほとんどは、乳房、睾丸、リンパ節（腺）、および身体軟組織中の癌である。しこりや肥厚は、癌の早期または後期徴候であることがある。すべてのしこりや肥厚形成は、特にその形成が新しいか、サイズが大きくなってきた場合は、癌の指標である可能性がある。

40

【0562】

消化不良または嚥下困難は、癌を示している可能性がある。これらの症状は一般に他の原因があるが、消化不良または嚥下の問題は、食道、胃、または咽頭（のど）の癌の徴候である可能性がある。

【0563】

いぼやほくろの最近の変化は、癌の指標である可能性がある。いぼ、ほくろ、またはそ

50

ばかすの、大きさ、又は形状の変化、またはその明確な境界線の喪失は、癌の潜在的な進行を示す。例えば、皮膚病変は、黒色腫のことがある。

【0564】

しつこい咳や嘔声は、癌の指標である可能性がある。治まらない咳は、肺癌の徴候である可能性がある。嘔声は、喉頭（ボイスボックス）または甲状腺の癌の徴候である可能性がある。

【0565】

上記の徴候や症状は、癌で見られる、より一般的なものであるが、あまり一般的であり、ここに記載されていない多くのものがある。

【0566】

癌を治療すると、腫瘍の大きさの減少を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。腫瘍の大きさの減少はまた、「腫瘍退縮」と呼ぶことができる。好ましくは治療後、腫瘍の大きさは、治療前の大きさと比較して、10%又はそれ以上減少し、より好ましくは20%又はそれ以上以上減少し、より好ましくは30%又はそれ以上減少し、より好ましくは40%又はそれ以上減少し、さらにより好ましくは50%又はそれ以上減少し、そして最も好ましくは75%又はそれ以上減少する。腫瘍の大きさは、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。腫瘍の大きさは、腫瘍の直径として測定することができる。

【0567】

癌を治療すると、腫瘍の容積の減少を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、腫瘍の容積は、治療前の容積と比較して、5%又はそれ以上減少し、さらに好ましくは、腫瘍の容積は、10%又はそれ以上減少し、より好ましくは20%又はそれ以上以上減少し、より好ましくは30%又はそれ以上減少し、より好ましくは40%又はそれ以上減少し、さらにより好ましくは50%又はそれ以上減少し、そして最も好ましくは75%又はそれ以上低減される。腫瘍の容積は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。

【0568】

癌を治療すると、腫瘍の数の減少を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、腫瘍の数は、治療前の数と比較して、5%又はそれ以上減少し、さらに好ましくは、腫瘍数は、10%又はそれ以上減少し、より好ましくは20%又はそれ以上以上減少し、より好ましくは30%又はそれ以上減少し、より好ましくは40%又はそれ以上減少し、さらにより好ましくは50%又はそれ以上減少し、そして最も好ましくは75%又はそれ以上減少する。腫瘍の数は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。腫瘍の数は、肉眼でまたは特定の倍率で見て腫瘍を計数することにより測定される。好ましくは、特定の倍率は、2×、3×、4×、5×、10×、または50×である。

【0569】

癌を治療すると、原発性腫瘍部位とは異なる他の組織または臓器での転移病変の数の減少を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、転移病変の数は、治療前の数と比較して、5%又はそれ以上減少し、さらに好ましくは、転移病変の数は、10%又はそれ以上減少し、より好ましくは20%又はそれ以上以上減少し、より好ましくは30%又はそれ以上減少し、より好ましくは40%又はそれ以上減少し、さらにより好ましくは50%又はそれ以上減少し、そして最も好ましくは75%又はそれ以上減少する。転移病変の数は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。転移病変の数は、肉眼でまたは特定の倍率で見て転移病変を計数することにより測定される。好ましくは、特定の倍率は、2×、3×、4×、5×、10×、または50×である。

【0570】

癌を治療すると、担体のみを投与されている集団と比較して、治療された対象の集団の平均生存時間の増加を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好まし

10

20

30

40

50

くは平均生存時間は、30日超、さらに好ましくは60日超、さらに好ましくは90日超、そしてまた好ましくは120日超増加するであろう。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。集団の平均生存時間の増加は、ある集団について、例えば活性化合物による治療を開始した後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。集団の平均生存時間の増加はまた、ある集団について、例えば活性化合物による第1回の治療の完了後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。

【0571】

癌を治療すると、未治療の対象の集団と比較して、治療された対象の集団の平均生存時間の増加を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは平均生存時間は、30日超、さらに好ましくは60日超、さらに好ましくは90日超、そしてまた好ましくは120日超増加するであろう。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現性のある手段により測定することができる。集団の平均生存時間の増加は、ある集団について、例えば活性化合物による治療を開始した後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。集団の平均生存時間の増加はまた、ある集団について、例えば活性化合物による第1回の治療の完了後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。

10

【0572】

癌を治療すると、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体、ではない薬剤による単独療法を受けている集団と比較して、治療された対象の集団の平均生存時間の増加を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは平均生存時間は、30日超、さらに好ましくは60日超、さらに好ましくは90日超、そしてまた好ましくは120日超増加するであろう。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現性のある手段により測定することができる。集団の平均生存時間の増加は、ある集団について、例えば活性化合物による治療を開始した後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。集団の平均生存時間の増加はまた、ある集団について、例えば活性化合物による第1回の治療の完了後の平均生存時間を計算することにより測定することができる。

20

【0573】

癌を治療すると、担体のみを投与されている集団と比較して、治療された対象の集団の死亡率の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。癌を治療すると、未治療の集団と比較して、治療された対象の集団の死亡率の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。癌を治療すると、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体、ではない薬剤による単独療法を受けている集団と比較して、治療された対象の集団の死亡率の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは、死亡率は、2%超、さらに好ましくは5%超、さらに好ましくは10%超、そして最も好ましくは25%超低下するであろう。集団の死亡率の低下は、任意の再現性のある手段により測定することができる。集団の死亡率の低下は、ある集団について、活性化合物による治療を開始した後の、単位時間当たりの疾患関連死亡例の平均数を計算することにより測定することができる。集団の平均生存時間の増加はまた、ある集団について、例えば活性化合物による第1回の治療の完了後の疾患関連死亡例の平均数を計算することにより測定することができる。

30

40

【0574】

癌を治療すると、腫瘍増殖速度低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、腫瘍増殖速度は、治療前の数と比較して、少なくとも5%低下、さらに好ましくは少なくとも20%低下、さらに好ましくは少なくとも30%低下、さらに好ましくは少なくとも40%低下、さらに好ましくは少なくとも50%低下、そして最も好ましくは少なくとも75%低下しているであろう。腫瘍増殖速度は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。腫瘍増殖速度は、単位時間当たりの腫

50

瘍の直径の変化に従って測定することができる。

【0575】

癌を治療すると、腫瘍再増殖の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、腫瘍再増殖は、5%未満であろう。さらに好ましくは腫瘍再増殖は、10%未満、20%未満、30%未満、40%未満、50%未満、そして最も好ましくは75%未満であろう。腫瘍再増殖は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。腫瘍再増殖は、例えば、治療後の、先の腫瘍の収縮後の、腫瘍の直径の増加を測定することにより、測定される。腫瘍再増殖の低下は、治療を停止後に、腫瘍が再度発生しないことにより示される。

【0576】

10

細胞増殖性疾患を治療または予防すると、細胞増殖速度の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、細胞増殖速度は、少なくとも5%低下し、さらに好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、そして最も好ましくは少なくとも75%低下するであろう。細胞増殖速度は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。細胞増殖速度は、単位時間当たりの組織試料中の分裂細胞の数を測定することにより測定される。

【0577】

細胞増殖性疾患を治療または予防すると、増殖細胞の比率の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、増殖細胞の比率は、少なくとも5%低下し、さらに好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、そして最も好ましくは少なくとも75%低下するであろう。増殖細胞の比率は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。好ましくは増殖細胞の比率は、例えば組織試料中の非分裂細胞の数に対する分裂細胞の数を定量することにより測定される。増殖細胞の比率は、有糸分裂指数と同等でもよい。

20

【0578】

細胞増殖性疾患を治療または予防すると、細胞増殖の面積または領域の大きさの低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、細胞増殖の面積または領域の大きさは、治療前のその大きさと比較して、少なくとも5%低下し、さらに好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、そして最も好ましくは少なくとも75%低下するであろう。細胞増殖の面積または領域の大きさは、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。細胞増殖の面積または領域の大きさは、細胞増殖の面積または領域の直径または幅として測定してもよい。

30

【0579】

細胞増殖性疾患を治療または予防すると、異常な外観または形態を有する細胞の数または比率の低下を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。好ましくは治療後、異常な形態を有する細胞の数は、治療前のその大きさと比較して、少なくとも5%低下し、さらに好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも20%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも40%、さらに好ましくは少なくとも50%、そして最も好ましくは少なくとも75%低下するであろう。異常な外観または形態は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。異常な細胞形態は、顕微鏡、例えば倒立組織培養顕微鏡により、測定することができる。異常な細胞形態は、核多形の形態を取ることができる。

40

【0580】

本明細書において用語「選択的に」は、ある集団では別の集団より高い頻度で発生する傾向があることを意味する。比較される集団は細胞集団でもよい。本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、正

50

常細胞にではなく、癌又は前癌細胞に対して選択的に作用してもよい、または活性することができる。本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、選択的に作用してある分子標的（例えば、標的タンパク質メチル転移酵素）を変化させるが、別の分子標的（例えば、非標的タンパク質メチル転移酵素）を大きく変化させない。本発明はまた、タンパク質メチル転移酵素のような酵素の活性を選択的に阻害するための方法を提供する。好ましくは、ある事象が、集団Bに比較して集団Aで2倍以上頻繁に起きるなら、その事象は、集団Bに対して集団Aで選択的に起きる。ある事象が、集団Aで5倍を越えてより頻繁に起きるなら、その事象は選択的に起きる。ある事象が、集団Bと比較して、10倍を越えて、さらに好ましくは50倍を越えて、さらにより好ましくは10倍を越えて、そして最も好ましくは1000倍を越えて、集団Aでより頻繁に起きるなら、その事象は選択的に起きる。例えば、細胞死は、正常細胞と比較して、癌細胞で2倍を越えてより頻繁に起きるなら、それは癌細胞で選択的に起きると言われるであろう。

10

【0581】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、分子標的（例えば、標的タンパク質メチル転移酵素）の活性を調節することができるか、または調節することができる。調節は、分子標的の活性を刺激または阻害することをいう。好ましくは、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、同じ条件下であるが該化合物の存在のみが欠如している分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を、少なくとも2倍刺激または阻害するなら、該化合物は、分子標的の活性を調節する。さらに好ましくは、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、同じ条件下であるが該化合物の存在のみが欠如している分子標的の活性と比較して、該化合物は、分子標的の活性を、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍刺激または阻害するなら、分子標的の活性を調節する。分子標的の活性は、任意の再現性のある測定手段により測定することができる。分子標的の活性は、インビトロまたはインビボで測定してもよい。例えば、分子標的の活性は、インビトロで酵素活性アッセイまたはDNA結合アッセイにより測定されるか、または分子標的の活性は、インビトロでレポーター遺伝子の発現をアッセイすることにより測定してもよい。

20

30

【0582】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、同じ条件下であるが該化合物の存在のみが欠如している分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を10%を越えて刺激または阻害することが無いなら、該化合物は、分子標的の活性を大きく制御しない。

【0583】

本明細書において用語「アイソザイム選択的」は、酵素の第2のアイソフォームと比較して、酵素の第1のアイソフォームの優先的阻害または刺激を意味する（例えば、タンパク質メチル転移酵素アイソザイムベータと比較して、タンパク質メチル転移酵素アイソザイムアルファの優先的な阻害または刺激）。好ましくは、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、生物学的効果を達成するのに必要な用量で、少なくとも4倍の差、好ましくは10倍の差、より好ましくは50倍の差を示す。好ましくは本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、阻害の範囲にわたってこの差を示し、この差は、目的の分子標的について、IC₅₀（すなわち50%阻害）で例示される。

40

【0584】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を、これが必要な細胞または対象に投与することは、目的のタンパク質メチル転移酵素の活性の調節（すなわち、刺激または阻害）を引き起こしてもよい、ま

50

たは引き起こすことができる。

【0585】

本発明は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の生物活性を評価するための方法、またはEZH2のY641変異体のインヒビターとして試験化合物を同定する方法を提供する。ある態様において、本方法は、単離されたEZH2のY641変異体を、ヒストン基質、メチル基ドナー（例えば、S-アデノシルメチオニン（SAM））、および試験化合物と組合せ（ここで、ヒストン基質は、非メチル化H3-K27、モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるH3-K27の型を含む）；ヒストン基質内のH3-K27のメチル化を検出するためのアッセイを行い、こうして、試験化合物の存在下でのH3-K27のメチル化が、試験化合物の非存在下でのH3-K27のメチル化より小さい時、試験化合物をEZH2のY641変異体のインヒビターとして同定する、ことを含む。H3-K27のメチル化を検出するためのアッセイは、メチル化の速度、メチル化の程度、またはメチル化の速度と程度の両方を測定するように選択することができる。

10

【0586】

EZH2のY641変異体は、PRC2複合体またはその機能的同等物として単離される。本明細書において用語「単離される」は、天然に存在する時、複合体とともに見いだされる他の成分から、実質的に分離されることを意味する。化合物は、必ずしも精製する必要無く、単離することができる。ある態様において、EZH2の変異体は、EZH2のY641変異体と、EEDおよびSUZ12との複合体として単離される。別の態様において、EZH2の変異体は、EZH2のY641変異体と、EED、SUZ12、およびRbAp48との複合体として単離される。適切な条件下では、この機能的同等物のPRC2複合体は、H3-K27のヒストンメチル転移酵素活性を示す。ある態様において、複合体は、RbAp48有り又は無しの、組換え発現された成分ポリペプチド、例えばEZH2、EED、SUZ12からなる。

20

【0587】

単離されたEZH2のY641変異体は、ヒストン基質と組合わされる。ヒストン基質は、EZH2の基質として機能することができる、ヒストンポリペプチドまたはそのフラグメントの適切な供給源を含む。ある態様においてヒストン基質は、対象から単離されたヒストンを含む。ヒストンは、対象の細胞から、任意の適切な方法を使用して単離され、そのような方法は、当業者に公知であり、ここでさらに記載する必要は無い。例えば、Fang et al. (2004) Methods Enzymol 377:213-26を参照されたい。以下の実施例に従って、ある態様において、ヒストン基質はヌクレオソームとして提供される。以下の実施例に従って、ある態様においてヒストン基質は、鳥類（ニワトリ）赤血球ヌクレオソームとして提供される。

30

【0588】

こうして提供されるヒストン基質は、ヒストン修飾の状態（ウェスタンブロッティングにより判定されるH3-K27メチル化の種々の状態を含む）とH3-K27メチル化状態特異的抗体との混合物を含んでよい。ある態様において、ヒストン基質は、精製された完全長ヒストンH3として提供してもよい。そのような精製された完全長ヒストンH3は、H3-K27メチル化の点で均一な調製物として、またはH3-K27メチル化の種々の状態の混合物として、提供してもよい。H3-K27メチル化の状態の点で、単離されたヒストンH3の均一な調製物は、一部は、適切なH3-K27メチル化状態特異的抗体を充填した免疫親和性カラムを通過させることにより、または適切なH3-K27メチル化状態特異的抗体で被覆した磁性ビーズを使用して免疫沈降させることにより、調製してもよい。あるいは、またはさらに、H3-K27のメチル化は、アッセイを実施する一部として性状解析される。例えば、出発物質であるヒストン基質は、50%の非メチル化H3-K27、40%のモノメチル化H3-K27、10%のジメチル化H3-K27、および0%のトリメチル化H3-K27を含むとして性状解析してもよい。

40

50

【0589】

ある態様において、ヒストン基質は、ヒストンH3に関連する1つ又はそれ以上のアミノ酸配列（特に、H3-K27を包含する配列）を含むペプチドライブラリーまたは適切なペプチドを含む。例えばある態様において、ヒストン基質は、ヒストンH3のアミノ酸残基21～44に対応するペプチドフラグメントである。このペプチドライブラリーまたはペプチドは、当該分野で公知の技術に従って、ペプチド合成により調製することができ、場合により、H3-K27に対応するリジンのメチル化の所望の程度を含むように修飾することができる。以下の実施例に記載されるように、そのようなペプチドはまた、下流のアッセイを行うのに有用なビオチンのような標識物を含むように修飾することもできる。ある態様において標識物は、ペプチドのアミノ（N）末端に付加される。ある態様において標識物は、ペプチドのカルボキシ（C）末端に付加される。

10

【0590】

H3-K27のメチル化の検出は、任意の適切な方法を使用して行うことができる。ある態様において、ドナーメチル基の供給源は、検出可能な標識物で標識されたメチル基を含む。ある態様において検出可能な標識物は、同位体標識物、例えばトリチウムである。他の種類の標識物は、例えば蛍光性標識物を含んでよい。

【0591】

トリメチル化H3-K27の形成の検出は、任意の適切な方法を使用して行うことができる。例えば、トリメチル化H3-K27の形成の検出は、クロマトグラフィー法または標識生成物をサイズにより分離する他の方法、例えばポリアクリルアミドゲル電気泳動（PAGE）、毛细管電気泳動（CE）、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）と同じ組合せて、上記したような標識メチル基の取り込みを検出するアッセイを使用して、行うことができる。あるいは、またはさらに、トリメチル化H3-K27の形成の検出は、トリメチル化H3-K27に特異的な抗体を使用して行うことができる。

20

【0592】

モノメチル化H3-K27のジメチル化H3-K27への変換の検出は、任意の適切な方法を使用して行うことができる。ある態様において、この変換は、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27を使用して、測定される。例えば、モノメチル化H3-K27とジメチル化H3-K27の出発量または濃度は、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27に特異的な適切な抗体を使用して測定してもよい。次に、酵素、基質、メチル基ドナー、および試験化合物の組合せにより、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27の得られる量または濃度は、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27に特異的な適切な抗体を使用して測定してもよい。次に、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27の出発時の量または濃度を、結果として得られる量または濃度と比較することができる。あるいは、またはさらに、モノメチル化H3-K27およびジメチル化H3-K27の出発時の量または濃度と結果として得られる量または濃度を次に、陰性対照からの対応する量または濃度と比較することができる。陰性対照の反応（アッセイに試験物質が含まれていない）がアッセイに含まれ、平行して、または歴史的対照として測定することができる。このような対照反応の結果は、場合により、上記の比較をする前にまたはそれと同時に、実験反応の対応する結果から、差し引くことができる。

30

40

【0593】

H3-K27のジメチル化型は、同じアッセイでさらにメチル化されるため、モノメチル化H3-K27の量または濃度の低下は、ジメチル化H3-K27の増加には直接対応しないように思われる。しかしこの例では、モノメチル化H3-K27の量または濃度の低下は、それ自体が、モノメチル化H3-K27からジメチル化H3-K27への変換を反映していると考えられる。

【0594】

ジメチル化H3-K27のトリメチル化H3-K27への変換の検出は、任意の適切な方法を使用して達成することができる。ある態様において、この変換は、ジメチル化H3

50

ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7に特異的な抗体を使用して測定される。例えば、ジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7の出発量または濃度は、ジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7に特異的な適切な抗体を使用して測定される。酵素、基質、および試験化合物の組合せ後、ジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7の結果として得られる量または濃度は次に、ジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7に特異的な適切な抗体を使用して測定される。次に、ジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7の最初のおよび結果として得られる量または濃度を、比較することができる。あるいは、またはさらに、次にジメチル化H 3ーK 2 7とトリメチル化H 3ーK 2 7の最初のおよび結果として得られる量または濃度は、陰性対照からの対応する量または濃度と比較することができる。陰性対照反応（試験物質はアッセイに含まれていない）は、平行して、または歴史的対照として測定することができる。このような対照反応の結果は、場合により、上記の比較をする前にまたはそれと同時に、実験反応の対応する結果から、差し引くことができる。

10

【0595】

試験化合物によるH 3ーK 2 7のメチル化が、試験化合物の無いH 3ーK 2 7のメチル化より少ない時、試験物質は、EZH2のY 6 4 1変異体のインヒビターとして同定される。ある態様において、試験化合物の存在下でのトリメチル化H 3ーK 2 7の生成が、試験化合物の非存在下でのトリメチル化H 3ーK 2 7の生成より少ない時、試験物質は、EZH2のY 6 4 1変異体のインヒビターとして同定される。

20

【0596】

本発明はまた、EZH2のY 6 4 1変異体の選択的インヒビターを同定するための方法を提供する。ある態様において、この方法は、単離されたEZH2のY 6 4 1変異体を、ヒストン基質、メチル基ドナー（例えばSAM）、および試験化合物と組合せ（ヒストン基質は、モノメチル化H 3ーK 2 7、ジメチル化H 3ーK 2 7、およびモノメチル化H 3ーK 2 7とジメチル化H 3ーK 2 7の組合せからなる群から選択されるH 3ーK 2 7の型を含む）、こうして試験混合物を生成し；単離された野生型EZH2を、ヒストン基質、メチル基ドナー（例えばSAM）、および試験化合物と組合せ（ヒストン基質は、モノメチル化H 3ーK 2 7、ジメチル化H 3ーK 2 7、およびモノメチル化H 3ーK 2 7とジメチル化H 3ーK 2 7の組合せからなる群から選択されるH 3ーK 2 7の型を含む）、こうして対照混合物を生成し；試験混合物と対照混合物のそれぞれにおける、ヒストン基質のトリメチル結合を検出するためのアッセイを実施し；（a）EZH2のY 6 4 1変異体と試験化合物によるトリメチル化（M+）と（b）試験化合物の無いEZH2のY 6 4 1変異体によるトリメチル化（M-）との比を算出し；（c）野生型EZH2と試験化合物によるトリメチル化（WT+）と（d）試験化合物の無い野生型EZH2によるトリメチル化（WT-）との比を算出し；比（a）／（b）を比（c）／（d）と比較し；そして、比（a）／（b）が比（c）／（d）より小さい時、試験化合物をEZH2のY 6 4 1変異体の選択的インヒビターとして特定することを、含む。ある態様において、この方法は、試験混合物と対照混合物のいずれかまたは両方について、試験化合物の無い陰性対照を考慮することをさらに含む。

30

【0597】

いくつかのアッセイにおいて、免疫学的試薬、例えば抗体と抗原、が使用される。あるアッセイの酵素活性の測定において、蛍光が使用される。本明細書において「蛍光」は、より高エネルギーの入ってくる光子をある分子が吸収した結果として、その分子が光子を放出するプロセスをいう。開示された化合物の生物活性を評価するための具体的な方法は、例で記載される。

40

【0598】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を、それが必要な細胞または対象に投与することは、細胞内標的（例えば、基質）の活性の調節（すなわち、刺激または阻害）を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができる。いくつかの細胞内標的は、本発明の化合物（特に限定されな

50

いが、タンパク質メチル転移酵素を含む）を用いて調節してもよくまたは調節することができる。

【0599】

活性化は、組成物（例えば、タンパク質または核酸）を、所望の生物学的機能を実行するのに適した状態に置くことをいう。活性化できる組成物はまた、非活性化状態も有する。活性化組成物は、阻害性または刺激性生物学的機能、またはこれらの両方を有してもよい。

【0600】

上昇は、組成物（例えば、タンパク質または核酸）の所望の生物活性の増加をいう。上昇は、組成物の濃度の増加を介して起きる。

10

【0601】

本明細書において「細胞周期チェックポイント経路」は、細胞周期チェックポイントの調節に参与する生化学的経路をいう。細胞周期チェックポイント経路は、刺激作用または阻害作用、またはこれらの両方を有してもよく、1つ又はそれ以上の機能が、細胞周期チェックポイントを有する。細胞周期チェックポイント経路は、少なくとも2つの組成物（好ましくはタンパク質）からなり、その両方が細胞周期チェックポイントの調節に寄与する。細胞周期チェックポイント経路は、細胞周期チェックポイント経路の1つ又はそれ以上のメンバーの活性化を介して活性化されてもよい。好ましくは細胞周期チェックポイント経路は、生化学的シグナル伝達経路である。

【0602】

20

本明細書において「細胞周期チェックポイントレギュレーター」は、少なくとも一部は、細胞周期チェックポイントの調節で機能することができる組成物をいう。細胞周期チェックポイントレギュレーターは、刺激作用または阻害作用、またはこれらの両方を有してもよく、1つ又はそれ以上の機能が、細胞周期チェックポイントを含む。細胞周期チェックポイントレギュレーターは、タンパク質であっても、タンパク質ではなくてもよい。

【0603】

癌または細胞増殖性疾患を治療すると、細胞死滅を引き起こすことがあるか、または引き起こすことができ、好ましくは細胞死滅は、集団中の細胞の数の少なくとも10%の低下を引き起こすであろう。さらに好ましくは、細胞死滅は、少なくとも20%の低下、さらに好ましくは少なくとも30%の低下、さらに好ましくは少なくとも40%の低下、さらに好ましくは少なくとも50%の低下、最も好ましくは少なくとも75%の低下を意味する。集団中の細胞の数は、任意の再現性のある手段により測定できる。集団中の細胞の数は、蛍光活性化細胞ソーター解析（FACS）、免疫蛍光顕微鏡、および光学顕微鏡により測定することができる。細胞死滅を測定する方法は、Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003 により示される。ある形態において、細胞死滅はアポトーシスにより起きる。

30

【0604】

好ましくは、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の有効量は、正常細胞に対して顕著に細胞毒性ではないであろう。ある化合物の治療的有效量は、治療的有效量のその化合物の投与が、正常細胞の10%超で細胞死滅を誘導しないなら、正常細胞に対して細胞毒性ではない。ある化合物の治療的有效量は、治療的有效量のその化合物の投与が、正常細胞の10%超で細胞死滅を誘導しないなら、正常細胞の生存活性に対して顕著な影響を与えない。ある形態において、細胞死滅はアポトーシスにより起きる。

40

【0605】

細胞を、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物に接触させることは、癌細胞で選択的に細胞死滅を誘導または活性化してもよいかまたはすることができる。本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の必要な対象に、これを投与することは、癌細胞で選択的に細胞死滅を誘導または活性化してもよいかまたはするこ

50

とができる。細胞を、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物に接触させることは、細胞増殖性疾患により影響を受けた1つ又はそれ以上の細胞で、選択的に細胞死滅を誘導または活性化してもよいかまたはすることができる。好ましくは、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の必要な硫黄充分に、これを投与することは、細胞増殖性疾患により影響を受けた1つ又はそれ以上の細胞で、選択的に細胞死滅を誘導するであろう。

【0606】

本発明は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物を、癌（その経過は、EZH2介在性のタンパク質メチル化を調節することにより影響を受け得る）の治療または予防が必要な対象に投与することにより、癌を治療または予防する方法に関し、ここで本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物の投与は、以下の1つ又はそれ以上を引き起こす：一つ以上の細胞周期（例えばG1、G1/S、G2/M）における細胞の蓄積による癌細胞の増殖の防止、または細胞の老化、または腫瘍細胞の分化の促進；正常細胞における多量の細胞死滅無しで、細胞毒性、壊死、またはアポトーシスを介する癌細胞における細胞死滅、少なくとも2の治療指数を有する動物における抗腫瘍活性の促進。本明細書において「治療指数は」は、最大許容用量を有効用量で割ったものである。本発明はまた、癌を治療または予防するための適切な候補を特定するために使用される方法に関する。

【0607】

本明細書で議論された既知の技術または同等の技術の詳細な説明について、当業者は一般的な教科書を参照することができる。これらの教科書には、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) がある。これらの教科書は、もちろん、本発明の形態を作成し使用するのに参照することもできる。

【0608】

本明細書において「併用療法」または「共同治療」は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物と、少なくとも第二の薬剤の投与とを、これらの治療剤の共同作用から有益な効果を提供することを意図された特定の治療計画の一部として、含む。この併用の有益な効果は、特に限定されないが、治療薬の組み合わせから得られる薬物動態学的又は薬力学的共同作用を含んでよい。これらの治療薬の組み合わせ投与は、一定の定義された期間（通常、選択された組合せに応じて、分、時間、日、または週）行われる。「併用療法」は、偶然にかつ任意に本発明の組合せをもたらす別個の単剤療法計画の一部として、これらの治療剤の二つ以上の投与を包含することを意図してもよいが、これは一般的ではない。

【0609】

「併用療法」は、これらの治療薬の逐次的投与（ここで各薬剤は異なる時間に投与される）と、ならびにこれらの治療薬または少なくとも2種の治療薬のほぼ同時投与とを、包含することを意図する。実質的に同時の投与は、例えば対象に、各治療薬を一定の比率で有する単一のカプセルを投与するか、または1つの治療薬を含む単一のカプセルを複数個投与することによって達成することができる。各治療薬の逐次的投与または実質的同時投与は、特に限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介する直接吸収を含む適切な経路により達成することができる。治療剤は、同じ経路によって、または異なる経路により投与することができる。選択される組み合わせの第一の治療薬

を静脈内注射により投与し、一方、組み合わせの他の治療薬を経口投与してもよい。あるいは、例えば、すべての治療薬を経口投与するか、またはすべての治療剤を静脈内注射によって投与してもよい。治療薬を投与する順序は、厳密には重要ではない。

【0610】

「併用療法」はまた、上記治療薬を、他の生物活性成分および非薬剤療法（例えば、手術または放射線治療）とさらに組合せて投与することを包含する。併用療法が非薬剤治療をさらに含む場合、治療薬と非薬剤治療との組合せの共同作用からの有効な作用が達成される限り、非薬剤治療は、任意の適切な時間を実施することができる。例えば、適切な場合には、非薬剤治療が一時的に（おそらく数日間または数週間）治療薬の投与から切り離される時でも、有効な作用は達成される。

10

【0611】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体は、第2の化学療法剤と組合せて投与してもよい。第2の化学療法剤（抗新生物剤または抗増殖剤とも呼ばれる）は、アルキル化剤、抗生物質、代謝拮抗物質、解毒剤、インターフェロン、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体、EGFRインヒビター、HER2インヒビター、ヒストンデアセチラーゼインヒビター、ホルモン、有糸分裂インヒビター、MTORインヒビター、マルチキナーゼインヒビター、セリン／トレオニンキナーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、VEGF／VEGFRインヒビター、タキサンまたはタキサン誘導体、アロマターゼインヒビター、アントラサイクリン、微小管標的薬、トポイソメラーゼ毒薬、分子標的または酵素（例えば、キナーゼまたはタンパク質メチル転移酵素）のインヒビター、シチジン類似体の薬物、または任意の化学療法剤、抗腫瘍剤、または抗増殖剤でもよい（www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp に記載されている）。

20

【0612】

代表的なアルキル化剤は、特に限定されないが、シクロホスファミド（Cytoxan、Neosar）、クロラムブシル（Leukeran）、メルファラン（Alkeran）：カルムスチン（BiCNU）、ブスルファン（Busulfex）、ロムスチン（CeeNU）、ダカルバジン（DTIC-Dome）、オキサリプラチン（Eloxatin）：カルムスチン（Gliadel）、イホスファミド（Ifex）：メクロレタミン（Mustargen）、ブスルファン（Myleran）、カルボプラチン（Paraplatin）、シスプラチン（CDDP、Platinol）：テモゾロミド（Temodar）：チオテパ（Thioplex）：ベンダムスチン（Treanda）、またはストレプトゾシン（Zanosar）を含む。

30

【0613】

代表的な抗生物質は、特に限定されないが、ドキソルビシン（Adriamycin）、ドキソルビシンリポソーム（Doxil）、ミトキサントロン（Novantrone）、ブレオマイシン（Blenoxane）、ダウノルビシン（Cerubidine）：ダウノルビシンリポソーム（DaunoXome）、ダクチノマイシン（Cosmegen）：エピルビシン（Ellence）、イダルビシン（Idamycin）：プリカ（Mithracin）、マイトマイシン（Mutamycin）、ペントスタチン（Nipent）、またはバルルビシン（Valstar）を含む。

【0614】

代表的な抗代謝物は、特に限定されないが、フルオロウラシル（Adrucil）、カペシタビン（Xeloda）、ヒドロキシウレア（Hydrea）、メルカプトプリン（Purinethol）、ペメトレキセド（Alimta）、フルダラビン（Fludara）、ネララビン（Arranon）：クラドリビン（Cladribine Novaplus）：クロファラビン（Clolar）、シタラビン（Cytosar-U）：デシタピン（Dacogen）：シタラビンリポソーム（DepoCyt）、ヒドロキシウレア（Droxia）：プララトレキセート（Folotyn）、フロクスウリジン（FUDR）、ゲムシタピン（Gemzar）：クラドリビン（Leustatin）、フルダラビン（Oforta）、メトトレキサート（MTX、Rheumatrex）、メトトレキサート（Trexall）：チオグアニン（Tabloid）、TS-1またはシタラビン（Tarabine PFS）を含む。

40

【0615】

代表的な解毒剤は、特に限定されないが、アミフォスチン（Ethyol）又はメスナ（Mesn

50

ex)を含む。

【0616】

代表的なインターフェロンは、特に限定されないが、インターフェロンアルファ-2b (Intron A) 又はインターフェロンアルファ-2a (Roferon-A) を含む。

【0617】

代表的なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体は、特に限定されないが、トラスツズマブ (Herceptin)、オフアツムマブ (Arzerra)、ベバシズマブ (Avastin)、リツキシマブ (Rituxan)、セツキシマブ (Erbix)、パニツムマブ (Vectibix)、トシツモマブ/ヨード131トシツモマブ (Bexxar)、アレムツズマブ (Campath) : イブリ (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin) : ゲムツズマブ (Mylotarg) エクリズマブ (Soliris) 、オルデノスマブを含む。

10

【0618】

代表的なEGFRインヒビターは、特に限定されないが、ゲフィチニブ (Iressa)、ラパチニブ (Tykerb)、セツキシマブ (Erbix)、エルロチニブ (Tarceva)、パニツムマブ (Vectibix)、PKI-166 : カネルチニブ (CI-1033) : マツズマブ (Emd7200)、またはEKB-569を含む。

【0619】

代表的なHER2インヒビターは、特に限定されないが、トラスツズマブ (Herceptin) に限定されないが、ラパチニブ (Tykerb)、またはAC-480を含む。

【0620】

代表的なヒストン脱アセチル化酵素インヒビターは、特に限定されないが、ポリノスタット (Zolinza) を含む。

20

【0621】

代表的なホルモンは、特に限定されないが、タモキシフェン (Soltamox; Nolvadex)、ラロキシフェン (Evista)、メゲストロール (Megace) : ロイプロリド (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur)、フルベストラント (Faslodex)、レトロゾール (Femara) : トリプトレリン (TrelstarLA : Trelstar Depot)、エキセメスタン (Aromasin)、ゴセレリン (Zoladex)、ピカルタミド (Casodex)、アナストロゾール (Arimidex)、フルオキシメステロン (Androxy : Halotestin)、メドロキシプロゲステロン (Provera; Depo-Provera)、エストラムスチン (Emcyt)、フルタミド (Eulexin)、トレミフェン (FAREST ON) : デガレリクス (Firmagon) : ニルタミド (Nilandron) : アバレリクス (Plenaxis)、またはテストラクトン (Teslac) を含む。

30

【0622】

代表的な有糸分裂インヒビターは、特に限定されないが、パクリタキセル (Taxol; Onxol; Abraxane)、ドセタキセル (Taxotere)、ビンクリスチン (Oncovin; Vincasar PFS)、ビンブラスチン (Velban)、エトポシド (Toposar; Etopophos; VePesid) : テニボシド (Vumon) : イクサベピロン (Ixempra) : ノコダゾール、エポチロン、ビノレルビン (Navelbine)、カンプトテシン (CPT)、イリノテカン (Camptosar)、トポテカン (Hycamtin) : アムサクリンまたはラメラリンD (LAM-D) を含む。

【0623】

代表的なMTORインヒビターは、特に限定されないが、エベロリムス (Afinitor) またはテムシロリムス (Torisel)、ラパミューン、リダフォロリムシ、またはAP23573を含む。

40

【0624】

代表的なマルチキナーゼインヒビターは、特に限定されないが、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent) : BIBW2992、E7080、ZD6474、PKC-412 : モテサニブ、またはAP24534を含む。

【0625】

代表的なセリン/スレオニンキナーゼインヒビターは、特に限定されないが、ルボキシスタウリン、エリル/エスディル塩酸塩 : フラボピリドール、(CYC202, Roscovitine)

50

: SNS-032 (BMS-387032)、Pkc412、ブリオスタチン、KAI-9803、SF1126、VX-680、AZD1152、ARRY-142886 (AZD-6244)、SCIO-469、GW681323、CC-401、CEP-1347、またはPD332991を含む。

【0626】

代表的なチロシンキナーゼインヒビターは、特に限定されないが、エルロチニブ (Tarceva) に限定されないが、ゲフィチニブ (Iressa)、イマチニブ (Gleevec)、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent)、トラスツズマブ (Herceptin)、(Avastin) ベバシズマブ: リツキシマブ (Rituxan)、ラパチニブ (Tykerb)、セツキシマブ (Eribitux)、パニツムマブ (Vectibix)、エベロリムス (Afinitor)、アレムツズマブ (Campath)、ゲムツズマブ (Mylotarg)、テムシロリムス (Torisel): パゾパニブ (Votrient)、ダサチニブ (Sprycel): ニロチニブ (Tasigna): バタラニブ (PTK787: ZK222584)、CEP-701、SU5614、MLN518、XL999、VX-322: Azd0530、BMS-354825、SKI-606CP-690、AG-490、WHI-P154、WHI-P131、AC-220、またはAMG888を含む。

【0627】

代表的なVEGF/VEGFRインヒビターは、特に限定されないが、ベバシズマブ (Avastin)、ソラフェニブ (Nexavar)、スニチニブ (Sutent)、ラニビズマブ、ペガブタニブ、又はバンデチニブを含む。

【0628】

代表的な微小管を標的とする薬剤は、特に限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン、及びナベルピンを含む。

【0629】

代表的なトポイソメラーゼ毒薬は、特に限定されないが、テニポシド、エトポシド、ダウノルビシン、アドリアマイシン、カンプトテシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アムサクリン、エピルビシン、及びイダルビシンを含む。

【0630】

代表的なタキサンまたはタキサン誘導体は、特に限定されないが、パクリタキセルおよびドセタキソールを含む。

【0631】

一般的な化学療法薬、抗新生物剤、抗増殖剤の例は、特に限定されないが、アルトレタミン (Hexalen)、イソトレチノイン (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret)、トレチノイン (Vesanoid)、アザシチジン (VIDAZA)、ボルテゾミブ (Velcade)、アスパラギナーゼ (Elspar)、レバミゾール (Ergamisol)、ミトタン (Lysodren)、プロカルバジン (Matulane)、ペガスパルガーゼ (Oncaspar)、デニロイキンジフチトックス (Ontak)、ポルフィマー (Photofrin)、アルデスロイキン (Proleukin)、レナリドマイド (Revlimid)、ベキサロテン (Targretin)、サリドマイド (Thalomid)、テムシロリムス (Torisel)、三酸化ヒ素 (Trisenox)、ベルテポルフィン (Visudyne)、ミモシン (Leucenol)、(1Mテガフルー0.4M 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-1Mカリウムオキソネート)、またはロバスタチンを含む。

【0632】

別の形態では、第2の化学療法剤は、例えばG-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) などのサイトカインでもよい。別の形態において、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体はまた、放射線療法と組み合わせて投与することもできる。放射線療法もまた、本発明の化合物と、複数の薬剤療法の一部として本明細書に記載の別の化学療法剤と組み合わせて行うことができる。さらに別の形態において、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、類似体、もしくは誘導体は、特に限定されないが、CMF (シクロホスファミド、メトトレキサートに限定されず、5-フルオロウラシル)、CAF (シクロホスファミ

10

20

30

40

50

ド、アドリアマイシン、および５－フルオロウラシル）、ＡＣ（アドリアマイシンおよびシクロホスファミド）、ＦＥＣ（５－フルオロウラシル、エピルビシン、およびシクロホスファミド）、ＡＣＴまたはＡＴＣ（アドリアマイシン、シクロホスファミド、およびパクリタキセル）、リツキシマブ、ゼローダ（capecitabine）、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン、ＴＳ－１（テガフル、ギメスタット、およびオタスタットカリウムと、１：０．４：１のモル比）、カンプトテシン－１１（CPT-11、イリノテカンまたはカンプトTM）、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビン、およびプレドニゾンまたはプレドニゾロン）、Ｒ－ＣＨＯＰ（リツキシマブ、シクロホスファミド、ヒドロキシダウノルビシン、オンコビン、プレドニゾンまたはプレドニゾロン）、またはＣＭＦＰ（シクロホスファミド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、およびプレドニゾン）のような標準的な化学療法剤と組み合わせて投与してもよい。

10

【０６３３】

好ましい態様において、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、代謝物、多形体、もしくは溶媒和物は、例えば、受容体または非受容体キナーゼのような酵素のインヒビターと共に投与することができる。受容体及び非受容体キナーゼは、例えば、チロシンキナーゼまたはセリン／スレオニンキナーゼである。本明細書に記載のキナーゼインヒビターは、小分子、ポリ核酸、ポリペプチド、または抗体である。

【０６３４】

代表的なキナーゼインヒビターは、特に限定されないが、ベバシズマブ（標的は、ＶＥＧＦ）、ＢＩＢＷ２９９２（標的は、ＥＧＦＲおよびＥｒｂ２）、セツキシマブ／エルビタックス（標的は、Ｅｒｂ１）、イマチニブ／グリービック（標的は、Ｂｃｒ－Ａｂｌ）、トラスツズマブターゲット（標的は、Ｅｒｂ２）、ゲフィチニブ／イレッサ（標的は、ＥＧＦＲ）、ラニズマブ（標的は、ＶＥＧＦ）、ペガプタニブ（標的は、ＶＥＧＦ）、エルロチニブ／タルセバ（標的は、Ｅｒｂ１）、ニロチニブ（標的は、Ｂｃｒ－Ａｂｌ）、ラパチニブ（標的は、Ｅｒｂ１とＥｒｂ２／Ｈｅｒ２）、ＧＷ－５７２０１６／ラパチニブジトシレート（標的は、ＨＥＲ２／Ｅｒｂ２）、パニツムマブ／ベクティビックス（標的は、ＥＧＦＲ）、バンデチニブ（標的は、ＲＥＴ／ＶＥＧＦＲ）、Ｅ７０８０（複数標的ＲＥＴおよびＶＥＧＦＲ）、ハーセプチン（標的は、ＨＥＲ２／Ｅｒｂ２）、ＰＫＩ－１６６（標的は、ＥＧＦＲ）、カネルチニブ／ＣＩ－１０３３（標的は、ＥＧＦＲ）、スニチニブ／ＳＵ－１１４６４／ステント（標的は、ＥＧＦＲおよびＦＬＴ３）、マツズマブ／Ｅｍｄ７２００（標的は、ＥＧＦＲ）、ＥＫＢ－５６９（標的は、ＥＧＦＲ）、Ｚｄ６４７４（標的は、ＥＧＦＲとＶＥＧＦＲ）、ＰＫＣ－４１２（標的は、ＶＥＧＲとＦＬＴ３）、パタラニブ／Ｐｔｋ７８７／ＺＫ２２２５８４（標的は、ＶＥＧＲ）、ＣＥＰ－７０１（標的は、ＦＬＴ３）、ＳＵ５６１４（標的は、ＦＬＴ３）、ＭＬＮ５１８（標的は、ＦＬＴ３）、ＸＬ９９９（標的は、ＦＬＴ３）、ＶＸ－３２２（標的は、ＦＬＴ３）、Ａｚｄ０５３０（標的は、ＳＲＣ）、ＢＭＳ－３５４８２５（標的は、ＳＲＣ）、ＳＫＩ－６０６（標的は、ＳＲＣ）、ＣＰ－６９０（標的は、ＪＡＫ）、ＡＧ－４９０（標的は、ＪＡＫ）、ＷＨＩ－Ｐ１５４（標的は、ＪＡＫ）、ＷＨＩ－Ｐ１３１（標的は、ＪＡＫ）、ソラフェニブ／ネクサバル（標的は、ＲＡＦキナーゼ、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３、ＰＤＧＦＲ－β、ＫＩＴ、ＦＬＴ－３、ＲＥＴ）、ダサチニブ／スプリセル（ＢＣＲ／ＡＢＬおよびＳｒｃ）、ＡＣ－２２０（標的は、Ｆｌｔ３）、ＡＣ－４８０（標的は、すべてのＨＥＲタンパク質、「ｐａｎＨＥＲ」）、モテサニブニリン酸（標的は、ＶＥＧＦ１－３、ＰＤＧＦＲ、およびｃ－ｋｉｔ）、デノスマブ（標的は、ＲＡＮＫＬは、ＳＲＣを阻害する）、ＡＭＧ８８８（標的は、ＨＥＲ３）、およびＡＰ２４５３４（ＦＬＴ３を含む複数の標的）を含む。

20

30

40

【０６３５】

セリン／スレオニンキナーゼインヒビターは、特に限定されないが、ラパミューン（標的は、ｍＴＯＲ／ＦＲＡＰ１）、デフォロリムス（標的は、ｍＴＯＲ）、サーティカン／エベロリムス（標的は、ｍＴＯＲ／ＦＲＡＰ１）、ＡＰ２３５７３（標的は、ｍＴＯＲ／ＦＲＡＰ１）、エリル／ファスジル塩酸塩（標的は、ＲＨＯ）、フラボピリドール（標的

50

は、CDK)、セリシクリブ/CYC202/ロスコビトリン(標的は、CDK)、SNS-032/BMS-387032(標的は、CDK)、ルボキシスタウリン(標的は、PKC)、Pkc412(標的は、PKC)、ブリオスタチン(標的は、PKC)、KAI-9803(標的は、PKC)、SF1126(標的は、PI3K)、VX-680(標的は、オーロラキナーゼ)、Azd1152(標的は、オーロラキナーゼ)、Arry-142886/AZD-6244(標的は、MAP/MEK)、SCIO-469(標的は、MAP/MEK)、GW681323(標的は、MAP/MEK)、CC-401(標的は、JNK)、CEP-1347(標的は、JNK)、およびPD332991(標的は、CDK)を含む。

【0636】

EZH2介在性のタンパク質メチル化が関与する疾患は、神経疾患でもよい。従って本発明の化合物は、てんかん、統合失調症、双極性障害、または他の心理的および/または精神障害、神経障害、骨格筋萎縮、神経変性疾患、例えば、神経変性疾患などの神経学的疾患を治療または研究するために使用することができる。代表的な神経変性疾患は以下を含む：アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、およびパーキンソン病。神経変性疾患の別の群は、少なくとも一部は、ポリグルタミンの凝集によって引き起こされる疾患を含む。この群の疾患は以下を含む：ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症(SBMAまたはケネディ病)、歯状核萎縮(DRPLA)、脊髄小脳失調1(SCA1)、脊髄小脳失調2(SCA2)、マシャド・ジョセフ病(MJD:SCA3)、脊髄小脳失調6(SCA6)、脊髄小脳失調7(SCA7)、および脊髄小脳失調12(SCA12)。

【0637】

EZH2により仲介されるエピジェネティックメチル化が関与するすべての他の疾患は、本明細書に記載した化合物および方法を使用して、治療または予防可能であるか、またはそのような疾患とその可能な治療は、本明細書に記載の化合物を用いて研究してもよい。

4. 医薬組成物

【0638】

本発明はまた、少なくとも1つの医薬的に許容し得る賦形剤または担体と組み合わせて、本明細書に開示されるいずれかの式の化合物を含む、医薬組成物を提供する。

【0639】

「医薬組成物」は、対象への投与に適した形態で、本発明の化合物を含有する製剤である。ある態様において、医薬組成物は、バルクで、または単位剤形である。単位剤形は、例えばカプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器上の単一のポンプ、又はバイアルを含む種々の任意の形態である。組成物の単位服用量中活性成分の量(例えば、開示された化合物、またはその塩、溶媒和物、もしくは異性体の調合物)は効果的な量であり、関与する特定の治療に応じて変化させる。当業者であれば、患者の年齢および症状に応じて、投与量のルーチン変更を行うことが必要であることを理解するであろう。用量は、投与経路に依存するであろう。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔、舌下、胸腔内、髄腔内、鼻腔内、などを含む種々の経路が企図される。本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤を含む。ある態様において、活性化合物は、医薬的に許容し得る担体と、および任意の防腐剤、緩衝剤、又は必要とされる噴射剤と、滅菌条件下で混合される。

【0640】

本明細書において用語「医薬的に許容し得る」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしで、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織に接触して使用するのに適した化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、および/または、健全な医学的判断の範囲内である剤型をいう。

【0641】

「医薬的に許容し得る賦形剤」は、一般に、安全で非毒性であり、生物学的にもそれ以

外でも望ましくないことはない医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトでの医薬使用のために許容される賦形剤を含む。明細書および特許請求の範囲で使用される「医薬的に許容し得る賦形剤」は、1種の、および2種以上のそのような賦形剤の両方を含む。

【0642】

本発明の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように処方される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、および経粘膜投与を含む。非経口、皮内、又は皮下投与のために使用する溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤類、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および張性を調整するための塩化ナトリウム又はデキストロース。pHは、酸又は塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウム、で調節することができる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、またはガラスもしくはプラスチック製の複数用量バイアル中に封入することができる。

10

【0643】

本発明の化合物または医薬組成物は、化学療法に現在使用されている周知の方法の多くで、対象に投与することができる。例えば、癌の治療のために、本発明の化合物は、腫瘍に直接注入するか、血流または体腔に注入するか、又は経口摂取またはパッチで皮膚を介して投与される。選択される用量は、効果的な治療を構成するのに十分に高くなければならないが、許容できない副作用を引き起こすほど高くしてはいけない。病状（例えば、癌、前癌）と患者の健康状態は、好ましくは、治療中および治療後の合理的な期間、密接に監視する必要がある。

20

【0644】

本明細書において用語「治療的有効量」は、特定された疾患または症状を治療、改善、または予防するための、検出可能な治療効果または阻害効果を示すための、薬剤の量をいう。効果は、当技術分野で公知の任意のアッセイ法によって検出することができる。ある対象について正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康、症状の性質と程度、および投与のために選択された治療薬または治療薬の組合せに依存するであろう。ある状況に対して治療有効量は、臨床医の技術と判断の範囲内であるルーチンの実験により決定することができる。好ましい形態において、治療すべき疾患または症状は、癌である。別の形態において、治療すべき疾患または症状は、細胞増殖性疾患である。

30

【0645】

ある化合物について、治療的有効量はまず、例えば新生物細胞の細胞培養アッセイで、または動物モデル（通常、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタ）で、推定することができる。動物モデルはまた、適切な濃度範囲と投与経路を決定するために使用してもよい。次にこのような情報は、ヒトでの投与に有用な用量と経路を決定するために使用することができる。治療／予防効果及び毒素は、細胞培養または実験動物の標準的薬理学的な方法、例えばED₅₀（集団の50%で治療効果のある用量）およびLD₅₀（集団の50%に対して致死性である用量）により決定することができる。毒素と治療効果の間の用量比は、治療指数であり、これは、比LD₅₀／ED₅₀で表すことができる。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。用量は、使用される剤型、患者の感受性、および投与経路に依存して、この範囲内で変化してもよい。

40

【0646】

用量と投与は、十分なレベルの活性物質を提供するために、または所望の効果を維持するために、調整される。考慮すべき要因は、症状の重症度、対象の全身的健康、対象の年齢、体重、および性別、食事、投与の時間と頻度、薬剤組合せ、反応感受性、および治療に対する抵抗性／応答性を含む。長時間作用性医薬組成物は、具体的な製剤の半減期およびクリアランス速度に依存して、3～4日毎、毎週、または2週間毎に投与される。

50

【0647】

本発明のアクセサリー成分を含有する医薬組成物は、周知の方法、例えば従来の混合、溶解、造粒、粉衣錠製造、粉碎、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスにより製造することができる。医薬組成物は、従来法で、薬剤として使用することができる調製物中へのアクセサリー成分の処理を促進する賦形剤および／または促進助剤を含む、1つ又はそれ以上の医薬的に許容し得る担体を使用して、製剤化することができる。もちろん、適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0648】

注射用途に適した医薬組成物は、無菌水溶液（ここで、水溶性）またはまたは分散液、および無菌注射溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末を含む。静脈内投与のために適切な担体は、生理食塩水、静菌水、クレモフォール E LTM (BASF, Parsippany, N. J.) またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を含む。全ての場合において、組成物は無菌でなければならず、容易な注射可能性が存在する程度まで流動性でなければならない。これは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抵抗して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびこれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒体でもよい。例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。

微生物の作用の防止は、例えば、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなど、によって達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖類、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、および塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に、例えば吸収を遅延させる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることにより達成することができる。

【0649】

滅菌注射溶液は、必要量の活性化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて、上記に列挙した成分の1種または組合せとともに配合し、次にろ過滅菌することにより調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒体と上記に列挙したものから必要とされる他の成分とを含む無菌ビヒクル中に、活性化合物を組み込むことによって調製される。無菌注射溶液の調製のための無菌粉末の場合、調製の方法は、その収活性成分の粉末と予め滅菌ろ過した溶液からの任意のさらなる所望の成分とを与える、真空乾燥と凍結乾燥である。

【0650】

経口組成物は、一般に不活性な希釈剤又は食用医薬的に許容し得る担体を含む。これらはゼラチンカプセル中に封入するか、錠剤に圧縮することができる。経口治療投与の目的で、活性化合物は賦形剤と混合することができ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用することができる。また経口組成物は、うがい薬として使用するための液体担体を用いて調製することもでき、ここで、流体担体中の化合物は経口的に適用され、口の中で回され、及び吐き出すか又は飲み込む。医薬的に適合性のある結合剤、および／または補助材料を、組成物の一部として含めることができる。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、以下の成分のいずれか、または類似の性質の化合物を含有することができる；結合剤、例えば微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたは乳糖；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル、又はコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステロテス (Sterotes)；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロース又はサッカリン；香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料。

【0651】

吸入による投与のために、化合物は、適切な噴射剤、例えば、二酸化炭素などの気体を含む加圧容器又はディスペンサー、又はネブライザーからの、エアロゾルスプレーの形態で送達される。

10

20

30

40

50

【0652】

全身投与はまた、経粘膜又は経皮的手段によることができる。経粘膜又は経皮投与について、透過されるべき障壁に適切な浸透剤が、製剤で使用される。そのような浸透剤は、当該技術分野で一般に知られており、経粘膜投与、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体に対するものが含まれる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与について、活性化化合物は、当該技術分野において一般に知られているように、軟膏剤、膏薬、ゲル、又はクリームに製剤化される。

【0653】

活性化化合物は、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤などの、身体からの迅速な除去、に対して化合物を保護する医薬的に許容し得る担体を用いて調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。材料もまた、薬学的に許容される担体として使用することができるAlza Corporation や Nova Pharmaceuticals, Inc. から市販されているものが得られる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて、感染細胞を標的とするリポソームを含む）もまた、医薬的に許容し得る担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第4, 522, 811号に記載されている、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0654】

投与の容易さと用量の均一性を容易のために、投薬単位形態での経口または非経口組成物を配合することは、特に有利である。本明細書において投与単位形態は、治療すべき対象のための単位投与量として適した物理的に別個の単位をいい、各単位は、必要な薬学的担体と共に、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本発明の投与単位形態の仕様は、活性化化合物および達成されるべき特定の治療効果の固有の特性に直接依存している。

【0655】

治療用途において、本発明に従って使用される医薬組成物の投与量は、選択された投与量に影響を与えるその他の要因の中でも特に、薬剤、受容患者の年齢、体重、およびの臨床状態、および治療を施す臨床医又は医師の経験および判断に依存して変化する。一般に、投与量は、腫瘍の成長を減速し、好ましくは退行させ、また好ましくは癌の癌の完全な退行をもたらすのに十分でなければならない。投与量は、約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲でもよい。好ましい形態では、単回の、分割されたか、または連続的投与で（この投与量は、患者の体重（kg）、体表面積（m²）、および年齢（才）について調整される）、投与量は、約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲でもよい。ある形態において、投与量は、約0.1mg/日～約50g/日、約0.1mg/日～約25g/日、約0.1mg/日～約10g/日、約0.1mg～約3g/日、または約0.1mg～約1g/日の範囲でもよい。薬剤の有効量は、臨床医または他の資格のある観察者により認められる客観的に識別可能な改善を提供するものである。例えば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を参照して測定することができる。腫瘍の直径の減少は、退縮を示している。退縮はまた、治療を停止した後に腫瘍が再発しないことによって示される。本明細書において用語「用量効果的に」は、対象または細胞内で所望の生物学的効果を生成する活性化化合物の量を意味する。

【0656】

医薬組成物は、投与のための説明書とともに、容器、パック、またはディスペンサーに含めることができる。

【0657】

本発明の化合物は、さらに塩を形成することができる。これらのすべての型はまた、特許請求される発明の範囲内であることが企図される。

【0658】

本明細書において「医薬的に許容し得る塩」は、親化合物がその酸または塩基塩を作成することにより修飾される、本発明の化合物の誘導体をいう。医薬的に許容し得る塩の例は、特に限定されないが、無機塩またはアミンなどの塩基性残基の有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などを含む。医薬的に許容し得る塩は、例えば非毒性の無機又は有機酸から形成された、従来の非毒性塩又は四級アンモニウム塩を含む。たとえば、このような従来の非毒性塩は、特に限定されないが、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシリック (napsylic) 酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般的に存在するアミン酸、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンを含む。

【0659】

医薬的に許容し得る塩の他の例は、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビスクロー[2, 2, 2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ムコン酸等を含む。本発明はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、またはアルミニウムイオンで置換されるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合する時形成される塩を包含する。

【0660】

医薬的に許容し得る塩へのすべての参照は、同じ塩の、本明細書で定義される溶媒付加型（溶媒和物）または結晶型（多形体）を含むことを、理解されたい。

【0661】

本発明の化合物はまた、エステルとして、例えば医薬的に許容し得るエステルとして調製することができる。例えば、ある化合物中のカルボン酸官能基は、対応するエステル、例えばメチル、エチル、または他のエステルに変換することができる。また、あるカルボン酸中のアルコール基は、その対応するエステル、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、または他のエステルに変換することができる。

【0662】

本発明の化合物はまた、プロドラッグとして、例えば医薬的に許容し得るプロドラッグとして調製することができる。用語「プロドラッグ」および「プロドラッグ」は、本明細書において同義に使用され、インビボで活性の親薬剤を放出するすべての化合物をいう。プロドラッグは医薬の多くの所望の性質（例えば、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造など）を増強することが知られているため、本発明の化合物は、プロドラッグ型で送達することができる。すなわち本発明は、特許請求される本発明の化合物のプロドラッグ、これを送達する方法、およびこれを含む組成物を包含することを企図する。「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが対象に投与される時、本発明の活性親薬剤をインビボで放出する任意の共有結合した担体を含む。本発明中のプロドラッグは、化合物中に存在する官能基を、ルーチンの操作またはインビボで修飾物が切断されると、親化合物に変換されるように、修飾することにより調製される。プロドラッグは、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、またはカルボニル基が、任意の基に結合していて、これがインビボで切断されて、それぞれ遊離のアミノ基、遊離のスルフヒドリル基、遊離のカルボキシ基、または遊離のカルボニル基を生成する、本発明の化合物を含む。

【0663】

プロドラッグの例は、特に限定されないが、本発明の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸エステル、ジアルキルラミノ酢酸エステル、蟻酸エステル、リン酸エステル、硫酸エステル、および安息香酸誘導体）およびカルバメート（例えば、N、N-ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシ官能基のエステル（例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル）、アミノ官能基のN-アシル誘導体（例えば、N-アセチル）N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、およびエナンチオマー、ケトンおよびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステルなどを含む。Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)を参照されたい。

10

【0664】

本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、エステル、またはプロドラッグは、経口、鼻内、経皮、肺、吸入、頬、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内、および非経口的に投与される。ある態様において、この化合物は経口的に投与される。当業者は、投与の特定のルートの利点を認識するであろう。

【0665】

本化合物を使用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、および症状；治療すべき症状の重症度；投与経路；腎臓および肝臓患者の機能、および使用される特定の化合物またはその塩を含む様々な要因に応じて選択される。普通の熟練した医師または獣医は、症状を予防するか、症状に対抗するか、または症状の進行を阻止するために必要な薬剤の有効量を処方することができる。

20

【0666】

開示された本発明の化合物の製剤化および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)中に存在する。ある態様において、本明細書に開示された化合物およびその医薬的に許容し得る塩は、医薬的に許容し得る担体または希釈剤と組合せて、医薬調製物中で使用される。適切な医薬的に許容し得る担体は、不活性な固体充填剤又は希釈剤と無菌の水性または有機溶液を含む。本化合物は、本明細書に記載の範囲内で所望の投与量を提供するのに十分な量で、そのような医薬組成物中に存在するであろう。

【0667】

本明細書で使用されるすべてのパーセントと比率は、特に別の指定がなければ、重量によるものである。本発明の他の特徴や利点は、異なる例から明らかである。提供される例は、本発明を実施するのに有用な異なる成分と方法を例示する。これらの例は、本発明を限定するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本発明を実施するのに有用な他の成分と方法を特定し使用することができる。

30

【0668】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は、簡単にするために、ある特定の構成で描画されてもよい。このような構成は、本発明を、何らかの異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に、限定するものとして解釈すべきではなく、また異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体の混合物を除外しないが、ある異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体は、別々の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体より、高レベルの活性を有する可能性がある。

40

【0669】

上記方法により計画され、選択され、および／または最適化された化合物は、いったん製造されると、当業者に公知の種々のアッセイを使用して性状解析し、その化合物が生物活性を有するかどうかを調べることができる。例えば、分子は、従来のアッセイ（特に限定されないが、後述のアッセイを含む）により性状解析して、これらは、予測される活性、結合活性、および／または結合特異性を有するかどうかを調べることができる。

【0670】

さらに大量処理スクリーニングを使用して、このようなアッセイを使用する分析速度を

50

上げることができる。その結果、当該分野で公知の方法を使用して、活性について、本明細書に記載の分子を迅速にスクリーニングすることができる。対呂言う処理スクリーニングを行うための一般的は方法は、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; and U.S. Patent No. 5,763,263 に記載されている。大量処理アッセイは、特に限定されないが、後述されるものを含む1つ又はそれ以上の異なるアッセイ技術を使用することができる。

【0671】

本明細書に引用した全ての刊行物および特許文書は、このような各刊行物又は文書が参照により本明細書に組み込まれて、具体的にかつ個々に示されたように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物および特許文書の引用は、いずれかが適切な従来技術であることを容認するものではなく、またその内容または日付に対する承認を構成するものではない。本発明を明細書に挙げて説明してきたが、当業者は、本発明が様々な態様において実施できることを認識し、上記説明と後述の例は、例示の目的のためであり、以後の特許請求の範囲を限定するものではないことを認識するであろう。

【実施例】

【0672】

5. 実施例

【0673】

一般実験

NMR

【0674】

^1H NMRスペクトルは、特に別の指定がなければ、 CDCl_3 を使用して取り、VarianまたはOxford装置マグネット (500MHz) 装置を使用して、400または500MHzで記録した。多重性は、s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、quint = クインテット、sxt = セクステット、m = マルチプレット、dd = ダブルレットのダブルレット、dt = トリプレットのダブルレットであり、brはブロードシグナルを示す。

LCMSとHPLC

【0675】

Shimadzu LC-Q、Shimadzu LCMS-2010EV、またはWaters Acquity Ultra Performance LC。HPLC：生成物は、Shimadzu SPD-20Aにより、150x4.5mmのYMC ODS-M80カラム、または150x4.6mmのYMC-Pack Pro C18カラムを用いて1.0ml/分で分析した。

【0676】

移動相は、MeCN:H₂O = 3:2 (0.3% SDS、および0.05% H₃PO₄を含む)、

【0677】

水中0.05% TFA、アセトニトリル中0.05% TFA (勾配、初期20%、次に0.05% TFA/MeCNから95%濃度へ3分で。0.5分 保持。3.51~4.50分で、0.05% TFA/MeCNから20%濃度へ)。

【0678】

あるいはLCMSで、2つの異なる方法を使用して；我々が最もよく利用する1つである高pH (METCR₁600) と、より標準的な化合物の他の1つ (METCR₁416)。

【0679】

水中0.1%ギ酸—移動相「A」、アセトニトリル中0.1%ギ酸—移動相「B」、Waters Atlantis dC18、2.1mmx100mm、3μmカラムを使用し、流速=0.6ml/分、カラム温度=40℃、時間 (分) %B: 0.00分5%B、5.0分100%B、5.4分100%B、および0.42分5%B。

【0680】

3.5分法は、Atlantis dC18、2.1mmx50mm、3 μ mカラム、流速：40℃で1ml/分、移動相A：ギ酸（水性）0.1%、移動相B：ギ酸（MeCN）0.1%、注入：3 μ L、勾配：0分（5%有機）、2.5分（100%有機）、2.7分（100%有機）、2.71分（5%有機）、3.5分（5%有機）を使用。

【0681】

7.0分法は、Atlantis dC18、2.1mmx100mm、3 μ mカラム、流速：40℃で0.6ml/分。移動相A：ギ酸（水性）0.1%、移動相B：ギ酸（MeCN）0.1%、注入：3 μ L、勾配：0分（5%有機）、5分（100%有機）、5.4分（100%有機）、5.42分（5%有機）、7分（5%有機）を使用。

10

【0682】

3.5分法と7分法の両方は、MS18 Shimadzu LCMS-2010EVまたはMS19 Shimadzu LCMS-2010EVシステムで行い、LC-20ABポンプとSPD-M20A PDA検出器を使用。

【0683】

生成物は、HPLC/MSにより、3100 Mass検出器を有するWaters AutoPurificationシステムを使用して精製した。

【0684】

HPLC分析はまた、Shimadzu LC-2010 CHTで、YMC ODS-A、C18（150x4.6x5 μ m）カラムを使用して、周囲温度で、1.4ml/分の流速で行うこともできる。注入量10 μ Lを使用し、UV/PDAにより検出する。移動相Aは水中0.05%TFAで、移動相Bはアセトニトリル中0.05%TFAであり、勾配は、初期5%Bから95%Bへ8分で、1.5分保持し、9.51~12分でBは0.5%濃度にする。希釈液は移動相である。

20

その他

【0685】

自動フラッシュクロマトグラフィーをBiotage Isoleraバージョン4で行った。10gのSNAPカートリッジを12ml/分で流すか、または25gのSNAPカートリッジを25ml/分で流し、254nmと280nmで検出した。

【0686】

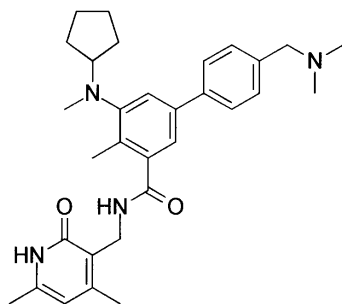
30

選択したニトリル還元を、ThalesNano H-Cube（登録商標）で、実験法に記載した条件に従って行った。

【0687】

実施例1：化合物1：5-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化28】



化合物 1

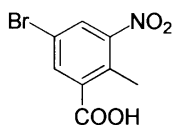
40

50

【0688】

ステップ1：5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸

【化29】



【0689】

10

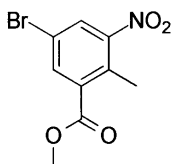
濃 H_2SO_4 (200 mL) 中の2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (50 g、276.2 mmol) の攪拌溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジン (43.4 g、151.8 mmol) を室温にて分割して加え、そして反応塊を室温にて5時間攪拌した。完了と同時に、反応塊を氷冷水に注ぎ入れ、沈殿した固体を濾過し、得られた残渣を、水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、所望の化合物 (71.7 g、100%) を得た。

【0690】

ステップ2：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアートの合成

【化30】

20



【0691】

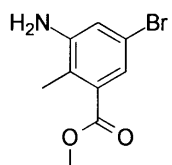
DMF (150 mL) 中の5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (287 g、1103 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (468 g、4415 mmol) とヨウ化メチル (626.63 g、4415 mmol) を加えた。得られた反応塊を60℃にて8時間加熱した。完了と同時に、沈殿した固体を濾過し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した (5回)。合わせた有機層を、乾燥させ、減圧下で濃縮して、未精製の所望の化合物 (302 g、99%) を得た。

30

【0692】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートの合成

【化31】



40

【0693】

エタノール (750 mL) 中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (150 g、544 mmol) の攪拌溶液に、水 (750 mL) に溶かした塩化アンモニウム (150 g、2777 mmol) と、(93.3 g、1636 mmol) を攪拌しながら加えた。得られた反応塊を80℃にて7時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、

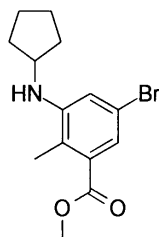
50

水及び酢酸エチルで洗浄した c e l i t e に通して濾過し、濾液を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た。

【0694】

ステップ4：メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンゾアート

【化32】



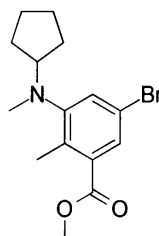
10

【0695】

メタノール (3 mL) 中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (0.3 g、1.33 mmol) 及びシクロペンタノン (0.56 g、6.6 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (0.159 g、2.6 mmol) を加え、そして反応物を室温にて3時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.208 g、3.3 mmol) を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、所望の化合物を得た。

20

【化33】



30

【0696】

ステップ5：メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート

【0697】

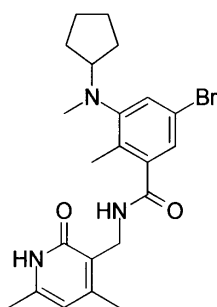
アセトニトリル (15 mL) 中の未精製のメチル5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンゾアート (0.7 g、2.25 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (1.47 g、4.50 mmol) とヨウ化メチル (1.6 g、11.26 mmol) を加えた；得られた反応塊を80℃にて7時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、室温に冷やし、そして濾過し、残渣を酢酸エチルによって洗浄し、そして濾液を濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物 (0.6 g、82%) を得た。

40

【0698】

ステップ6：5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド

【化 3 4】



10

【0699】

NaOH水溶液（0.11g、2.75mmol）を、MeOH（1.5mL）中のメチル5-ブロモ-3-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-2-メチルベンゾアート（0.6g、1.8mmol）の溶液に加え、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH6に酸性化し、そしてクエン酸を使用してpH4に調整した。酢酸エチルを使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして濃縮して、それぞれの酸（0.5g、87%）を得た。

【0700】

次に、酸（0.5g、1.60mmol）をDMSO（3mL）で溶解し、そして3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（0.49g、3.22mmol）をそれに加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌し、その後、PYBOP（1.25g、2.41mmol）をそれに加え、そして攪拌を一晩続けた。反応完了後に、反応塊を氷中に注ぎ入れて、固体を得、これを、濾過し、アセトニトリルに続いてエーテルで洗浄して、所望の化合物（0.315g、44%）を得た。

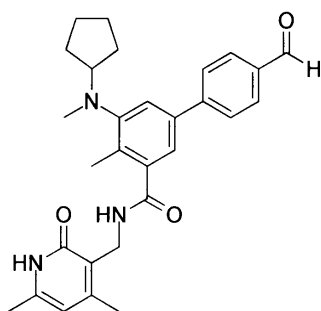
20

【0701】

ステップ7：5-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミドの合成

30

【化 3 5】



40

【0702】

1,4-ジオキササン（4mL）中の5-ブロモ-3-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1当量）、（4-ホルミルフェニル）ボロン酸（1.2当量）、及びPd（PPh₃）₄（0.1当量）の溶液を、アルゴンで10分間パージした。次に、2MのNa₂CO₃溶液（3.6当量）をそれに加えた、そして再びアルゴンで10分間パージした。反応混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、そしてDCMを使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し

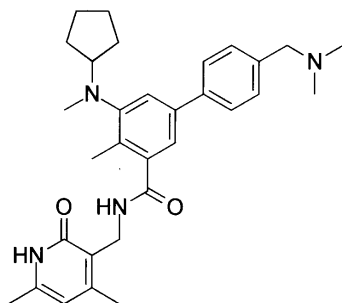
50

、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲル（60～120メッシュサイズ）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（0.1g、44%）を得た。

【0703】

ステップ8：5-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化36】



10

【0704】

メタノール（3mL）中の5-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-ホルミル-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.1g、0.212mmol）とN，N-ジメチルアミン（0.047g、0.06mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.1g、0.21mmol）を加え、そして、反応物を室温にて3時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.033g、0.53mmol）を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（0.04g、37%）を得た。LCMS：501.39（M+1）⁺；HPLC：90.78%（@254nm）（R_t；4.171；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz）δ 11.46（s，1H），8.17（t，1H），7.57（d，2H，J=8Hz），7.33-7.37（m，3H），7.17（s，1H），5.85（s，1H），4.27（d，2H，J=4.4Hz），3.52（t，1H，J=7.2Hz），3.04（s，2H），2.54（s，3H），2.23（s，3H），2.19（s，3H），2.15（s，6H），2.09（s，3H），1.70-1.72（m，2H），1.61（m，2H），1.43-1.50（m，4H）。

20

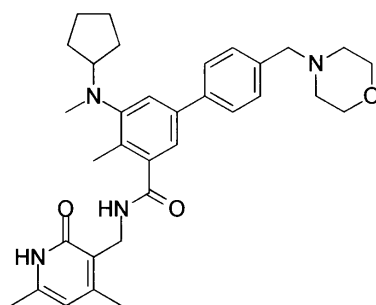
30

40

【0705】

実施例2：化合物2：5-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-4'-（ホルヒノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 3 7】



化合物 2

10

【0706】

1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の 5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (1 当量)、(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸 (1.2 当量)、及び Pd(PPh₃)₄ (0.1 当量) の溶液を、アルゴンで 10 分間バージした。次に、2 M の Na₂CO₃ 溶液 (3.6 当量) をそれに加え、そして、再びアルゴンで 10 分間バージした。反応混合物を、100 °C にて 2 時間攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、そして、DCM を使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いた (60~120 メッシュサイズ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物 (0.02 g, 16%) を得た。LCMS : 543.22 (M+1)⁺; HPLC : 99.53% (@254 nm) (R_t; 4.181; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51~12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.37 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.44-3.57 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 4H)。

20

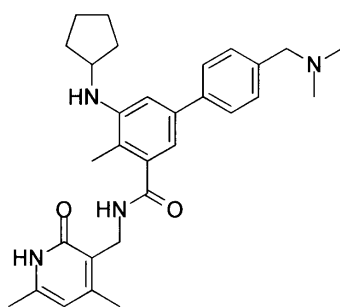
30

【0707】

実施例 3: 5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 3 8】



化合物 3

10

【0708】

ステップ1：5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【0709】

NaOH水溶液(0.1g、2.5mmol)を、MeOH(5mL)中のメチル5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンズアート(0.39g、1.25mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、そして、その溶液を、希HClを使用してpH6に、そして、クエン酸を使用してpH4に酸性化した。生成物を、酢酸エチルによって抽出し、そして、合わせた有機層を濃縮して、所望の酸(0.26g、0.82mmol)を得た。その酸をDMSO(3mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.25g、1.68mmol)をその溶液に加えた。反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後、PYBOP(0.65g、1.26mmol)をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応混合物を、氷上に注ぎ入れて、固体を得、そして、この固体を、濾過によって回収し、アセトニトリルに続いてエーテルで洗浄して、5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.178g、50%)を得た。

20

30

【0710】

ステップ2：5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0711】

1,4-ジオキサン(4mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1当量)、(4-ホルミルフェニル)ボロン酸(1.2当量)、及びPd(PPh₃)₄(0.1当量)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。次に、2MのNa₂CO₃溶液(3.6当量)をそれに加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応混合物を100℃にて2時間攪拌した。室温に冷やした後、水をその混合物に加え、次に、生成物をDCMで抽出した。

40

合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いた(60~120メッシュサイズ)カラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得た。

【0712】

50

ステップ3：5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【0713】

攪拌したに、メタノール(3 mL)中の5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(0.11 g、0.24 mmol)とN,N-ジメチルアミン(0.044 g、1.2 mmol)の溶液に、酢酸(0.014 g、0.24 mmol)を加え、そして、その溶液を室温にて3時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.030 g、0.48 mmol)を加え、そして、その溶液を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いて、残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得た。

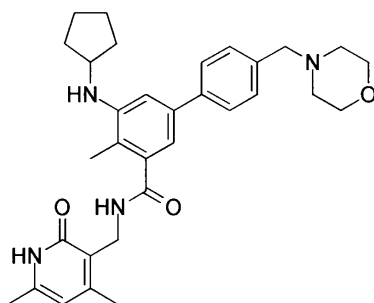
【0714】

LCMS: 486.21 (M+1)⁺; HPLC: 99.84% (@254 nm) (R_t; 4.799; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.44 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.65 (d, 1H, J=6.4 Hz), 4.27 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.89 (d, 2H, J=5.2 Hz), 2.49 (7Hは溶媒ピークと同化), 1.98-2.19 (m, 11H), 1.55-1.70 (m, 6H)。

【0715】

実施例4：5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化39】



化合物4

【0716】

1,4-ジオキササン(4 mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1当量)、(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(1.2当量)、及びPd(PPh₃)₄(0.1当量)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。次に、2 MのNa₂CO₃溶液(3.6当量)をそれに加え、そして、再びアルゴ

ンで10分間パージした。反応混合物を、100℃にて2時間攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、DCMを使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いた(60~120メッシュサイズ)カラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(シクロペンチルアミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、そしてそれを、分取用HPLCを使用してさらに精製して、TFA塩を得た。

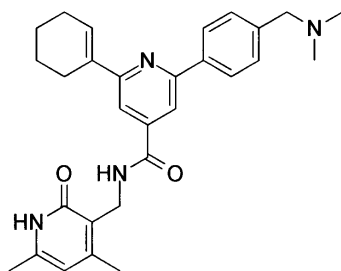
【0717】

LCMS: 529.30 (M+1)⁺; HPLC: 99.46% (@254nm) (R_t; 4.782; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=8Hz), 7.55 (d, 2H, J=8Hz), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, J=4Hz), 3.89-3.98 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (s, 4H)。

【0718】

実施例5: 2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)イソニコチンアミドの合成

【化40】



化合物5

【0719】

ステップ1: メチル2-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチナートの合成

【0720】

THF (20mL) 中のメチル2,6-ジクロロイソニコチナート (1g, 4.85mmol)、ボロン酸 (0.73g, 4.8mmol)、及びPbCl₂(PPh₃)₂ (0.15g, 0.218mmol) の溶液を、15分間脱気した。次に、Cs₂CO₃を加え、そして再び、反応塊を10分間パージした。反応物を70℃にて2時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、濃縮し、そして、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)イソニコチナート (0.45g, 33%) を得た。

【0721】

ステップ2：メチル2-（4-（ブロモメチル）フェニル）-6-クロロイソニコチナートの合成

【0722】

DCM（10 mL）中のメチル2-クロロ-6-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）イソニコチナート（0.67 g、2.418 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（1 g、3.86 mmol）及び四臭化炭素（1.63 g、3.87 mmol）を0℃にて加え、そして、反応塊を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、反応塊を、濃縮し、そして、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-（4-（ブロモメチル）フェニル）-6-クロロイソニコチナート（0.53 g、64%）を得た。

10

【0723】

ステップ3：メチル2-クロロ-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチナートの合成

【0724】

THF中のメチル2-（4-（ブロモメチル）フェニル）-6-クロロイソニコチナート（0.533 g、1.56 mmol）の溶液に、ジメチルアミン（7.8 mL、THF中の2 M溶液）を加え、そして、反応塊を、室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、反応塊を濃縮し、得られた未精製物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋なメチル2-クロロ-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチナート（0.48 g、99%）を得た。

20

【0725】

ステップ4：2-クロロ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチンアミドの合成

【0726】

エタノール（5 mL）中のメチル2-クロロ-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチナート（0.48 g、1.578 mmol）の溶液に、水（1 mL）で溶解したNaOH（0.094 g、2.368 mmol）を加え、そして、反応塊を60℃にて1時間加熱した。完了と同時に、溶媒を減圧下で留去した。残渣を、エーテルによって洗浄し、そして、1 NのHClでpH 8まで、次に、クエン酸でpH 5~6まで酸性化した。水層を、20%のMeOH/DCMで抽出し、そして、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、酸（0.47 g、未精製）を得、そしてそれを、次のステップで更なる精製なしで使用した。DMSO（4 mL）中のこの酸（0.47 g、1.64 mmol）の溶液に、PyBOP（1.26 g、2.43 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて15分間攪拌した。次に、3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（0.49 g、3.28 mmol）を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、水を加え、そして、水層を20%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そして、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチンアミド（0.3 g、43.6%）を得た。

30

40

【0727】

ステップ5：2-（（シクロヘキサ-1-エン-1-イル）-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチンアミドの合成

【0728】

ジオキサン/水混合物（3 mL + 1.5 mL）中の2-クロロ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）イソニコチンアミド（0.11 g、0.25 mmol）、ボロン酸（0.059 g、0.27 mmol）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（0.09

50

8 g、3.6 mmol)を加え、そして、反応塊をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.028 g、0.025 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を100℃にて3時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、celiteに通して濾過し、そして、celiteベッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムによって精製して、2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)イソニコチンアミドを得た。

【0729】

10

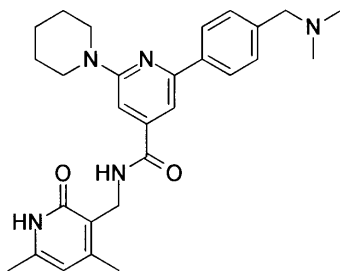
解析データ：LCMS：471.30 (M+1)⁺；HPLC：95.64% (@254 nm) (R_t；5.661；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μm；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.52 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J=7.60 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J=7.60 Hz), 6.90 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.44 (s, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.26 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H)。

20

【0730】

実施例6：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化41】



化合物6

30

【0731】

40

ステップ1：メチル2-クロロ-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチナートの合成

【0732】

アセトニトリル(20 mL)中のメチル2,6-ジクロロイソニコチナート(1 g、4.85 mmol)、ピペリジン(0.61 g、7.28 mmol)、K₂CO₃(1.38 g、9.7 mmol)の溶液を、90℃にて20時間加熱した。反応完了後に、反応塊を濾過し、濾液を、濃縮し、そして、カラムによって精製して、純粋なメチル2-クロロ-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチナート(1.23 g、90%)を得た。

【0733】

ステップ2：2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ

50

ピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【0734】

エタノール(10 mL)中のメチル2-クロロ-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチナート(1.1 g、4.33 mmol)の溶液に、水(2 mL)で溶解したNaOH(0.207 g、5.196 mmol)を加え、そして、反応塊を60℃にて1時間加熱した。完了と同時に、溶媒を減圧下で留去した。残渣を、エーテルによって洗浄し、1 NのHClでpH 8まで、次に、クエン酸でpH 5~6まで酸性化した。得られた固体を、濾過し、水で洗浄し、そして最後に、減圧下で乾燥させて、酸(0.92 g、89%)を得、そしてそれを、次のステップで更なる精製なしで使用した。DMSO(10 mL)中のこの酸(0.9 g、3.75 mmol)の溶液に、PyBOP(3.9 g、7.5 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて15分間撹拌した。次に、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(1.5 g、10 mmol)を加え、そして、反応物を一晩撹拌した。完了と同時に、水を加え、沈殿した固体を、濾過し、水で洗浄し、そして、乾燥させて、2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(1 g、74%)を得た。

10

【0735】

ステップ3: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

20

【0736】

ジオキサン/水混合物(15 mL+5 mL)中の2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(0.6 g、1.6 mmol)、ボロン酸(0.263 g、1.76 mmol)の撹拌溶液に、Na₂CO₃(0.61 g、5.76 mmol)を加え、そして、反応塊をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.184 g、0.16 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を100℃にて3時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、celiteに通して濾過し、そして、celiteベッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムによって精製して、N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(0.5 g、71%)を得た。

30

【0737】

ステップ4: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【0738】

メタノール(12 mL)中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(0.2 g、0.45 mmol)の溶液に、ジメチルアミン(2.6 mL、4.5 mmol、THF中の2 M溶液)及び酢酸(0.02 g、0.45 mmol)を加え、そして、反応塊を室温にて90分間撹拌した。次に、反応塊を、0℃に冷やし、そして、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.056 g、0.9 mmol)を加えた。反応物を、0℃にて2時間撹拌し、次に、室温にて一晩撹拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、残渣を、水で処理し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた酢酸エチル層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、薄緑色の固体としてN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒド

40

50

ロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(0.173 g、79%)を得た。

【0739】

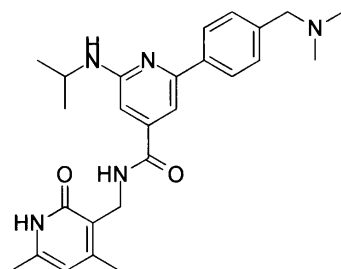
解析データ：

LCMS：474.30 (M+1)⁺；HPLC：99.15% (@254 nm) (R_t；5.257；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DM SO-d₆, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H), 8.61 (t, 1H, J=4.4 Hz), 8.03 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.32 (d, 2H, J=4 Hz), 3.63 (bs, 6H), 2.26 (bs, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (bs, 6H)。

【0740】

実施例7：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【化42】



化合物7

【0741】

ステップ1：メチル2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチナートの合成

【0742】

トルエン(30 mL)中のメチル2,6-ジクロロイソニコチナート(1 g、4.85 mmol)、イソプロピルアミン(0.286 g、4.85 mmol)、Cs₂CO₃(2.06 g、6.3 mmol)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。次に、Pd(OAc)₂(0.108 g、0.485 mmol)及びBINAP(0.3 g、0.485 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を80℃にて6時間攪拌した。完了と同時に、反応塊を濾過し、そして、残渣を酢酸エチルで十分に洗浄した。合わせた濾液を、濃縮し、そして、シリカゲルを用いたカラムによって精製して、純粋なメチル2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチナート(0.3 g、27.27%)を得た。

【0743】

ステップ2：2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【0744】

エタノール(4 mL)中の、メチル2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチナート(0.393 g、1.7 mmol)の溶液に、NaOH(0.082 g、2.06 mmol)及び水(0.8 mL)を加え、そして、反応塊を60℃にて1時間加熱した

。完了と同時に、溶媒を減圧下で留去した。残渣を、エーテルによって洗浄し、そして、1 NのHClでpH 8まで、次に、クエン酸でpH 5～6まで酸性化した。得られた固体を、濾過し、水で洗浄し、そして、最後に減圧下で乾燥させて、酸(0.36 g、97%)を得、そしてそれを、次のステップで更なる精製なしで使用した。DMSO(1.5 mL)中のこの酸(0.36 g、1.68 mmol)の溶液に、PyBOP(1.3 g、2.5 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて15分間攪拌した。次に、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.383 g、2.5 mmol)を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、水を加え、そして、水層を10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、濃縮して、未精製の2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミド(0.58 g、100%)を得、そしてそれを、次のステップで更なる精製なしで使用した。

10

【0745】

ステップ3：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【0746】

ジオキサン/水混合物(7 mL+3 mL)中の2-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミド(0.58 g、1.67 mmol)、ボロン酸(0.277 g、1.84 mmol)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(0.64 g、6.037 mmol)を加え、そして、反応塊をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.194 g、0.168 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。反応塊を100℃にて3時間加熱した。完了と同時に、反応塊を、celiteに通して濾過し、そして、celiteベッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムによって精製して、N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミド(0.6 g、85.7%)を得た。

20

30

【0747】

ステップ4：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【0748】

メタノール(6 mL)中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-ホルミルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミド(0.6 g、1.44 mmol)の溶液に、ジメチルアミン(7.1 mL、14.33 mmol、THF中の2 M溶液)及び酢酸(0.086 g、1.44 mmol)を加え、そして、反応塊を室温にて1時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.18 g、2.8 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、残渣を、水で処理し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた酢酸エチル層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用HPLCによって精製して、薄黄色の固体としてN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-6-(イソプロピルアミノ)イソニコチンアミドの標的分子合成を得た。

40

【0749】

解析データ：LCMS：448.25 (M+1)⁺；HPLC：96.22% (@254 nm) (R_t；4.170, 方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm

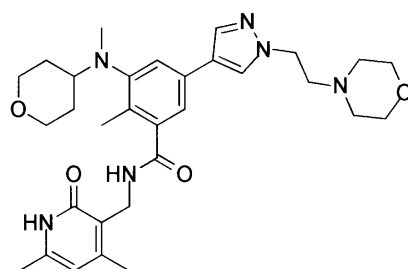
50

m×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.01 (d, 2H, J=8 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (d, 6H, J=6 H)。

【0750】

実施例8: N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化43】



化合物8

【0751】

ステップ1: メチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアートの合成

【0752】

メタノール(20 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート(2.5 g, 10.2 mmol)とジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(1.3 g, 13.3 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.61 g, 10.2 mmol)を加え、そして、その溶液を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2 g, 20.48 mmol)を0℃にて加え、そして、攪拌を室温にて一晩続けた。次に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(2.2 g, 66%)を得た。

【0753】

ステップ2: メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアートの合成

【0754】

アセトニトリル(15 mL)中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(1.0 g, 3.15 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(1.97 g, 6.10 mmol)及びヨウ化メチル(2.15 g, 15.27 mmol)を加え;得られた溶液を80℃にて20時間加熱した。その溶液を、室温に冷やし、濾過し、そして、残渣を酢酸エチルによって洗浄した。その濾液を濃縮し、そして、その生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(0.82 g, 80%)を得た。

【0755】

ステップ3：5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミドの合成

【0756】

NaOH水溶液（0.19 g、4.89 mmol）を、MeOH（20 mL）中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアート（0.82 g、2.4 mmol）の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、その溶液を、希HClを使用してpH 6に、そして、クエン酸を使用してpH 4に酸性化した。その生成物を、酢酸エチルによって抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸（0.70 g）を得た。次に、その酸を、DMSO（3 mL）で溶解し、そして、3-（アミノメチル）-4，6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（0.74 g、4.89 mmol）をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌し、次に、PYBOP（1.9 g、3.6 mmol）をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。その溶液を氷中に注ぎ入れて、固体を得、これを、濾過し、そして、アセトニトリルで洗浄し、続いて、カラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（0.6 g、54%）を得た。

【0757】

ステップ4：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（1-（2-モルホリノエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミドの合成

【0758】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（1当量）と4-（2-（4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）モルホリン（1.2当量）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd（PPh₃）₄（0.1当量）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その溶液を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（1-（2-モルホリノエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミド（0.045 g、36.9%）を得た。

【0759】

LCMS：563.00（M+1）⁺；HPLC%99.26（@254 nm）（R_t；3.774；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.17（s，1H），8.06（t，1H，J=4.8 Hz），7.82（s，1H），7.29（s，1H），7.11（s，1H），5.87（s，1H），4.27（d，2H，J=4.8 Hz），4.21（t，2H，J=6.4 Hz），3.85（d，2H，J=11.2 Hz），3.

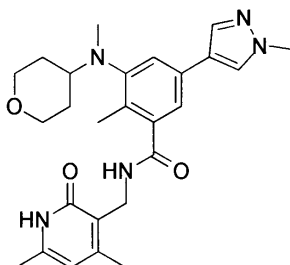
5.4 (t, 4H), 3.23–3.26 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.40 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58–1.59 (m, 4H)。

【0760】

実施例9：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化44】

10



化合物9

20

【0761】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(1当量)と1-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)-1H-ピラゾール(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その溶液を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド(0.02g、20%)を得た。

30

【0762】

LCMS: 464.30 (M+1)⁺; HPLC%97.80 (@254nm) (R_t; 4.286; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5%B); ¹H NMR (DMF-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.83–3.86 (m, 5H), 3.23–3.29 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58 (m, 4H)。

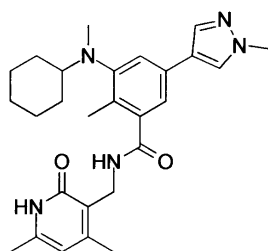
40

【0763】

実施例10：3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-

50

メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成
【化45】



化合物10

10

【0764】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0765】

メタノール(50 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート(5.0 g、20.6 mmol)とシクロヘキサノン(4.03 g、41.2 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.247 g、20.6 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて3時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.55 g、24.6 mmol)を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-メチルベンゾアート(2.75 g、41%)を得た。

20

【0766】

ステップ2：メチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0767】

アセトニトリル(25 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-メチルベンゾアート(2.75 g、8.45 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(5.45 g、16.9 mmol)及びヨウ化メチル(6 g、42.3 mmol)を加えた；得られた溶液を80℃にて20時間加熱した。完了と同時に、その溶液を、室温に冷やし、濾過し、そして、その残渣を酢酸エチルによって洗浄した。その濾液を、濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(2.5 g、87%)を得た。

30

【0768】

ステップ3：5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

40

【0769】

NaOH水溶液(0.55 g、14.7 mmol)を、MeOH(15 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(2.5 g、7.35 mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH6に、そして、クエン酸を使用してpH4に酸性化した。その生成物を、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(2.5 g、87%)を得た。次に、その酸をDMSO(20 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(2.34 g、15.1 mmol)をそれに加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、後、PYBOP(5.85 g、

50

11.05 mmol) をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。次に、その反応物を氷中に注ぎ入れて、固体を得、そしてそれを、濾過によって回収し、そして、アセトニトリルによって洗浄した。シリカを用いたカラム精製により、5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1.5 g、44.19%)を得た。

【0770】

ステップ4: 3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

10

【0771】

ジオキサン/水混合物(5 mL + 1 mL)中の5-ブロモ-3-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1当量)と1-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)-1H-ピラゾール(1.2当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その反応物を100℃にて4時間加熱した。冷却後に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得た。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製で、表題化合物(0.02 g、20%)を得た。

20

【0772】

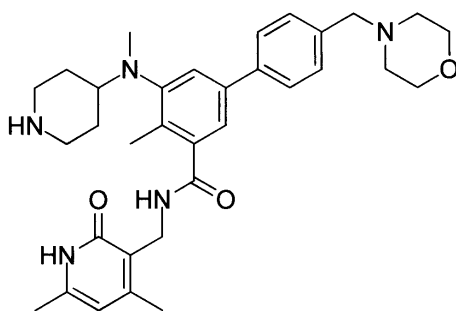
LCMS: 462.40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 88.48 (@254 nm) (R_t ; 4.683; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DM SO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.53-1.55 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 2H), 1.06-1.19 (m, 3H)。

30

【0773】

実施例11: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-5-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 4 6】



化合物11

10

【0774】

ステップ1：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【0775】

メタノール(50 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート(5.0 g、20.6 mmol)とtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(8.2 g、41.1 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(1.2 g、20.6 mmol)を加え、そして、その反応物を室温にて8時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.55 g、24.6 mmol)を0℃にて加え、そして、その反応物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.0 g、57%)を得た。

20

【0776】

ステップ2：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【0777】

アセトニトリル(25 mL)中のtert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.0 g、7.06 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(4.57 g、14.1 mmol)及びヨウ化メチル(5.0 g、35.2 mmol)を加えた。その反応物を80℃まで20時間で加熱した。次に、その反応物を、室温に冷やし、そして、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。その濾液を、濃縮し、そして、その生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.5 g、81%)を得た。

30

【0778】

ステップ3：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

40

【0779】

NaOH水溶液(0.37 g、9.38 mmol)を、MeOH(20 mL)中のtert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、4.69 mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、その溶液を、希HClを使用してpH6に、そして、クエン酸を使用してpH4に酸性化した。その生成物を、酢酸エチルを使用して抽出した。合わせた有機

50

層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸（1.7 g、90%）を得た。次に、その酸をDMSO（10 mL）で溶解し、そして、3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（1.42 g、9.38 mmol）をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後、PYBOP（3.66 g、7.04 mmol）をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。完了後に、反応塊を水中に注ぎ入れて、固体を得、これを、濾過し、そして、アセトニトリルで洗浄し、続く、カラムクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル4-（（5-ブロモ-3-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1.3 g、50%）を得た。

10

【0780】

ステップ4：tert-ブチル4-（（5-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【0781】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中のtert-ブチル4-（（5-ブロモ-3-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1当量）と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）ベンジル）モルホリン（1.2当量）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd（PPh₃）₄（0.1当量）を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。反応物を100℃にて5時間加熱した。冷却後に、反応混合物を水で希釈し、そして、生成物を10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-（（5-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。

20

30

【0782】

ステップ5：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-5-（メチル（ピペリジン-4-イル）アミノ）-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0783】

DCM（5 mL）中のtert-ブチル4-（（5-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1 mmol）の攪拌溶液を0℃に冷やし、そして、TFA（2 mL）をそれに加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。完了と同時に、溶液を濃縮乾固した。残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物（0.07 g、86%）を得た。

40

【0784】

LCMS：558.45（M+1）⁺；HPLC%98.81（@254 nm）（R_t；4.009；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.45（s，1H），10.1（bs，1H），8.51（d，1H），8.16（t，2H），7.77（d，2H，J=8 Hz），7.5

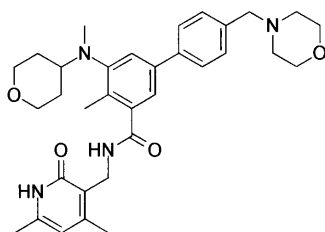
50

7 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.33 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, $J=19.2\text{ Hz}$), 3.96 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.89–2.91 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)。

【0785】

実施例12：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-5-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化47】



化合物12

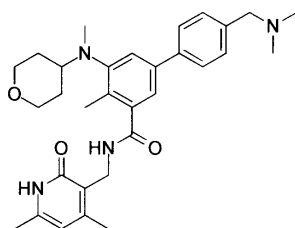
【0786】

ジオキサン／水混合物(5 mL+1 mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(1当量)と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)ベンジル)モルホリン(1.2当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その溶液を100℃にて4時間加熱した。反応混合物を、水で希釈し、そして10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.065 g, 55%)を得た。LCMS: 559.35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 99.26 (@254 nm) (R_t ; 3.983; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.36 (d, 3H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.18 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.84 (d, 2H, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.57 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (m, 4H)。

【0787】

実施例13：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-5-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 4 8】



化合物13

10

【0788】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（1当量）とN，N-ジメチル-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）メタンアミン（1.2当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その溶液を100℃にて4時間加熱した。反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/D

CMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.01 g、9%）を得た。LCMS：517.30（ $\text{M}+1$ ）⁺；HPLC%98.12（@254 nm）（ R_t ；3.972；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.16（t，1H），7.58（d，2H，J=8 Hz），7.34-7.36（m，2H），7.18（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=4 Hz），3.84（d，2H，J=10.8 Hz），3.42（s，2H），3.02（m，2H），2.66（m，1H），2.63（s，3H），2.50（3Hは溶媒ピークと同化），2.23（s，3H），2.20（s，3H），2.16（s，3H），2.10（s，3H），1.60（m，4H）。

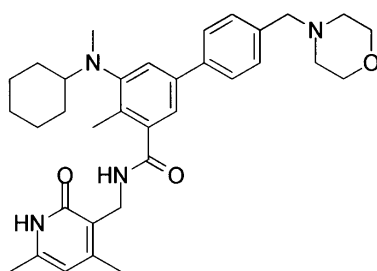
20

30

【0789】

実施例14：5-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 4 9】



化合物14

10

【0790】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1当量）と（4-（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（1.2当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）を加え、そして、再び溶液を10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（0.070 g、29%の収率）。LCMS：557.40（ $\text{M}+1$ ）⁺；HPLC%98.83（@254 nm）（ R_t ；4.303；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.15（t，1H， $J=4$ Hz），7.56（d，2H， $J=7.6$ Hz），7.36（d，2H， $J=8$ Hz），7.28（s，1H），7.13（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H， $J=4.4$ Hz），3.57（m，4H），3.48（s，2H），2.74（t，1H），2.64（s，3H），2.36（m，4H），2.20（s，6H），2.10（s，3H），1.69-1.71（m，3H），1.53-1.56（m，2H），1.41-1.44（m，2H），1.10-1.23（m，3H）。

20

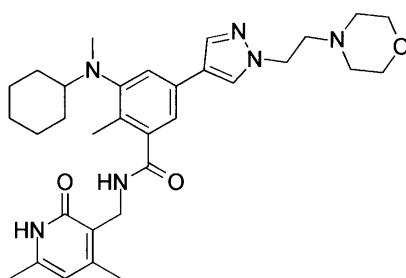
30

【0791】

実施例15：3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（1-（2-モルホリノエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミドの合成

40

【化 5 0】



化合物15

10

【0792】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1当量）と（1-（2-モルホリノエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸（1.2当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）を加え、そして、再び溶液を10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（0.06 g、25%の収率）。LCMS：561.35（M+1）⁺；HPLC%96.87（@254 nm）（ R_t ；4.209；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B）；¹H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ，400 MHz）δ 11.44（s，1H），8.15（s，1H），8.06（t，1H），7.81（s，1H），7.22（s，1H），7.06（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=4.8 Hz），4.21（t，2H，J=6 Hz），3.54（m，4H），2.72（t，2H，J=6.8 Hz），2.61（s，3H），2.40（m，4H），2.20（s，3H），2.14（s，3H），2.10（s，3H），1.70（m，4H），1.53-1.56（m，3H），1.10-1.23（m，4H）。

20

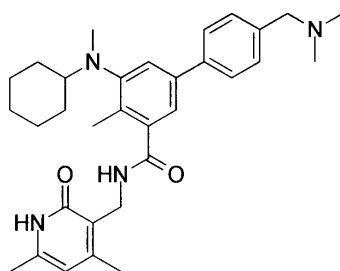
30

【0793】

実施例16：5-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 5 1】



化合物16

10

【0794】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1当量）と（4-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸（1.2当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）を加え、そして、再び溶液を10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た（0.065 g、29%の収率）。LCMS：515.40（M+1）⁺；HPLC % 96.73（@254 nm）（ R_t ；4.362；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.16（t，1H），7.64（d，2H，J = 6.8 Hz），7.45（d，2H），7.30（s，1H），7.16（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J = 4.4 Hz），2.75（t，1H），2.65（s，3H），2.32-2.42（m，6H），2.20（s，6H），2.10（s，3H），1.69（m，4H），1.53-1.56（m，1H），1.42-1.45（m，2H），1.10-1.23（m，4H）。[1Hは溶媒ピークと同化]。

20

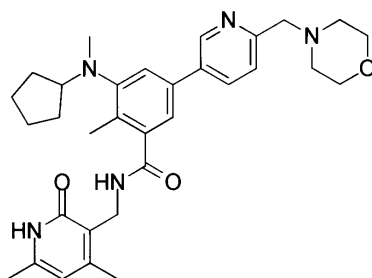
30

【0795】

実施例17：3-（シクロペンチル（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

40

【化 5 2】



化合物17

10

【0796】

ステップ1：3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成。

【0797】

ジオキサン/水混合物(15 mL + 3 mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.5 g, 1.12 mmol)と(6-ホルミルピリジン-3-イル)ボロン酸(0.39 g, 1.68 mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.42 g, 4.09 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.130 g, 0.112 mmol)を加え、そして、その混合物を再び10分間バージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た(0.35 g, 66%の収率)。

20

【0798】

ステップ2：3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(ホルミノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

30

【0799】

メタノール(10 mL)中の化合物3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(1当量)とホルミン(5当量)の攪拌溶液に、酢酸(2当量)を加え、そして、反応物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.5当量)を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を、減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物を得、そして、粗精製物を、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物を得た(0.022 g, 22%)。LCMS: 544.35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 98.42 (@254 nm) (R_t ; 4.143; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 7.6), 7.50 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1

40

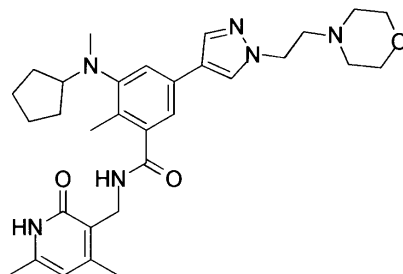
50

H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.59–3.61 (m, 8H), 3.35–3.37 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (m, 4H)。

【0800】

実施例18：3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化53】



化合物18

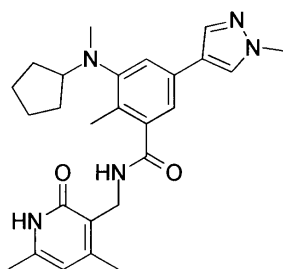
【0801】

1,4-ジオキササン(4mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1当量)、(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(1.2当量)、及びPd(PPh₃)₄(0.1当量)の溶液をアルゴンで10分間パージした。次に、2MのNa₂CO₃溶液(3.6当量)をそれに加え、そして、再びその混合物を10分間パージした。反応混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応完了の後に、水をそれに加え、そして、抽出を、DCMを使用して実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲル(60~120メッシュサイズ)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.08g、66%)を得た。LCMS: 547.35 (M+1)⁺; HPLC% 97.60 (@254nm) (R_t; 4.071; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=4Hz), 4.20 (d, 2H, J=6.4Hz), 3.49–3.53 (m, 6H), 2.72 (t, 2H), 2.40 (bs, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61–1.70 (m, 4H), 1.42–1.50 (m, 4H)。

【0802】

実施例19：3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化 5 4】



化合物19

10

【0803】

1, 4-ジオキササン (4 mL) 中の 5-ブロモ-3-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (1 当量)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (1.2 当量)、及び Pd(PPh₃)₄ (0.1 当量) の溶液を、アルゴンで 10 分間パージした。次に、2 M の Na₂CO₃ 溶液 (3.6 当量) をそれに加え、そして、再び混合物を 10 分間パージした。その反応混合物を 100 °C にて 2 時間攪拌した。反応完了の後に、水を加え、そして、DCM を使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いた (60~120 メッシュサイズ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.07 g, 70%) を得た。LCMS : 448.25 (M+1)⁺; HPLC % 98.34 (@ 254 nm) (R_t; 4.578 ; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51~12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42~1.49 (m, 4H)。[3H は溶媒ピークと同化]。

20

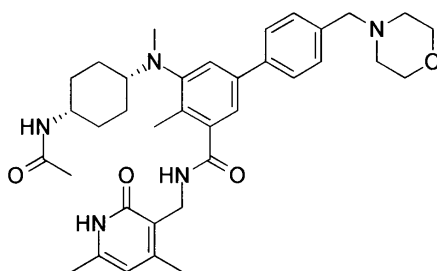
30

【0804】

実施例 20: 5-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 5 5】



化合物20

10

【0805】

ステップ1：5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸の合成

【0806】

濃 H_2SO_4 (200 mL) 中の2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (50 g、276.2 mmol) の攪拌溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジン (43.4 g、151.8 mmol) を室温にて分割して加え、その反応混合物を、室温にて5時間攪拌した。完了と同時に、反応混合物を、氷冷水中に注ぎ入れ、得られた沈殿物を濾過し、残渣を水で洗浄し、そして、減圧下で乾燥させて、5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (71.7 g、99.9%) を得、そしてそれを、そのまま次のステップで使用した。

20

【0807】

ステップ2：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアートの合成

【0808】

DMF (150 mL) 中の5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (287 g、1103 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (468 g、4415 mmol) 及びヨウ化メチル (626.63 g、4415 mmol) を加えた。得られた反応混合物を60℃にて8時間加熱した。完了と同時に、沈殿した固体を濾過によって回収し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した (5回)。合わせた有機層を、乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (302 g、99%) を得、そしてそれを、そのまま次のステップで使用した。

30

【0809】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートの合成

【0810】

エタノール (750 mL) 中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (150 g、544 mmol) の攪拌溶液に、水 (750 mL) で溶解した塩化アンモニウム (150 g、2777 mmol) 及び鉄粉末 (93.3 g、1636 mmol) を攪拌しながら加えた。得られた反応混合物を80℃にて7時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、celiteに通して濾過した；残渣を、水と酢酸エチルによって洗浄し、濾液を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートを得、そしてそれを、そのまま次のステップで使用した。

40

【0811】

ステップ4：メチル5-ブロモ-3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0812】

メタノール (50 mL) 中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (5 g、20.57 mmol) とtert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル) カルバ

50

マート (5.6 g、26.7 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (1.2 g、20.57 mmol) を加え、そして、その反応混合物を室温にて8時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g、26.74 mmol) を0℃にて加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物を、酢酸エチル：ヘキサンで2度溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの4 g (44%) の無極性異性体 (シス異性体、出発物質と共に混入) 及び3 g (33%) の純粋な極性の異性体 (トランス異性体) を得た。

【0813】

ステップ5：メチル5-ブロモ-3-((1s, 4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0814】

アセトニトリル (50 mL) 中のメチル5-ブロモ-3-((4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアートのシス異性体 (4 g、9.09 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (5.9 g、18.18 mmol) 及びヨウ化メチル (6.45 g、45.45 mmol) を加えた。得られた反応混合物を80℃にて7時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、室温に冷やし、そして、濾過し、残渣を、酢酸エチルで洗浄し、そして、濾液を濃縮し、次に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、4.0 g (44%) の極性のより低いシス異性体であるメチル5-ブロモ-3-((1s, 4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートと、3.0 g (33%) の極性のより高いトランス異性体であるメチル5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートを得た。

【0815】

ステップ6：tert-ブチル (1s, 4s)-4-(5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-2-メチルフェニル)-(メチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0816】

NaOH水溶液 (0.23 g、5.72 mmol) を、MeOH (20 mL) 中のメチル5-ブロモ-3-((1s, 4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート (1.3 g、2.86 mmol) の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH6まで酸性化し、そして、クエン酸でpH4に調整した。酢酸エチルを使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、濃縮乾固して、未精製の酸 (1.13 g、90.1%) を得た。

【0817】

次に、酸 (1.13 g、2.57 mmol) をDMSO (10 mL) で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2 (1H)-オン (0.87 g、5.72 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PYBOP (2.23 g、4.28 mmol) を加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、その反応混合物を、氷中に注ぎ入れて、固体を得、これを、濾過し、そして、アセトニトリルで洗浄した後に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1s, 4s)-4-(5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-2-メチルフェニル)-(メチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート (0.8 g、48.7%) を得た。

【0818】

ステップ7: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【0819】

DCM (25 mL) 中の tert-ブチル(4-((5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-2-メチルフェニル)-(メチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート (0.8 g, 1.39 mmol) の攪拌溶液に、0℃にて TFA (5 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。完了と同時に、その反応混合物を濃縮乾固した。その残渣を、重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8 に塩基性化し、そして、水層を 20% の MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、濃縮して、3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (600 mg, 90.9%) を得た。

10

【0820】

ステップ8: 3-((1s, 4s)-(4-アセトアミドシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【0821】

DMF (5 mL) 中の 3-((4-アミノシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (0.275, 0.580 mmol) の攪拌溶液に、EDCI・HCl (0.168 g, 0.870 mmol)、HOBt (0.078 g, 0.58 mmol)、及び酢酸 (0.07 g, 1.16 mmol) を加え、そして、その反応混合物を室温にて18時間攪拌した。完了と同時に、水を加え、そして、有機物を 10% の MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (0.25 g, 83.6%) を得た。

20

30

【0822】

ステップ9: 5-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0823】

ジオキサン/水混合物 (5 mL + 1 mL) 中の 3-((4-アセトアミドシクロヘキシル)-(メチル)-アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (1 当量) と 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)ベンジル)モルホリン (1.2 当量) の攪拌溶液に、Na₂CO₃ (3.6 当量) を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄ (0.1 当量) を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10% の MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.06 g, 50.8%) を得た。LCMS: 614.40 (M+1)⁺; HPLC % 99.44 (@ 254 nm) (R_t; 3.948; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0

40

50

． 0.5%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5% B）； ^1H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz） δ 11.45（s，1H），8.17（t，1H），7.76（d，1H， $J=7.2$ Hz），7.55（d，2H， $J=7.6$ Hz），7.36（d，3H， $J=8$ Hz），7.16（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H， $J=4.4$ Hz），3.71（bs，1H），3.57（m，4H），3.47（s，2H），2.98（m，1H），2.59（s，3H），2.36（m，4H），2.26（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.74－1.81（m，5H），1.49－1.56（m，3H），1.40－1.48（m，3H）。

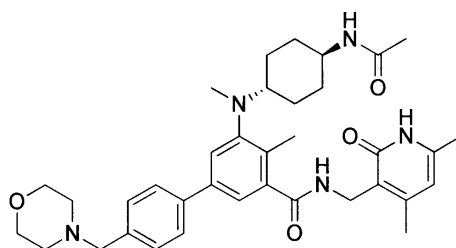
10

【0824】

実施例21：実施例20に記載のトランス異性体であるメチル5-ブromo-3-（（（1r，4r）-4-（tert-ブトキシカルボニル）-アミノ）-シクロヘキシル）-アミノ）-2-メチルベンゾアート中間体から、実施例20と同様のやり方で調製した5-（（（1r，4r）-4-アセトアミドシクロヘキシル）（メチル）アミノ）-N-（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化56】

20



化合物21

【0825】

30

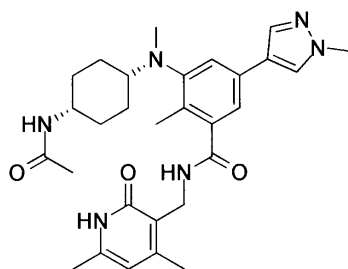
1258-トランスに関する解析データ：LCMS：614.40（ $M+1$ ） $^+$ ；HPLC%99.64（@254 nm）（ R_t ；3.917；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5% B）； ^1H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz） δ 11.45（s，1H），8.16（t，1H），7.76（d，1H， $J=7.6$ Hz），7.57（d，2H， $J=7.2$ Hz），7.36（d，2H， $J=7.6$ Hz），7.29（s，1H），7.14（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H），3.57（bs，5H），3.48（m，2H），2.71（m，1H），2.64（s，3H），2.36（m，4H），2.20（s，6H），2.10（s，3H），1.68－1.81（m，7H），1.51－1.53（m，2H），1.10－1.13（m，2H）。

40

【0826】

実施例22：3-（（（1s，4s）-4-アセトアミドシクロヘキシル）（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゾアミドの合成

【化 5 7】



化合物22

10

【0827】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の 3-（（（1s, 4s）-4-アセトアミドシクロヘキシル）-（メチル）-アミノ）-5-ブromo-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1 当量）と 1-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）-1H-ピラゾール（1.2 当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6 当量）を加え、そして、その溶液をアルゴンで 15 分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1 当量）を加え、そして、再びアルゴンで 10 分間パージした。その反応混合物を 100℃にて 4 時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.02 g、20%）を得た。LCMS: 519.40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 96.24 (@254 nm) (R_t ; 4.247; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51–12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.69 (bs, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74–1.76 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.36–1.46 (m, 4H)。

20

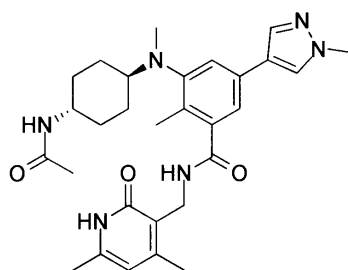
30

【0828】

実施例 23: 3-（（（1r, 4r）-4-アセトアミドシクロヘキシル）（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミドの合成

40

【化 5 8】



化合物23

10

【0 8 2 9】

実施例 2 2 と同様のやり方で調製した (0. 0 6 g、4 0 %)。LCMS: 5 1 9. 3 0 (M+1)⁺; HPLC % 9 8. 2 1 (@ 2 5 4 nm) (R_t; 4. 1 5 5; 方法: カラム: YMC ODS-A 1 5 0 mm×4. 6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に 0. 0 5 % の TFA/B; アセトニトリル中に 0. 0 5 % の TFA; 注入量: 1 0 μL, カラム温度: 3 0 °C; 流速: 1. 4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5 % B から 9 5 % B にし、1. 5 分間維持し、9. 5 1-1 2 分は 5 % B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 4 0 0 MHz) δ 1 1. 4 5 (s, 1 H), 8. 1 2 (s, 1 H), 8. 0 7 (t, 1 H), 7. 8 0 (s, 1 H), 7. 6 6 (d, 1 H, J=7. 2 Hz), 7. 2 3 (s, 1 H), 7. 0 7 (s, 1 H), 5. 8 6 (s, 1 H), 4. 2 6 (d, 2 H, J=2. 8 Hz), 3. 8 3 (s, 3 H), 3. 4 4 (m, 1 H), 2. 6 6-2. 6 9 (m, 1 H), 2. 6 1 (s, 3 H), 2. 2 0 (s, 3 H), 2. 1 3 (s, 3 H), 2. 1 0 (s, 3 H), 1. 7 8-1. 8 0 (m, 2 H), 1. 7 4 (s, 3 H), 1. 6 7-1. 7 0 (m, 2 H), 1. 4 8-1. 5 1 (m, 2 H), 1. 1 0-1. 1 3 (m, 2 H)。

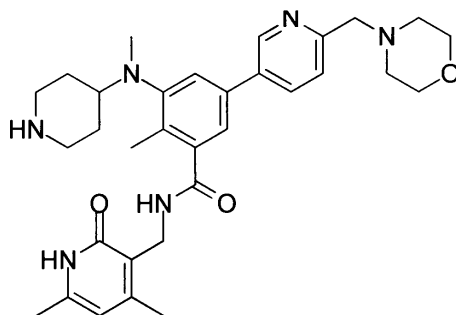
20

【0 8 3 0】

実施例 2 4: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

30

【化 5 9】



化合物24

40

【0 8 3 1】

ステップ 1: tert-ブチル 4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

50

【0832】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (0.5 g, 0.892 mmol)、(6-ホルミルピリジン-3-イル)ボロン酸 (0.31 g, 1.33 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (0.103 g, 0.082 mmol) を、アルゴンで 10 分間パージした。次に、2 M の Na₂CO₃ 溶液 (0.34 g, 3.21 mmol) をそれに加え、そして、再びアルゴンをそれに通して 10 分間パージした。その反応混合物を 100 °C にて 2 時間攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、そして、DCM 中の 5 % MeOH を使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いた (60~120 メッシュサイズ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (0.40 g, 87.9 %) を得た。

10

【0833】

ステップ 2: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(6-(ホルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

20

【0834】

メタノール (0.3 mmol で 5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート (1 当量) とホルホリン (5 当量) の攪拌溶液に、酢酸 (1 当量) を加え、そして、その反応物を室温にて 4 時間攪拌した。次に、還元剤である NaBH₃CN (1 当量) を加え、そして、その反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の *tert*-ブチル 4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(6-(ホルホリノメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。次に、この化合物を、DCM (5 mL) で溶解し、0 °C に冷やした。TFA (2 mL) をそれに加えた。反応混合物を、室温にて 1 時間攪拌した。完了と同時に、その反応物を濃縮乾固した。残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (0.1 g, 65.78 %) を得た。LCMS: 559.35 (M+1)⁺; HPLC: 95.60 % (@254 nm) (R_t; 3.906; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μm; 移動相: A; 水中に 0.05 % の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05 % の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51~12 分は 5 % B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.17 (t, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.84 (bs, 4H), 3.26 (bs, 6H), 3.16 (t, 1H), 2.89~2.91 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (bs, 4H)。

30

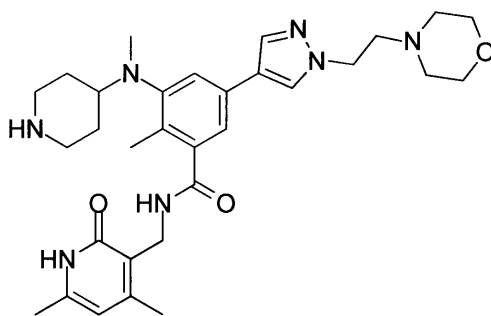
40

【0835】

実施例 25: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-

50

(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成
【化60】



化合物25

10

【0836】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中のtert-ブチル4-（（5-ブromo-3-（（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1当量）と4-（2-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）モルホリン（1.2当量）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（3.6当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄（0.1当量）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その反応物を100℃にて5時間加熱した。冷却後に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、その生成物を、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-（（3-（（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチル-5-（1-（2-モルホリノエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。DCM（5 mL）中のこの化合物（1 mmol）の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA（2 mL）をそれに加えた。その反応物を室温にて1時間攪拌した。完了と同時に、その溶液を濃縮乾固した。その残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物（0.06 g、89%）を得た。LCMS：562.40（M+1）⁺；HPLC：99.01%（@254 nm）（R_t；3.838；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 11.46（s, 1H），8.52（s, 1H），8.26（s, 1H），8.23（m, 1H），8.05（t, 1H），8.00（s, 1H），7.34（s, 1H），7.16（s, 1H），5.87（s, 1H），4.53（t, 2H），4.27（d, 2H, J=3.6 Hz），3.25（m, 4H），3.10-3.16（m, 4H），2.87（m, 2H），2.60（s, 3H），2.20（s, 3H），2.18（s, 3H），2.11（s, 3H），1.79（bs, 4H）。[5Hは溶媒ピークと同化]。

20

30

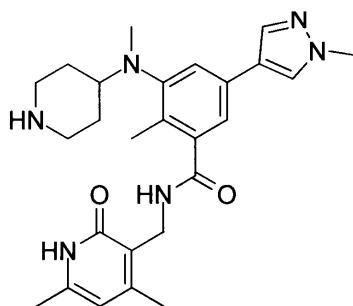
40

【0837】

実施例26：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（ピペリジン-4-イル）アミノ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミドの合成

50

【化 6 1】



化合物26

10

【0838】

ジオキササン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の *tert*-ブチル 4-（（5-ブロモ-3-（（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1 当量）と 1-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）-1H-ピラゾール（1. 2 当量）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（3. 6 当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで 15 分間パージした。次に、Pd（PPh₃）₄（0. 1 当量）を加え、そして、再びアルゴンで 10 分間パージした。その反応物を 100 °C にて 5 時間加熱した。冷却後に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、その生成物を 10 % の MeOH / DCM で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 4-（（3-（（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチル-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。DCM（5 mL）中のこの化合物（1 mmol）の攪拌溶液を 0 °C に冷やし、そして、TFA（2 mL）をそれに加えた。その反応物を室温にて 1 時間攪拌した。完了と同時に、その溶液を濃縮乾固した。その残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物（0. 07 g、87 %）を得た。LCMS：463. 30（M+1）⁺；HPLC：98. 02 %（@254 nm）（R_t；4. 145；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4. 6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に 0. 05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0. 05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1. 4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1. 5 分間維持し、9. 51–12 分は 5 % B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11. 46（s，1H），8. 47（bs，1H），8. 12（s，2H），8. 05（s，1H），7. 83（s，1H），7. 32（s，1H），7. 14（s，1H），5. 86（s，1H），4. 28（m，2H），3. 84（s，3H），3. 24–3. 27（m，2H），3. 11（bs，1H），2. 87–2. 89（m，2H），2. 59（s，3H），2. 20（s，3H），2. 18（s，3H），2. 10（s，3H），1. 77–1. 80（m，4H）。

20

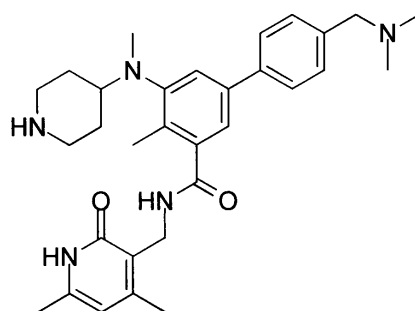
30

40

【0839】

実施例 27：N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-5-（メチル（ピペリジン-4-イル）アミノ）-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 6 2】



化合物27

10

【0840】

ジオキサノール／水混合物（5 mL + 1 mL）中の *tert*-ブチル 4-（（5-ブromo-3-（（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（1 当量）と *N,N*-ジメチル-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）メタンアミン（1.2 当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6 当量）を加え、そして、溶液をアルゴンで 15 分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1 当量）を加え、そして、再びアルゴンで 10 分間パージした。その反応物を 100 °C にて 5 時間加熱した。冷却後に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、その生成物を 10 % の MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 4-（（5-（（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。 DCM （5 mL）中のこの化合物（1 mmol）の攪拌溶液を 0 °C に冷やし、そして、 TFA （2 mL）をそれに加えた。その反応物を室温にて 1 時間攪拌した。完了と同時に、その溶液を濃縮乾固した。その残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物（0.06 g、90 %）を得た。LCMS：516.35 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：98.28 % (@254 nm) (R_t ；3.930；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μm；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA/B ；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA ；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51–12 分は 5 % B)；¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.82 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.25 (4H は溶媒ピークと同化), 2.88–2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)。

20

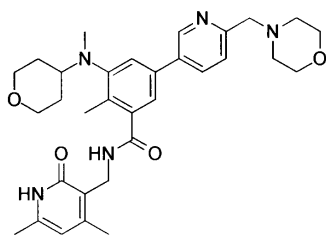
30

40

【0841】

実施例 28：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化 6 3】



化合物28

10

【0842】

ステップ1：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド

【0843】

ジオキサン／水混合物（10 mL + 2 mL）中の5-ブromo-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（0.4 g、0.86 mmol）と（6-ホルミルピリジン-3-イル）ボロン酸（0.3 g、1.29 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.32 g、3.09 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.092 g、0.086 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて6時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（0.28 g、66%）を得た。

20

30

【0844】

ステップ2：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミド

【0845】

メタノール（10 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（1当量）とモルホリン（5当量）の攪拌溶液に、酢酸（2当量）を加え、そして、反応物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5当量）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.08 g、70%）を得た。LCMS：560.30 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：99.22% (@254 nm) (R_t ；3.944；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO- d_6 ，400 MHz) δ 11.45 (s，1H)，8.76 (s，1H)，8.17 (t，1H)，8.02 (d，1H，J=7.6 Hz)，7.50 (d，1H，J=8 Hz)，7.41 (s，1H)，7.23 (s，1H)

40

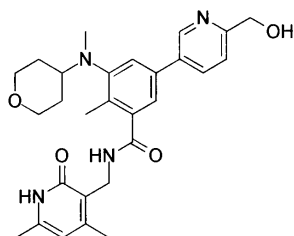
50

, 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J=11.2$ Hz), 3.61 (s, 3H), 3.59–3.60 (m, 3H), 3.24–3.29 (m, 2H), 3.02–3.05 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (bs, 4H)。

【0846】

実施例29：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミドの合成
【化64】

10



化合物29

20

【0847】

メタノール(10 mL)中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(1当量)とジメチルアミン(5当量)の攪拌溶液に、酢酸(2当量)を加え、そして、反応物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.5当量)を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。LCMS: 491.25 (M+1)⁺; HPLC: 99.58% (@254 nm) (R_t; 3.984; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.05 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.44 (t, 1H, $J=5.6$ Hz), 4.59 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 4.28 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J=10.4$ Hz), 3.32 (2Hは溶媒ピークと同化), 3.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (bs, 4H)。

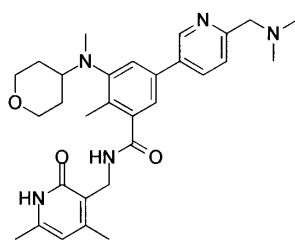
30

40

【0848】

実施例30：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチル-3-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミドの合成

【化 6 5】



化合物30

10

【0849】

メタノール（10 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチル-3-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンズアミド（1当量）とジメチルアミン（5当量）の攪拌溶液に、酢酸（2当量）を加え、そして、反応物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5当量）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.03 g、26%）を得た。LCMS：518.25（M+1）⁺；HPLC：89.16%（@254 nm）（R_t；3.982；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.46（s，1H），8.81（s，1H），8.18（t，1H），8.08（d，1H，J=8 Hz），7.52（d，1H，J=8 Hz），7.43（s，1H），7.26（s，1H），5.86（s，1H），4.28（d，2H，J=4.8 Hz），3.83-3.86（m，4H），3.32（2Hは溶媒ピークと同化），3.03（m，1H），2.64（s，3H），2.50（3Hは溶媒ピークと同化），2.40（bs，3H），2.24（s，3H），2.21（s，3H），2.10（s，3H），1.60（bs，4H）。

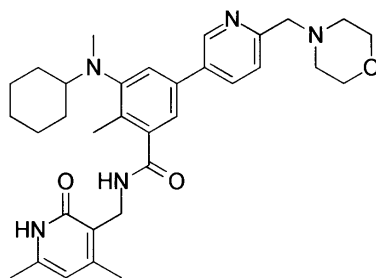
20

30

【0850】

実施例31：3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ホルミノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化 6 6】



化合物31

40

50

【0851】

ステップ1：3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミドの合成

【0852】

ジオキサン／水混合物（8 mL + 2 mL）中のブロモ化合物である5-ブロモ-3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（0.6 g、1.30 mmol）と（6-ホルミルピリジン-3-イル）ボロン酸（0.450 g、1.95 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.498 g、4.5 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.15 g、0.129 mmol）を加え、そして、再び混合物を10分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミド（0.525 g、83%）を得た。

【0853】

ステップ2：3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ホルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

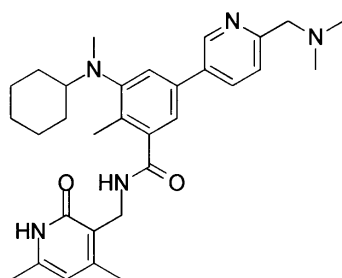
【0854】

メタノール（10 mL）中の化合物3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミド（1当量）とホルホリン（5当量）の攪拌溶液に、酢酸（2当量）を加え、そして、反応物を室温にて8時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5当量）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ホルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（0.089 g、53%の収率）を得た。LCMS：558.35 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：96.52% (@254 nm) (R_t ；4.375；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO- d_6 ，400 MHz) δ 11.46 (s, 1H)，8.75 (s, 1H)，8.18 (t, 1H)，8.01 (d, 1H，J=6.8 Hz)，7.49 (d, 1H，J=8 Hz)，7.33 (s, 1H)，7.18 (s, 1H)，5.85 (s, 1H)，4.28 (d, 2H，J=3.6 Hz)，3.59-3.61 (m, 6H)，2.75 (m, 1H)，2.65 (s, 3H)，2.43 (bs, 4H)，2.21 (s, 3H)，2.20 (s, 3H)，2.10 (s, 3H)，1.70 (bs, 4H)，1.53-1.56 (m, 1H)，1.42-1.44 (m, 1H)，1.09-1.23 (m, 4H)。

【0855】

実施例32：3-（シクロヘキシル（メチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミドの合成

【化 6 7】



化合物32

10

【0856】

メタノール（10 mL）中の化合物 3 - （シクロヘキシル（メチル）アミノ）- N - （（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル）メチル） - 5 - （6 - ホルミルピリジン - 3 - イル） - 2 - メチルベンズアミド（1 当量）とジメチルアミン（5 当量）の攪拌溶液に、酢酸（2 当量）を加え、そして、反応物を室温にて 8 時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5 当量）を 0 °C にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.017 g、11 % の収率）を得た。LCMS：516.35 (M+1)⁺；HPLC：90.32 % (@254 nm) (R_t；4.203；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51 - 12 分は 5 % B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.75 (bs, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (bs, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 - 1.71 (m, 4H), 1.54 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.45 (m, 2H), 1.08 - 1.23 (m, 2H)。

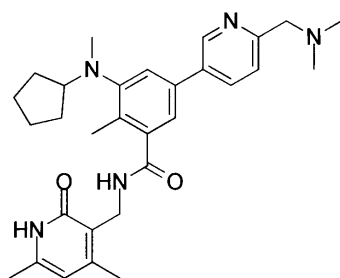
20

30

【0857】

実施例 35：3 - （シクロペンチル（メチル）アミノ）- N - （（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル）メチル） - 5 - （6 - （ジメチルアミノ）メチル）ピリジン - 3 - イル） - 2 - メチルベンズアミドの合成

【化 6 8】



化合物35

10

【0858】

メタノール（10 mL）中の化合物 3 - （シクロペンチル（メチル）アミノ）- N - （（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル）メチル） - 5 - （6 - ホルミルピリジン - 3 - イル） - 2 - メチルベンズアミド（1 当量）とジメチルアミン（5 当量）の攪拌溶液に、酢酸（2 当量）を加え、そして、反応物を室温にて 18 時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5 当量）を 0 °C にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物を得、そして粗精製物を、分取用 HPLC によって精製して、TFA 塩として表題化合物（0.12 g、57 %）を得た。LCMS：502.30 (M+1)⁺；HPLC：99.07 % (@254 nm) (R_t；4.059；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51 - 12 分は 5 % B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 2 Hz), 3.65 (bs, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (bs, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.50 (m, 4H)。

20

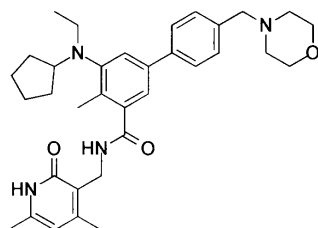
30

【0859】

実施例 36：N - （（4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル）メチル） - 4' - （（ジメチルアミノ）メチル） - 4 - メチル - 5 - （メチル（ピペリジン - 4 - イル）アミノ） - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミドの合成

【化 6 9】

40



化合物36

50

【0860】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0861】

メタノール(30 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート(5 g、20.57 mmol)とシクロペンタノン(8.64 g、102.8 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(2.46 g、41.1 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて3時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(3.23 g、51.4 mmol)を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除いて、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンゾアート(4 g、78.2%)を得た。

10

【0862】

ステップ2：メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0863】

DMF(15 mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチルアミノ)-2-メチルベンゾアート(2 g、6.43 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(4.18 g、12.8 mmol)及びヨウ化エチル(5.01 g、32.15 mmol)を加えた；得られた反応混合物を80℃にて18時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、室温に冷やし、そして、濾過し、残渣を酢酸エチルによって洗浄し、そして、濾液を濃縮して、未精製の所望の化合物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(0.7 g、32.1%)を得た。

20

【0864】

ステップ3：5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【0865】

NaOH水溶液(0.126 g、3.09 mmol)を、エタノール(5 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(0.7 g、2.06 mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、水層を、希HClを使用してpH6に、そしてクエン酸を使用してpH4に酸性化した。その生成物を、酢酸エチルを使用して抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、未精製の酸(0.5 g、75%)を得た。次に、その酸(0.5 g、1.53 mmol)をDMSO(5 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.467 g、3.07 mmol)をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後に、PYBOP(1.19 g、2.30 mmol)をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、その反応混合物を、氷中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮し、次に、その生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.3 g、42%)を得た。

30

40

【0866】

ステップ4：5-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0867】

ジオキサン/水混合物(5 mL+1 mL)中の5-ブロモ-3-(シクロペンチル(エチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-

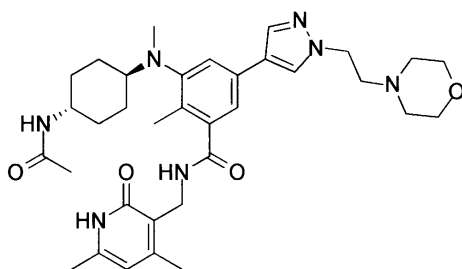
50

3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.3g、0.653mmol)、及び(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(0.216g、0.98mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.249g、2.35mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.075g、0.065mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて3時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.15g、41%)を得た。LCMS: 557.35 (M+1)⁺; HPLC: 99.13% (@254nm) (R_t; 4.128; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=8Hz), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.56-3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47-1.48 (m, 4H), 0.81 (t, 3H, J=6.4Hz)。

【0868】

実施例37: 3-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化70】



化合物37

【0869】

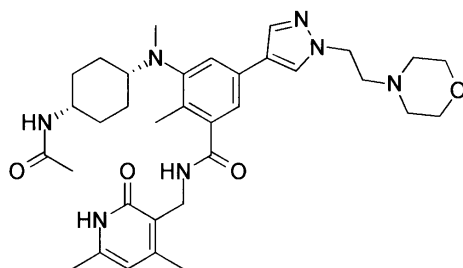
ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中の3-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-5-ブromo-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(1当量)と4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン(1.2当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。完了と同時に、その反応混合物を100℃にて4時間加熱し、そして、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表

題化合物 (0.050 g、28%) を得た。LCMS: 618.35 ($M+1$)⁺; HPLC: 95.34% (@254 nm) (R_t ; 3.760; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, $J=3.2$ Hz), 4.21 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.44-3.53 (m, 5H), 2.72 (t, 3H, $J=5.6$ Hz), 2.61 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.88 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.07-1.15 (m, 2H)。

【0870】

実施例38: 3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化71】



化合物38

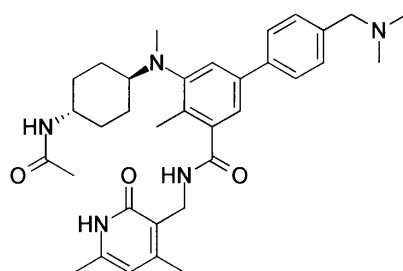
【0871】

化合物37と同様のやり方で調製する(0.020 g、11%)。LCMS: 618.35 ($M+1$)⁺; HPLC: 99.00% (@254 nm) (R_t ; 3.732; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.27 (d, 2H, $J=4$ Hz), 4.22 (s, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.39-1.41 (m, 4H)。

【0872】

実施例39: 5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 7 2】



化合物39

10

【0873】

ジオキササン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の3-（（（1r, 4r）-4-アセトアミドシクロヘキシル）-（メチル）-アミノ）-5-ブromo-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（1当量）とN, N-ジメチル-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）メタンアミン（1.2当量）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （3.6当量）を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.1当量）を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いて、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.05 g、30%）を得た。LCMS：572.35 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：96.88% (@254 nm) (R_t ；3.900；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 3.39 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H)。

20

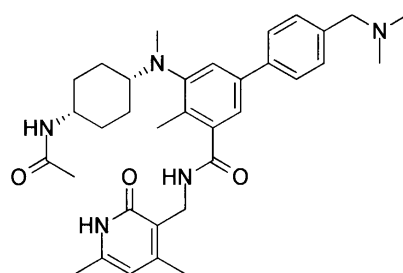
30

【0874】

実施例40：5-（（（1s, 4s）-4-アセトアミドシクロヘキシル）（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（（ジメチルアミノ）メチル）-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 7 3】



化合物40

10

【0 8 7 5】

実施例 39 と同様のやり方で調製した (0.06 g、36%)。LCMS: 572.35 (M+1)⁺; HPLC: 94.79% (@254 nm) (R_t; 3.936; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51–12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.33–7.35 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.70 (bs, 1H), 3.37–3.40 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40–1.48 (m, 4H)。

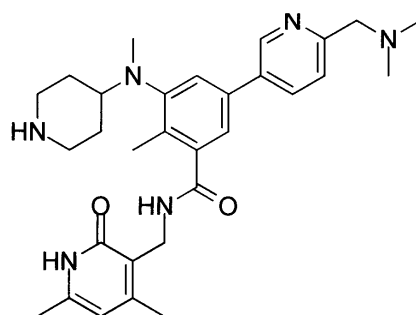
20

【0 8 7 6】

実施例 41: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチル-3-(メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンズアミドの合成

30

【化 7 4】



化合物41

40

【0 8 7 7】

メタノール (0.3 mmol で 5 mL) 中の tert-ブチル 4-((3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量) と モルホリン (5 当量) の攪拌溶液に、酢酸 (1 当量) を加え、そして、反応物を室温にて 4 時間攪拌した。次に、還元剤であ

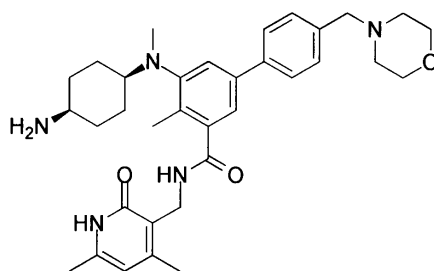
50

る NaBH_3CN (1 当量) を加え、そして、反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の *tert*-ブチル 4-((3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。次に、この化合物を DCM (5 mL) で溶解し、そして、0 °C に冷やした。TFA (2 mL) をそれに加えた。その反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。完了と同時に、その反応物を濃縮乾固した。その残渣を溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (0.06 g、40%) を得た。LCMS: 517.25 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 99.07% (@254 nm) (R_t : 3.913; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μm; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51–12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 10.08 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.25 (d, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (bs, 4H)。

【0878】

実施例 42: 5-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-*N*-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 75】



化合物42

【0879】

ステップ 1: メチル 5-ブロモ-3-((1*s*, 4*s*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0880】

アセトニトリル (50 mL) 中の、極性のより低いシス異性体であるメチル 5-ブロモ-3-((1*s*, 4*s*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (4 g、9.09 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (5.9 g、18.18 mmol) 及びヨウ化メチル (6.45 g、45.45 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 80 °C にて 7 時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷やし、そして、回収した固体を酢酸エチルによって洗浄することを含め

て濾過した。その濾液を濃縮して、所望の生成物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブromo-3-((1s, 4s)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート(1.4g, 34.14%)を得た。

【0881】

ステップ2: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0882】

NaOH水溶液(0.23g, 5.72mmol)を、MeOH(20mL)中のメチル5-ブromo-3-((1s, 4s)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート(1.3g, 2.86mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、その混合物を、希HClでpHに、そして、クエン酸でpH4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(1.13g, 90.1%)を得た。

【0883】

次に、その酸(1.13g, 2.57mmol)をDMSO(10mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.87g, 5.72mmol)をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後、PyBOP(2.23g, 4.28mmol)を加えた。次に、攪拌を一晩続けた。その反応、すなわち、反応混合物を氷水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を、濾過し、アセトニトリルによって洗浄し、そして、カラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.8g, 48.7%)を得た。

【0884】

ステップ3: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0885】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-カルバマート(1当量)と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)ベンジル)モルホリン(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加えた。次に、その溶液をアルゴンで15分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート(0.08g, 45.71%)を得た。

【0886】

ステップ4: 5-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ

)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

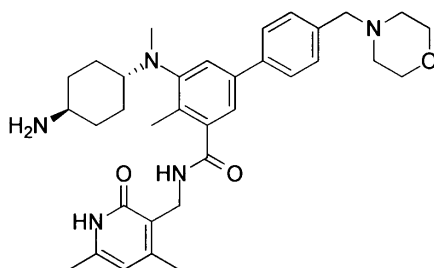
【0887】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル ((1s, 4s)-4-((5-(((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) (メチル) アミノ)-シクロヘキシル) カルバマート (0.08 g) の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物 (0.06 g、88.2%) を得た。LCMS: 572.40 (M+1)⁺; HPLC: 95.39% (@254 nm) (R_t; 3.719; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H)。

【0888】

実施例43: 5-(((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル) (メチル) アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化76】



化合物43

【0889】

ステップ1: 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸の合成

【0890】

濃H₂SO₄ (200 mL) 中の2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (50 g、276.2 mmol) の攪拌溶液に、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン (43.4 g、151.8 mmol) を室温にて分割して加え、そして、その反応混合物を室温にて5時間攪拌した。その反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れた; 沈殿した固体を、濾過し、水で洗浄して、そして、減圧下で乾燥させた、所望の化合物である5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (71.7 g、99.9%) を得、そしてそれ

を、更なる反応にそのまま使用した。

【0891】

ステップ2：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアートの合成

【0892】

DMF (150 mL) 中の5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (287 g、1103 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (468 g、4415 mmol) 及びヨウ化メチル (626.63 g、4415 mmol) を加えた。次に、その反応混合物を60℃にて8時間加熱した。沈殿した固体を、濾過し、そして、ジエチルエーテルによって洗浄した (5回)。合わせた有機の濾液を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、所望の化合物であるメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (302 g、99%) を得、そしてそれを、更なる反応にそのまま使用した。

10

【0893】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートの合成

【0894】

エタノール (750 mL) 中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (150 g、544 mmol) の攪拌溶液に、水 (750 mL) に溶かした塩化アンモニウム (150 g、2777 mmol) 及び鉄粉末 (93.3 g、1636 mmol) を攪拌しながら加えた。得られた反応混合物を80℃にて7時間加熱した。その反応混合物を、celiteを通して濾過し、そして、回収した固体を、水と酢酸エチルによって洗浄した。その濾液を、酢酸エチルで抽出し、そして、その抽出物を、乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の化合物であるメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートを得、そしてそれを、更なる反応にそのまま使用した。

20

【0895】

ステップ4：メチル5-ブロモ-3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-安息香酸メチルの合成

【0896】

メタノール (50 mL) 中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (5.0 g、20.6 mmol) と tert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル) カルバマート (5.6 g、26.7 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (1.2 g、20.57 mmol) を加え、そして、反応混合物を室温にて8時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g、26.74 mmol) を0℃にて加え、そして、その反応物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いて、そして、その粗精製物を酢酸エチル/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって (2度) 精製して、4 g (44%) の極性のより低いシス異性体、メチル5-ブロモ-3-((1s, 4s)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (一部の出発物質と共に混入)、及び3 g (33%) の極性のより高い純粋なトランス異性体、メチル5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアートを得た。

30

【0897】

ステップ5：メチル5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

40

【0898】

アセトニトリル (40 mL) 中の極性のより高いトランス異性体、メチル5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (3 g、6.81 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (4.4 g、13.62 mmol) 及びヨウ化メチル (4.83 g、34.05 mmol) を加えた。得られた反応混合物を80℃にて7時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷やし、そして、濾過し、そして、その固体を酢酸エチルで洗浄した。その濾液を濃縮して、未精製の所望の化合物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィー

50

によって精製して、メチル 5-ブromo-3-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(1.3 g、43.33%)を得た。

【0899】

ステップ6: *tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0900】

NaOH水溶液(0.23 g、5.72 mmol)を、MeOH(20 mL)中のメチル 5-ブromo-3-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(1.3 g、2.86 mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、メタノールを減圧下で取り除き、そして、その残渣を、希HClでpH6に、そして、クエン酸でpH4に酸性化した。その酸性化混合物を、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(1 g、83%)を得た。

【0901】

上記の酸(1 g、2.27 mmol)をDMSO(5 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1*H*)-オン(0.65 g、4.54 mmol)を加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP(1.7 g、3.4 mmol)を加えた。攪拌を一晩続けた。その反応混合物を氷水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を、濾過し、アセトニトリルによって洗浄し、そして、カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 *tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.7 g、53.8%)を得た。

【0902】

ステップ7: *tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0903】

ジオキサン/水混合物(5 mL+1 mL)中の *tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート(1当量)と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)ベンジル)モルホリン(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、反応フラスコを再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.07 g、40%)を得た。

【0904】

ステップ8: 5-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カ

10

20

30

40

50

ルボキサミドの合成

【0905】

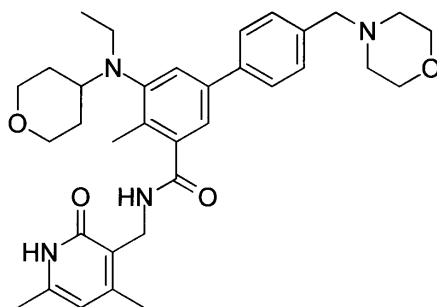
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (0.07 g) の攪拌溶液を 0℃ に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA 塩として表題化合物 (0.05 g、84.74%) を得た。LCMS: 572.60 (M+1)⁺; HPLC: 88.92% (@254 nm)

(R_t; 3.546; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μm; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.95 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.74 (t, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H)。

【0906】

実施例 44: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化77】

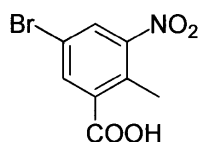


化合物44

【0907】

ステップ 1: 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸の合成

【化78】



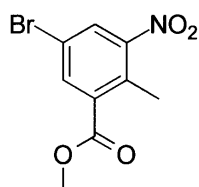
【0908】

濃 H_2SO_4 (400 mL) 中の 2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (100 g、552 mmol) の攪拌溶液に、1,3-ジブromo-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジジオン (88 g、308 mmol) を室温にては分割様式で加え、次に、その反応混合物を室温にて5時間攪拌した。その反応混合物を、氷冷水中に注ぎ入れ、沈殿した固体を、濾別し、水で洗浄し、そして、減圧下で乾燥させて、固体として所望の化合物 (140 g、98%) を得た。その単離化合物を、次のステップにそのまま使用した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

【0909】

ステップ2：メチル5-ブromo-2-メチル-3-ニトロベンゾアートの合成
【化79】

10



【0910】

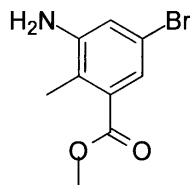
20

DMF (2.8 L) 中の 5-ブromo-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (285 g、1105 mmol) の攪拌溶液に、室温にて炭酸ナトリウム (468 g、4415 mmol) を加え、続いて、ヨウ化メチル (626.6 g、4415 mmol) を加えた。得られた反応混合物を60℃にて8時間加熱した。(TLCによって観察される) 完了後に、その反応混合物を、濾過して(炭酸ナトリウムを取り除き)、酢酸エチルによって洗浄した(1 L×3)。合わせた濾液を、水で洗浄し(3 L×5)、そして、水相を、酢酸エチルによって逆抽出した(1 L×3)。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、固体として表題化合物 (290 g、97%の収率) を得た。その単離化合物を次のステップにそのまま使用した。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

30

【0911】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブromo-2-メチルベンゾアートの合成
【化80】



40

【0912】

エタノール (1.5 L) 中のメチル5-ブromo-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (290 g、1058 mmol) の攪拌溶液に、塩化アンモニウム水溶液 (283 g、5290 mmol) を1.5 Lの水中に溶解した) を加えた。得られた混合物を80℃にて攪拌し、そして、鉄粉末 (472 g、8451 mmol) を分割様式で加えた。得られた反応混合物を80℃にて12時間加熱した。TLCによって判断される完了と同時に、その反応混合物を、celite (登録商標) を用いて加熱濾過し、そして、celiteベッドを、メタノール (5 L) で洗浄し、続いて、DCM (5 L) 中の30%のMeOHで

50

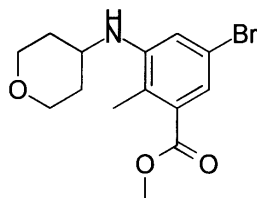
洗浄した。合わせた濾液を、真空内で濃縮し、得られた残渣を、重炭酸ナトリウム水溶液（2 L）で希釈し、そして、酢酸エチルによって抽出した（5 L×3）。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、固体として表題化合物（220 g、85%）を得た。その化合物をそのまま次のステップに使用した。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）δ 7.37（s, 1H）, 6.92（s, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.80（bs, 2H）, 2.31（s, 3H）。

【0913】

ステップ4：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンゾアートの合成

【化81】

10



【0914】

ジクロロエタン（300 mL）中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート（15 g、61.5 mmol）とジヒドロ-2Hピラン-4（3）-オン（9.2 g、92 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（22 g、369 mmol）を加え、そして、その反応混合物を、室温にて15分間攪拌し、次に、その反応混合物を、0℃に冷やし、次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（39 g、184 mmol）を加えた。その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。TLCによって判断される反応完了と同時に、重炭酸ナトリウム水溶液を、7～8のpHになるまで反応混合物に加えた。有機相を分離し、そして、水相を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。未精製の化合物を、酢酸エチル：ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル）で精製して、固体として所望の化合物（14 g、69%）を得た。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 7.01（s, 1H）, 6.98（s, 1H）, 5.00（d, 1H, J=7.6 Hz）, 3.84–3.87（m, 2H）, 3.79（s, 3H）, 3.54–3.56（m, 1H）, 3.43（t, 2H, J=12 Hz）, 2.14（s, 3H）, 1.81–1.84（m, 2H）, 1.47–1.55（m, 2H）。

20

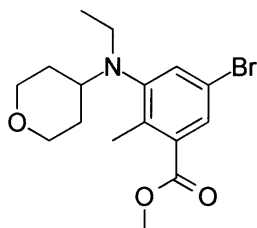
30

【0915】

ステップ5：メチル5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンゾアートの合成

【化82】

40



【0916】

ジクロロエタン（150 mL）中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ベンゾアート（14 g、42.7 mmol）の

50

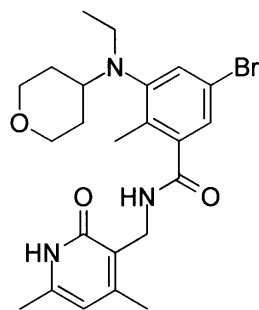
攪拌溶液に、アセトアルデヒド（3.75 g、85.2 mmol）及び酢酸（15.3 g、256 mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温にて15分間攪拌した。その混合物を、0℃に冷やし、次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（27 g、128 mmol）を加えた。その反応混合物を室温にて3時間攪拌した。TLCで測定される反応の完了と同時に、重炭酸ナトリウム水溶液をpH 7～8になるまで反応混合物に加え、有機相を分離し、そして、水相を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。

未精製の化合物を、酢酸エチル：ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル）で精製して、粘稠の液体として所望の化合物（14 g、93%）を得た。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 7.62（s, 1H）, 7.52（s, 1H）, 3.80（bs, 5H）, 3.31（t, 2H）, 2.97–3.05（m, 2H）, 2.87–2.96（m, 1H）, 2.38（s, 3H）, 1.52–1.61（m, 2H）, 1.37–1.50（m, 2H）, 0.87（t, 3H, J = 6.8 Hz）。

【0917】

ステップ6：5-ブromo-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミドの合成

【化83】



【0918】

エタノール（100 mL）中の5-ブromo-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（14 g、39.4 mmol）の攪拌溶液に、NaOH水溶液（25 mLの水中に2.36 g、59.2 mmol）を加え、そして、得られた混合物を60℃にて1時間攪拌した。TLCによって判断される反応の完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、得られた残渣を、1NのHClでpH 7になるまで酸性化し、次に、クエン酸水溶液をpH 5～6になるまで加えた。水層を、DCM中の10%のMeOH（200 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、それぞれの酸（14 g、100%）を得た。

【0919】

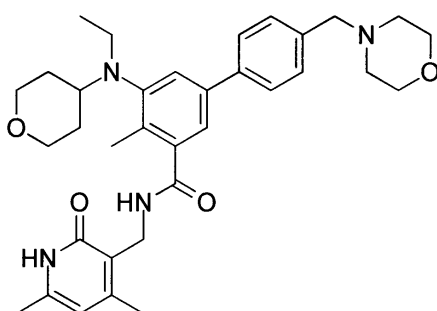
次に、上記の酸（14 g、40.9 mmol）をDMSO（70 mL）で溶解し、そして、3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（12.4 g、81.9 mmol）をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌し、次に、PYBOP（31.9 g、61.4 mmol）を加え、そして、攪拌を一晩続けた。TLCによって判断される反応の完了と同時に、その反応混合物を、氷冷水（700 mL）中に注ぎ入れ、30分間攪拌し、そして、沈殿した固体を、濾過によって回収し、水（500 mL）で洗浄し、そして、風乾した。得られた固体を、アセトニトリル（75 mL×2）と共に攪拌し、濾過し、そして、風乾した。得られた固体を、DCM（100 mL）中の5%のMeOHと共に再び攪拌し、濾過し、そして、減圧下で完全に乾燥させて、固

体として表題化合物（14 g、74%）を得た。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 11.47（s, 1H）, 8.23（t, 1H）, 7.30（s, 1H）, 7.08（s, 1H）, 5.85（s, 1H）, 4.23（d, 2H, J=4.4 Hz）, 3.81（d, 2H, J=10.4 Hz）, 3.20–3.26（m, 2H）, 3.00–3.07（m, 1H）, 2.91–2.96（m, 2H）, 2.18（s, 3H）, 2.14（s, 3H）, 2.10（s, 3H）, 1.58–1.60（m, 2H）, 1.45–1.50（m, 2H）, 0.78（t, 3H, J=6.8 Hz）。

【0920】

ステップ7：N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化84】



【0921】

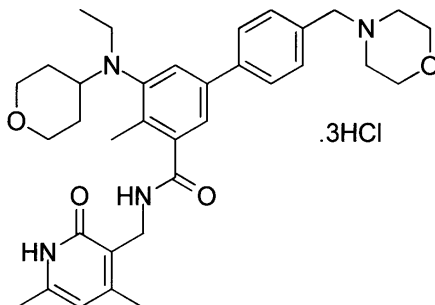
ジオキササン／水混合物（70 mL／14 mL）中の5-ブロモ-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（14 g、29.5 mmol）の攪拌溶液に、4-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）モルホリン（13.4 g、44.2 mmol）を加え、続いて、Na₂CO₃（11.2 g、106.1 mmol）を加えた。その溶液をアルゴンで15分間バージし、次に、Pd（PPh₃）₄（3.40 g、2.94 mmol）を加え、そして、その溶液を再びアルゴンで更に10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。（TLCによって観察される）完了後に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。未精製の化合物を、メタノール：DCMで溶出するカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル）で精製して、固体としての表題化合物（12 g、71%）を得た。LCMS：573.35（M+1）⁺；HPLC：99.5%（@254 nm）（R_t；3.999；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL；カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 11.46（s, 1H）, 8.19（t, 1H）, 7.57（d, 2H, J=7.2 Hz）, 7.36–7.39（m, 3H）, 7.21（s, 1H）, 5.85（s, 1H）, 4.28（d, 2H, J=2.8 Hz）, 3.82（d, 2H, J=9.6 Hz）, 3.57（bs, 4H）, 3.48（s, 2H）, 3.24（t, 2H, J=10.8 Hz）, 3.07–3.09（m, 2H）, 3.01（m, 1H）, 2.36（m, 4H）, 2.24（s, 3H）, 2.20（s, 3H）, 2.10（s, 3H）, 1.64–1.67（m, 2H）, 1.51–1.53（m, 2H）, 0.83

(t, 3H, J = 6.4 Hz)。

【0922】

ステップ8：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド三塩酸塩の合成

【化85】



10

【0923】

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (12g、21.0mmol) をメタノールHCl (200mL) で溶解し、そして、室温に3時間て攪拌した。3時間の攪拌後に、その反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体を、エーテル (100mL×2) と共に攪拌して、固体として所望の塩 (11g、77%) を得た。トリ-HCl 塩の解析データ：LCMS：573.40 (M+1)⁺；HPLC：99.1% (@254nm) (R_t；3.961；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (D₂O 400MHz) δ 7.92 (bs, 1H,) 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=8Hz), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.09-4.11 (m, 4H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.77 (t, 3H, J=10.4Hz), 3.44-3.47 (m, 3H), 3.24-3.32 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, J=6.8Hz)。

20

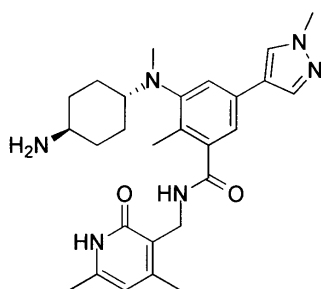
30

【0924】

実施例45：3-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

40

【化 8 6】



化合物45

10

【0925】

ステップ1: tert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0926】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(1当量)と1-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)-1H-ピラゾール(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、反応フラスコを再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.07g, 46.6%)を得た。

20

30

【0927】

ステップ2: 3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【0928】

DCM(5mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.07g)の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA(2mL)を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物(0.07g, 98.59%)を得た。LCMS: 477.35(M+1)⁺; HPLC: 99.16%(@254nm)(R_t; 3.796; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%B

40

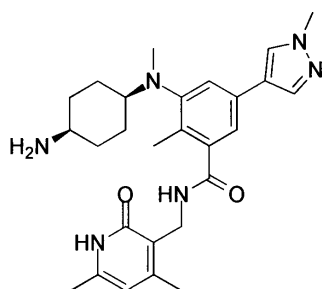
50

から95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B) ; ^1H NMR (DM SO- d_6 , 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.84 (s, 3H), 2.96 (bs, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H)。

【0929】

実施例46: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化87】



化合物46

【0930】

ステップ1: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-カルバマート(1当量)と1-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)-1H-ピラゾール(1.2当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加えた。次に、その溶液を、アルゴンで15分間バージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.05g, 33.3%)を得た。

ステップ2: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【0931】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (0.05 g) の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物 (0.03 g, 73.1%) を得た。LCMS: 477.30 (M+1)⁺; HPLC: 98.76% (@254 nm) (R_t; 3.862; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.50 (3Hは溶媒ピークと同化), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.47-1.50 (m, 2H)。

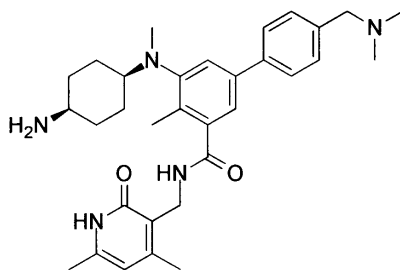
10

【0932】

実施例47: 5-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

20

【化88】



化合物47

30

【0933】

ステップ1: *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-カルバマートの合成

40

【0934】

ジオキサノ/水混合物 (5 mL+1 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-カルバマート (1当量) と N,N-ジメチル-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)メタンアミン (1.2当量) の攪拌溶液に、Na₂CO₃ (3.6当量) を加えた。次に、その溶液をアルゴンで15分間パージした。Pd(PPh₃)₄ (0.1当量) を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加

50

熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.100g、61%)を得た。

【0935】

ステップ2: 5-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

10

【0936】

DCM(5mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.10g)の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA(2mL)を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物(0.05g、59.5%)を得た。LCMS: 530.35 (M+)⁺; HPLC: 97.13% (@254nm) (R_t; 3.672; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.44 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.55 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (bs, 2H), 1.59-1.63 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)。

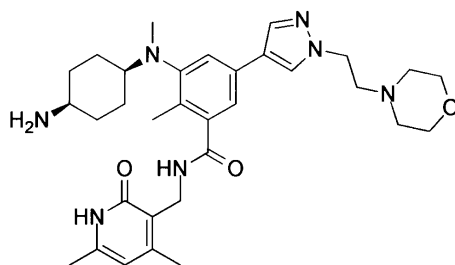
20

30

【0937】

実施例48: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化89】



化合物48

40

【0938】

ステップ1: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル

50

ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) -2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートの合成

【0939】

ジオキサン/水混合物 (5 mL + 1 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) -カルバマート (1 当量) と 4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) モルホリン (1. 2 当量) の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3. 6 当量) を加えた。次に、その溶液をアルゴンで15分間パージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0. 1 当量) を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル ((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) -2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマート (0. 120 g、75. 4%) を得た。

【0940】

ステップ2: 3-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ) -N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミドの合成

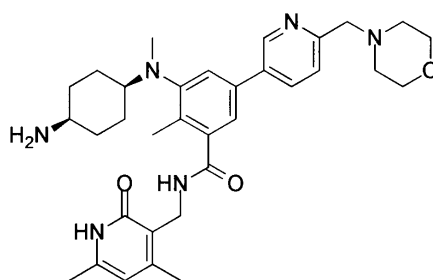
【0941】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) -2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマート (0. 10 g) の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物 (0. 06 g、58. 82%) を得た。LCMS: 576. 40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 96. 89% (@ 254 nm) (R_t ; 3. 481; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4. 6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0. 05%のTFA/B; アセトニトリル中に0. 05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1. 4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1. 5分間維持し、9. 51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11. 45 (*s*, 1H), 8. 25 (*s*, 1H), 8. 08 (*t*, 1H), 7. 79 (*s*, 1H), 7. 74-7. 79 (*m*, 3H), 7. 34 (*s*, 1H), 7. 15 (*s*, 1H), 5. 86 (*s*, 1H), 4. 51 (*bs*, 2H), 4. 27 (*d*, 2H, *J*=4. 4 Hz), 3. 16 (*m*, 6H), 2. 50 (3Hは溶媒ピークと同化), 2. 23 (*s*, 3H), 2. 21 (*s*, 3H), 2. 11 (*s*, 3H), 1. 84 (*bs*, 2H), 1. 57-1. 63 (*m*, 4H), 1. 47-1. 49 (*m*, 2H)。[3Hは溶媒ピークと同化]。

【0942】

実施例49: 3-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ) -N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

【化 9 0】



化合物49

10

【0943】

ステップ1: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0944】

ジオキサン/水混合物(10 mL + 2 mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-((5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート(0.5 g, 8.71 mmol)と(6-ホルミルピリジン-3-イル)ボロン酸(0.264 g, 1.13 mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.333 g, 2.8 mmol)を加えた。次に、その溶液をアルゴンで15分間パージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 g, 0.086 mmol)を加え、そして、その溶液を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.3 g, 57.3%)を得た。

【0945】

ステップ2: tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0946】

メタノール(10 mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(1当量)とモルホリン(5当量)の攪拌溶液に、酢酸(2当量)を加えた。その反応混合物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.5当量)を0℃にて加え、そして、その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、未精製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)フェニル

20

30

40

50

) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートを得た。

【0947】

ステップ3: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

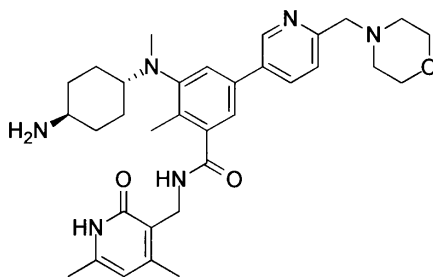
【0948】

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル ((1s, 4s)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル) ピリジン-3-イル) フェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートの攪拌溶液を 0℃ に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固し、そして、生成物を溶媒洗浄によって精製して、TFA 塩として表題化合物 (0.1 g, 94.33%) を得た。LCMS: 573.45 (M+1)⁺; HPLC: 98.94% (@254 nm) (R_t; 3.618; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 7.80 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.83 (bs, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (bs, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H)。

【0949】

実施例 50: 3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

【化 91】



化合物50

【0950】

ステップ1: tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル) (メチル) アミノ)-シクロヘキシル) カルバマートの合成

【0951】

ジオキサン／水混合物（8 mL + 2 mL）中の *tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（5-ブロモ-3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）-カルバマート（0.4 g、0.696 mmol）と（6-ホルミルピリジン-3-イル）ボロン酸（0.21 g、0.906 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.332 g、3.13 mmol）を加えた。次に、その反応液をアルゴンで15分間パージした。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.080 g、0.069 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージを実施した。その反応混合物を100℃にて4時間加熱し、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバマート（0.28 g、66.98%）を得た。

10

【0952】

ステップ2：*tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）フェニル）（メチル）-アミノ）シクロヘキシル）カルバマートの合成

20

【0953】

メタノール（10 mL）中の *tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルフェニル）（メチル）アミノ）-シクロヘキシル）カルバマート（1当量）とモルホリン（5当量）の攪拌溶液に、酢酸（2当量）を加えた。その反応物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.5当量）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-カルバモイル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）フェニル）（メチル）-アミノ）シクロヘキシル）カルバマートを得た。

30

【0954】

ステップ3：3-（（（1*r*, 4*r*）-4-アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【0955】

DCM（5 mL）中の *tert*-ブチル（（1*r*, 4*r*）-4-（（3-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-カルバモイル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）フェニル）（メチル）-アミノ）シクロヘキシル）カルバマートの攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA（2 mL）をそれに加えた。その反応塊を室温にて1時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、そして、固体生成物を溶媒洗浄によって精製して、TFA塩として表題化合物（0.07 g、82.3%）を得た。LCMS：573.40 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：91.56% (@254 nm) (R_t ；3.591；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μm；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.4

40

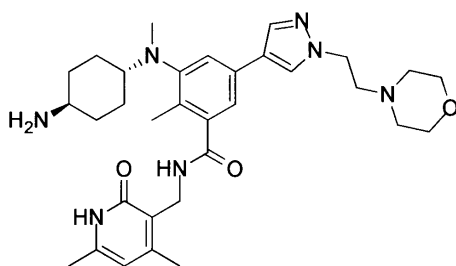
50

6 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19–8.22 (m, 2H), 7.78 (bs, 3H), 7.61 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, $J=3.2\text{ Hz}$), 3.84 (bs, 4H), 3.27 (bs, 4H), 2.97 (bs, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 2H), 1.54–1.57 (m, 2H), 1.28–1.31 (m, 2H)。

【0956】

実施例51：3-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成

【化92】



化合物51

【0957】

ステップ1：tert-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0958】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中のtert-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(1当量)と4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン(1.2当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、反応フラスコを再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.08g、45.45%)を得た。

【0959】

ステップ2：3-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イ

ル) ベンズアミドの合成

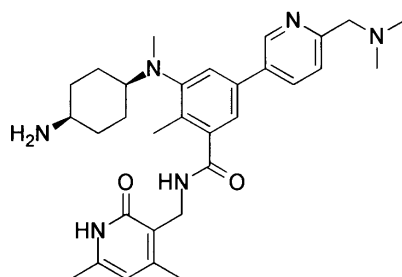
【0960】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(1-(2-モルホリノエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (0.08 g) の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA (2 mL) を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物 (0.07 g, 86.41%) を得た。LCMS: 576.45 (M+1)⁺; HPLC: 98.26% (@ 254 nm) (R_t; 3.413; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.27 (d, 2H, J=3.6 Hz), 2.97-3.16 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H)。

【0961】

実施例52: 3-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【化93】



化合物52

【0962】

ステップ1: *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

【0963】

メタノール (10 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*s*, 4*s*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (1当量) とジメチルアミン (5当量) の攪拌溶液に、酢酸 (2当量) を加えた。その反応混合物を室温にて18時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.5当量) を0℃にて加え、そして、その反応混合物

を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、未精製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1s, 4s)-4-(3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートを得た。

【0964】

ステップ2: 3-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

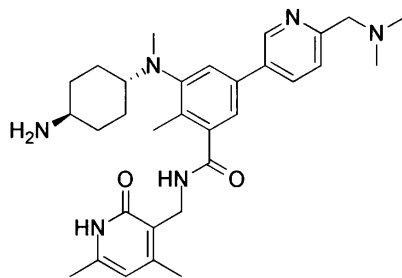
【0965】

DCM(5mL)中のtert-ブチル((1s, 4s)-4-(3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの攪拌溶液を0℃に冷やし、そして、TFA(2mL)を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固し、そして、生成物を溶媒洗浄によって精製して、TFA塩として表題化合物(0.07g, 93.3%)を得た。LCMS: 531.25(M+1)⁺; HPLC: 97.59%(@254nm)(R_t; 3.680; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.20(d, 2H, J=5.2Hz), 7.80(bs, 3H), 7.59(d, 1H, J=8Hz), 7.51(s, 1H), 7.32(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.48(bs, 2H), 4.29(d, 2H, J=4.4Hz), 3.21(m, 1H), 3.14-3.16(m, 1H), 2.83(s, 6H), 2.55(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.86(bs, 2H), 1.59-1.64(m, 4H), 1.49-1.51(m, 2H)。

【0966】

実施例53: 3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【化94】



化合物53

【0967】

ステップ1: tert-ブチル((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル) -5-(6-(ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル) -2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートの合成

【0968】

メタノール (10 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*r*, 4*r*)-4-(3-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル) (メチル) アミノ)-シクロヘキシル) カルバマート (1 当量) とジメチルアミン (5 当量) の攪拌溶液に、酢酸 (2 当量) を加えた。その反応物を室温にて 18 時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 当量) を 0℃ にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗精製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル ((1*r*, 4*r*)-4-(3-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-5-(6-(ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートを得た。

10

【0969】

ステップ 2: 3-(1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ)-N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-5-(6-(ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

20

【0970】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (1*r*, 4*r*)-4-(3-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-5-(6-(ジメチルアミノ) メチル) ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマートの攪拌溶液を、0℃ に冷やし、そして、TFA (2 mL) をそれに加えた。反応塊を室温にて 1 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮乾固し、そして、固体生成物を溶媒洗浄によって精製して、TFA 塩として表題化合物 (0.05 g, 66.6%) を得た。LCMS: 531.30 (M+1)⁺; HPLC: 97.59% (@254 nm) (R_t; 3.564; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (bs, 2H), 7.78 (bs, 2H), 7.59 (d, 1H, J=6 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H)。

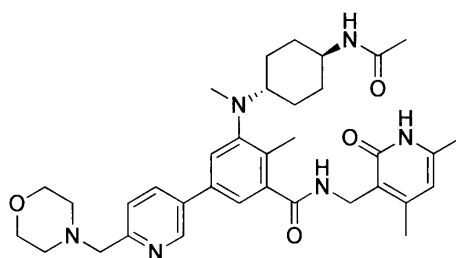
30

【0971】

実施例 54: 3-(1*r*, 4*r*)-4-アセトアミドシクロヘキシル) (メチル) アミノ)-N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-2-メチル-5-(6-(ホルホリノメチル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

40

【化 9 5】



化合物54

10

【0 9 7 2】

化合物 5 4 を、実施例 5 7 に記載のものと同様の方法で調製した。

【0 9 7 3】

以下の解析データ：LCMS：615.55 (M+1)⁺；HPLC：98.75% (@254nm) (R_t；3.854；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.02 (d, 1H, J=8Hz), 7.67 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.49 (d, 1H, J=8Hz), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.59-3.61 (m, 4H), 3.47-3.55 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=4Hz), 2.65 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 5H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.03-1.23 (m, 2H)。

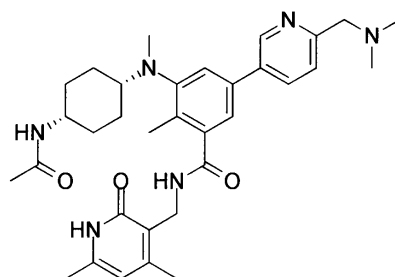
20

【0 9 7 4】

実施例 5 5：3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

30

【化 9 6】



化合物55

40

【0 9 7 5】

ステップ 1：3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)

50

ル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【0976】

ジオキサン/水混合物(10 mL+2 mL)中の3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-5-ブromo-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.65 g, 1.25 mmol)と(6-ホルミルピリジン-3-イル)ボロン酸(0.38 g, 1.63 mmol)に、Na₂CO₃(0.48 g, 4.53 mmol)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.14 g, 0.12 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、シス異性体である3-((4-アセトアミドシクロヘキシル)-(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(0.35 g, 51.16%)を得た。

10

【0977】

ステップ2: 3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

20

0.3 mmolで5 mL; MeOH中の3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(1当量)とジメチルアミン(5当量)の攪拌溶液に、酢酸(2当量)を加え、そして、その反応物を室温にて攪拌した。次に、NaBH₃CN(1.5当量)を加え、そして、その反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、その残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって、又は指定されるとおり精製し、そして、表題化合物(0.006 g, 3.2%)を得た。LCMS: 573.40 (M+1)⁺; HPLC: 95.52% (@254 nm) (R_t; 3.899; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.14 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.2 Hz), 4.26 (bs, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.61-2.66 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。[2Hは溶媒ピークと同化]。

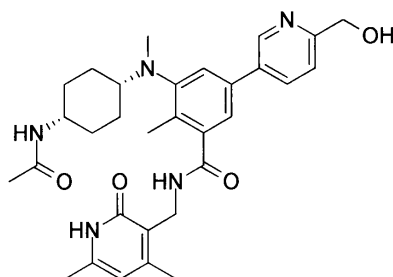
30

40

【0978】

実施例56: 3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【化 9 7】



化合物56

10

【0 9 7 9】

化合物 5 6 を、化合物 5 5 と同じ反応で調製した。LCMS : 546.40 (M+1)⁺; HPLC : 99.40% (@254nm) (R_t; 3.845; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8Hz), 7.77 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.45 (t, 1H, J=5.2Hz), 4.59 (d, 2H, J=5.6Hz), 4.27 (d, 2H, J=4Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H)。

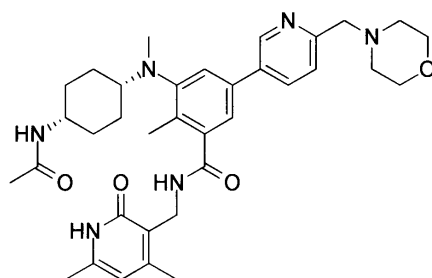
20

【0 9 8 0】

実施例 5 7 : 3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

30

【化 9 8】



化合物57

40

【0 9 8 1】

0.3mmolで5mL; のMeOH中の3-((1s, 4s)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-

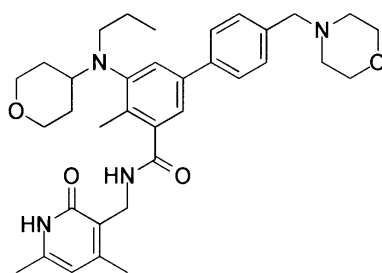
50

2-メチルベンズアミド（1当量）とモルホリン（5当量）の攪拌溶液に、酢酸（2当量）を加え、そして、その反応物を室温にて攪拌した。次に、 NaBH_3CN （1.5当量）を加え、そして、その反応物を一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって、又は指定されたとおりに精製して、表題化合物（0.08g、43%）を得た。LCMS：615.40 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：99.64% (@254nm) (R_t ；3.900；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.59-3.61 (m, 4H), 3.50 (t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.00 (bs, 1H), 2.68 (t, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.60 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 2H)。

【0982】

実施例59：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化99】



化合物59

ステップ1：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾートの合成

ジクロロエタン（300mL）中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾート（15g、61.5mmol）とジヒドロ-2H-ピラン-4（3）-オン（9.2g、92mmol）の攪拌溶液に、酢酸（22g、369mmol）を加え、そして、その反応混合物を室温にて15分間攪拌し、その反応混合物を0℃に冷やし、その後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（39g、183.96mmol）を加えた。その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、重炭酸ナトリウム水溶液を反応混合物に加えて、7～8にpHを調整した。有機相を分離し、そして、水相を酢酸エチルによって抽出した。合わせた抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。未精製の生成物を、酢酸エチル：ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル）で精製して、灰色がかった白色の固体としてメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ

ノ) ベンゾアート (14 g、69%) を得た。

ステップ2: メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアートの合成

ジクロロエタン(10 mL)中の5-ブロモ-2-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(1 g、3.04 mmol)とプロピオンアルデヒド(0.354 g、6.09 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(1.12 g、18.2 mmol)を加えた。その反応混合物を室温にて10分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.94 g、9.14 mmol)を0℃にて加え、そして、その反応混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、その残渣に水を加えた。その混合物をDCMで抽出した。合わせた抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(0.96 g、85.7%)を得た。

10

ステップ3: 5-ブロモ-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミドの合成

NaOH水溶液(0.156 g、3.8 mmol)を、エタノール(5 mL)中の5-ブロモ-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(0.96 g、2.59 mmol)の溶液に加えた。その反応混合物を60℃にて1時間攪拌した。次に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、残渣を、希HClを使用してpH6に、そして、クエン酸を用いてpH4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、濾過し、そして、濃縮して、それぞれの酸(0.8 g、86.67%)を得た。

20

上記の酸(0.8 g、2.24 mmol)をDMSO(5 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.683 g、4.49 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP(1.75 g、3.36 mmol)をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。その反応混合物を、氷水中に注ぎ入れて、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、濾過し、そして、濃縮して、粗生成物を得、そしてそれを溶媒洗浄によって精製して、5-ブロモ-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(0.9 g、81.8%)を得た。

30

ステップ4: N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0983】

ジオキサン/水混合物(5 mL+1 mL)中の5-ブロモ-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(0.2 g、0.412 mmol)と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)ベンジル)モルホリン(0.148 g、0.488 mmol)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(0.108 g、1.01 mmol)を加え、そして、反応混合物をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.048 g、0.042 mmol)を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱し、そして、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.20 g、83.68%)

40

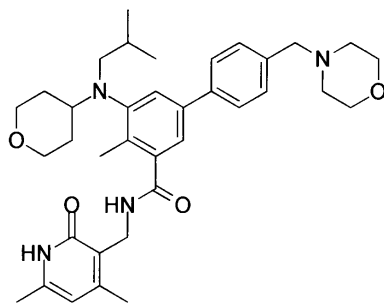
50

を得た。LCMS: 587.40 (M+1)⁺; HPLC: 98.68% (@254nm) (R_t; 4.257; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.8Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.38 (t, 3H, J=8Hz), 7.19 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.23 (t, 2H, J=10.8Hz), 2.94-3.02 (m, 3H), 2.36 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.20-1.25 (m, 2H), 0.76 (t, 3H, J=6.8Hz)。

【0984】

実施例60: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化100】



化合物60

【0985】

ステップ1: メチル5-ブロモ-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【0986】

メタノール(15mL)中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(1g, 3.04mmol)とイソブチルアルデヒド(1.09g, 15.24mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.456g, 7.6mmol)を加えた。その反応混合物を室温にて8時間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.522g, 7.56mmol)を0℃にて加え、そして、その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(0.52g, 54.33%)を得た。

【0987】

ステップ2: 5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアミドの合成

【0988】

NaOH水溶液(0.104g, 2.61mmol)を、エタノール(15mL)中の

メチル 5-ブロモ-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(0.5 g、1.30 mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間撹拌した。次に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClでpH6に、そして、クエン酸でpH4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(0.375 g、76.9%)を得た。

【0989】

次に、上記の酸(0.350 g、9.45 mmol)をDMSO(5 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.283 g、18.9 mmol)を加えた。その反応混合物を室温にて15分間撹拌した後に、PyBOP(0.737 g、14.17 mmol)を加えた。その反応混合物を一晩撹拌した。その反応混合物を、氷水中に注ぎ入れ、そして、得られた沈殿物を、回収し、そして、溶媒洗浄によって精製して、5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(0.2 g、42.01%)を得た。

【0990】

ステップ3: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【0991】

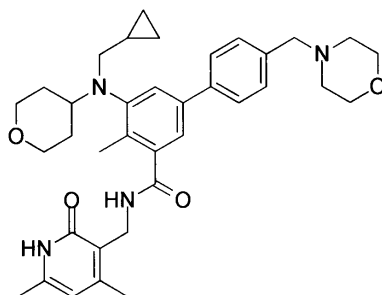
ジオキサン/水混合物(5 mL+1 mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(0.14 g、0.277 mmol)と4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)モルホリン(0.100 g、0.333 mmol)の撹拌溶液に、Na₂CO₃(0.108 g、1.01 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.032 g、0.027 mmol)を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。次に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.039 g、23.49%)を得た。LCMS: 601.30 (M+1)⁺; HPLC: 99.88% (@254 nm) (R_t; 5.225; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.73 (d, 2H, J=8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.62 (t, 2H, J=11.2 Hz), 3.15-3.31 (m, 9H), 2.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (bs, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.80 (d, 6H, J=6 Hz)。

【0992】

実施例61: 5-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3

－イル)メチル)－4－メチル－4'－(モルホリノメチル)－[1,1'－ビフェニル]
]－3－カルボキサミドの合成

【化101】



化合物61

10

【0993】

ステップ1：メチル5－ブロモ－3－((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ－2
H－ピラン－4－イル)アミノ)－2－メチルベンゾアートの合成

【0994】

メタノール(15 mL)中のメチル5－ブロモ－2－メチル－3－((テトラヒドロ－
2H－ピラン－4－イル)アミノ)ベンゾアート(1 g、3.04 mmol)とシクロプロ
パンカルボアルデヒド(1.06 g、15.24 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.
456 g、7.6 mmol)を加えた。その反応混合物を室温にて8時間攪拌した。次に
、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.488 g、7.62 mmol)を0℃にて加え、
そして、その反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次に、溶媒を減圧下で取り除き、粗生
成物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5－ブロ
モ－3－((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)アミノ
)－2－メチルベンゾアート(0.275 g、23.70%)を得た。

20

【0995】

ステップ2：5－ブロモ－3－((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ－2H－ピ
ラン－4－イル)アミノ)－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロ
ピリジン－3－イル)メチル)－2－メチルベンズアミドの合成

30

【0996】

NaOH水溶液(0.056 g、1.45 mmol)を、エタノール(5 mL)中のメ
チル5－ブロモ－3－((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－
イル)アミノ)－2－メチルベンゾアート(0.275 g、0.943 mmol)の溶液
に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、次に、希
HClでpH6に、そして、クエン酸でpH4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルに
よって抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(0.
25 g、93.28%)を得た。

40

【0997】

上記の酸(0.250 g、0.68 mmol)をDMSO(3 mL)で溶解し、そして
、3－(アミノメチル)－4,6－ジメチルピリジン－2(1H)－オン(0.155 g
、1.02 mmol)を加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後に、Py
BOP(0.708 g、1.36 mmol)を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。
その反応混合物を、氷水中に注ぎ入れ、得られた沈殿物を、回収し、そして、溶媒洗浄
によって精製して、5－ブロモ－3－((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ－2H－
ピラン－4－イル)アミノ)－N－((4,6－ジメチル－2－オキソ－1,2－ジヒドロ
ピリジン－3－イル)メチル)－2－メチルベンズアミド(0.25 g、73.31%)
を得た。

50

【0998】

ステップ3：5-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

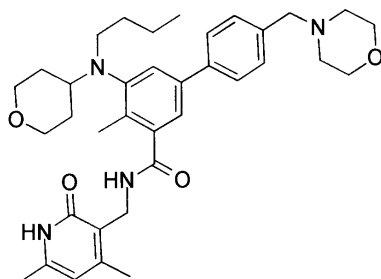
【0999】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中の5-ブロモ-3-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.25g、0.499mmol)と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)ベンジル)モルホリン(0.181g、0.598mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.19g、1.79mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.057g、0.049mmol)を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.085g、28.52%)を得た。LCMS：599.35(M+1)⁺；HPLC：99.21%(@254nm)(R_t ；4.191；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.51(s, 1H), 9.83(bs, 1H), 8.20(s, 1H), 7.77(d, 2H, J=6.4Hz), 7.53-7.58(m, 3H), 7.28(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.39(bs, 2H), 4.29(d, 2H, J=4.4Hz), 3.95-3.98(m, 2H), 3.59-3.65(m, 2H), 3.31-3.21(m, 5H), 3.05-3.16(m, 3H), 2.93(m, 2H), 2.32(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.65(bs, 2H), 1.50(m, 2H), 0.66(bs, 1H), 0.28(d, 2H, J=7.2Hz)。

【1000】

実施例62：5-(ブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化102】



化合物62

【1001】

化合物 62 を、実施例 61 に記載のものと同様の方法によって調製した。

【1002】

TFA 塩の解析データ：LCMS：601.35 (M+1)⁺；HPLC：99.41 % (@254 nm) (R_t；4.482；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51 - 12 分は 5 % B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 9.89 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.95 - 3.98 (m, 3H), 3.83 - 3.86 (m, 4H), 3.21 - 3.30 (m, 4H), 3.08 - 3.11 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.79 (t, 3H, J = 6.4 Hz)。

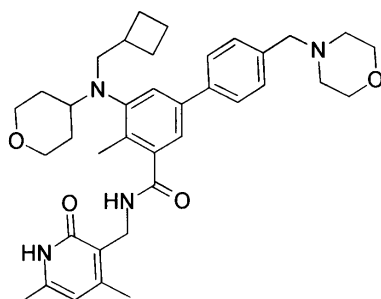
10

【1003】

実施例 63：5 - ((シクロブチルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) - N - ((4, 6 - ジメチル-2-オキソ-1, 2 - ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) - 4 - メチル-4' - (モルホリノメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミドの合成

20

【化103】



化合物63

30

【1004】

化合物 63 を、実施例 61 に記載のものと同様の方法によって調製した。

【1005】

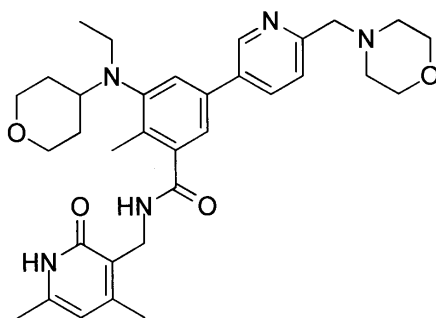
解析データ：LCMS：613.35 (M+1)⁺；HPLC：99.25 % (@254 nm) (R_t；4.586；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 95 % B にし、1.5 分間維持し、9.51 - 12 分は 5 % B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.28 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.83 - 3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.19 - 3.22 (m, 2H), 3.08 (bs, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.70 - 1.78 (m, 4H), 1.56 - 1.63 (m, 6H)。

40

【1006】

50

実施例 64：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成【化104】



化合物64

10

【1007】

ステップ1：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミドの合成

20

【1008】

ジオキサン／水混合物（15 mL + 3 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（1 g、2.15 mmol）と（6-ホルミルピリジン-3-イル）ボロン酸（0.539 g、2.31 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.82 g、7.74 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。

【1009】

次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.288 g、0.25 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を80℃にて2時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（0.60 g、57%）を得た。

30

【1010】

ステップ2：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【1011】

40

ジクロロエタン（3 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミド（0.2 g、mmol）の攪拌溶液に、5 mLのMeOH中のモルホリン（5当量）及び酢酸（2当量）を加え、そして、その混合物を室温にて15分間攪拌した。次に、 NaBH_3CN （1.5当量）を加え、そして、その反応物を室温にて16時間攪拌した。（TL Cによって観察される）完了後に、重炭酸ナトリウム水溶液をpH 7～8まで反応混合物に加え、有機相を分離し、そして、水相を酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。未精製の化合物を、酢酸エチル：でヘキサン溶出するカラムクロマトグラフィー（100～200メ

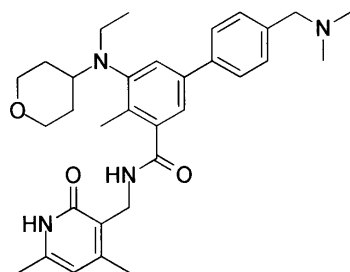
50

ッシュのシリカゲル)で精製して、灰色がかった白色の固体として表題化合物を得た。LCMS: 574.25 (M+1)⁺; HPLC: 97.17% (@254nm) (R_t; 3.906; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.50 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 6H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4Hz)。

【1012】

実施例65: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化105】



化合物65

【1013】

ステップ1: メチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1014】

ジクロロエタン(150mL)中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(14g、42.68mmol)とアセトアルデヒド(3.75g、85.36mmol)の攪拌溶液に、酢酸(15.36g、256.08mmol)を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(27.01g、128.04mmol)を0℃にて加え、そして、その反応混合物を室温にて2時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、その残渣に水を加えた。その混合物をDCMで抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、そしてそれをカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(14g、93.33%)を得た。

【1015】

ステップ2: 5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

）アミノ）－２－メチルベンズアミドの合成

【1016】

NaOH水溶液（2.36 g、59.15 mmol）を、エタノール（100 mL）中のメチル５－ブロモ－３－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－２－メチルベンズアート（14 g、39.43 mmol）の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。次に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClでpH 6に、そして、クエン酸でpH 4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸（13.9 g、100%）を得た。

【1017】

上記の酸（10 g、29.23 mmol）をDMSO（25 mL）で溶解し、そして、３－（アミノメチル）－４，６－ジメチルピリジン－２（1H）－オン（8.8 g、58 mmol）及びトリエチルアミン（5.6 g、58.4 mmol）を加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP（22 g、43.8 mmol）を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。その反応混合物を、氷水中に注ぎ入れて、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、粗生成物を得、そしてそれを、溶媒洗浄によって精製して、５－ブロモ－N－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－３－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－２－メチルベンズアミド（14 g、73.68%）を得た。

【1018】

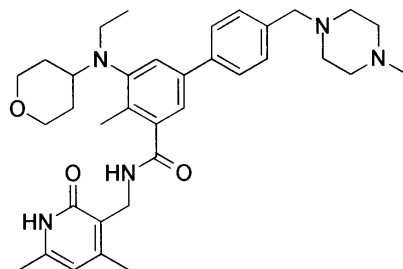
ステップ3：N－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－４’－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－４－メチル－[1，1’－ビフェニル]－３－カルボキサミドの合成

【1019】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の５－ブロモ－N－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－３－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－２－メチルベンズアミド（0.2 g、0.42 mmol）及び（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸（0.15 g、0.505 mmol）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（0.16 g、1.51 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。Pd（PPh₃）₄（0.048 g、0.042 mmol）を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。次に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.120 g、53.8%）を得た。LCMS：531.30（M+1）⁺；HPLC：94.88%（@254 nm）（R_t；3.949；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.19（t，1H，J=4.4 Hz），7.61（d，2H，J=8 Hz），7.39－7.41（m，3H），7.23（s，1H），5.86（s，1H），4.28（d，2H，J=4.8 Hz），3.62－3.84（m，4H），3.22－3.38（m，2H），3.02－3.06（m，3H），2.30（bs，6H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.53（m，2H），0.83（t，3H，J=6.8 Hz）。

【1020】

実施例 66：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成
【化106】



化合物66

10

【1021】

ジオキサン／水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（0.2 g、0.42 mmol）及び（4-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）ボロン酸（0.159 g、0.505 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.16 g、1.51 mmol）を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.048 g、0.042 mmol）を加え、そして、その反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。次に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物（0.110 g、44.7%）を得た。LCMS：586.40（ $\text{M}+1$ ）⁺；HPLC：96.03%（@254 nm）（ R_t ；3.803；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μm；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.23（t，1H），7.69（d，2H， $J=7.6$ Hz），7.47（t，3H， $J=8$ Hz），7.29（s，1H），5.87（s，1H），4.28（d，4H， $J=4$ Hz），3.93（s，3H），3.83-3.86（m，2H），3.43（m，2H），3.16-3.27（m，8H），2.81（s，3H），2.26（s，3H），2.21（s，3H），2.10（s，3H），1.66（m，2H），1.57（m，2H），0.84（t，3H， $J=6$ Hz）。

20

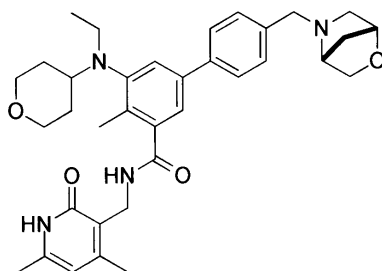
30

40

【1022】

実施例 67：4'-（（1R，4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.1 g、28%）の合成

【化 107】



化合物67

10

【1023】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1024】

ジクロロエタン(150 mL)中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(14 g、43 mmol)とアセトアルデヒド(3.75 g、85.4 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(15.36 g、256 mmol)を加えた。室温にて20分間攪拌した後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(27.0 g、128 mmol)を0℃にて加えた。その混合物を室温にて2時間攪拌し、そして、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物をえ、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(14 g、93%)を得た。

20

【1025】

ステップ2：5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

30

【1026】

エタノール(100 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(14 g、39 mmol)の攪拌溶液に、NaOH水溶液(2.36 g、59.1 mmol)を加えた。60℃にて1時間攪拌した後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClと、それに続いてクエン酸緩衝溶液を使用してpH4に酸性化した。その混合物を酢酸エチルによって抽出し、そして、合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、対応する酸(13.9 g)を得た。

40

【1027】

DMSO(25 mL)中の上記の酸(10 g、29 mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(8.8 g、58 mmol)、及びトリエチルアミン(5.6 g、58 mmol)の攪拌溶液に、0℃にてPYBOP(22 g、44 mmol)を加えた。室温にて一晩攪拌した後に、その混合物を、水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、未精製物を得た。溶媒との粗精製物の粉末化で、5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(14 g、73%)を得た。

50

【1028】

ステップ3：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-ホルミル-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1029】

ジオキサン/水（30 mL/10 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（5.0 g、10 mmol）と（4-ホルミルフェニル）ボロン酸（2.35 g、15.8 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （4.01 g、37.9 mmol）を加えた。その溶液をアルゴンで15分間パージし、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （1.21 g、1.05 mmol）を加え、そして、その混合物を100℃にて2時間加熱した。その混合物を、室温に冷やし、水で希釈し、そして、10%の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。得られた粗精製物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-ホルミル-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（3.5 g、66%）を得た。

【1030】

以下の還元的アミノ化手順を、化合物67～105を合成するのに使用した。

【1031】

ジクロロエタン（10 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-ホルミル-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（1.0 mmol）と必要なアミン（3.0 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（6.0 mmol）を加えた。室温にて20分間攪拌した後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（0.63 g、3.0 mmol）を0℃にて加えた。その混合物を室温にて2時間攪拌し、そして、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって、又はRP-HPLCによって精製して、遊離塩基又はトリフルオロ酢酸塩の形態で生成物を得た。

【1032】

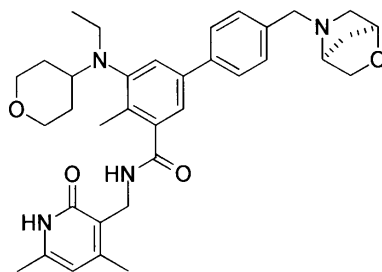
4'-（（1R，4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの解析データ：LCMS：585.25 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：99.65% (@254 nm) (R_t ；4.019；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆，400 MHz) δ 11.45 (s，1H)，8.19 (t，1H)，7.55 (d，2H，J=7.6 Hz)，7.39-7.41 (m，3H)，7.21 (s，1H)，5.85 (s，1H)，4.35 (s，2H)，4.28 (d，2H，J=4.4 Hz)，3.93 (d，2H，J=7.2 Hz)，3.82 (d，2H，J=9.6 Hz)，3.72 (d，2H，J=4.4 Hz)，3.44-3.53 (m，3H)，3.22-3.27 (m，1H)，3.01-3.09 (m，2H)，2.73 (d，1H，J=9.2 Hz)，2.23 (s，3H)，2.20 (s，3H)，2.10 (s，3H)，1.79-1.82 (m，1H)，1.51-1.67 (m，5H)，0.82 (t，3H，J

= 6.8 Hz)。

【1033】

実施例68：4'-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.15 g、43%)

【化108】



化合物68

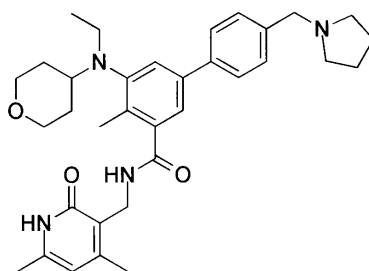
【1034】

解析データ：LCMS：585.35 (M+1)⁺；HPLC：98.99% (@254 nm) (R_t；3.95；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H,), 8.18 (s, 1H,), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.93 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.52 (d, 1H, J=6.8 Hz), 3.44 (s, 1H,), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.09-3.08 (m, 3H), 2.73 (d, 1H J=10 Hz), 2.41 (d, 1H J=10 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 5H), 0.83 (t, 3H J=6.8 Hz)。

【1035】

実施例69：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(ピロリジン-1-イルメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.19 g)

【化 1 0 9】



化合物69

10

【1 0 3 6】

解析データ：LCMS：557.25 (M+1)⁺；HPLC：97.70% (@254 nm) (R_t；4.075；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.55 (d, 2H, J=8Hz), 7.38 (d, 2H, J=6.4Hz), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 1H), 2.43 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

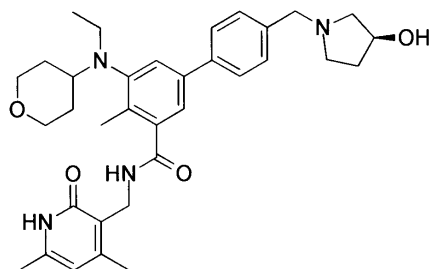
20

【1 0 3 7】

実施例70：(S)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドのTFA塩(0.15g、44%)

30

【化 1 1 0】



化合物70

40

【1 0 3 8】

解析データ：LCMS：573.40 (M+1)⁺；HPLC：97.97% (@254 nm) (R_t；3.965；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエ

50

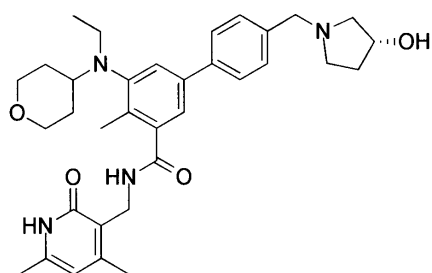
ト：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 10.03-10.30 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.45-4.46 (m, 2H), 4.39-4.40 (m, 2H), 4.29 (d, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.01-3.36 (m, 6H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, $J=6.4$ Hz)。
 。

10

【1039】

実施例71：(R)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.125 g, 55%)

【化111】



20

化合物71

【1040】

解析データ：LCMS：573.40 ($M+1$)⁺；HPLC：96.12% (@254 nm) (R_t ；3.921；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4$ Hz), 4.19 (bs, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 3H), 0.83 (t, 3H, $J=6.4$ Hz)。

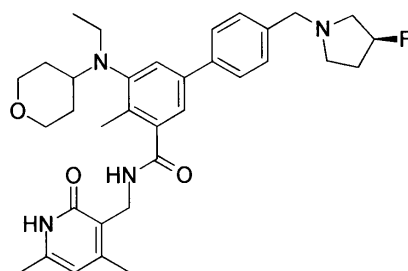
30

40

【1041】

実施例72：(S)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(3-フルオロピロリジン-1-イルメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.05 g)

【化 1 1 2】



化合物72

10

【1 0 4 2】

解析データ：LCMS：575.35 (M+1)⁺；HPLC：98.44% (@254 nm) (R_t；4.081；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.09-5.25 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

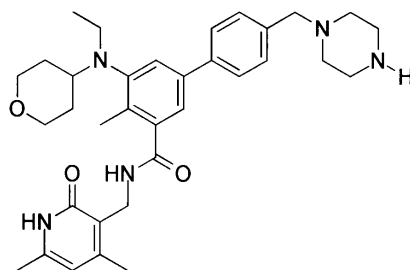
20

【1 0 4 3】

実施例73：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドのTFA塩(0.18g、50%)

30

【化 1 1 3】



化合物73

40

【1 0 4 4】

解析データ：LCMS：572.10 (M+1)⁺；HPLC：96.61% (@254 nm) (R_t；3.736；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエ

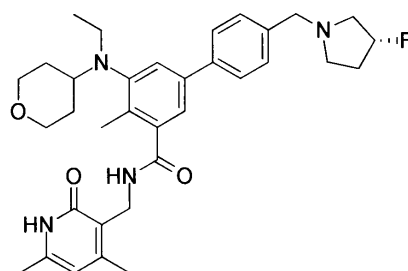
50

ト：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.81 (b s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 9H), 2.88 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6$ Hz)。

【1045】

実施例74：(R)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.07 g, 31%)

【化114】



化合物74

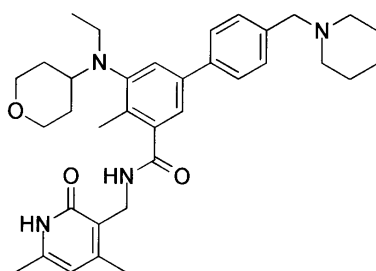
【1046】

解析データ：LCMS：575.35 ($M+1$)⁺；HPLC：97.53% (@254 nm) (R_t ；4.079；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.12-5.26 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)。

【1047】

実施例75：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-((ピペリジン-1-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.1 g, 88%)

【化 1 1 5】



化合物75

10

【1 0 4 8】

解析データ：LCMS：571.25 (M+1)⁺；HPLC：98.25% (@254 nm) (R_t；4.147；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.82-3.83 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, J=11.2 Hz), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.32 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 6H), 1.38-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

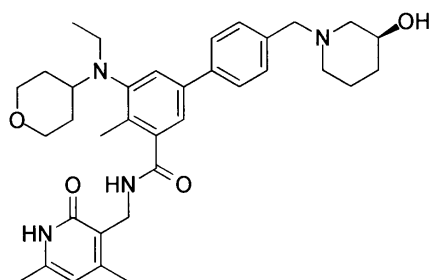
20

【1 0 4 9】

実施例76：(S)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-((3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.25g, 71.4%)

30

【化 1 1 6】



化合物76

40

【1 0 5 0】

解析データ：LCMS：587.40 (M+1)⁺；HPLC：97.63% (@254 nm) (R_t；3.997；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

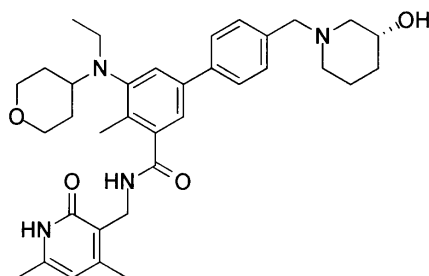
50

のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.18（t，1H，J=4.8 Hz），7.56（d，2H，J=8 Hz），7.39（s，1H），7.34（d，2H，J=8 Hz），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.55（d，1H，J=4.8 Hz），4.28（d，2H，J=4.4 Hz），3.81－3.84（m，2H），3.51－3.54（m，2H），3.43－3.45（m，1H），3.06－3.09（m，3H），2.99－3.01（m，2H），2.79（d，1H，J=6.8 Hz），2.65（d，1H，J=10.8 Hz），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.78－1.88（m，2H），1.58－1.71（m，2H），1.39－1.51（m，4H），1.04－1.10（m，1H），0.83（t，3H，J=6.8 Hz）。

【1051】

実施例77：（R）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-（（3-ヒドロキシピペリジン-1-イル）メチル）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.11 g、48.6%）

【化117】



化合物77

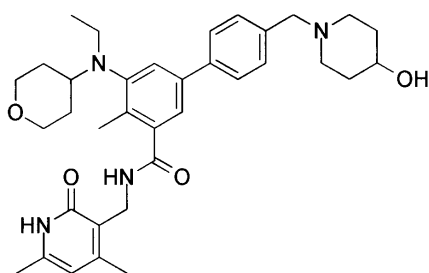
【1052】

解析データ：LCMS：587.45（M+1）⁺；HPLC：98.65%（@254 nm）（R_t；3.976；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.44（s，1H），8.18（t，1H），7.56（d，2H，J=7.6 Hz），7.39（s，1H），7.35（d，2H，J=8 Hz），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=4.4 Hz），3.81－3.84（m，2H），3.40－3.54（m，3H），3.22－3.25（m，2H），3.08－3.09（m，2H），3.02（m，1H），2.78－2.80（m，2H），2.66（m，2H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.80－1.86（m，3H），1.53－1.67（m，3H），1.40－1.51（m，3H），1.04－1.06（m，1H），0.83（t，3H，J=6.8 Hz）。

【1053】

実施例78：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-（（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）メチル）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.2 g、57%）

【化 1 1 8】



化合物78

10

【1 0 5 4】

解析データ：LCMS：587.20 (M+1)⁺；HPLC：99.89% (@254 nm) (R_t；1.456；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.53 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

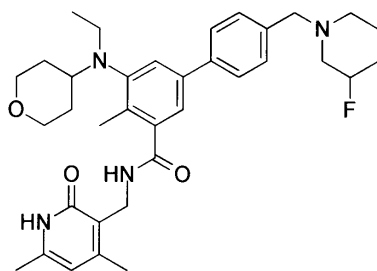
20

【1 0 5 5】

実施例79：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.2g, 56%)

30

【化 1 1 9】



化合物79

40

【1 0 5 6】

解析データ：LCMS：589.35 (M+1)⁺；HPLC：96.06% (@254 nm) (R_t；4.092；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

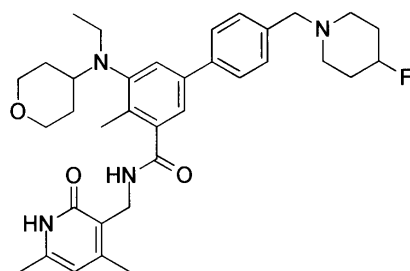
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.18（t，1H），7.57（d，2H，J=7.2Hz），7.40（s，1H），7.35（d，2H，J=7.2Hz），7.22（s，1H），5.85（s，1H），4.56－4.68（m，1H），4.28（d，2H），3.81－3.84（m，2H），3.52（s，2H），3.22－3.28（m，3H），3.08－3.09（m，2H），3.02（m，1H），2.65－2.72（m，1H），2.39（m，2H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.78－1.81（m，2H），1.64－1.68（m，2H），1.50－1.53（m，4H），0.83（t，3H）。

10

【1057】

実施例80：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-（（4-フルオロピペリジン-1-イル）メチル）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.09 g、25%）

【化120】



化合物80

20

【1058】

解析データ：LCMS：589.30（M+1）⁺；HPLC：95.46%（@254 nm）（R_t；4.156；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.18（t，1H），7.56（d，2H），7.39（s，1H），7.37（d，2H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.62－4.74（m，1H），4.28（d，2H，J=3.2Hz），3.81－3.84（m，2H），3.49（s，2H），3.22－3.25（m，3H），3.08－3.09（m，3H），3.02（m，1H），2.32（m，2H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.82－1.85（m，2H），1.64－1.67（m，4H），1.51－1.53（m，2H），0.83（t，3H，J=6.4Hz）。

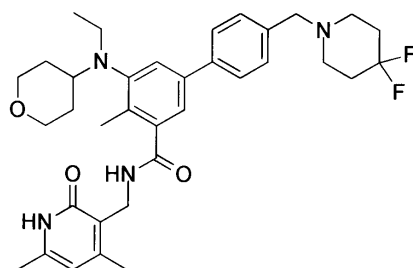
30

40

【1059】

実施例81：4'-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）メチル-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（0.1 g、27%）

【化 1 2 1】



化合物81

10

【1 0 6 0】

解析データ：LCMS：607.35 (M+1)⁺；HPLC：95.48% (@254 nm) (R_t；4.237；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8Hz), 7.38 (d, 2H, J=3.6Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4Hz)。[4Hは溶媒ピークと同化]。

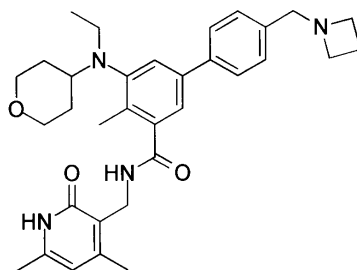
20

【1 0 6 1】

実施例82：4'-((アゼチジン-1-イルメチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 2 2】



化合物82

40

【1 0 6 2】

解析データ：LCMS：543.40 (M+1)⁺；HPLC：96.50% (@254 nm) (R_t；4.010；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

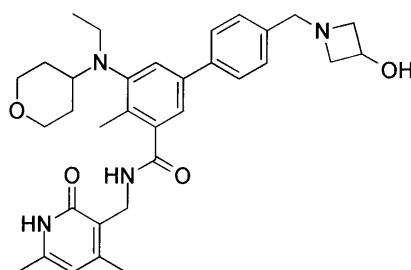
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.19（t，1H，J=4.4Hz），7.54（d，2H，J=8Hz），7.38（s，1H），7.32（d，2H，J=8Hz），7.20（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=4.4Hz），3.81－3.84（m，2H），3.52（s，2H），3.22－3.27（m，2H），2.98－3.11（m，7H），2.23（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.94－2.01（m，2H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.56（m，2H），0.82（t，3H，J=7.2Hz）。

10

【1063】

実施例83：N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4'－（（3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）メチル）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化123】



20

化合物83

【1064】

解析データ：LCMS：559.80（M+1）⁺；HPLC：96.10%（@254nm）（R_t；3.917；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.18（t，1H），7.54（d，2H，J=8Hz），7.38（s，1H），7.31（d，2H，J=4.4Hz），7.20（s，1H），5.85（s，1H），5.28（d，1H，J=6.4Hz），4.28（d，2H，J=4.4Hz），4.17－4.19（m，1H），3.81－3.84（m，2H），3.56（s，2H），3.48（t，2H，J=6.4Hz），3.22－3.27（m，2H），3.06－3.09（m，2H），3.01（m，1H），2.75（t，2H，J=6.8Hz），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.53（m，2H），0.82（t，3H，J=7.2Hz）。

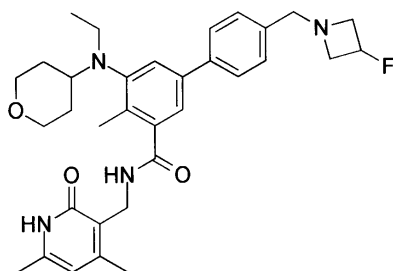
30

40

【1065】

実施例84：N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4'－（（3－フルオロアゼチジン－1－イル）メチル）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化 1 2 4】



化合物84

10

【1 0 6 6】

解析データ：LCMS：561.25 (M+1)⁺；HPLC：97.99% (@254 nm) (R_t；4.021；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.04-1.06 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=7.2Hz) [2Hは溶媒ピークと同化]。

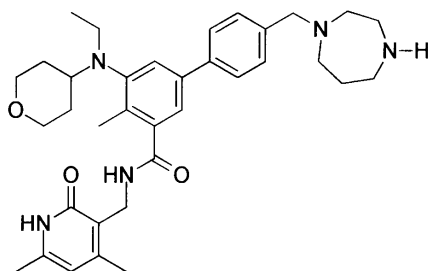
20

【1 0 6 7】

実施例86：4'-((1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 2 5】



化合物86

40

【1 0 6 8】

解析データ：LCMS：585.37 (M+1)⁺；HPLC：87.74% (@254 nm) (R_t；3.715；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

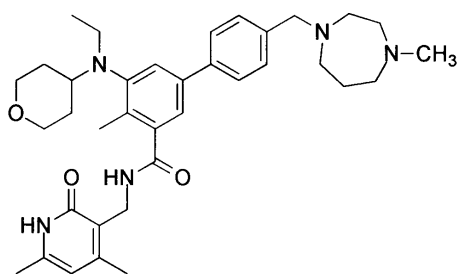
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.47（s，1H），8.18（t，1H），7.57（d，2H，J=6.8Hz），7.39（m，3H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.29（d，2H），3.81－3.84（m，2H），3.66（s，2H），3.08－3.09（m，3H），3.02（bs，4H），2.96（m，3H），2.64－2.66（m，4H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.78（m，2H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.53（m，2H），0.83（t，3H）。

【1069】

10

実施例87：N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－4'－（（4－メチル－1，4－ジアゼパン－1－イル）メチル）－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化126】



化合物87

20

【1070】

解析データ：LCMS：600.30（M+1）⁺；HPLC：99.46%（@254nm）（R_t；3.713；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.44（s，1H），8.17（t，1H），7.56（d，2H，J=8Hz），7.38（d，2H，J=5.6Hz），7.36（s，1H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=5.2Hz），3.81－3.84（m，2H），3.61（s，2H），3.09－3.28（m，3H），3.06－3.09（m，2H），3.02（m，1H），2.59－2.65（m，5H），2.56（t，2H，J=6Hz），2.24（s，6H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.64－1.72（m，4H），1.51－1.53（m，2H），0.83（t，3H，J=6.4Hz）。

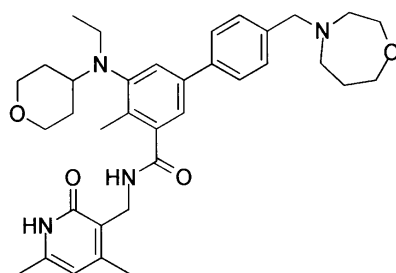
30

40

【1071】

実施例88：4'－（（1，4－オキサゼパン－4－イル）メチル）－N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化 1 2 7】



化合物88

10

【1 0 7 2】

解析データ：LCMS：587.40 (M+1)⁺；HPLC：96.85% (@254 nm) (R_t；4.055；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.69 (t, 3H, J=6 Hz), 3.64 (s, 1H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

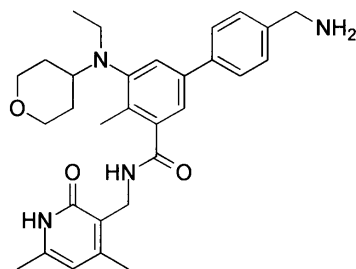
20

【1 0 7 3】

実施例89：4'-((アミノメチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 2 8】



化合物89

40

【1 0 7 4】

解析データ：LCMS：503.40 (M+1)⁺；HPLC：79.83% (@254 nm) (R_t；3.846；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

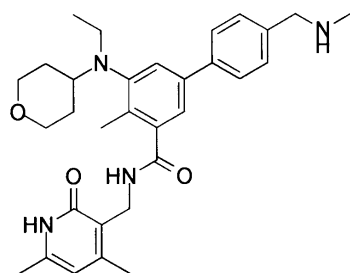
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51～12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-*d*₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.19（t，1H），7.63（d，2H，J=8.4Hz），7.47（d，2H，J=8Hz），7.39（s，1H），7.23（s，1H），5.86（s，1H），4.28（d，2H，J=4.4Hz），3.92（s，2H），3.81～3.84（m，2H），3.22～3.32（m，2H），3.08～3.10（m，2H），3.01（m，1H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.65～1.67（m，2H），1.51～1.56（m，2H），0.83（t，3H，J=6.8Hz）。

10

【1075】

実施例90：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（（メチルアミノ）メチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化129】



化合物90

20

【1076】

解析データ：LCMS：517.30（M+1）⁺；HPLC：98.05%（@254nm）（R_t；3.886；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51～12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-*d*₆，400MHz） δ 11.51（s，1H），8.19（t，1H，J=4.4Hz），7.55（d，2H，J=8Hz），7.38（d，2H），7.36（s，1H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.28（d，2H，J=4.4Hz），3.81～3.84（m，2H），3.66（s，2H），3.11～3.25（m，3H），3.04～3.09（m，2H），2.99～3.01（m，1H），2.26（s，3H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.65～1.67（m，2H），1.48～1.56（m，2H），0.83（t，3H，J=6.8Hz）。

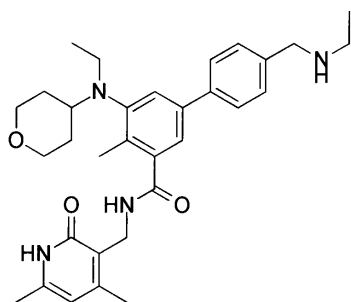
30

40

【1077】

実施例91：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（（エチルアミノ）メチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 1 3 0】



化合物91

10

【1 0 7 8】

解析データ：LCMS：531.35 (M+1)⁺；HPLC：98.28% (@254 nm) (R_t；3.977；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=2 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=6 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 3H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

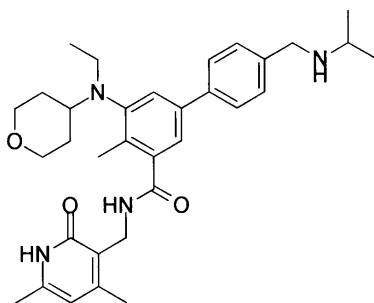
20

【1 0 7 9】

実施例92：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(イソプロピルアミノ)メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドのTFA塩

30

【化 1 3 1】



化合物92

40

【1 0 8 0】

TFA塩の解析データ：LCMS：545.40 (M+1)⁺；HPLC：94.74% (@254 nm) (R_t；4.081；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分

50

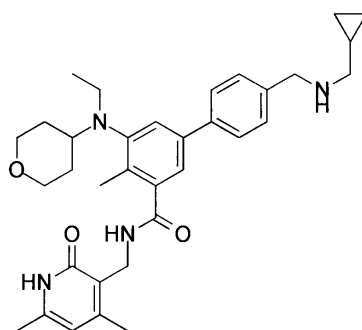
；グラジエント：８分で５％Ｂから９５％Ｂにし、１．５分間維持し、９．５１－１２分は５％Ｂ）； ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ，４００MHz） δ １１．４７（s，１H），８．６６（bs，１H），８．２０（s，１H），７．７４（d，２H， $J=7.6\text{ Hz}$ ），７．５７（d，２H， $J=7.6\text{ Hz}$ ），７．４３（s，１H），７．２７（s，１H），５．８６（s，１H），４．２８（d，２H， $J=4.4\text{ Hz}$ ），４．１９（t，２H），３．８２－３．８５（m，２H），３．２５（t，２H， $J=10.8\text{ Hz}$ ），３．０９－３．２２（m，３H），２．２５（s，３H），２．２１（s，３H），２．１０（s，３H），１．６５（m，２H），１．５３－１．５５（m，３H），１．２８（d，６H， $J=6.4\text{ Hz}$ ），０．８３（t，３H， $J=6.8\text{ Hz}$ ）。

【１０８１】

10

実施例９３：４′－（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル－N－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－５－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－４－メチル－[１，１′－ビフェニル]－３－カルボキサミド

【化１３２】



化合物93

20

【１０８２】

解析データ：LCMS：５５７．３５（ $M+1$ ） $^+$ ；HPLC：９６．４４％（@ ２５４nm）（ R_t ；４．１８２；方法：カラム：YMC ODS-A １５０mm×４．６mm×５ μ ；移動相：A；水中に０．０５％のTFA／B；アセトニトリル中に０．０５％のTFA；注入量：１０ μ L，カラム温度：３０℃；流速：１．４mL／分；グラジエント：８分で５％Ｂから９５％Ｂにし、１．５分間維持し、９．５１－１２分は５％Ｂ）； ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ，４００MHz） δ １１．４５（s，１H），８．１９（t，１H），７．５５（d，２H， $J=7.2\text{ Hz}$ ），７．３７－７．３９（m，３H），７．２１（s，１H），５．８５（s，１H），４．２８（d，２H， $J=4.4\text{ Hz}$ ），３．８１－３．８４（m，２H），３．７３（s，２H），３．２２－３．２４（m，３H），３．０６－３．０９（m，２H），３．０１（m，１H），２．３６（d，２H， $J=6.8\text{ Hz}$ ），２．２３（s，３H），２．２０（s，３H），２．１０（s，３H），１．６４－１．６７（m，２H），１．５１－１．５６（m，２H），０．８１－０．８４（m，４H），０．３８－０．３９（m，２H），０．０７－０．０８（m，２H）。

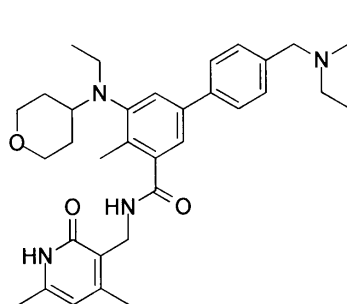
30

40

【１０８３】

実施例９４：４′－（（ジエチル）アミノ）メチル－N－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－５－（エチル（テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）アミノ）－４－メチル－[１，１′－ビフェニル]－３－カルボキサミド

【化 1 3 3】



化合物94

10

【1 0 8 4】

解析データ：LCMS：559.20 (M+1)⁺；HPLC：98.33% (@254 nm) (R_t；4.126；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=5.2 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 6H, J=7.2 Hz), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

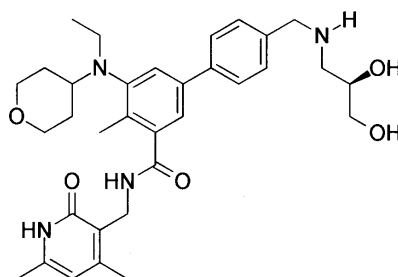
20

【1 0 8 5】

実施例95：(R)-4'-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 3 4】



化合物95

40

【1 0 8 6】

解析データ：LCMS：599.35 (M+1)⁺；HPLC：93.58% (@254 nm) (R_t；3.808；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

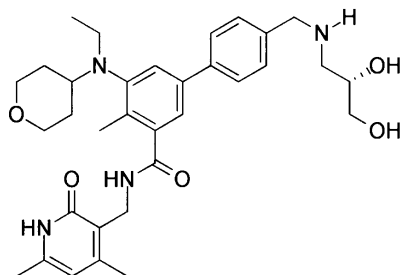
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.18（t，1H，J=4.8Hz），7.56（d，2H，J=8Hz），7.37－7.39（m，3H），7.16（s，1H），5.85（s，1H），4.51－4.56（m，2H），4.28（d，2H，J=4.8Hz），3.81－3.84（m，2H），3.73（s，2H），3.55（m，1H），3.11－3.25（m，3H），3.01－3.09（m，3H），2.56－2.61（m，1H），2.41－2.46（m，2H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.15（s，3H），1.65－1.67（m，2H），1.48－1.56（m，2H），0.83（t，3H，J=6.8Hz）。

10

【1087】

実施例96：（S）－4'－（（（2，3－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）－N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化135】



化合物96

20

【1088】

解析データ：LCMS：577.25（M+1）⁺；HPLC：96.96%（@254nm）（R_t；3.812；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.45（s，1H），8.19（t，1H，J=4.8Hz），7.55（d，2H，J=8Hz），7.37－7.39（m，3H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.55（m，3H），4.28（d，2H，J=4.8Hz），3.81－3.83（m，2H），3.72（s，2H），3.55（bs，1H），3.22－3.28（m，3H），3.01－3.11（m，3H），2.57－2.60（m，1H），2.41－2.45（m，2H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.56（m，2H），0.83（t，3H，J=7.2Hz）。

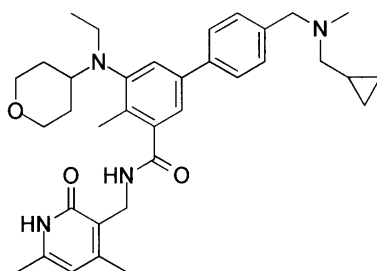
30

40

【1089】

実施例97：4'－（（（シクロプロピルメチル）（メチル）アミノ）メチル）－N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化 1 3 6】



化合物97

10

【1 0 9 0】

解析データ：LCMS：571.40 (M+1)⁺；HPLC：99.80% (@254 nm) (R_t；4.243；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.46-0.47 (m, 2H), 0.081 (m, 2H)。

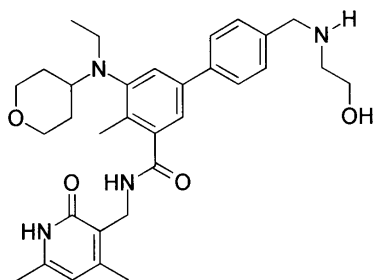
20

【1 0 9 1】

実施例98：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 3 7】



化合物98

40

【1 0 9 2】

解析データ：LCMS：547.35 (M+1)⁺；HPLC：96.46% (@254 nm) (R_t；3.862；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%

50

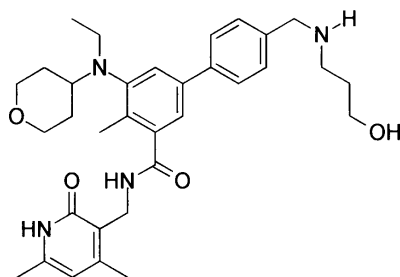
のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.44（s，1H），8.19（t，1H，J=4.4Hz），7.55（d，2H，J=8Hz），7.38（d，2H，J=4.4Hz），7.37（s，1H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.47（bs，2H），4.28（d，2H，J=3.6Hz），3.81－3.83（m，2H），3.72（s，2H），3.46（m，2H），3.22－3.27（m，2H），3.07－3.09（m，2H），3.01－3.06（m，1H），2.55－2.57（m，2H），2.23（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.53（m，2H），0.83（t，3H，J=6.8Hz）。

10

【1093】

実施例99：N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－4'－（（3－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド

【化138】



化合物99

20

【1094】

解析データ：LCMS：561.30（M+1）⁺；HPLC：96.82%（@254nm）（R_t；3.911；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51－12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz） δ 11.47（s，1H），8.19（t，1H），7.55（d，2H，J=7.6Hz），7.39（d，2H），7.37（s，1H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），4.46（bs，1H），4.28（d，2H，J=4.4Hz），3.81－3.83（m，2H），3.69（s，2H），3.45（t，2H，J=6.4Hz），3.22－3.27（m，2H），3.07－3.09（m，2H），3.01－3.06（m，1H），2.23（s，3H），2.20（s，3H），2.14（s，3H），1.64－1.67（m，2H），1.51－1.61（m，4H），0.83（t，3H，J=6.8Hz）[1Hは溶媒ピークと同化]。

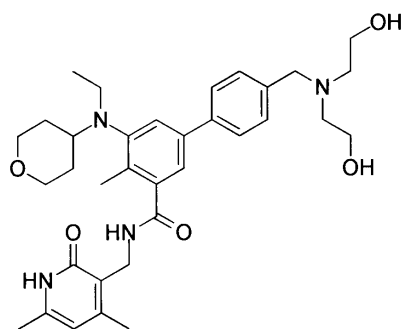
30

40

【1095】

実施例100：4'－（（ビス（2－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－N－（（4，6－ジメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－4－メチル－[1，1'－ビフェニル]－3－カルボキサミドのTFA塩

【化 1 3 9】



化合物100

10

【1 0 9 6】

T F A 塩の解析データ：L C M S：5 9 1. 2 5 (M+1)⁺；H P L C：9 9. 0 0 % (@ 2 5 4 n m) (R_t；3. 8 6 0；方法：カラム：Y M C O D S - A 1 5 0 m m × 4. 6 m m × 5 μ；移動相：A；水中に 0. 0 5 % の T F A / B；アセトニトリル中に 0. 0 5 % の T F A；注入量：1 0 μ L，カラム温度：3 0 °C；流速：1. 4 m L / 分；グラジエント：8 分で 5 % B から 9 5 % B にし、1. 5 分間維持し、9. 5 1 - 1 2 分は 5 % B)；¹H N M R (D M S O - d₆, 4 0 0 M H z) δ 1 1. 4 7 (s, 1 H), 9. 3 8 (s, 1 H), 8. 2 5 (s, 1 H), 7. 7 7 (d, 2 H, J = 3. 2 H z), 7. 6 5 (s, 2 H), 7. 6 3 (s, 1 H), 7. 3 3 (s, 1 H), 5. 8 7 (s, 1 H), 4. 4 6 (s, 2 H), 4. 2 9 (d, 2 H, J = 4. 8 H z), 3. 7 8 - 3. 9 0 (m, 6 H), 3. 1 8 - 3. 2 8 (m, 9 H), 2. 2 7 (s, 3 H), 2. 2 1 (s, 3 H), 2. 1 0 (s, 3 H), 1. 5 8 - 1. 6 7 (m, 4 H), 0. 8 5 (t, 3 H, J = 6. 8 H z)。

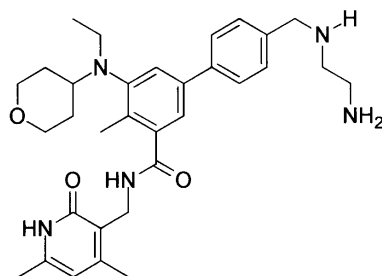
20

【1 0 9 7】

実施例 1 0 1：4' - (((2 - アミノエチル) アミノ) メチル) - N - ((4, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 4 0】



化合物101

40

【1 0 9 8】

解析データ：L C M S：5 4 6. 3 5 (M+1)⁺；H P L C：9 3. 1 2 % (@ 2 5 4 n m) (R_t；3. 7 2 1；方法：カラム：Y M C O D S - A 1 5 0 m m × 4. 6 m m × 5 μ；移動相：A；水中に 0. 0 5 % の T F A / B；アセトニトリル中に 0. 0 5 % の T F A；注入量：1 0 μ L，カラム温度：3 0 °C；流速：1. 4 m L / 分；グラジエン

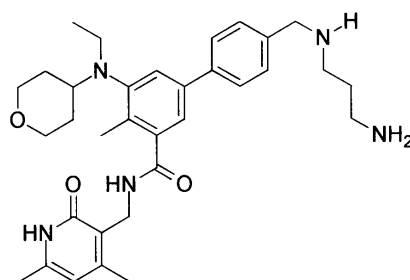
50

ト：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.74 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.57 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26-4.29 (m, 3H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 8H), 3.03 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6\text{ Hz}$)。

【1099】

実施例102：4'-((3-アミノプロピル)アミノ)メチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドのTFA塩

【化141】



化合物102

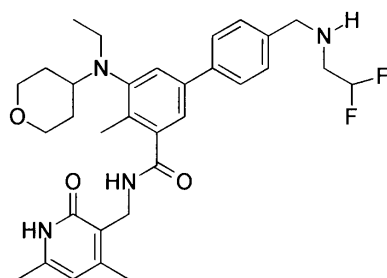
【1100】

TFA塩の解析データ：LCMS：560.20 ($M+1$)⁺；HPLC：98.90% (@254 nm) (R_t ；3.611；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30 $^{\circ}\text{C}$ ；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 8.93 (bs, 2H), 8.20 (t, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.73 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.55 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.19 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.11-3.16 (m, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.87-2.88 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)。

【1101】

実施例103：4'-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)メチル-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 1 4 2】



化合物103

10

【1 1 0 2】

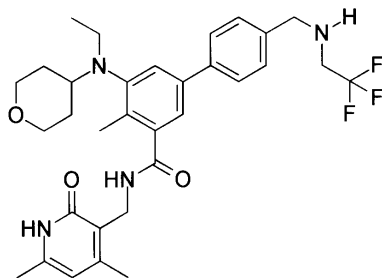
解析データ：LCMS：567.30 (M+1)⁺；HPLC：92.86% (@254 nm) (R_t；3.984；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.01 (t, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

20

実施例104：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 1 4 3】



化合物104

40

【1 1 0 3】

解析データ：LCMS：585.25 (M+1)⁺；HPLC：99.52% (@254 nm) (R_t；4.175；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；

50

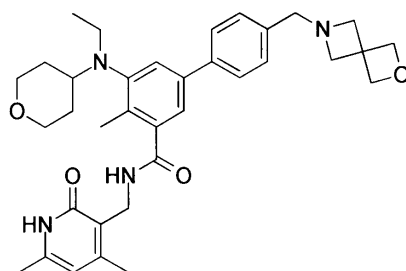
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.39–7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.80–3.83 (m, 4H), 2.93–3.27 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64–1.67 (m, 2H), 1.51–1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$).

【1104】

実施例105：4'-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

10

【化144】



20

化合物105

【1105】

解析データ：LCMS：585.40 ($M+1$) $^+$ ；HPLC：99.67% (@254 nm) (R_t ；3.99；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30 $^{\circ}$ C；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5%B)； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H,), 8.18 (s, 1H,), 7.55–7.54 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.28 (d, 2H, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.83–3.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H,), 3.83–3.81 (m, 2H), 3.32 (2 Protonsは溶媒ピークと同化), 3.24–3.22 (m, 4H), 3.09–3.01 (m, 3H,), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67–1.64 (m, 2H), 1.53–1.51 (m, 2H), 0.83 (t, 3H $J=6.4\text{ Hz}$).

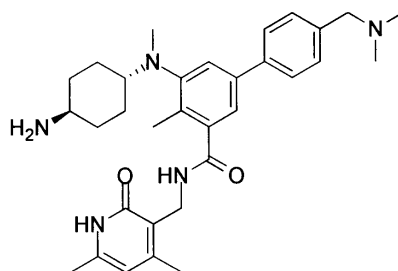
30

【1106】

40

実施例108：5-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-(ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 4 5】



化合物108

10

【1107】

ステップ1: tert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【1108】

ジオキサン/水混合物(5mL+1mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-ブromo-3-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(1当量)とN,N-ジメチル-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)メタンアミン(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、反応フラスコを再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.08g, 48.78%)を得た。

20

30

【1109】

ステップ2: 5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1110】

DCM(5mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.08g)の攪拌溶液を、0℃に冷やし、そして、TFA(2mL)を加えた。その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応物を濃縮乾固して、TFA塩として表題化合物(0.06g, 89.55%)を得た。LCMS: 530.35(M+1)⁺; HPLC: 89.74%(@254nm)(R_t; 3.557; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジェ

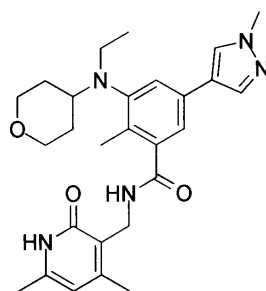
40

50

ント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.55 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28-4.31 (m, 4H), 2.97 (bs, 1H), 2.74 (d, 6H, $J=4.4$ Hz), 2.66 (s, 3H), 2.20 (d, 6H, $J=2$ Hz), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.28-1.30 (m, 2H) [1Hは溶媒ピークと同化]。

【1111】

実施例109：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドの合成【化146】



化合物109

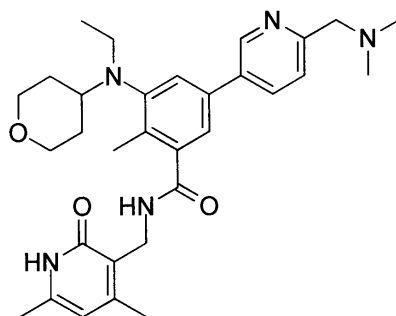
【1112】

ジオキサン/水混合物(5 mL + 1 mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(0.2 g, 0.42 mmol)と(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.105 g, 0.505 mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.16 g, 1.51 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.048 g, 0.042 mmol)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間バージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。次に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.100 g, 50%)を得た。LCMS: 478.20 ($\text{M}+1$) $^+$; HPLC: 95.82% (@254 nm) (R_t ; 4.322; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.81-3.83 (m, 5H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)。

【1113】

実施例110：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

【化147】



化合物110

10

【1114】

ステップ1：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1115】

ジオキサン／水混合物(15 mL + 3 mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1 g, 2.15 mmol)と(6-ホルミルピリジン-3-イル)ボロン酸(0.539 g, 2.31 mmol)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.82 g, 7.74 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288 g, 0.25 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を2時間80℃にて加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物(0.60 g, 57%)を得た。

30

【1116】

ステップ2：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

40

【1117】

ジクロロエタン(3 mL)中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(0.102 g, 0.203 mmol)とジメチルアミン(0.044 g, 2.05 mL, 1.01 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.073 g, 1.021 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.129 g, 0.609 mmol)を0℃にて加え、そして、その反応物を室温にて4時間攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、水を加え、そして、抽出を10%のMeOH/DCMを使用して実施した。合わせた有機層を、硫酸ナトリ

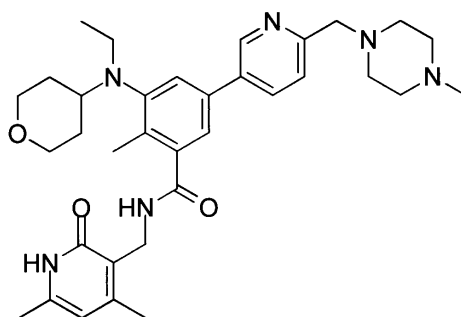
50

ウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.08 g, 75%) を得た。LCMS: 532.30 (M+1)⁺; HPLC: 97.53% (@254 nm) (R_t; 3.878; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51–12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.20 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.81–3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22–3.24 (m, 2H), 3.02–3.12 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65–1.67 (m, 2H), 1.50–1.56 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

【1118】

実施例 111: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【化148】



化合物111

【1119】

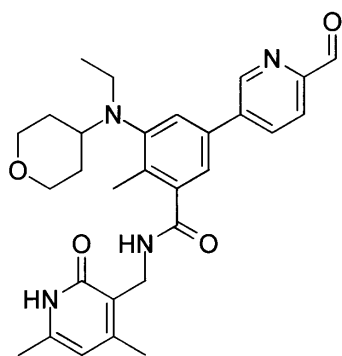
ステップ 1a: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

10

20

30

【化 1 4 9】



10

【1 1 2 0】

ジオキサン／水混合物（15 mL + 3 mL）中の5-ブロモ-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（1 g、2.15 mmol）と（6-ホルミルピリジン-3-イル）ボロン酸（0.539 g、2.31 mmol）の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 （0.82 g、7.74 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。

20

【1 1 2 1】

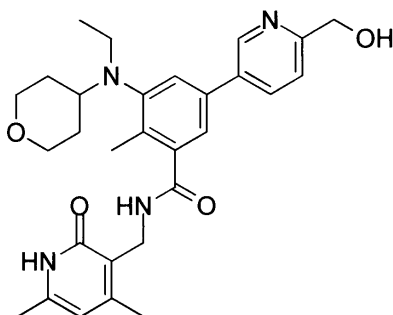
次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.288 g、0.25 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を80℃にて2時間加熱した。完了と同時に、その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（0.60 g、57%）を得た。

【1 1 2 2】

ステップ1b：N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミド

30

【化 1 5 0】



40

【1 1 2 3】

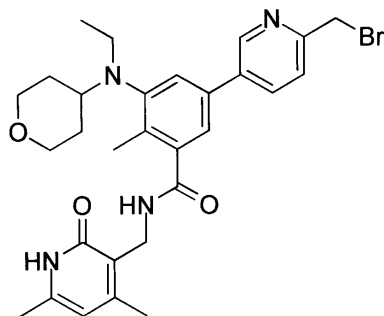
上記の反応を1.5 gの規模で繰り返したとき、N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-2-メチルベンズアミド（0.350 g、22%）を単離した。

【1 1 2 4】

ステップ2：5-（6-（プロモメチル）ピリジン-3-イル）-N-（（4, 6-ジ

50

メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成
【化151】



10

【1125】

DCM (5 mL) 中の N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド (0.35 g, 0.694 mmol) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (0.361 g, 1.38 mmol) を加え、そして、それを室温にて 10 分間攪拌した。最後に、 CBr_4 (0.318 g, 1.38 mmol) を分割してそれに加え、そして、得られた溶液を室温にて 18 時間攪拌した。完了と同時に、その反応塊に水を加え、そして、抽出を DCM を使用して実施した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、次にそれをカラム精製して、所望の化合物 (0.35 g, 89%) を得た。

20

【1126】

ステップ 3: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

30

【1127】

THF (2 mL) 中に溶解した 5-(6-(ブロモメチル)ピリジン-3-イル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド (0.175 g, 0.309 mmol) の攪拌溶液に、1-メチル-ピペラジン (0.309 g, 1.54 mmol) を室温にて加え、そして、同じ温度で 18 時間攪拌した。完了と同時に、水を反応塊に加え、そして、抽出を DCM を使用して実施した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用 HPLC で精製して、TFA 塩として表題化合物 (0.028 g, 15%) を得た。LCMS: 587.40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 98.05% (@ 254 nm) (R_t ; 3.831; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.16-3.43 (m, 13H), 2.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 0

40

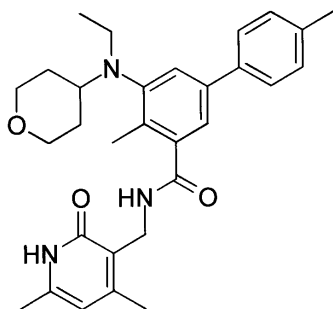
50

. 84 (t, 3H, J = 6.4 Hz)。

【1128】

実施例112：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4,4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化152】



化合物112

10

【1129】

ジオキサン(3 mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(200 mg、0.42 mmol)と p-トリルボロン酸(86 mg、0.63 mmol) 攪拌溶液に、2 MのNa₂CO₃水溶液(0.75 mL、1.51 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(48 mg、0.04 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間バージした。反応塊を100℃にて2時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(150 mg、73%)を得た。LCMS: 488.20 (M+1)⁺; HPLC: 99.33% (@254 nm) (R_t; 5.393; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.51 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.19 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

20

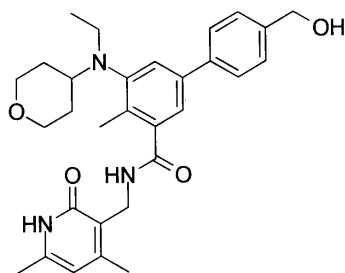
30

40

【1130】

実施例113：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 5 3】



化合物113

10

【1 1 3 1】

ジオキサン（2.5 mL）中の5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（200 mg、0.42 mmol）及び4-（ヒドロキシメチル）フェニルボロン酸（96 mg、0.63 mmol）の攪拌溶液に、2 Mの Na_2CO_3 水溶液（0.75 mL、1.51 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （48 mg、0.04 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した（3回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物（130 mg、62%）を得た。LCMS：504.15 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：98.86%（@ 254 nm）（ R_t ；4.240；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO- d_6 ，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.19（t，1H），7.57（d，2H， $J=7.2$ Hz），7.39（s，1H），7.37（d，2H），7.21（s，1H），5.85（s，1H），5.20（t，1H， $J=5.2$ Hz），4.52（d，2H， $J=5.6$ Hz），4.28（d，2H， $J=3.6$ Hz），3.81-3.84（m，2H），3.22-3.32（m，2H），3.08-3.09（m，2H），3.01（m，1H），2.24（s，3H），2.20（s，3H），2.10（s，3H），1.65-1.67（m，2H），1.51-1.53（m，2H），0.83（t，3H， $J=6.4$ Hz）。

20

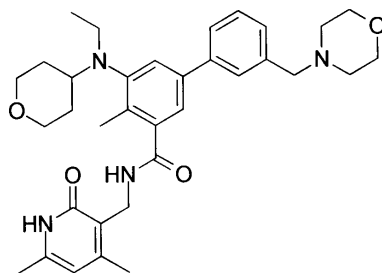
30

【1 1 3 2】

実施例 114：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-3'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 1 5 4】



化合物114

10

【1 1 3 3】

ステップ1：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3'-ホルミル-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1 1 3 4】

ジオキサン(2 mL)中の5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(400 mg、0.84 mmol)と(3-ホルミルフェニル)ボロン酸(189 mg、1.26 mmol)の攪拌溶液に、2 Mの Na_2CO_3 水溶液(1.5 mL、3.03 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97 mg、0.08 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(270 mg、64%)を得た。

20

【1 1 3 5】

ステップ2：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-3'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1 1 3 6】

ジクロロエタン(5 mL)中のN-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3'-ホルミル-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(270 mg、0.53 mmol)とモルホリン(94 mg、1.07 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(194 mg、3.23 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(343 mg、1.61 mmol)を0℃にて加え、その反応混合物を、室温にし、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(200 mg、65%)を得た。LCMS：573.25 (M+1)⁺；HPLC：90.21%(@254 nm)(R_t ；4.048；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DM

30

40

50

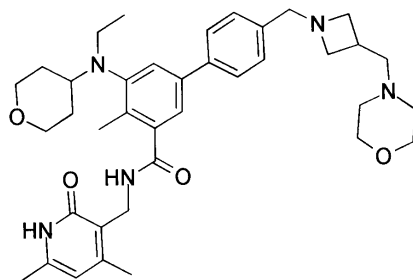
SO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.82–3.84 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.22–3.30 (m, 2H), 3.08–3.10 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65–1.67 (m, 2H), 1.51–1.54 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6.4$ Hz)。

【1137】

10

実施例115：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-((3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化155】



20

化合物115

【1138】

化合物115を、実施例67に記載のものと同様の方法で調製した。解析データ：LC MS：642.45 ($M+1$)⁺；HPLC：93.13% (@254 nm) (R_t ；3.803；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μ L，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.54 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.81–3.83 (m, 2H), 3.52–3.53 (m, 6H), 3.22–3.24 (m, 2H), 3.07–3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.56–2.58 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64–1.67 (m, 2H), 1.51–1.53 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)。

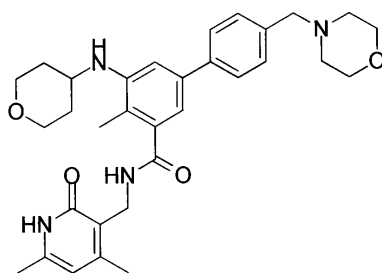
30

40

【1139】

実施例116：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-((モルホリノメチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 5 6】



化合物116

10

【1 1 4 0】

ステップ1：メチル4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシラートの合成

【1 1 4 1】

ジオキサン(9 mL)中のメチル5-ブromo-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(600 mg、1.83 mmol)と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)ベンジル]モルホリン(833 mg、2.75 mmol)の攪拌溶液に、2 Mの Na_2CO_3 水溶液(3.30 mL、6.60 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (211 mg、0.18 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間バージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(500 mg、77%)を得た。

20

【1 1 4 2】

ステップ2：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【1 1 4 3】

NaOH 水溶液(73 mg、1.76 mmol)を、エタノール(10 mL)中のメチル4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート(500 mg、1.17 mmol)の攪拌溶液に加え、そして、攪拌を60℃にて1時間続けた。完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希 HCl を使用してpH6まで酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出し(5回)、そして、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、それぞれの酸(350 mg、72.4%)を得た。

40

【1 1 4 4】

DMF (10 mL)中の酸(200 mg、0.48 mmol)の氷冷攪拌溶液に、 EDCI (139 mg、0.73 mmol)及びトリエチルアミン(0.17 mL、1.21 mmol)を加えた。次に、0℃にて15分間攪拌した後、 HOBt (78 mg、0.58 mmol)に続いて、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(148 mg、0.97 mmol)を加えた。反応混合物を、室温にし、そして攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応塊を、氷中に注ぎ入れ、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した(5回)。合わせた有機層を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥

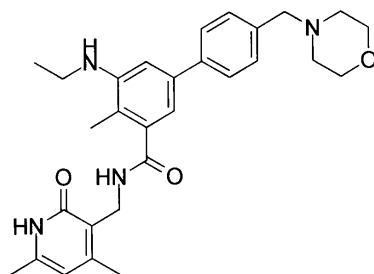
50

させた。減圧下での溶媒の除去に続く、溶媒洗浄により、表題化合物（50 mg、19%）を得た。LCMS：545.15（M+1）⁺；HPLC：95.86%（@254 nm）（R_t；4.382；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.45（s，1H），8.03（m，1H），7.71（bs，1H），7.54（d，1H，J=7.6 Hz），7.34（d，2H，J=7.6 Hz），6.85（s，1H），6.70（s，1H），5.83（d，2H，J=7.6 Hz），4.58（d，1H，J=7.6 Hz），4.26（d，2H，J=4 Hz），4.04（d，2H，J=4.8 Hz），3.85-3.88（m，2H），3.62（m，1H），3.57（t，2H），3.41-3.47（m，3H），2.32-2.36（m，4H），2.19（s，3H），2.11（s，3H），2.05（s，3H），1.88-1.91（m，2H），1.50-1.52（m，2H）。

【1145】

実施例117：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチルアミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-カルボキサミドの合成

【化157】



化合物117

【1146】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-（エチルアミノ）-2-メチルベンゾアートの合成

【1147】

ジクロロエタン（10 mL）中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート（1.0 g、4.09 mmol）とアセトアルデヒド（180 mg、4.09 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（1.47 g、24.58 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（2.6 g、12.29 mmol）を0℃にて加え、室温にし、そして、攪拌を2時間続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物（600 mg、55%）を得た。

【1148】

ステップ2：メチル5-（エチルアミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-カルボキシラートの合成

【1149】

ジオキサン（5 mL）中のメチル5-ブロモ-3-（エチルアミノ）-2-メチルベンゾアート（600 mg、2.2 mmol）と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)ベンジル]モルホリン(1.0 g、3.3 mmol)の攪拌溶液に、2 Mの Na_2CO_3 水溶液(3.96 mL、7.93 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (255 mg、0.22 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物(800 mg、98%)を得た。

【1150】

ステップ3: 5-(エチルアミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の合成

10

【1151】

NaOH 水溶液(130 mg、3.25 mmol)を、エタノール(10 mL)中の化合物6(800 mg、2.17 mmol)の攪拌溶液に加え、そして、攪拌を60℃にて1時間続けた。完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希 HCl を使用して $\text{pH} \sim 6$ まで酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出し(5回)、そして、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、所望の化合物(700 mg、91%)を得た。LCMS: 355.05 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 89.74% (@254 nm) (R_t ; 3.854; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%の TFA/B ; アセトニトリル中に0.05%の TFA ; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.45 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, $J=11.2\text{ Hz}$), 3.79 (t, 2H, $J=12\text{ Hz}$), 3.53 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$)。

20

【1152】

ステップ4: N-(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチルアミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【1153】

5-(エチルアミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(300 mg、0.84 mmol)を DMSO (2 mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(257 mg、1.69 mmol)をそれに加えた。室温にて15分間の攪拌の後に、 PyBOP (660 mg、1.26 mmol)をその反応混合物に加え、そして、攪拌を一晩続けた。完了後に、反応塊を、氷中に注ぎ入れ、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した(5回)。合わせた有機層を、水で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去とそれに続く、溶媒洗浄により、表題化合物(100 mg、24%)を得た。LCMS: 489.20 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 96.41% (@254 nm) (R_t ; 4.060; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%の TFA/B ; アセトニトリル中に0.05%の TFA ; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.55 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.80 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.86 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, $J=4\text{ Hz}$), 3.95 (m, 2

40

50

t-ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタ-3-イン-2-オン (13.0 g、61.0 mmol) とシアノアセトアミド (6.2 g、73.2 mmol) の攪拌溶液に、(触媒の) ピペリジンアセタートを加え、そして、その反応混合物を、5時間還流温度に加熱した。溶媒の除去後に、水を加え、そして、固体生成物を濾過した。固体生成物の水と、それに続く、エーテル及びヘキサンでの洗浄により、所望の化合物 (5.5 g、32%) を得た。

【1161】

ステップ4: 3-(アミノメチル)-4-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

【1162】

メタノール (100 mL) とアンモニア (30 mL) 中の4-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (5.5 g、19.7 mmol) の攪拌溶液に、(定量的) ラネーニッケルを加え、そして、その反応混合物を、バルーン圧下、水素が存在した状態で14時間攪拌した。完了と同時に、反応混合物を、celiteに通して濾過し、そして、メタノールで洗浄した。減圧下での溶媒の除去により、所望の化合物 (3.5 g、63%) を得た。

【1163】

ステップ5: 5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-N-((4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1164】

NaOH水溶液 (70 mg、1.7 mmol) を、エタノール (60 mL) 中のメチル5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-2-メチルベンズアート (400 mg、1.1 mmol) の攪拌溶液に加え、そして、攪拌を60℃にて1時間続けた。完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH~6まで酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出し (5回)、そして、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、それぞれの酸 (320 mg、83.55%) を得た。

【1165】

次に、上記の酸 (400 mg、1.1 mmol) をDMSO (4 mL) で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4-(((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-6-メチルピリジン-2(1H)-オン (525 mg、1.7 mmol) をそれに加えた。室温にて15分間の攪拌後に、PyBOP (900 mg、1.6 mmol) を反応混合物に加え、そして、攪拌を一晩続けた。完了後に、反応塊を、水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した (5回)。合わせた有機層を、水で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去とそれに続く、溶媒洗浄により、所望の化合物 (230 mg、40%) を得た。

【1166】

ステップ6: 5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-N-((4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1167】

ジオキサン (5 mL) 中の5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-N-((4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-2-メチルベンズアミド (250 mg、0.5 mmol) と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) ベンジル] モルホリン (230 mg、7.6 mmol) の攪拌溶液に、2MのNa₂CO₃水溶液 (0.9 mL、1.8 mmol) を加え、そして、溶液をア

10

20

30

40

50

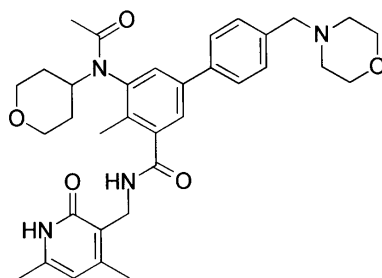
ルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg、0.05 mmol) を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(60 mg、25%)を得た。LCMS: 589.35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 95.58% (@254 nm)

(R_t ; 3.524; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.54 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.25 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.01-3.09 (m, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, $J=6.4$ Hz)。

【1168】

実施例119: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化159】



化合物119

【1169】

ステップ1: メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド)ベンゾアートの合成

【1170】

メチル5-ブロモ-2-メチル-3-(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(520 mg、1.58 mmol)の溶液を、3 mlの無水酢酸中で70℃にて6時間加熱した。その反応混合物を、室温に冷やし、飽和 NaHCO_3 でクエンチし、そして、酢酸エチルによって抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、そして、シリカゲル(100~200)カラムクロマトグラフィーによって精製して、目標化合物(400 mg、68%)を得た。

【1171】

ステップ2: 5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-3-(N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド)ベンゾアミドの合成

【1172】

5 ml のエタノール：水（2：1）中のメチル 5-ブロモ-2-メチル-3-（N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアミド）ベンズアート（400 mg、1.08 mmol）と NaOH（47 mg、1.13 mmol）の混合物を、70℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、濃縮乾固し、そして、その粗精製物を水に溶かし、HCl のゆっくりとした添加によって pH を 5～6 に調整し、そして、DCM 中の 10% の MeOH で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、400 mg の酸を得た。

【1173】

未精製の酸（400 mg、1.23 mmol）、3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（370 mg、2.46 mmol）、PyBOP（960 mg、1.85 mmol）、及びトリエチルアミン（0.17 ml、1.23）の混合物を、2 ml の DMSO 中で室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、化合物を、DCM 中の 10% の MeOH で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、そして、未精製物をシリカゲル（100～200）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアミド）ベンズアミド（95 mg、17.3%）を得た。

【1174】

ステップ 3：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-5-（N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアミド）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1175】

3 ml のジオキサン中の 5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-3-（N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アセトアミド）ベンズアミド（50 mg、0.10 mmol）、（4-（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（41 mg、0.13 mmol）、炭酸ナトリウム（27 mg、0.25 mmol）の溶液を、アルゴンで 20 分間脱気し、Pd（PPh₃）（12 mg、0.0012 mmol）をその混合物に加え、そして、100℃に一晩加熱した。その反応物を、室温に冷やし、そして、水で希釈し、その後に、DCM 中の 10% の MeOH で抽出し、その有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、そして、得られた粗生成物をシリカゲル（100～200）クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（26 mg、23%）を得た。

【1176】

LCMS：609.35（M+23）⁺；HPLC：97.81%（@254 nm）（R_t；4.407；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μm；移動相：A；水中に 0.05% の TFA/B；アセトニトリル中に 0.05% の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.48（bs，1H），8.41（t，1H），7.67-7.69（m，2H），7.39-7.56（m，4H），5.87（s，1H），4.54-4.57（m，1H），4.30-4.31（d，2H，J=4 Hz），3.77-3.85（m，2H），3.50-3.58（m，6H），2.37（m，4H），2.22（s，3H），2.16（s，3H），2.11（s，3H），1.88-1.91（m，1H），1.51-1.65（m，6H），2つの陽子が溶媒ピークと同化。

【1177】

実施例 120：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）

10

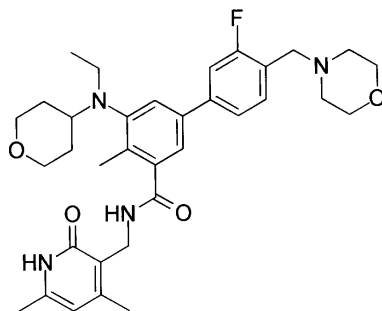
20

30

40

50

－3'－フルオロ－4－メチル－4'－（モルホリノメチル）－[1, 1'－ビフェニル]
]－3－カルボキサミドの合成
【化160】



化合物120

10

【1178】

ステップ1：N－（（4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－3'－フルオロ－4'－ホルミル－4－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミドの合成

20

【1179】

ジオキサシ（6 mL）中の5－ブロモ－N－（（4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－3－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－2－メチルベンズアミド（300 mg、0.63 mmol）と（3－フルオロ－4－ホルミルフェニル）ボロン酸（160 mg、0.94 mmol）の攪拌溶液に、2 Mの Na_2CO_3 水溶液（1.15 mL、2.3 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （72 mg、0.06 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した（3回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物（288 mg、88%）を得た。

30

【1180】

ステップ2：N－（（4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－3'－フルオロ－4'－メチル－4'－（モルホリノメチル）－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミドの合成

【1181】

ジクロロエタン（5 mL）中のN－（（4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（エチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－3'－フルオロ－4'－ホルミル－4－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミド（285 mg、0.55 mmol）とモルホリン（149 mg、1.64 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.2 mL、3.29 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（349 mg、1.64 mmol）を0℃にてその反応混合物に加え、室温にし、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去と、それに続く、カラムクロマトグラフィー及び分取用HPLC精製により、表題化合物（70 mg、20%）を得た。LCMS：591.45 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：98.96% (@254 nm) (R_t ；4.034；方法：カラム：YMC ODS

40

50

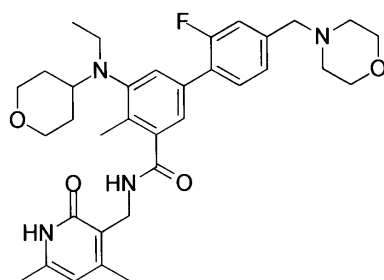
ーA 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.5 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (m, 5H), 3.96 (m, 2H), 3.66-3.86 (m, 6H), 3.17-3.34 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57-1.67 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J=6Hz)。

10

【1182】

実施例121: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2'-フルオロ-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化161】



20

化合物121

【1183】

ステップ1: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2'-フルオロ-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【1184】

ジオキサン(3mL)中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(300mg、0.62mmol)と(2-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸(158mg、0.94mmol)の攪拌溶液に、2MのNa₂CO₃水溶液(1.13mL、2.26mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(72mg、0.06mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物(300mg、91%)を得た。

40

【1185】

ステップ2: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2'-フルオロ-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

50

【1186】

ジクロロエタン（4 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2'-フルオロ-4'-ホルミル-4-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド（300 mg、0.57 mmol）とモルホリン（100 mg、1.15 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（207 mg、3.46 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（367 mg、1.73 mmol）を0℃にてその反応混合物に加え、室温にし、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物（300 mg、87.97%）を得た。

10

【1187】

LCMS：591.30 (M+1)⁺；HPLC：96.03% (@254 nm) (R_t；4.077；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆，400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H)，8.17 (t, 1H)，7.47 (t, 1H, J=8 Hz)，7.30 (s, 1H)，7.21-7.23 (m, 2H)，7.10 (s, 1H)，5.85 (s, 1H)，4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz)，3.81-3.84 (m, 2H)，3.50-3.59 (m, 6H)，3.22-3.25 (m, 2H)，3.00-3.06 (m, 3H)，2.38 (m, 4H)，2.25 (s, 3H)，2.19 (s, 3H)，2.10 (s, 3H)，1.51-1.66 (m, 4H)，0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

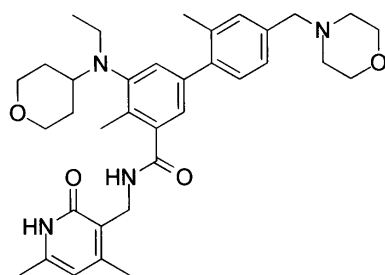
20

【1188】

実施例122：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2'，4-ジメチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【化162】



化合物122

40

【1189】

ステップ1：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-ホルミル-2'，4-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1190】

ジオキサン（2 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，

50

2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(400mg、0.84mmol)と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)ベンズアルデヒド(310mg、1.26mmol)の攪拌溶液に、2MのNa₂CO₃水溶液(1.5mL、3.03mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(97mg、0.08mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物(300mg、69.28%)を得た。

10

【1191】

ステップ2: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2',4'-ジメチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1192】

ジクロロエタン(10mL)中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-ホルミル-2',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(410mg、0.79mmol)とモルホリン(210mg、2.38mmol)の攪拌溶液に、酢酸(280mg、4.77mmol)を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(580mg、2.71mmol)を0℃にてその反応混合物に加え、室温にし、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(125mg、26.76%)を得た。

20

【1193】

LCMS: 587.55 (M+1)⁺; HPLC: 97.23% (@254nm) (R_t; 4.065; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.91 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.15 (bs, 1H), 6.92 (bs, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 3H), 3.12-3.32 (m, 10H), 2.33 (bs, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.64 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J=6Hz), 2つの陽子が溶媒ピークと同化。

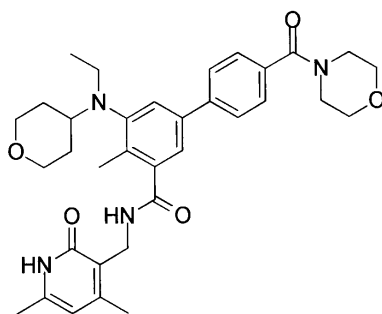
30

40

【1194】

実施例123: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 6 3】



化合物123

10

【1 1 9 5】

ジオキサン（10 mL）中の5-ブロモ-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（300 mg、0.63 mmol）とモルホリノ（4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）メタノン（260 mg、0.82 mmol）の攪拌溶液に、2 MのNa₂CO₃水溶液（1.13 mL、2.27 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd（PPh₃）₄（72 mg、0.06 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで15分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した（3回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物（250 mg、68%）を得た。LCMS：587.35（M+1）⁺；HPLC：93.85%（@254 nm）（R_t；4.535；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.46（bs，1H），8.21（t，1H），7.69-7.71（m，2H），7.45-7.49（m，3H），7.26（s，1H），5.86（s，1H），4.29（d，2H，J=4 Hz），3.82-3.84（m，2H），3.48-3.60（m，8H），3.23-3.25（m，2H），3.09-3.11（m，3H），2.26（s，3H），2.21（s，3H），2.11（s，3H），1.52-1.68（m，4H），0.83（t，3H，J=6.8 Hz）。

20

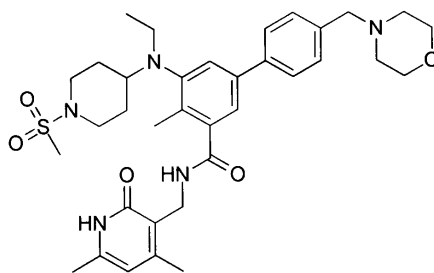
30

【1 1 9 6】

実施例124：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 1 6 4】



化合物124

10

【1 1 9 7】

DCM (8 mL) 中の N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.2 g, 0.35 mmol) の攪拌溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.106 g, 1.04 mmol) 及びメシルクロライド (0.08 g, 0.69 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温にて2時間攪拌した。完了後に、水をその反応混合物に加え、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、次にそれを、メタノール (10 mL) で溶解し、そして、NaOH (0.021 g, 0.52 mmol) を加えた。この混合物を室温にて15時間攪拌した。完了後に、抽出を20%のMeOH/DCMを使用して実施した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そして、粗精製物を得、そしてそれを、溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (0.1 g, 45.45%) を得た。

20

【1 1 9 8】

LCMS: 650.85 (M+1)⁺; HPLC: 95.37% (@254 nm) (R_t; 4.258; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.58 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 4H), 3.09-3.11 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J=6 Hz)。

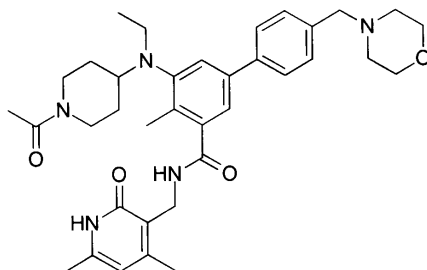
30

40

【1 1 9 9】

実施例 125: 5-((1-アセチルピペリジン-4-イル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 6 5】



化合物125

10

【1 2 0 0】

DMF (3 mL) 中の N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.25 g, 0.44 mmol) と酢酸 (0.052 g, 0.86 mmol) の攪拌溶液に、EDCI (0.123 g, 0.64 mmol) 及び HOBt (0.087 g, 0.64 mmol) を加え、続いて、トリエチルアミン (0.108 g, 1.06 mmol) を加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、そして、抽出を 10% の MeOH/DCM を使用して実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.1 g, 37.31%) を得た。

20

【1 2 0 1】

LCMS: 614.75 (M+1)⁺; HPLC: 97.57% (@254 nm) (R_t; 4.140; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA/B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30 °C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 6H), 2.99-3.08 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.31-1.52 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2つの陽子が溶媒ピークと同化。

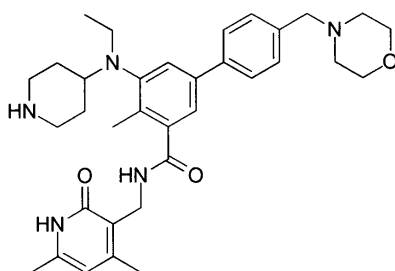
30

【1 2 0 2】

実施例 126: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 1 6 6】



化合物126

10

【1 2 0 3】

ステップ1：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【1 2 0 4】

ジクロロエタン(50 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾア-
ート(4.5 g、18.44 mmol)とtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-
カルボキシラート(11.01 g、55.33 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(6.64
g、110.6 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて10分間攪拌した。次に、
水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(11.72 g、55.28 mmol)を0℃に
て加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除
き、そして、粗精製物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物(5.2 g、66.24%)を得た。

20

【1 2 0 5】

ステップ2：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【1 2 0 6】

ジクロロエタン(60 mL)中のtert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メト
キシカルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(5
g、11.70 mmol)とアセトアルデヒド(1.58 g、35.12 mmol)の攪
拌溶液に、酢酸(4.24 g、70.66 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて
10分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(7.44 g、35.
09 mmol)を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了と同時
に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジ
クロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、そ
して、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによ
って精製して、所望の生成物(5 g、93.45%)を得た。

30

【1 2 0 7】

ステップ3：tert-ブチル4-((5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-
オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル
フェニル)(エチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

40

【1 2 0 8】

NaOH水溶液(0.7 g、17.50 mmol)を、エタノール(50 mL)中のt
ert-ブチル4-((5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル
)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(5 g、10.94 mmol)の溶液に加
え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き
、そして、希HClを使用してpH 6まで酸性化し、そして、クエン酸を使用してpH 4
に調整した。抽出を酢酸エチルを使用して実施した。合わせた有機層を脱水濃縮して、そ

50

れぞれの酸（４．８ｇ、９９．１７％）を得た。

【１２０９】

次に、上記の酸（４．８ｇ、１０．９０mmol）をDMSO（２０mL）で溶解し、そして、３－（アミノメチル）－４，６－ジメチルピリジン－２（１H）－オン（３．３２ｇ、２１．８１mmol）をそれに加えた。その反応混合物を室温にて１５分間攪拌した後に、PYBOP（８．５０ｇ、１６．３５mmol）をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、１０％のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル４－（（５－ブromo-3-（（４，６－ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（エチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（４．４ｇ、７０．９６％）を得た。

10

【１２１０】

ステップ４：tert-ブチル４－（（５－（（４，６－ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）（エチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

【１２１１】

ジオキサン／水混合物中のtert-ブチル４－（（５－ブromo-3-（（４，６－ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）（エチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（２ｇ、３．４７mmol）及び４－（モルホリノメチル）-フェニル）ボロン酸（１．５８ｇ、５．２１mmol）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（１．３２ｇ、１２．４５mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで１５分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄（０．４ｇ、０．３５mmol）を加え、そして、再びアルゴンで１０分間パージした。反応混合物を９０℃にて３．５時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、１０％のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（１．６ｇ、６８．６６％）を得た。

20

30

【１２１２】

ステップ５：N-（（４，６－ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（ピペリジン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【１２１３】

tert-ブチル４－（（５－（（４，６－ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）カルバモイル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）（エチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（１．３ｇ、０．１．９３mmol）をDCM（２０mL）で溶かし、TFA（１０mL）を０℃にてそれに加え、そして、２時間室温にて攪拌した。反応完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、そして、１０％のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、未精製物を得；そしてそれを、アセトニトリルで洗浄することにより精製して、表題化合物（０．９ｇ、８１．８１％）を得た。

40

【１２１４】

LCMS：５７２．３５（M+1）⁺；HPLC：９６．５９％（@２５４nm）（R_t；３．９６４；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4．６mm×5μ；移動相：A；水中に０．０５％のTFA/B；アセトニトリル中に０．０５％のTFA；注入量：１０μL，カラム温度：３０℃；流速：１．４mL/分；グラジエント：８分で５％

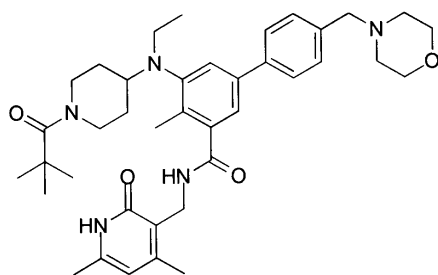
50

Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.38 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.48-3.57 (m, 8H), 2.98-3.10 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)。

【1215】

実施例127: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(1-ピバロイルピペリジン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化167】



化合物127

【1216】

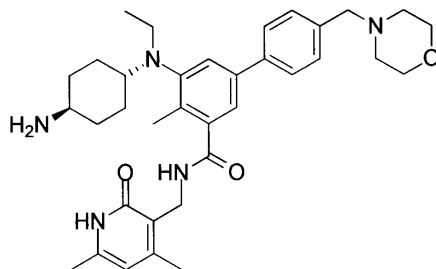
N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.2 g, 0.34 mmol) を DMSO (2 mL) で溶解し、そして、ピバル酸 (0.107 g, 1.04 mmol) 及びトリエチルアミン (0.106 g, 1.04 mmol) をそれに加えた。反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PYBOP (0.27 g, 0.52 mmol) をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、反応混合物を、水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮して、未精製物を得；次に、それをカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.14 g, 60.86%) を得る。

【1217】

LCMS: 656.65 ($M+1$)⁺; HPLC: 97.51% (@254 nm) (R_t ; 4.555; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30 $^{\circ}$ C; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, $J=7.2$), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 6H), 3.06-3.08 (m, 3H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 0.83 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)。

【1218】

実施例 128: 5-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-((モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成
【化 168】



化合物128

10

【1219】

ステップ1: メチル 5-ブromo-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

20

【1220】

ジクロロエタン (50 mL) 中のメチル 3-アミノ-5-ブromo-2-メチルベンゾアート (5 g, 20.57 mmol) と tert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル) カルバマート (5.6 g, 26.74 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (7.4 g, 123.33 mmol) を加え、そして、反応物を室温にて 10 分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (13 g, 61.72 mmol) を 0 °C にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (3.5 g, 38.8 %)

30

【1221】

ステップ2: メチル 5-ブromo-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1222】

ジクロロエタン (20 mL) 中のメチル 5-ブromo-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (1.4 g, 3.18 mmol) とアセトアルデヒド (0.419 g, 9.52 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (1.14 g, 19.0 mmol) を加え、そして、反応物を室温にて 10 分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2 g, 9.43 mmol) を 0 °C にて加え、そして、反応物を室温にて 2 時間攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれをカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (1.25 g, 84.45 %) を得た。

40

【1223】

ステップ3: tert-ブチル ((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

50

【1224】

NaOH水溶液(0.16g、4.0mmol)を、エタノール(10mL)中のメチル5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート(1.25g、2.67mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH6まで酸性化し、そして、クエン酸を使用してpH4に調整した。抽出を酢酸エチルを使用して実施した。合わせた有機層を脱水濃縮して、それぞれの酸(1.1g、90%)を得た。

【1225】

次に、上記の酸(1.1g、2.42mmol)をDMSO(10mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.736g、4.84mmol)をそれに加えた。反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後、PYBOP(1.88g、3.61mmol)をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.75g、53.57%)を得た。

【1226】

ステップ4: tert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

【1227】

ジオキサン/水混合物中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)-(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(0.7g、1.19mmol)及び(4-(モルホリノメチル)フェニル)-ボロン酸(0.489g、1.78mmol)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(0.454g、4.28mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.137g、0.119mmol)を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。反応混合物を90℃にて3.5時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.55g、67.48%)を得た。

【1228】

ステップ5: 5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1229】

tert-ブチル((1r, 4r)-4-(5-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-メチル)-カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート(0.55g、0.80mmol)をDCM(10mL)で溶かし、そして、TFA(3mL)を0℃にてそれに加え、そして、室温にて一晩攪拌した。反応の完了と同時に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、そして、ジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、そしてそれを、アセトニトリルで洗浄することにより精製して、表題化合物(0.42g、8

10

20

30

40

50

9.36%)を得た。

【1230】

LCMS: 586.45 (M+1)⁺; HPLC: 98.38% (@254nm) (R_t; 3.667; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=3.2Hz), 3.58 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.09-3.10 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4Hz)。

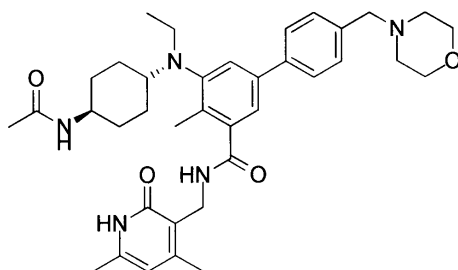
10

【1231】

実施例129: 5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)(エチル)アミノ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化169】

20



化合物129

30

【1232】

DMF (3mL) 中の5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (0.25g, 0.42mmol) と酢酸 (0.151g, 0.85mmol) の攪拌溶液に、EDCI (0.123g, 0.64mmol) 及びHOBt (0.057g, 0.42mmol) を加え、続いて、トリエチルアミン (0.064g, 0.63mmol) を加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。反応完了後に、水をそれに加え、そして、抽出を10%のMeOH/DCMを使用して実施した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.11g, 41.04%) を得た。

40

【1233】

LCMS: 628.35 (M+1)⁺; HPLC: 98.79% (@254nm) (R_t; 3.902; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (D

50

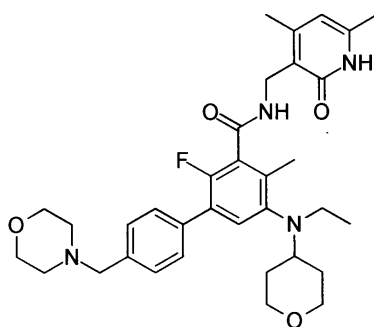
MSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56–7.66 (m, 3H), 7.36–7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.99 (m, 1H), 3.48–3.58 (m, 6H), 3.10–3.11 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74–1.79 (m, 6H), 1.43–1.46 (m, 2H), 1.08–1.11 (m, 2H), 0.81–0.94 (t, 4H)。

【1234】

実施例130：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

10

【化170】



20

化合物130

【1235】

ステップ1：6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸

【1236】

濃 H_2SO_4 (15.77 ml, 295.85 mmol) 中の2-フルオロ-6-メチル安息香酸 (2 g, 12.98 mmol) の溶液を、大気中のアセトン/氷浴で $-5^\circ C$ に冷やした。濃硝酸 (1.08 ml, 16.87 mmol) と濃 H_2SO_4 (1 ml, 18.76 mmol) の混合物を、 $-5\sim 0^\circ C$ にて15分間かけて滴下して反応混合物に加えた。淡黄色の反応混合物を、 $-5\sim 0^\circ C$ にて30分間攪拌した後に、それを氷 (100 g) 上に注ぎ入れた。得られた沈殿物を、濾過し、EtOAc (50 ml) で溶解し、そして、有機相を、脱イオン水 (25 ml) と、それに続いて、塩水 (25 ml) で洗浄した。有機相を、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、白色固体として2 g (77%) の6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸を得た。LC-MS 99%, 1.31分 (3分間のLC-MS法), $m/z=198.0$, ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 8.04 (dd, $J=9.1, 5.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

30

40

【1237】

ステップ2：3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロ安息香酸の合成

【1238】

濃 H_2SO_4 (0.5 ml, 9.38 mmol) 中の6-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (100 mg, 0.5 mmol) の溶液に、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (79 mg, 0.28 mmol) を窒素下、室温にて加えた。その反応混合物を、沈殿が形成される6時間攪拌した。その反応混合物を脱イオン水 (3 ml) にゆっくり加え、そして、得られた沈殿を濾過した。その固体を、脱イオン水 (2 ml) で洗浄し、そして、2時間風乾して、淡黄色の固形として123 mg

50

(88%)の3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロ安息香酸を得た。LC-MS 94%, 1.61分(3分間のLC-MS法), $m/z = 275.9/277.9$ (ES-), $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【1239】

ステップ3: メチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロベンゾアートの合成

【1240】

N, N-Diメチルホルムアミド(25 ml)中の3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロ安息香酸(2.41 g, 8.67 mmol)の溶液に、窒素下、室温にて K_2CO_3 (2.4 g, 17.34 mmol)と、それに続いて、ヨードメタン(0.7 ml, 11.27 mmol)を加えた。その反応混合物を、室温にて2時間攪拌した後に、脱イオン水(100 ml)で希釈し、そして、EtOAcで抽出した(3×50 ml)。合わせた有機相を、飽和 NaHCO_3 (aq)(50 ml)で洗浄し、次に、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。残渣を、FCC(50 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント; 98:2のヘプタン: EtOAcから9:1のヘプタン: EtOAcへ)によって2度精製して、白色の固体として2.43 g(89%)のメチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロベンゾアートを得た。LC-MS 99%, 2.18分(3分間のLC-MS法), m/z = 非イオン化, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

【1241】

ステップ4: メチル3-アミノ-5-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾアートの合成

【1242】

室温にてメタノール(80 ml)中のメチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-ニトロベンゾアート(2.43 g, 8.32 mmol)の溶液に、塩化アンモニウム(4.37 g, 83.2 mmol)と、それに続いて、脱イオン水(40 ml)を加えた。その混合物を、大気中で70℃まで加熱した後に、鉄(2.79 g, 49.92 mmol)を加えた。その反応物は2.5時間かけて茶色になり、そして、それを70℃にて攪拌した。この混合物を、室温に冷やし、そして、Kieselgelを通して濾過した。フィルターパッドを、MeOH(80 ml)によって洗浄し、そして、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、飽和 NaHCO_3 (aq)(50 ml)及びEtOAc(150 ml)で溶解した。相を分離し、そして、有機相を、飽和 NaHCO_3 (aq)で洗浄した後に、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した(50 ml)。その残渣を、FCC(50 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント; 95:5のヘプタン: EtOAcから7:3のヘプタン: EtOAcへ)によって精製して、黄色の油状物として2.23 g(95%、77%の補正収率)のメチル3-アミノ-5-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾアートを得た。その物質を、更なる精製なしで次のステップで利用した。LC-MS 81%, 1.87分(3分間のLC-MS法), $m/z = 261.9/263.9$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 6.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

【1243】

ステップ5: メチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-[(オキシサン-4-イル)アミノ]ベンゾアートの合成

【1244】

窒素下、且つ、室温にて1, 2-ジクロロエタン(32 ml)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾアート(2.23 g, 8.08 mmol)の溶液に、オキシサン-4-オン(1.49 ml, 16.17 mmol)と、それに続いて

、酢酸（2.78 ml、48.5 mmol）を加えた。この溶液を5分間攪拌した後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（5.14 g、24.25 mmol）を室温にて加えた。5.5時間攪拌した後は、LCMSによると未反応の出発物質は存在しなかった。脱イオン水（32 ml）を加え、そして、混合物を、固形のNaHCO₃で中和した。相を分離し、そして、水層をEtOAc（2×32 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC（50 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；95：5のヘプタン：EtOAcから6：4のヘプタン：EtOAcへ）によって精製して、灰色がかった白色の固形として、2.3 g（82%）のメチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-〔（オキサン-4-イル）アミノ〕ベンゾアートを得た。LC-MS 99 %，2.13分（3分間のLC-MS法），m/z = 245.9 / 247.9，¹H NMR（500 MHz，クロロホルム-d）δ ppm 6.78（d，J = 5.9 Hz，1H），4.01（dt，J = 11.9，3.4 Hz，2H），3.93（s，3H），3.53（td，J = 11.7，2.1 Hz，2H），3.49-3.42（m，1H），3.34（s，1H），2.04（s，5H），1.48（qd，J = 11.0，4.2 Hz，2H）。

【1245】

ステップ6：メチル3-ブロモ-5-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンゾアートの合成

【1246】

窒素下、且つ、室温にて1，2-ジクロロエタン（15 ml）中のメチル3-ブロモ-2-フルオロ-6-メチル-5-〔（オキサン-4-イル）アミノ〕ベンゾアート（500 mg、1.44 mmol）の溶液に、アセトアルデヒド（0.81 ml、14.44 mmol）と、それに続いて、酢酸（0.5 ml、8.67 mmol）を加えた。この溶液を5分間攪拌した後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（3.06 g、14.44 mmol）を室温にて加えた。2時間攪拌した後に、脱イオン水（20 ml）を加え、そして、混合物を固形のNaHCO₃で中和した。相を分離し、そして、水層をEtOAc（2×20 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC（10 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；95：5のヘプタン：EtOAcから85：15のヘプタン：EtOAcへ）によって精製して、静置すると凝固する淡黄色の油状物として519 mg（96%）のメチル3-ブロモ-5-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンゾアートを得た。LC-MS 94 %，2.45分（3分間のLC-MS法），m/z = 373.9 / 375.9，¹H NMR（500 MHz，クロロホルム-d）δ ppm 7.33（d，J = 6.6 Hz，1H），3.95（s，5H），3.32（td，J = 11.7，2.1 Hz，2H），3.00（q，J = 7.1 Hz，2H），2.88（tt，J = 10.9，4.0 Hz，1H），2.25（s，3H），1.73-1.54（m，4H），0.85（t，J = 7.1 Hz，3H）。

【1247】

ステップ7：3-ブロモ-5-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチル安息香酸の合成

【1248】

テトラヒドロフラン（13 ml）及びMeOH（4 ml）中のメチル3-ブロモ-5-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンゾアート（519 mg、1.39 mmol）の溶液に、4 MのNaOH（13.87 ml）を加えた。その反応混合物を大気中、50℃にて72時間攪拌した。その反応混合物を、6 MのHClでpH 2～3に酸性化し、そして、DCM（5×15 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、ベージュ色の泡状物質として526 mg（95%）の3-ブロモ-5-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチル安息香酸を得た。LC-MS 88 %，1.77

10

20

30

40

50

分（3分間のLC-MS法）， $m/z = 359.9/361.9$ ， $^1\text{H NMR}$ （500 MHz，クロロホルム-d） δ ppm 7.43–7.31（m，1H），4.00（d， $J = 11.3$ Hz，2H），3.41–3.29（m，2H），3.16–2.91（m，3H），2.40（s，3H），1.84–1.59（m，4H），0.99–0.82（m，3H）。

【1249】

ステップ8：3-ブロモ-N-〔（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル〕-5-〔エチル（オキサソ-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンズアミドの合成

【1250】

窒素下、且つ、室温にてN，N-ジメチルホルムアミド（2 ml）中の3-ブロモ-5-〔エチル（オキサソ-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチル安息香酸（200 mg、0.56 mmol）の溶液に、PyBOP（346.72 mg、0.67 mmol）と、それに続いて、N-エチル-N-（プロパン-2-イル）プロパン-2-アミン（145 μ l、0.83 mmol）及び3-（アミノメチル）-4，6-ジメチル-1，2-ジヒドロピリジン-2-オン（89%、104 mg、0.61 mmol）を加えた。室温にて1時間攪拌した後に、LCMSによると、出発物質は観察されなかった。EtOAc（20 ml）をその反応混合物に加え、そして次に、これを、脱イオン水（5 ml）と、それに続いて、飽和 NaHCO_3 （aq）（3 $\times$ 5 ml）で洗浄した。有機相を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。次に、その残渣を、FCC（5 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；100%のDCMから97：3のDCM：MeOHへ）によって精製して、淡黄色の固体として112 mg（41%）の3-ブロモ-N-〔（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル〕-5-〔エチル（オキサソ-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンズアミドを得た。LC-MS 97%，1.85分（3分間のLC-MS法）， $m/z = 494.0/496.0$ ， $^1\text{H NMR}$ （500 MHz，クロロホルム-d） δ ppm 11.66（s，1H），7.23（d， $J = 6.5$ Hz，1H），5.95（s，1H），4.65–4.43（m，2H），3.93（d， $J = 11.0$ Hz，2H），3.38–3.22（m，2H），2.97（q， $J = 7.0$ Hz，2H），2.91–2.79（m，1H），2.37（s，3H），2.24–2.11（m，6H），1.72–1.53（m，4H），0.83（t， $J = 7.0$ Hz，3H）。

【1251】

ステップ9：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-フルオロ-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-カルボキサミドの合成

【1252】

1，4-ジオキサソ（2 ml）及び水（1 ml）中の3-ブロモ-N-〔（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル〕-5-〔エチル（オキサソ-4-イル）アミノ〕-2-フルオロ-6-メチルベンズアミド（112 mg、0.23 mmol）の溶液に、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）ベンジル〕モルホリン（103 mg、0.34 mmol）と、それに続いて、 Na_2CO_3 （84.04 mg、0.79 mmol）を加えた。その溶液を、窒素で5分間パージした後に、パラジウム-トリフェニルホスフィン（1：4）（26 mg、0.02 mmol）を加えた。次に、黄色の混合物を、窒素で5分間パージした後に、100℃に加熱した。4時間後に、LCMSは、未反応の出発物質が存在していないことを示した。暗色の反応混合物を、脱イオン水（5 ml）で希釈し、そして、DCM中の10%のMeOH（5 $\times$ 5 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC（5 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；99：1のDCM：MeOHか

10

20

30

40

50

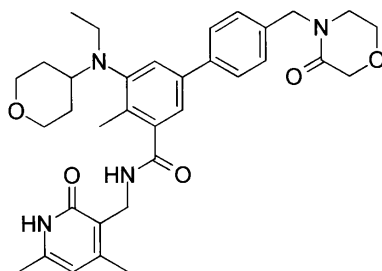
ら 95 : 5 の DCM : MeOH へ) によって精製して、灰色がかった白色の固形として 69 mg (52%) の表題化合物を得た。LC-MS 97%, 2.70 分 (7 分間の LC-MS 法), $m/z = 591.2$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 12.10 (brs, 1H), 7.53–7.30 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (brs, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (brs, 2H), 3.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 14.6, 10.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79–1.43 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

【1253】

実施例 131 : N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(3-オキソモルホリノ)メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化171】



化合物131

20

【1254】

ステップ1 : 4'-(ブロモメチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【1255】

DCM (10 mL) 中の N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (450 mg, 0.89 mmol) の氷冷攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (469 mg, 1.78 mmol) 及び四臭化炭素 (741 mg, 2.25 mmol) を加えた。反応混合物を、室温にし、そして、攪拌を16時間続けた。完了と同時に、減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、化合物 8 (300 mg, 59%) を得た。

40

【1256】

ステップ2 : N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(3-オキソモルホリノ)メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1257】

DMF (30 mL) 中の 4'-(ブロモメチル)-N-((4,6-ジメチル-2-オ

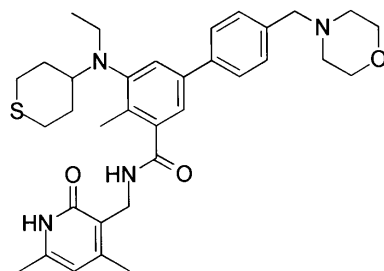
50

キソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(250mg、0.44mmol)とモルホリン-3-オン(67mg、0.66mmol)の氷冷攪拌溶液に、水素化ナトリウム(27mg、0.66mmol)を加えた。10分間後に、氷を取り除き、そして、攪拌を室温にて16時間続けた。完了と同時に、水を加え、そして、DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去と、それに続く、カラムクロマトグラフィー及び分取用HPLC精製により、表題化合物(75mg、29%)を得た。LCMS: 587.35 (M+1)⁺; HPLC: 98.69% (@254nm) (R_t; 4.604; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.50 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57 (m, 4H), 0.86 (t, 3H)。

【1258】

実施例132: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化172】



化合物132

【1259】

ステップ1: メチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアートの合成

【1260】

ジクロロエタン(50mL)中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート(2.5g、10.24mmol)とジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(1.42g、12.29mmol)の攪拌溶液に、酢酸(3.6mL、61.47mmol)を加え、そして、反応物を室温にて10分間攪拌した。その反応混合物を、0℃に冷やし、そして、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(6.5g、30.73mmol)を加え、室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、飽和NaHCO₃で中和し、そして、化合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。未精製物のカラムクロマトグラフィー精製により、メチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(2.5g、71.0%)を得た。

【1261】

ステップ2：メチル5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンゾアートの合成

【1262】

ジクロロエタン（50 mL）中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-（（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）ベンゾアート（2.5 g、5.83 mmol）とアセトアルデヒド（513 mg、11.66 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（2.0 mL、34.9 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。その反応混合物を0℃に冷やし、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（3.7 g、17.49 mmol）を加え、そして、室温にて一晩攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃で中和し、化合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。粗精製物を、カラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンゾアート（2.0 g、74.0%）を得た。

10

【1263】

ステップ3：5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミドの合成

【1264】

3 mLのエタノール：水（2：1）中のメチル5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンゾアート（2.0 g、5.39 mmol）とNaOH（0.323 g、8.08 mmol）の混合物を、70℃にて2時間加熱し、反応混合物を濃縮乾固し、そして、未精製物を水とDCMの間で分配し、有機層を、Na₂SO₄乾燥させ上で、減圧下で濃縮して、1.8 gの酸を得た。

20

【1265】

未精製の酸（1.8 g、5.04 mmol）、3-（アミノメチル）-4,6-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（1.53 mg、10.08 mmol）、及びPyBOP（3.9 g、7.56 mmol）混合物を、3 mLのDMSO中で室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、化合物をDCMで抽出した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そして、シリカゲル（100~200メッシュ）カラムクロマトグラフィー（DCM中の4% MeOHで溶出）によって精製して、5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（1.5 g、60.7%）を得た。

30

【1266】

ステップ4：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1267】

20 mLのジオキサン中の5-ブロモ-N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（800 mg、1.629 mmol）、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）ベンジル）モルホリン（740 mg、2.443 mmol）、炭酸ナトリウム（621 mg、5.86 mmol）の溶液を、アルゴンで20分間脱気し、Pd（PPh₃）（188 mg、0.16 mmol）をその混合物に加え、そして、100℃に一晩加熱した。その反応物を、室温に冷やし、そして、水で希釈し、化合物をDCM中の10% MeOHで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、そして、未精製物をシリカゲル（100~200）クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（700 mg、73.0%）を得た。

40

50

【1268】

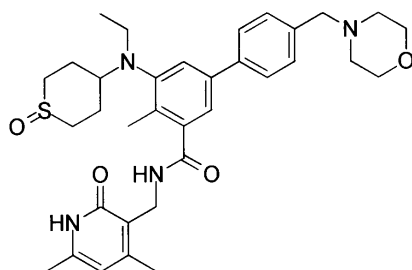
LCMS: 589.25 (M+1)⁺; HPLC: 96.75% (@254nm) (R_t; 4.869; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ 7.78-7.89 (m, 4H), 7.64-7.66 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.77-3.89 (m, 5H), 3.49 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 5H), 2.44, 2.38, 2.30 (3s, 9H), 1.89 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H)。

10

【1269】

実施例133: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化173】



化合物133

20

【1270】

2mlのDCM中のN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(200mg、0.34mmol)の冷却した溶液に、m-CPBA(70mg、0.41mmol)を0℃にて加え、そして、室温にて2時間攪拌した(TLCによって観察)。その反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、化合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そして、シリカゲル(100~200)カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(60mg、29.3%)を得た。

30

【1271】

LCMS: 605.25 (M+1)⁺; HPLC: 44.06% & 54.42% (@254nm) (R_t; 4.092 & 4.448; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4Hz), 3.58 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.18-2.86 (m, 5H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.37-2.33 (m, 4H), 2.

40

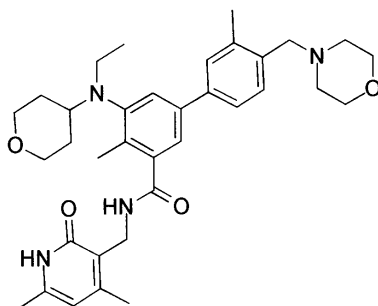
50

2.5 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

【1272】

実施例134：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3',4-ジメチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化174】



化合物134

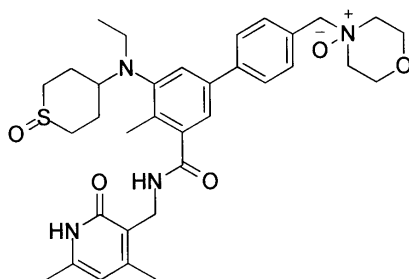
【1273】

化合物134を、実施例131に記載のものと同様の方法で調製した。解析データ：LCMS：587.4 (M+1)⁺；HPLC：98.76% (@254nm) (R_t；4.11；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, J=4Hz, 2H), 3.82 (d, J=10Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.44 (bs, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.39 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.51 (m, 4H), 0.83 (t, J=6.8Hz, 3H)。

【1274】

実施例135：4-((3'-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5'-(エチル(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)モルホリン4-オキシド

【化 1 7 5】



化合物135

10

【1 2 7 5】

上記の分取用HPLC精製中に、4-((3'-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5'-(エチル(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)モルホリン4-オキシドもまた単離した。

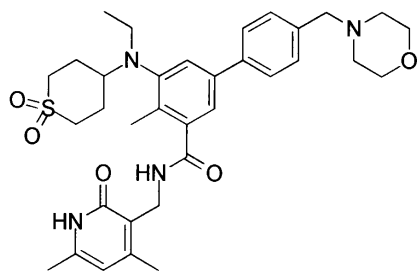
【1 2 7 6】

LCMS: 621.40 (M+1)⁺; HPLC: 98.69% (@254nm) (R_t 20
; 4.157; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動
相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入
量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%
Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (D
MSO-d₆, 400MHz) δ 12.18 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8
.20 (t, 1H), 7.79 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.62 (d, 2H, J
=6.8Hz), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.86 (s, 1H)
, 4.89 (s, 2H), 4.30 (d, 2H, J=4Hz), 4.00-3.80 (m
, 7H), 3.19 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.70-2.6
0 (m, 2H), 2.30 (bs, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H 30
, 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J=6Hz)
。

【1 2 7 7】

実施例136: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 7 6】



化合物136

40

【1 2 7 8】

50

2 ml の DCM 中の化合物 N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (200 mg, 0.34 mmol) の冷却した溶液に、m-CPPA (117 mg, 0.68 mmol) を 0℃ にて加え、室温にて 2 時間攪拌した (TLC によって観察)。その反応物を、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、そして、DCM で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー後に、分取用 HPLC による更なる精製後に、TFA 塩として表題化合物 (80 mg, 38.1%) を得た。

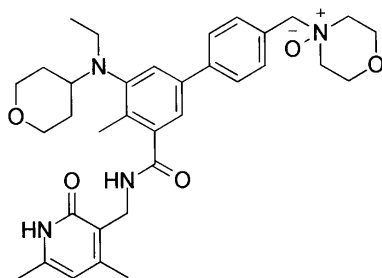
【1279】

LCMS: 621.45 (M+1)⁺; HPLC: 99.93% (@254 nm) (R_t; 4.522; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A; 水中に 0.05% の TFA / B; アセトニトリル中に 0.05% の TFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL / 分; グラジエント: 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.22 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 4.00-3.80 (m, 7H), 3.32 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J = 6.4 & 7.2 Hz)。

【1280】

実施例 137: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4, 4'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 177】



化合物137

【1281】

室温にて、ジクロロメタン中の N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4, 4'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (200 mg, 0.35 mmol) の攪拌溶液に、m-CPPA (60 mg, 0.35 mmol) を加え、そして、攪拌を室温にて一晩続けた。完了と同時に、反応物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によってクエンチし、そして、10% の MeOH / DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去はとそれに続く、溶媒洗浄により、表題化合物 (120 mg, 58%) を得た。LCMS: 589.35 (M)⁺; HPLC: 95.56% (@254 nm) (R_t; 4.143; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ; 移動相: A;

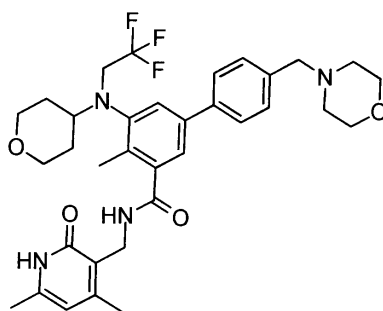
水中に 0.05% の TFA/B ; アセトニトリル中に 0.05% の TFA ; 注入量 : 10 μ L , カラム温度 : 30 $^{\circ}$ C ; 流速 : 1.4 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.5 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 9H), 1.67-1.51 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)。

10

【1282】

実施例 138 : N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化178】



20

化合物138

【1283】

ステップ 1 : 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸の合成

30

【1284】

濃 H_2SO_4 (27 mL, 512 mmol) 中の 5-ブロモ-2-メチル安息香酸 (5.0 g, 23 mmol) の溶液を、アセトン/氷浴で 5 $^{\circ}$ C に冷やした。濃硝酸 (1.9 mL, 30 mmol) と濃 H_2SO_4 (2.8 mL, 52 mmol) の混合物を、-5 ~ 0 $^{\circ}$ C にて 15 分間かけて、その反応混合物に滴下して加えた。黄色の反応混合物を、黄色の沈殿物が形成される間、-5 ~ 0 $^{\circ}$ C にて 2 時間攪拌した。その反応混合物を、氷 (150 g) 中に注ぎ入れ、次に、沈殿物を濾過によって回収した。沈殿物を風乾して、淡黄色の固形として表題化合物 (5.5 g, 52%) を得た。LC-MS 57%, 1.82 分 (3.5 分間の LC-MS 法), 非イオン化; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H) 8.13 (d, $J=1.58$ Hz, 1H) 2.43 (s, 3H)。

40

【1285】

ステップ 2 : メチル 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアートの合成

【1286】

窒素下、DMF (42 mL) 中の 5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (5.5 g, 21 mmol) の溶液に、 Na_2CO_3 (3.4 g, 32 mmol) と、それに続いて、ヨードメタン (2.0 mL, 32 mmol) を加えた。その反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。その混合物を、脱イオン水 (150 mL) で希釈し、そして、EtOAc (4 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 NaHCO_3 (aq) (2 $\times$ 50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して、そして、真空中で濃縮して、黄色

50

の油状物として表題化合物（6.3 g、61%）を得た。LC-MS 57%, 2.20分（3.5分間のLC-MS法）、非イオン化；¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 7.38（d, J=2.05 Hz, 1H）7.23（d, J=2.05 Hz, 1H）3.20（s, 3H）1.82（s, 3H）。

【1287】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアートの合成

【1288】

メタノール（150 ml）中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート（6.3 g、21 mmol）の溶液に、塩化アンモニウム（11.0 g、209 mmol）と、それに続いて、脱イオン水（75 ml）を加えた。その混合物を70℃に加熱した後に、鉄（7.0 g、125 mmol）を加えた。その反応混合物を、70℃にて2時間攪拌した後に、室温に冷やし、そして、Kieselgelを通して濾過した。フィルターパッドをMeOH（150 ml）によって洗浄し、そして、その濾液を真空内で濃縮した。その残渣を飽和NaHCO₃（aq）（50 ml）及びEtOAc（150 ml）で溶解した。相を分離し、そして、有機相を、飽和NaHCO₃（aq）（3×50 ml）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、真空内で濃縮した。その残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（50 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、5-20% EtOAc：ヘプタン）によって精製して、どろどろした淡黄色の油状物として表題化合物（3.0 g、51%）を得た。LC-MS 87%, 1.89分（3.5分間のLC-MS法）、m/z=243.9, 244.9, 245.9, 246.9；¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 7.34（d, J=1.89 Hz, 1H）6.95（d, J=1.89 Hz, 1H）3.88（s, 3H）3.80（br. s., 2H）2.29（s, 3H）。

【1289】

ステップ4：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキシサン-4-イル)アミノ]ベンゾアートの合成

【1290】

窒素下、1,2-ジクロロエタン（48 ml）中のメチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート（3.0 g、12 mmol）の溶液に、オキシサン-4-オン（2.3 ml、25 mmol）と、それに続いて、酢酸（4.2 ml、74 mmol）を加えた。その反応混合物を5分間攪拌した後に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（7.8 g、37 mmol）を加えた。64時間攪拌した後に、脱イオン水（100 ml）を加え、そして、その混合物を、固形のNaHCO₃で中和した。相を分離し、そして、水層をEtOAc（4×50 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、真空内で濃縮した。その残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（50 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、10-30%のEtOAc：ヘプタン）によって精製して、白色の固体として表題化合物（3.5 g 85%）を得た。LC-MS 99.8%, 2.18分（3.5分間のLC-MS法）、m/z=327.9, 328.9, 329.9, 330.9；¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 7.24（d, J=1.73 Hz, 1H）6.85（d, J=1.58 Hz, 1H）4.03（dt, J=11.82, 3.31 Hz, 2H）3.88（s, 3H）3.66（br. s., 1H）3.56（td, J=11.55, 1.97 Hz, 2H）3.47-3.55（m, 1H）2.24（s, 3H）2.06（d, J=13.56 Hz, 2H）1.47-1.60（m, 2H）。

【1291】

ステップ5：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキシサン-4-イル)（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ]ベンゾアートの合成

【1292】

メチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキシサン-4-イル)アミノ]ベンゾアート（500 mg、1.5 mmol）及びTFA（15 ml）の入った100 ml容の二つ口

10

20

30

40

50

RBF内に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（1.0 g、26 mmol）を分割して5分間にわたって加えた。その反応混合物を、室温にて2時間攪拌し、次に、3時間50℃に加熱し、そして、NaBH₄（300 mg）の更なるアリコートで25分間処理した。次に、その反応混合物を、2時間60℃に加熱し、室温にて17時間攪拌したままにした。その反応混合物を、TFA（5 ml）及びNaBH₄（200 mg）で処理し、そして、60℃に戻し3.5時間加熱した。NaBH₄（200 mg）の更なるアリコートを、TFA（5 ml）と共に15分間にわたって加え、そして、さらに3時間加熱し続けた後に、室温にて一晩静置したままにした。その反応混合物を、氷（75 ml）中に注ぎ入れ、そして、氷が溶けるまで攪拌した。次に、その反応混合物を、6 MのNaOH（aq）（40 ml）を加えることによって塩基性化し、そして、1 MのHCl（aq）（40 ml）を使用してpH7に再調整した。得られた白色の懸濁液を、濾過によって回収し、その固体を、水（20 ml）で洗浄し、そして、40℃にて3時間真空内で乾燥させて、白色の固体として表題化合物（577 mg、91%）を得た。LC-MS 98.2%, 2.42分（3.5分間のLC-MS法）, m/z = 409.90, 410.9, 411.90, 412.9; ¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 7.80（d, J = 1.73 Hz, 1H）7.41（d, J = 1.73 Hz, 1H）4.01（dd, J = 11.51, 4.10 Hz, 2H）3.91（s, 3H）3.64（d, J = 5.20 Hz, 2H）3.32（t, J = 11.82 Hz, 2H）2.99（tt, J = 11.43, 3.63 Hz, 1H）2.48（s, 3H）1.80（dd, J = 12.53, 1.50 Hz, 2H）1.54-1.62（m, 2H）。

10

20

【1293】

ステップ6：5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキサン-4-イル)(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]安息香酸の合成

【1294】

THF（14 ml）とMeOH（2.1 ml）の混合物中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキサン-4-イル)(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンゾアート（572 mg、1.4 mmol）の攪拌溶液に、4 MのNaOH（aq）（13.9 ml）を加えた。その反応混合物を、50℃にて5.5時間攪拌し、次に、室温にて17時間攪拌した。THFを、真空内で濃縮することによって取り除き、そして、水性残渣を、6 MのHCl（aq）（9.5 ml）でpH4に酸性化した。得られた懸濁液を、室温にて20分間静置した後に、固体を濾過によって回収した。固形ケーキを、水（20 ml）で洗浄し、そして、高真空下で2時間乾燥させて、白色の固体として表題化合物（507 mg、90%）を得た。LC-MS 98%, 2.04分（3.5分間のLC-MS法）, m/z = 395.9, 396.9, 397.9, 398.9; ¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 7.97（d, J = 1.73 Hz, 1H）7.48（d, J = 1.73 Hz, 1H）4.02（dd, J = 11.35, 3.94 Hz, 2H）3.65（br. s, 2H）3.33（t, J = 11.59 Hz, 2H）3.00（tt, J = 11.49, 3.80 Hz, 1H）2.55（s, 3H）1.82（d, J = 11.98 Hz, 2H）1.55-1.69（m, 2H）。OHは見えなかった。

30

【1295】

40

ステップ7：5-ブロモ-N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-3-[(オキサン-4-イル)(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンズアミドの合成

【1296】

窒素バルーン下、0℃にて無水DMF（3.0 ml）中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキサン-4-イル)(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンゾアート（250 mg、0.63 mmol）の攪拌溶液を、HATU（288 mg、0.76 mmol）及びDIPEA（220 μl、1.3 mmol）で滴下により処理した。得られた溶液を、5分間攪拌し、次に、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン（89%, 119 mg、0.69 mmol）で処理した。

50

得られた懸濁液を、0℃にて20分間攪拌し、次に、室温にて16.5時間攪拌した。その反応混合物を、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(30mg)で処理した。攪拌を更に23時間続け、次に、その反応混合物を、水(30ml)とCH₂Cl₂(20ml)の間で分配した。層を分離し、そして、水相をCH₂Cl₂(3×20ml)で抽出した。合わせた有機層を、NaHCO₃(aq)(50ml)の飽和溶液、水(60ml)塩水(2×40ml)によって洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して、そして、真空内で濃縮した。未精製の残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(10gのSNAPカートリッジ、Isolera、0-10%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製し、そして、超音波処理によってエーテル(10ml)から粉末化した。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、そして、真空内で乾燥させて、白色固体として表題化合物(249mg、74%)を得た。LC-MS100%, 4.08分(7分間のLC-MS法), m/z=530.0, 531.0, 532.0, 533.0; ¹H NMR(500MHz, Acetone) δ10.67(s, 1H), 7.55(d, J=1.8Hz, 2H), 7.27(d, J=1.9Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 4.40(d, J=5.5Hz, 2H), 3.90(dd, J=11.2, 4.6Hz, 4H), 3.28(t, J=11.6Hz, 2H), 3.07-2.97(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.76(dd, J=12.3, 1.6Hz, 2H), 1.61(qd, J=12.0, 4.5Hz, 2H)。

10

【1297】

20

ステップ8: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1298】

二つ口RBF内で、1,4-ジオキサン(3.0ml)中の5-ブromo-N-[(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-2-メチル-3-[(オキサン-4-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンズアミド(200mg、0.38mmol)、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)ベンジル]モルホリン(126mg、0.41mmol)を、水(1.0ml)中にNa₂CO₃(140mg、1.3mmol)を含む溶液で処理した。長い針を使用して混合物に通して窒素を5分間バブリングした後に、パラジウム-トリフェニルホスファン(1:4)(44mg、0.04mmol)を加えた。黄色の懸濁液に通して窒素を更に5分間バブリングした後に、反応混合物を5.5時間100℃に加熱した。その反応混合物を、水(10ml)及びCH₂Cl₂中の10%のMeOH(10ml)で希釈した。層を分離し、そして、水相をCH₂Cl₂中の10%のMeOH(3×15ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水(40ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、真空内で濃縮した。未精製の残渣を、カラムクロマトグラフィー(10gのSNAPカートリッジ、Isolera、0-4%のMeOH:CH₂Cl₂)によって精製して、灰色がかった白色の粉末として表題化合物(193mg、82%)を得た。LC-MS100%, 3.34分(7分間のLC-MS法), m/z=627.5; ¹H NMR(500MHz, Acetone) δ10.76(s, 1H), 7.65(d, J=1.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.2Hz, 2H), 7.57(t, J=5.6Hz, 1H), 7.43(d, J=1.5Hz, 1H), 7.39(d, J=8.1Hz, 2H), 5.91(s, 1H), 4.44(d, J=5.5Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.90(dd, J=11.4, 4.1Hz, 2H), 3.61(t, J=4.6Hz, 4H), 3.50(s, 2H), 3.29(t, J=11.5Hz, 2H), 3.06(tt, J=11.4, 3.8Hz, 1H), 2.39(d, J=5.0Hz, 7H), 2.34(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.82(dd, J=12.3, 1.7Hz, 2H), 1.70-1.56(m

30

40

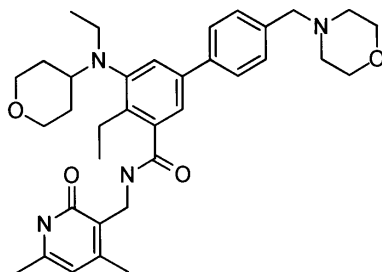
50

, 2 H)。

【1299】

実施例139：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-エチル-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化179】



化合物139

10

【1300】

ステップ1：メチル5-クロロ-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアートの合成

【1301】

TEA (124 ml、889.82 mmol) 中のメチル2-ブロモ-5-クロロベンゾアート (14.8 g、59 mmol) の溶液に、窒素下、室温にてヨウ化銅 (I) (338 mg、1.78 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (778 mg、2.97 mmol) を加えた。この混合物に通して窒素を10分間バブリングした後に、エチニル(トリメチル)シラン (12.45 ml、89 mmol) と Pd(OAc)₂ (266 mg、1.19 mmol) を加えた。その反応混合物を、50℃にて20分間撹拌した後に、減圧下で濃縮した。その残渣を、脱イオン水 (50 ml) 及び EtOAc (50 ml) で溶解し、そして、celiteに通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc (50 ml) で洗淨した後に、相を分離し、そして、水層を EtOAc (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC (10 g のシリカ、Isolute カートリッジ、溶出液のグラジエント；99：1 のヘプタン：EtOAc から 85：15 のヘプタン：EtOAc へ) によって精製して、静置すると凝固するオレンジ色の油状物として 16.2 g (102.4%) のメチル5-クロロ-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアートを得た。サンプルはヘプタンを含んでいた。LC-MS 91%, 2.57分 (3分間のLC-MS法), m/z = 267.4/268.9, ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

20

30

40

【1302】

ステップ2：メチル5-クロロ-2-エチニルベンゾアートの合成

【1303】

メタノール (150 ml) 中のメチル5-クロロ-2-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート (10 g、37.5 mmol) の溶液に、大気中、室温にて K₂C₂O₈ (10.36 g、7.5 mmol) を加えた。その反応混合物を1時間撹拌した後に、減圧下で濃縮した。その残渣を、脱イオン水 (50 ml) 及び EtOAc (50 ml) で溶解した。相を分離し、そして、水層を EtOAc (2×50 ml) で抽出した。合わせ

50

た有機抽出物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC（50gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；95：5のヘプタン：EtOAcから9：1のヘプタン：EtOAcへ）によって精製して、静置すると凝固するオレンジ色の油状物として5.75g（55.2%）のメチル5-クロロ-2-エチルベンゾアートを得た。この物質は、30%のエチルエステルを含んでおり、あらゆる更なる精製なしでの使用に好適であった。LC-MS 38%, 1.98分（3分間のLC-MS法）, $m/z = 195.0 / 196.9$, $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, クロロホルム-d） δ ppm 7.93（d, $J = 2.2$ Hz, 1H）, 7.55（d, $J = 8.3$ Hz, 1H）, 7.45（dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.43（s, 1H）。

10

【1304】

ステップ3：メチル5-クロロ-2-エチルベンゾアートの合成

【1305】

エチルアセタート（135ml）中のメチル5-クロロ-2-エチルベンゾアート（5.34g、27.44mmol）の溶液に、Pd/Cであった（10%）（50%の水、2.92g、1.37mmol）を加えた。その反応混合物を、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示したので、その混合物を、celiteに通して濾過した。濾過ケーキをEtOAc（50ml）で洗浄し、そして、濾液を減圧下で濃縮して、茶色の油状物として5.12g（93.9%）のメチル5-クロロ-2-エチルベンゾアートを得たが、それは、あらゆる更なる精製なしでの使用に好適であった。LC-MS 56%, 2.21分（3分間のLC-MS法）, $m/z = 198.9 / 200.9$, $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, クロロホルム-d） δ ppm 7.84（d, $J = 2.3$ Hz, 1H）, 7.39（dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H）, 7.21（d, $J = 8.3$ Hz, 1H）, 3.90（s, 3H）, 2.94（q, $J = 7.5$ Hz, 2H）, 1.21（t, $J = 7.5$ Hz, 3H）。

20

【1306】

ステップ4：メチル5-クロロ-2-エチル-3-ニトロベンゾアートの合成

【1307】

濃 H_2SO_4 （31ml、587mmol）中のメチル5-クロロ-2-エチルベンゾアート（5.12g、25.77mmol）の溶液を、大気中、アセトン/氷浴で -5°C に冷やした。濃硝酸（2.15ml、33.51mmol）及び濃 H_2SO_4 （2ml、37.52mmol）の混合物を、その反応混合物に $-5 \sim 0^\circ\text{C}$ にて15分間かけて滴下して加えた。淡黄色の反応混合物を $-5 \sim 0^\circ\text{C}$ にて1時間攪拌した後に、水（500ml）中に注ぎ入れ、そして、これをEtOAc（ 3×100 ml）で抽出した。合わせた有機相を、脱イオン水（100ml）、次に、塩水（100ml）で洗浄した。その有機相を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。LCMS及びNMRでは、 $\sim 30\%$ のエステルの加水分解を示した。その粗精製物を、メタノール（30ml）で溶解し、そして、窒素下で 0°C に冷やし、そしてそこで、 SOCl_2 （2.25ml、30.93mmol）をゆっくり加えた。次に、反応混合物を、6時間還流温度に加熱した後に、減圧下で濃縮して、オレンジ色の油状物として6.18g（98.4%）のメチル5-クロロ-2-エチル-3-ニトロベンゾアートをえた。生成物は、あるエチルエステルと共に3ニトロ：6ニトロ異性体の1：1の混合物を含んでおり、あらゆる更なる精製なしでの使用に好適であった。

30

40

【1308】

ステップ5：メチル3-アミノ-5-クロロ-2-エチルベンゾアートの合成

【1309】

室温にて、メタノール（250ml）中のメチル5-クロロ-2-エチル-3-ニトロベンゾアート（6.18g、25.36mmol）の溶液に、塩化アンモニウム（13.31g、253.65mmol）と、それに続いて、脱イオン水（125ml）を加えた。その混合物を大気中で 70°C まで加熱した後に、鉄（8.5g、152.19mmol）

50

を加えた。その反応物は、それを70℃にて攪拌した2.5時間をかけて深色に変わった。この混合物を、室温に冷やし、そして、Kieselgelを通して濾過した。フィルターパッドを、MeOH(250ml)で洗浄し、そして、濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、飽和NaHCO₃(aq)(50ml)及びEtOAc(150ml)で溶解した。相を分離し、そして、有機相を、飽和NaHCO₃(aq)(2×50ml)で洗浄した後に、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC(50gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント; 95:5のヘプタン:EtOAcから75:25のヘプタン:EtOAcへ)によって精製して、黄色の油状物として2.42g(22%、7%の補正収率)のメチル3-アミノ-5-クロロ-2-エチルベンゾアートを得た。生成物は、~25%のエチルエステルを含んでおり、~15%の4-ニトロ生成物を含んでいる可能性がある。その物質を、更なる精製なしで次のステップに利用した。LC-MS 31%, 2.00分(3分間のLC-MS法), m/z=295.0, ¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.17(d, J=2.1Hz, 1H), 6.79(d, J=2.1Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86-3.81(m, 2H), 2.74(q, J=7.5Hz, 2H), 1.20(t, J=7.5Hz, 3H)。

【1310】

ステップ6: メチル5-クロロ-2-エチル-3-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンゾアートの合成

【1311】

窒素下、且つ、室温にて1,2-ジクロロエタン(28ml)中のメチル3-アミノ-5-クロロ-2-エチルベンゾアート(1.5g、7.02mmol)の溶液に、オキサン-4-オン(1.3ml、14.04mmol)と、それに続いて、酢酸(2.41ml、42.12mmol)を加えた。この溶液を、5分間攪拌した後に、室温にて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(4.46g、21.06mmol)を加えた。20時間攪拌した後に、脱イオン水(28ml)を加え、そして、その混合物を、固形のNaHCO₃で中和した。相を分離し、そして、水層をEtOAc(2×28ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC(50gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント; 95:5のヘプタン:EtOAcから8:2のヘプタン:EtOAcへ)によって精製して、白色固体として1.76g(84%、50%の補正収率)のメチル5-クロロ-2-エチル-3-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンゾアートを得た。生成物は、~25%のエチルエステルを含んでいる。その物質を、更なる精製なしで次のステップに利用した。LC-MS 60%, 2.27分(3分間のLC-MS法), m/z=298.0/300.0, ¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.07(d, J=2.0Hz, 1H), 6.71(d, J=1.9Hz, 1H), 4.01(dt, J=11.8, 3.4Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.82-3.76(m, 1H), 3.64-3.47(m, 3H), 2.79-2.63(m, 2H), 2.06(d, J=13.2Hz, 2H), 1.55-1.46(m, 2H), 1.18(t, J=7.5Hz, 3H)。

【1312】

ステップ7: 5-クロロ-2-エチル-3-[エチル(オキサン-4-イル)アミノ]安息香酸の合成

【1313】

窒素下、且つ、室温にてDCE(10ml)中のメチル5-クロロ-2-エチル-3-[(オキサン-4-イル)アミノ]ベンゾアート(350mg、1.18mmol)の溶液に、アセトアルデヒド(0.66ml、11.75mmol)と、それに続いて、酢酸(0.4ml、7.05mmol)を加えた。この溶液を、5分間攪拌した後に、室温にて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.49g、11.75mmol)を加えた。23時間攪拌した後に、更なるアセトアルデヒド(0.66ml、11.75mmol

10

20

30

40

50

）を加え、それに続いて、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（2.49 g、11.75 mmol）を加えた。更に3時間攪拌した後に、脱イオン水（15 ml）を加え、そして、その混合物を固形のNaHCO₃で中和した。相を分離し、そして、水層をEtOAc（2×15 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。その残渣を、FCC（10 gのシリカ、Isoluteカートリッジ、溶出液のグラジエント；99：1のヘプタン：EtOAcから85：15のヘプタン：EtOAcへ）によって精製して、メチル及びエチルエステルの2：1の混合物として表題化合物（317 mg）を得、そしてそれを、次の段階で使用した。

【1314】

エステルの混合物に、THF（10 ml）及び4 MのNaOH（9.7 ml、38.9 mmol）を加え、そして、その反応物を50℃にて27時間攪拌し、その後で、MeOH（5 ml）をその反応混合物に加え、そして、これを50℃にて更に21時間攪拌した。その反応混合物を、6 MのHClでpH 2～3に酸性化し、そして、DCM（5×10 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、オレンジ色の結晶として表題化合物（289 mg、2つのステップを通して79%）を得た。LC-MS 100%, 2.09分（3.5分間のLC-MS法）, m/z = 312.0/314.0, ¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ 7.73（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.29（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 3.99（d, J = 11.0 Hz, 2H）, 3.38-3.29（m, 2H）, 3.20-3.03（m, 4H）, 3.02-2.91（m, 1H）, 1.78-1.61（m, 4H）, 1.13（t, J = 7.4 Hz, 3H）, 0.91（t, J = 7.0 Hz, 3H）。

【1315】

ステップ8：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-エチル-5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4'-（モルホリノメチル）-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1316】

0℃にてDMF（3 ml）中の5-クロロ-2-エチル-3-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕安息香酸（191 mg、0.61 mmol）の溶液に、HATU（280 mg、0.74 mmol）と、それに続いて、DIPEA（213 μl、1.26 mmol）及び3-（アミノメチル）-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン（89%, 115 mg、0.67 mmol）を加えた。その反応物を室温にて3時間攪拌した後に、その反応物を、脱イオン水（50 ml）中に注ぎ入れ、そして、得られた固体を、濾過し、そして、水で洗浄した。水相をDCM（3×50 ml）で洗浄し、合わせた有機層を、塩水（30 ml）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、留去して、油状物を得た。固体と油状物を合わせ、そして、DCM中の0%から3%へのMeOHで溶出する10 gの分離カラムを使用して精製し、そして、留去し、それに続く、EtOAc中の0%から3%へのMeOHで溶出する10 gのIsoluteを使用した精製により、灰色がかかった白色の固体として表題化合物（234 mg、79%）を得た。LC-MS 92%, 1.78分（3.5分間のLC-MS法）, m/z = 446.2/448。窒素ガスでバブリングした、ジグリム（4 ml）及びMeOH（2 ml）の脱気混合物中の5-クロロ-N-〔（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル〕-2-エチル-3-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕ベンズアミド（117 mg、0.26 mmol）の攪拌溶液に、2'-（ジシクロヘキシルホスファニル）-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン（21 mg、0.05 mmol）、二酢酸パラジウム（5.89 mg、0.03 mmol）、フッ化セシウム（120 mg、0.79 mmol）、及び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）ベンジル〕モルホリン（119 mg、0.39 mmol）を加えた。窒素バブリングを10分間続け、次に、その反応物を16時間70℃に加熱し、その後、4-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) ベンジル] モルホリン (119 mg、0.39 mmol) を更に加え、そして、6時間加熱を続けた。次に、反応物を、室温に冷やし、そして、Keiseliguhrを通して濾過し、そのケーキをMeOHで洗浄した。蒸留水(20 ml)を濾液に加え、次に、それをEtOAc(3×50 ml)で抽出し、次に、合わせた有機層を、塩水(2×50 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、留去した。得られた残渣を、DCM中の0%から10%のMeOHへのグラジエントで溶出する25 gのIsoluteカラムを使用して精製して、淡黄色の固体として表題化合物(32 mg、21%)を得た。LC-MS 99%, 2.72分(7分間のLC-MS法), m/z = 294.3 (M+H/2), ¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.60–7.54 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.66–3.56 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

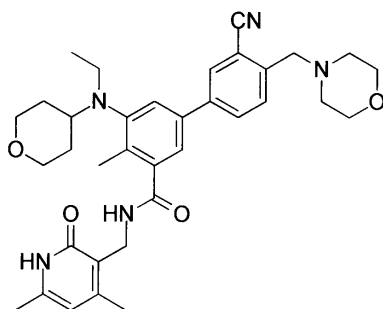
10

【1317】

実施例140: 3'-シアノ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

20

【化180】



30

化合物140

【1318】

ステップ1: 5-ブロモ-2-(モルホリノメチル)ベンズニトリルの合成

【1319】

ジクロロエタン(10 mL)中の5-ブロモ-2-ホルミルベンズニトリル(200 mg、0.95 mmol)とモルホリン(248 mg、2.85 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(342 mg、5.7 mmol)を加え、そして、反応物を室温にて30分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(604 mg、2.85 mmol)を0℃にてその反応混合物に加え、室温にし、そして、攪拌を一晩続けた。完了と同時に、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物(150 mg、56%)を得た。

40

【1320】

ステップ2: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-

50

2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1321】

ジオキサン(10 mL)中の5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1.0 g、2.1 mmol)、ビスピナコラートジボロン(2.67 g、10.5 mmol)及び酢酸カリウム(610 mg、6.31 mmol)の攪拌混合物を、アルゴンで15分間バージした。次に、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(85 mg、0.10 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間バージした。反応塊を80℃にて7時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、所望の化合物(250 mg、27%)を得た。

10

【1322】

ステップ3: 3'-シアノ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1323】

ジオキサン(6 mL)中の5-ブロモ-2-(モルホリノメチル)ベンズニトリル(190 mg、0.68 mmol)とN-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(200 mg、0.45 mmol)の攪拌溶液に、2MのNa₂CO₃水溶液(0.81 mL、1.63 mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(52 mg、0.04 mmol)を加え、そして、再びアルゴンで15分間バージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去に続く、カラムクロマトグラフィー精製により、表題化合物(16 mg、6%)を得た。LCMS: 598.20 (M+1)⁺; HPLC: 89.15% (@254 nm)

20

30

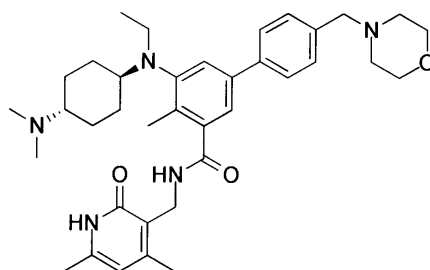
(R_t; 4.039; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.63 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 6H), 3.32 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, J=6 Hz)。

40

【1324】

実施例141: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 1 8 1】



化合物141

10

【1 3 2 5】

ステップ1：5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸

【1 3 2 6】

濃 H_2SO_4 (400 mL) 中の2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (100 g、552.48 mmol) の攪拌溶液に、室温にて1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン (87.98 g、307.70 mmol) を分割様式で加えた。次に、その反応混合物を、室温にて5時間攪拌した。その反応混合物を、氷冷水中に注ぎ入れ、沈殿した固体を、濾過によって回収し、水で洗浄し、そして、減圧下で乾燥させて、灰色がかった白色の固体として所望の5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (140 g、97.90%の収率) を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

20

【1 3 2 7】

ステップ2：メチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート

【1 3 2 8】

DMF (2.8 L) 中の5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (285 g、1104.65 mmol) の攪拌溶液に、室温にて炭酸ナトリウム (468 g、4415.09 mmol) を加え、それに続いて、ヨウ化メチル (626.63 g、4415 mmol) を加えた。得られた反応混合物を60℃にて8時間攪拌した。次に、その反応混合物を、濾過して懸濁固体を取り出し、それを酢酸エチル (3×1 L) によって十分に洗浄した。合わせた濾液を、水 (5×3 L) で十分に洗浄し、そして、水相を酢酸エチル (3×1 L) によって逆抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、灰色がかった白色の固体としてメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (290 g、97%の収率) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

30

【1 3 2 9】

ステップ3：メチル3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート

【1 3 3 0】

エタノール (1.5 L) 中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロベンゾアート (290 g、1058.39 mmol) の攪拌溶液に、塩化アンモニウム水溶液 (283 g、5290 mmol) を1.5 Lの水で溶解) を加えた。得られた混合物を、攪拌し、そして、80℃にて加熱し、それに続いて、80℃にて鉄粉末 (472 g、8451 mmol) を分割して加えた。得られた反応混合物を80℃にて12時間加熱した。次に、その反応混合物を、Celite (登録商標) を通して加熱濾過し、そして、Celite (登録商標) ベッドを、メタノール (5 L) で、次に、DCM (5 L) 中の30%のMeOHで十分に洗浄した。合わせた濾液を、真空内で濃縮し、そして、得られた残渣を、重炭酸塩水溶液 (2 L) で希釈し、そして、酢酸エチル (3×5 L) によって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、

40

50

茶色の固体としてメチル 3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (220 g、89.41%の収率)を得た。

【1331】

生成物の一部 (5 g) を、熱エタノール (20 mL) で溶解し、不溶残渣を濾別し、そして、母液を濃縮して、薄茶色の固体として 93.81% の HPLC 純度を有するメチル 3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (3.5 g、70%の収率)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【1332】

ステップ 4: メチル 5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート

10

【1333】

ジクロロエタン (50 mL) 中のメチル 3-アミノ-5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (5 g、20.5 mmol) と tert-ブチル (4-オキシシクロヘキシル) カルバマート (5.69 g、26.7 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (7.4 g、123 mmol) を加え、そして、その反応物を室温にて 10 分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (13.1 g、61.7 mmol) を 0℃にて加え、そして、反応物を室温にて 16 時間攪拌した。その反応物を、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、真空内で濃縮した。未精製生成物を、ヘキサン中の 10% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100~200 メッシュサイズ) によって精製して、固体として 3.5 g の極性のより高い (トランス) 異性体であるメチル 5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (38.46%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (bs, 2H), 2.05 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (m, 4H)。

20

【1334】

ステップ 5: メチル 5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート

30

【1335】

ジクロロエタン (550 mL) 中のメチル 5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート (55 g、0.124 mol) と アセトアルデヒド (11 g、0.25 mol) の攪拌溶液に、酢酸 (44.64 g、0.744 mol) を加え、そして、反応混合物を室温にて 10 分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (79 g、0.372 mol) を 0℃にて加え、そして、その反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。その反応物を、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、真空内で濃縮した。

40

未精製化合物を、ヘキサン中の 10% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100~200 メッシュサイズ) によって精製して、固形として 44 g (75.2%) のメチル 5-ブロモ-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアートを得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75 (

50

m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

【1336】

ステップ6: tert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート

【1337】

NaOH水溶液(10mLのH₂O中に3.5g、0.08mol)を、EtOH(100mL)中のメチル5-ブromo-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(25g、0.053mol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClでpH8に、及びクエン酸でpH6に酸性化した。その混合物を、DCM中の10%のメタノール(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(24.2g、99.0%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.13 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.14 (bs, 1H), 3.03 (q, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

【1338】

その酸(24g、0.053mol)をDMSO(100mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(16g、0.106mol)及びトリエチルアミン(5.3g、0.053mol)を加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PyBop(41g、0.079mmol)を加え、次に、攪拌を室温にて一晩続けた。その反応混合物を、氷水(1L)中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を、濾過によって回収し、水(2×1L)で十分に洗浄し、そして、乾燥させた。得られた生成物を、アセトニトリル(3×200mL)及びDCM(100mL)で洗浄することによってさらに精製して、tert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(24g、77%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

【1339】

ステップ7: tert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチル-4'-モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート

【1340】

ジオキサン/水混合物(160mL+40mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-ブromo-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)-カルバマート(24g、0.041mol)と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)ベンジル)モルホリン(18g、0.061mol)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(15g、0.15mol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、Pd(PPh₃)₄(4

10

20

30

40

50

． 7 g、0. 041 mol) を加え、そして、反応混合物を再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて4時間加熱した。次に、その反応混合物を、10%のMeOH/DCM(500mL)で希釈し、そして、濾過した。濾液を、濃縮し、水(500mL)で希釈し、DCM中の10%のMeOH(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。未精製の生成物を、DCM中の7%のMeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100～200メッシュ)によって精製して、tert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(20g、71.43%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46(s, 1H), 8.20(t, 1H), 7.56(d, 2H), 7.36(m, 3H), 7.17(s, 1H), 6.66(d, 1H), 5.85(s, 1H), 4.28(d, 2H), 3.57(bs, 4H), 3.48(s, 2H), 3.20-3.05(m, 3H), 2.62(m, 1H), 2.36(bs, 4H), 2.20(s, 6H), 2.10(s, 3H), 1.75(m, 4H), 1.42(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.10(m, 2H), 0.82(t, 3H)。

【1341】

ステップ8: 5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【1342】

0℃にてDCM(200mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((5-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(20g、0.03mol)の攪拌溶液に、TFA(75mL)を加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。次に、反応混合物を濃縮乾固した、そして、その残渣を、飽和重炭酸塩水溶液(300mL)でpH8に塩基性化した。その混合物を、DCM中の20%のメタノール(4×200m)で抽出した。合わせた抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(15.5g、91%)を得、そしてそれを、次の反応にそのまま使用した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.18(bs, 1H), 7.57(d, 2H), 7.38(m, 3H), 7.20(s, 1H), 5.85(s, 1H), 4.29(d, 2H), 3.57(bs, 4H), 3.48(s, 2H), 3.31(bs, 2H), 3.10(m, 2H), 2.91(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.36(bs, 4H), 2.21(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.90(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.23(m, 2H), 0.83(t, 3H)。

【1343】

ステップ9: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【1344】

ジクロロメタン(150mL)中の5-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピ

10

20

30

40

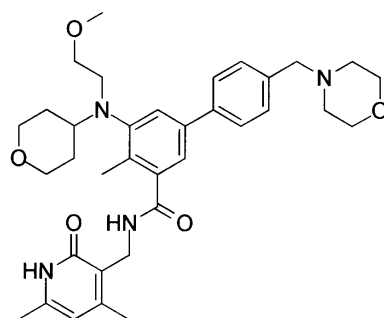
50

リジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(14g、0.023mol)の攪拌溶液に、0℃にて35%のホルムアルデヒド水溶液(2.4g、0.080mol)を加えた。20分間攪拌した後に、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (12.2g、0.057mol)を加え、そして、攪拌を0℃にて2時間続けた。次に、水(100mL)をその反応混合物に加え、そして、その混合物を、DCM中の20%のメタノール(3×200mL)で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。未精製の生成物を、DCM中の6~7%のMeOHで溶出する塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(10g、63.6%)を得た。LCMS: 614.65 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 98.88% (@210-370nm) (R_t ; 3.724; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.36 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 9H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4&6.8Hz)。

【1345】

実施例142: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化182】



化合物142

【1346】

ステップ1: メチル5-ブロモ-3-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1347】

7mLのジクロロエタン中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(400mg、1.22mmol)と2-メトキシアセトアルデヒド(1.3mg、17.56mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.42mL、7.33mmol)を加え、そして、室温にて20分間攪拌した。その反応混合物を0℃に冷やし、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(777mg、3.66mmol)を加え、そして、室温にて2時間攪拌した。次に、その反応混合物が、飽和

NaHCO₃で中和し、DCMで抽出し、そして、有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、260mgの粗生成物を得た。

【1348】

ステップ2：5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

【1349】

5mlのエタノール：水(2：1)中のメチル5-ブロモ-3-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(260mg、0.67mmol)とNaOH(40mg、1.01mmol)の混合物を、70℃にて2時間加熱した。その反応混合物を濃縮乾固した、そして、未精製物を水で溶解し、HClをゆっくり加えることによって、pHを5～6に調整し、そして、化合物をDCM中の10%のMeOHで抽出した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、230mgの酸を得た。

【1350】

未精製の酸(230mg、0.62mmol)、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(188mg、1.24mmol)、PyBOP(483mg、0.93mmol)、及びトリエチルアミン(0.17ml、1.238)の混合物を、3mlのDMSO中で室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、化合物を、DCM中の10%のMeOHで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、そして、未精製物をシリカゲル(100～200)カラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(110mg、35%)を得た。

【1351】

ステップ3：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1352】

4mlのジオキサン中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(110mg、0.21mmol)、(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(99mg、0.33mmol)、炭酸ナトリウム(83mg、0.78mmol)の溶液を、アルゴンで20分間脱気し、Pd(PPh₃)(25mg、0.02mmol)をその混合物に加え、そして、一晩100℃に加熱した。その反応物を、室温に冷やし、水で希釈し、化合物を、DCM中の10%のMeOHで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、そして、粗生成物をシリカゲル(100～200)クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(50mg38%)を得た。

【1353】

LCMS：603.45(M+1)⁺；HPLC：99.60%(@254nm)(R_t；4.492；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51～12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ11.46(bs, 1H), 8.20(t, 1H), 7.58(d, 2H, J=7.2Hz), 7.47(s, 1H), 7.37(d, 2H, J=7.2Hz), 7.23(s, 1H), 5.86(s, 1H), 4.29(d, 2H, J=3.6Hz), 3.82～3.85(m, 2H), 3.49～3.58(m, 6H)

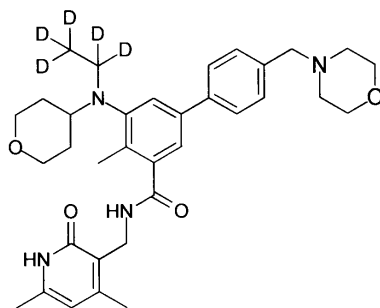
, 3.15–3.3.23 (m, 9H), 2.98 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.51–1.68 (m, 4H)。

【1354】

実施例143：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化183】

10



化合物143

20

【1355】

ステップ1：メチル5-ブromo-3-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1356】

ジクロロエタン(15mL)中の化合物メチル5-ブromo-2-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾアート(1g、3.05mmol)と重水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.2g、4.76mmol)の攪拌溶液に、酢酸(1.65g、27.5mmol)を加え、そして、反応物を5~10℃にて2時間攪拌した。次に、アセトアルデヒド-d₄(0.264g、6.00mmol)を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、反応物を、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、そして、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(1g、91%)を得た。

30

【1357】

ステップ2及び3：5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアミドの合成

【1358】

40

NaOH水溶液(0.166g、4.15mmol)を、エタノール(10mL)中の化合物メチル5-ブromo-3-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(1g、2.77mmol)の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClを使用しpH6まで酸性化し、クエン酸を使用してpH4に調整した。抽出を、酢酸エチルを使用して実施した。合わせた有機層を、濃縮乾固して、それぞれの酸(0.7g、2.01mmol、73%)を得、次に、それを、DMSO(7mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.611g、4.01mmol)をそれに加えた。その反応混合物を室温にて15分間攪拌した後に、PYBOP(1.56g、3.01mmol)をそれに加え、そして、攪拌を一

50

晩続けた。転換完了後に、反応塊を、水中に注ぎ入れ、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮して、未精製物を得；次に、それを溶媒洗浄によって精製して、所望の生成物(0.6g、62%)を得る。

【1359】

ステップ4：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

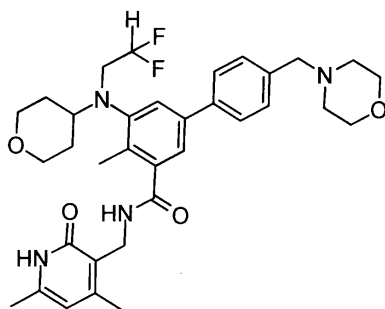
【1360】

ジオキサン/水混合物中の化合物5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(0.3g、0.62mmol)及び(4-(モルホリノメチル)フェニル)ボロン酸(0.283g、0.93mmol)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(0.24g、2.26mmol)を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd(PPh₃)₄(0.072g、0.062mmol)を加え、そして、混合物を再び10分間パージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の表題化合物(0.22g、61%)を得た。N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル-d₅(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの解析データ：LCMS：578.35(M+1)⁺；HPLC：98.50%(@254nm)(R_t；4.176；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46(bs, 1H), 8.19(t, 1H), 7.57(d, 2H, J=7.6), 7.36-7.39(m, 3H), 7.21(s, 1H), 5.86(s, 1H), 4.29(d, 2H, J=3.2Hz), 3.81-3.84(m, 2H), 3.48-3.57(m, 6H), 3.22-3.25(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.36(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.51-1.67(m, 4H)。

【1361】

実施例144：5-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 1 8 4】



化合物144

10

【1 3 6 2】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-[(2,2-ジフルオロエチル)(オキサシ-4-イル)アミノ]-2-メチルベンゾアートの合成

【1 3 6 3】

100ml容の二つ口RBF内で、ジフルオロ酢酸(15ml)中のメチル5-ブロモ-2-メチル-3-[(オキサシ-4-イル)アミノ]ベンゾアート(500mg、1.5mmol)の攪拌溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(1000mg、26mmol)を分割して12分間にわたって処理した(CARE!)。その反応混合物を、50℃に加熱し、そして、4時間攪拌した。反応混合物を、室温にし、次に、氷(130ml)上で注ぎ入れ、そして、5分間放置した。その混合物を、6MのNaOH(aq)(35ml)の添加によって塩基性化し、そして、1MのHCl(aq)(20ml)を使用して、pHを7に調整した。得られた懸濁液を、溶液が透明になるまで静置し、そして、得られた固体を濾過によって回収し、そして、40℃にて真空内で乾燥させて、白色の固体として表題化合物(572mg、96%)を得た。LC-MS100%, 2.32分(3.5分間のLC-MS法), m/z=391.9, 392.9, 393.9, 394.9; ¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.79(d, J=1.89Hz, 1H) 7.44(d, J=1.89Hz, 1H) 5.44-5.71(m, 1H) 4.00(dd, J=11.51, 4.10Hz, 2H) 3.91(s, 3H) 3.41(td, J=13.99, 4.18Hz, 2H) 3.32(t, J=11.27Hz, 2H) 2.97(tt, J=11.37, 3.84Hz, 1H) 2.47(s, 3H) 1.72-1.81(m, 2H) 1.59-1.67(m, 2H)。

20

30

【1 3 6 4】

ステップ2：5-ブロモ-3-[(2,2-ジフルオロエチル)(オキサシ-4-イル)アミノ]-2-メチル安息香酸の合成

【1 3 6 5】

THF(14.6ml)とMeOH(2.2ml)の混合物中のメチル5-ブロモ-3-[(2,2-ジフルオロエチル)(オキサシ-4-イル)アミノ]-2-メチルベンゾアート(571mg、1.5mmol)の攪拌溶液に、4MのNaOH(14.6ml)を加えた。その反応混合物を50℃にて7時間攪拌した。熱源を消し、そして、その反応混合物を、室温にて16.5時間攪拌した。THFを真空内で取り除き、そして、水性残渣を、氷冷しながら6MのHCl(aq)(10ml)を加えることによってpH4に酸性化した。得られた固体を、濾過によって回収し、そして、水(20ml)で洗浄し、30~40℃にて3時間、真空内で乾燥させて、薄いベージュ色の固形としての表題化合物(526mg、96%)を得た。LC-MS100%, 1.98分(3.5分間のLC-MS法), m/z=377.9, 378.9, 379.9, 380.9; ¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.91(d, J=1.58Hz, 1H) 7.49(d, J=1.58Hz, 1H) 5.43-5.75(m, 1H) 4.01(dd,

40

50

$J = 11.43, 3.55 \text{ Hz}, 2\text{H}$) 3.42 (td, $J = 13.95, 3.78 \text{ Hz}, 2\text{H}$) 3.32 (t, $J = 11.35 \text{ Hz}, 2\text{H}$) 2.98 (tt, $J = 11.37, 3.53 \text{ Hz}, 1\text{H}$) 2.52 (s, 3H) 1.77 (d, $J = 10.88 \text{ Hz}, 2\text{H}$) $1.56-1.69$ (m, 2H). OHは見えなかった。

【1366】

ステップ3: 5-ブromo-3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (オキサン-4-イル) アミノ] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-メチルベンズアミドの合成

【1367】

窒素のバルーン下、 0°C にて、無水DMF (3.0 ml) 中の5-ブromo-3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (オキサン-4-イル) アミノ] -2-メチル安息香酸 (250 mg 、 0.66 mmol) の攪拌溶液を、滴下したHATU (327 mg 、 0.86 mmol) 及びDIPEA ($230 \mu\text{l}$ 、 1.3 mmol) で処理した。得られた溶液を、5分間攪拌し、次に、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン (89% 、 136 mg 、 0.79 mmol) で処理した。得られた懸濁液を、 0°C にて20分間攪拌し、次に、室温にて一晚攪拌した。18時間後に、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン (25 mg) を加え、そして、攪拌を更に25時間続けた。その反応混合物を、水 (30 ml) 及び CH_2Cl_2 (30 ml) で希釈した。層を分離し、そして、水相を CH_2Cl_2 ($3 \times 15 \text{ ml}$) で抽出した。合わせた有機相を、 NaHCO_3 (aq) (45 ml) の飽和溶液、水 ($2 \times 50 \text{ ml}$)、塩水 ($2 \times 50 \text{ ml}$) によって洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして、真空内で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィー (10 g のSNAPカートリッジ、Isolera、 $0-3\%$ の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製し、次に、エーテルと共に粉末化した。得られた固体を、濾過によって回収し、そして、 40°C にて真空内で乾燥させて、灰色がかった白色の固体として表題化合物 (259 mg 、 77%) を得た。LC-MS 100% 、 4.04 分 (7分間のLC-MS法), $m/z = 512.0, 513.0, 514.0, 515.0$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , Acetone) $\delta 10.71$ (s, 1H), $7.57-7.49$ (m, 2H), 7.25 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (tt, $J = 56.2, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.88 (dd, $J = 11.3, 4.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (td, $J = 14.6, 4.2 \text{ Hz}$, 2H), $3.33-3.23$ (m, 2H), 3.02 (tt, $J = 11.6, 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (dd, $J = 12.4, 1.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.59 (qd, $J = 12.2, 4.5 \text{ Hz}$, 2H)。

【1368】

ステップ4: 5-((2, 2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -4-メチル-4'-(モルホリノメチル) -[1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキサミドの合成

【1369】

二つ口RBF内で、ジオキサン (3.0 ml) 中の5-ブromo-3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (オキサン-4-イル) アミノ] -N-[(4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル] -2-メチルベンズアミド (200 mg 、 0.39 mmol) 及び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) ベンジル] モルホリン (130 mg 、 0.43 mmol) を、水 (1.0 ml) 中の Na_2CO_3 (145 mg 、 1.4 mmol) の溶液で処理した。その混合物を、簡単に超音波処理し、そして、窒素を、長い針を用いて得られた懸濁液に通して5分間バブリングした。次に、その懸濁液を、パラジウムトリフェニルホスファン ($1:4$) (45 mg 、 0.04 mmol) で処理し、そして、窒素を、得られた懸

10

20

30

40

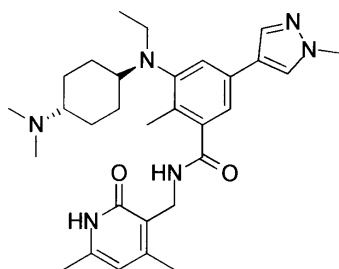
50

濁液に通して5分間バブリングした。次に、反応混合物を、8時間100℃に加熱し、そして、室温にて16時間攪拌した。その反応混合物を、水(20ml)及び10%のMeOH/CH₂Cl₂(15ml)で処理した。層を分離し、そして、水層を10%のMeOH/CH₂Cl₂(3×15ml)で抽出した。合わせた有機層を、塩水(55ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過して、そして、真空内で濃縮した。未精製の残渣を、カラムクロマトグラフィー(10gのSNAPカートリッジ、Isolera、0-5%のMeOH/CH₂Cl₂)によって精製し、そして、エーテル(10ml)によって処理し、簡単に超音波処理し、水浴中で暖め、そして、氷上で冷やした。得られた白色固体を、濾過によって回収し、そして、エーテル(5ml)によって洗浄した。その固体を、40℃にて35時間真空内で乾燥させて、灰色がかった白色の固形として表題化合物(159mg、67%)を得た。LC-MS100%, 3.09分(7分間のLC-MS法), m/z=609.15; ¹H NMR(500MHz, Acetone) δ 10.72(s, 1H), 7.63(d, J=1.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.1Hz, 2H), 7.54(t, J=5.2Hz, 1H), 7.41(d, J=1.6Hz, 1H), 7.39(d, J=8.1Hz, 2H), 5.91(s, 1H), 5.76(ttt, J=56.4, 30.4, 4.4Hz, 1H), 4.44(d, J=5.5Hz, 2H), 3.89(dd, J=11.4, 3.9Hz, 2H), 3.65-3.55(m, 6H), 3.50(s, 2H), 3.29(t, J=11.3Hz, 2H), 3.07(ttt, J=11.5, 3.6Hz, 1H), 2.40(s, 4H), 2.37(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.82-1.75(m, 2H), 1.61(qd, J=11.9, 4.1Hz, 2H)。

【1370】

実施例145: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化185】



化合物145

【1371】

ステップ1: 3-(((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1372】

10mlのDCM中の化合物tert-ブチル(((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(1.0g, 1.60mmol)の冷却した溶液に、2mlのTFAを滴下して加え、そして、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応塊を、減圧下で濃縮乾固し、得られた未精製物を、DCM中の10%のMeOHで溶解し、そして、NaHCO₃, 水

、及び塩水で洗浄した。有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、未精製の所望の化合物（650mg、81%）を得た。

【1373】

ステップ2：5-ブromo-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（（（1s，4s）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-2-メチルベンズアミドの合成

【1374】

10mlのメタノール中の未精製の化合物3-（（（1s，4s）-4-アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）-5-ブromo-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（650mg、1.32mmol）とホルムアルデヒド（0.5mlの38%溶液、13.26mmol）の攪拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（82mg、1.32mmol）を0℃にて加え、そして、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を、水とDCM中の10%のMeOHとの間で分配し、有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。未精製物を、塩基性アルミナカラム精製によって精製して、所望の生成物化合物（450mg、65%）を得た。

【1375】

ステップ3：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（（（1s，4s）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-2-メチル-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンズアミドの合成

【1376】

10mlのジオキサン中の化合物5-ブromo-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（（（1s，4s）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（150mg、0.29mmol）、（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸（72mg、0.34mmol）、炭酸ナトリウム（110mg、1.06mmol）の溶液を、アルゴンで20分間脱気し、Pd（PPh₃）（33mg、0.03mmol）をその混合物に加え、そして、一晩100℃に加熱した。反応物を、室温に冷やし、そして、水で希釈し、化合物をDCM中の10%のMeOHで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、そして、未精製物を、シリカゲル（100～200）クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（40mg、26%）を得た。

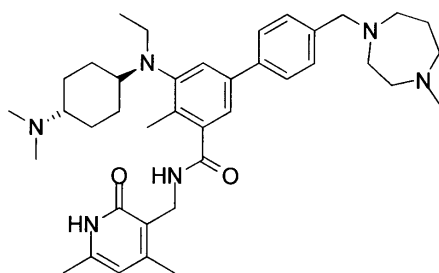
【1377】

解析データ：LCMS：519.40（M+1）⁺；HPLC：95.98%（@254nm）（R_t；3.987；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400MHz）δ 11.45（bs，1H），8.12-8.09（m，2H），7.80（s，1H），7.29（s，1H），7.10（s，1H），5.86（s，1H），4.27（d，2H，J=4.8Hz），3.84（s，3H），3.07-3.05（m，2H），2.67-2.63（m，2H），2.21（s，3H），2.15（s，3H），2.12-2.11（s，3H+3H+3H），1.79-1.75（m，4H），1.36-1.11（m，4H），0.80（t，3H，J=6.0Hz）。

【1378】

実施例146：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（（（1s，4s）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-4-メチル-4'-（（4-メチル-1，4-ジアゼパン-1-イル）メチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 1 8 6】



化合物146

10

【1 3 7 9】

ステップ1：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1 3 8 0】

5 ml のジオキサン中の化合物 5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド (380 mg、0.73 mmol)、(4-ホルミルフェニル)ボロン酸 (165 mg、1.10 mmol)、炭酸ナトリウム (280 mg、2.6 mmol) の溶液を、アルゴンで 20 分間脱気し、Pd(PPh₃) (84 mg、0.07 mmol) をその混合物に加え、そして、5 時間 100 °C に加熱した。反応物を、室温に冷やし、水で希釈し、化合物を DCM 中の 10 % の MeOH で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、そして、未精製物をシリカゲル (100~200) クロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物 (250 mg、63 %) を得た。

20

【1 3 8 1】

ステップ2：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

30

【1 3 8 2】

2 ml のメタノール中の化合物 N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4'-ホルミル-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (90 mg、0.16 mmol) 及び 1-メチル-1,4-ジアゼパン (0.56 g、0.49 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (0.03 mL、0.49 mmol) を加え、そして、室温にて 20 分間攪拌した。反応混合物を、0 °C に冷やし、そして、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.41 mmol) を加え、そして、室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ で中和し、そして、化合物を、DCM で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、分取用 HPLC で精製して、表題化合物 (26 mg、25 %) を得た。

40

【1 3 8 3】

TFA 塩に関する解析データ：LCMS：641.50 (M+1)⁺；HPLC：97.72 % (@254 nm) (R_t；3.783；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に 0.05 % の TFA / B；アセトニトリル中に 0.05 % の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL

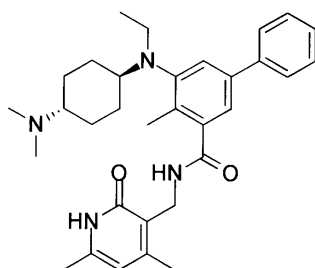
50

／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.25 (m, 3H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.69, 2.68 (2s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10-1.89 (m, 6H), 1.46-1.44 (m, 4H), 0.84 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【1384】

10

実施例147：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
【化187】



20

化合物147

【1385】

ステップ1：メチル5-ブロモ-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート

30

【1386】

ジクロロエタン(100 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(10 g、22.72 mmol)とアセトアルデヒド(2.99 g、67.95 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(8.18 g、136.33 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(14.45 g、68.16 mmol)を0℃にて加え、そして、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、その残渣を水で溶かし、そして、5%のMeOH/DCMを使用して抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、メチル5-ブロモ-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(9 g、84.66%)を得、そしてそれを、更なる反応にそのまま使用した。

40

【1387】

ステップ2：tert-ブチル(((1r,4r)-4-((5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート

【1388】

NaOH水溶液(1.15 g、28.84 mmol)を、エタノール(10 mL)中のメチル5-ブロモ-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(9 g、19

50

． 23 mmol) の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。エタノールを減圧下で取り除き、そして、希HClを使用してpH6に、次に、クエン酸を使用してpH4に酸性化した。その混合物を酢酸によって抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸(8.6g、98.50%)を得た。

【1389】

上記の酸(8.6g、18.90mmol)をDMSO(7mL)で溶解し、そして、3-(アミノメチル)-4,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(5.74g、37.80mmol)を加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP(14.70g、28.35mmol)を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した。その反応混合物を、氷水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、濃縮して、粗生成物を得、そしてそれを、溶媒洗浄によって精製して、tert-ブチル((1r,4r)-4-((5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(10.2g、91.89%)を得た。

10

【1390】

ステップ3: 3-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド

【1391】

20

tert-ブチル((1r,4r)-4-((5-ブロモ-3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(3g、5.10mmol)をDCM(20mL)で溶かし、次に、TFA(5mL)をそれに加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、飽和NaHCO₃溶液を加えた。その混合物を、10%のMeOH/DCMで抽出し、そして、合わせた抽出物を、水と塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、3-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(2.2g、87.50%)を得た。

30

【1392】

ステップ4: 5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド

【1393】

3-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(2.2g、4.50mmol)を、DCM(25mL)で溶解し、そして、0℃に冷やした；次に、ホルマリン(0.49g、16.26mmol)を加えた。その反応混合物を同じ温度で20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.39g、11.22mmol)を加え、そして、その反応混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、水をその残渣に加えた。混合物を、10%のMeOH/DCMを使用して抽出した。合わせた抽出物を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(2.3g、98.71%)を得、そしてそれを、更なる反応にそのまま使用した。

40

【1394】

ステップ5: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)

50

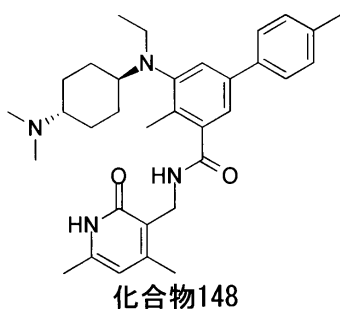
(エチル) アミノ) - 4 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド
【1395】

ジオキサン／水混合物中の5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)とフェニル硼酸(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.07g, 23.92%)を得た。LCMS: 515.45 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 92.45% (@254nm) (R_t ; 4.672; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.63 (d, 2H, J=4.8Hz), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

【1396】

実施例148: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4, 4'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化188】



【1397】

ステップ1: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4, 4'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【1398】

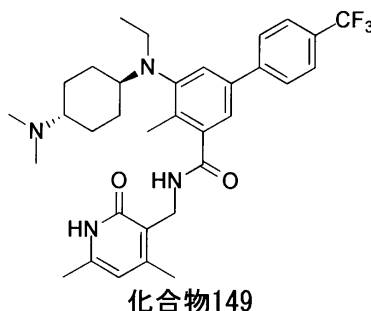
ジオキサン／水混合物中の5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)とp-トリル硼酸(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)

を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.15g、51.30%)を得た。LCMS: 529.40 (M+1)⁺; HPLC: 93.61% (@254nm) (R_t; 4.761; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DM SO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.53 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.38 (bs, 1H), 7.26 (d, 2H, J=7.6Hz), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4Hz), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

【1399】

実施例149: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化189】



【1400】

ステップ1: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【1401】

ジオキサン/水混合物中の5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)及び(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(1.5当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。

次に、Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加え、そして、反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.08g、23.52%)を得た。LCMS: 583.45 (M+1)⁺; HPLC:

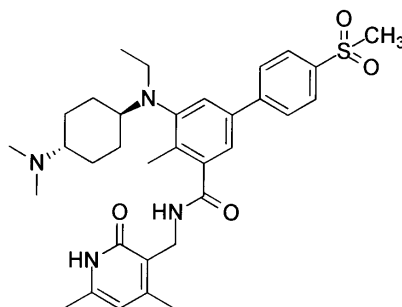
94.04% (@254nm) (R_t ; 5.168; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.48 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.16 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$).

10

【1402】

実施例150: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化190】



化合物150

20

【1403】

ステップ1: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【1404】

ジオキサン/水混合物中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)及び(4-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.12g、34.68%)を得た。LCMS: 593.45 ($M+1$) $^+$; HPLC: 98.74% (@254nm) (R_t ; 4.194; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-

40

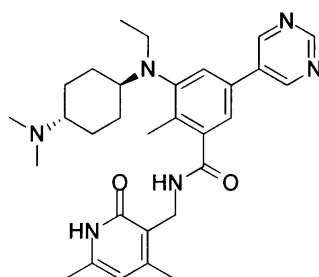
50

12分は5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.24 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)。

【1405】

実施例151: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミド

【化191】



化合物151

【1406】

ステップ1: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミド

【1407】

ジオキサン/水混合物中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)とピリミジン-5-イルボロン酸(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによって精製して、N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピリミジン-5-イル)ベンズアミドのTFA塩(0.12g、39.33%)を得た。LCMS: 517.60 ($M+1$) $^+$; HPLC: 99.55% (@210nm-370nm) (R_t ; 3.996; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm $\times$ 4.6mm $\times$ 5 μ ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μ L, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41

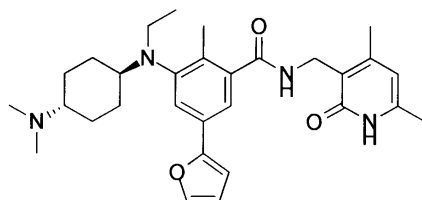
(s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.14 (m, 3H), 2.69 (s, 3H+3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11–2.07 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

【1408】

実施例152：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-(フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミドのTFA塩の合成

【化192】

10



化合物152

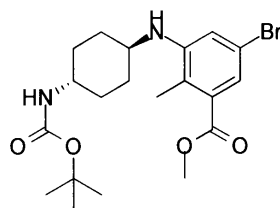
20

【1409】

ステップ1：メチル5-ブromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンズアートの合成

【1410】

【化193】



30

【1411】

ジクロロエタン(50 mL)中のメチル3-アミノ-5-ブromo-2-メチルベンズアート(5.0 g、2.0 mmol)と4-N-Boc-アミノシクロヘキサノン(5.69 g、2.67 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(7.4 g、12 mmol)を加えた。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(13.1 g、6.17 mmol)を0℃にて加え、そして、その混合物を室温にて16時間攪拌した。その反応混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、真空内で濃縮した。未精製の化合物を、ヘキサン中の10%の酢酸エチルで溶出する、シリカゲル(100~200メッシュサイズ)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、灰色がかった白色の固体として、3.5 gの極性のより高いトランス異性体、5-ブromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンズアートの異性体(38%)を得た。¹H NMR(CDC13, 400 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41–3.64 (m, 2H), 2.11–2.21 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.22–1.36 (m, 5H)。

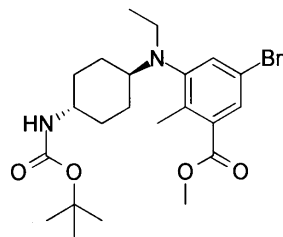
40

【1412】

50

ステップ2：メチル5-ブロモ-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【化194】



10

【1413】

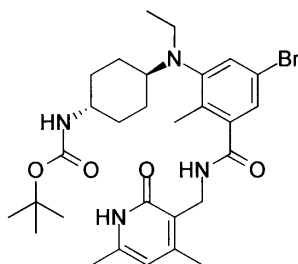
ジクロロエタン(550mL)中の5-ブロモ-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(55g、0.12mol)とアセトアルデヒド(11g、0.25mol)の攪拌溶液に、酢酸(44.6g、0.74mol)を加えた。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(79g、0.37mol)を0℃にて加え、そして、その混合物を室温にて16時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、真空内で濃縮した。未精製の化合物を、シリカを用いたカラムクロマトグラフィーで精製して、灰色がかった白色の固体として表題化合物(35g、59%)を得た。

20

【1414】

ステップ3：tert-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの合成

【化195】



30

【1415】

EtOH(100mL)中のメチル5-ブロモ-3-((1*r*, 4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート(25g、0.053mol)の攪拌溶液に、NaOH水溶液(10mLのH₂O中に3.5g、0.08mol)を加えた。60℃にて1時間攪拌した後、その混合物を、pH4に酸性化し、そして、DCM中の10%のメタノールで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、24.2gの対応する酸を得た。DMSO(50mL)中のその酸(24g、0.053mol)、3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1*H*)-オン(16g、0.11mol)及びトリエチルアミン(5.3g、0.053mmol)の攪拌溶液に、PyBop(41g、0.079mol)を加えた。室温にて一晩攪拌した後に、その混合物を、氷水中に注ぎ入れて、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム

40

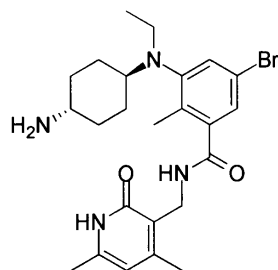
50

上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。粗精製物を、水（1 L × 2）と、それに続いて、アセトニトリル（150 mL × 3）で洗浄して、表題化合物（24 g、77%）を得た。

【1416】

ステップ4：3-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【化196】



10

【1417】

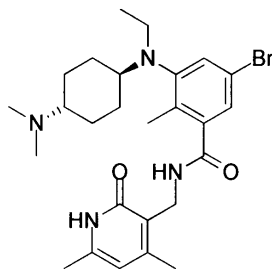
DCM（30 mL）中のtert-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((5-ブロモ-3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチルフェニル(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート（6.0 g、10 mmol）の攪拌溶液に、TFA（10 mL）を0℃にて加えた。その反応混合物を、室温にて2時間攪拌し、そして、濃縮乾固した。その残渣を、飽和重炭酸塩溶液（40 mL）の添加によって中和し、それに続いて、DCM中の20%のメタノール（100 mL × 4）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除き、5.0 gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしで使用した。

20

【1418】

ステップ4：5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

【化197】



40

【1419】

ジクロロメタン（50 mL）中の3-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド（5.0 g、10 mmol）の攪拌溶液に、35%のホルムアルデヒド水溶液（2.9 g、36 mmol）を0

50

℃にて加えた。Na(OAc)₃BH(5.43g、25.6mmol)を加え、そして、その混合物を0℃にて2時間攪拌した。水(100mL)を加え、それに続いて、DCM中の20%のメタノール(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。その残渣を、DCM中の6-7%のMeOHで溶出する塩基性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(4.5g、94%)を得た。

【1420】

化合物152~156、158~162、165、及び167の合成のための一般的なSuzuki反応の手順

【1421】

ジオキサン／水混合物(4:1)中の5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)と所定のボロン酸／ピナコールエステル(1.2当量)の攪拌溶液に、Na₂CO₃(3.6当量)を加えた。その溶液をアルゴンで15分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.1当量)を加えた。攪拌した反応混合物を、アルゴン下で100℃にて2~4時間加熱した。室温に冷ました後に、その混合物を、10%のMeOH/DCMで希釈し、そして、濾過した。その濾液を、濃縮し、水で希釈し、そして、DCM中の10%のMeOHで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。粗生成物を、シリカゲル(100~200メッシュ)を用いたカラムクロマトグラフィー又は分取用HPLCのいずれかによって精製して、遊離塩基又はTFA塩としてそれぞれの生成物を得た。

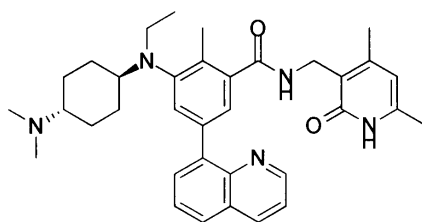
【1422】

N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-(フラン-2-イル)-2-メチルベンズアミドのTFA塩(0.08g、27%)の解析データ：LCMS：505.55(M+1)⁺；HPLC：97.76%(@210nm-370nm)(R_t；4.192；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46(bs, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.86(s, 1H), 4.29(d, 2H), 3.08-3.06(m, 3H), 2.67(m, 1H), 2.21(s, 3H+3H+3H), 2.18-2.11(s, 3H+3H), 1.80(m, 4H), 1.37-1.19(m, 4H), 0.81(t, 3H)。

【1423】

実施例153：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(キノリン-8-イル)-ベンズアミドのTFA塩(0.09g、27%)；

【化 1 9 8】



化合物153

10

【1 4 2 4】

TFA塩の解析データ：LCMS：566.70 (M+1)⁺；HPLC：93.94 % (@210nm-370nm) (R_t；4.352；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆，400MHz) δ 11.43 (bs, 1H)，9.34 (bs, 1H)，8.88 (s, 1H)，8.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz)，8.16 (t, 1H)，8.00 (d, 1H, J = 7.2 Hz)，7.80-7.79 (m, 1H)，7.70-7.69 (m, 1H)，7.59-7.57 (m, 1H)，7.49 (m, 1H)，7.29 (s, 1H)，5.85 (s, 1H)，4.28 (d, 2H, J = 3.6 Hz)，3.16-3.11 (m, 3H)，2.70-2.69 (m, 1H+3H+3H)，2.30 (s, 3H)，2.19 (s, 3H)，2.09 (s, 3H)，1.99 (m, 4H)，1.45 (m, 4H)，0.93 (t, 3H)。

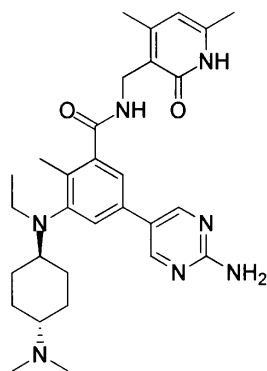
20

【1 4 2 5】

実施例154：5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ-2-メチルベンズアミドのTFA塩(0.14g、45%)；

30

【化 1 9 9】



化合物154

40

【1 4 2 6】

TFA塩の解析データ：LCMS：532.65 (M+1)⁺；HPLC：98.49 % (@210nm-370nm) (R_t；3.692；方法：カラム：YMC ODS-A

50

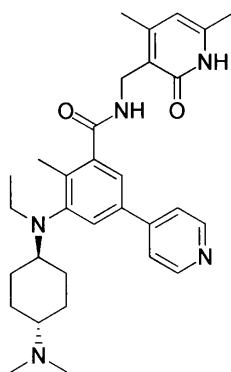
150mm×4.6mm×5μ;移動相:A;水中に0.05%のTFA/B;アセトニトリル中に0.05%のTFA;注入量:10μL,カラム温度:30℃;流速:1.4mL/分;グラジエント:8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B);¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.48(b s, 1H), 9.45(b s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.24(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.28(d, 2H, J=4.4Hz), 3.12(m, 3H), 2.69(s, 3H+3H), 2.23(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.96(m, 4H), 1.43(m, 4H), 0.83(t, 3H)。

【1427】

10

実施例155:N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-ベンズアミドのTFA塩(0.17g、56%);

【化200】



化合物155

20

【1428】

30

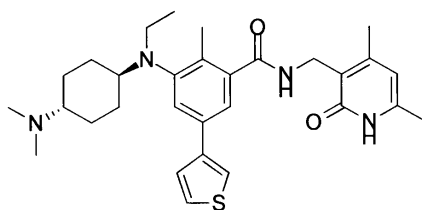
TFA塩の解析データ:LCMS:516.60(M+1)⁺;HPLC:92.58%(@210nm-370nm)(R_t;3.775;方法:カラム:YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ;移動相:A;水中に0.05%のTFA/B;アセトニトリル中に0.05%のTFA;注入量:10μL,カラム温度:30℃;流速:1.4mL/分;グラジエント:8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B);¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45(b s, 1H), 9.74(b s, 1H), 8.85(d, 2H, J=5.2Hz), 8.30(t, 1H), 8.24(d, 2H, J=4.8Hz), 7.71(s, 1H), 7.55(s, 1H), 5.88(s, 1H), 4.31(d, 2H, J=4.4Hz), 3.16(m, 3H), 2.79(m, 1H), 2.69(s, 3H+3H), 2.28(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.98-1.90(m, 4H), 1.47-1.45(m, 4H), 0.84(t, 3H)。

40

【1429】

実施例156:N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)-ベンズアミドのTFA塩(0.07g、56%);

【化 2 0 1】



化合物156

10

【1 4 3 0】

TFA塩の解析データ：LCMS：521.55 (M+1)⁺；HPLC：98.64% (@210nm-370nm) (R_t；4.366；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.69 (m, 6H+1H), 2.22 (s, 3H+3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

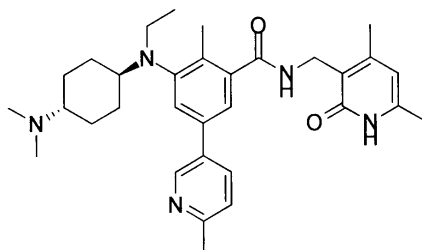
20

【1 4 3 1】

実施例158：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 2 0 2】

30



化合物158

40

【1 4 3 2】

解析データ：LCMS：530.55 (M+1)⁺；HPLC：96.45% (@210nm-370nm) (R_t；4.192；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95-7.90 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.30 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.05-

50

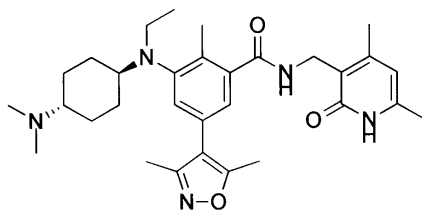
3. 15 (m, 2H), 2. 60–2. 70 (m, 1H), 3つの陽子が溶媒ピークと同化, 2. 25–2. 35 (m, 6H+1H), 2. 0–2. 25 (3H+3H+3H), 1. 70–1. 90 (m, 4H), 1. 30–1. 20 (m, 2H), 1. 0–1. 20 (m, 2H), 0. 75–0. 85 (t, 3H)。

【1433】

実施例159：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-メチルベンズアミドのTFA塩(0. 13g、50%)；

【化203】

10



化合物159

20

【1434】

TFA塩の解析データ：LCMS：534. 60 (M+1)⁺；HPLC：96. 65% (@210nm–370nm) (R_t；4. 352；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4. 6mm×5μ；移動相：A；水中に0. 05%のTFA/B；アセトニトリル中に0. 05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1. 4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1. 5分間維持し、9. 51–12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11. 46 (bs, 1H), 9. 42 (s, 1H), 8. 17 (s, 1H), 7. 13 (s, 1H), 6. 92 (s, 1H), 5. 85 (s, 1H), 4. 25–4. 30 (d, 2H), 3. 0–3. 20 (m, 3H), 2. 65–2. 75 (m, 3H+3H), 3つの陽子が溶媒ピークと同化, 2. 39 (s, 3H), 2. 05–2. 25 (m, 3H+3H+3H+1H), 1. 90–2. 0 (m, 2H), 1. 80–1. 90 (m, 2H), 1. 35–1. 50 (m, 4H), 0. 80–0. 90 (t, 3H)。

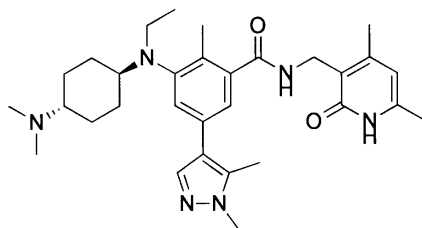
30

【1435】

実施例160：5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミドのTFA塩(0. 06g、58%)；

【化204】

40



化合物160

【1436】

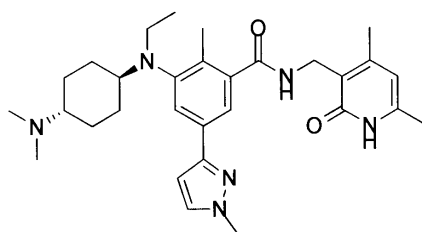
50

T F A 塩の解析データ：L C M S：533.80 (M+1)⁺；H P L C：90.76 % (@254nm) (R_t；5.583；方法：カラム：Y M C O D S-A 150mm × 4.6mm × 5μ；移動相：A；水中に0.05%のT F A / B；アセトニトリル中に0.05%のT F A；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL / 分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H N M R (D M S O-d₆, 400MHz) δ 11.45 (b s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.20-4.30 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.0-3.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H+3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-2.0 (m, 4H), 1.35-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H)。

【1437】

実施例161：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-(1-メチルピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミドのT F A 塩(0.1g、33%)；

【化205】



化合物161

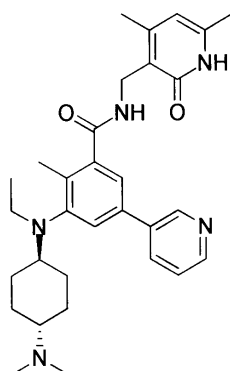
【1438】

T F A 塩の解析データ：L C M S：519.45 (M+1)⁺；H P L C：96.61 % (@254nm) (R_t；6.026；方法：カラム：Y M C O D S-A 150mm × 4.6mm × 5μ；移動相：A；水中に0.05%のT F A / B；アセトニトリル中に0.05%のT F A；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL / 分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H N M R (D M S O-d₆, 400MHz) δ 11.47 (b s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.20-4.25 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.0-3.15 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H+3H+3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-2.0 (m, 2H+2H), 1.40-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H)。

【1439】

実施例162：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミドのT F A 塩(0.1g、33%)；

【化 2 0 6】



化合物162

10

【1 4 4 0】

TFA塩の解析データ：LCMS：516.50 (M+1)⁺；HPLC：89.96% (@254nm) (R_t；6.026；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm × 4.6mm × 5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.25-4.35 (d, 2H), 3.05-3.15 (m, 3H), 2.6-2.80 (m, 1H+3H+3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-2.0 (m, 2H+2H), 1.40-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H)。

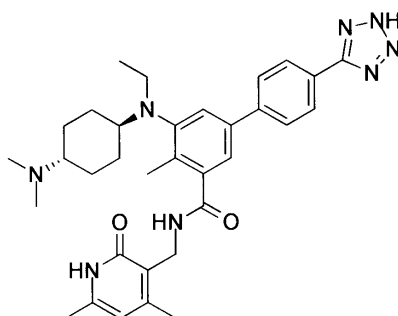
20

【1 4 4 1】

実施例163：NN-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

30

【化 2 0 7】



化合物163

40

【1 4 4 2】

ジオキサン/水混合物中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチル

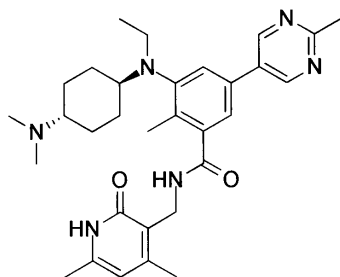
50

アミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)と5-(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)-2H-テトラゾール(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー、次いで、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.125g, 35.50%)を得た。LCMS: 583.40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 90.26% (@210-370nm) (R_t ; 4.130; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.23-8.11 (m, 3H), 7.90 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.59 (s, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26-2.10 (m, 9H), 1.94 (m, 4H), 1.44 (m, 4H) 0.85 (m, 3H)。

【1443】

実施例164: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミド

【化208】



化合物164

【1444】

ジオキサン/水混合物中の5-ブromo-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)と2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%の MeOH/DCM で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー、次いで、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.08g

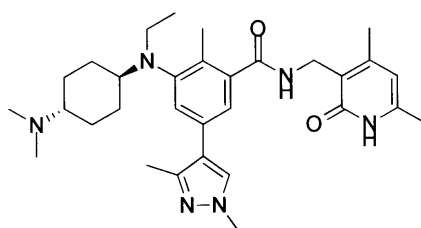
、25.97%)を得た。LCMS: 531.65 (M+1)⁺; HPLC: 99.61% (@210-370nm) (R_t; 3.981; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.00 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.125-3.127 (m, 3H), 2.69-2.50 (m, 10H), 2.25-2.10 (m, 9H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。

10

【1445】

実施例165: 5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ-2-メチルベンズアミドのTFA塩(0.18g、69%);

【化209】



化合物165

20

【1446】

TFA塩の解析データ: LCMS: 533.80 (M+1)⁺; HPLC: 87.18% (@210-370nm) (R_t; 3.946; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (D₂O-d₆, 400MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.492-4.494 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 16H), 1.66 (m, 4H), 1.04 (m, 3H)。

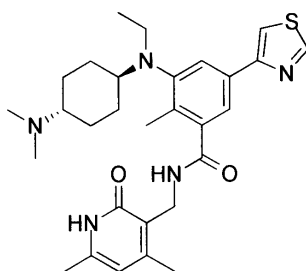
30

【1447】

実施例166: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ-2-メチル-5-(チアゾール-4-イル)ベンズアミド

40

【化 2 1 0】



化合物166

10

【1 4 4 8】

ジオキサン／水混合物中の5-ブロモ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(1当量)と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール(1.5当量)の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (3.6当量)を加え、そして、その溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)を加え、そして、その反応混合物を、再びアルゴンで10分間パージした。その反応混合物を100℃にて2時間加熱した。その反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗生成物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー、次いで、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.07g、28.40%)を得た。LCMS: 522.50 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 99.22% (@210-370nm) (R_t ; 4.114; 方法: カラム: YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.19 (bs, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.11 (m, 3H), 2.73-2.68 (m, 7H), 2.22 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)。

20

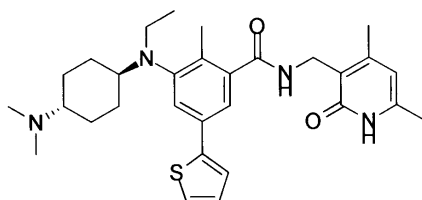
30

【1 4 4 9】

実施例167: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)-ベンズアミドのTFA塩(0.05g、50%)

40

【化 2 1 1】



化合物167

10

【1 4 5 0】

解析データ：LCMS：521.55 (M+1)⁺；HPLC：88.13% (@210–370 nm) (R_t；4.412；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.53–7.38 (m, 3H), 7.20–7.13 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.10 (m, 3H), 2.69–2.68 (m, 7H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95–1.90 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H)。

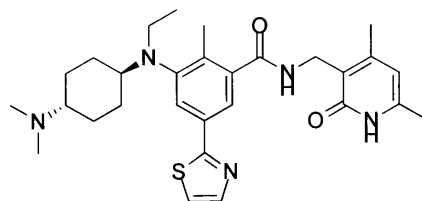
20

【1 4 5 1】

実施例168：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル-3-((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミドのTFA塩の合成

【化 2 1 2】

30



化合物168

【1 4 5 2】

40

ステップ1：メチル3-((1*r*,4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)ベンズアートの合成

【1 4 5 3】

ジオキサン／水混合物中のメチル3-((1*r*,4*r*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアート(0.5 g, 1.2 mmol)と2-プロモチアゾール(0.22 g, 1.38 mmol)の攪拌溶液に、Cs₂CO₃(0.94 g, 2.88 mmol)を室温にて加えた。その溶液をアルゴンで15分間パージし、そして、PbCl₂(PPh₃)₂(0.08

50

g、0.11 mmol)を加えた。その混合物を、アルゴン下で100℃にて3時間加熱し、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。粗精製物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.36 g、71%)を得た。

【1454】

ステップ2: tert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

10

【1455】

エタノール(5 mL)中のメチル3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)ベンズアート(0.36 g、0.76 mmol)の攪拌溶液に、NaOH水溶液(0.064 g、1.60 mmol)を室温にて加えた。その混合物を、60℃にて1時間加熱し、そして、減圧下で濃縮した。その濃縮物を、pH4に酸性化し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、0.26 gの未精製の酸を得た。DMSO(3 mL)中の未精製の酸(0.26 g、約0.56 mmol)と3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.17 g、1.13 mmol)の攪拌溶液に、PYBOP(0.44 g、0.85 mmol)を室温にて加えた。一晚攪拌した後に、その混合物を、水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させて、そして、減圧下で濃縮して、表題化合物(0.15 g)を得、そしてそれを、そのまま次のステップで使用した。

20

【1456】

ステップ3: 3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【1457】

ジクロロメタン(3 mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)-カルバマート(0.15 g、0.25 mmol)の攪拌溶液に、TFA(1 mL)を加えた。その混合物を、室温にて1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そして、NaHCO₃溶液をその濃縮物に加えた。10%のMeOH/DCMで抽出した後に、合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、0.11 gの表題化合物を得、そしてそれを、そのまま次のステップで使用した。

30

【1458】

ステップ4: N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)-ベンズアミドのTFA塩の合成

40

【1459】

メタノール(3 mL)中の3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.1 g、0.20 mmol)の攪拌溶液に、ホルマリン(0.06 g、2.0 mmol)を0℃にて加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.025 g、0.59 mmol)を加え、そして、その混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応混合物を、水でクエンチし

50

、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、固体を得、そしてそれを、分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.06g、56%)を得た。TFA塩に関する解析データ：LCMS：522.60(M+1)⁺；HPLC：92.00%(@210-370nm)(R_t；4.255；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μm；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆，400MHz) δ 11.46(b s, 1H)，9.39(b s, 1H)，8.30(t, 1H)，7.90(d, 1H, J=3.2Hz)，7.78(d, 1H, J=2.4Hz)，7.71(s, 1H)，7.47(s, 1H)，5.88(s, 1H)，4.30(d, 2H, J=4Hz)，3.11(m, 3H)，2.77-2.68(m, 7H)，2.24(s, 3H)，2.21(s, 3H)，2.11(s, 3H)，1.96-1.89(m, 4H)，1.45(m, 4H)，0.84(t, 3H, J=6.4Hz)。

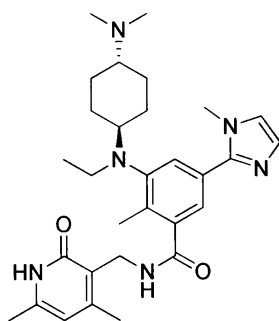
10

【1460】

実施例169：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル-3-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ベンズアミドの合成

20

【化213】



化合物169

30

【1461】

ステップ1：メチル3-((1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアートの合成

【1462】

ジオキサン/水混合物中のメチル3-((1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアート(0.5g, 1.15mmol)と2-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(0.22g, 1.38mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下でCs₂CO₃(0.94g, 2.88mmol)を加えた。PbCl₂(PPh₃)₂(0.08g, 0.11mmol)を加え、そして、その混合物を、アルゴン下で100℃にて4時間加熱した。水を加え、そして、その混合物を、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル3-((1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)

40

50

ー（エチル）アミノ）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンゾアート（０．２２ｇ、４０％）を得た。

【１４６３】

ステップ２：tert-ブチル（（１r，４r）ー４ー（（３ー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）カルバモイル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ーフェニル）ー（エチル）ーアミノ）シクロヘキシル）カルバマートの合成

【１４６４】

エタノール（３mL）中のメチル３ー（（（１r，４r）ー４ー（tert-ブトキシカルボニル）ーアミノ）ーシクロヘキシル）ー（エチル）アミノ）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンゾアート（０．２２ｇ、０．４７mmol）の攪拌溶液に、NaOH水溶液（０．０２８ｇ、０．７０mmol）を加えた。６０℃にて１時間攪拌した後に、その混合物を、減圧下で濃縮し、pH４に酸性化し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、０．１６ｇの未精製の酸を得た。DMSO（３mL）中の未精製の酸（０．１６ｇ、０．３５mmol）と３ー（アミノメチル）ー４，６ージメチルピリジンー２（１H）ーオン（０．１１ｇ、０．７０mmol）の攪拌溶液に、PYBOP（０．２７ｇ、０．５３mmol）を加えた。一晩攪拌した後に、その混合物を、氷水中に注ぎ入れ、そして、１０％のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、０．１２ｇのtert-ブチル（（１r，４r）ー４ー（（３ー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）カルバモイル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ーフェニル）ー（エチル）ーアミノ）シクロヘキシル）カルバマートを得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

【１４６５】

３ー（（（１r，４r）ー４ーアミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）ーNー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンズアミドの合成

【１４６６】

DCM（３mL）中のtert-ブチル（（１r，４r）ー４ー（（３ー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）カルバモイル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ーフェニル）ー（エチル）ーアミノ）シクロヘキシル）カルバマート（０．１２ｇ、０．２０mmol）の攪拌溶液に、TFA（１mL）を加えた。室温にて１時間攪拌した後に、その混合物を、減圧下で濃縮した。飽和NaHCO₃溶液をその残渣に加え、それに続いて、１０％のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し；乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、０．１ｇの３ー（（（１r，４r）ー４ーアミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）ーNー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンズアミドを得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

【１４６７】

Nー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）ー３ー（（（１r，４r）ー４ー（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンズアミドのTFA塩の合成

【１４６８】

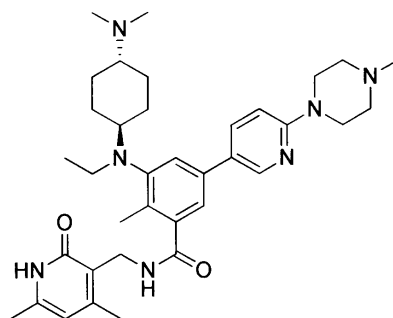
メタノール（３mL）中の３ー（（（１r，４r）ー４ーアミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）ーNー（（４，６ージメチルー２ーオキソー１，２ージヒドロピリジンー３ーイル）メチル）ー２ーメチルー５ー（１ーメチルー１Ｈーイミダゾールー２ーイル）ベンズアミド（０．１ｇ、０．２０mmol）の攪拌溶液に、ホルマリン（０．０６ｇ、

2. 0 mmol) を 0℃ にて加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0. 025 g、0. 59 mmol) を加え、そして、その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。水を加え、それに続いて、10% の MeOH / DCM で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、固体を得、そしてそれを、分取用 HPLC によって精製して、TFA 塩として表題化合物 (0. 03 g、28%) を得た。TFA 塩に関する解析データ：LCMS：519. 65 (M+1)⁺；HPLC：96. 10% (@254 nm) (R_t；3. 976；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4. 6 mm×5 μ；移動相：A；水中に 0. 05% の TFA / B；アセトニトリル中に 0. 05% の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1. 4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5% B から 95% B にし、1. 5 分間維持し、9. 51–12 分は 5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11. 47 (bs, 1H), 9. 60 (bs, 1H), 8. 24 (bs, 1H), 7. 82 (s, 1H), 7. 78 (s, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 35 (s, 1H), 5. 87 (s, 1H), 4. 30 (bs, 2H), 3. 86 (s, 3H), 3. 10 (m, 3H), 2. 69 (bs, 7H), 2. 28 (s, 3H), 2. 22 (s, 3H), 2. 11 (s, 3H), 1. 96–1. 88 (m, 4H), 1. 46 (m, 4H), 0. 84 (bs, 3H)。

【1469】

実施例 170：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピ

【化214】



化合物170

【1470】

化合物 170 を、以下の実施例 183 に記載のものと同様の方法で調製した。

【1471】

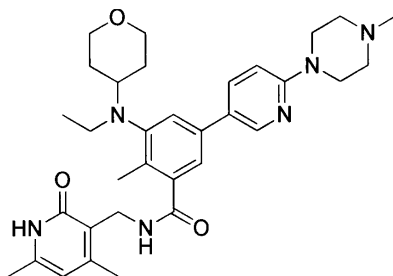
解析データ：LCMS：614. 75 (M+1)⁺；HPLC：98. 17% (@210–370 nm) (R_t；3. 598；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4. 6 mm×5 μ；移動相：A；水中に 0. 05% の TFA / B；アセトニトリル中に 0. 05% の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1. 4 mL / 分；グラジエント：8 分で 5% B から 95% B にし、1. 5 分間維持し、9. 51–12 分は 5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11. 46 (bs, 1H), 10. 10 (bs, 1H), 9. 68 (bs, 1H), 8. 21 (m, 2H), 7. 47 (s, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 16 (s, 1H), 7. 05 (d, 1H, J = 4. 8 Hz), 5. 87 (s, 1H), 4. 54–4. 51 (m, 2H), 4. 30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3. 53 (m, 2H), 3. 13 (m, 7H), 2. 86 (s, 3H), 2. 76–2. 68 (m, 7H), 2. 24 (s, 3H), 2. 22 (s, 3H), 2. 11 (s, 3H), 1. 97–1. 90 (m, 4H), 1. 43 (m, 4H),

0.83 (t, 3H, J = 6.4 Hz)。

【1472】

実施例171：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化215】



化合物171

10

【1473】

化合物171を、以下の実施例183に記載のものと同様の方法で調製した。

【1474】

解析データ：LCMS：573.75 (M+1)⁺；HPLC：95.92% (@210-370 nm) (R_t；3.891；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, J = 6.4 Hz)。

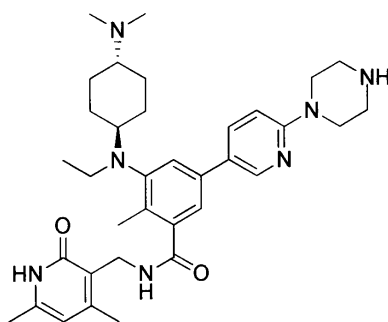
30

【1475】

実施例172：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

40

【化 2 1 6】



化合物172

10

【1 4 7 6】

化合物 1 7 2 を、以下の実施例 1 8 3 に記載のものと同様の方法で調製した。

【1 4 7 7】

解析データ：LCMS：600.75 (M+1)⁺；HPLC：99.58% (@210–370 nm) (R_t；3.460；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 8.92 (bs, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.39 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=5.2 Hz), 3.75 (q, 4H, J=5.2 Hz), 3.22 (m, 4H), 3.12 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

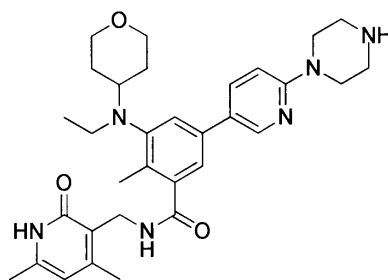
20

30

【1 4 7 8】

実施例 1 7 3：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 2 1 7】



化合物173

40

【1 4 7 9】

化合物 1 7 3 を、以下の実施例 1 8 3 に記載のものと同様の方法で調製した。

50

【1480】

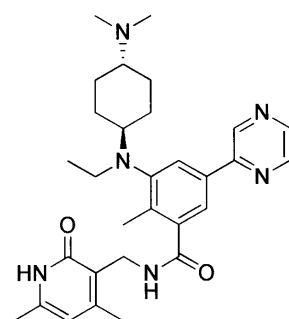
解析データ：LCMS：559.55 (M+1)⁺；HPLC：98.43% (@210-370nm) (R_t；3.731；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.48 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=3.6Hz), 3.83 (m, 3H), 3.76 (bs, 4H), 3.30-3.15 (m, 7H), 3.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

10

【1481】

実施例174：N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピラジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化218】



化合物174

20

30

【1482】

ステップ1：メチル5-ブromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアートの合成

【1483】

ジクロロエタン(100mL)中の5-ブromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルベンゾアート(10g、23mmol)とアセトアルデヒド(2.99g、68mmol)の攪拌溶液に、酢酸(8.18g、136mmol)を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(14.45g、68mmol)を0℃にて加え、そして、その混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして、水を加え、それに続いて、5%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、9gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしで使用した。

40

【1484】

ステップ2：メチル3-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾアートの合成

【1485】

50

ジオキサン中のメチル5-ブromo-3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチルベンゾアート(2.0g, 4.3mmol)とビスピナコラートジボロン(5.42g, 21mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で酢酸カリウム(1.25g, 12.82mmol)を加えた。PdCl₂(dppf)DCM(0.35g, 0.42mmol)を加え、そして、その混合物を、アルゴン下で80℃にて3時間加熱した。水を加え、それに続いて、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。未精製の生成物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(1.3g, 70%)を得た。

【1486】

10

ステップ3:メチル3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(ピラジニン-2-イル)ベンゾアートの合成

【1487】

ジオキサン/水混合物中のメチル3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾアート(0.50g, 1.15mmol)及び2-ブromoピラジン(0.24g, 1.49mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下でCS₂CO₃(0.94g, 2.89mmol)を加えた。PbCl₂(PPh₃)₂(0.08g, 0.11mmol)を加え、そして、その混合物を、アルゴン下、100℃にて3時間加熱した。水を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除いた。未精製の生成物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.29g, 53%)を得た。

20

【1488】

ステップ4:tert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(ピラジニン-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)-カルバマートの合成

【1489】

30

エタノール(3mL)中のメチル3-((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(ピラジニン-2-イル)ベンゾアート(0.29g, 0.62mmol)の攪拌溶液に、NaOH水溶液(0.037g, 0.93mmol)を室温にて加えた。60℃にて1時間攪拌した後に、その混合物を、減圧下で濃縮し、pH4に酸性化し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、0.24gの未精製の酸を得た。DMSO(3mL)中の未精製の酸(0.24g, 0.52mmol)と3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(0.16g, 1.05mmol)の攪拌溶液に、PYBOP(0.41g, 0.79mmol)を加えた。一晩攪拌した後に、その混合物を、氷水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、0.3gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

40

【1490】

ステップ5:3-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)-(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(ピラジニン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1491】

DCM(3mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-カルバモイル)-2-メチル-5-(ピラジニン-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-

50

シクロヘキシル)－カルバマート(0.3g、0.51mmol)の攪拌溶液に、TFA(1mL)を加えた。室温にて1時間攪拌した後に、その混合物を減圧下で濃縮した。飽和NaHCO₃溶液を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、0.24gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

【1492】

ステップ6：N－((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(ピラジン-2-イル)ベンズアミドのTFA塩の合成

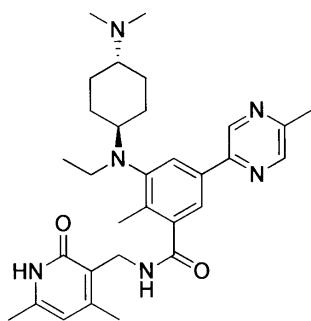
【1493】

メタノール(3mL)中の3-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N－((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(ピラジン-2-イル)ベンズアミド(0.24g、0.51mmol)の攪拌溶液に、ホルマリン(0.15g、mmolに1)を0℃にて加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.06g、1.0mmol)を加え、そして、その混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。得られた固体を分取用HPLCによって精製して、TFA塩として表題化合物(0.12g、47%)を得た。TFA塩に関する解析データ：LCMS：517.50(M+1)⁺；HPLC：99.49%(@210-370nm)(R_t；4.072；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.47(b s, 1H), 9.45(b s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.23(t, 1H), 7.92(s, 1H), 7.74(s, 1H), 5.88(s, 1H), 4.31(d, 2H, J=4Hz), 3.13(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.69(d, 6H, J=4.8Hz), 2.28(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.96-1.92(m, 4H), 1.45(m, 3H), 0.84(t, 3H, J=6.4Hz)。

【1494】

実施例175：N－((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化219】



化合物175

10

20

30

40

50

【1495】

ステップ1：メチル3-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンゾアートの合成

【1496】

ジオキサン/水混合物中のメチル3-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾアート(0.40 g, 0.92 mmol)と2-ブロモ-5-メチルピラジン(0.21 g, 1.19 mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下でCs₂CO₃(0.75 g, 2.30 mmol)を加えた。

10

【1497】

PbCl₂(PPh₃)₂(0.064 g, 0.092 mmol)を加え、そして、その混合物を、アルゴン下で100℃にて3時間加熱した。水を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.3 g, 56%)を得た。

【1498】

ステップ2：*tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマートの合成

20

【1499】

エタノール(3 mL)中のメチル3-((1*r*, 4*r*)-4-((*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)-シクロヘキシル)-(エチル)-アミノ)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンゾアート(0.29 g, 0.49 mmol)の溶液に、NaOH水溶液(0.029 g, 0.75 mmol)を室温にて加えた。60℃にて1時間攪拌した後に、その混合物を、減圧下で濃縮し、pH4に酸性化し、そして、酢酸エチルによって抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、0.25 gの未精製の酸を得た。DMSO(3 mL)中の未精製の酸(0.25 g, 0.44 mmol)と3-(アミノメチル)-4, 6-ジメチルピリジン-2(1*H*)-オン(0.13 g, 0.88 mmol)の攪拌溶液に、PYBOP(0.34 g, 0.66 mmol)を室温にて加えた。攪拌を一晩続けた後に、その混合物を、氷水中に注ぎ入れて、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、0.2 gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

30

【1500】

ステップ3：3-((1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(エチル)アミノ)-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミドの合成

40

【1501】

DCM(3 mL)中の*tert*-ブチル((1*r*, 4*r*)-4-((3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-2-メチル-5-(5-メチルピラジン-2-イル)-フェニル)-(エチル)-アミノ)-シクロヘキシル)カルバマート(0.2 g, 0.33 mmol)の攪拌溶液に、TFA(1 mL)を加えた。室温にて1時間攪拌した後に、その混合物を減圧下で濃縮した。飽和NaHCO₃溶液を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、0.15 gの表題化合物を得、そしてそれを、更なる精製なしにそのまま使用した。

【1502】

50

ステップ4：N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル-3-（（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-2-メチル-5-（5-メチルピラジン-2-イル）-ベンズアミドのTFA塩の合成

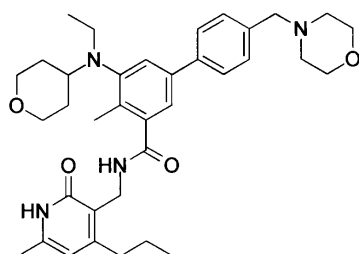
【1503】

メタノール（3 mL）中の3-（（（1r，4r）-4-アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）-N-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（5-メチルピラジン-2-イル）ベンズアミド（0.15 g、0.29 mmol）の攪拌溶液に、ホルマリン（0.089 g、2.98 mmol）を0℃にて加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.037 g、0.59 mmol）を加え、そして、その混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、それに続いて、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。得られた固体を、分取用HPLCによってさらに精製して、TFA塩として表題化合物（0.12 g、75%）を得た。TFA塩の解析データ：LCMS：531.50（M+1）⁺；HPLC：88.93%（@210-370 nm）（R_t；4.130；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B）；¹H NMR（DMSO-d₆，400 MHz）δ 11.49（bs，1H），9.54（bs，1H），9.10（s，1H），8.59（s，1H），8.23（t，1H），7.88（s，1H），7.69（s，1H），5.87（s，1H），4.30（bs，2H），3.12（m，3H），2.77-2.69（m，7H），2.53（s，3H），2.26（s，3H），2.22（s，3H），2.11（s，3H），1.95-1.91（m，4H），1.44（m，4H），0.83（t，3H）。

【1504】

実施例176：5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-N-（（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（モルホリノメチル）-[1，1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化220】



化合物176

【1505】

ステップ1：6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1，2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの合成

【1506】

室温にてDMSO（15 mL）中のt-BuOK（1 g、8.9 mmol）の攪拌溶液に、化合物シアノアセトアミド（0.824 g、9.8 mmol）及び（E）-ヘプト-3-エン-2-オン（1 g、8.91 mmol）を加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。追加のt-BuOK（3 g、26.7 mmol）を加え、そして、反応物を

大気の下で室温にて攪拌した。完了と同時に、それはH₂Oで希釈し、そして、4 NのHClによってゆっくりと酸性化した。沈殿した固体を、濾過し、水で洗浄し、そして、乾燥させた。未精製の生成物を、エーテルと共に粉末化して、表題化合物（0.5 g、33%）を得た。

【1507】

ステップ2：3-（アミノメチル）-6-メチル-4-プロピルピリジン-2（1H）-オンの合成

【1508】

メタノールとアンモニア水溶液（50 mL、9：1）中の6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル（1.3 g、7.38 mmol）の溶液に、触媒量のレーニー・ニッケルを加えた。水素加圧（バルーン圧）下、反応塊を室温にて5時間攪拌した。反応完了と同時に、それを、celiteベッドを通して濾過し、そして、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（1.2 g、92%）を得た。

【1509】

ステップ3：5-ブロモ-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミドの合成

【1510】

NaOH水溶液（2.36 g、59.15 mmol）を、エタノール（100 mL）中のメチル5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアート（14 g、39.43 mmol）の溶液に加え、そして、60 °Cにて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、希HClを使用してpH 6に酸性化し、そして、クエン酸を使用してpH 4に調整した。抽出を酢酸エチルを使用して実施した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸（13.9 g、99%）を得た。

【1511】

次に、上記の酸（0.6 g、1.75 mmol）をDMSO（5 mL）で溶解した、そして、3-（アミノメチル）-6-メチル-4-プロピルピリジン-2（1H）-オン（0.64 g、3 mmol）及びトリエチルアミン（0.49 g、5.26 mmol）をそれに加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP（1.36 g、2.63 mmol）をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、その反応混合物を、氷中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、未精製物を得；次に、それを、溶媒洗浄によって精製して、表題化合物（0.75 g、84.7%）を得た。

【1512】

ステップ4：5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-4-メチル-N-（（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4'-（モルホリノメチル）-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【1513】

ジオキサン/水混合物（5 mL + 1 mL）中の5-ブロモ-N-（（4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（0.3 g、0.59 mmol）と4-（（モルホリノ）メチル）フェニルボロン酸ピナコールエステル（0.22 g、0.71 mmol）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（0.23 g、2.14 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd（PPh₃）₄（0.068 g、0.059 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を100 °Cにて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを

10

20

30

40

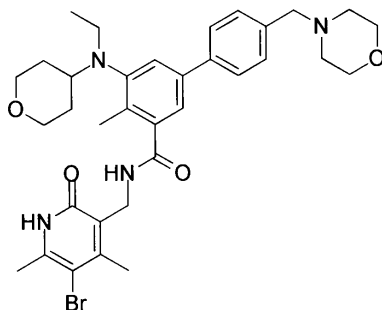
50

用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.25 g、70%）を得た。LCMS：601.55（M+1）⁺；HPLC：97.21%（@210–370 nm）（R_t；4.380；方法：カラム：YMC ODS–A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B）；¹H NMR（DMSO–d₆，400 MHz）δ 11.46（bs，1H），8.16（bs，1H），7.57（d，2H，J=7.6 Hz），7.38（t，3H，J=6.8 Hz），7.21（s，1H），5.89（s，1H），4.30（m，2H），3.84–3.82（m，2H），3.57（bs，3H），3.48（s，3H），3.28–3.22（m，2H），3.09–3.02（m，3H），2.36（bs，4H），2.25（s，3H），2.11（s，3H），1.67–1.54（m，6H），0.93（t，3H，J=7 Hz），0.84（t，3H）。2Hは溶媒ピークと同化。

【1514】

実施例177：N–（（5–ブロモ–4，6–ジメチル–2–オキソ–1，2–ジヒドロピリジン–3–イル）メチル）–5–（エチル（テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル）アミノ）–4–メチル–4′–（モルホリノメチル）–[1，1′–ビフェニル]–3–カルボキサミドの合成

【化221】



化合物177

【1515】

ステップ1：メチル5–（エチル（テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル）アミノ）–4–メチル–4′–（モルホリノメチル）–[1，1′–ビフェニル]–3–カルボキシラートの合成

【1516】

ジオキサン／水混合物（10 mL+2 mL）中のメチル5–ブロモ–3–（エチル–（テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル）アミノ）–2–メチルベンゾアート（1 g、2.82 mmol）と4–（（モルホリノ）メチル）フェニルボロン酸ピナコールエステル（1.03 g、3.38 mmol）の攪拌溶液に、Na₂CO₃（1.08 g、10.14 mmol）を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間パージした。次に、Pd（PPh₃）₄（0.325 g、0.28 mmol）を加え、そして、再びアルゴンで10分間パージした。反応塊を100℃にて2時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH／DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、粗精製物を得、そしてそれを、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.75 g、59%）を得た。

【1517】

ステップ2：5–ブロモ–4，6–ジメチル–2–オキソ–1，2–ジヒドロピリジン

－ 3－カルボニトリルの合成：

【1518】

AcOH (25 mL) 中の 4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－カルボニトリル (5 g、33.78 mmol) の攪拌懸濁液に、臭素 (2.5 mL) を室温にて滴下して加えた。得られた溶液を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。得られた固体を、EtOH及びH₂O中で再結晶させて、白色固体として表題化合物 (5.5 g、72%) を得た。

【1519】

ステップ3：3－(アミノメチル)－5－ブロモ－4, 6－ジメチルピリジン－2 (1H)－オンの合成

10

【1520】

0℃にてメタノール中の5－ブロモ－4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－カルボニトリル (1 g、4.44 mmol) 及びNiCl₂·6H₂O (0.21 g、0.89 mmol) の攪拌溶液に、NaBH₄ (0.68 g、17.78 mmol) を分割して加えた。次に、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、3NのHClを使用して、それを酸性化し、そして、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を、ジエチルエーテルによって洗浄し、そして、NH₄OH水溶液で塩基性化した。化合物を、DCM中の10%のMeOHで抽出し、そして、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、表題化合物 (0.96 g、94%) を得、そしてそれを、カップリング反応に使用した。

20

【1521】

ステップ4：N－((5－ブロモ－4, 6－ジメチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル)メチル)－5－(エチル(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)アミノ)－4－メチル－4'－(モルホリノメチル)－[1, 1'－ビフェニル]－3－カルボキサミドの合成

【1522】

NaOH水溶液 (0.06 g、1.66 mmol) を、EtOH:H₂O (4:1) (10 mL) 中の化合物7 (0.5 g、1.11 mmol) の溶液に加え、そして、60℃にて1時間攪拌した。反応完了後に、エタノールを減圧下で取り除き、そして、反応塊を、希HClをpH6まで使用して酸性化し、pH4は、クエン酸を使用して調整した。DCM中の10%のMeOHを使用して、抽出を実施した。合わせた有機層を、乾燥させ、そして、濃縮して、それぞれの酸 (0.35 g、72%) を得た。

30

【1523】

次に、上記の酸 (0.266 g、0.61 mmol) をDMSO (2.5 mL) で溶解し、そして、3－(アミノメチル)－5－ブロモ－4, 6－ジメチルピリジン－2 (1H)－オン (0.42 g、1.83 mmol) 及びトリエチルアミン (0.095 g、0.91 mmol) をそれに加えた。反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PYBOP (0.63 g、1.22 mmol) をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、反応塊を、氷中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮して、未精製物を得；次に、それを溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (0.035 g、7.6%) を得た。

40

【1524】

LCMS: 653.65 (M+1)⁺, HPLC: 89.23% (@210–370 nm) (R_t; 4.421; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.88 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.44 (bs, 1H), 7.27 (bs, 1H), 4.39 (m, 4H), 3.99–3.96 (m

50

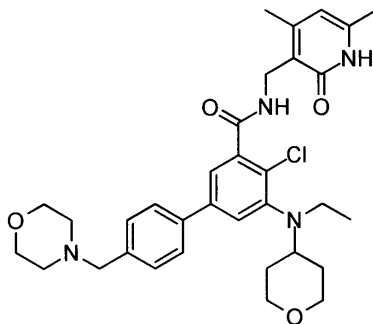
, 5 H), 3.84 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 3.65–3.62 (m, 2 H), 3.28–3.23 (m, 4 H), 3.12 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.65–1.55 (m, 4 H), 0.84 (t, 3 H)。

【1525】

実施例178：4-クロロ-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化222】

10



化合物178

20

【1526】

化合物178を、実施例177に記載のものと同様の方法で調製した。

【1527】

解析データ：LCMS：593.60 (M+1)⁺；HPLC：95.50% (@210–370 nm) (R_t；4.566；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm × 4.6 mm × 5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 7.61–7.24 (m, 6 H), 5.86 (s, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.86–3.84 (m, 2 H), 3.57–3.49 (m, 6 H), 3.25–3.16 (m, 5 H), 2.36 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.68–1.58 (m, 4 H), 0.86 (t, 3 H)。

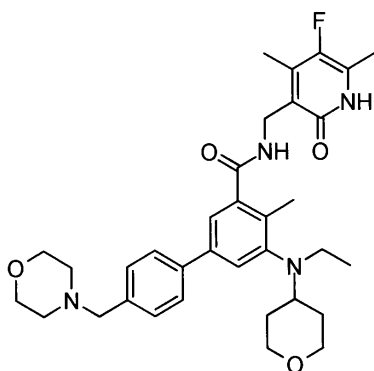
30

【1528】

実施例179：5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

40

【化 2 2 3】



化合物179

10

【1 5 2 9】

ステップ1：5-フルオロ-4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの合成

【1 5 3 0】

75℃にて無水EtOH (7.0 ml) 中の2-シアノアセトアミド (689 mg、8.2 mmol) の攪拌溶液に、3-フルオロペンタン-2, 4-ジオン (880 mg、7.5 mmol) と、それに続いて、ピペリジン (96 μl、0.97 mmol) を加えた。その反応混合物を、この温度で3時間攪拌し、そして、その反応混合物を、室温に達するまで放置した後に、冷蔵庫で4日間保存した。濾液が消去が稼働させるまで、ベージュ色の固体を、濾過によって回収し、そして、冷EtOH (4×0.4 ml) ですすいだ。得られたベージュ色の固体を、真空内で40℃にて5時間乾燥させて、ベージュ色の固形として表題化合物 (733 mg、58%) を得た。LC-MS 97%, 1.18分 (3.5分間のLC-MS法); m/z = 166.9, 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 13.67 (br. s., 1H) 2.46 (d, J = 2.05 Hz, 3H) 2.45 (d, J = 2.84 Hz, 3H)。

20

30

【1 5 3 1】

ステップ2：3-(アミノメチル)-5-フルオロ-4, 6-ジメチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

【1 5 3 2】

1. 75MのNH₃/MeOH (87 ml) 中の0.05Mの5-フルオロ-4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (731 mg、4.4 mmol) の溶液を、1 ml/分の流量で80℃及び50 barにてH-キューブに通した。得られた溶液を真空内で濃縮した。得られた固体を、2つのバッチに分割し、そして、350 mgの粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (25 gのSNAPカートリッジ、Isolera、0-25%のMeOH (10%のNH₄OH含有): CH₂Cl₂) によって精製して、灰色がかった白色の固体、且つ、生成物：出発物質の1:1混合物として表題化合物 (307 mg、20%) を得た。LC-MS (ELS) 100%, 0.23分 (3.5分間のLC-MS法), m/z = 170.9, 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.79 (s, 2H) 2.31 (d, J = 2.84 Hz, 3H) 2.25 (d, J = 2.05 Hz, 3H)。

40

【1 5 3 3】

ステップ3：5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-4-メチル-4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

50

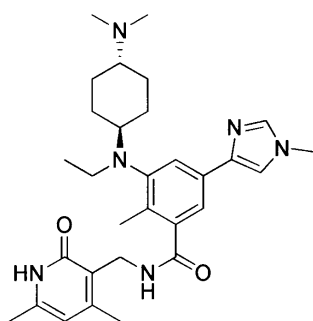
【1534】

窒素バルーン下、0℃にて無水DMF（4.0ml）中の3-〔エチル（オキサン-4-イル）アミノ〕-2-メチル-5-〔4-（モルホリン-4-イルメチル）フェニル〕安息香酸（100mg、0.22mmol）の攪拌溶液を、HATU（99mg、0.26mmol）及びDIPEA（75μl、0.43mmol）で滴下して処理した。得られた溶液を、10分間攪拌し、次に、3-（アミノメチル）-5-フルオロ-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン（50%、81mg、0.24mmol）で処理した。得られた懸濁液を、0℃にて30分間攪拌し、次に、室温にて18時間攪拌した。その反応混合物を、水（20ml）とCH₂Cl₂（15ml）との間で分配した。層を分離し、そして、水相をCH₂Cl₂（3×15ml）で抽出した。合わせた有機を、NaHCO₃（aq）の飽和溶液（40ml）、水（2×25ml）、塩水（20ml）によって洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして、真空内で濃縮した。未精製の残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（10gのSNAPカートリッジ、Isolera、0-6%のMeOH/CH₂Cl₂）によって精製し、次に、EtOAc（40ml）及びCH₂Cl₂（10ml）の混合物で溶解し、そして、水（6×30ml）、塩水（2×30ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして、真空内で濃縮した。その固体を、40℃にて40時間、真空内で十分に乾燥させて、白色の粉状固体として5-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（5-フルオロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-4-メチル-4'-（モルホリノメチル）-〔1,1'-ビフェニル〕-3-カルボキサミド（93mg、73%）を得た。LC-MS100%, 2.76分（7分間のLC-MS法）, m/z=591.2; ¹H NMR（500MHz, クロロホルム-d）δ 11.79（s, 1H）, 7.44（d, J=8.1Hz, 2H）, 7.34（d, J=8.4Hz, 3H）, 7.08（t, J=6.0Hz, 1H）, 4.56（d, J=6.0Hz, 2H）, 3.95（d, J=11.2Hz, 2H）, 3.76-3.66（m, 4H）, 3.51（s, 2H）, 3.31（td, J=11.3, 2.7Hz, 2H）, 3.10（q, J=7.0Hz, 2H）, 3.00（tt, J=9.6, 4.6Hz, 1H）, 2.45（s, 4H）, 2.43（d, J=1.8Hz, 3H）, 2.34（s, 3H）, 2.13（d, J=2.7Hz, 3H）, 1.74-1.62（m, 4H）, 0.89（t, J=7.0Hz, 3H）。一部分が、溶媒ピークと同じ場所にあると考えられた。

【1535】

実施例180：N-（（4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）-2-メチル-5-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）ベンズアミド

【化224】



化合物180

10

20

30

40

50

【1536】

化合物180を、実施例169に記載のものと同様の方法で調製した。

【1537】

解析データ：LCMS：519.55 (M+1)⁺；HPLC：89.93% (@210-370nm) (R_t；3.676；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.50 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J=5.2Hz), 3.87 (s, 3H), 3.11 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 6H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 4H), 0.81 (t, 3H, J=6.8Hz)。

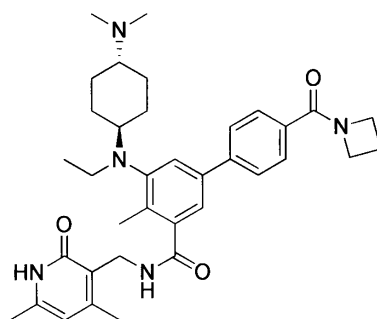
10

【1538】

実施例181：4'-(アゼチジン-1-カルボニル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)(エチル)アミノ)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

20

【化225】



化合物181

30

【1539】

解析データ：LCMS：598.60 (M+1)⁺；HPLC：94.88% (@210-370nm) (R_t；3.823；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.44 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 4H), 7.54 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.31 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.69 (t, 2H, J=5.6Hz), 3.17-3.14 (m, 3H), 2.77 (bs, 1H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.46-1.44 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, J=6.8Hz)。2Hは溶媒ピークと同化。

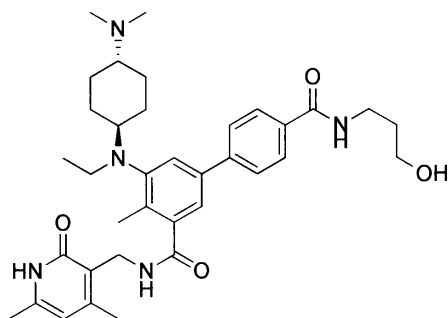
40

【1540】

実施例182：N3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン

50

－3－イル）メチル）－5－（（（1*r*，4*r*）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）－N4′－（3－ヒドロキシプロピル）－4－メチル－[1，1′－ビフェニル]－3，4′－ジカルボキシアミド
【化226】



化合物182

10

【1541】

解析データ：LCMS：617.70 (M+1)⁺；HPLC：93.27% (@210–370 nm) (R_t；4.009；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆，400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H)，9.47 (bs, 1H)，8.48 (m, 1H)，8.23 (bs, 1H)，7.93–7.73 (m, 4H)，7.47 (bs, 1H)，7.31 (bs, 1H)，5.87 (s, 1H)，4.31–4.30 (m, 2H)，3.47 (t, 2H, J=6 Hz)，3.34–3.33 (m, 2H)，3.13 (bs, 3H)，2.69–2.68 (m, 6H)，2.26 (s, 3H)，2.21 (s, 3H)，2.11 (s, 3H)，1.96 (m, 4H)，1.69 (t, 2H, J=6.6 Hz)，1.45 (m, 4H)，0.85 (t, 3H)。1Hは溶媒ピークと同化。

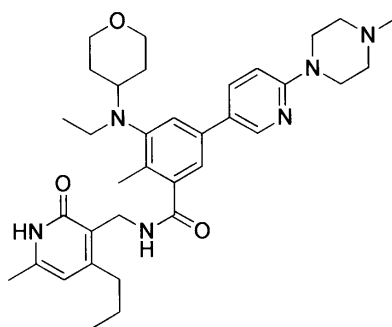
20

30

【1542】

実施例183：3－（エチル（テトラヒドロ－2*H*－ピラン－4－イル）アミノ）－2－メチル－N－（（6－メチル－2－オキソ－4－プロピル－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）メチル）－5－（6－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピリジン－3－イル）ベンズアミド

【化227】



化合物183

40

50

【1543】

解析データ：LCMS：601.65 (M+1)⁺；HPLC：[99.85% (@210nm-370nm)] (R_t；4.256；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J=8Hz), 5.89 (s, 1H), 4.44 (d, 2H, J=12Hz), 4.30 (s, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.52 (d, 2H, J=9Hz), 3.12-3.24 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.54-1.65 (m, 6H), 0.84-0.94 (m, 6H)。3つの陽子が溶媒ピークと同化。

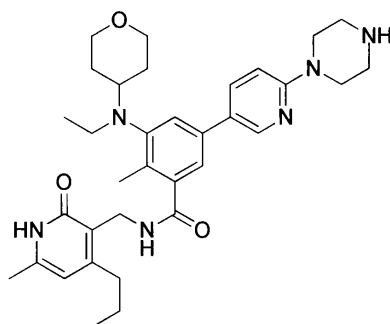
10

【1544】

実施例184：3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【化228】

20



化合物184

30

【1545】

ジオキサン(10mL)中の5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(0.7g、1.38mmol)、それぞれのボロナートエステル(0.601g、2.08mmol)、及びテトラキス(0.160g、0.138mmol)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。これに、Na₂CO₃水溶液(0.529g、4.99mmol、2mL)を加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物(0.50g、61.5%)を得た。解析データ：LCMS：587.55 (M+1)⁺；HPLC：97.87% (@210-370nm) (R_t；4.217；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL／分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.14 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.78 (dd, 1H, J=2.4, 9.2Hz), 7.35 (d,

40

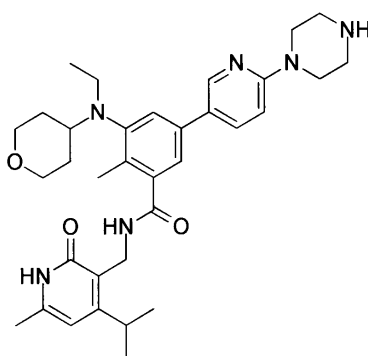
50

1 H, $J=1.2$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.88 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J=10$ Hz), 3.43 (t, 4H, $J=5.2$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J=11.2$ Hz), 3.10–2.98 (m, 3H), 2.78 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67–1.47 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 0.81 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)。

【1546】

実施例185：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化229】



化合物185

【1547】

ジオキサン（7 mL）中の5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（0.5 g、0.99 mmol）、1-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン（0.43 g、1.48 mmol）、及びテトラキス（0.114 g、0.09 mmol）の溶液を、アルゴンで10分間パージした。 Na_2CO_3 水溶液（0.377 g、3.5 mmol、2 mL）をこれに加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物（0.35 g、60.13%）を得た。

【1548】

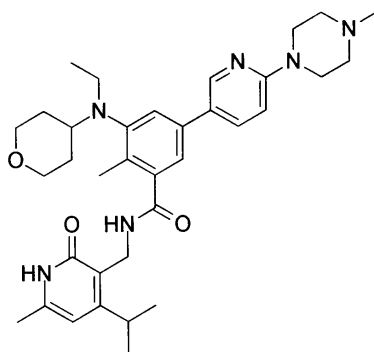
解析データ：LCMS：586.36 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：97.03% (@210–370 nm) (R_t ；4.10；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51–12分は5% B)；¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.99 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.83–3.81 (m, 2H), 3.42 (bs, 4H), 3.27–3.21 (m, 3H), 3.02–3.01 (m, 3H), 2.77 (bs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s,

3 H), 1.67–1.49 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 0.81 (t, 3 H, J = 6.4 Hz)。

【1549】

実施例186：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化230】



化合物186

【1550】

ステップ1：4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの合成

【1551】

0℃にてDMSO中の2-シアノアセトアミド（4.1g、49mmol）とt-BuOK（4.9g、44.6mmol）の攪拌溶液に、5-メチルヘキサ-3-エン-2-オン（5g、44.6mmol）を加え、そして、30分間攪拌した。追加のt-BuOK（15g、133.9mmol）を反応混合物に加え、そして、室温にてさらに1時間攪拌した。完了と同時に、その反応混合物を、水（50mL）で希釈し、そして、4NのHClでゆっくりと酸性化した。沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、そして、乾燥させて、化合物B（2.2g、28.2%）を得た。

【1552】

ステップ2：3-（アミノメチル）-4-イソプロピル-6-メチルピリジン-2（1H）-オンの合成

【1553】

メタノール及びアンモニア水溶液（10mL、4：1）中のシアノ化合物B（2.2g、12.5mmol）の溶液に、触媒量のレーニー・ニッケルを加えた。水素加圧（バルーン圧）下、反応塊を室温にて4時間攪拌した。反応の完了と同時に、それをceliteベッドに通して濾過し、そして、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（2g、91%）を得た。

【1554】

ステップ3：5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミドの合成

【1555】

5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル安息香酸（2.0g、0.0058mol）をDMSO（20mL）で溶解し、そして、3-（アミノメチル）-4-イソプロピル-6-メチルピリジン-2（1H）-オ

ン (2.1 g、11.7 mmol) 及びトリエチルアミン (0.585 g、5.8 mmol) をそれに加えた。その反応混合物を、室温にて15分間攪拌した後に、PyBOP (4.5 g、8.7 mmol) をそれに加え、そして、攪拌を一晩続けた。反応完了後に、その反応混合物を、水中に注ぎ入れ、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮して、未精製物を得；次に、それを、溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (2.0 g、68.9%) を得た。

【1556】

ステップ4：3- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -N- ((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -2-メチル-5- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

10

【1557】

ジオキサン (10 mL) 中の5-ブロモ-3- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -N- ((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -2-メチルベンズアミド (0.3 g、0.99 mmol)、それぞれのボロン酸ピナコールエステル (0.216 g、0.715 mmol)、及びテトラキス (0.068 g、0.0596 mmol) の溶液を、アルゴンで10分間バージした。これに、Na₂CO₃水溶液 (0.227 g、2.14 mmol、2 mL) を加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用HPLCを使用して精製して、TFA塩として表題化合物 (0.12 g、33.6%) を得た。

20

【1558】

TFA塩に関する解析データ：MS：601.55 (M+1)⁺。HPLC：96.78% (@210-370 nm) (R_t；4.197；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.49 (bs, 1H), 9.94 (bs, 1H), 8.493 (d, 1H, 6 Hz), 7.957 (bs, 1H), 7.65-7.258 (m, 3H), 7.056 (d, 1H, 8.4 Hz), 6.014 (s, 1H), 4.46 (d, 2H, 12.8 Hz), 4.349 (d, 2H, 4.8 Hz), 3.849 (d, 2H, 7.2 Hz), 3.530 (d, 2H, 10.8 Hz), 3.28-3.075 (m, 10H), 2.85 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.845 (t, 3H, 7.6 Hz)。

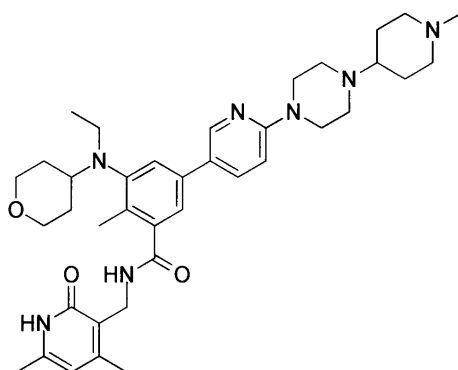
30

【1559】

実施例187：N- ((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) -3- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -2-メチル-5- (6- (4- (1-メチルピペラジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

40

【化 2 3 1】



化合物187

10

ジクロロエタン（2 mL）中のN-（（4，6-ジメチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（0.1 g、0.179 mmol）と1-メチルピペリジン-4-オン（0.04 g、0.358 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.07 mL、1.07 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて15分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（0.113 g、0.53 mmol）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて一晩攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用HPLCで精製して、TFA塩として表題化合物（0.08 g、22.72%）を得た。

20

【1560】

TFA塩の解析データ：ESMS：656.41 (M+1)⁺；HPLC：[97.76% (@210 nm-370 nm) (R_t；3.667；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆，400 MHz) δ 11.49 (bs, 1H)，10.33 (bs, 1H)，9.86 (bs, 1H)，8.49 (bs, 1H)，8.20 (bs, 1H)，7.96 (bs, 1H)，7.24-7.39 (m, 2H)，7.07 (d, 1H, J=9 Hz)，5.87 (s, 1H)，4.47 (bs, 2H)，4.28 (d, 2H, J=4 Hz)，3.84 (s, 2H)，3.60 (d, 5H, J=11 Hz)，3.16-3.28 (m, 7H)，2.99 (bs, 2H)，2.79 (s, 3H)，2.11-2.25 (m, 11H)，1.87-1.90 (m, 2H)，1.56-1.64 (m, 3H)，0.85 (s, 3H)。

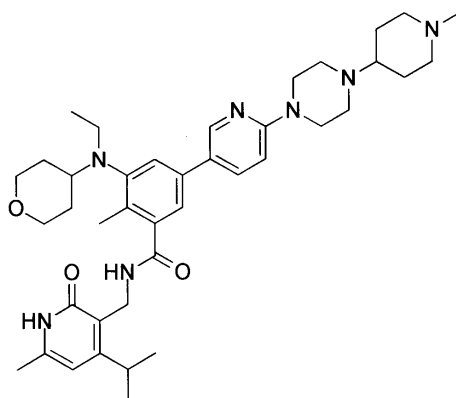
30

40

【1561】

実施例188：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（4-（1-メチルピペリジン-4-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化 2 3 2】



化合物188

10

【1 5 6 2】

ジクロロエタン（5 mL）中の3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（0.3 g、0.51 mmol）と1-メチルピペリジン-4-オン（0.086 g、0.76 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.18 g、3.06 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（0.33 g、1.55 mmol）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用HPLCで精製して、表題化合物（0.12 g、34.38%）を得た。

20

【1 5 6 3】

解析データ：LCMS：683.45 (M+1)⁺；HPLC：98.65% (@210-370 nm) (R_t；4.04；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL／分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.0 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.34 (d, 2H, J=7.6 Hz), 3.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 3.6 (d, 4H, J=12 Hz), 3.43 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 8H), 2.99-2.97 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 3H), 2.24 (bs, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

30

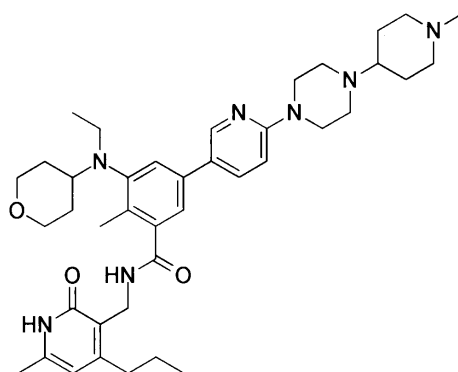
40

【1 5 6 4】

実施例189：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-N-（（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-（4-（1-メチルピペリジン-4-イル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

50

【化 2 3 3】



化合物189

10

【1 5 6 5】

ジクロロエタン（10 mL）中の3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-N-（（6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミド（0.45 g、0.76 mmol）と1-メチルピペリジン-4-オン（0.173 g、1.53 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.276 g、4.6 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（0.488 g、2.3 mmol）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（0.215 g、41%）を得た。

20

【1 5 6 6】

解析データ：LCMS：684.45 (M+1)⁺；HPLC：93.41% (@210 nm-370 nm) (R_t；4.140；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5% Bから95% Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5% B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, J=9 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.8 (d, 1H, J=9), 5.88 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.82 (d, 2H, 10 Hz), 3.49 (s, 4H), 3.24 (t, 2H, J=11 Hz), 3.0-3.08 (m, 3H), 2.78 (d, 2H, J=10 Hz), 2.56 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.57-1.86 (m, 6H), 1.46-1.55 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=8 Hz), 0.81 (t, 3H, J=6 Hz)。

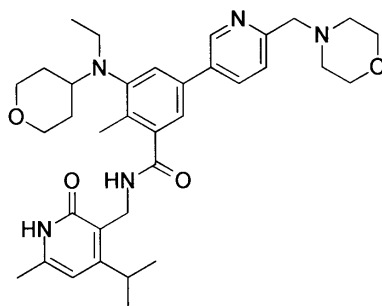
30

40

【1 5 6 7】

実施例190：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化 2 3 4】



化合物190

10

【1 5 6 8】

ステップ1：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミドの合成：

【1 5 6 9】

ジオキサン（5 mL）中の5-ブロモ-3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（0.4 g、0.793 mmol）、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）ピコリンアルデヒド（0.28 g、1.19 mmol）、及びテトラキス（0.091 g、0.079 mmol）の溶液を、アルゴンで10分間バージした。これに、 Na_2CO_3 水溶液（0.301 g、2.83 mmol）を加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を、100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物（0.28 g、66.50%）を得た。

20

【1 5 7 0】

ステップ2：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

30

【1 5 7 1】

ジクロロエタン（3 mL）中の3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-ホルミルピリジン-3-イル）-N-（（4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチルベンズアミド（0.28 g、0.528 mmol）とモルホリン（0.07 g、0.79 mmol）の攪拌溶液に、酢酸（0.19 g、3.16 mmol）を加え、そして、反応物を室温にて20分間攪拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（0.33 g、1.55 mmol）を0℃にて加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了と同時に、反応物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機相を分離し、そして、水相をジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、分取用HPLCによって精製して、表題化合物（0.12 g、38.70%）を得た。

40

【1 5 7 2】

TFA塩の解析データ：LCMS：601.36 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：95.48% (@210-370 nm) (R_t ；4.28；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA／B；アセトニトリ

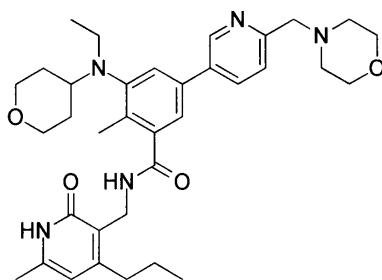
50

ル中に 0.05% の TFA ; 注入量 : 10 μ L , カラム温度 : 30 $^{\circ}$ C ; 流速 : 1.4 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51 – 12 分は 5% B) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 10.45 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23 – 8.21 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.84 (bs, 6H), 3.29 – 3.13 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, J = 6.8)。2H 陽子が溶媒ピークと同化。

【1573】

実施例 191 : 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【化235】



化合物191

【1574】

ステップ1 : 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミドの合成

【1575】

ジオキサン (10 mL) 中の 5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド (0.5 g、0.99 mmol)、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)ピコリンアルデヒド (0.346 g、1.48 mmol)、及びテトラキス (0.114 g、0.99 mmol) の溶液を、アルゴンで 10 分間バージした。これに、 Na_2CO_3 水溶液 (0.378 g、3.56 mmol、1.8 mL) を加え、そして、再び 10 分間脱気した。反応混合物を、100 $^{\circ}$ C にて 16 時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物 (0.40 g、76.0%) を得た。

【1576】

ステップ2 : 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【1577】

0 $^{\circ}$ C にて EDC (8 mL) 中の 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(6-ホルミルピリジン-3-イル)-2-メチル-N-((6-メチル

10

20

30

40

50

ルー 2-オキソ-4-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) ベンズアミド (0.315 g, 0.59 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.1 g, 1.18 mmol) を加え、そして、室温にて 10 分間攪拌した。次に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.377 g, 1.78 mmol) を加え、そして、16 時間攪拌した。完了と同時に、反応物を水でクエンチした。 MeOH (8 mL) を加え、層を分離し、そして、 DCM 中の 10% の MeOH で抽出し、そして、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.2 g, 56%) を得た。

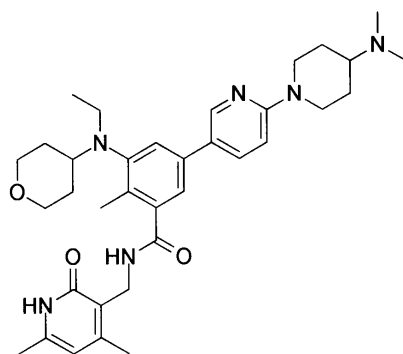
【1578】

解析データ：LCMS：602.60 ($\text{M}+1$)⁺；HPLC：98.12% (@210 nm-370 nm) (R_t ；4.374；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に 0.05% の TFA/B；アセトニトリル中に 0.05% の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30 °C；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8 分で 5% B から 95% B にし、1.5 分間維持し、9.51-12 分は 5% B)；¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, $J=4$ Hz), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.49 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.26 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J=10$ Hz), 3.59-3.61 (m, 6H), 3.24 (t, 2H, $J=12$ Hz), 2.99-3.10 (m, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.48-1.67 (m, 6H), 0.926 (t, 3H, $J=8$ Hz), 0.824 (t, 3H, $J=7$ Hz)。

【1579】

実施例 192：N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-5-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-2-メチルベンズアミド

【化236】



化合物192

【1580】

ステップ1：tert-ブチル(1-(5-(3-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル) カルバモイル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-4-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバマート (9) の合成：

【1581】

ジオキサン (5 mL) 中の 5-ブロモ-N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-2-メチルベンズアミド (0.35 g, 0.736 mmol)

とそれぞれのボロン酸ピナコールエステル (0.35 g、0.88 mmol) の攪拌溶液に、 Na_2CO_3 (0.28 g、2.65 mmol) を加え、そして、溶液をアルゴンで15分間バージした。次に、テトラキス (0.085 g、0.073 mmol) を加え、そして、再びアルゴンで10分間バージした。反応塊を100℃にて4時間加熱した。完了と同時に、反応混合物を、水で希釈し、そして、10%のMeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、そして、溶媒を減圧下で取り除き、そして、カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.39 g、79%) を得た。

【1582】

ステップ2: 5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(10)の合成:

【1583】

0℃にてDCM(4 mL)中のtert-ブチル(1-(5-(3-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.39 g、0.058 mmol)の攪拌溶液に、TFA(2 mL)を加え、そして、反応物を室温にて1時間攪拌した。完了後に、反応物を濃縮乾固した。次に、残渣を、飽和重炭酸塩水溶液(30 mL)でpH8まで塩基性化し、そして、水層をDCM中の20%のメタノール(50 mL×4)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、表題化合物(0.3 g、90.63%)を得、次の反応にそれ自体として使用した。

【1584】

ステップ3: N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

【1585】

0℃にてDCM(3 mL)中の5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-N-((4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(0.3 g、0.524 mmol)の攪拌溶液に、37~41%のホルマリン水溶液(0.277 g、1.31 mmol)を加え、そして、室温にて10分間攪拌した。次に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.277 g、1.31 mmol)を加え、そして、2時間攪拌した。完了と同時に、反応物を水でクエンチした。MeOH(10 mL)を加え、そして、層を分離し、そして、DCM中の10%のMeOHで抽出し、そして、カラム精製して、表題化合物(0.12 g、38%)を得た。

【1586】

解析データ: LCMS: 602.00 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 97.22% (@210-370 nm) (R_t : 3.757; 方法: カラム: YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ; 移動相: A; 水中に0.05%のTFA/B; アセトニトリル中に0.05%のTFA; 注入量: 10 μL, カラム温度: 30℃; 流速: 1.4 mL/分; グラジエント: 8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J=8.8 Hz), 5.85 (s, 1H), 4.35 (d, 2H, J=13.2 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.82 (d, 2H, J=10 Hz), 3.30-3.20 (m, 2

10

20

30

40

50

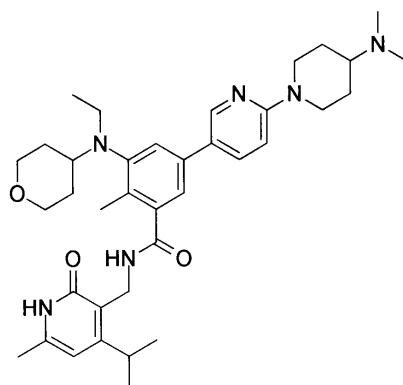
H), 3.10–3.00 (m, 3H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90–1.80 (m, 3H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 6.4 Hz)。

【1587】

実施例193：5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

10

【化237】



20

化合物193

【1588】

tert-ブチル(1-(3-(5-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの合成

30

【1589】

ジオキサン(5 mL)中の5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド(0.35 g、0.69 mmol)、tert-ブチル(1-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.33 g、0.83 mmol)、及びテトラキス(0.079 g、0.069 mmol)の溶液を、アルゴンで10分間バージした。これに、Na₂CO₃水溶液(0.263 g、2.48 mmol、2 mL)を加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物(0.31 g、63%)を得た。

40

【1590】

5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1591】

tert-ブチル(1-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの合成

50

イル) ピペリジン-4-イル) カルバマート (0.31 g、0.44 mmol) を DCM (5 mL) 中に溶かし、TFA (1 mL) をそれに加え、そして、室温にて2時間撹拌した。反応完了後に、溶媒を減圧下で取り除き、そして、飽和 NaHCO₃ 溶液をそれに加えた。10%の MeOH/DCM を使用して、抽出を実施し；合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し；無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ；濾過し、そして、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.26 g、98.11%) を得た。

【1592】

5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-アミノ)-N-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-メチル)-2-メチルベンズアミドの合成

10

【1593】

DCM (4 mL) 中の 5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルベンズアミド (0.26 g、0.43 mmol) の撹拌溶液に、ホルマリン (0.045 g、1.51 mmol) を加え、そして、反応物を 0℃にて10分間撹拌した。次に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.23 g、1.08 mmol) を 0℃にて加え、そして、反応物を1時間撹拌した。完了と同時に、水をその反応塊に加え、そして、抽出を DCM を使用して実施した。合わせた有機層を、重炭酸塩溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮して、粗精製物を得、次に、それを溶媒洗浄によって精製して、表題化合物 (0.17 g、62%) を得た。

20

【1594】

解析データ：LCMS：629.70 (M+1)⁺；HPLC：97.74% (@210-370 nm) (R_t；4.176；方法：カラム：YMC ODS-A 150 mm×4.6 mm×5 μ；移動相：A；水中に0.05%の TFA/B；アセトニトリル中に0.05%の TFA；注入量：10 μL，カラム温度：30℃；流速：1.4 mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.33 (bs, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.81 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=9.2 Hz), 5.99 (s, 1H), 4.50 (d, 2H, J=12.8 Hz), 4.34 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.82 (d, 2H, J=9.6 Hz), 3.39 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.13 (d, 6H, J=6.4 Hz), 0.82 (t, 3H, J=6.8 Hz)。

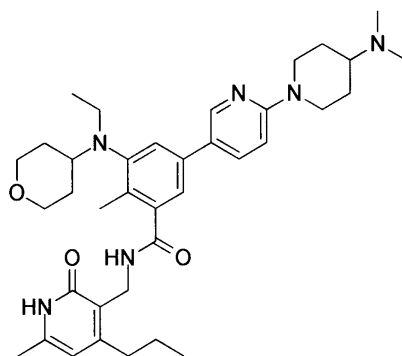
30

【1595】

実施例194：5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミドの合成

40

【化 2 3 8】



化合物194

10

【1596】

tert-ブチル(1-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-5-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマートの合成

20

【1597】

ジオキサン(7 mL)中の5-ブロモ-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(0.5 g、0.99 mmol)、それぞれのボロン酸ピナコールエステル(0.6 g、1.48 mmol)、及びテトラキス(0.114 g、0.99 mmol)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。これに、 Na_2CO_3 水溶液(0.377 g、3.5 mmol、2 mL)を加え、そして、再び10分間脱気した。反応混合物を100℃にて16時間加熱した。完了と同時に、それを濃縮して、粗精製物を得、そしてそれを、カラム精製して、表題化合物(0.40 g、57.47%)を得た。

30

【1598】

5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミドの合成

【1599】

0℃にてDCM(10 mL)中のtert-ブチル(1-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-メチル-5-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.4 g、0.00051 mol)の攪拌溶液に、TFA(10 mL)を加え、そして、反応物を室温にて2時間攪拌した。完了後に、反応物を濃縮乾固した。次に、その残渣を飽和重炭酸塩水溶液(80 mL)でpH 8まで塩基性化し、そして、水層をDCM中の20%のメタノール(60 mL×4)で抽出する。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして、溶媒を減圧下で取り除き、表題化合物(0.315 g、92.1%)を得、そして、次の反応にそれ自体として使用した。

40

【1600】

5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)

50

ル) ベンズアミドの合成

【1601】

0℃にてDCM(8mL)中の5-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル-N-((6-メチル-2-オキソ-4-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(0.315g、0.52mmol)の攪拌溶液に、37~41%のホルマリン水溶液(0.078g、2.6mmol)を加え、そして、室温にて10分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃(0.275g、1.3mmol)を加え、そして、2時間攪拌した。完了と同時に、反応物を水でクエンチした。MeOH(8mL)を加え、層を、分離し、そして、DCM中の10%のMeOHで抽出し、そして、エーテル、アセトニトリル、及びペンタンからの再結晶させて、表題化合物(0.27g、82%)を得た。

10

【1602】

解析データ：LCMS：630.00(M+1)⁺；HPLC：98.21%(@210-370nm)(R_t；4.155；方法：カラム：YMC ODS-A 150mm×4.6mm×5μ；移動相：A；水中に0.05%のTFA/B；アセトニトリル中に0.05%のTFA；注入量：10μL，カラム温度：30℃；流速：1.4mL/分；グラジエント：8分で5%Bから95%Bにし、1.5分間維持し、9.51-12分は5%B)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.46(s, 1H), 8.37(d, 1H, J=1.6Hz), 8.13(t, 1H, J=4.4Hz), 7.76(dd, 1H, J=2.4&9.2Hz), 7.35(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.89(d, 1H, J=8.8Hz), 5.88(s, 1H), 4.25-4.35(m, 4H), 3.82(d, 2H, J=10Hz), 3.24(m, 2H), 3.10-3.00(m, 3H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.18(s, 6H), 2.11(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.60-1.45(m, 4H), 1.40-1.30(m, 2H), 0.93(t, 3H, J=7.2Hz), 0.81(t, 3H, J=6.8Hz)。

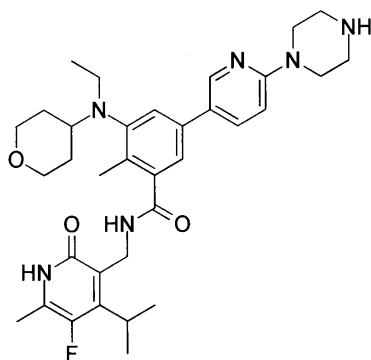
20

【1603】

実施例195：3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

30

【化239】



40

化合物195

【1604】

ステップ1：5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジ

50

ヒドロピリジン-3-カルボニトリルの合成

【1605】

MeCN (6 mL) 中の 6-メチル-2-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (225 mg, 1.277 mmol) の攪拌溶液に、セレクトフルオール (620 mg, 1.75 mmol) を加えた。その反応混合物を 50 °C にて 3 時間攪拌した。23 °C まで冷ました後に、その反応混合物を、真空内で濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィー (50 % から 100 % の EtOAc-ヘプタン化合物へ) によって精製して、表題化合物 (90 mg, 36 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.39 (m, 1H), 2.44 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 6H); LCMS E-S (M+H) = 195.2。

10

【1606】

ステップ 2: 3-(アミノメチル)-5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

【1607】

100 mL 容のフラスコ内で、5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (100 mg, 0.515 mmol) を、MeOH (6 mL) と 2 mL の NH₃aq (2 mL, 25 %) の混合物中に溶解した。還元を、触媒としてのレーニー-Ni を伴った H-キューブを使用して、室温にて 3~4 時間実施した。(TLC によって観察される) 反応の完了後に、反応物を減圧下で濃縮して、灰色の固体として表題化合物 (90 mg, 90 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.04 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.24 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.32 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 6H); LCMS E-S (M+H) = 199.2。

20

【1608】

ステップ 3: tert-ブチル 4-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【1609】

Suzuki カップリング反応の一般的な手法に従って調製した。

30

【1610】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 8H), 3.34 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 539.5。

【1611】

ステップ 4: tert-ブチル 4-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの合成

40

【1612】

先に記載した実施例と同様の方法に従った tert-ブチル 4-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(メトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの加水分解は、未精製の対応するカルボン酸である 5-(6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチル安息香酸をもたらした。次に、先に記載した

50

同様の方法に従って、この酸を、3-(アミノメチル)-5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンと結合させた。逆相HPLC法(0.1%のギ酸含有ACN-H₂O)による精製後に、表題化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33(d, J=2.6Hz, 1H), 7.81(dd, J=2.6, 8.8Hz, 1H), 7.41(d, J=2.0Hz, 1H), 7.26(d, J=2.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.92(m, 2H), 3.46-3.56(m, 9H), 3.34(m, 2H), 3.07-3.18(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.24(d, J=3.2Hz, 3H), 1.74-1.77(m, 2H), 1.62-1.69(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.37(dd, J=1.6, 6.8Hz, 6H), 0.90(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ES)(M+H) 705.7。

10

【1613】

ステップ5: 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドホルマートの合成

【1614】

室温にてエタノール(4.3mL)中のtert-ブチル4-(5-(3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-((5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(450mg, 0.639mmol)の溶液に、ジオキサン中の4MのHCl(2mL, 8.00mmol)を加えた。2時間後、LC/MSは、生成物と残留出発物質の両方を示した。1, 4-ジオキサン中の追加の4MのHCl(1.5mL, 6.00mmol)を加え、そして、合計4時間後、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を、濃縮乾固し、トルエン-メタノールと共沸して、未精製の塩酸塩(454mg, 111%)を得た。125mgの未精製の塩酸塩のサンプルを、逆相HPLC法/MS(ACN-H₂O, 0.1%のギ酸)によって精製して、無色のガラス状膜として3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドホルマート(65mg)を得た。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.40(m, 2H), 7.86(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.42(d, J=1.6Hz, 1H), 7.27(d, J=1.6Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.92(m, 2H), 3.84(m, 4H), 3.54(m, 1H), 3.30-3.38(m, 6H), 3.07-3.18(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.24(d, J=2.8Hz, 3H), 1.73-1.76(m, 2H), 1.62-1.68(m, 2H), 1.37(d, J=6.8Hz, 6H), 0.89(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ES)(M+H) 605.6。

20

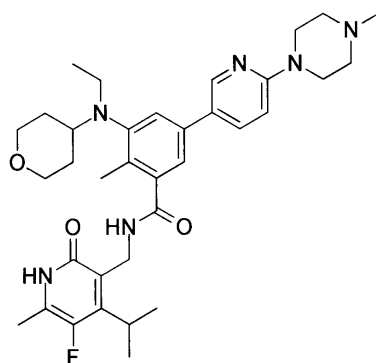
30

40

【1615】

実施例196: 3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-N-((5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【化 2 4 0】



化合物196

10

【1 6 1 6】

0℃にてメタノール（2 mL）中の3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドハイドロクロライド（160 mg、0.25 mmol）の溶液に、水中のホルムアルデヒドの35%溶液（0.196 mL、2.495 mmol）を加えた。20分間攪拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（31.4 mg、0.499 mmol）を加えた。0℃にて1.5時間後に、その反応物を水（3 mL）でクエンチし、冷却浴を取り外し、混合物を10分間攪拌した。次に、DCM（10 mL）及び飽和NaHCO₃水溶液（1 mL）を加えた。有機層を分離し、そして、水層をDCM（2×15 mL）で抽出し、そして、合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮した。生成物を、逆相HPLC法／MS（ACN-H₂O、0.5%のギ酸）によって精製して、無色のガラス状膜として3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドホルマー（31 mg、0.047 mmol、19%の収率）を得た。

20

【1 6 1 7】

¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 8.42（br. s, 1H）, 8.38（d, J=2.4 Hz, 1H）, 7.85（dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H）, 7.42（d, J=1.6 Hz, 1H）, 7.27（d, J=1.6 Hz, 1H）, 6.98（d, J=8.8 Hz, 1H）, 4.54（s, 2H）, 3.91（m, 2H）, 3.82（br. s, 4H）, 3.54（m, 1H）, 3.31-3.38（m, 2H）, 3.05-3.21（m, 7H）, 2.81（s, 3H）, 2.33（s, 3H）, 2.24（d, J=2.8 Hz, 3H）, 1.73-1.76（m, 2H）, 1.58-1.68（m, 2H）, 1.37（dd, J=1.6, 6.8 Hz, 6H）, 0.89（t, J=6.8 Hz, 3H）；MS（ES）（M+H）619.7。

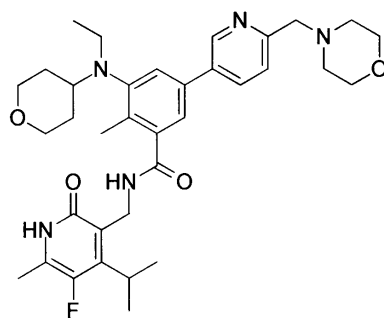
30

40

【1 6 1 8】

実施例197：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドの合成

【化 2 4 1】



化合物197

10

【1 6 1 9】

ステップ1：メチル 3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンゾアート

【1 6 2 0】

化合物 197 を、Suzuki カップリング反応の一般的な手法に従って調製した。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.77（dd, $J=0.9, 2.4$ Hz, 1H）, 7.84（dd, $J=2.4, 7.9$ Hz, 1H）, 7.78（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 7.49（d, $J=7.9$ Hz, 1H）, 7.45（d, $J=2.1$ Hz, 1H）, 3.98（m, 2H）, 3.94（s, 3H）, 3.75-3.78（m, 4H）, 3.72（s, 2H）, 3.34（m, 2H）, 3.13（q, $J=7.1$ Hz, 2H）, 3.03（m, 1H）, 2.56（m, 7H）, 1.64-1.76（m, 4H）, 0.92（t, $J=7.1$ Hz, 3H）。MS（ES）（M+H）=454.5。

20

【1 6 2 1】

ステップ2：3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-N-（（5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）メチル）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンズアミドホルマー

30

【1 6 2 2】

先に記載した同様の方法に従って、メチル 3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-メチル-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）ベンゾアートの加水分解は、対応するカルボン酸である 3-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-5-（6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-イル）安息香酸をもたらした。次に、先に記載した同様の方法に従って、この酸を、3-（アミノメチル）-5-フルオロ-4-イソプロピル-6-メチルピリジン-2（1H）-オンと結合した。逆相 HPLC 法（0.1%のギ酸含有 ACN-H₂O）による精製後に、表題化合物を得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ ppm 8.77（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 8.25（br. s, 1H）, 8.07（dd, $J=2.3, 8.2$ Hz, 1H）, 7.61（d, $J=8.2$ Hz, 1H）, 7.52（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 7.37（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 4.54（s, 2H）, 3.97（s, 2H）, 3.91（m, 2H）, 3.78（m, 4H）, 3.55（m, 1H）, 3.35（m, 2H）, 3.08-3.20（m, 3H）, 2.81（m, 4H）, 2.36（s, 3H）, 2.24（d, $J=2.9$ Hz, 3H）, 1.60-1.77（m, 4H）, 1.37（dd, $J=1.5, 7.0$ Hz, 6H）, 0.90（t, $J=6.9$ Hz, 3H）。MS（ES）（M+H）620.6。

40

【1 6 2 3】

50

実施例198：バイオアッセイプロトコールと一般的方法

野生型及び変異PRC2酵素アッセイのプロトコール

【1624】

一般的な材料

S-アデノシルメチオニン (SAM)、S-アデノシルホモシステイン (SAH)、ビシン、塩化カリウム、Tween 20、ジメチルスルホキシド (DMSO)、及びウシ皮膚ゼラチン (BSG) を、可能な限り最高の純度でSigma-Aldrichから購入した。ジチオスレイトール (DTT) をEMDから購入した。80 Ci/mmoleの比活性を有する³H-SAMをAmerican Radio Labeled Chemicalsから購入した。384ウェルのストレプトアビジンFlashプレートを購入した。PerkinElmerから購入した。

10

【1625】

基質

未修飾リジン27 (H3K27me0) 又はジメチル化リジン27 (H3K27me2) のどちらかを含むヒトヒストンH3残基21-44の代表的なペプチドを、21st Century Biochemicals製のC末端G (K-ビオチン) リンカーアフィニティータグモチーフ及びC末端アミドキャップを用いて合成した。そのペプチドを、95%超の純度まで高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 精製し、そして、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS) によって確認した。配列を、以下に挙げる。

H3K27me0: ATKAAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK (ビオチン) -アミド (配列番号1)

20

H3K27me2: ATKAAARK (me2) SAPATGGVKKPHRYRPGGK (ビオチン) -アミド (配列番号2)

【1626】

確立された手順に従って、ニワトリ赤血球オリゴヌクレオソームを、ニワトリ血液から精製した。

【1627】

組み換えPRC2複合体. ヒトPRC2複合体を、バキュロウイルス発現系を使用してヨトウガ (sf9) 細胞で同時発現される4成分酵素複合体として精製した。発現されるサブユニットは、野生型EZH2 (NM_004456)、あるいは、野生型EZH2構築物、EED (NM_003797)、Suz12 (NM_015355) 及びRbAp48 (NM_005610) から作り出されたEZH2 Y641F、N、H、S又はC変異型であった。EEDサブユニットは、N末端FLAGタグを含んでおり、そしてそれを、sf9細胞溶解物からの4成分複合体全体を精製するのに使用した。SDS-PAGE及びAgilent Bioanalyzer分析によって測定される複合体の純度は、95%以上に達していた。酵素ストック濃縮物の濃度 (通常0.3~1.0 mg/mL) を、ウシ血清アルブミン (BSA) 標準に対するブラッドフォードアッセイを使用して測定した。

30

【1628】

ペプチド基質に関するPRC2酵素アッセイの一般的手順

40

すべてのアッセイを、使用日に調製した20 mMのビシン (pH=7.6)、0.5 mMのDTT、0.005%のBSG、及び0.002%のTween 20から成るバッファー中で実施した。100%のDMSO (1 µL) 中の化合物を、384チャンネルピペットヘッド (Thermo) を装備したPlatamate 2X3を使用して、ポリプロピレン製の384ウェルV底プレート (Greiner) 内にスポットした。DMSO (1 µL) を、最大シグナル対照のために列11、12、23、24、行A~Hに加え、そして、既知の生成物、且つ、PRC2 (1 µL) の阻害剤であるSAHを、最小シグナル対照のために列11、12、23、24、行I~Pに加えた。野生型PRC2酵素とH3K27me0ペプチド又はY641変異酵素のいずれかとH3K27me2ペプチドを含むカクテル (40 µL) を、Multidrop Combi (Thermo) によって

50

加えた。化合物を、PRC2と一緒に25℃にて30分間インキュベートし、次に、非放射性及び ^3H -SAMの混合物を含むカクテル（10 μL ）を加え、そして、反応を開始させた（終量＝51 μL ）。すべてのケースにおいて、終濃度は、以下の通りであった：野生型又は変異体PRC2酵素が4 nMであり、最小シグナル対照ウェル内のSAHが1 mMであり、そして、DMSO濃度が1%であった。残りの成分の終濃度を、以下の表2に示す。ペプチド基質へのその取り込みが検出不可能なレベルまで ^3H -SAMを希釈する600 μM の終濃度までの非放射性SAM（10 μL ）の添加によって、アッセイを止めた。次に、384ウェルポリプロピレンプレート内の50 μL の反応物を、384ウェルFlashプレートに移し、ビオチン化ペプチドを少なくとも1時間ストレプトアビジン表面に結合させた後に、Biotek ELx405プレートウォッシャー中の0.1%のTween20で3回洗浄した。次に、そのプレートを、PerkinElmer TopCount プレートリーダーで読み取って、毎分崩壊量（dpm）として計測されるか、又はその代わりに、毎分放射線量（cpm）と見なされる、Flashプレート表面に結合した ^3H 標識ペプチド数を計測した。

【表2】

表2：EZH2同一性（野生型又はY641変異EZH2）に基づく各アッセイにおける成分の終濃度

PRC2 Enzyme (EZH2同一性により示される)	ペプチド (nM)	非放射性SAM (nM)	^3H -SAM (nM)
野生型	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150
Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

【1629】

オリゴヌクレオソーム基質に対する野生型PRC2酵素アッセイのための一般的な手順
上記アッセイを、使用日に調製した20 mMのピシン（pH＝7.6）、0.5 mMのDTT、0.005%のBSG、100 mMのKCl及び0.002%のTween20から成るバッファー中で実施した。100%のDMSO（1 μL ）中の化合物を、384チャンネルピペットヘッド（Thermo）を装備したPlatmate 2X3を使用して、ポリプロピレン製の384ウェルV底プレート（Greiner）内にスポットした。DMSO（1 μL ）を、最大シグナル対照のために列11、12、23、24、行A～Hに加え、そして、既知の生成物、且つ、PRC2（1 μL ）の阻害剤であるSAHを、最小シグナル対照のために列11、12、23、24、行I～Pに加えた。野生型PRC2酵素及びニワトリ赤血球オリゴヌクレオソームを含むカクテル（40 μL ）を、Multidrop Combi（Thermo）によって加えた。化合物を、PRC2と一緒に25℃にて30分間インキュベートし、次に、非放射性及び ^3H -SAMの混合物を含むカクテル（10 μL ）を加え、そして、反応を開始させた（終量＝51 μL ）。終濃度は、以下の通りであった：野生型PRC2酵素が4 nMであり、非放射性SAMが430 nMであり、 ^3H -SAMが120 nMであり、ニワトリ赤血球オリゴヌクレオソームが120 nMであり、最小シグナル対照ウェル内のSAHが1 mMであり、そして、DMSO濃度が1%であった。次に、384ウェルポリプロピレンプレート内の50 μL の反応物を、384ウェルFlashプレートに移し、ニワトリ赤血球ヌクレオソームをプレート表面に固定し、次いで、Biotek ELx405プレートウォッシャー中の0.1%のTween20で3回洗浄した。次に、そのプレートを、PerkinElmer TopCount プレートリーダーで読み取って、毎分崩壊量（dpm）として計測されるか、又はその代わりに、毎分放射線量（cpm）と見なされる、Flashプレート

表面に結合した³H標識ニワトリ赤血球オリゴヌクレオソーム量を計測した。

【1630】

阻害率(%)の計算

【化242】

$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$

10

【1631】

式中、dpm=毎分崩壊量、cmpd=アッセイウェル内のシグナル、そして、min及びmaxはそれぞれの最小及び最大シグナル対照である。

【1632】

4パラメーターIC₅₀の当てはめ

【化243】

$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}} \right)^{\text{Hill Coefficient}}}$$

20

【1633】

式中、上限及び下限は、通常変動してもよいが、3パラメーターの当てはめにおいてそれぞれ100又は0に固定されてもよい。ヒル係数は通常変動してもよいが、3パラメーターの当てはめにおいて1に固定してもよい。Yは阻害率(%)であり、そして、Xは化合物濃度である。

【1634】

ペプチド基質(例えば、EZH2野性型及びY641F)に対するPRC2酵素アッセイのIC₅₀値を、以下の表3に示す。

30

【1635】

WSU-DLCL2Mエチル化アッセイ

【1636】

WSU-DLCL2懸濁細胞を、DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Germany) から購入した。RPMI/Glutamax 培地、ペニシリンーストレプトマイシン、熱不活性化ウシ胎仔血清、及びD-PBSを、Life Technologies, Grand Island, NY, USAから購入した。抽出バッファー及び中和バッファー(5×)を、Active Motif, Carlsbad, CA, USAから購入した。ウサギ抗ヒストンH3抗体をAbcam, Cambridge, MA, USAから購入した。ウサギ抗H3K27me3及びH3R共役抗ウサギIgGを、Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USAから購入した。TMB「Super Sensitive」基質は、BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, USAが供給源であった。IgG不含ウシ血清アルブミンを、Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USAから購入した。Tweenを含むPBS(10×PBST)を、KPL, Gaithersburg, MD, USAから購入した。硫酸を、Ricca Chemical, Arlington, TX, USAから購入した。免疫ELISAプレートを、Thermo, Rochester, NY, USAから購入した。V底細胞培養プレートを、Corning Inc., Corning, NY, USAから購入した。V底ポリプロピレンプレートを、Greiner Bio-One, Monroe, NC, USAから購入した。

40

【1637】

WSU-DLCL2懸濁細胞を、成長培地(10% v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清及

50

び100ユニット/mLのペニシリンーストレプトマイシンを補ったRPMI 1640) 中で維持し、そして、5%のCO₂下、37℃にて培養した。測定条件下では、細胞を、プレート振盪機上のアッセイ培地(20% v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清及び100ユニット/mLのペニシリンーストレプトマイシンを補ったRPMI 1640) 中で5%のCO₂下、37℃にてインキュベートした。

【1638】

1ウェルあたり200μLの96ウェルV底細胞培養プレートに、WSU-DLCL2細胞を、1mLあたり50,000細胞の濃度でアッセイ培地中に播種した。96ウェル供給プレートからの化合物(1μL)を直接的V底細胞プレートに加えた。プレートを、タイタープレート振盪機上で5%のCO₂、37℃にて96時間インキュベートした。4日間のインキュベーション後に、プレートを241xgで5分間遠心機にかけ、そして、培地を細胞プレートの各ウェルから細胞ペレットを壊すことなくそっと吸い出した。ペレットを200μLのDPBS中に再懸濁し、そして、プレートを再び241xgで5分間遠心機にかけた。上清を吸い出し、そして、冷(4℃)抽出バッファー(100μL)をウェルごとに加えた。プレートを、オービタルシェーカー上で4℃にて2時間インキュベートした。プレートを3427xgで10分間遠心機にかけた。上清(1ウェルあたり80μL)を、96ウェルV底ポリプロピレンプレートのそれぞれのウェルに移した。中和バッファー5×(1ウェルあたり20μL)を、上清が入っているV底ポリプロピレンプレートに加えた。未精製のヒストン調製物(CHP)を含むV底ポリプロピレンプレートを、オービタルシェーカー上で5分間インキュベートした。未精製のヒストン調製物を、100μLのコートングバッファー(1×PBS+BSA0.05% w/v)の入った二重反復の96ウェルELISAプレート内のそれぞれのウェルに加えた(1ウェルあたり2μL)。プレートを密封し、4℃にて一晩インキュベートした。翌日、プレートを、1ウェルあたり300μLの1×PBSTで3回洗浄した。ウェルを、1ウェルあたり300μLのELISA希釈液(PBS(1×)BSA(2% w/v)及びTween 20(0.05% v/v))で2時間ブロッキングした。プレートを1×PBSTで3回洗浄した。ヒストンH3検出プレートに関しては、ELISA希釈液で1:10,000に希釈した抗ヒストン-H3抗体(Abcam, ab1791)を、1ウェルあたり100μL加えた。H3K27トリメチル化検出プレートに関しては、ELISA希釈液中に1:2000に希釈した抗H3K27me3を、1ウェルあたり100μL加えた。プレートを室温にて90分間インキュベートした。プレートを、1ウェルあたり300μLの1×PBSTで3回洗浄した。ヒストンH3検出のために、ELISA希釈液で1:6000に希釈したHRP共役抗ウサギIgG抗体を、1ウェルあたり100μL加えた。H3K27me3検出のために、ELISA希釈液で1:4000に希釈したHRP共役抗ウサギIgG抗体を、1ウェルあたり100μL加えた。プレートを室温にて90分間インキュベートした。プレートを、1ウェルあたり300μLの1×PBSTで4回洗浄した。TMB基質を1ウェルあたり100μL加えた。ヒストンH3プレートを、室温にて5分間インキュベートした。H3K27me3プレートを、室温にて10分間インキュベートした。1Nの硫酸(1ウェルあたり100μL)で、反応を止めた。各プレートの吸光度を、450nmにて読み取った。

【1639】

最初に、以下の式：

【化244】

$$\left(\frac{H3K27me3 \text{ OD450 value}}{\text{Histone H3 OD450 value}} \right)$$

によって、各ウェルの比率を測定した。

【1640】

それぞれのプレートは、DMSOだけで処理した8つの対照ウェル（最小阻害）、並びに最大阻害（バックグラウンドウェル）のための8つの対照ウェルを含んだ。

【1641】

それぞれの対照タイプの比率の値の平均を計算し、そして、プレート内の各試験ウェル阻害率を決定するのに使用した。試験化合物を、25 μMから始まる、合計10個の試験濃度のために、DMSO中で三倍に連続希釈した。阻害率（％）を測定し、そして、化合物の濃度あたり二重反復試験のウェルを使用して、IC₅₀曲線を作り出した。このアッセイのIC₅₀値を、以下の表3に示す。

【1642】

阻害率（％）＝100－

【化245】

10

$$\left(\frac{(\text{Individual Test Sample Ratio}) - (\text{Background Avg Ratio})}{(\text{Minimum Inhibition Ratio}) - (\text{Background Average Ratio})} \right) * 100$$

【1643】

細胞増殖分析

【1644】

WSU-DLCL2懸濁細胞を、DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Germany) から購入した。RPMI/Glutamax 培地、ペニシリンーストレプトマイシン、熱不活性化ウシ胎仔血清を、Life Technologies, Grand Island, NY, USAから購入した。V底ポリプロピレン製384ウェルプレートをGreiner Bio-One, Monroe, NC, USAから購入した。細胞培養384ウェル白色不透明プレートをPerkin Elmer, Waltham, MA, USAから購入した。Cell Titer Glo（登録商標）をPromega Corporation, Madison, WI, USAから購入した。SpectraMax M5プレートリーダーをMolecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, USAから購入した。

【1645】

WSU-DLCL2懸濁細胞を、成長培地（10％v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清を補ったRPMI 1640）中で維持し、そして、5％のCO₂下、37℃にて培養した。測定条件下では、細胞を、アッセイ培地（20％v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清及び100ユニット/mLのペニシリンーストレプトマイシンを補ったRPMI 1640）中で5％のCO₂下、37℃にてインキュベートした。

【1646】

WSU-DLCL2細胞株の増殖に対する化合物の効果の評価のために、対数増殖期細胞を、終量50 μlのアッセイ培地中に1250細胞/mLの密度にて、白色不透明な384ウェルプレート内で平板培養した。化合物供給プレートを、10 mMから始め（このアッセイにおける化合物の最終的な最高濃度は20 μMであり、そして、DMSOは0.2％であった）、三重反復で9点、3倍に連続的にDMSO中で希釈することによって調製した。化合物ストックプレートからの100 nLのアリコート、細胞プレート内のそれぞれのウェルに加えた。100％の阻害対照は、200 nMの終濃度のスタウロsporinで処理した細胞から成り、そして、0％の阻害対照は、DMSO処理した細胞から成った。化合物の添加後に、アッセイプレートを、37℃、5％のCO₂、相対湿度>90％にて6日間インキュベートした。35 μlのCell Titer Glo（登録商標）試薬を細胞プレートに加える、細胞培養物中に存在しているATPの定量化によって、細胞生存率を評価した。発光をSpectraMax M5で読み取った。細胞生存率を50％阻害する濃度を、標準化した用量反応曲線の4パラメーターの当てはめを使用して決定した。このアッセイに関するIC₅₀値もまた、以下の表3に示す。

20

30

40

【表 3 - 1】

表 3

化合物 No.	EZH2 IC50ペプチドv2 (μ M)	Y641F IC ₅₀ (μ M)	WSU増殖IC ₅₀ (μ M)	WSU ELISA IC ₅₀ (μ M)
1	0.01745		0.56475	
2	0.0549			
3	0.24203			
4	0.28847			
5	11.21319			
6	0.12452			
7	28.43469			
8	0.13466			
9	0.169			
10	0.10131			
11	0.01409		1.46188	
12	0.07053			
13	0.03835			
14	0.05688			
15	0.1125			
16	0.05995			
17	0.02059			
18	0.11596			
19	0.05865			

10

20

【表 3 - 2】

化合物 No.	EZH2 IC ₅₀ ペプチドv2 (μ M)	Y641F IC ₅₀ (μ M)	WSU増殖IC ₅₀ (μ M)	WSU ELISA IC ₅₀ (μ M)
20	0.03908			
21	0.04017			
22	0.09501			
23	0.04153			
24	0.03473	0.0101		
25	0.05556			
26	0.0396	0.0273		
27	0.02365	0.00721	2.88863	
28	0.03924			
29	0.0919			
30	0.11932			
31	0.045			
32	0.06179			
35	0.04574	0.01625		
36	0.0149	0.00845	1.54311	
37	0.02701	0.05492		
38	0.0821	0.06699		
39	0.01275	0.01432	0.44838	
40	0.03107	0.01129		
41	0.03176	0.01044		
42	0.04322	0.02206		
43	0.02548	0.03009	0.8697	
44	0.01299	0.01107	0.369	0.29
45	0.07098	0.06219		
46	0.0999	0.07546		
47	0.03985	0.02028		
48	0.09673	0.07426		
49	0.0675	0.04624		
50	0.05468	0.0484		
51	0.1252	0.1399		
52	0.05805	0.03053		
53	0.05837	0.05602		
54	0.01367	0.01527	2.40618	
55	0.06006	0.02521		
56	0.03609	0.01737		
57	0.03226	0.02333		
59	0.01098	0.01513	0.52906	
60	0.23283	0.21286		
61	0.04662	0.0414		
62	0.17274	0.26915		
63	0.0857	0.06826		

10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物 No.	EZH2 IC ₅₀ ペプチドv2 (μ M)	Y641F IC ₅₀ (μ M)	WSU増殖IC ₅₀ (μ M)	WSU ELISA IC ₅₀ (μ M)
64	0.01055	0.01235		
65	0.01132	0.0089	0.15349	
66	0.07159	0.04481	0.16735	
67	0.00653	0.00586	0.11483	
68	0.01343	0.02623	0.19913	
69	0.00349	0.0026	0.10184	
70	0.03787	0.02958	0.20278	
71	0.00415	0.00219	0.18483	
72	0.01052	0.00841	0.27494	
73	0.00884	0.00698	0.17821	
74	0.00842	0.00632	0.24789	
75	0.00507	0.00348	0.07676	
76	0.00374	0.00572	0.09675	
77	0.00989	0.00512	0.15768	
78	0.00324	0.00476	2.64294	
79	0.00608	0.00778	0.15765	
80	0.00311	0.00388	0.14286	
81	0.01054	0.01073	0.40873	
82	0.00352	0.00281	0.11923	
83	0.00544	0.00418	0.18335	
84	0.01128	0.00612	0.27874	
86	0.00499	0.00112	0.42897	
87	0.00568	0.00429	0.15758	0.3332
88	0.00856	0.00591	0.15727	
89	0.00546		0.46186	
90	0.00199	0.00361	0.15639	
91	0.00315	0.00052	0.13796	
92	0.01169	0.01936		
93	0.00258	0.00087	0.10715	
94	0.00246	0.00207	0.08649	
95	0.00277	0.00155	0.49957	
96	0.01193	0.00899	1.52182	
97	0.0034	0.00296	0.08061	
98	0.00582	0.00708	0.35879	
99	0.00237	0.00256	0.37993	
100	0.02155	0.0297	0.43561	
101	0.00446	0.01163	0.79789	
102	0.02536	0.01484	0.58584	
103	0.00502	0.0082	0.35135	
104	0.00963	0.01291	0.33294	
105	0.00451	0.01065	0.16055	

10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物 No.	EZH2 IC ₅₀ ペプチドv2 (μ M)	Y641F IC ₅₀ (μ M)	WSU増殖IC ₅₀ (μ M)	WSU ELISA IC ₅₀ (μ M)
108	0.02337		2.54651	
109	0.01921	0.01627	0.68878	
110	0.00591	0.01239	0.11551	
111	0.00766	0.00718		
112	0.01831	0.01171	1.17698	
113	0.01883	0.01083	0.35799	
114	0.01503	0.01044	0.50615	
115	0.00783	0.00446	0.21772	
116	1.79155	1.2309		
117	3.81396	2.30794	> 20.0 μ M	
118	0.53042	0.388	4.87739	
119	1.5035	0.65543	> 20.0 μ M	
120	0.03304	0.01566	0.31157	
121	0.03614	0.03716	0.29603	
122	0.10684	0.07602	0.70354	
123	0.01159	0.01009	0.29189	
124	0.0129	0.00879	0.29994	
125	0.02473	0.02022	0.44695	
126	0.01495	0.01178	0.4696	
127	0.01177	0.02567	0.3175	
128	0.00594	0.00695	0.26136	
129	0.01782	0.02561	0.29282	
130	0.01581	0.03293	0.63755	
131	0.01136	0.02444	0.38733	
132	0.00466	0.01225	0.71249	
133	0.01687	0.02975	0.49827	
134	0.01118	0.0189	0.49018	
135	0.02757	0.0484	11.06003	
136	0.04262	0.08657	12.29135	
137	0.03317	0.02548	1.56152	
138	0.01173		1.40104	
139	0.00707	0.00503	0.30711	
140	0.00369	0.00454	0.37804	
141	0.00151	0.00195	0.07815	0.05978
142	1.20523	0.88814	13.37514	
143	0.00319	0.01274	0.174	
144	0.00806	0.00791	0.9863	
145	0.00139	0.00553	0.44891	
146	0.01633	0.01575	1.45675	
147	0.00344	0.00794	0.19934	
148	0.01171	0.02295	0.18403	

10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物 No.	EZH2 IC ₅₀ ペプチドv2 (μ M)	Y641F IC ₅₀ (μ M)	WSU増殖IC ₅₀ (μ M)	WSU ELISA IC ₅₀ (μ M)
149	0.04316	0.07359	0.63041	
150	0.01596	0.0559	1.46316	
151	0.03901	0.03888		
152	0.01101	0.02114	0.4062	
153	0.00437	0.00603	0.29683	
154	0.02378	0.02848		
155	0.01732	0.01753	1.23055	
156	0.00357	0.00814	0.1114	
158	0.0043	0.00509	0.27572	
159	0.01524	0.01214	1.74831	
160	0.01211	0.01466		
161	0.00438	0.00471		
162	0.00574	0.00679		
163	0.00981	0.00995	4.04577	
164	0.01324	0.00514	0.5309	
165	0.01133	0.00498	0.54719	
166	0.04563	0.01346	0.80396	
167	0.02564	0.00796	0.24542	
168	0.00995		0.59705	
169	0.01238	0.00274	3.26552	
170	0.00579	0.00163	0.41075	
171	0.00397	0.00076	0.3574	0.35597
172	0.00926	0.00421		
173	0.01293	0.00928	0.62489	
174	0.0067	0.00289	0.38381	
175	0.01195	0.00955	0.28812	
176	0.01339	0.01035	0.37475	
177	> 10.0 μ M	3.28759	8.1459	
178	0.01447	0.00507		
179	0.24404	0.18351		> 25.0 μ M
180	0.00994	0.00807		
181	0.00512	0.00223		
182	0.00666	0.00569		
183	0.00466	0.00387		1.52598
184	0.00092			0.57596
185	0.00338	0.00374		0.41458
186	0.00984			0.52611
188	0.01121			0.52668
189	0.00164	0.00182		0.1809
190	0.01559			0.53272
191	0.00384	0.00282		0.37332

10

20

30

40

【表 3 - 6】

化合物 No.	EZH2 IC50ペプチドv2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU増殖IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
192	0.00322			0.34642
193	0.00675	0.0082		0.34313
194	0.00462	0.00536		0.64562

【1 6 4 7】

実施例 1 9 9：最低細胞毒性濃度（L C C）の導出

10

【1 6 4 8】

細胞増殖が、細胞分裂前の細胞数に関連して、細胞分裂後に細胞数の倍増をもたらす細胞分裂を通して進むことは揺るぎない。一定の環境条件（例えば、p H、イオン強度、温度、細胞密度、培地のタンパク質含有量、増殖因子など）セットの下では、細胞は、十分な栄養物と他の必要な因子が入手可能であることを条件に、以下の方程式による連続した倍増（すなわち、細胞分裂）によって増殖する。

【1 6 4 9】

【化 2 4 6】

20

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A. 1})$$

式中、 N_t は、観察期間の開始後の時点（ t ）の細胞数であり、 N_0 は、観察期間の開始時点での細胞数であり、 t は、観察期間の開始後の時間であり、そして、 t_D は、細胞倍増に必要とされる時間間隔であり、倍増時間とも呼ばれる。

方程式 A. 1 は、等式、 $0.693 = \ln(2)$ を利用して、基数 e の指数方程式のより簡便な形態に変換される。

【1 6 5 0】

【化 2 4 7】

30

$$N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \quad (\text{A. 2})$$

【1 6 5 1】

細胞増殖（ k_p ）の速度定数は、逆に以下の倍増時間に関連する。

【1 6 5 2】

【化 2 4 8】

40

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A. 3})$$

【1 6 5 3】

方程式 A. 2 と A. 3 の組み合わせは、以下の式をもたらす。

【1 6 5 4】

【化 2 4 9】

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A. 4})$$

【1 6 5 5】

これにより、方程式 A. 4 によれば、細胞数は、対数期増殖と呼ばれる細胞増殖の初期の間、時間に関して指数関数的に増加すると予想される（図 1 A）。方程式 A. 4 のような指数方程式は、それぞれの側の自然対数を取ることによって線状にできる。

10

【1 6 5 6】

【化 2 5 0】

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A. 5})$$

【1 6 5 7】

これにより、時間の関数としての $\ln(N_t)$ に関するプロットは、図 1 B に例示されるとおり、 k_p と等しい勾配及び $\ln(N_0)$ と等しい y 切片を有する上行性の直線をもたらすと予想される。

20

【1 6 5 8】

環境条件における変化は、増殖速度定数 k_p の変化として定量可能である細胞増殖速度の変化をもたらす。増殖速度の変化をもたらす得る条件に共通するものは、観察期間の開始時点（すなわち、 $t = 0$ 時点）における抗増殖化合物の系への導入である。抗増殖化合物が細胞増殖に対して即座に影響するとき、当業者は、時間の関数としての $\ln(N_t)$ に関するプロットは全化合物濃度でリニアであり続け、そして、化合物の濃度増大時に k_p 値の減少を伴うと予想する。

【1 6 5 9】

抗増殖作用の基本メカニズムによって、いくつかの化合物は、すぐには増殖速度の変化を生じさせることができない。代わりに、化合物の影響が発現される前に潜伏期間があってもよい。そのような場合では、時間の関数としての $\ln(N_t)$ に関するプロットが二相性に見え、そして、化合物の影響が始まる時点が、相間のブレイクポイントとして同定される（図 2）。増殖に対する化合物の影響が即座であるか又は潜伏期間後に始まるかにかかわらず、各化合物濃度における増殖の速度定数は、化合物の影響が始まる時点から実験の観察期間の終わりまでの $\ln(N_t)$ 対時間の曲線の傾きによって規定されるのが最も良い。

30

【1 6 6 0】

成長している細胞に適用される化合物は、2つの一般的な方法：更なる細胞分裂の阻害（細胞静止）によるか又は細胞殺滅（細胞毒性）による、のうちの1つにより観察している増殖に影響し得る。化合物が細胞静止性のものであれば、化合物の濃度増大は、細胞分裂がこれ以上ないまで k_p 値を低下させる。この時点で、細胞増殖の速度、ひいては k_p 値はゼロになる。その一方、化合物が細胞毒性のものであれば、 k_p 値は2つの速度定数：化合物の存在下での連続的な細胞増殖の速度定数（ k_g ）と、化合物による細胞殺滅の速度定数（ k_d ）、で構成される。これにより、一定濃度の化合物における増殖の総合的な速度定数は、これらの拮抗する速度定数の絶対値の差である。

40

【1 6 6 1】

【化 2 5 1】

$$k_p = |k_g| - |k_d| \quad (\text{A. 6})$$

【1 6 6 2】

細胞増殖の速度が細胞殺滅の速度を上回っている化合物濃度では、 k_p 値は正値を有する（すなわち、 $k_p > 0$ ）。細胞増殖の速度が細胞殺滅の速度より低い化合物濃度では、 k_p 値は負の数であり（すなわち、 $k_p < 0$ ）、細胞数は時間と共に減少し、強い細胞毒性を示唆している。 k_g が k_d とちょうど一致しているときには、総合的な増殖速度定数（ k_p ）はゼロの値をとる。これにより、我々は、ゼロに相当する k_p 値をもたらす化合物濃度と最低細胞毒性濃度（LCC）を規定する。なぜなら、これより高いいずれの濃度でも明らかに観察される細胞毒性をもたらすからである。注意：LCC より低い濃度時に、細胞殺滅が起こる傾向があるが、その速度は残留細胞増殖の速度より低い。本明細書中での処置は、化合物作用の生物学的詳細を規定することを意図しない。むしろ、本明細書中での目標は、単に、細胞殺滅の速度が新しい細胞増殖を上回る化合物の濃度を客観的に定量化する実際的なパラメーターを規定することである。実際、LCC は、細胞毒性濃度よりむしろ、明白な細胞毒性が観察されるブレイクポイント又は臨界濃度を表す。こうした点では、LCC は、例えば、すべての分子がミセル構造内に組み込まれる脂質、界面活性剤又は他の界面活性剤種などの濃度を規定するのに使用される臨界ミセル濃度（CMC）などの他の物理的ブレイクポイント基準と同様であると見られる。

【1 6 6 3】

伝統的に、細胞増殖に対する抗増殖化合物の影響は、化合物の不存在下で（すなわち、ビヒクル若しくは溶媒対照サンプル；図 2 に関して）観察される半分まで細胞増殖速度を低減する化合物濃度と規定される、 IC_{50} 値によって最も一般的に定量化されてきた。しかしながら、 IC_{50} では、研究者が、細胞静止性化合物と細胞毒性化合物を区別できない。対照的に、LCC は、当業者が、こうした区別をしたり、さらに、強い細胞毒性挙動が生じるまでの過渡期の濃度を定量化することを容易に可能にする。

【1 6 6 4】

当業者が、（上記と図 2 で規定されるように）影響開始と実験終了の間の観察期間ウィンドウ窓を制限すると、そのとき、データは一般に、時間の関数としての $\ln(N_t)$ としてプロットされる 1 次方程式にうまく当てはまる（前掲を参照のこと）。このタイプの当てはめでは、 k_p 値は、試験化合物の各濃度において決定できる。化合物濃度（ $[I]$ ）の関数としての k_p 値の再プロットは、下降等温線の形態をとり、 $[I] = 0$ において $k_{\max}$ （ビヒクル又は溶媒対照サンプルによって規定される）の最大値及び無限大の化合物濃度において $k_{\min}$ の最小値を有する（図 3）。

【1 6 6 5】

【化 2 5 2】

$$k_p = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{[I]}{I_{\text{mid}}}} + k_{\min} \quad (\text{A. 7})$$

式中 I_{mid} は、 $k_{\max}$ と $k_{\min}$ の値の間にある k_p 値をもたらす化合物の濃度である（完全、且つ、純粋な細胞静止性化合物の場合を除き、 I_{mid} の値が IC_{50} と同一でないことに注意する）。これにより、再プロットデータの方程式 A. 7 への当てはめは、 $k_{\max}$ 、 $k_{\min}$

、及び I_{mid} の予測を提供する。化合物が（本明細書中で規定される）細胞静止性であるならば、 k_{min} 値はゼロ未満であるはずがない。細胞毒性化合物に関して、 k_{min} はゼロ未満になり、そして、 k_{min} の絶対値は、細胞殺滅における化合物の有効性に直接関連する。

【1666】

方程式 A. 7 から導き出した当てはめた値もまた、LCC 値を決定するのに使用できる。定義上、 $[I] = LCC$ であるとき、 $k_p = 0$ である。これにより、これらの条件下で、方程式 A. 7 が成立する。

【1667】

【化253】

10

$$0 = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{LCC}{I_{mid}}} + k_{\min} \quad (\text{A. 8})$$

【1668】

方程式 A. 8 の代数的な再構成が、LCC のための方程式をもたらす。

20

【1669】

【化254】

$$LCC = I_{mid} \left[\left(\frac{k_{\max} - k_{\min}}{-k_{\min}} \right) - 1 \right] \quad (\text{A. 9})$$

【1670】

30

この分析は、非線形曲線当てはめソフトウェアを実装するのが簡単であり、そして、薬物探索及び開発過程の間を通して、複合体活性の細胞アッセイ中にも適用できる。このように、LCC は、化合物 SAR（構造活性相関）の評価のための貴重な基準を提供することもできる。

【1671】

以下の表 4 は、WSU-DLC2 細胞に対する本発明の特定の化合物の LCC 及び IC_{50} データを提供する。

【表 4】

表 4

化合物 No.	11-day LCC (μ M)	IC50 (μ M)
	WSU-DLCL2	WSU-DLCL2
1	0.68	0.087
2	1.79	0.082
13	0.707	0.018
17	3.32	0.0072
36	0.368	0.011
44	0.182	0.0093
59	3.15	0.026
65	0.122	0.0018
69	0.0811	0.0062
75	0.0559	0.00097
87	0.0597	0.0057
67	0.084	0.0028
76	0.165	0.0062
141	0.0153	0.0023

【1672】

実施例200：インビボアッセイ
マウス

【1673】

雌Fox Chase SCID（登録商標）マウス（CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl, Charles River Laboratories）又は無胸腺症ヌードマウス（Crl:NU(Ncr)-Foxn1nu, Charles River Laboratories）は、試験のD1において8週齢であり、16.0～21.1gの体重（BW）があった。動物には、水（逆浸透1ppm Cl）、並びに18.0%の粗タンパク質、5.0%の粗脂肪、及び5.0%の粗繊維から成るNIH31改変及び放射線照射Lab Diet（登録商標）を自由摂取させた。そのマウスを、20～22℃（68～72°F）且つ40～60%の湿度にて、12時間の明サイクルの静的マイクロアイソレーター内の放射線照射Enrich-o'cobs（商標）寝床で飼育した。すべての手順が、拘束具、畜産、外科的処置手順、食餌及び水分調節、及び獣医医療に関するGuide for Care and Use of Laboratory Animalsの推薦に従っている。

腫瘍細胞の培養

【1674】

ヒトリンパ腫細胞株を、さまざまな供給元（ATCC、DSMZ）から入手した、例えばWSU-DLCL2はDSMZから入手した。それらの細胞株を、100ユニット/mLのペニシリンGナトリウム塩、100g/mLのストレプトマイシン、及び25g/mLゲンタマイシンを含むRPMI-1640培地中で懸濁培養としてPiedmontにおいて維持した。培地には、10%のウシ胎仔血清及び2mMのグルタミンを補った。細胞を、加湿インキュベーター内の組織培養フラスコ内、5%のCO₂及び95%の空気の雰囲気中、37℃にて培養した。

インビトロ腫瘍移植

【1675】

ヒトリンパ腫細胞株、例えば、WSU-DLCL2細胞を、対数増殖期の中頃に集菌し、そして、50%のMatrigel（商標）（BD Biosciences）を含むPBS中に再懸濁

した。それぞれのマウスには、右脇腹の皮下に 1×10^7 個の細胞（0.2 mL の細胞懸濁液）を与えた。腫瘍が、所望の $80 \sim 120 \text{ mm}^3$ の範囲に近づいたので、平均容積として増殖を観察するために二次元においてキャリパーで計測した。腫瘍サイズ（ mm^3 単位）を以下の式から計算した。

【化 2 5 5】

$$\text{腫瘍体積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

10

式中、 w = 腫瘍の幅（mm 単位）及び l = 腫瘍の長さ（mm 単位）である。腫瘍の重さは、1 mg が腫瘍容積 1 mm^3 に相当するという仮定を用いて予測できた。10～30 日後に、 $108 \sim 126 \text{ mm}^3$ の腫瘍を有するマウスを、 $117 \sim 119 \text{ mm}^3$ の平均腫瘍容積を有する処置群に選別した。

試験品

【1 6 7 6】

試験化合物を、室温にて遮光し保存した。それぞれの処置日に、新しい化合物製剤（例えば、化合物 44 のトリ HCl 塩又は化合物 87 のトリ HCl 塩の製剤）を、その粉末を脱イオン水中の 0.5 % のカルボキシメチルセルロース・ナトリウム（NaCMC）と 0.1 % の Tween（登録商標）80 に懸濁することによって調製した。毎日新たに、化合物 141（遊離塩基）を、無菌の生理的食塩水中に溶解し、そして、その pH を HCl で 4.5 に調整した。脱イオン水又は無菌の生理的食塩水 pH 4.5 中の 0.5 % の NaCMC 及び 0.1 % の Tween（登録商標）80 であるビヒクルを、同じスケジュールにおいてコントロール群を処置するのに使用した。製剤は、投与前には光を避け、4℃にて保存した。別段の定めがない限り、この実験で言及する及び試験する化合物は、この段落ではそれらの固有の塩形態で存在する。

20

処置計画

【1 6 7 7】

マウスを、経口強制投与（化合物 44 又は 87）又は腹腔内経路を介した注射（化合物 141）によって、 $12.5 \sim 600 \text{ mg/kg}$ の範囲の化合物用量、並びに日々の様々な量の TID（8 時間ごとに 1 日間 3 回）、BID（12 ごとに 1 日 2 回）又は（1 日 1 回）QD スケジュールにおいて処置した。各用量は、 $0.2 \text{ mL}/20 \text{ g}$ マウス（ 10 mL/kg ）の容積で提供し、そして、個々の動物の最後に記録した体重に対して調整した。最長処置の長さは 28 日間であった。

30

腫瘍容積の中央値（MTV）と腫瘍増殖阻害（TGI）の分析

【1 6 7 8】

治療効能を、最後の処置日に判定した。最終日に評価可能な、動物数、 n に関する腫瘍容積の中央値である MTV (n) を、各群について決定した。腫瘍増殖阻害率（%TGI）はいくつかのやり方で規定できる。最初に、示した対照群の MTV (n) と、薬物処置群の MTV (n) の差を、対照群の MTV (n) のパーセンテージとして示す：

40

【化 2 5 6】

$$\%TGI = \left(\frac{MTV(n)_{\text{control}} - MTV(n)_{\text{treated}}}{MTV(n)_{\text{control}}} \right) \times 100$$

【1 6 7 9】

%TGI を計算する別の方法は、1 日目から n 日目までの腫瘍サイズの変化で、 n が最後の処置日であることを考慮している。

【化 2 5 7】

$$\%TGI = \left(\frac{\Delta MTV_{control} - \Delta MTV_{treated}}{\Delta MTV_{control}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{control} = MTV(n)_{control} - MTV(1)_{control}$$

$$\Delta MTV_{treated} = MTV(n)_{treated} - MTV(1)_{treated}$$

10

毒性

【1 6 8 0】

動物は、1日目～5日目には毎日計量し、その後、試験の完了まで毎週2回計量した。マウスは、いずれかの不都合な、処置に関連した副作用の明白な兆候がないかどうか頻りに調べ、そしてそれを記録した。最大耐量(MTD)のための許容される毒性を、TR死亡による10%超の死亡率ではなく、試験中の20%未満の群平均BW減少と規定した。死亡は、臨床徴候、及び／又は検死によって、その死亡が治療の副作用に起因していたと証明された場合、あるいは、投薬期間中の不明な原因によるのであれば、TRとして分類されることになっていた。死亡は、治療の副作用に関係なかったという徴候があれば、NTRとして分類されることになっていた。投薬の間隔中のNTR死亡は、NTRa(偶発事故又は人的エラーによる)又はNTRm(侵襲及び／又は転移による検死で確認される腫瘍の播種による)として典型的には分類された。投薬期間中に不明な原因で死亡した経口的処置動物は、群の成績がTR分類及び検死を支持せず、投薬誤差を除外することがふさわしくないときに、NTRuとして分類され得る。

20

サンプリング

【1 6 8 1】

試験中の7日目又は28日目には、腫瘍における標的阻害を評価するために、あらかじめ指定された様式で、マウスからサンプルを得た。腫瘍を、RNAseを含まない条件下で指定したマウスから採取し、そして、二等分した。各動物からの冷凍腫瘍組織を、液体窒素中で急冷し、そして、乳鉢と乳棒で粉末にした。

30

統計的及び図式的分析

【1 6 8 2】

すべての統計的及び図式的分析を、Windows版のPrism3.03(GraphPad)で実施した。処置タイムコース全体にわたって対照と処置群の間の統計的有意性を検定するために、頻回測定ANOVA検定と、それに続く、Dunnett's多重比較事後検定、又は二元配置ANOVA検定を利用した。Prismでは、 $P > 0.05$ で有意ではない(ns)、 $0.01 < P < 0.05$ で有意である(「*」で表される)、 $0.001 < P < 0.01$ で非常に有意である(「**」)、そして、 $P < 0.001$ で極度に有意である(「***」)のという結果を報告する。

40

ヒストンの抽出

【1 6 8 3】

ヒストンの分離のために、60～90mgの腫瘍組織を、1.5mlの核抽出バッファー(10mMのTris-HCl、10mMのMgCl₂、25mMのKCl、1%のTriton X-100、8.6%のショ糖、及びRocheプロテアーゼインヒビタータブレット1836145)中で均質化し、そして、氷上で5分間インキュベートした。核を、600×g、4℃にて5分間の遠心分離によって回収し、そして、PBSで1回洗浄した。上清を取り除き、0.4Nの冷硫酸と共に15分毎にボルテックスして、ヒストンを1時間抽出した。抽出物を、10000g、4℃にて10分間の遠心分離によって

50

浄化し、そして、10×容の氷冷アセトンの入った新しい微小遠心管に移した。ヒストンを、-20℃にて2時間～一晩沈殿させ、10000gにて10分間の遠心分離によってペレットにし、そして、水で再懸濁した。

E L I S A

【1684】

ヒストンを、0.5 ng/μlのサンプルをもたらしのに相当する濃度に、コーティングバッファー（PBS+0.05%のBSA）中に調製し、そして、100 μlのサンプル又は標準を、二重反復で296ウェルE L I S Aプレートに加えた（Thermo LabSystems, Immulon 4HBX #3885）。プレートを密封し、そして、4℃にて一晩インキュベートした。翌日、プレートを、Bio Tekプレートウォッシャーにより300 μl/ウェルのPBST（PBS+0.05%のTween 20; 10×PBST, KPL#51-14-02）で3回洗浄した。プレートを、300 μl/ウェルの希釈液（PBS+2%のBSA+0.05%のTween 20）によってブロッキングし、室温にて2時間インキュベートし、そして、PBSTで3回洗浄した。すべての抗体を希釈液で希釈した。100 μl/ウェルの抗H3K27me3（CST#9733、50%グリセロールストック1:1,000）又は抗全H3（Abcam ab1791、50%グリセロールストック1:10,000）をそれぞれのプレートに加えた。プレートを室温にて90分インキュベートし、そして、PBSTで3回洗浄した。100 μl/ウェルの抗Rb-IgG-HRP（Cell Signaling Technology, 7074）を1:2,000でH3K27Me3プレートに加え、及び1:6,000でH3プレートに加え、そして、室温にて90分インキュベートした。プレートをPBSTで4回洗浄した。検出のために、100 μl/ウェルのTMB基質（BioRx Laboratories, #TMBs）を加え、そして、プレートを暗所内で室温にて5分間インキュベートした。反応を100 μl/ウェルの1N H₂SO₄で止めた。450 nmの吸光度を、SpectraMax M5マイクロプレートリーダーにより読み取った。

結果：

化合物87を用いた7日間のPD試験

【1685】

化合物87がインビボの腫瘍においてH3K27me3ヒストンマークを変えることができるか試験するために、WSU-DLCL2異種移植腫瘍を担持するマウスを、200 mg/kgのBID又は400 mg/kgのQDにて化合物87で、あるいは、ビヒクル（BIDスケジュール）で7日間処置した。1群あたり4匹の動物がいた。動物を最終投与の3時間後に安楽死させ、そして、腫瘍を先に記載したように凍結状態で保存した。ヒストン抽出に続いて、サンプルを、トリメチル化状態のヒストンH3K27（H3K27me3）又は総ヒストンH3に対する抗体を使用したE L I S Aアッセイに適用した。これらのデータに基づいて、全体的にメチル化されているもの対総H3K27の比を計算した。図4は、E L I S Aによって測定したすべての群に関する全体的なメチル化比の平均を示しており、そして、標的障害が、ビヒクルと比較して、約62.5%（400 mg/kg QD×7）～37.5%（200 mg/kg BID×7）に及ぶことを示唆している。

WSU-DLCL2異種移植モデルにおける化合物141を用いた28日間の有効性試験

【1686】

化合物141がインビトロにおいて腫瘍増殖障害を誘発するかどうか試験するために、WSU-DLCL2異種移植腫瘍を担持するマウスを、腹腔内注射を介して12.5、25、又は50 mg/kgのQDにて28日間、化合物141で処置した。腫瘍容積と体重を1週間に2回測定した。化合物141は、最小限の体重減少ですべての用量において十分な許容性があった。平行コホートのマウス（1群あたりn=4）を同じ用量で7日間処置し、そして、腫瘍のサンプリング及び評価のために、マウスを7日目の最後の用量の3時間後に安楽死させた。図5は、総H3に対して標準化してH3K27me3の全体的なメチル化を測定するE L I S Aの結果に示す。ビヒクルと比較して、39%～67%にわ

たる用量依存性標的阻害が観察できる。

【1687】

図6は、ビヒクル又は化合物141で処置した群に関する28日間の処置コースにわたる腫瘍増殖を示す。

【1688】

腹腔内経路を介して与えたビヒクルの投与の効果は、無処置群に対してビヒクル群において腫瘍増殖がより遅かった場合に、観察できる。

化合物141 (50 mg/kg、QD×28)の最も高い用量群だけが、ビヒクル群と比較し、腫瘍増殖阻害を示した(1日目から算出される33%、7日目から算出される43%)。反復測定ANOVAと、それに続いて、Dunnett's事後検定を使用したとき、腫瘍増殖は、ビヒクルと比較して、統計的に有意でなかったが、最終的な腫瘍サイズは、ビヒクルと比較して、50 mg/kgのDQ群において有意に小さかった(二元配置ANOVA、Bonferroni事後検定、 $p < 0.0001$)。

WSU-DLCL2異種移植モデルにおいて漸増用量の化合物44を用いた有効性試験【1689】

化合物44がインビボにおける抗腫瘍効果を誘発するかどうか試験するために、WSU-DLCL2異種移植腫瘍を担持するマウスを、37.5、75又は150 mg/kgのTIDの化合物44にて28日間処置した。実験の有効性試験群の1群あたり12匹のマウスがいる。並列コホートを、同じ用量にて7日間投薬し、7日後に標的阻害の評価をスケジューリングした(1群あたり $n = 6$)。図7は、ビヒクル及び化合物44処置群に関して28日間の処置コースにわたる腫瘍増殖を示す。明確な用量依存性腫瘍増殖阻害が観察できた。最も高い用量群だけが、反復測定ANOVAとDunnett's事後検定によってビヒクルに対して統計的に有意であった。最も高い用量群の腫瘍増殖阻害は、ビヒクルと比較して、58%(1日目から)又は73%(7日目から)であった。

【1690】

(両コホートに関して最後の投薬の3時間後)有効性コホートのための7日間の投薬後(平行PDコホート)、及び28日目の試験の最後に回収した腫瘍から、ヒストンを抽出した。図8は、H3K27me3メチルマークが用量依存様式で処置により変化し、且つ、最も高い用量群(150 mg/kgのTID)に関して7日目と比較して、28日目に統計的に有意なより良好な標的阻害が存在することを示す。

異なった投薬スケジュールにおける化合物44を用いた有効性試験

【1691】

化合物44が、TIDでなく他の投薬スケジュールであっても腫瘍増殖阻害に至るかどうか評価するために、TID、BID及びQDスケジュールを並べて比較するWSU-DLCL2異種移植有効性試験を実施した。1群あたり12匹の動物がおり、マウスを28日間処置した。図9は、ビヒクル及び化合物44処置群に関して28日間の処置コースにわたる腫瘍増殖を示している。腫瘍増殖阻害は、すべての用量及びスケジュールで達成された(以下の表5:WSU-DLX2異種移植における化合物44の異なった投薬スケジュールによって誘発された腫瘍増殖阻害の概要)。150 mg/kgのTID及び225 mg/kgのBIDだけが、反復測定ANOVA及びDunnett's事後検定によってビヒクルに対して統計的に有意であったが、化合物44処置群において最終的な腫瘍サイズのすべてが、二元配置ANOVA及びBonferroni事後検定によってビヒクルと統計的に異なっていた($p < 0.0001$)。

【表 5】

表 5

群	1 日目からの% TGI	7 日目からの% TGI
150 mg/kg TID	73	86
225 mg/kg BID	71	80
300 mg/kg BID	57	67
600 mg/kg QD	58	70

10

【1 6 9 2】

28 日目に、マウスを安楽死させ、そして、標的阻害を評価のために、最後の投薬の 3 時間後に、腫瘍を採取した。図 10 は、化合物 44 での処置が、すべての用量及びスケジュールに関して同程度の標的阻害を引き起こしたことを示している。

【1 6 9 3】

実施例 201:

KARPA S-422 ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫のマウス異種移植モデルに対する化合物 44 の抗癌効果

【1 6 9 4】

化合物 44 (HCl 塩の形態) を、ヒトびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の異種移植モデルである、KARPA S-422 マウス異種移植モデルにおける抗癌活性について試験した。別段の定めがない限り、この実験で言及される及び試験される化合物 44 はそのトリ HCl 塩の形態であった。平均腫瘍容積 (TV) が約 150 mm³ に達する RPA S-422 腫瘍に伴っている雌 KACAnN.Cg-Foxnlnu/CrlCrlj マウス (Charles River Laboratories Japan) 45 匹を、それらの TVs に基づいて選択し、そして、無作為に 5 群に割り振った。化合物 44 (80.5、161、322 及び 644 mg/kg) 又はビヒクルの経口投与を 1 日目に始めた。化合物 44 は、1 日目と 29 日目には毎日 1 回、そして、2 日目から 28 日目までは毎日 2 回与えた。投与容積 (0.1 mL/10 g 体重) は投与前に計量した体重から計算した。TV と体重を 1 週間に 2 回評価した。この実験のデザインを表 6 に示す。

20

30

【表 6】

表 6 : 投与計画

群	動物数	処理 (1 日 2 回)	ルート及びスケジュール
1	9	ビヒクル (0.5% メチルセルロース, 0.1% Tween-80)	P0; bid x 28 日
2	9	80.5 mg/kg 化合物 44 (HCl 塩)	P0; bid x 28 日
3	9	161 mg/kg 化合物 44 (HCl 塩)	P0; bid x 28 日
4	9	322 mg/kg 化合物 44 (HCl 塩)	P0; bid x 28 日
5	9	644 mg/kg 化合物 44 (HCl 塩)	P0; bid x 28 日

40

【1 6 9 5】

TV は、長楕円の容積に関するに式 $(L \times W^2) / 2$ {式中、L と W はそれぞれ直交した長さの測定値 (mm) である} によって、キャリパー測定値から計算される。

【1 6 9 6】

データは、平均 ± 標準偏差 (SD) として表す。ビヒクル処置と化合物 44 投与群の間の TV の差を、反復測定分析の変化 (ANOVA) と、それに続く、Dunnett 型多重比較検定で分析した。P < 0.05 (両側) の値が統計的に有意であると見なされた。統計的分析は、Prism 5 ソフトウェアパッケージバージョン 5.04 (GraphPad Sof

50

ware, Inc., CA, USA) を使用して実施した。

【1697】

処置期間中、644 mg/kg の投薬が、9 匹のマウスのうちの 2 匹の死亡につながった。最大耐量は、322 mg/kg に決定されたが、その投薬量では、本試験において、死亡又は体重減少が記録されなかったに（図 11 及び表 7）。

【1698】

化合物 44 は、用量依存性様式で 29 日目の全用量にてヒトびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 KARPAS-422 異種移植に対して有意な抗癌効果を示した（図 12）。腫瘍増殖阻害効果は 80.5 mg/kg で観察された。腫瘍の退縮は 161 及び 322 mg/kg で観察された。

【表 7】

表 7：マウス死亡率に対する化合物 44 の効果

処理 1 日 2 回	頭数 死/生
ビヒクル	0/9
Cpd 44 (HCl 塩) 80.5 mg/kg	0/9
Cpd 44 (HCl 塩) 161 mg/kg	0/9
Cpd 44 (HCl 塩) 322 mg/kg	0/9
Cpd 44 (HCl 塩) 644 mg/kg	2/9

援用

【1699】

本明細書中に言及したそれぞれの特許文献及び科学論文の全開示を、あらゆる目的のために援用する。

同等物

【1700】

本発明は、要旨又は本質的特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化できる。そのため、上記の実施形態は、本明細書中に記載した発明を制限するというよりむしろ説明に役立つものとあらゆる点で考慮されるべきである。よって、本発明の範囲は、上記の説明よりむしろ添付の請求項によって示され、そして、請求項の真意及びの請求項の同等物の範囲内にあるすべての変更をその中に受け入れるものとする。

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項 1)

式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩：

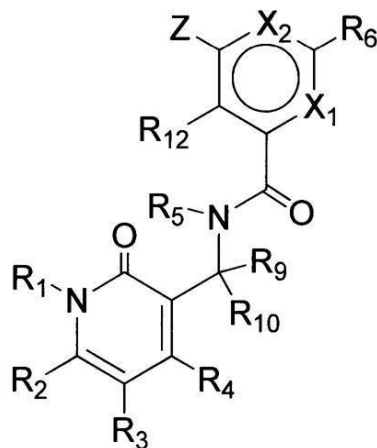
10

20

30

40

【化 1】



(I),

式中、

X₁ は、N または C R₁₁ であり；X₂ は、N または C R₁₃ であり；Z は、N R₇ R₈、O R₇、S (O)_n R₇、または C R₇ R₈ R₁₄ であり、ここで、n は、0、1、または 2 であり；各 R₁、R₅、R₉、および R₁₀ は、独立に H であるか、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C (O) O-C₁~C₆ アルキル、シアノ、C₁~C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁~C₆ アルキルアミノ、ジ C₁~C₆ アルキルアミノ、C₃~C₈ シクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、4~12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された C₁~C₆ アルキルであり；各 R₂、R₃、および R₄ は、独立に-Q₁-T₁ であり、ここで、Q₁ は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または C₁~C₆ アルコキシで、任意に置換された C₁~C₃ アルキルリンカーであり、および T₁ は、H、ハロ、ヒドロキシル、COOH、シアノ、または R_{S1} であり、ここで、R_{S1} は C₁~C₃ アルキル、C₂~C₆ アルケニル、C₂~C₆ アルキニル、C₁~C₆ アルコキシル、C (O) O-C₁~C₆ アルキル、C₃~C₈ シクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、アミノ、モノ C₁~C₆ アルキルアミノ、ジ C₁~C₆ アルキルアミノ、4~12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、かつ R_{S1} は、ハロ、ヒドロキシル、オキシ、COOH、C (O) O-C₁~C₆ アルキル、シアノ、C₁~C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁~C₆ アルキルアミノ、ジ C₁~C₆ アルキルアミノ、C₃~C₈ シクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、4~12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、R₆ は、C₆~C₁₀ アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の-Q₂-T₂ で任意に置換され、ここで、Q₂ は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または C₁~C₆ アルコキシで、任意に置換された C₁~C₃ アルキルリンカーであり、および T₂ は、H、ハロ、シアノ、-O R_a、-N R_a R_b、-(N R_a R_b R_c)⁺ A⁻、-C (O) R_a、-C (O) O R_a、-C (O) N R_a R_b、-N R_b C (O) R_a、-N R_b C (O) O R_a、-S (O)₂ R_a、-S (O)₂ N R_a R_b、または R_{S2} であり、ここで、各 R_a、R_b、および R_c は、独立に H、または R_{S3} であり、A⁻ は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 R_{S2}

と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、または R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{S2} 、 R_{S3} 、および R_a と R_b により形成される4～12員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、および $-C(O)NR_dR_e$ (各 R_d と R_e は、独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の2種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環で、かつハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで Q_4 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、または $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換され、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、または R_{S4} であり、ここで、各 R_f と R_g は独立に、Hまたは R_{S5} であり、各 R_{S4} と R_{S5} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、および、各 R_{S4} と R_{S5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q は0、1、または2であり、 R_q は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ はオキソであり；

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立にH、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} 、または $COOR_{S6}$ であり、ここで R_{S6} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{S6} は、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたは

10

20

30

40

50

それ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合しているN原子とともに、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合しているC原子とともに、C3～C8シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各4～11員ヘテロシクロアルキル環又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、1つまたはそれ以上の $Q_6 - T_6$ で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、C(O)、C(O)NR_m、NR_mC(O)、S(O)₂、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカー(R_m は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)であり、 T_6 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、またはS(O)_pR_pであり、ここで、pは0、1、または2であり、 R_p は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_6 がH、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_6 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-Q_6 - T_6$ はオキソであり、そして

R_{14} は、存在しないか、Hであるか、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

(項2)

上記項1に記載の化合物であって、

X_1 は、NまたはCR₁₁であり；

X_2 は、NまたはCR₁₃であり；

Zは、NR₇R₈、OR₇、SR₇、またはCR₇R₈R₁₄であり；

各 R_1 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、独立にHであるか、またはハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_2 、 R_3 、および R_4 は、独立に $-Q_1 - T_1$ であり、ここで、 Q_1 は結合であるか、または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_1 は、H、ハロ、ヒドロキシル、COOH、シアノ、またはR_{s1}であり、ここで、R_{s1}は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、4～7員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつR_{s1}は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、COOH、C(O)O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、

R_6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々

が1つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、
 または、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで、任意に置換され
 た $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-$
 NR_aR_b 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)$
 NR_aR_b 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、
 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、または R_{S2} であり、ここで、各 R_a 、 R_b 、および R_c は、
 独立にH、または R_{S3} であり、 A^- は、医薬的に許容し得るアニオンであり、各 R_{S2}
 と R_{S3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリ
 ール、4～7員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、また
 は R_a と R_b は、これらが結合しているN原子とともに、0または1個の追加のヘテロ
 原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{S2} 、 R_{S3} 、お
 よび R_a と R_b により形成される4～7員ヘテロシクロアルキル環は、1つまたはそれ以
 上の $-Q_3-T_3$ により、任意に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または、各々
 がハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意に置換された C_1
 $\sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、5
 もしくは6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、
 および $-C(O)NR_dR_e$ （各 R_d と R_e は、独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであ
 る）からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の2
 種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、および
 Sから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5もしくは6員環で、かつハロ
 、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アル
 コキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 C_3
 $\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、および
 5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で
 任意に置換された5もしくは6員環、を形成し、ただし、 $-Q_2-T_2$ はHではなく、
 R_7 は $-Q_4-T_4$ で任意に置換され、ここで Q_4 は、結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリン
 カー、または $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーは、ハロ、シアノ、ヒド
 ロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、および T_4 は、H、ハロ、シアノ、 NR
 fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)$
 NR_fOR_g 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、または R_{S4} であり、こ
 こで、各 R_f と R_g は、独立にHまたは R_{S5} であり、各 R_{S4} と R_{S5} は、独立に C_1
 $\sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアル
 キル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、または5もしくは6員ヘ
 テロアリールであり、および、各 R_{S4} と R_{S5} は、1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$
 で任意に置換され、ここで、 Q_5 は結合、 $C(O)$ 、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、
 $S(O)_2$ 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アル
 キルであり、および T_5 は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキ
 ルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロア
 ルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、または $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q は0
 、1、または2であり、 R_q は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$
 アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシク
 ロアルキル、または5もしくは6員ヘテロアリールであり、かつ、 T_5 が、H、ハロ、ヒ
 ドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒド
 ロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、
 ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～
 7員ヘテロシクロアルキル、および5もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択さ
 れる1つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 $-Q_5-T_5$ はオキソで
 あり、ただし、 R_7 はHではなく、

10

20

30

40

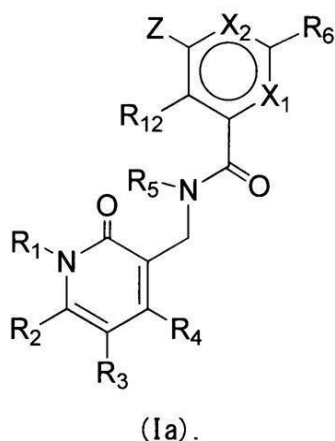
50

各 R_8 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} は、独立に H、ハロ、ヒドロキシル、 COOH 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} 、または COOR_{S6} であり、ここで R_{S6} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、またはジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノであり、かつ R_{S6} は、ハロ、ヒドロキシル、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、およびジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換され、または、 R_7 と R_8 は、これらが結合している N 原子とともに、0 ～ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ～ 11 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、または R_7 と R_8 は、これらが結合している C 原子とともに、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、または 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 11 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、かつ R_7 と R_8 により形成される各 4 ～ 11 員ヘテロシクロアルキル環又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルは、1 つまたはそれ以上の $\text{Q}_6 - \text{T}_6$ で任意に置換され、ここで、 Q_6 は結合、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_m$ 、 $\text{NR}_m\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカー (R_m は、H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである) であり、 T_6 は、H、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、または $\text{S}(\text{O})_p \text{R}_p$ であり、ここで、 p は 0、1、または 2 であり、 R_p は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、または 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、かつ、 T_6 が H、ハロ、ヒドロキシル、またはシアノである時を除いて、 T_6 は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で任意に置換され、または $-\text{Q}_6 - \text{T}_6$ はオキソであり、そして R_{14} は、存在しないか、H であるか、またはハロ、ヒドロキシル、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである、化合物。

(項 3)

化合物が式 (Ia) である、上記項 1 に記載の化合物：

【化 2】



(項 4)

X_1 が CR_{11} であり、 X_2 が CR_{13} である、上記項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5)

X_1 が CR_{11} であり、 X_2 が N である、上記項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6)

X_1 が N であり、 X_2 が CR_{13} である、上記項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7)

X_1 が N であり、 X_2 が N である、上記項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8)

Z が NR_7R_8 である、上記項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 9)

Z が $CR_7R_8R_{14}$ である、上記項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 10)

Z が OR_7 である、上記項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 11)

Z が SR_7 である、上記項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 12)

R_6 が、1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で置換されたフェニルである、上記項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 13)

R_6 が、N、O、および S から選択される 1～3 個の追加のヘテロ原子を含有し、かつ 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換された、5 または 6 員ヘテロアリールである、上記項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 14)

R_6 が、ピリジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、またはチエニルであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に置換されている、上記項 1～11 および 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 15)

上記項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 T_2 が、 $-NR_aR_b$ または $-C(O)NR_aR_b$ であり、ここで、各 R_a と R_b は、独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～12 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 $C_1 \sim C_6$ アルキルと 4～12 員ヘテロシクロアルキル環は 1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換されている、化合物。

(項 16)

Q_2 が、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである、上記項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 17)

R_7 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または 4～12 員ヘテロシクロアルキルであり、各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている、上記項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 18)

R_7 が、1 つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換された 4～12 員ヘテロシクロアルキルである、上記項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 19)

R_7 が、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シ

10

20

30

40

50

クロペンチル、またはシクロヘキシルであり、各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている、上記項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

(項20)

1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ がオキソである、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項21)

T_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または4～12員ヘテロシクロアルキルである、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項22)

Q_5 が結合であり、 T_5 が、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～12員ヘテロシクロアルキルである、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項23)

Q_5 が、CO、 $S(O)_2$ 、またはNHC(O)であり、 T_5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～12員ヘテロシクロアルキルである、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項24)

Q_5 が $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 が、Hまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項25)

Q_5 が $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_5 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、または $S(O)_q R_q$ である、上記項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項26)

R_{11} がHである、上記項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

(項27)

R_7 が、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、その各々が $-Q_5-T_5$ で任意に置換されている、上記項1～17および26のいずれか1項に記載の化合物。

(項28)

Q_5 がNHC(O)であり、 T_5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、上記項1～17および26～27のいずれか1項に記載の化合物。

(項29)

R_7 がイソプロピルである、上記項1～17および26のいずれか1項に記載の化合物。

(項30)

各 R_2 および R_4 が、独立にHであるか、またはアミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、もしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、上記項1～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項31)

各 R_2 と R_4 がメチルである、上記項1～30のいずれか1項に記載の化合物。

(項32)

R_1 がHである、上記項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項33)

R_{11} が、H、メチル、エチル、エテニル、またはハロである、上記項1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項34)

R_{11} がメチルである、上記項1～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項35)

R_{12} がエチルである、上記項1～33のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項 3 6)

R_{12} がエチニルである、上記項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 7)

R_8 が、H、メチル、またはエチルである、上記項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 8)

R_8 がメチルである、上記項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 9)

R_8 がエチルである、上記項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 0)

Z が、 NR_7R_8 または $CR_7R_8R_{14}$ であり、ここで、 R_7 と R_8 は、これらが結合している原子とともに、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、シクロヘキセニル（これらの各々は、1 つの $-Q_6-T_6$ で任意に置換される）からなる群から選択される環を形成する、上記項 1 ～ 9、12 ～ 14、26、および 30 ～ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 1)

R_{13} が、H またはメチルである、上記項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 2)

R_{13} が、H である、上記項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

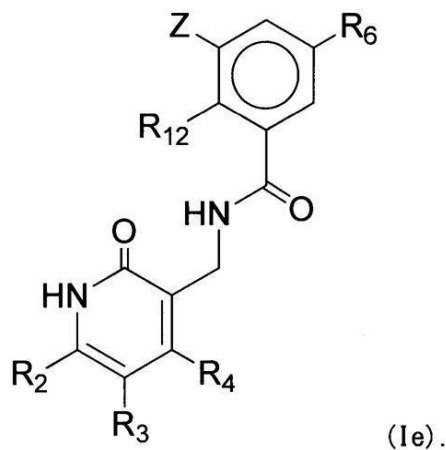
(項 4 3)

R_3 が H である、上記項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 4)

化合物が式 (I e) :

【化 3】



の化合物である、上記項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 5)

化合物が式 (I g) :

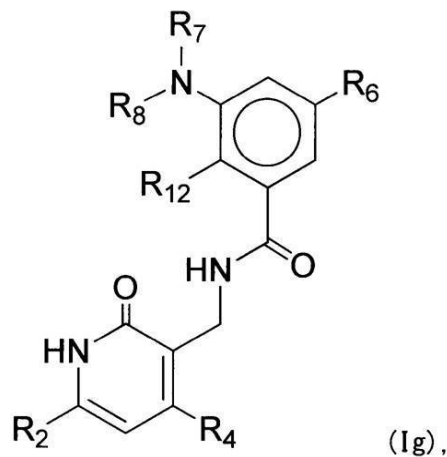
10

20

30

40

【化 4】



10

の化合物であり、ここで、 R_2 、 R_4 、および R_{12} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、上記項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 6)

20

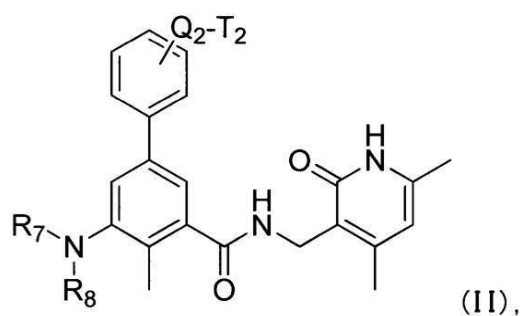
上記項 1～3、4 4、および 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたはそれ以上の $-Q_2-T_2$ で任意に独立に置換され、ここで、 Q_2 は結合であるか、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および T_2 は、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、または R_{s2} であり、ここで、各 R_a と R_b は、独立に H または R_{s3} であり、各 R_{s2} と R_{s3} は、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R_a と R_b は、これらが結合している N 原子とともに、0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、および、各 R_{s2} 、 R_{s3} 、および R_a と R_b により形成される 4～7 員ヘテロシクロアルキル環は、1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により、任意に独立に置換され、ここで、 Q_3 は結合であるか、または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、および、 T_3 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、 OR_d 、 $-S(O)_2R_d$ 、および $-NR_dR_e$ (各 R_d と R_e は、独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択され、または $-Q_3-T_3$ は、オキソであり；または、任意の 2 種の隣接している $-Q_2-T_2$ は、これらが結合している原子とともに、N、O、および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を任意に含有する 5 もしくは 6 員環を形成する、化合物。

30

(項 4 7)

化合物が、式 (I I) :

【化 5】



10

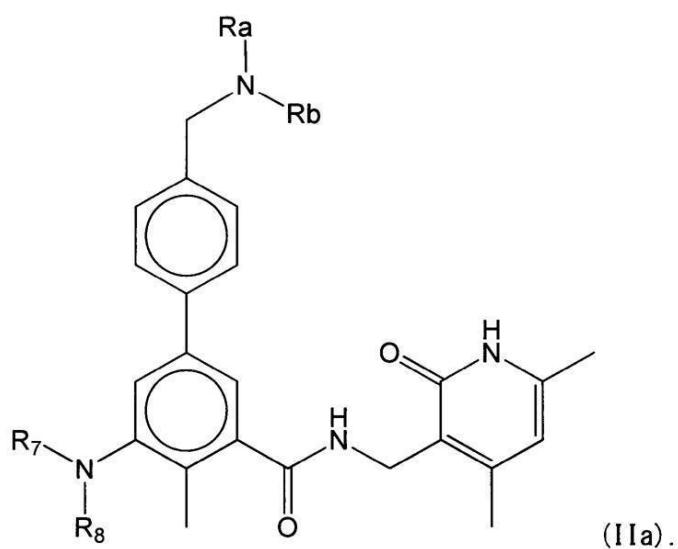
の化合物であり、ここで、 Q_2 は結合またはメチルリンカーであり、 T_2 は、H、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、または $-S(O)_2NR_aR_b$ であり、 R_7 は、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、これらの各々は $-Q_5-T_5$ で任意に置換され、 R_8 はエチルである、上記項 1～3、44、および 45 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 48)

化合物が、式 (IIa) :

20

【化 6】



30

の化合物である、上記項 1～3、44、および 45 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 49)

各 R_a と R_b が、独立に H であるか、または 1 つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、上記項 1～3、44、45、47、および 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 50)

R_a と R_b の 1 つが H である、上記項 1～3、44、45、47、および 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 51)

R_a と R_b が、これらが結合している N 原子とともに、N 原子への 0 または 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、この環は、1 つまたは

50

それ以上の $-Q_3-T_3$ により任意に置換されている、上記項1～3、44、45、47、および48のいずれか1項に記載の化合物。

(項52)

R_a と R_b が、これらが結合しているN原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルを形成し、この環は、1つまたはそれ以上の $-Q_3-T_3$ により任意に置換されている、上記項1～3、44、45、47、および48のいずれか1項に記載の化合物。

(項53)

R_a と R_b が、これらが結合しているN原子とともに、モルホリニルを形成している、上記項52に記載の化合物。

(項54)

R_7 が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ により任意に置換されている、上記項1～3、44、45、および47～53のいずれか1項に記載の化合物。

(項55)

R_7 が、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、またはシクロヘプチルであり、その各々が1つまたはそれ以上の $-Q_5-T_5$ により任意に置換されている、上記項1～3、44、45、および47～53のいずれか1項に記載の化合物。

(項56)

R_7 が、テトラヒドロピランである、上記項1～3、44、45、および47～53のいずれか1項に記載の化合物。

(項57)

R_8 が、Hであるか、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、およびジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、上記項1～3、44、45、および47～56のいずれか1項に記載の化合物。

(項58)

R_8 が、H、メチル、またはエチルである、上記項1～3、44、45、および47～56のいずれか1項に記載の化合物。

(項59)

化合物が、表1中の化合物から選択される、上記項1に記載の化合物。

(項60)

化合物が、化合物13、1、2、11、12、17、20、21、36、42、43、44、59、65、67、68、69、73、75、76、78、80、82、83、87、88、89、90、91、94、97、103、105、138、および141、およびその医薬的に許容し得る塩から選択される、上記項1に記載の化合物。

(項61)

治療的有効量の上記項1～60のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、および医薬的に許容し得る担体を含む、医薬組成物。

(項62)

治療的有効量の上記項1～60のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を、必要な対象に投与することを含んでなる、癌を治療する方法。

(項63)

癌の治療または予防に使用される、上記項1～60のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

【図 1】

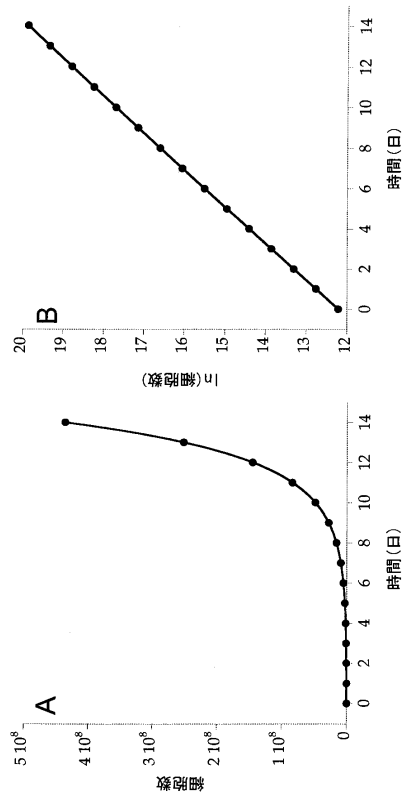


Figure 1

【図 2】

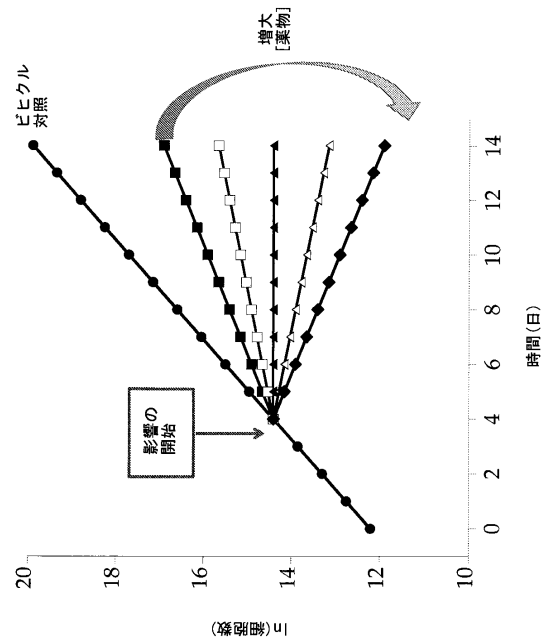


Figure 2

【図 3】

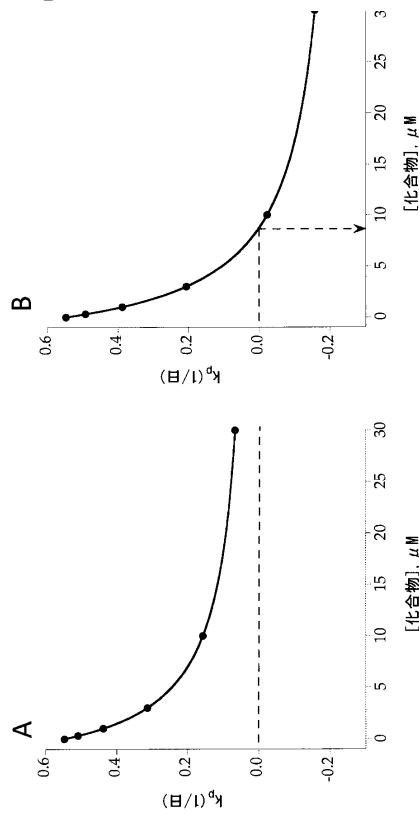


Figure 3

【図 4】

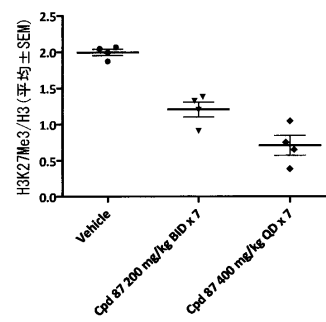


Figure 4

【図 5】

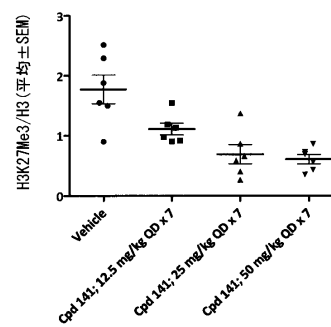


Figure 5

【図 6】

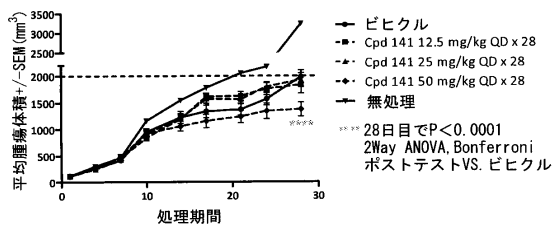


Figure 6

【図 7】

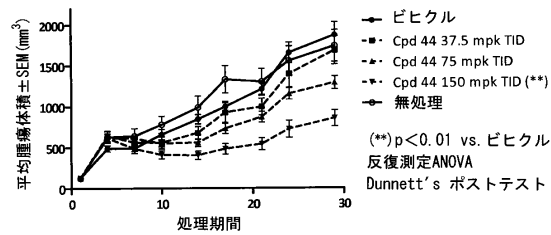


Figure 7

【図 10】

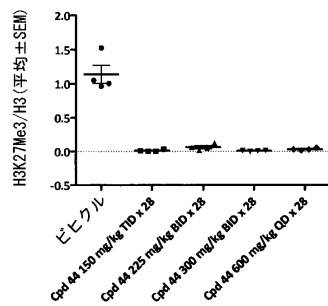


Figure 10

【図 8】

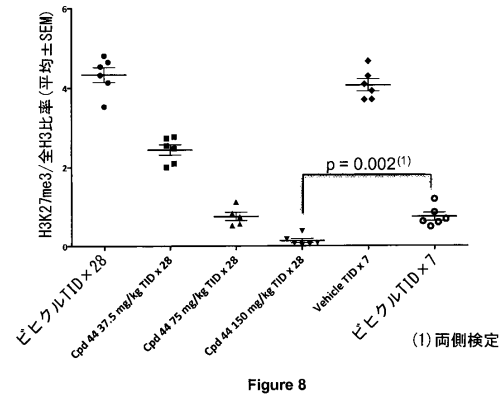


Figure 8

【図 9】

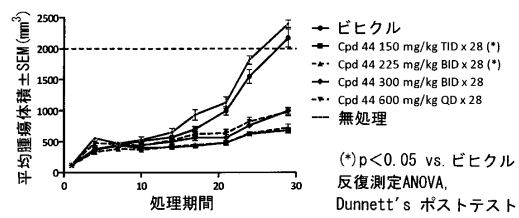


Figure 9

【図 12】

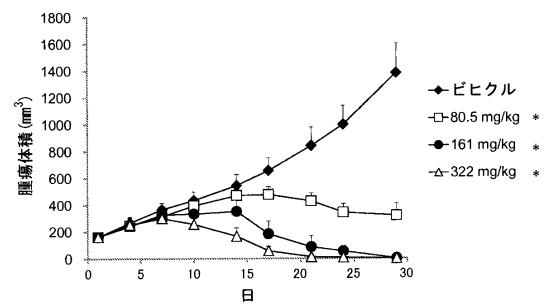


Figure 12

【図 11】

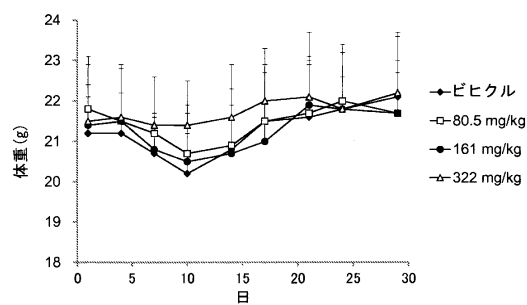


Figure 11

【配列表】

0005933686000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 491/08	(2006.01)	C 0 7 D 491/08
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 K 14/47	(2006.01)	C 0 7 K 14/47

- (72)発明者 ケビン ウェイン カンツ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01801, ウォバーン, ニュー ブレッジ ロード 8
- (72)発明者 リチャード チェスワース
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01742, コンコード, ストロベリー ヒル ロード 584
- (72)発明者 ケニス ウィリアム ダンカン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02062, ノーウッド, ルーズベルト アベニュー 132
- (72)発明者 ハイケ カイルハック
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02478, ベルモント, ファルマス ストリート 3
- (72)発明者 ナタリー ワーホリック
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02135, ブライトン, ストラスモア ロード 81, アパートメント 32
- (72)発明者 クリスティン クラウス
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02191, ウェイマス, ウェイハム ロード 29
- (72)発明者 関 雅史
茨城県つくば市東光台5-1-3エーザイ株式会社筑波研究所内
- (72)発明者 白鳥 修司
茨城県つくば市東光台5-1-3エーザイ株式会社筑波研究所内
- (72)発明者 河野 智
茨城県つくば市東光台5-1-3エーザイ株式会社筑波研究所内
- (72)発明者 ティモシー ジェイムズ ネルソン ウィグル
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02451, ウォルサム, マリビスタ アベニュー 111

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2011/140325 (WO, A1)
国際公開第2011/140324 (WO, A1)

国際公開第2012/005805 (WO, A1)
国際公開第2012/142513 (WO, A1)
国際公開第2010/007116 (WO, A1)
特表2006-519232 (JP, A)
特表2005-536450 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY (STN)