

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6474166号
(P6474166)

(45) 発行日 平成31年2月27日 (2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日 (2019.2.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/82 (2006.01)

C O 7 D 213/82 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-544111 (P2016-544111)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月31日 (2014.12.31)
 (65) 公表番号 特表2017-501200 (P2017-501200A)
 (43) 公表日 平成29年1月12日 (2017.1.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/072922
 (87) 国際公開番号 W02015/103355
 (87) 国際公開日 平成27年7月9日 (2015.7.9)
 審査請求日 平成29年10月31日 (2017.10.31)
 (31) 優先権主張番号 6/DEL/2014
 (32) 優先日 平成26年1月1日 (2014.1.1)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(73) 特許権者 510115720
 メディベイション テクノロジーズ エル
 エルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 05, サンフランシスコ, マーケット
 ストリート 525, 36ティーエイ
 チ フロア
 (74) 代理人 100107489
 弁理士 大塩 竹志
 (72) 発明者 ライ, ルーパ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 05, サンフランシスコ, マーケット
 ストリート 525, 36ティーエイ
 チ フロア, メディベイション テクノ
 ロジーズ, インコーポレイテッド 気付
 最終頁に続く

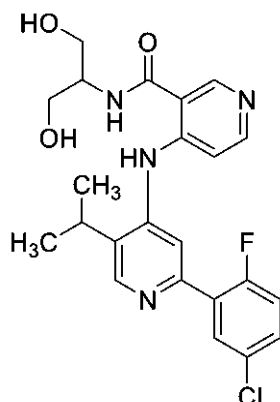
(54) 【発明の名称】 化合物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - ((2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
 - イル) アミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド :

【化 1 1 0】



10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

20

前記薬学的に許容される塩が、塩酸塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるビヒクルまたは賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する疾患または障害を処置するための薬学的組成物であって、前記疾患または障害が癌である、薬学的組成物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び癌免疫療法薬を含む、癌を処置するための組み合わせ薬物。

10

【請求項 6】

前記薬学的組成物が癌免疫療法薬と組み合わせて投与することを特徴とする、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

癌免疫療法薬を含む、癌を処置するための薬学的組成物であって、前記組成物が請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与することを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 8】

過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する疾患または障害を処置するための薬物の製造における、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記疾患または障害が癌である、使用。

20

【請求項 9】

過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する疾患または障害を処置するための薬物の製造における、癌免疫療法薬と組み合わせた、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記疾患または障害が癌である、使用。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩および癌免疫療法薬を含む、過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する疾患または障害を処置するための組み合わせ薬物であって、前記疾患または障害が癌である、組み合わせ薬物。

30

【請求項 11】

前記癌が、前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌、または乳癌である、請求項 4、6、及び 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記癌免疫療法薬が、抗体療法薬を含む、請求項 6、7、及び 11（請求項 11 は請求項 6 または 7 に従属する限りにおいて）のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記癌が、前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌、または乳癌である、請求項 5 または 10 に記載の組み合わせ薬物。

【請求項 14】

前記癌免疫療法薬が、抗体療法薬を含む、請求項 5、10、及び 13 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ薬物。

40

【請求項 15】

前記癌が、前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌、または乳癌である、請求項 8 または 9 に記載の使用。

【請求項 16】

前記癌免疫療法薬が、抗体療法薬を含む、請求項 9 または 15（請求項 15 は請求項 9 に従属する限りにおいて）に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本開示に引用される各参考文献は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する状態の処置（療法）に有用な化合物及び組成物に関し、また、1つ以上の癌免疫療法薬と組み合わせて使用されてもよい。

【0003】

（発明を実施するための形態）

本発明は、以下に記載されるように、化合物、その調製のためのプロセス、それを含有する薬学的組成物、ならびに過剰な形質転換成長因子（TGF）活性に関連する状態の処置のためにこれらの化合物及び組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0004】

TGF は、細胞成長及び分化、胚発生及び骨発生、細胞外基質形成、造血、ならびに免疫応答及び炎症応答の多面発現調節因子である、例えば、TGF 1、TGF 2、及びTGF 3を含む多機能性タンパク質のスーパーファミリーに属する（Roberts and Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95: 419 - 58; Massague, et al., Ann. Rev. Cell. Biol. (1990) 6: 597 - 646）。例えば、TGF 1は、上皮細胞を含む多くの細胞型の成長を抑制するが、様々な種類の間葉系細胞の増殖を刺激する。このスーパーファミリーの他のメンバーには、アクチビン、インヒビン、骨形態形成タンパク質、及びミューラ管抑制物質が含まれる。TGF ファミリーのこれらのメンバーは、細胞内シグナル伝達経路を開始し、細胞周期を調節するか、増殖応答を制御するか、またはアウトサイド-イン細胞シグナル伝達、細胞接着、遊走、及び細胞間情報伝達を媒介する細胞外基質タンパク質に関連する遺伝子の発現を最終的に引き起こす。

【0005】

それ故に、TGF 細胞内シグナル伝達経路の抑制剤は、主に線維増殖性疾患の処置に有用であると認識されている。線維増殖性疾患には、未制御のTGF 活性に関連する腎障害、ならびに糸球体腎炎（GN）、例えばメサングウム増殖性GN、免疫GN、及び半月体形成性GNなどを含む過剰な線維症が含まれる。他の腎状態には、糖尿病性腎症、間質性腎線維症、シクロスポリンを受けている移植患者における腎線維症、及びHIV関連腎症が含まれる。膠原血管障害には、進行性全身性硬化症、多発性筋炎、強皮症、皮膚筋炎、好酸球性筋膜炎、モルフェア、またはレイノー症候群の発生に関連する障害が含まれる。過剰なTGF 活性に起因する肺線維症には、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症、ならびに、全身性エリテマトーデス及び強皮症、化学物質との接触、またはアレルギーなどの自己免疫障害にしばしば関連する間質性肺線維症が含まれる。線維増殖性特徴に関連する別の自己免疫障害は、リウマチ性関節炎である。線維増殖性状態は、外科的眼科手技に関連し得る。かかる手技には、増殖性硝子体網膜症を伴う網膜復位術、眼内レンズ挿入術を伴う白内障摘出術、及び緑内障後ドレーナージ手術が含まれる。

加えて、TGF ファミリーのメンバーは、様々な癌の進行に関連し（M. P. de Caestecker, E. Piek, and A. B. Roberts, J. National Cancer Inst., 92 (17), 1388 - 1402 (2000)）、TGF ファミリーのメンバーは、多くの腫瘍において大量に発現する。Derynck, Trends Biochem. Sci., 1994, 19, 548 - 553。例えば、TGF 1は、おそらく非形質転換細胞の増殖の抑制により腫瘍の形成を抑制することが見出されている。しかしながら、一旦腫瘍が生じると、TGF 1は、腫瘍の成長

10

20

30

40

50

を促進する。N. Dumont and C. L. Arteaga, Breast Cancer Res., Vol. 2, 125 - 132 (2000)。このように、TGF 経路の抑制剤は、肺癌、皮膚癌、及び結腸直腸癌など、多くの形態の癌の処置にも有用であると認識されている。具体的には、これらは、乳癌、膵臓癌、及び神経膠腫を含む脳癌の処置に有用であると見なされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Roberts and Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95: 419 - 58

10

【非特許文献2】Massague, et al., Ann. Rev. Cell. Biol. (1990) 6: 597 - 646

【非特許文献3】M. P. de Caestecker, E. Piek, and A. B. Roberts, J. National Cancer Inst., 92 (17), 1388 - 1402 (2000)

【非特許文献4】Derynck, Trends Biochem. Sci., 1994, 19, 548 - 553

【非特許文献5】N. Dumont and C. L. Arteaga, Breast Cancer Res., Vol. 2, 125 - 132 (2000)

【発明の概要】

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

簡潔さ及び例示の目的で、本発明の原理は、その特定の例示的な実施形態を主に参照することにより説明される。加えて、本発明の十分な理解を提供するために、以下の説明において多くの具体的詳細が記載される。しかしながら、これらの具体的詳細に限定されることなく本発明が実践され得ることが、当業者には明らかとなるであろう。他の事例では、本発明を不必要に不明瞭にしないように、周知の方法及び構造は詳細に記載されない。

【0008】

具体的に例示されている化合物に加えて、本化合物の幾何異性体（シス／トランスすなわち E / Z 異性体）、互変異性体、塩、N - オキシド、及び溶媒和化合物を含む、ありとあらゆる立体異性体を含むことも出願人らは意図し、かかる代替物がまた、開示される方法において使用され得る。

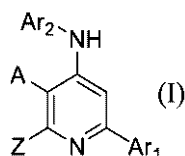
30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I)の化合物であって、

【化105】



40

式中、

Ar₁ が、任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールを表し、

A が、H、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、前記アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテ

50

ロシクリルが、任意選択的に置換され、

Z が、H、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、前記アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクリルが、任意選択的に置換され、

Ar_2 が、任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールを表す、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

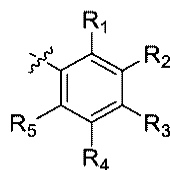
(項目2)

Ar_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、カルバモイル、アルキル、置換アルキル、 $-OCF_3$ 、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基を有するフェニルである、項目1に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目3)

Ar_1 が、

【化106】



であり、式中、各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 が独立して、H、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるアルキルから選択される、項目1または項目2に記載の前記化合物。

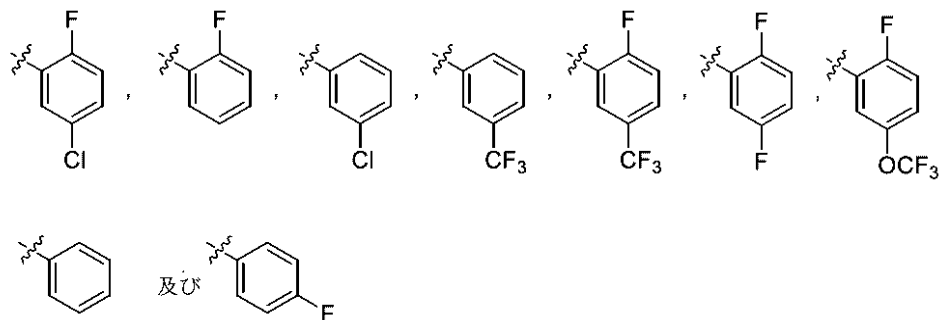
(項目4)

前記アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、メルカプト、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、オキソ、カルボキシル、カルバモイル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及び $-OCF_3$ からなる群から選択される置換基で任意選択的に置換される、項目3に記載の前記化合物。

(項目5)

Ar_1 が、

【化107】



からなる群から選択される、項目1～4のいずれか1項に記載の前記化合物。

(項目6)

Ar_1 が、

10

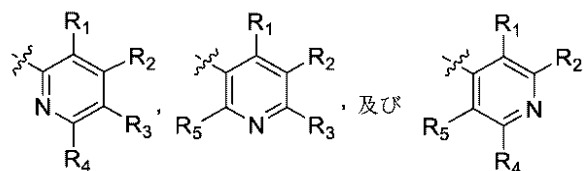
20

30

40

50

【化 1 0 8】



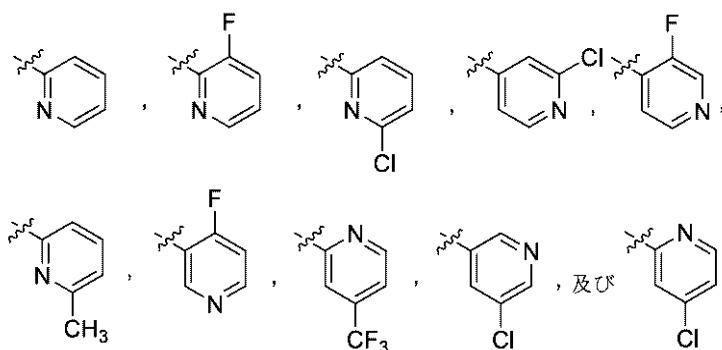
からなる群から選択され、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 の各々が独立して、
H、ハロゲン、または任意選択的に置換されるアルキルである、項目 1 に記載の前記化合物。

10

(項目 7)

Ar₁が、

【化 1 0 9】



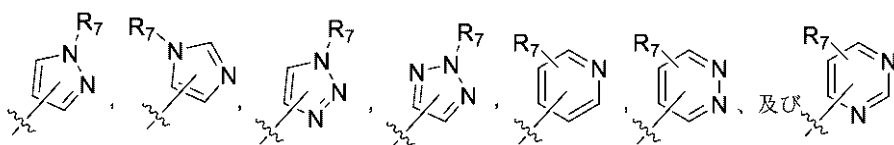
20

からなる群から選択される、項目 6 に記載の前記化合物。

(項目 8)

Ar₂が、

【化 1 1 0】



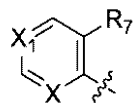
からなる群から選択され、式中、 R_7 が、任意選択的に置換されるアルキルである、項目
1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

30

(項目 9)

Ar₂が、

【化 1 1 1】



40

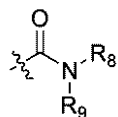
であり、 X_1 及び X が独立して、NまたはCHであり、 R_7 が、任意選択的に置換される
アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に

50

記載の前記化合物。

(項目 10)

X_1 が、Nであり、Xが、CHであり、 R_7 が、
【化 112】



10

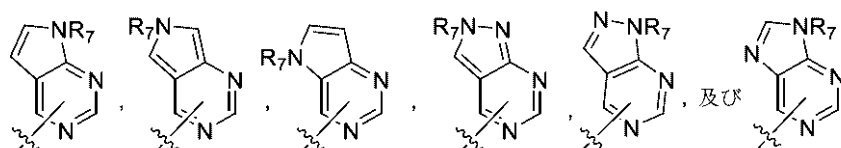
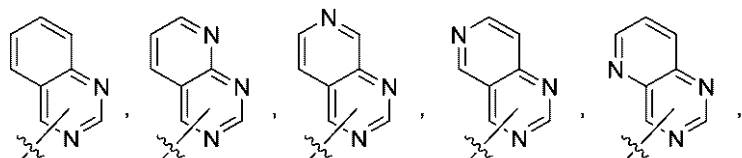
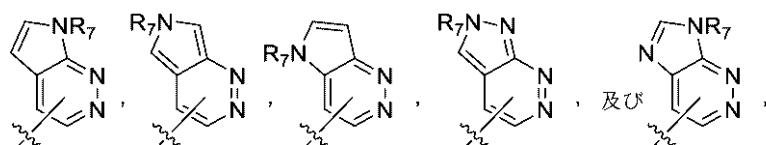
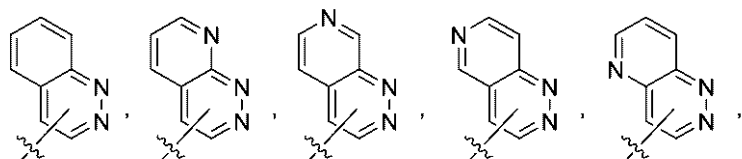
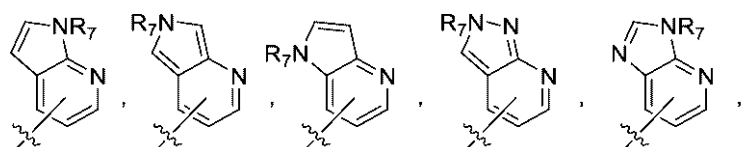
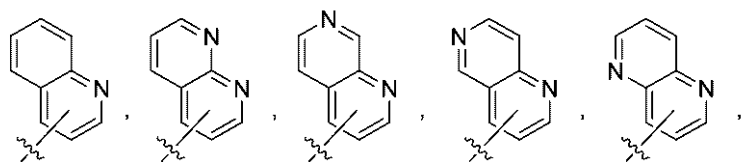
であり、式中、(i) R_8 及び R_9 が独立して、H、及び任意選択的に置換されるアルキルから選択されるか、または(ii) R_8 及び R_9 が結合して、任意選択的に置換される3～8員のヘテロシクリルを形成する、項目9に記載の前記化合物。

(項目 11)

X_1 が、Nであり、Xが、CHであり、 R_7 が、オキサゾール-2-イルまたはチアゾール-2-イルである、項目9に記載の前記化合物。

(項目 12)

Ar_2 が、
【化 113】



20

30

40

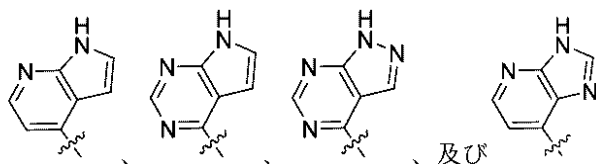
からなる群から選択され、式中、 R_7 が、Hまたは任意選択的に置換されるアルキルである、項目1～7のいずれか1項に記載の前記化合物。

50

(項目 1 3)

 Ar_2 が、

【化 1 1 4】



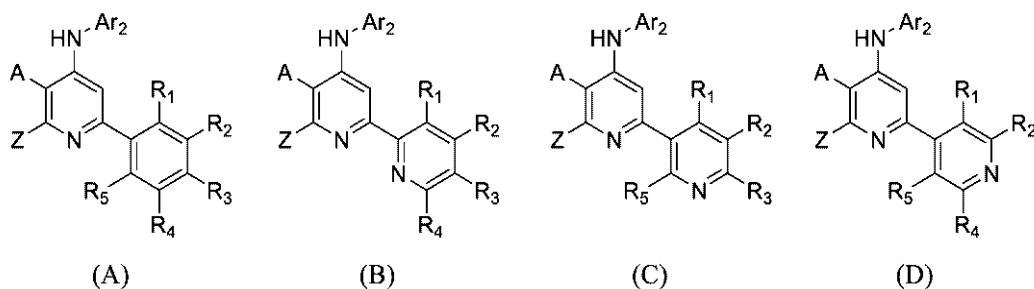
10

からなる群から選択される、項目 1 2 に記載の前記化合物。

(項目 1 4)

式 (A)、(B)、(C)、及び (D)

【化 1 1 5】



20

からなる群から選択される式の化合物であり、式中、

A が、H、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、前記アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクリルが、任意選択的に置換され、

30

Z が、H、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、前記アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクリルが、任意選択的に置換され、

Ar_2 が、任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 が独立して、H、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるアルキルから選択される、項目 1 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 5)

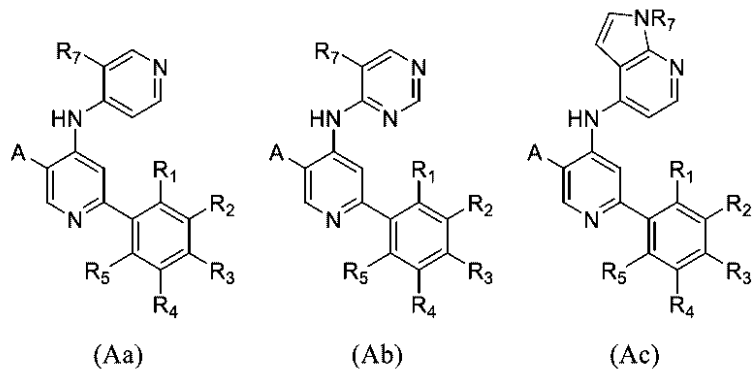
式 (A) の化合物である、項目 1 4 に記載の前記化合物。

(項目 1 6)

前記化合物が、

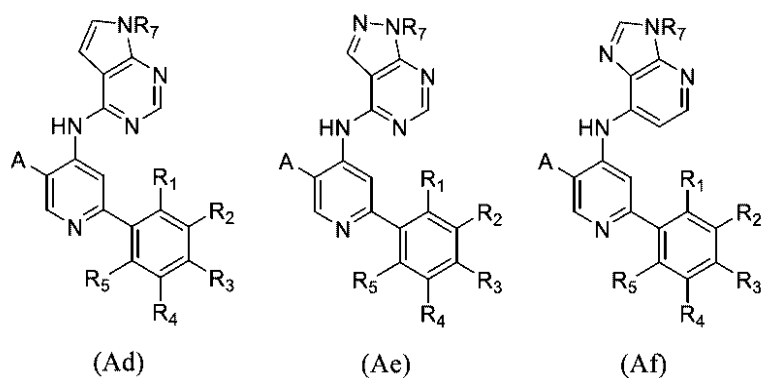
40

【化 1 1 6】



10

【化 1 1 7】



20

からなる群から選択される式の化合物であり、式中、 R_7 が、任意選択的に置換されるアルキルである、項目 1 5 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 7)

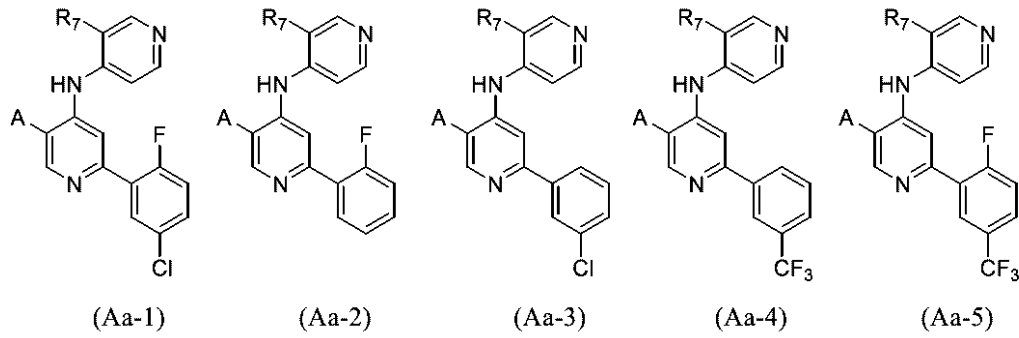
式 (A a) の化合物である、項目 1 6 に記載の前記化合物。

(項目 1 8)

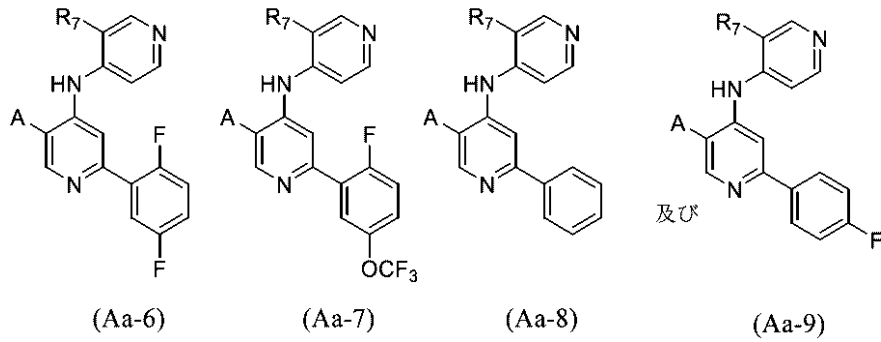
式 (A a - 1)、(A a - 2)、(A a - 3)、(A a - 4)、(A a - 5)、(A a - 6)、(A a - 7)、(A a - 8)、及び (A a - 9)

30

【化 1 1 8】



10



20

からなる群から選択される式の化合物である、項目 1 7 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 9)

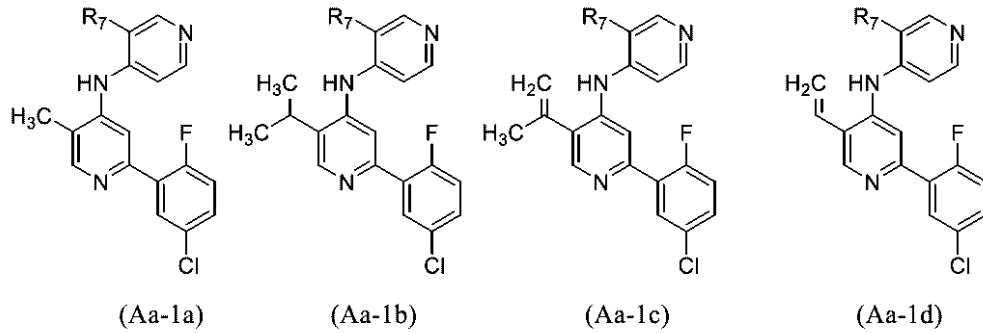
式 (A a - 1) の化合物である、項目 1 8 に記載の前記化合物。

(項目 2 0)

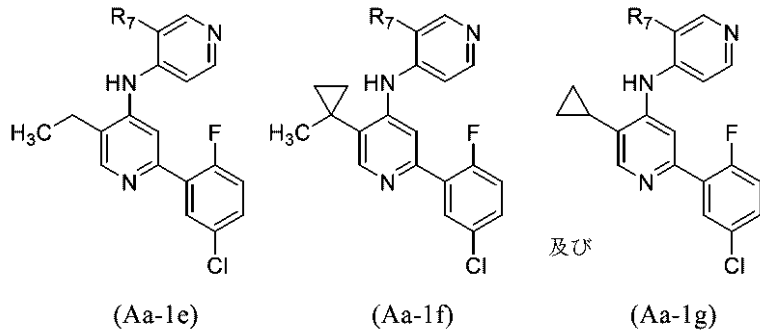
式 (A a - 1 a)、(A a - 1 b)、(A a - 1 c)、(A a - 1 d)、(A a - 1 e)、(A a - 1 f)、及び (A a - 1 g)

30

【化 1 1 9】



10



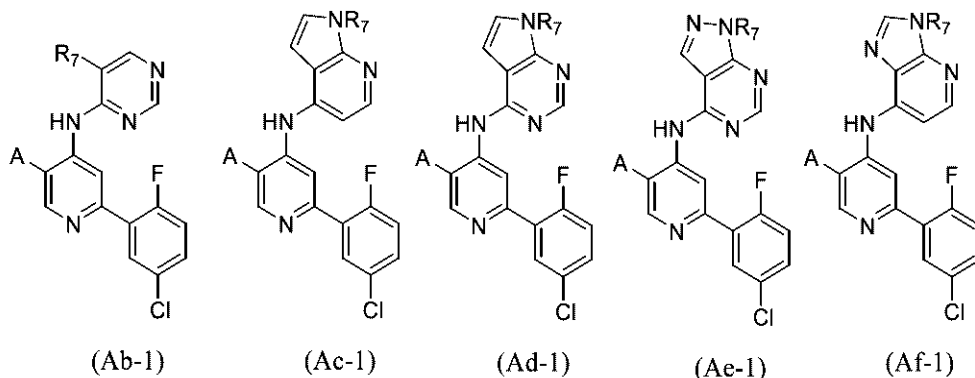
20

からなる群から選択される式の化合物である、項目 1 9 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

前記化合物が、式 (A b - 1) 、 (A c - 1) 、 (A d - 1) 、 (A e - 1) 、及び (A f - 1)

【化 1 2 0】



30

40

からなる群から選択される式の化合物であり、

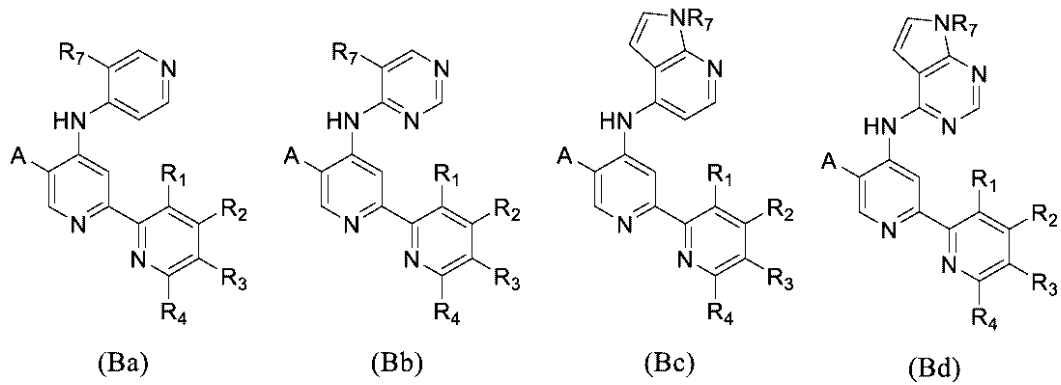
式 (A b - 1) 中、 R_7 が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、

式 (A c - 1) 、 (A d - 1) 、 (A e - 1) 、及び (A f - 1) 中、 R_7 が、H またはアルキルである、項目 1 5 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

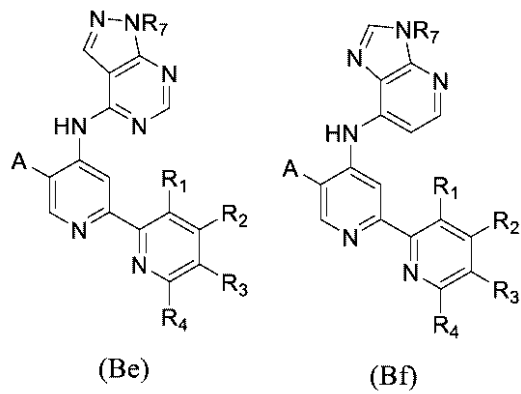
(項目 2 2)

式 (B) の化合物である、項目 1 4 に記載の前記化合物。

50

(項 目 2 3)前記化合物が、式 (B a)、(B b)、(B c)、(B d)、(B e)、及び (B f)【 化 1 2 1 】

10

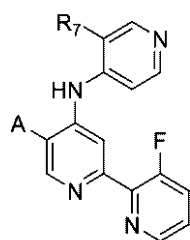
【 化 1 2 2 】

20

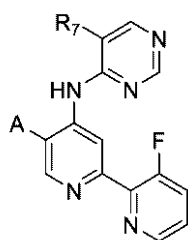
30

からなる群から選択される式の化合物であり、式 (B a) 及び (B b) 中、 R_7 が、アルキルまたは置換アルキルであり、式 (B c)、(B d)、(B e)、及び (B f) 中、 R_7 が、Hまたはアルキルである、項目 2 2 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。(項 目 2 4)前記化合物が、式 (B a - 1)、(B b - 1)、(B c - 1)、(B d - 1)、(B e - 1)、及び (B f - 1)

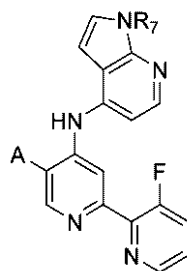
【化 1 2 3】



(Ba-1)

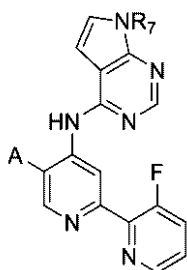


(Bb-1)

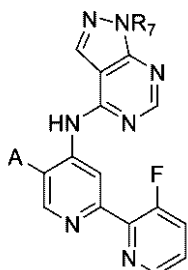


(Bc-1)

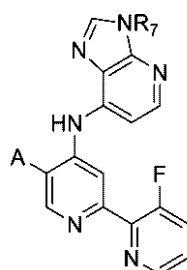
10



(Bd-1)



(Be-1)



(Bf-1)

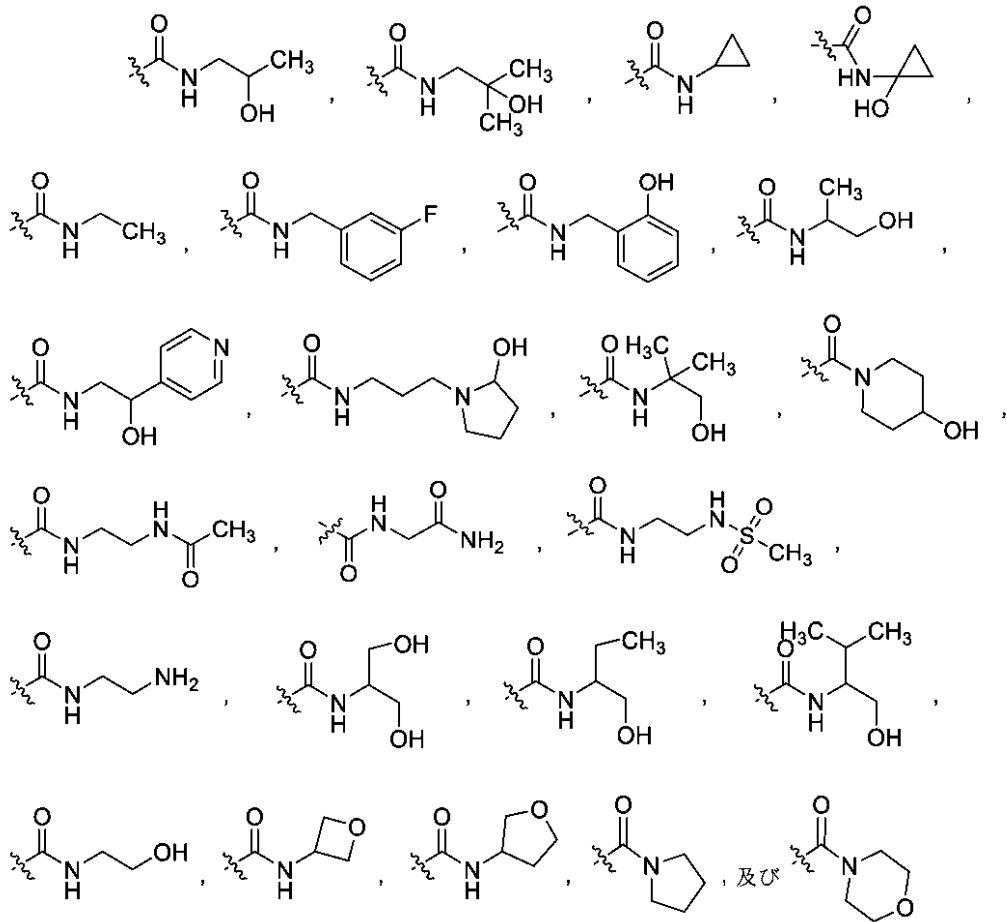
20

からなる群から選択される式の化合物である、項目 2 3 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

R₇ が、

【化 1 2 4】



10

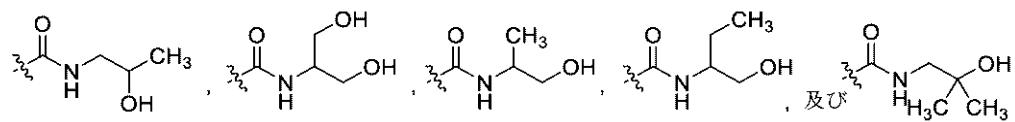
20

からなる群から選択される、項目 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

(項目 2 6)

R₇ が、

【化 1 2 5】



30

からなる群から選択される、項目 2 5 に記載の前記化合物。

(項目 2 7)

A 及び Z が独立して、F、Cl、Br、-CH₃、-NH₂、-CF₃、

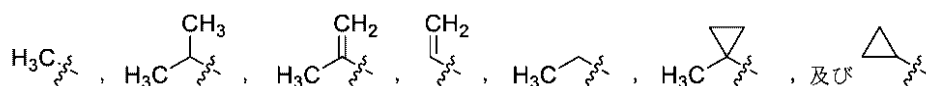
40

[illegible]

からなる群から選択される、項目 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

20

【化 1 2 7】



(項目 2 9)

30

(項目 3 1)

40

50

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、

(4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - ビニルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - エチルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

N - (2 - アセトアミドエチル) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ニコチンアミド、

N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - (メチルスルホンアミド) エチル) ニコチンアミド、

N - (2 - アミノエチル) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ニコチンアミド、

3 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアエチル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -

10

20

30

40

50

イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - シクロプロピルニコチンアミド、
N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (5 - イソプロピル - 2 - フェニルピリジン
- 4 - イルアミノ)ニコチンアミド、
N - (3' - フルオロ - 5 - イソプロピル - 2 , 2' - ビピリジン - 4 - イル) - 1
H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン、
N - (3' - フルオロ - 5 - イソプロピル - 2 , 2' - ビピリジン - 4 - イル) - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン、
4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン -
4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン -
4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン、
4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ピロリジン - 1 - イル)
ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ニコチ
ンアミド、
(4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2
- イル)ピリジン - 4 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル)(ピロリジン - 1 - イル)メ
タノン、
N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
- イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン、
N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
- イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン、
4 - (2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジ
ン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジ
ン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
4 - (2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン
- 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2
- (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン - 4 - イルアミノ)ニコチンアミド
、
N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
イル)ピリジン - 4 - イル]キノリン - 4 - アミン、
N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
イル)ピリジン - 4 - イル]キノリン - 5 - アミン、
4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
- イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル)ニコチンアミド、
4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピ
リジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2
- イル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - N - (オキセタン - 3 - イル)ピリジン - 3 -
カルボキサミド、
4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2
- イル)ピリジン - 4 - イル]アミノ} - N - (オキソラン - 3 - イル)ピリジン - 3 -
カルボキサミド、
4 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 - (プロ
パ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル
)ニコチンアミド、
4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル)
ピリジン - 4 - イル]アミノ} - N - (オキセタン - 3 - イル)ピリジン - 3 - カルボキ
サミド、

10

20

30

40

50

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] キノリン - 4 - アミン、

N 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - N 2 - メチルピリジン - 2 , 4 - ジアミン、

4 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、及び

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミドからなる群から選択される、項目 30 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 32)

前記化合物が、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (5 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロブチルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - モルホリノピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジメチルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (3' - フルオロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 4' - ビピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (4' - フルオロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 3' - ビピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (3' - フルオロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 2' - ビピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド、

4 - (2' - クロロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 , 4' - ビピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (5' - クロロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 3' - ピピリジン
 - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (4' - クロロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2, 2' - ピピリジン
 - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (3' - フルオロ - 5 - イソプロピル - 2, 4' - ピピリジン - 4 - イルアミノ
) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (4' - フルオロ - 5 - イソプロピル - 2, 3' - ピピリジン - 4 - イルアミノ
) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (3' - フルオロ - 5 - イソプロピル - 2, 2' - ピピリジン - 4 - イルアミノ
) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (2' - クロロ - 5 - イソプロピル - 2, 4' - ピピリジン - 4 - イルアミノ)
 - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (5' - クロロ - 5 - イソプロピル - 2, 3' - ピピリジン - 4 - イルアミノ)
 - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (4' - クロロ - 5 - イソプロピル - 2, 2' - ピピリジン - 4 - イルアミノ)
 - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
 イル)ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
 イル)ピリジン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - アミン、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン、
 (4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2
 - イル)ピリジン - 4 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル) (モルホリノ)メタノン、
 4 - (2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル
 ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - メトキ
 シピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ
) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン -
 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 (4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン -
 4 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル) (ピロリジン - 1 - イル)メタノン、
 (4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン -
 4 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル) (モルホリノ)メタノン、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4
 - イルアミノ) - N - (オキセタン - 3 - イル)ニコチンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
 イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - (メチルスルホンアミド)エチル)ニコ
 チンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)
 ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ニコチ
 ンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - メチルシクロプロピ
 ル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
 イル)ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 - アミン、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -

10

20

30

40

50

イル)ピリジン - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン、
 N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (5 - イソプロピル - 2 , 4 ' - ピピリジン
 - 4 - イルアミノ)ニコチンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルアミノ)ピリジン
 - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルアミノ)ピリジン
 - 4 - イルアミノ) - N - シクロプロピルニコチンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン -
 4 - イルアミノ) - N - シクロプロピルニコチンアミド、
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルアミノ)ピリジン
 - 4 - イルアミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ニコチンアミド

10

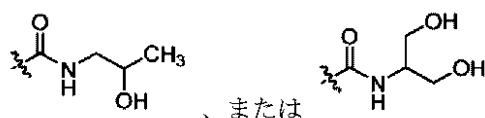
、
 N - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 -
 イル)ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン、
 4 - (5 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)ピリジン - 4 - イル
 アミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ニコチンアミド、及び
 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル
 アミノ) - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ニコチンアミドからなる群
 から選択される、項目 30 に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 33)

20

R₇ が、

【化 128】



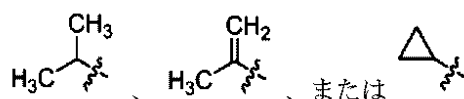
である、項目 20 に記載の前記化合物。

(項目 34)

A が、

30

【化 129】



である、項目 21 に記載の前記化合物。

(項目 35)

R₇ が、H または C H₃ である、項目 23 または 24 に記載の前記化合物。

(項目 36)

40

表 3 及び 4 に提示される化合物であるが、但し、前記化合物が、化合物 C - E 1、C
 - E 1 a、または C - E 1 b ではないことを条件とする、項目 1 に記載の前記化合物

。

(項目 37)

項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容されるビヒクルまたは賦
 形剤とを含む、薬学的組成物。

(項目 38)

処置を必要とする個体に、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与すること
 を含む、過剰な形質転換する形質転換成長因子 (TGF) 活性に関連する疾患または
 障害を処置する方法。

50

(項目 39)

処置を必要とする個体に、項目 37 に記載の組成物を投与することを含む、過剰な形質転換成長因子 (T G F) 活性に関連する疾患または障害を処置する方法。

(項目 40)

癌の処置を必要とする患者に、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び癌免疫療法薬を投与することを含む、癌を処置する方法。

(項目 41)

過剰な形質転換成長因子 (T G F) 活性に関連する疾患または障害を処置するための薬物の製造における、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

(項目 42)

過剰な形質転換成長因子 (T G F) 活性に関連する疾患または障害を処置するための薬物の製造における、癌免疫療法薬と組み合わせた、項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明を実施するための形態】

【0009】

化合物

本明細書に開示される化合物は、式 (I) の範囲内にあり、

【化 1】



式中、 Ar_1 は、任意選択的に置換されるアリール（例えば、任意選択的に置換されるフェニルなど）、または任意選択的に置換されるヘテロアリール（例えば、任意選択的に置換されるピリジルなど）を表し、

A は、 H 、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルを表し、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、置換されていてもよく、

Z は、 H 、ハロゲン、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルを表し、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、置換されていてもよく、

Ar_2 は、任意選択的に置換されるアリール（例えば、任意選択的に置換されるフェニルなど）、または任意選択的に置換されるヘテロアリール（例えば、任意選択的に置換されるピリジル、もしくは任意選択的に置換されるピラゾリルなど）を表す。

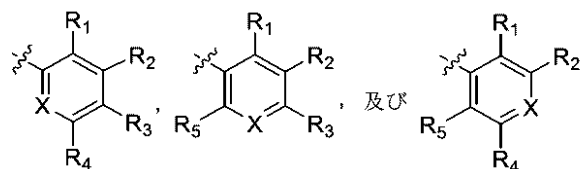
【0010】

本発明はまた、かかる化合物の薬学的に許容される塩を企図する。

【0011】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物における Ar_1 は、

【化 2】



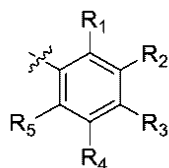
のうちの 1 つであり得、式中、 X は、 N または $C-R_6$ であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4

、 R_5 、及び R_6 の各々は独立して、H、ハロゲン、またはアルキルであり、アルキルは、置換されていてもよい。

【0012】

式(I)の化合物の一実施形態では、 Ar_1 は、

【化3】



10

であり、式中、各 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は独立して、H、ハロゲン、またはアルキルから選択され、アルキルは、置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、メルカプト、アルコキシ、アリーロキシ、ニトロ、オキソ、カルボキシル、カルバモイル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及び $-OCF_3$ からなる群から選択される置換基で置換されている。

【0013】

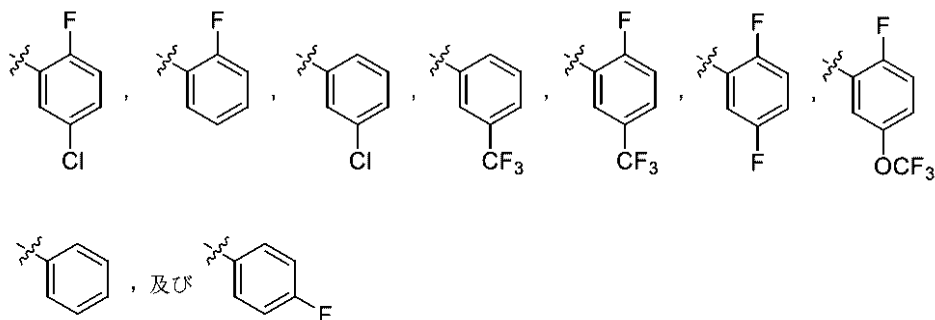
いくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、カルバモイル、アルキル、置換アルキル、 $-OCF_3$ 、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される。

20

【0014】

このように、 Ar_1 の構造の部分集合の1つは、

【化4】



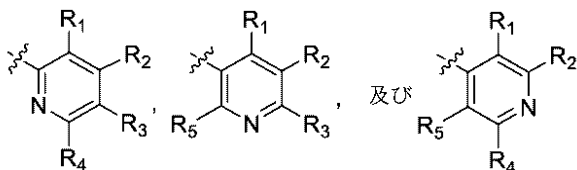
30

を含む。

【0015】

式(I)の化合物の別の実施形態では、 Ar_1 は、以下の構造：

【化5】



40

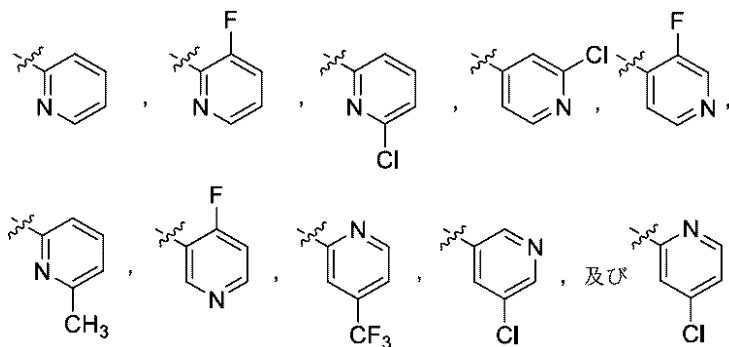
からなる群から選択され、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 の各々は独立して、H、ハロゲン、またはアルキルであり、アルキルは、置換されていてもよい。

【0016】

このように、 Ar_1 の構造の別の部分集合は、以下の構造を含む。

50

【化 6】

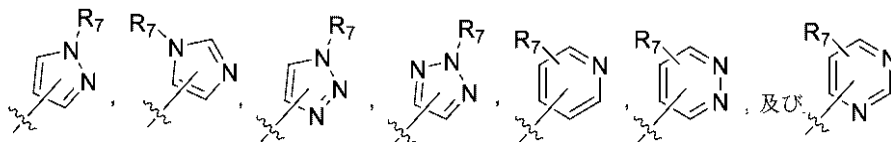


10

【 0 0 1 7】

Ar₂ の構造の部分集合の 1 つは、以下の構造：

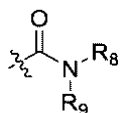
【化 7】



を含み、式中、R₇ は、アルキルまたは置換アルキルである。R₇ に対する特定の置換アルキルの 1 つは

20

【化 8】



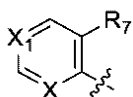
であり、式中、R₈ 及び R₉ が独立して、H またはアルキルから選択され、アルキルが、置換されていてもよいが、あるいは、R₈ 及び R₉ が結合して、任意選択的に置換される 3 ~ 8 員の複素環式環（ヘテロシクリル）を形成してもよい。

30

【 0 0 1 8】

特定の実施形態では、Ar₂ は、

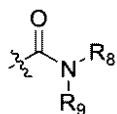
【化 9】



であり得、式中、X₁ 及び X は独立して、N または CH であり、R₇ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。かかる一実施形態では、X₁ は、N であり、X は、CH であり、R₇ は、

40

【化 10】



であり、式中、R₈ 及び R₉ が独立して、H またはアルキルから選択され、アルキルが、置換されていてもよいが、あるいは、R₈ 及び R₉ が結合して、任意選択的に置換される 3 ~ 8 員の複素環式（ヘテロシクリル）環を形成してもよい。別のかかる実施形態では、

50

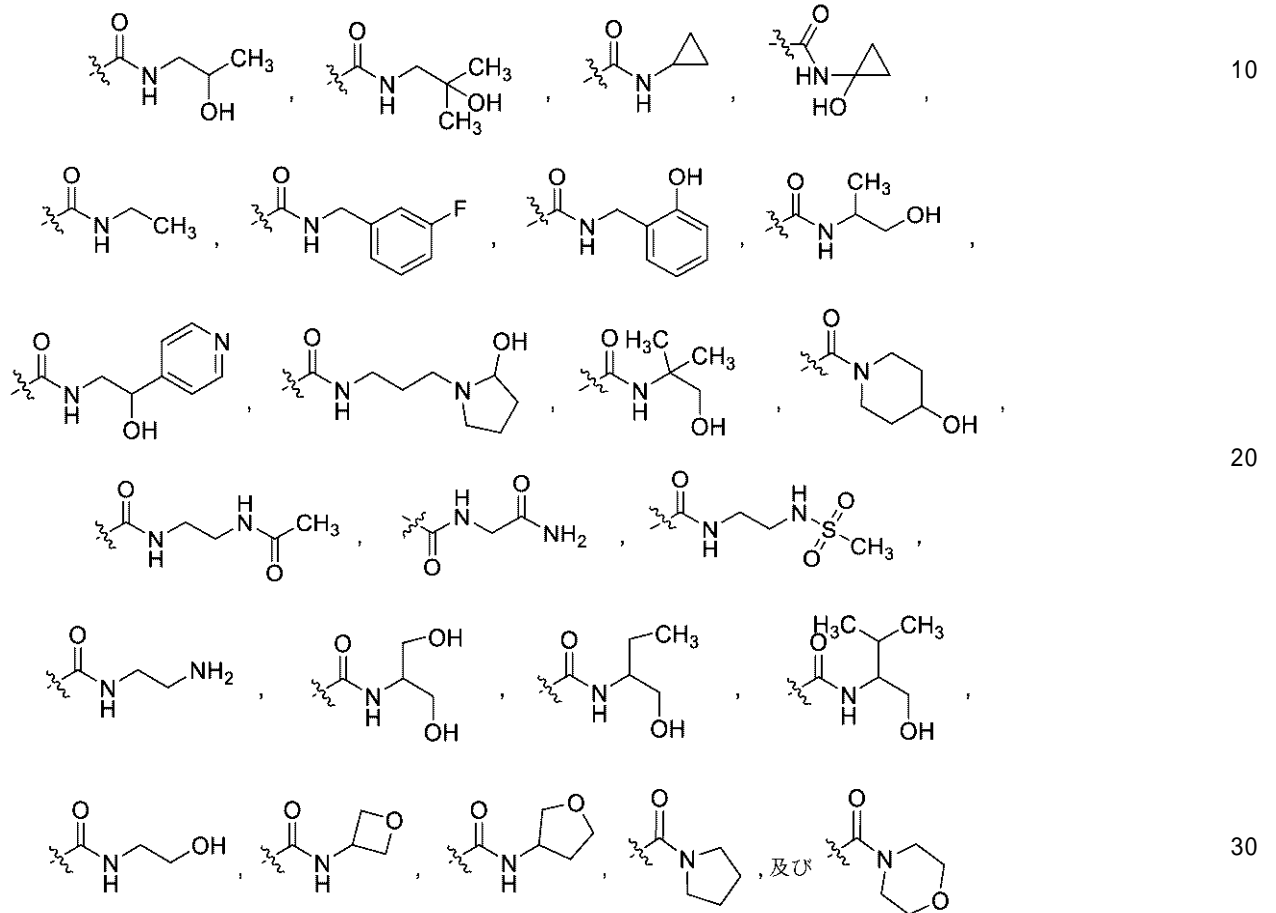
X_1 は、Nであり、Xは、CHであり、 R_7 は、オキサゾール - 2 - イルまたはチアゾール - 2 - イルである。

【0019】

以下の表1は、上記の式中の R_7 として使用するのに好適な様々な置換アルキルを提示する。

【表1】

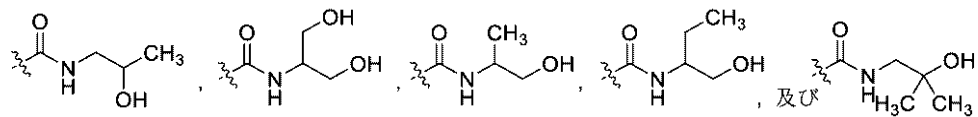
表1



【0020】

特定の実施形態では、 R_7 は、

【化11】

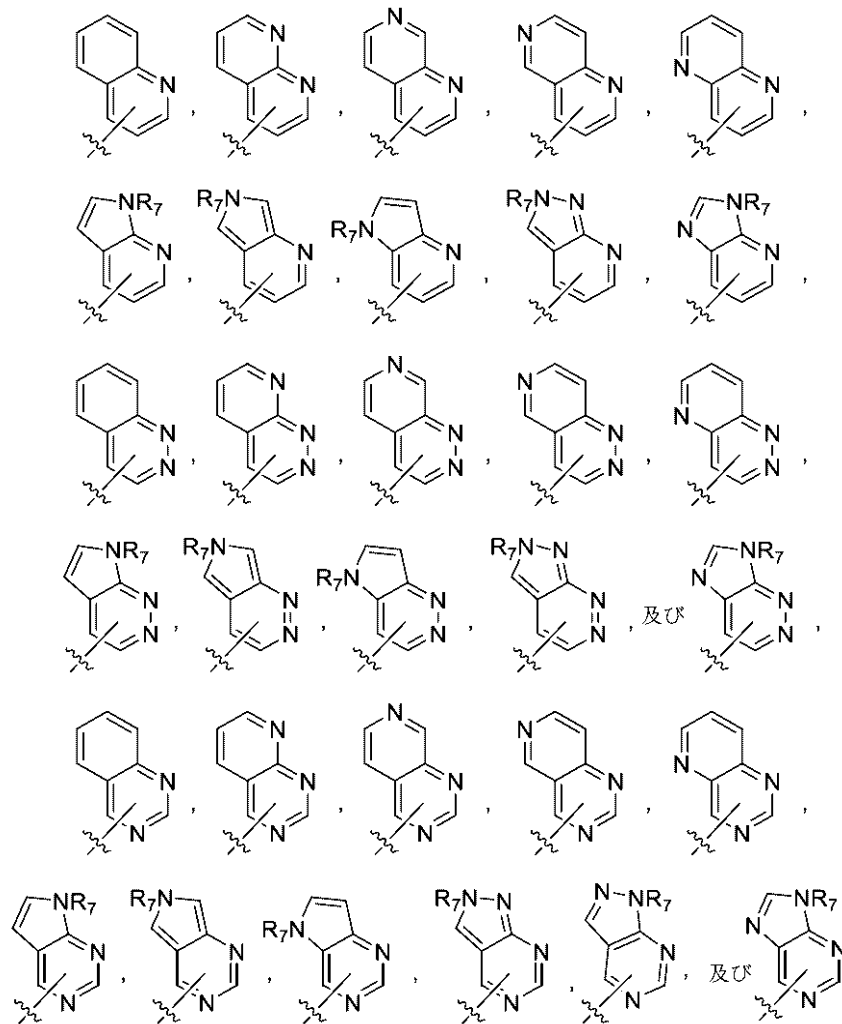


からなる群から選択される。

【0021】

Ar_2 の構造の別の部分集合は、以下の構造：

【化 1 2】



10

20

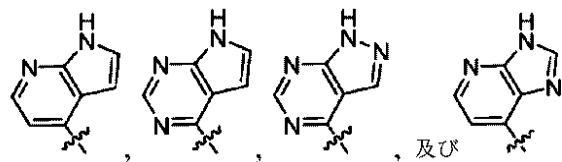
を含み、式中、 R_7 は、Hまたはアルキルである。

30

【0022】

特定の実施形態では、 Ar_2 は、

【化 1 3】



からなる群から選択される二環式ヘテロアリアルであってよい。


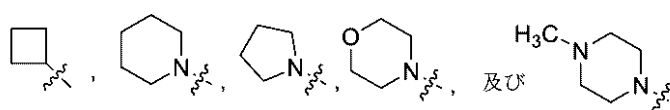
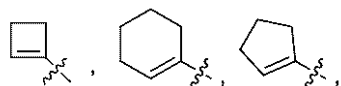
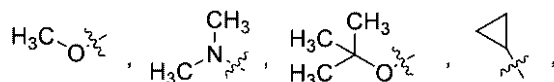
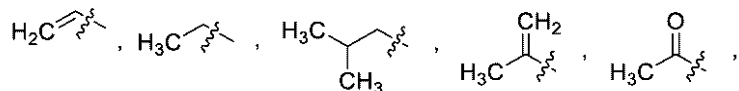
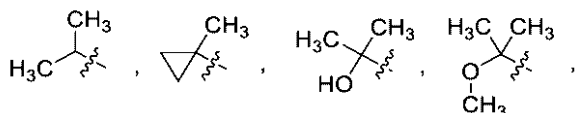
40

【0023】

以下の表 2 は、上記の式中の A または Z として使用するのに好適な様々な置換基を提示する。

【表 2】

表 2

F、Cl、Br、 $-\text{CH}_3$ 、 CF_3-NH_2 、 $\text{HO}-$ ,

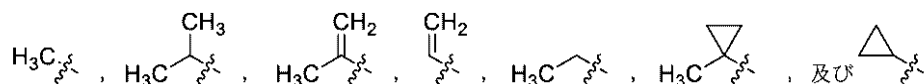
10

20

【0024】

特定の実施形態では、Aは、

【化14】



からなる群から選択される。

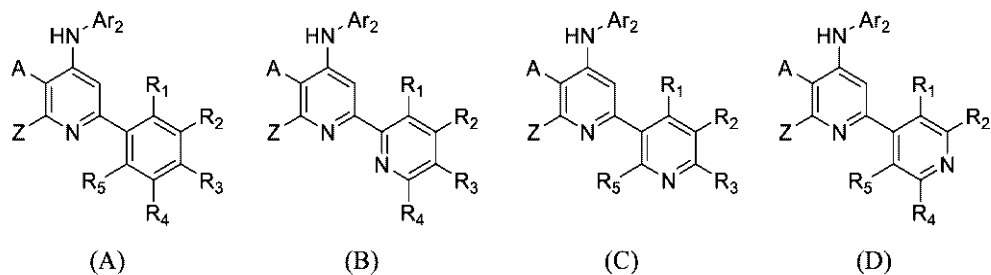
【0025】

特定の実施形態では、Zは、Hである。

【0026】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(A)、(B)、(C)、及び(D)の化合物、

【化15】



40

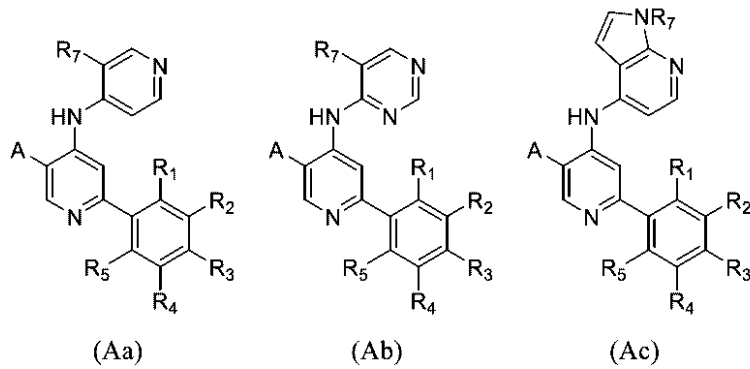
またはそれらの塩であり、式中、A、Z、 Ar_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式(I)に関して記載されたとおりである。いくつかの好ましい実施形態では、本化合物は、式(A)の化合物である。他の好ましい実施形態では、本化合物は、式(B)の化合物である。

【0027】

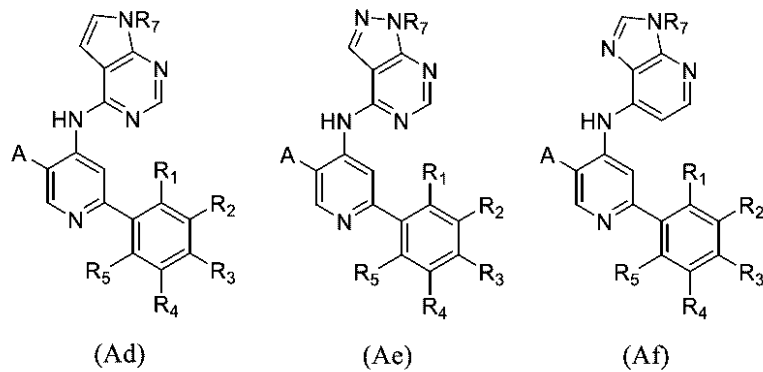
いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は、式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(

50

A d)、(A e)、及び(A f)の化合物、
【化16】



10



20

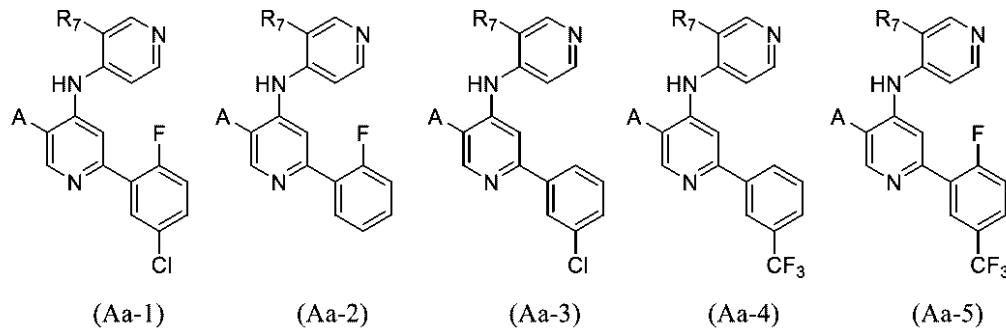
またはそれらの塩であり、(A a)、(A b)、(A c)、(A d)、(A e)、及び(A f)の各々において、置換基A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、及びR₇は、存在する場合、式(I)に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。好ましい実施形態では、本化合物は、式(A a)の化合物である。

【0028】

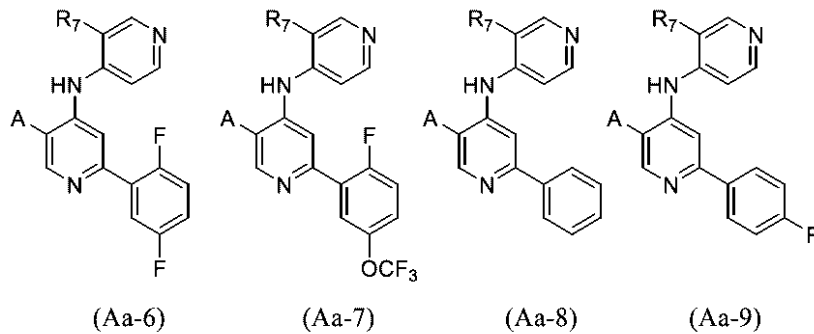
いくつかの実施形態では、式(A a)の化合物は、式(A a - 1)、(A a - 2)、(A a - 3)、(A a - 4)、(A a - 5)、(A a - 6)、(A a - 7)、(A a - 8)、及び(A a - 9)の化合物、

30

【化 17】



10



20

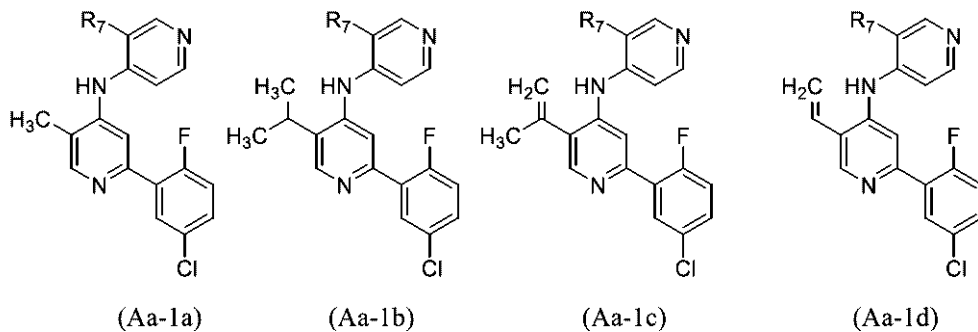
またはそれらの塩であり、(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)、及び(Aa-9)の各々において、置換基A及びR₇は、式(I)に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。好ましい実施形態では、本化合物は、式(Aa-1)の化合物である。

【0029】

いくつかの実施形態では、式(Aa-1)の化合物は、式(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)、及び(Aa-1g)の化合物、

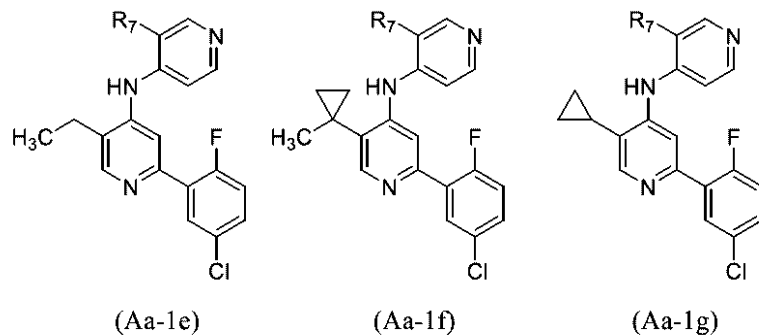
30

【化 18】



40

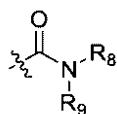
【化 19】



10

またはそれらの塩であり、(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)、及び(Aa-1g)の各々において、置換基 R_7 は、式(I)に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。好ましい実施形態では、 R_7 は、

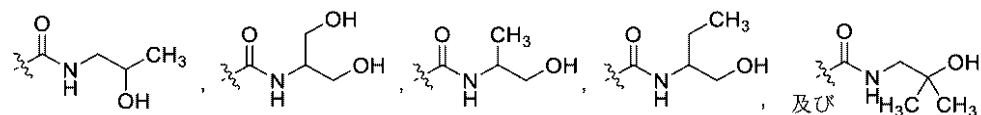
【化 20】



20

であり、式中、 R_8 及び R_9 が独立して、Hまたはアルキルから選択され、アルキルが、置換されていてもよい、あるいは、 R_8 及び R_9 が結合して、任意選択的に置換される3～8員の複素環式環(ヘテロシクリル)を形成してもよい。特定の実施形態では、 R_7 は、

【化 21】



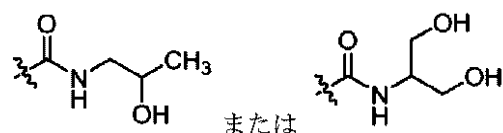
30

からなる群から選択される。

【0030】

いくつかの実施形態では、本化合物は、式(Aa-1a)の化合物であり、式中、 R_7 は、

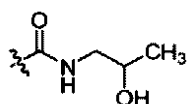
【化 22】



40

である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式(Aa-1b)の化合物であり、式中、 R_7 は、

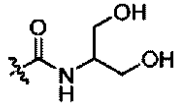
【化 23】



、または

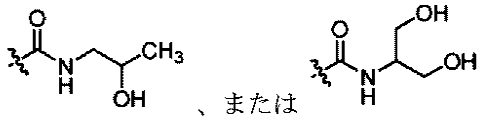
50

【化 2 4】

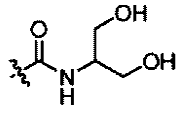


である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A a - 1 c) の化合物であり、式中、 R_7 は、

【化 2 5】



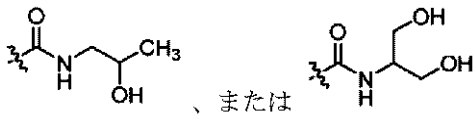
、または



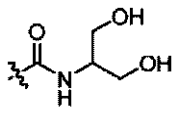
10

である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A a - 1 d) の化合物であり、式中、 R_7 は、

【化 2 6】



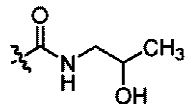
、または



20

である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A a - 1 e) の化合物であり、式中、 R_7 は、

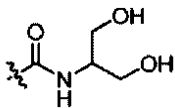
【化 2 7】



30

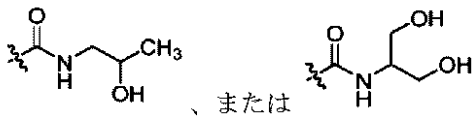
または

【化 2 8】

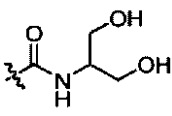


である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A a - 1 f) の化合物であり、式中、 R_7 は、

【化 2 9】



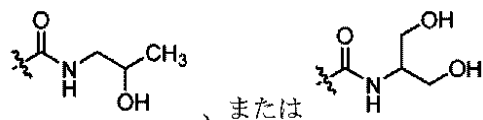
、または



40

である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A a - 1 g) の化合物であり、式中、 R_7 は、

【化 3 0】



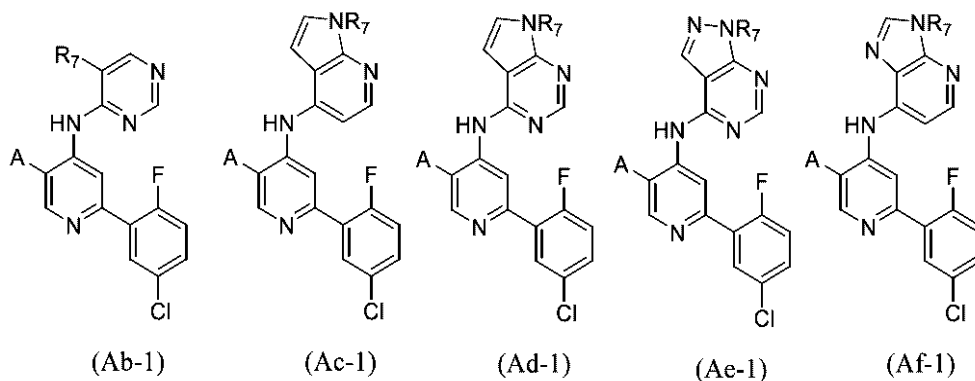
である。

【 0 0 3 1】

いくつかの実施形態では、式 (A b)、(A c)、(A d)、(A e)、及び (A f) の化合物は、式 (A b - 1)、(A c - 1)、(A d - 1)、(A e - 1)、及び (A f - 1) の化合物、

10

【化 3 1】



20

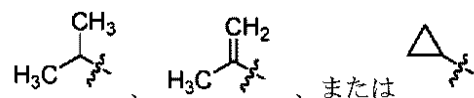
またはそれらの塩であり、(A b - 1)、(A c - 1)、(A d - 1)、(A e - 1)、及び (A f - 1) の各々において、置換基 A 及び R₇ は、存在する場合、式 (I) に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。特定の実施形態では、R₇ は、H または C H₃ である。

【 0 0 3 2】

いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A b - 1) の化合物であり、式中、A は、

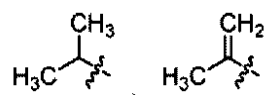
30

【化 3 2】



である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A c - 1) の化合物であり、式中、A は、

【化 3 3】



40

、または

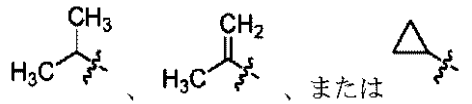
【化 3 4】



50

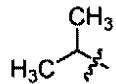
である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A d - 1) の化合物であり、式中、
A は、

【化 3 5】

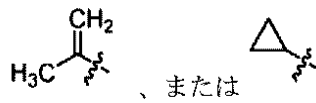


である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A e - 1) の化合物であり、式中、
A は、

【化 3 6】

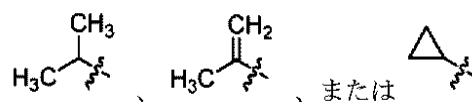


、
【化 3 7】



である。いくつかの実施形態では、本化合物は、式 (A f - 1) の化合物であり、式中、
A は、

【化 3 8】



である。

【 0 0 3 3 】

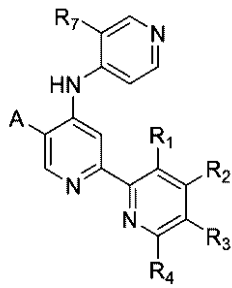
いくつかの実施形態では、式 (B) の化合物は、式 (B a)、(B b)、(B c)、(B d)、(B e)、及び (B f) の化合物、

10

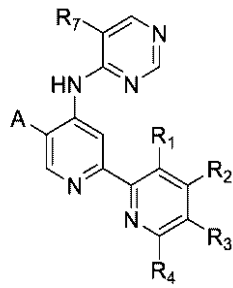
20

30

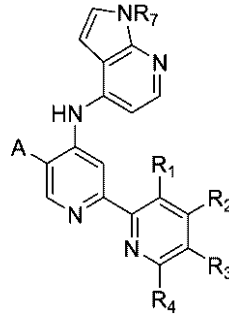
【化 3 9】



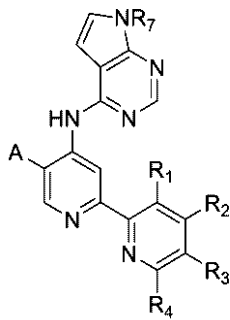
(Ba)



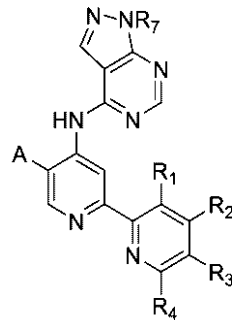
(Bb)



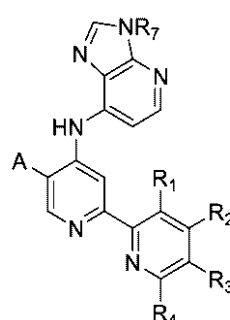
(Bc)



(Bd)



(Be)



(Bf)

10

20

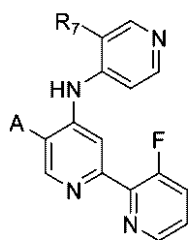
またはそれらの塩であり、(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be)、及び(Bf)の各々において、置換基A、R₁、R₂、R₃、R₄、及びR₇は、存在する場合、式(I)に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。特定の実施形態では、R₇は、HまたはCH₃である。

【0034】

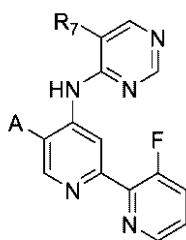
いくつかの実施形態では、式(Ba)、(Bb)、(Bc)、(Bd)、(Be)、及び(Bf)の化合物は、式(Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1)、及び(Bf-1)の化合物、

30

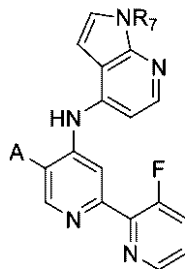
【化 40】



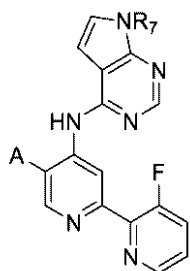
(Ba-1)



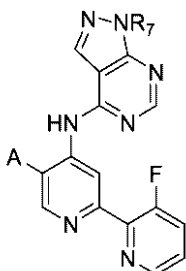
(Bb-1)



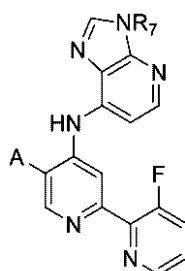
(Bc-1)



(Bd-1)



(Be-1)



(Bf-1)

またはそれらの塩であり、(Ba-1)、(Bb-1)、(Bc-1)、(Bd-1)、(Be-1)、及び(Bf-1)の各々において、置換基A及びR₇は、存在する場合、式(I)に関して記載されたとおりであるか、または任意の該当するその変形形態である。特定の実施形態では、R₇は、HまたはCH₃である。

【0035】

本明細書に記載される実施形態及び変形形態は、該当する場合、本明細書に詳述される式のいずれの化合物にも好適である。したがって、全体にわたって詳述される式(I)の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式(A)、(B)、(C)、及び(D)について具体的に列挙されているのと同じように、式(A)、(B)、(C)、及び(D)に当てはまる。全体にわたって詳述される式(A)、(B)、(C)、及び(D)の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)、及び(Af)について具体的に列挙されているのと同じように、式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)、及び(Af)に当てはまる。全体にわたって詳述される式(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)、及び(Af)の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)、及び(Aa-9)について具体的に列挙されているのと同じように、式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)、及び(Aa-9)に当てはまる。全体にわたって詳述される式(Aa-1)、(Aa-2)、(Aa-3)、(Aa-4)、(Aa-5)、(Aa-6)、(Aa-7)、(Aa-8)、及び(Aa-9)の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)、及び(Aa-1g)について具体的に列挙されているのと同じように、式(Aa-1a)、(Aa-1b)、(Aa-1c)、(Aa-1d)、(Aa-1e)、(Aa-1f)、及び(Aa-1g)に当てはまる。全体にわたって詳述される式(Ab)、(Ac)、(Ad)、(Ae)、及び(Af)の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての

10

20

30

40

50

変形形態が式 (A b - 1)、(A c - 1)、(A d - 1)、(A e - 1)、及び (A f - 1) について具体的に列挙されているのと同じように、式 (A b - 1)、(A c - 1)、(A d - 1)、(A e - 1)、及び (A f - 1) に当てはまる。全体にわたって詳述される式 (B) の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式 (B a)、(B b)、(B c)、(B d)、(B e)、及び (B f) について具体的に列挙されているのと同じように、式 (B a)、(B b)、(B c)、(B d)、(B e)、及び (B f) に当てはまる。全体にわたって詳述される式 (B a)、(B b)、(B c)、(B d)、(B e)、及び (B f) の変形形態は、該当する場合、あたかも各々及び全ての変形形態が式 (B a - 1)、(B b - 1)、(B c - 1)、(B d - 1)、(B e - 1)、及び (B f - 1) について具体的に列挙されているのと同じように、式 (B a - 1)、(B b - 1)、(B c - 1)、(B d - 1)、(B e - 1)、及び (B f - 1) に当てはまる。

10

【0036】

以下に記載される特定の化合物は、限定的であるよう意図されるものではなく、むしろこれらの実施形態及び変形形態は、式 (I) の範囲内の化合物の例を提供するよう意図されるものである。

定義

【0037】

「アルキル」(一価)及び「アルキレン」(二価)は、単独で、または別の用語(例えば、アルコキシ)の一部として使用されるとき、別段の規定がない限り、最大12個の炭素原子を有する、分岐状もしくは非分岐状の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。特定のアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、n-ヘプチル、3-ヘプチル、2-メチルヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。「低級」という用語は、アルキルまたはアルキレンを修飾するように使用されるとき、1~4個の炭素原子を意味し、したがって、例えば、「低級アルキル」、「C₁-C₄アルキル」、及び「1~4個の炭素原子のアルキル」という用語は同義であり、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルを意味するよう互換的に使用され得る。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、及び2-メチル-ブチレンを含むが、これらに限定されない。

20

30

【0038】

「置換アルキル」という用語は、炭化水素骨格の1個以上(しばしば4個以下)の炭素原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するアルキル部分を指す。かかる置換基は独立して、ハロゲン(例えば、ヨード(I)、ブロモ(Br)、クロロ(Cl)、またはフルオロ(F)、特にフルオロ(F))、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、メルカプト、アルコキシ(例えば、C₁-C₆アルコキシ、または低級(C₁-C₄)アルコキシ、例えばアルコキシアルキルを得るためのメトキシまたはエトキシなど)、アリーロキシ(例えば、アリーロキシアルキルを得るためのフェノキシなど)、ニトロ、オキソ(例えばカルボニルを形成するための(=O))、カルボキシル(これは実際には単一の炭素原子上のオキソとヒドロキシ置換基との組み合わせである)、カルバモイル(単一の炭素原子上のオキソとアミノ(以後定義される)の置換である、NR₂C(O)-などのアミノカルボニル)、シクロアルキル(例えば、シクロアルキルアルキルを得るため)、アリール(例えば、ベンジルまたはフェニルエチルなどのアラルキルをもたらす)、ヘテロシクロアルキル(例えば、ヘテロシクロアルキルアルキルをもたらす)、ヘテロアリール(例えば、ヘテロアリールアルキルをもたらす)、アルキルスルホニル(メチルスルホニルなどの低級アルキルスルホニルを含む)、アリールスルホニル(例えばフェニルスルホニルなど)、及び-O-CF₃(これはハロゲン置換アルコキシである)からなる群から選択される。

40

50

【 0 0 3 9 】

本発明は、具体的にはアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリアルキル (heterocyclialkyl)、及びヘテロアリールを含む、これらのアルキル置換基のうちのいくつかは、それら自体が、以下に提供されるそれらのそれぞれの定義の各々に関連して定義されるように、任意選択的にさらに置換されていてよいことを、さらに企図する。

【 0 0 4 0 】

加えて、上記のように、ある特定のアルキル置換基部分は、単一の炭素原子上のかかる置換の組み合わせから生じる。例えば、エステル部分、例えばメトキシカルボニル、または tert - ブトキシカルボニル (Boc) などのアルコキシカルボニルは、かかる多重置換から生じる。具体的には、メトキシカルボニルは、メチル基 ($-CH_3$) 上の、オキソ ($=O$) と非置換アルコキシ、例えばメトキシ ($CH_3 - O -$) との両方の置換から生じる置換アルキルである。Tert - ブトキシカルボニル (Boc) は、メチル基 ($-CH_3$) 上の、オキソ ($=O$) と非置換アルコキシ、例えば tert - ブトキシ ($(CH_3)_3C - O -$) との両方の置換から生じる。両方の場合において、オキソ置換基及び非置換アルコキシ置換基は、メチル基上の3つの水素全てを置換する。同様に、アミド部分、例えばジメトリアミノカルボニル (dimethylaminocarbonyl) またはメチルアミノカルボニルなどのアルキルアミノカルボニルは、3つのメチル水素を置換する、メチル基 ($-CH_3$) 上の、オキソ ($=O$) と、一置換アルキルアミノまたは二置換アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ ($-N - (CH_3)_2$) またはメチルアミノ ($-NH - (CH_3)$) との両方の置換から生じる置換アルキルである (同様に、ジフェニルアミノカルボニルなどのアリールアミノカルボニルは、メチル基 ($-CH_3$) 上の、オキソ ($=O$) と一置換アリール (フェニル) アミノとの両方の置換から生じる置換アルキルである)。例示的な置換アルキル基には、シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチルなどのヒドロキシアルキル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチルなどのアミノアルキル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピルなどのカルボキシルアルキル、2, 3 - ジクロロペンチル、3 - ヒドロキシ - 5 - カルボキシヘキシル、アセチル (例えばアルカノイル (アセチルの場合、エチル基の $-CH_2$ 部分上の2個の水素原子がオキソ ($=O$) で置換されている))、2 - アミノプロピル、ペンタクロロブチル、トリフルオロメチル、メトキシエチル、3 - ヒドロキシペンチル、4 - クロロブチル、1, 2 - ジメチル - プロピル、ペンタフルオロエチル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、t - ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6 - ヒドロキシヘキシル、2, 4 - ジクロロ (n - ブチル)、2 - アミノ (イソ - プロピル)、シクロアルキルカルボニル (例えば、ククロプロピルカルボニル (cyclopropylcarbonyl))、及び2 - カルバモイルオキシエチルがさらに含まれる。特定の置換アルキルは、置換メチル基である。置換メチル基の例には、ヒドロキシメチル、保護ヒドロキシメチル (例えば、テトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトキシメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、カルボキシル (ここでメチル上の3個の水素原子は置換されている、すなわち、水素のうち2つはオキソ ($=O$) で置換されており、もう1つの水素はヒドロキシ ($-OH$) で置換されている)、tert - ブトキシカルボニル (ここでメチル上の3個の水素原子は置換されている、すなわち、水素のうち2つはオキソ ($=O$) で置換されており、もう1つの水素は tert - ブトキシ ($-O - C(CH_3)_3$) で置換されている)、ブロモメチル、及びヨードメチルなどの基が含まれる。本明細書、特に特許請求の範囲がアルキルの特定の置換基に言及するとき、その置換基は、アルキル上の置換可能な位置のうち1つ以上を潜在的に占めることができる。例えば、アルキルがフルオロ置換基を有するという記載は、アルキル部分上の一置換、二置換、及び場合によってはより高度の置換を包含する。

【 0 0 4 1 】

「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキルである。「置換アルコキシ」は、 $-O-$ 置換アルキルであり、ここでアルコキシのアルキル部分は、アルキルについて上に記載されたような基で同様に置換されている。置換アルコキシの1つは、エトキシ（例えば、 $-O-CH_2-CH_3$ ）中の水素のうち2つが、 $-O-C(O)-CH_3$ をもたらすように、オキソ、すなわち（ $=O$ ）で置換されているアセトキシであり、別の置換アルコキシは、アルコキシ中の水素のうち1つがアリールで置換されているアラルコキシである。かかる一例は、メトキシ上の水素のうち1つがフェニルで置換されているベンジルオキシである。別の置換アルコキシは、例えばメトキシ（例えば、 $-O-CH_3$ ）上の水素のうち2つが、例えば $-O-C(O)-NH_2$ をもたらすように、オキソ（ $=O$ ）で置換されており、もう1つの水素がアミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または $-NRR$ ）で置換されているカルバメートである。低級アルコキシは、 $-O-$ 低級アルキルである。

10

【0042】

「アルケニル」（一価）及び「アルケニレン」（二価）は、単独または別の用語の一部であるとき、1つ以上の炭素-炭素二重結合、典型的には1つまたは2つの炭素-炭素二重結合、そして通常は1つの二重結合のみを含有する、不飽和炭化水素基を意味する。別段の規定がない限り、炭化水素基は直鎖状または分岐状であり得、少なくとも2個かつ最大12個の炭素原子を有し得る。代表的なアルケニル基には、例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブタ-2-エニル、 n -ペンタ-2-エニル、及び n -ヘキサ-2-エニルが含まれる。

【0043】

20

「置換アルケニル」及び「置換アルケニレン」という用語は、炭化水素骨格の1個以上（しばしば4個以下）の炭素原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するアルケニル及びアルケニレン部分を指す。かかる置換基は独立して、ハロ（例えば、 I 、 Br 、 Cl 、 F ）、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ（例えば C_1-C_6 アルコキシなど）、アリールオキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、オキソ、カルバモイル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及び $-OCF_3$ からなる群から選択される。

【0044】

別段の規定がない限り、「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合、典型的には1つの炭素-炭素三重結合のみを含有する一価の不飽和炭化水素基を意味し、これは直鎖状または分岐状であり得、少なくとも2個かつ最大12個の炭素原子を有し得る。代表的なアルキニル基には、例として、エチニル、プロパルギル、及びブタ-2-イニルが含まれる。

30

【0045】

「シクロアルキル」は、単独または別の用語の一部であるとき、別段の規定がない限り、少なくとも3個かつ最大12個の炭素原子を有する飽和または部分不飽和の環状脂肪族炭化水素基（炭素環基）、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどを意味し、1,2,3,4-テトラヒドナフタレニル（1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl）（1,2,3,4-テトラヒドナフタレン-1-イル（1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl）、及び1,2,3,4-テトラヒドナフタレン-2-イル（1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl））、インダニル（インダン-1イル、及びインダン-2-イル）、イソインデニル（イソインデン-1-イル、イソインデン-2-イル、及びイソインデン-3-イル）、ならびにインデニル（インデン-1-イル、インデン-2-イル、及びインデン-3-イル）などの縮合シクロアルキルを含む、多環式化合物をさらに含む。低級シクロアルキルは、3~6個の炭素原子を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

40

【0046】

「置換シクロアルキル」という用語は、炭化水素骨格の1個以上（しばしば4個以下）

50

の炭素原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するシクロアルキル部分を指す。かかる置換基は独立して、ハロゲン（例えば、I、Br、Cl、F）、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ（例えばC₁ - C₆アルコキシなど）、置換アルコキシ、アリーロキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、オキソ、カルバモイル、アルキル、トリフルオロメチルなどの置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及び - OCF₃ からなる群から選択される。本明細書、特に特許請求の範囲がシクロアルキルの特定の置換基に言及するとき、その置換基は、シクロアルキル上の置換可能な位置のうち1つ以上を潜在的に占めることができる。例えば、シクロアルキルがフルオロ置換基を有するという記載は、シクロアルキル部分上のモノフルオロ置換、ジフルオロ置換、及びより高度のフルオロ置換を包含する。

10

【0047】

「アミノ」は、一級アミン（すなわち、-NH₂）、二級アミン（すなわち、-NHR）、及び三級アミン（すなわち、-NRR）を表し、ここでR基は同じかまたは異なっていてよく、様々な部分、通常はアルキル、アリール、またはシクロアルキル、特に低級アルキル及びアリール（フェニル）から選択され得る。したがって二級及び三級アミノは、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、アラルキルアミノ、及びジアラルキルアミノを含む。特定の二級及び三級アミンは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、及びジイソプロピルアミノ（disopropylamino）である。置換アミノは、アルキル、アリール、またはシクロアルキルが、ハロゲン（例えば、I、Br、Cl、F）、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ（例えばC₁ - C₆アルコキシなど）、アリーロキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、オキソ、カルバモイル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、及び - OCF₃ で置換されているアミノを含む。

20

【0048】

「アリール」は、単独で、または別の用語の一部として使用されるとき、縮合しているか否かを問わず、指定された炭素原子の数を有するか、または数が指定されていない場合は6個～最大14個の炭素原子を有する、芳香族炭素環式基を意味する。特定のアリール基には、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレン、ナフタセニルなどが含まれる（例えば、Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985] 参照）。フェニル及びナフチル基が概して好ましく、フェニルが格別一般的に用いられるアリールである。

30

【0049】

置換フェニルなどの「置換アリール」という用語は、芳香族炭化水素コアの1個以上（通常は6個以下）の炭素原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するアリール部分を指す。かかる置換基は独立して、ハロゲン（例えば、I、Br、Cl、F）、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ（例えばC₁ - C₆アルコキシ、特に低級アルコキシなど）、置換アルコキシ、アリーロキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、カルバモイル、アルキル、置換アルキル（例えばトリフルオロメチルなど）、アリール、-OCF₃、アルキルスルホニル（低級アルキルスルホニルを含む）、アリールスルホニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される。かかる置換フェニルの例は、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、3,4-ジブromoフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル；3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニルなどのモノもしくはジ（ハロ）フェニル基、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、これらの保護ヒドロキシ誘導体などのモノもしくはジ（ヒドロキシ）フェニル基；3-もしくは4-

40

50

ニトロフェニルなどのニトロフェニル基；シアノフェニル基、例えば、4 - シアノフェニル；4 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2 - メチルフェニル、4 - (イソ - プロピル)フェニル、4 - エチルフェニル、3 - (n - プロピル)フェニルなどのモノもしくはジ(低級アルキル)フェニル基；モノもしくはジ(アルコキシ)フェニル基、例えば、3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - メトキシ - 4 - ベンジルオキシフェニル、3 - メトキシ - 4 - (1 - クロロメチル)ベンジルオキシ - フェニル、3 - エトキシフェニル、4 - (イソプロポキシ)フェニル、4 - (t - ブトキシ)フェニル、3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル；3 - もしくは4 - トリフルオロメチルフェニル；モノもしくはジカルボキシフェニル、または4 - カルボキシフェニルのような(保護カルボキシ)フェニル基；モノもしくはジ(ヒドロキシメチル)フェニル、または3 - (保護ヒドロキシメチル)フェニルもしくは3, 4 - ジ(ヒドロキシメチル)フェニルなどの(保護ヒドロキシメチル)フェニル；モノもしくはジ(アミノメチル)フェニル、または2 - (アミノメチル)フェニルもしくは2, 4 - (保護アミノメチル)フェニルなどの(保護アミノメチル)フェニル；あるいは3 - (N - メチルスルホニルアミノ)フェニルなどのモノもしくはジ(N - (メチルスルホニルアミノ))フェニルを含むが、これらに限定されない。また、二置換またはより高度の置換フェニル基、例えば、3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - プロモフェニル、4 - エチル - 2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロフェニル、2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニルにおける置換基は、同じかまたは異なっていてよい。本明細書、特に特許請求の範囲がアリールの特定の置換基に言及するとき、その置換基は、アリール上の置換可能な位置のうち1つ以上を潜在的に占めることができる。例えば、アリールがフルオロ置換基を有するという記載は、アリール部分上の一置換、二置換、三置換、四置換、及びより高度の置換を包含する。縮合アリール環は、本明細書に規定される置換基で、例えば1つ、2つ、または3つの置換基で、置換アルキル基と同じ様式で置換されていてもよい。アリール及び置換アリールという用語は、芳香族環が飽和または部分不飽和の脂肪族環と縮合している部分を含まない。

【0050】

「アリールオキシ」は、- O - アリールである。「置換アリールオキシ」は、- O - 置換アリールであり、好適な置換基は、置換アリールについて記載されたものである。

【0051】

「複素環式環」、「複素環式基」、「複素環式」、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」、または「複素環」は、単独で、かつ複合基の一部として使用されるとき、互換的に使用され、指定された原子の数を有するか、または数が具体的に指定されていない場合は5個～約14個の原子を環内に有する、いかなる単環式、二環式、または三環式の、飽和もしくは不飽和の、非芳香族のヘテロ原子を含有する環系を指し、ここで環原子は炭素、及び少なくとも1個のヘテロ原子、通常は4個以下のヘテロ原子(すなわち、窒素、硫黄、または酸素)である。上記の複素環式環のうちいずれかが芳香族環(すなわち、アリール(例えばベンゼン)またはヘテロアリール環)に縮合している任意の二環式基が、この定義に含まれる。特定の一実施形態では、この基は、1～4個のヘテロ原子を組み込む。典型的には、5員環は、0～1つの二重結合を有し、6員または7員環は、0～2つの二重結合を有し、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されてよく(例えばNO、SO、SO₂)、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化されてよい。特定の非置換非芳香族複素環には、モルホリニル(モルホリノ)、ピロリジニル、オキシラニル、インドリニル、2, 3 - ジヒドインドリル(2, 3 - dihydri ndo ly l)、イソインドリニル、2, 3 - ジヒドイソインドリル(2, 3 - dihydri so i ndo ly l)、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、2H - ピラニル、テトラヒドロピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1 - メチル - 2 - ピロリル、ピペラジニル、及びピペリジニルが含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

「置換ヘテロシクロ」という用語は、ヘテロシクロ骨格の1個以上（通常は6個以下）の原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するヘテロシクロ部分を指す。かかる置換基は独立して、ハロ（例えば、I、Br、Cl、F）、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ（例えばC₁ - C₆アルコキシなど）、置換アルコキシ、アリールオキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、カルボキシル、オキソ、カルバモイル、アルキル、置換アルキル（例えばトリフルオロメチルなど）、-OCF₃、アリール、置換アリール、アルキルスルホニル（低級アルキルスルホニルを含む）、及びアリールスルホニルからなる群から選択される。本明細書、特に特許請求の範囲がヘテロシクロアルキルの特定の置換基に言及するとき、その置換基は、ヘテロシクロアルキル上の置換可能な位置のうち1つ以上を潜在的に占めることができる。例えば、ヘテロシクロアルキルがフルオロ置換基を有するという記載は、ヘテロシクロアルキル部分上の一置換、二置換、三置換、四置換、及びより高度の置換を包含する。

10

【 0 0 5 3 】

「ヘテロアリール」は、単独で、かつ複合基の一部として使用されるとき、指定された原子の数を有するか、あるいは数が具体的に指定されていない場合、少なくとも1つの環は5員、6員、または7員環であり、環原子の総数は5～約14であり、かつ、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、いかなる単環式、二環式、または三環式の芳香族環系を指す。上記に包含されるかまたは以下に記載されるヘテロアリール環のうちいずれかがベンゼン環もしくは複素環の環に縮合している任意の二環式基が、この定義に含まれる。以下の環系は、「ヘテロアリール」という用語によって表されるヘテロアリール基の例である：チエニル（代替的にはチオフェニルと呼ばれる）、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、及び3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジルを含む）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン-2-イル）、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、及びブリニル。以下のベンゾ縮合誘導体、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、インドゾリル、インドリジニル、インドリル、ナフチリジン、ピリドピリミジン、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、及びキナゾリニルがまた、ヘテロアリールの定義に包含される。

20

30

【 0 0 5 4 】

「置換ヘテロアリール」という用語は、ヘテロアリール骨格の1個以上（通常は6個以下）の原子上の1つ以上の水素を置換している置換基を有するヘテロアリール部分（例えば上記に特定されたものなど、例えば置換ピリジル、または置換ピラゾリルなど）を指す。かかる置換基は独立して、ハロゲン（例えば、I、Br、Cl、F）、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルコキシ（例えばC₁ - C₆アルコキシなど）、アリールオキシ（例えばフェノキシなど）、ニトロ、メルカプト、カルボキシル、カルバモイル、アルキル、置換アルキル（例えばトリフルオロメチルなど）、-OCF₃、アリール、置換アリール、アルキルスルホニル（低級アルキルスルホニルを含む）、及びアリールスルホニルからなる群から選択される。本明細書、特に特許請求の範囲がヘテロアリールの特定の置換基に言及するとき、その置換基は、ヘテロアリール上の置換可能な位置のうち1つ以上を潜在的に占めることができる。例えば、ヘテロアリールがフルオロ置換基を有するという記載は、ヘテロアリール部分上の一置換、二置換、三置換、四置換、及びより高度の置換を包

40

50

含する。

【 0 0 5 5 】

「ヘテロアリアル」(「置換ヘテロアリアル」を含む)の例には、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-チオール-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エタ-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、ピリダ-2-イルN-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダゾ-3-イル、6-ヒドロキシピリダゾ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アストリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アストリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2,6-ジメチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル、8-アミノテトラゾロ[1,5-b]-ピリダジン-6-イル、キノール-2-イル、キノール-3-イル、キノール-4-イル、キノール-5-イル、キノール-6-イル、キノール-8-イル、2-メチル-キノール-4-イル、6-フルオロ-キノール-4-イル、2-メチル、8-フルオロ-キノール-4-イル、イソキノール-5-イル、イソキノール-8-イル、イソキノール-1-イル、及びキナゾリン-4-イルが含まれ、代替的な「ヘテロアリアル」の基には、5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エタ-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(2-ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル、及び8-アミノ

10

20

30

40

50

テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジン-6-イルが含まれる。

【0056】

本明細書において使用される場合、「本発明の化合物（単数及び複数）」という用語は、酸性部分及び／または塩基性部分を有する化合物の薬学的に許容される塩を含むよう意図される。

【0057】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される」、「生理的に耐えられる」という用語、及びこれらの文法的変化形は、それらが組成物、賦形剤、担体、希釈剤、及び試薬に言及するとき互換的に使用され、物質が対象または患者、特にヒト患者に安全に投与され得ることを表す。

【0058】

「薬学的に許容される塩」は、遊離（非塩）化合物の生物活性の少なくとも一部を保持し、かつ薬物または医薬品として個体に投与され得る塩である。かかる塩には、例えば、（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と共に形成されるか、または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸と共に形成される酸付加塩、（２）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、あるいは有機塩基と配位するかのいずれかの場合に形成される塩が含まれる。許容される有機塩基には、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などが含まれる。許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれる。薬学的に許容される塩のさらなる例には、Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 1977 Jan; 66(1): 1-19に列挙されるものが含まれる。薬学的に許容される塩は、製造過程において原位置で、あるいは、精製した本明細書に開示される化合物を、その遊離酸または塩基形態において、それぞれ好適な有機塩基もしくは無機塩基または酸と別々に反応させ、このように形成された塩を後続の精製の間に単離することによって調製され得る。

【0059】

本発明によれば、本化合物及びそれらの薬学的に許容される塩はまた、それらの溶媒付加形態及び／または結晶形態、特に溶媒和化合物または多形体を含む。溶媒和化合物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、結晶化の過程に形成されることが多い。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、一方でアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。多形体は、異なる結晶充填配列の同元素組成の化合物を含む。多形体は通常、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、結晶形状、光学特性及び電気特性、安定性、及び溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、及び保管温度などの様々な要因が、単結晶形態を優勢にさせ得る。

【0060】

別段の規定がない限り、「処置すること（treating）」、「処置する（treat）」、または「処置（treatment）」などの用語は、防止的（例えば、予防的）及び対症療法的な処置を含む。いくつかの実施形態では、「処置すること」は、防止を必要としない。

【0061】

本明細書において使用される場合、「対象」または「患者」は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、サル、ウサギ、ラット、及びマウスを含むがこれらに限定されない、動物または哺乳動物を指す。

【0062】

別段の規定がない限り、本明細書において使用される場合、「治療的な」という用語は、患者の望まれない状態または疾患の１つ以上の症状の寛解、防止、改善、またはその発症の遅延を指す。本発明の実施形態は、TGF 活性を抑制することによる治療的な処置を対象とする。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、本明細書において使用される場合、特定の対象または対象の集団における処置のために、単独で、または別の医薬品と併せて投与されたとき、処置されている疾患の1つ以上の症状を抑制するか、停止するか、寛解するか、減衰させるか、その発症を遅延させるか、または改善を引き起こすのに十分な、しばしば薬学的組成物の一部としての化合物またはその薬学的に許容される塩の量を意味する。例えばヒトまたは他の哺乳動物において、治療有効量は、実験室または臨床設定において実験的に決定されてもよく、あるいは、処置されている特定の疾患及び対象に関してアメリカ食品医薬品局または同等の海外機関の指針により必要とされる量であってもよい。

10

【 0 0 6 4 】

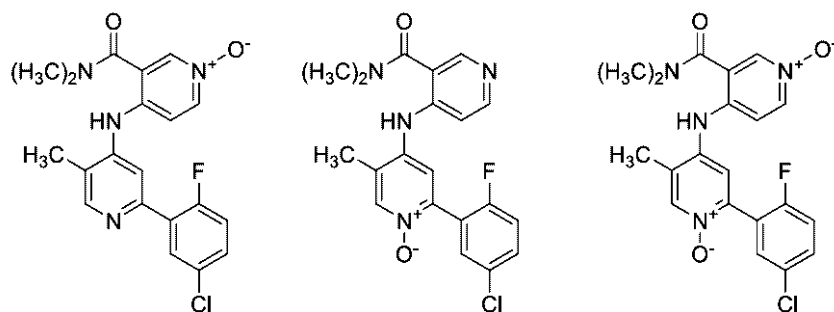
「賦形剤」という用語は、任意の薬学的に許容される添加剤、担体、希釈剤、補助剤、または、製剤化及び／または患者への投与のために薬学的組成物中に典型的に含まれている有効活性成分（API）以外の他の成分を意味する。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。1つ以上の三級アミン部分が本化合物中に存在する場合、N - オキシドも提供及び記載される。例えば、例示的なN - オキシド化合物は、

【 化 4 1 】

20



30

を含み得る。

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物の同位体標識形態及び／または同位体濃縮形態を意図する。本明細書における化合物は、かかる化合物を構成する原子のうち1個以上において非天然の割合の原子同位体を含有し得る。いくつかの実施形態では、本化合物は、式（I）の同位体標識化合物または本明細書に記載されるその変形形態のように同位体標識されたものであり、1個以上の原子の一部分が同じ元素の同位体で置換されている。本発明の化合物中に組み込まれ得る例示的な同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体が含まれる。ある特定の同位体標識化合物（例えば ^3H 及び ^{14}C ）は、化合物または基質組織分布研究において有用である。重水素（ ^2H ）などのより重い同位体の組み込みは、より優れた代謝的安定性、例えば、インビボの半減期の増加、または薬用量要件の低減に起因する、ある特定の治療上の利点を提供し得、故にいくつかの事例において好ましい場合がある。

40

【 0 0 6 7 】

本発明の同位体標識化合物は、概して、当業者に既知である標準的方法及び技術によって、または付随の実施例に記載される手技と同様の手技によって、対応する非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を代用することで調製され得る。

【 0 0 6 8 】

50

本発明はまた、記載される化合物のうちいずれのありとあらゆる代謝物をも意図する。この代謝物は、本化合物の代謝の中間体及び生成物など、記載される化合物のうちいずれかの生体内変換により生成されるいかなる化学種をも含み得る。

【0069】

本発明の化合物は、対象に投与されたとき本発明の化合物を放出するように設計されている「プロドラッグ」の形態で供給されてもよい。プロドラッグ設計は当該技術分野において周知であり、本発明の任意の特定の化合物中に含有された置換基に依存する。例えば、スルフヒドリルを含有する置換基は、内在性酵素、すなわち例えば対象内の特定の受容体または位置を標的とする酵素によって除去されるまで、本化合物を生物学的に不活性にする担体にカップリングされ得る。同様に、エステル及びアミド結合を用いて本発明の範囲内の活性分子上のヒドロキシル、アミノ、またはカルボキシル基をマスクすることができ、かかる基はインビボで酵素的に開裂されて活性分子を放出することができる。

【0070】

特定のプロドラッグの実施形態では、 Ar_2 置換基内にヒドロキシル基を有する化合物は、認知可能な速度にて生理的条件下で加水分解され得る基でアシル化またはリン酸化され得る。好適なアシル基は、置換されていてよく、かつ環状及び/またはアリール基を含み得るC1 - C8アシル基、例えば、 Ar_2 内のヒドロキシル基のベンゾイル、アセチル、ホルミル、及びメトキシアセチルエステルを含み得る。同様に、モノ及びジ及びトリ-アルキルエステルを含む、 Ar_2 上のヒドロキシル基のリン酸塩エステルがまた、プロドラッグとして使用するのに好適であり得る。アルキル化されていないリン酸塩酸素のうちいずれも、OHまたはOMであり得、Mは、薬学的に許容されるカチオンを表す。さらに、 Ar_2 のヒドロキシルは、1つのアミノ酸、または2つのアミノ酸から形成されたジペプチドのカルボン酸部分でアシル化され得、かかるエステルは、エステラーゼ活性によるインビボ加水分解を特に受けやすい。したがって、かかるエステルはしばしば、対応するアルコールをインビボで放出するプロドラッグとして働くこともできる。これらの化合物は、TGF 活性の抑制剤としての固有活性を保持することもでき、したがって、これらはまた、それら自体が薬物として有用であり得る。

【0071】

本発明による化合物は、典型的に、薬学的に許容される担体及び/または賦形剤を含む薬学的組成物中に提供される。「薬学的に許容される」担体または賦形剤は、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない物質であり、例えば、該物質は、望ましくない生物学的作用を著しく引き起こすことなく、または、それが含有される組成物の他の構成成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく、個体に投与される薬学的組成物中に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または賦形剤は、毒性学試験及び製造試験の必要基準を満たし、かつ/またはアメリカ食品医薬品局もしくは同等の規制機関により作成された「Inactive Ingredient Guide」に含まれている。

【0072】

薬学的組成物は本発明の化合物を1つ以上含み得るが、ほとんどの事例では本発明の化合物が1つのみ薬学的組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、以下に記載されるように、他の薬理学的活性補助剤をさらに含む。

【0073】

好ましくは、薬学的組成物中で使用するのに選択される本発明の化合物は、経口的に生体利用可能である。しかしながら、本発明の化合物はまた、非経口（例えば、静脈内）投与のために製剤化されてもよい。

【0074】

本発明の化合物は、活性成分としての本化合物（単数または複数）を、当該技術分野において既知である薬理学的に許容される担体と合わせることによる、薬物の調製において使用され得る。薬物の治療的形態に応じて、担体は様々な形態であってよい。一変形形態では、薬物の製造は、本明細書に開示される方法のいずれかにおいて使用するためのものである。

【0075】

本明細書において提供される方法は、有効量の本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する薬理学的組成物を、個体に投与することを含み得る。本化合物の有効量は、一態様では、約0.001~100mg/総体重kg、好ましくは0.01~50mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg~10mg/kgの用量であり得る。

【0076】

本発明の化合物の投与及び製剤化の様式は、状態の性質、状態の重症度、処置されるべき特定の対象、及び施術者の判断に依存し、製剤化は投与の様態に依存する。

【0077】

このように、本発明の化合物は、経口、粘膜（例えば、経鼻、舌下、経膣、頬側、または直腸）、非経口（例えば、筋肉内、皮下、または静脈内）、局所的、または経皮を含む、任意の利用可能な送達経路のために製剤化されてよい。化合物は、好適な担体と共に製剤化されて、錠剤、カプレット、カプセル（例えば硬質ゼラチンカプセルまたは軟質弾性ゼラチンカプセルなど）、カシェ、トローチ、ロゼンジ、ガム、分散液、坐薬、軟膏、パップ剤（湿布）、ペースト、粉末、包帯材、クリーム、溶液、パッチ、エアロゾル（例えば、点鼻薬または吸入器）、ゲル、懸濁液（例えば、水性もしくは非水性の液体懸濁液、水中油乳剤、または油中水液体乳剤）、溶液、及びエリキシル剤を含むがこれらに限定されない送達形態を提供することができる。

【0078】

本発明の化合物は、活性成分としての本化合物（単数または複数）を、上記に言及されたものなどの薬学的に許容される担体と合わせることによる、薬学的組成物などの製剤の調製において使用され得る。該系の治療的形態（例えば、経皮パッチ対経口錠剤）に応じて、担体は様々な形態であってよい。加えて、薬学的組成物は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤（emulgator）、甘味剤、染料、調整剤、浸透圧の調整用の塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。本化合物を含む組成物/製剤は、有益な治療特性を有する他の物質を含有してもよい。薬学的組成物は、既知の薬学的方法によって調製され得る。好適な製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)に見出すことができる。

【0079】

本発明の化合物は、錠剤、コーティング錠剤、硬質シェルもしくは軟質シェル内のゲルカプセル、乳剤、または懸濁液など、一般的に認められている経口組成物の形態で個体に投与され得る。かかる組成物の調製に使用され得る担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。軟質シェルを備えるゲルカプセルに許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形及び液体のポリ-オールなどである。加えて、薬学的製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤（emulgator）、甘味剤、染料、調整剤、浸透圧の調整用の塩、緩衝液、コーティング剤、または抗酸化剤を含有し得る。

【0080】

本発明の化合物は、記載される任意の剤形で錠剤状に製剤化されてよい。例えば、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、10mg錠剤として製剤化され得る。

【0081】

個体（例えばヒトなど）に投与される化合物の用量は、特定の化合物またはその塩、投与の方法、及び処置されている疾患の特定の段階によって異なってよい。この量は、線維症に対する治療的または予防的な反応などの望ましい反応を生じさせるのに十分である必要がある。いくつかの実施形態では、本化合物またはその塩の量は、治療有効量である。いくつかの実施形態では、本化合物またはその塩の量は、予防有効量である。いくつかの実施形態では、化合物またはその塩の量は、毒性作用（例えば、臨床的に許容されるレベ

ルの毒性を超える作用)を誘発するレベル未満であるか、あるいは、その組成物が個体に投与されるとき、潜在的な副作用が制御されるかまたは耐えられることができるレベルにおけるものである。

【0082】

いくつかの実施形態では、化合物またはその塩の量は、TGF キナーゼを抑制するか、線維症を抑制するか、癌細胞の成長及び/または増殖を抑制するか、あるいは癌細胞のアポトーシスを増加させるのに十分な量である。

【0083】

本発明の化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、または少なくとも約12ヶ月以上など、所望の期間または持続期間にわたって、有効な投薬計画に従って個体に投与され得、この期間は、いくつかの変形形態では個体の寿命の持続期間にわたる場合がある。一変形形態では、本発明の化合物は、毎日の、または断続的なスケジュールで投与される。本化合物は、ある期間にわたって連続的に(例えば、少なくとも1日1回)個体に投与され得る。投薬頻度は、1日1回未満、例えば、およそ週1回の投薬であってもよい。投薬頻度は、1日1回超、例えば、1日2回または3回であってもよい。投薬頻度は、断続的であってもよい(例えば、7日間にわたり1日1回の投薬、続いて7日間にわたり投薬なしを、約2ヶ月、約4ヶ月、約6ヶ月以上などの任意の14日期間にわたって繰り返してもよい)。こうした投薬頻度のうちいずれも、本明細書に記載される化合物のうちいずれかを、本明細書に記載される薬用量のうちいずれかと併せて用いることができる。

【0084】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤、カプセル、または個別に包装された容器(例えば、アンプル、シリンジ、またはバイアル)などの単位剤形として提供される。

【0085】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、本発明の化合物の1日用量を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、本化合物の1日部分用量(sub-dose)を含有する。

【0086】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、2つ以上の本発明の化合物の各々の1日用量を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、2つ以上の化合物の各々の1日部分用量を含有する。

【0087】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、本発明の化合物の1日用量と、1つ以上の追加の化学療法剤の各々の1日用量とを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、本化合物の1日部分用量と、1つ以上の追加の化学療法剤の各々の1日部分用量とを含有する。

【0088】

いくつかの実施形態では、単位剤形は、2つ以上の本発明の化合物の各々の1日用量と、1つ以上の追加の化学療法剤の各々の1日用量とを含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は、2つ以上の本発明の化合物の各々の1日部分用量と、1つ以上の追加の化学療法剤の各々の1日用量とを含有する。

キット及び製造物品

【0089】

本開示は、1つ以上の本発明の化合物、または本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬理学的組成物を備える、キット及び製造物品も提供する。本キットは、本明細書に開示される化合物のいずれを用いてもよい。一変形形態では、本キットは、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる。

【0090】

キットは、一般的に、好適な包装材を備える。本キットは、本明細書に記載される任意の化合物を含む1つ以上の容器を備え得る。各成分（2つ以上の成分が存在する場合）が別々の容器に包装されてもよく、あるいは、交差反応及び有効期間が許す場合、いくつかの成分が1つの容器内で合わせられてもよい。

【0091】

本キットは、単位剤形、大量包装（例えば、複数用量包装）、または部分単位用量におけるものであり得る。例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月以上のいずれかなど、長期間にわたって個体の有効な処置を提供するために十分な薬用量の本明細書に開示される化合物、及び/または本明細書に詳述される疾患に有用な第2の薬学活性化化合物を含有するキットが提供され得る。キットは複数単位用量の本化合物及び使用上の指示を含んでもよく、薬局（例えば、病院の薬局及び調剤薬局）における保管及び使用に十分な量で包装されてよい。

【0092】

本キットは、開示される方法の構成要素（複数可）の使用に関する、一式の指示、概して書面による指示を任意選択的に含み得るが、指示を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容される。本キットと共に含まれる指示は、概して、成分及び個体へのそれらの投与に関する情報を含む。

治療的用途

【0093】

本発明の化合物は、線維増殖に関連する障害及び状態、特にTGFの過剰な活性を特徴とする状態を処置するために使用され得る。「線維増殖障害」は、多くの組織及び臓器系に影響する線維増殖性疾患を含む。線維症が罹患率及び死亡率の主な原因である疾患には、間質性肺疾患、骨粗鬆症、骨髄線維症（骨髄化生としても知られる）、肝硬変、B型またはC型慢性肝炎感染に起因する肝線維症、腎疾患、心疾患、特に、梗塞及び進行性心不全後そして高血圧性脈管障害において起こる心筋繊維化、ならびに全身性硬化症が含まれる。線維増殖性障害には、鼻ポリープ、全身性及び局所性強皮症、ケロイド及び肥厚性瘢痕、粥状動脈硬化、再狭窄、ならびに、黄斑変性症ならびに網膜及び硝子体の網膜症を含む眼疾患も含まれる。追加の線維性障害には、ケロイド形成、すなわち、手術創傷及び外傷性裂傷、化学療法薬誘発性線維症、放射線誘発性線維症、ならびに傷害及び火傷を含む創傷の治癒の間に起こる過剰な瘢痕化が含まれる。線維性組織リモデリングも、癌転移に影響し、移植患者の慢性移植片拒絶を加速し得る。

【0094】

このように、TGF抑制により利益を得る特定の疾患には、粥状動脈硬化、血管形成処置、または外科的切開もしくは機械的外傷に関連するうっ血性心不全、拡張型心筋症、心筋炎、あるいは血管狭窄などの循環器疾患；高血圧、シクロスポリンなどの薬物曝露の合併症、HIV関連腎症、移植腎症、慢性尿管閉塞を含む、全ての病因の糸球体腎炎、糖尿病性腎症、及び間質性腎線維症の全ての原因を含む、線維症及び/または硬化症に関連する腎疾患；全ての病因に起因する硬変、胆樹の障害、及び肝炎ウイルスまたは寄生虫などの感染に起因する肝機能障害を含む、過剰な瘢痕化及び進行性硬化症に関連する肝疾患；成人呼吸促迫症候群、特発性肺線維症、または煙、化学物質、アレルゲンなどの感染病原体もしくは毒物に起因する肺線維症、あるいは自己免疫疾患を含む、ガス交換すなわち肺の中及び外に空気を効率的に移動させる能力の結果的損失を伴う肺線維症に関連する症候群；進行性全身性硬化症、多発性筋炎、強皮症、皮膚筋炎、ファシスト、またはレイノー症候群、またはリウマチ性関節炎などの関節炎状態を含む、慢性的すなわち持続性の性質の全ての膠原血管障害；あらゆる病因の増殖性硝子体網膜症、またはあらゆる種類の網膜復位術、白内障摘出術、ドレナージ手技などの眼科手術に関連する線維症を含む、線維増殖性状態に関連する眼疾患；外傷または手術創に起因する創傷治癒の間に起こる真皮内の過剰なすなわち肥厚性の瘢痕形成；クローン病または潰瘍性大腸炎、あるいは外傷もしくは手術創の結果としての癒着形成、ポリープ症すなわちポリープ手術後の状態などの、

慢性炎症に関連する胃腸管の障害；子宮内膜症、卵巣疾患、腹膜透析、または手術創に関連する腹膜の慢性癒着化；外傷後の状態または低酸素障害、アルツハイマー病、及びパーキンソン病を含む、TGF 産生またはTGF に対する感受性増強を特徴とする神経学的状態；機械的もしくは外科的外傷後の状態、変形性関節症、及びリウマチ性関節炎を含む、可動性を阻害するかまたは疼痛を生じさせるのに十分な癒着化を伴う関節の疾患；ならびに、肺癌、皮膚癌、結腸直腸癌、ならびに乳癌、膵臓癌、及び神経膠腫を含む脳癌を含む癌が含まれる。

【0095】

TGF による免疫系及び炎症系の調節 (Wahl et al., Immunol. Today (1989) 10: 258 - 61) は、白血球動員、サイトカイン産生、及びリンパ球エフェクター機能の刺激、ならびにT細胞サブセット増殖、B細胞増殖、抗体形成、及び単球性呼吸性バーストの抑制を含む。TGF は、フィブロネクチン及びコラーゲンを含む細胞外基質タンパク質の過剰産生の刺激因子である。これはまた、これらの基質タンパク質を分解する酵素の産生を抑制する。その正味の影響は、線維増殖性疾患の特徴である線維組織の蓄積である。

【0096】

一態様では、本発明は、有効量の1つ以上の本発明の化合物またはそれらの塩（例えば、薬学的に許容される塩）を、個体に投与することを含む、TGF 受容体キナーゼ受容体を抑制する方法を提供する。本方法の一態様では、本発明の化合物またはその塩は、TGF 受容体へのリガンドの結合を抑制し、かつ/あるいは、可逆的もしくは非可逆的な様式で、TGF 受容体の活性を低減させるか、または排除するか、または増強させるか、または向上させるか、または模倣する。いくつかの態様では、本発明の化合物は、本明細書に記載されるアッセイによって決定されるとき、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%、あるいはこれらのうち約いずれか1つだけ、TGF 受容体へのリガンドの結合を抑制する。いくつかの態様では、本発明の化合物は、受容体調節因子を用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較したとき、または本化合物を受けていない他の対象における対応する活性と比較したとき、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%、あるいはこれらのうちいずれか1つだけ、TGF 受容体の活性を低減させる。一態様では、個体は、TGF 受容体が関係する障害を有するか、または有すると考えられる。ある特定の変形形態では、本発明の化合物または組成物は、癌（例えば、神経芽細胞腫、膵臓癌、及び結腸癌）などのTGF 受容体関連障害を処置または防止するために使用される。一態様では、本方法は、本発明の化合物、例えば式I、(A)~(D)、(Aa)~(Af)、(Aa-1)~(Aa-9)、(Aa-1a)~(Aa-1g)、(Ab-1)~(Af-1)、(Ba)~(Bf)、(Ba-1)~(Bf-1)のうちのいずれか1つ以上による化合物、または表3もしくは4の化合物、あるいはそれらの異性体、あるいは前述のもののいずれかの塩（例えば、薬学的に許容される塩など）などを含むがこれらに限定されない、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を、個体に投与することを含む。一態様では、個体は、癌治療を必要とするヒトである。

【0097】

いくつかの実施形態では、個体に投与される本化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、処置前の同じ対象における対応する腫瘍の大きさ、癌細胞の数、もしくは腫瘍成長速度と比較したとき、または処置を受けていない他の対象における対応する活性と比較したとき、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のうちのいずれか1つだけ、腫瘍の大きさを減少させるか、癌細胞の数を減少させるか、または腫瘍の成長速度を低下させるのに十分な量である。精製酵素を用いたインビトロアッセイ、細胞ベースアッセイ、動物モデル、または人体実験などの標準的な方法が、この作用の規模を測定するために使用され得る。

【0098】

インビトロアッセイ及び細胞ベースアッセイの例は、以下の実施例に提供される。適切かつ認められている様々な動物モデルが当該技術分野で周知であり、それには、例えば、ブレオマイシン誘発性肺線維症モデル（例えば、Peng et al., PLoS ONE 8(4), e59348, 2013; Izbic et al., Int. J. Exp. Path. 83, 111-19, 2002）、結腸直腸癌モデル（例えば、Zigmond et al., PLoS ONE 6(12), e28858, 2011）、及び骨転移モデル（例えば、Mohammad et al., Cancer Res. 71, 175-84, 2011; Buijs et al., Bone Key Reports 1, Article number: 96, 2012）が含まれる。

【0099】

いくつかの実施形態では、処置され得る癌は、肉腫及び癌腫などの固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、処置され得る癌は、白血病などの液性腫瘍である。本発明の方法によって処置され得る癌の例は、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、結腸癌、脳腫瘍、胃癌、肝臓癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆嚢癌、腎臓癌、副腎皮質癌、肉腫、皮膚癌、頭頸部癌、白血病、膀胱癌、結腸直腸癌、造血性癌、及び脾臓癌を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、乳癌は、乳癌腫（ERネガティブまたはERポジティブ）、原発性乳管癌、乳腺腺癌、乳管癌腫（ERポジティブ、ERネガティブ、またはHER2ポジティブ）、HER2ポジティブ乳癌、管腔乳癌、またはトリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。いくつかの実施形態では、乳癌は、未分類である。いくつかの実施形態では、トリプルネガティブ乳癌は、基底細胞様（basal-like）TNBC、間葉系TNBC（間葉系または間葉系幹細胞様）、免疫調節性TNBC、または管腔アンドロゲン受容体TNBCである。いくつかの実施形態では、前立腺癌は、前立腺腺癌である。いくつかの実施形態では、卵巣癌は、卵巣腺癌である。いくつかの実施形態では、肺癌は、肺癌腫、非小細胞肺癌腫、腺癌、粘膜表皮性癌、未分化癌、大細胞癌、または未分類である。いくつかの実施形態では、結腸癌は、結腸腺癌、転移部位リンパ節由来の結腸腺癌、転移性結腸直腸癌、または結腸癌腫である。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫（medulloblastoma）、髄膜腫、または神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態では、胃癌（gastric cancer）は、胃癌（stomach cancer）である。いくつかの実施形態では、肝臓癌は、肝細胞癌腫、肝芽腫、または胆管癌である。いくつかの実施形態では、肝臓癌は、B型肝炎ウイルス由来である。いくつかの実施形態では、肝臓癌は、ウイルス陰性である。いくつかの実施形態では、甲状腺癌は、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、または甲状腺髄様癌である。いくつかの実施形態では、子宮内膜癌は、高悪性度類内膜（endometroid）癌、子宮乳頭漿液性癌、または子宮明細胞癌である。いくつかの実施形態では、胆嚢癌は、胆嚢腺癌または扁平細胞胆嚢癌である。いくつかの実施形態では、腎臓癌は、腎細胞癌または尿路上皮細胞癌である。いくつかの実施形態では、副腎皮質癌は、副腎皮質癌腫である。いくつかの実施形態では、肉腫は、滑膜肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma）、線維肉腫、またはユーイング肉腫である。いくつかの実施形態では、皮膚癌は、基底細胞癌、扁平上皮癌、またはメラノーマである。いくつかの実施形態では、頭頸部癌は、口腔咽頭癌、鼻咽頭癌、喉頭癌、及び気管の癌である。いくつかの実施形態では、白血病は、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、マンツル細胞リンパ腫、または多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、白血病は、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、マンツル細胞リンパ腫、または多発性骨髄腫である。

【0100】

本発明は、腫瘍を、有効量の1つ以上の本発明の化合物またはそれらの塩と接触させることを含む、腫瘍を処置するための方法をさらに提供する。本方法の一態様では、化合物またはその塩が、腫瘍の処置を必要とする個体に投与される。例示的な腫瘍は、乳房、前立腺、卵巣、肺、または結腸の細胞腫に由来する。一態様では、その処置は、腫瘍の大き

さの低減をもたらす。別の態様では、その処置は、腫瘍の成長及び／または転移を減速あるいは防止する。

【0101】

本発明は、有効量の1つ以上の本発明の化合物を、それを必要とする個体に投与することを含む、造血器腫瘍を処置するための方法をさらに提供する。いくつかの実施形態では、造血器腫瘍は、急性前骨髄球性白血病である。

【0102】

本明細書において提供される処置の方法のいずれも、原発性腫瘍を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、転移性癌（すなわち、原発性腫瘍から転移している癌）を処置するためにも使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、進行期の癌を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、局所進行期の癌を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、早期癌を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、寛解期の癌を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれかの実施形態のうちのいくつかでは、癌は、寛解後に再発したものである。本明細書において提供される処置の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、癌は、進行性癌である。

【0103】

本明細書において提供される処置の方法のいずれも、癌と診断されているか、または癌を有する疑いのある個体（例えば、ヒト）を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、個体は、癌に関連する1つ以上の症状を示すヒトであり得る。いくつかの実施形態では、個体は、進行疾患、または低い腫瘍負荷などのより低い程度の疾患を有し得る。いくつかの実施形態では、個体は、癌の早期にある。いくつかの実施形態では、個体は、癌の進行期にある。本明細書において提供される処置の方法のいずれかの実施形態のうちのいくつかでは、個体は、癌と診断されたことがあるかないかを問わず、癌を発症する遺伝的または別様の傾向がある（例えば、1つ以上のいわゆる危険因子を有する）ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、これらの危険因子は、年齢、性別、人種、食事、既往歴、前兆疾患の存在、遺伝子的（例えば、遺伝性の）検討事項、及び環境曝露を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、癌の危険性がある個体には、例えば、この疾患を経験したことがある親類を有する個体、及び遺伝子マーカーまたは生化学マーカーの分析によって危険性が決定されている個体が含まれる。いくつかの実施形態では、個体は、I型糖尿病を有しない。いくつかの実施形態では、個体は、持続性の高血糖を伴うII型糖尿病、すなわち長期の持続期間にわたる（例えば、数年にわたる）高血糖を伴うII型糖尿病を有しない。

【0104】

本明細書において提供される処置の方法のいずれも、補助療法において実践され得る。いくつかの実施形態では、本明細書において提供される処置の方法のいずれも、例えば、放射線、手術、または化学療法などの1つ以上の他の療法で、以前に癌の処置をされたことがある個体を処置するために使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、以前に癌の処置をされたことがない個体を処置するために使用されてもよい。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、癌を発症する危険性があるが癌と診断されていない個体を処置するために使用されてもよい。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、一次療法として使用され得る。本明細書において提供される処置の方法のいずれも、二次療法として使用されてもよい。

【0105】

本明細書において提供される処置の方法のいずれも、一態様では、処置前の同じ対象における対応する症状と比較して、または本発明の化合物もしくは組成物を受けていない他の対象における対応する症状と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のいずれかだけ、癌に関連する1つ以上の症状の重症度を低下させる。

【0106】

本明細書において提供される処置の方法のいずれも、任意の種類もしくは段階の癌を処置し、安定化させ、防止し、かつ／または遅延させるために使用され得る。いくつかの実施形態では、個体は、少なくとも約40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳、75歳、80歳、または85歳のいずれかである。いくつかの実施形態では、癌の1つ以上の症状は、寛解または排除される。いくつかの実施形態では、腫瘍の大きさ、癌細胞の数、または腫瘍の成長速度は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%のうちいずれかだけ減少する。いくつかの実施形態では、癌は、遅延または防止される。

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物または組成物は、本発明の化合物または組成物の投与に関連する1つ以上の副作用を低減させるのに有用な第2の療法と併せて、癌を処置または防止するために使用され得る。いくつかの実施形態では、かかる併用療法のための第2の化合物は、2型真性糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性症候群、及び高血糖などのグルコース関連障害の処置に使用される薬剤から選択される。かかる薬剤の例には、スルホニル尿素、ピグアナイド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ抑制剤、メグリチニド、他のインスリン抵抗性改善化合物、及び／または他の抗糖尿病剤のクラスの経口抗糖尿病化合物が含まれる。特定例は、メトホルミン(N,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド)、スルホニル尿素など、または前述のものの塩を含む。本発明の化合物を受けている個体におけるグルコース濃度レベルの試験には、適切な場合(例えば、個体におけるグルコース濃度レベル試験の結果が、かかる併用療法がその個体に有益であること、または有益であると予想されることを示す場合)、併用療法の一部としてかかる第2の薬剤(例えば、メトホルミン)の同時投与が続いてよい。

【0108】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及び組成物は、癌の処置に有用な第2の療法と併せて、癌を処置または予防するために使用され得る。第2の療法には、手術、放射線、及び／または化学療法が含まれる。

癌免疫療法薬と組み合わせた本発明の化合物の使用

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、細胞ベース療法薬(「癌ワクチン」)、抗体療法薬、サイトカイン療法薬、及びインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)などの他の免疫抑制メディエータを含む、1つ以上の癌免疫療法薬と組み合わせて患者に投与される。別段の記載がない限り、本明細書において使用される「組み合わせて」は、本発明の化合物と1つ以上の癌免疫療法薬(同じ組成物においてか、または別々の組成物においてかを問わず)との実質的に同時の投与、ならびに連続投与を含む。

【0110】

細胞ベース療法薬は、ナチュラルキラー細胞、リンホカイン活性化キラー細胞、細胞傷害性T細胞、調節性T細胞、及び樹状細胞を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、前立腺癌を処置するために、シプロイセルT(例えば、PROVENGE(登録商標))と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、GM-CSFなどの補助剤が、樹状細胞を誘引及び／または活性化させるために使用される。

【0111】

抗体療法薬は、上皮成長因子受容体及びHER2などの細胞表面受容体に対する抗体、ならびに免疫チェックポイントを遮断する抗体(例えば、PD-1、PD-L1、及びCTLA-4などの分子に結合する抗体)を含むが、これらに限定されない。本明細書において使用される「抗体」という用語は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体、二重特異性抗体(例えばBiTE)、単鎖抗体、ならびにFab、Fab'F(ab')₂、Fab₂、及びFvなどの結合断片を含む。抗体は、単独で使用されてもよく、

あるいは、例えば、細胞にたいして毒性であるか（抗体薬物複合体、すなわちADC）、または放射性であるかのいずれかである部分と複合されてもよい。抗体療法薬の例には、ピディリズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタン、イピリムマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、及びトラスツズマブが含まれる。

【0112】

サイトカイン療法薬は、GM-CSF、インターロイキン（例えば、IL-2、IL-7、IL-10、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21）、及びインターフェロン（例えば、インターフェロン）を含むが、これらに限定されない。

10

【0113】

式(I)の化合物の例は、表3及び表4に示されている。表3の化合物を調製するための具体的な合成方法は、以下の実施例において提供される。

【0114】

一実施形態では、本発明は、化合物番号C-E 1、C-E 1a、及びC-E 1b以外の、表3及び4に提示される化合物、ならびにそれらの使用に関する。

【0115】

別の実施形態では、本発明は、化合物番号1、1a、1b、2、2a、2b、3、3a、3b、4、4a、4b、5、5a、5b、6、6a、6b、7、7a、7b、8、9、10、10a、10b、11、11a、11b、12、12a、12b、13、13a、13b、14、15、16、16a、16b、17、17a、17b、18、19、20、20a、20b、21、21a、21b、22、23、23a、23b、24、24a、24b、25、25a、25b、26、27、28、28a、28b、29、30、31、31a、31b、32、33、34、35、36、37、37a、37b、38、38a、38b、39、39a、39b、40、40a、40b、41、42、43、43a、43b、44、44a、44b、45、46、46a、46b、47、47a、47b、48、49、50、51、51a、51b、52、52a、52b、53、53a、53b、及び54、ならびにそれらの使用に関する。

20

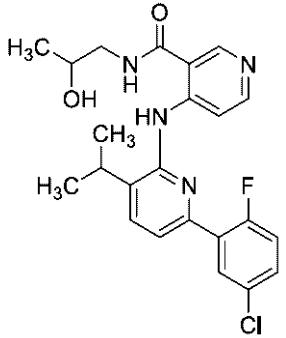
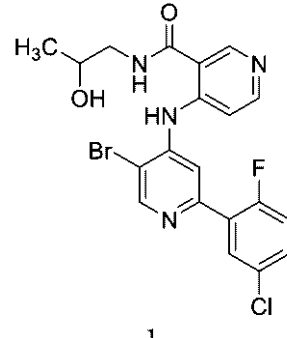
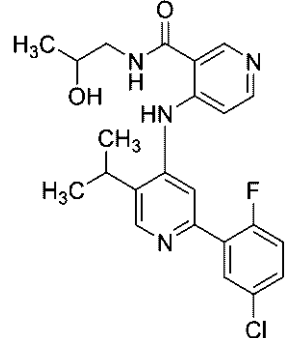
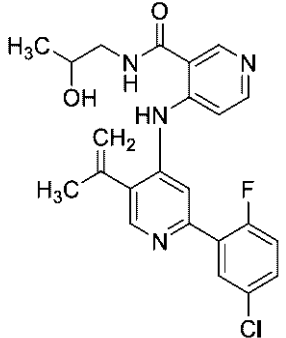
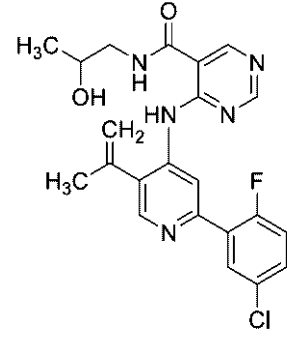
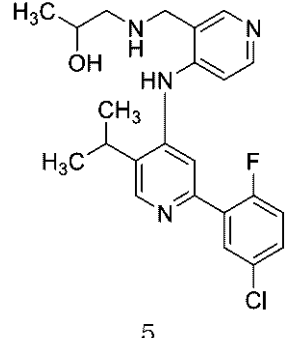
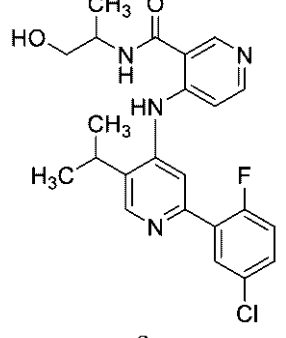
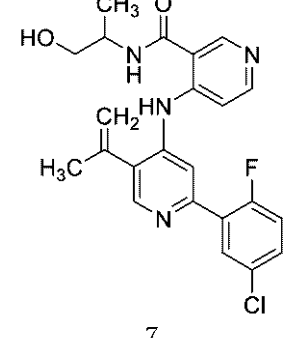
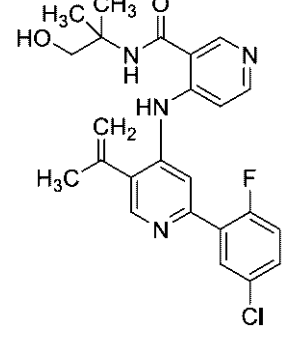
【0116】

別の実施形態では、本発明は、化合物番号2.1、2.1a、2.1b、2.2、2.2a、2.2b、2.3、2.3a、2.3b、2.4、2.4a、2.4b、2.5、2.6、2.6a、2.6b、2.7、2.7a、2.7b、2.8、2.8a、2.8b、2.9、2.9a、2.9b、2.10、2.10a、2.10b、2.11、2.11a、2.11b、2.12、2.12a、2.12b、2.13、2.13a、2.13b、2.14、2.14a、2.14b、2.15、2.15a、2.15b、2.16、2.16a、2.16b、2.17、2.17a、2.17b、2.18、2.18a、2.18b、2.19、2.19a、2.19b、2.20、2.20a、2.20b、2.21、2.21a、2.21b、2.22、2.22a、2.22b、2.23、2.23a、2.23b、2.24、2.24a、2.24b、2.25、2.26、2.27、2.28、2.29、2.29a、2.29b、2.30、2.30a、2.30b、2.31、2.31a、2.31b、2.32、2.32a、2.32b、2.33、2.34、2.35、2.36、2.37、2.38、2.38a、2.38b、2.39、2.40、2.41、2.41a、2.41b、2.42、2.42a、2.42b、2.43、2.44、2.45、2.46、2.47、及び2.48、ならびにそれらの使用に関する。

30

40

【表 3 - 1】

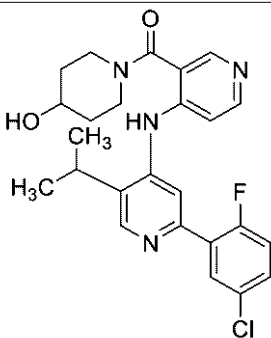
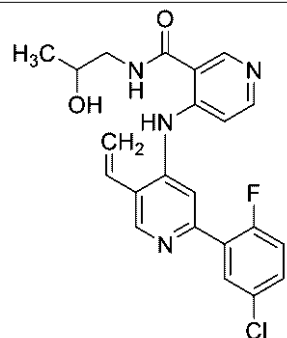
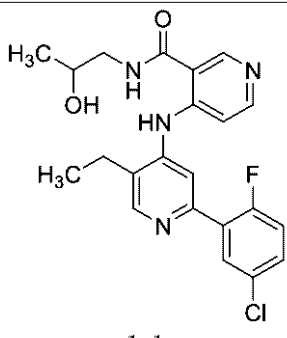
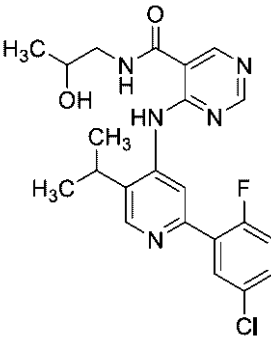
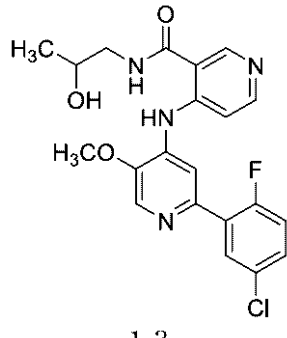
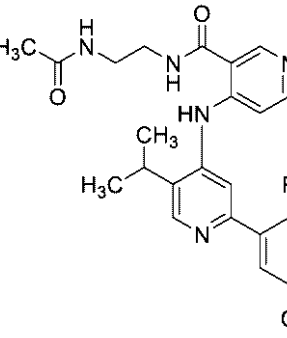
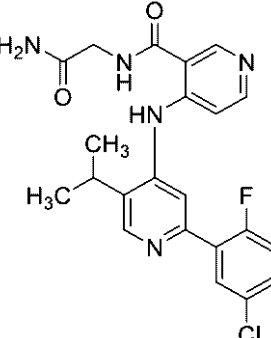
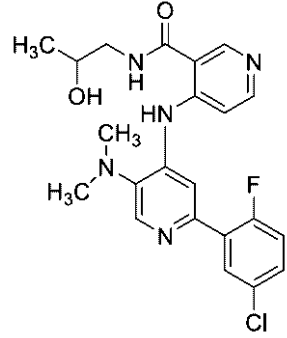
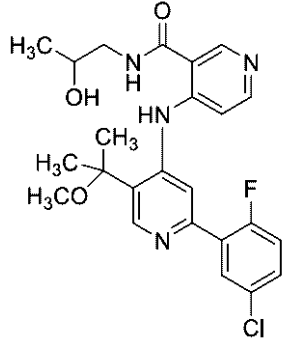
表 3		
 <p>1 C-E 1 C-E 1 a、C-E 1 b</p>	 <p>1 1 a、1 b</p>	 <p>2 2 a、2 b</p>
 <p>3 3 a、3 b</p>	 <p>4 4 a、4 b</p>	 <p>5 5 a、5 b</p>
 <p>6 6 a、6 b</p>	 <p>7 7 a、7 b</p>	 <p>8</p>

10

20

30

【表 3 - 2】

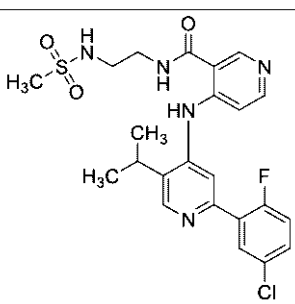
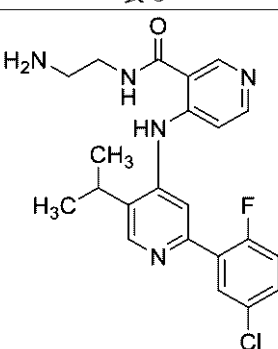
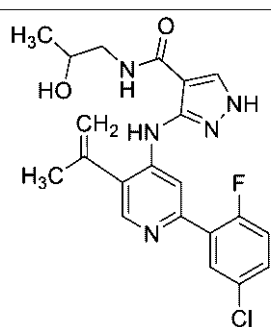
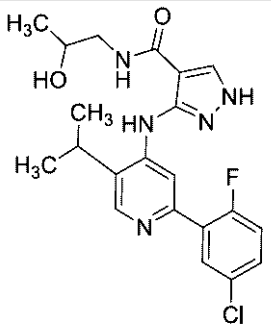
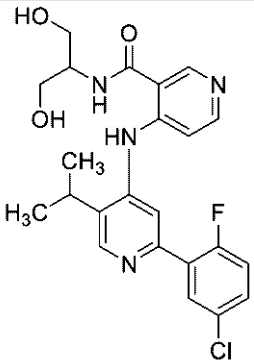
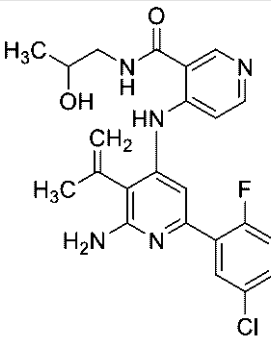
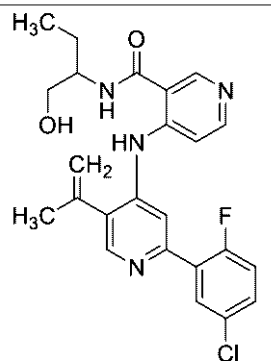
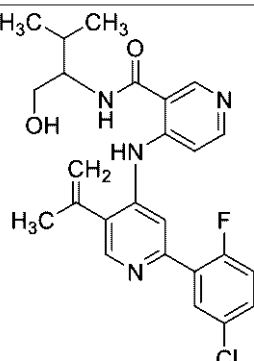
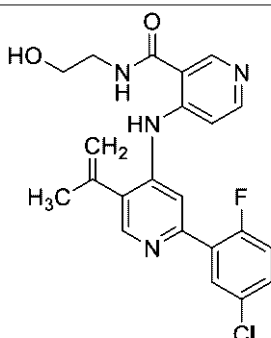
表 3		
 <p>9</p>	 <p>10 10 a、10 b</p>	 <p>11 11 a、11 b</p>
 <p>12 12 a、12 b</p>	 <p>13 13 a、13 b</p>	 <p>14</p>
 <p>15</p>	 <p>16 16 a、16 b</p>	 <p>17 17 a、17 b</p>

10

20

30

【表 3 - 3】

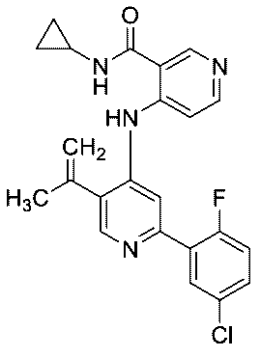
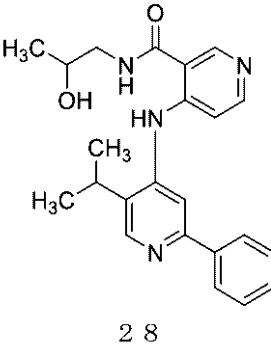
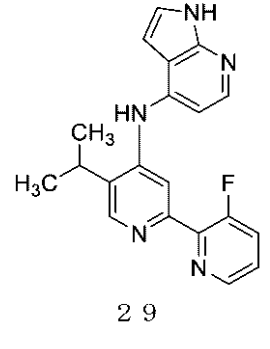
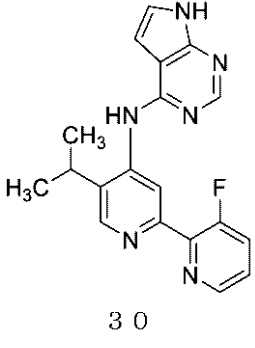
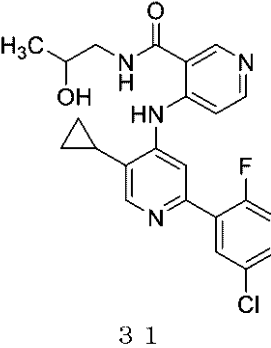
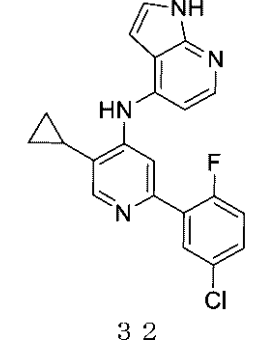
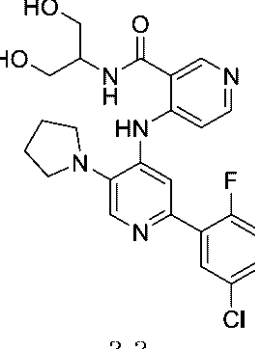
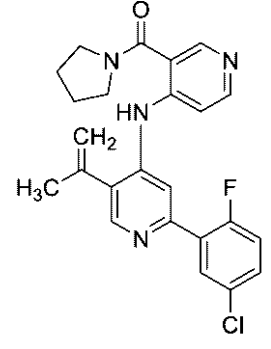
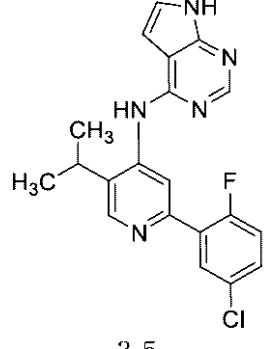
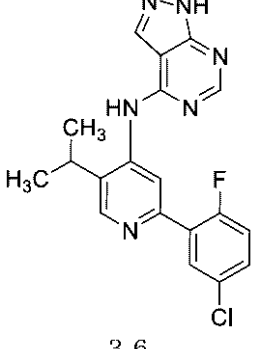
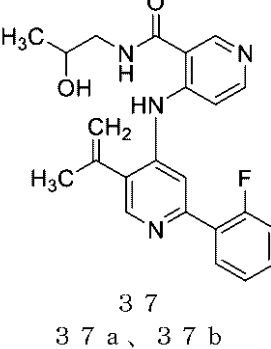
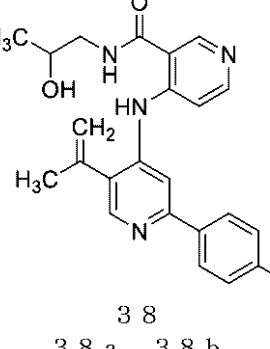
表 3		
 <p>18</p>	 <p>19</p>	 <p>20 20 a、20 b</p>
 <p>21 21 a、21 b</p>	 <p>22</p>	 <p>23 23 a、23 b</p>
 <p>24 24 a、24 b</p>	 <p>25 25 a、25 b</p>	 <p>26</p>

10

20

30

【表 3 - 4】

表 3		
 <p>27</p>	 <p>28 28 a、28 b</p>	 <p>29</p>
 <p>30</p>	 <p>31 31 a、31 b</p>	 <p>32</p>
 <p>33</p>	 <p>34</p>	 <p>35</p>
 <p>36</p>	 <p>37 37 a、37 b</p>	 <p>38 38 a、38 b</p>

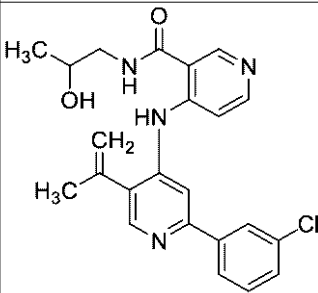
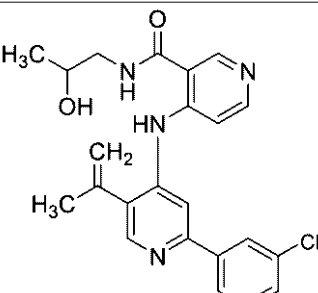
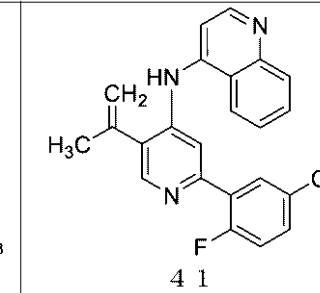
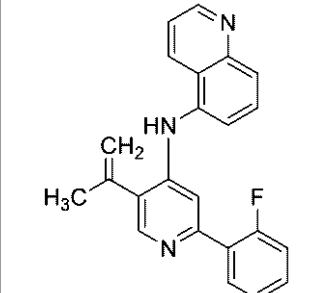
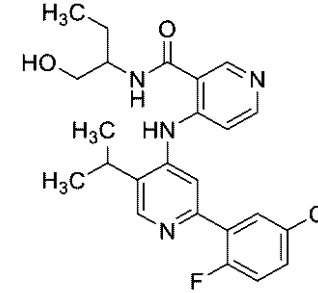
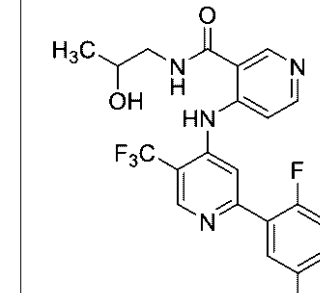
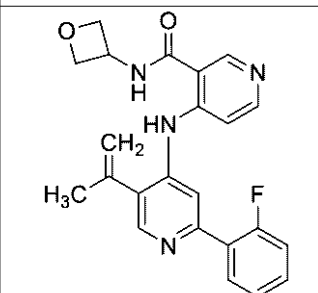
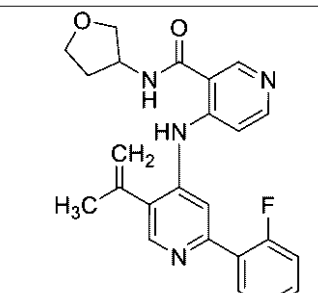
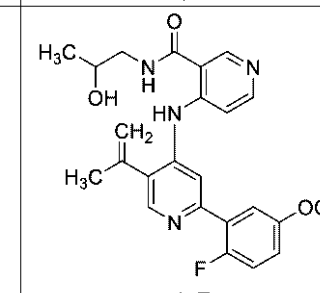
10

20

30

40

【表 3 - 5】

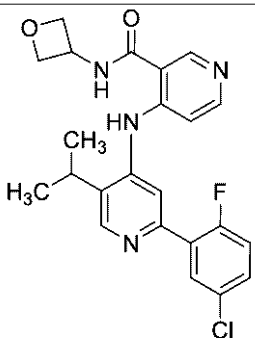
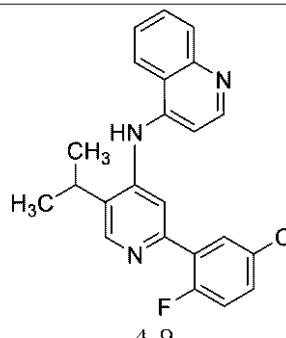
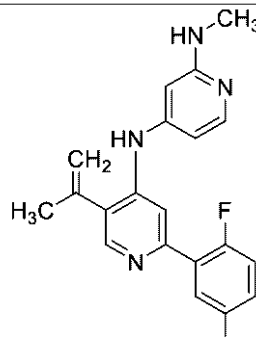
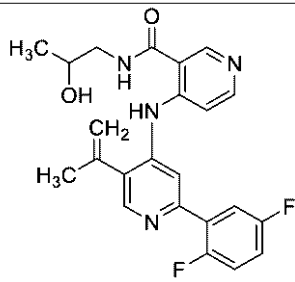
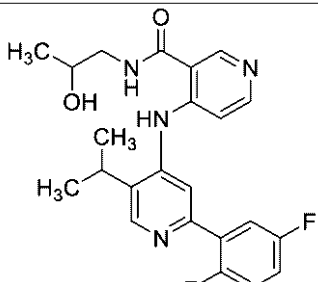
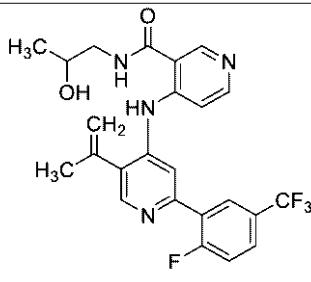
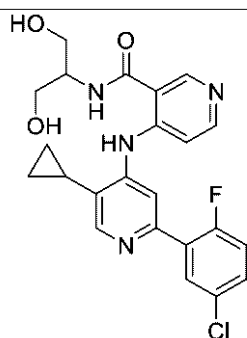
表 3		
 <p>39 39 a、39 b</p>	 <p>40 40 a、40 b</p>	 <p>41</p>
 <p>42</p>	 <p>43 43 a、43 b</p>	 <p>44 44 a、44 b</p>
 <p>45</p>	 <p>46 46 a、46 b</p>	 <p>47 47 a、47 b</p>

10

20

30

【表 3 - 6】

表 3		
 <p>48</p>	 <p>49</p>	 <p>50</p>
 <p>51 51 a、51 b</p>	 <p>52 52 a、52 b</p>	 <p>53 53 a、53 b</p>
 <p>54</p>		

10

20

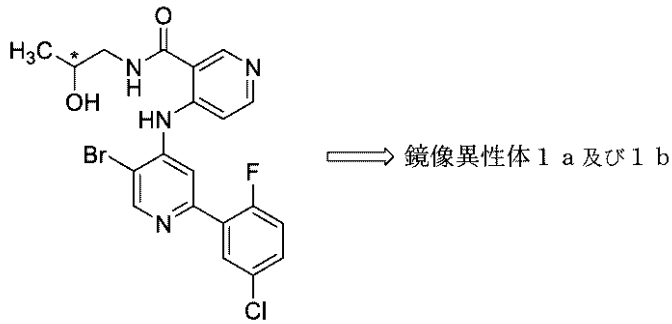
30

【0117】

追加の a 及び b の項目を有する項目は、図示される構造の立体異性体を指定するよう意図される。かかる立体異性体は、それぞれの鏡像異性体へと分解され得ることが理解されている。本発明の化合物は、異性体的に純粋な形態における鏡像異性体、あるいは、ラセミ混合物または非ラセミ混合物などの 2 つの立体化学形態を含む、任意の比率における本発明の化合物の混合物を含む組成物中の鏡像異性体を含む。個別の鏡像異性体は、例えば、当業者に既知の技術を使用したラセミ混合物のキラル分離、または合成過程中にキラル

40

【化 4 2】



* = キラル中心

10

【 0 1 1 8】

表 4 に図示される化合物は、表 3 の化合物の調製に関連して使用される技術に類似した様式で、かつしたがって、適切な類似した出発物質を使用して、以下に図示される一般的合成スキームを用いることによって調製され得る。

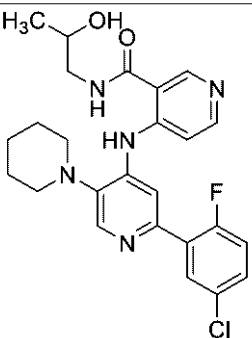
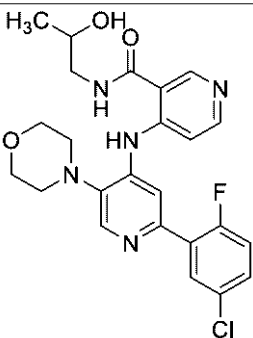
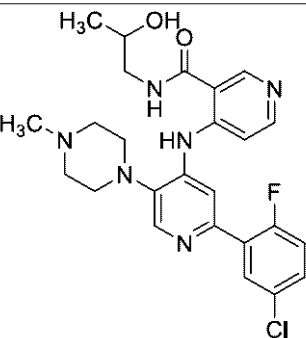
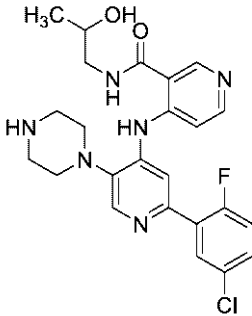
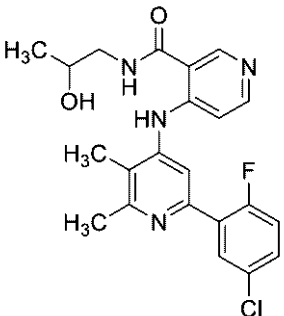
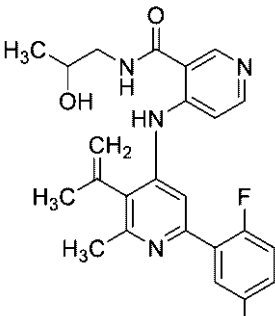
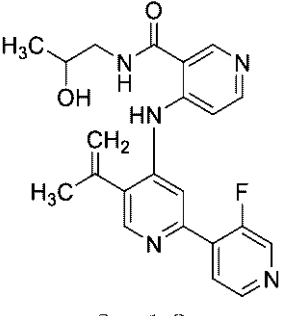
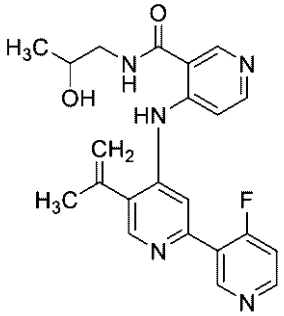
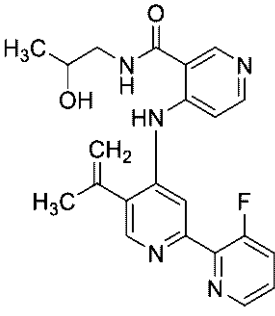
【表 4 - 1】

表 4		
<p>2. 1 2. 1 a、2. 1 b</p>	<p>2. 2 2. 2 a、2. 2 b</p>	<p>2. 3 2. 3 a、2. 3 b</p>
<p>2. 4 2. 4 a、2. 4 b</p>	<p>2. 5</p>	<p>2. 6 2. 6 a、2. 6 b</p>

20

30

【表 4 - 2】

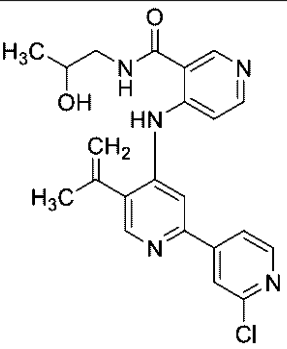
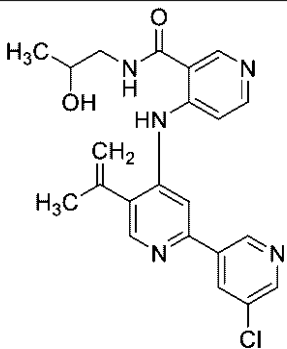
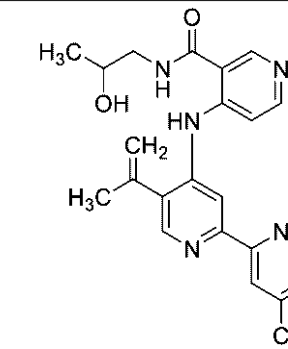
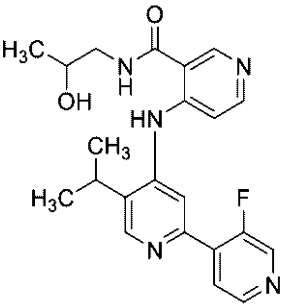
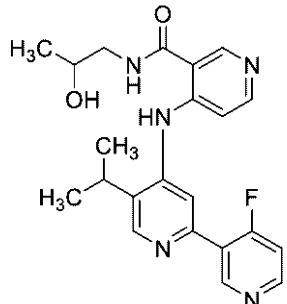
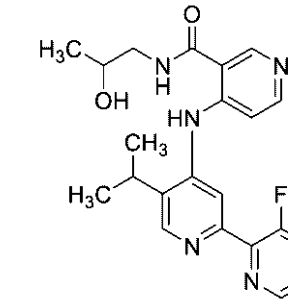
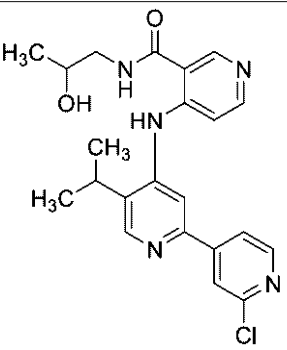
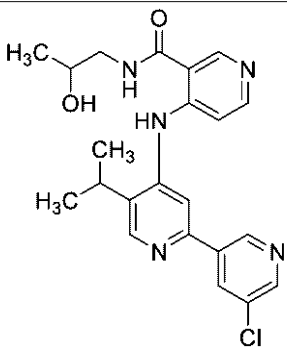
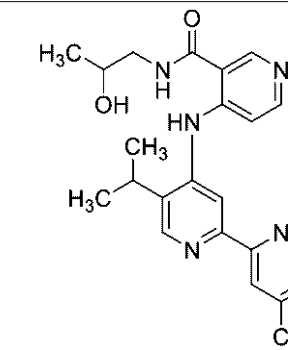
表 4		
 <p>2. 7 2. 7 a、2. 7 b</p>	 <p>2. 8 2. 8 a、2. 8 b</p>	 <p>2. 9 2. 9 a、2. 9 b</p>
 <p>2. 10 2. 10 a、2. 10 b</p>	 <p>2. 11 2. 11 a、2. 11 b</p>	 <p>2. 12 2. 12 a、2. 12 b</p>
 <p>2. 13 2. 13 a、2. 13 b</p>	 <p>2. 14 2. 14 a、2. 14 b</p>	 <p>2. 15 2. 15 a、2. 15 b</p>

10

20

30

【表 4 - 3】

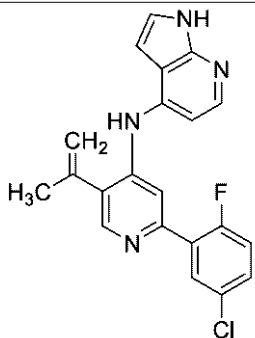
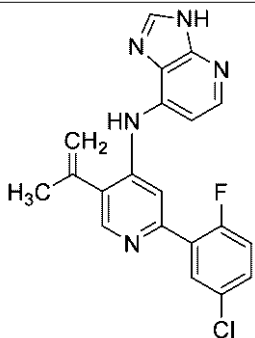
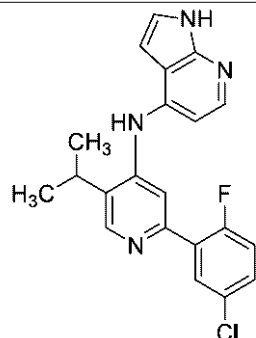
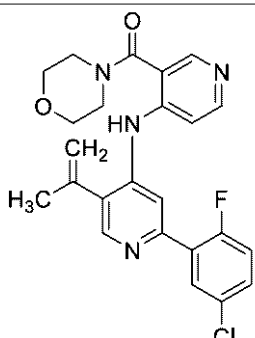
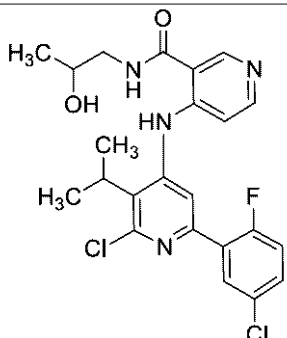
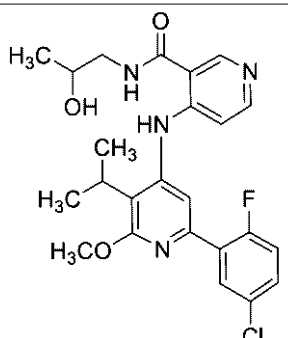
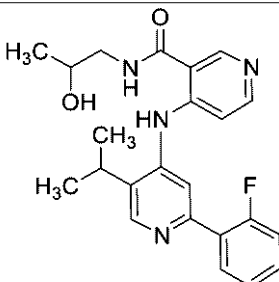
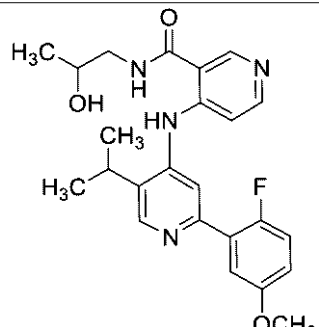
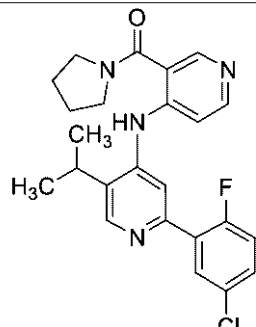
表 4		
 <p>2. 16 2. 16 a、2. 16 b</p>	 <p>2. 17 2. 17 a、2. 17 b</p>	 <p>2. 18 2. 18 a、2. 18 b</p>
 <p>2. 19 2. 19 a、2. 19 b</p>	 <p>2. 20 2. 20 a、2. 20 b</p>	 <p>2. 21 2. 21 a、2. 21 b</p>
 <p>2. 22 2. 22 a、2. 22 b</p>	 <p>2. 23 2. 23 a、2. 23 b</p>	 <p>2. 24 2. 24 a、2. 24 b</p>

10

20

30

【表 4 - 4】

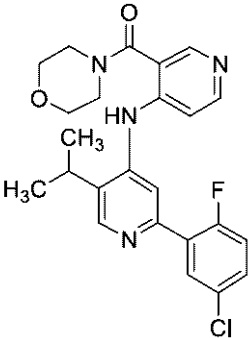
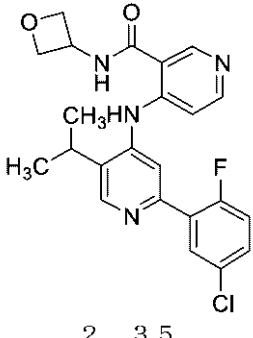
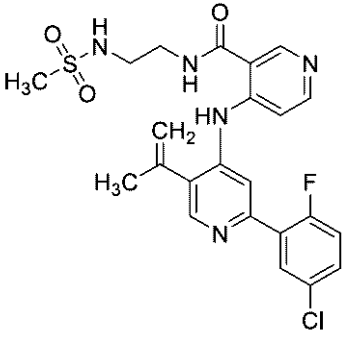
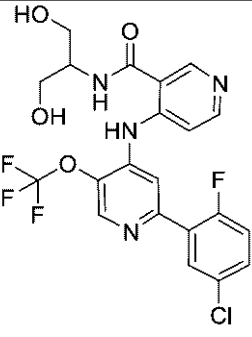
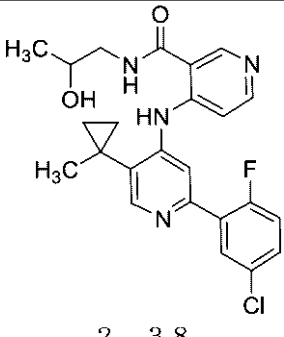
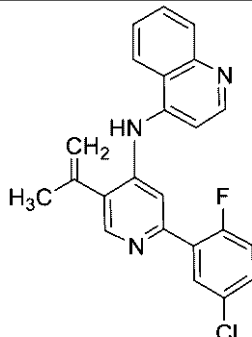
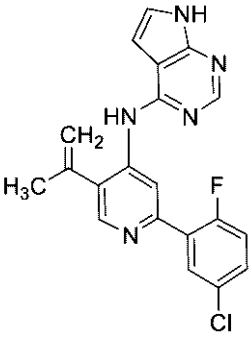
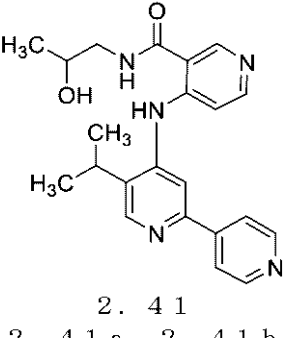
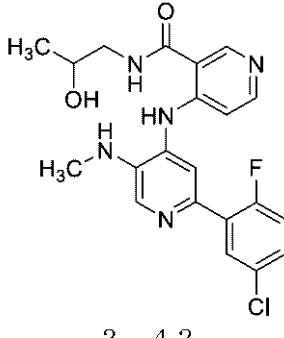
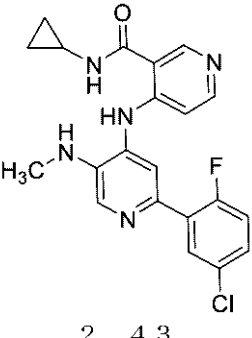
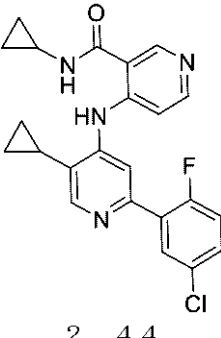
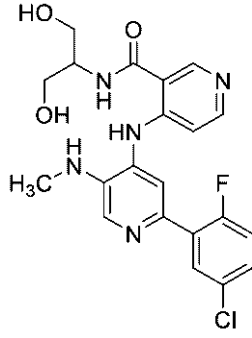
表 4		
 <p>2. 25</p>	 <p>2. 26</p>	 <p>2. 27</p>
 <p>2. 28</p>	 <p>2. 29 2. 29 a、2. 29 b</p>	 <p>2. 30 2. 30 a、2. 30 b</p>
 <p>2. 31 2. 31 a、2. 31 b</p>	 <p>2. 32 2. 32 a、2. 32 b</p>	 <p>2. 33</p>

10

20

30

【表 4 - 5】

表 4		
 <p>2. 34</p>	 <p>2. 35</p>	 <p>2. 36</p>
 <p>2. 37</p>	 <p>2. 38 2. 38 a、2. 38 b</p>	 <p>2. 39</p>
 <p>2. 40</p>	 <p>2. 41 2. 41 a、2. 41 b</p>	 <p>2. 42 2. 42 a、2. 42 b</p>
 <p>2. 43</p>	 <p>2. 44</p>	 <p>2. 45</p>

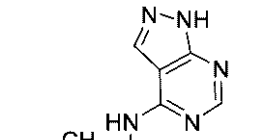
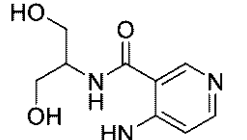
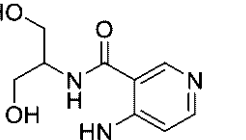
10

20

30

40

【表 4 - 6】

表 4		
 <p>2. 4 6</p>	 <p>2. 4 7</p>	 <p>2. 4 8</p>

10

一般的な合成方法

【 0 1 1 9 】

本発明の化合物を生成するために、いくつかの合成経路を用いることができる。概して、本化合物は、当該技術分野で既知の反応を使用して従来の出発物質から合成され得る。具体的には、化合物は、以下の一般的合成スキームにおいて概括的に、そして以降の実施例においてより具体的に記載されるように、いくつかの過程によって調製され得る。以下の過程の説明において、示される式中で記号が使用されている場合、それらは、本明細書における式に関して上に記載された基を表すと理解されるものとする。

20

【 0 1 2 0 】

化合物の特定の異性体を得ること、または別様に反応の生成物を精製することが所望される場合、クロマトグラフィー、再結晶、及び他の従来分離手技を中間体または最終生成物と共に使用してもよい。

【 0 1 2 1 】

本明細書において以下の略語が使用される：薄層クロマトグラフィー（TLC）、時間（h）、分（min）、秒（sec）、エタノール（EtOH）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、トリフルオロ酢酸（TFA）、テトラヒドロフラン（THF）、ノルマル（N）、水性（aq.）、メタノール（MeOH）、ジクロロメタン（DCM）、酢酸エチル（EtOAc）、保持因子（Rf）、室温（RT）、アセチル（Ac）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（キサントホス）、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）、N,N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、メチル（Me）、エチル（Et）、フェニル（Ph）、パラ-トルエンスルホン酸（PTSA）、ジイソブチルアルミニウム水素化物（DiBAL-H）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（Pd[P(C₆H₅)₃]₄、及び（テトラキス）、メタ-クロロペルオキシ安息香酸（m-CPBA）、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（BINAP）。

30

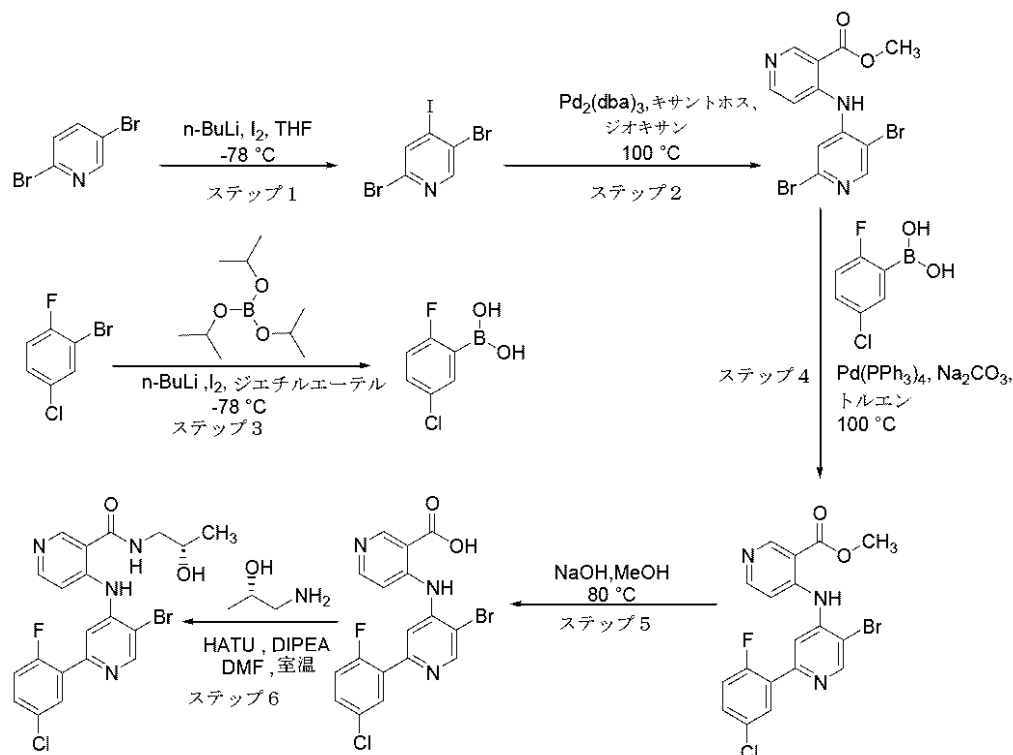
40

【 0 1 2 2 】

以下の一般的合成スキーム及び実施例は、本発明を限定するためではなく例示するために提供される。当業者であれば、記載される反応ステップの多くに精通しているであろう。特定の刊行物は、合成経路のある特定のステップの理解を助けるために提示される。末端メチル (CH_3) 及び末端メチレン ($=\text{CH}_2$) に続く反応スキームのいくつかは、一般的な慣例であり、化学技術分野の当業者に十分に理解されているように、これらの基に関する文章を提供することなく (スペース制限のため) 示されている。

一般的合成スキーム 1

【化 4 3】



10

20

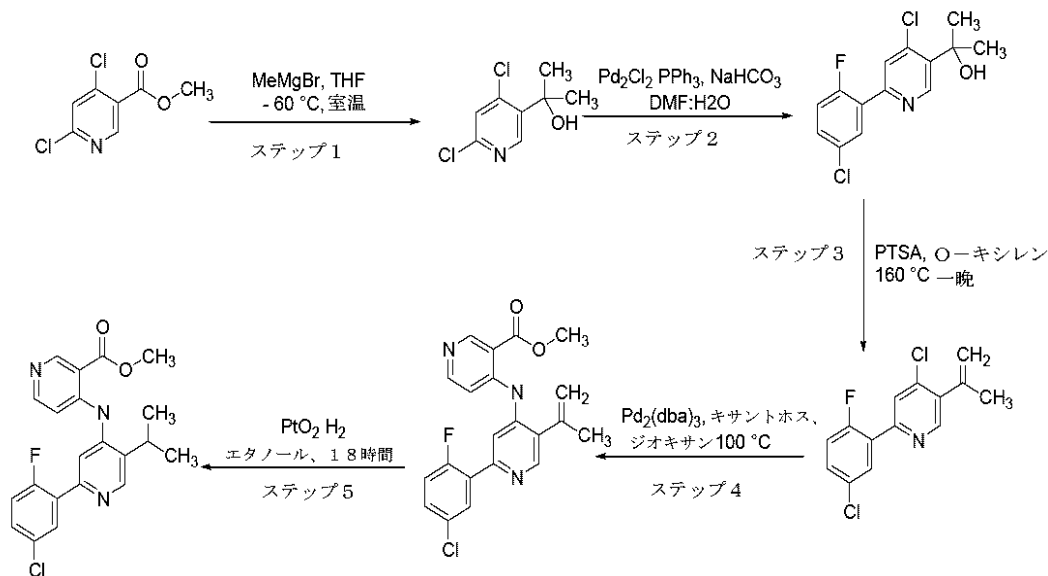
【 0 1 2 3 】

一般的合成スキーム 1 では、式 (I) の化合物への経路の 1 つは、ステップ 1 において、塩基媒介性ヨウ素化条件下で、ヨウ素でさらに官能化されるジ - ハロ置換ピリジンで始まる。このヨード基を、ステップ 2 において、パラジウム媒介性アミノ化条件下で、ここに示されるメチル 4 - アミノニコチネートなどのアミンで選択的に置換して、4 - アミノ中間体をもたらす。別々に、ステップ 3 において、適切に官能化された芳香族環、または芳香族複素環を、塩基媒介性ホウ素化条件下で処理して、ボロン酸中間体を提供することができ、これは、ステップ 4 の S u z u k i カップリング条件に適用されると、位置選択的にカップリングされた生成物を提供する。ステップ 5 の塩基性加水分解条件は、エステル基をその酸に変換し、これを、示されている (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールなどのキラルアミンを含む様々なアミンの存在下で、ステップ 6 のアミンカップリング条件に晒すと、所望の最終生成物が得られる。一般的合成スキーム 1 に提示される各ステップは、必要に応じて、本明細書において提供される実施形態に適する、様々な適切に官能化された試薬に適しており、当業者には周知であろう。

30

一般的合成スキーム 2

【化 4 4】



10

【 0 1 2 4】

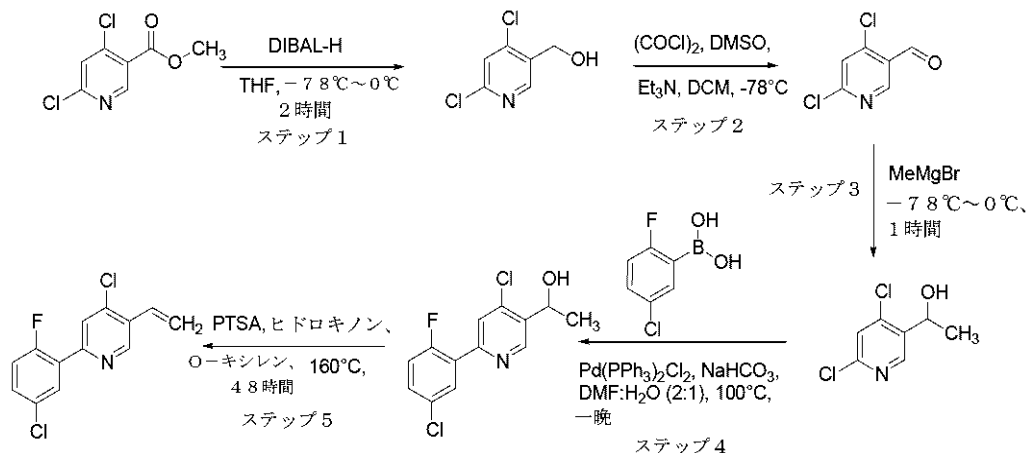
一般的合成スキーム 2 は、一般的合成スキーム 1 におけるステップ 4 の生成物の類似体への経路を提示し、式 (I) の置換基 A はここで、例えばプロパ - 2 - エニルまたはイソプロピル基となり得る。ステップ 1 は、エステルを有する適切に官能化された芳香族または芳香族複素環を、メチルマグネシウムブロミドなどの Grignard 試薬で処理することで始まり、付加生成物である三級アルコールをもたらす。ステップ 2 における、一般的合成スキーム 1 のステップ 4 におけるものと同様の様々なボロン酸を用いた、パラジウム媒介性条件下の位置選択的カップリングは、カップリング生成物をもたらす。ステップ 3 の酸に基づく脱水条件はアルケン中間体をもたらし、これをステップ 4 のアミンカップリング条件に晒すと、4 - アミノピリジル生成物をもたらすことができる。必要であれば、ステップ 5 の水素化条件下でプロペン基を還元して、プロピル置換誘導体を得ることができる。ステップ 4 及び 5 の生成物は、一般的合成スキーム 1 のステップ 5 及び 6 において上に記載されたように用いられ得る。

20

30

一般的合成スキーム 3

【化 4 5】



40

【 0 1 2 5】

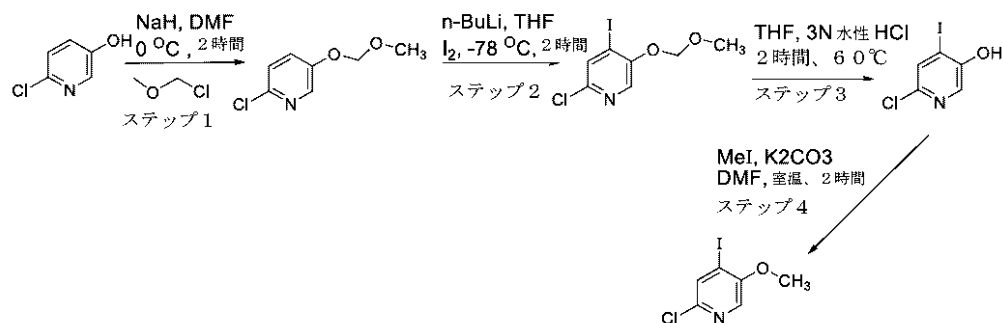
一般的合成スキーム 3 は、一般的合成スキーム 1 におけるステップ 1 の生成物の他の類似体への経路を提示し、式 (I) の置換基 A はここで、例えばビニル基となり得る。ステップ 1 は、エステルを有する適切に官能化された芳香族または芳香族複素環の還元で始ま

50

って、一級アルコールをもたらし、これをステップ2のSwern酸化条件に晒すと、アルデヒドが得られる。このアルデヒドを、ステップ3においてメチルマグネシウムプロミドなどの様々なGrignard試薬に晒すと、二級アルコールがもたらされ、これは、ステップ4において、前の一般的合成スキームに記載された様々なボロン酸を用いた位置選択的カップリングを受けて、カップリング生成物をもたらすことができる。ステップ5において、一般的合成スキーム2のステップ3に提示されたものと同様の条件下でアルコール基を脱水させて、ビニル生成物を得ることができる。この生成物は、一般的合成スキーム1のステップ2に記載されたように用いられ得る。

一般的合成スキーム4

【化46】

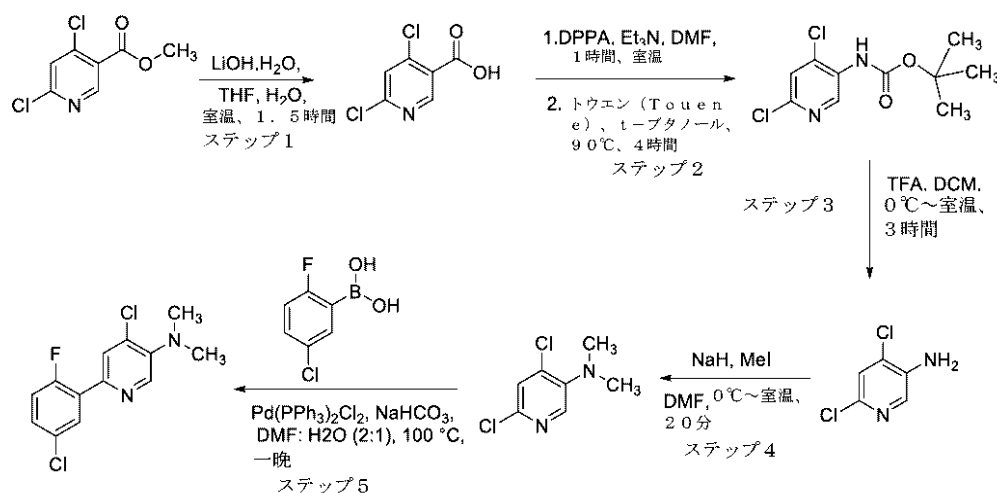


【0126】

一般的合成スキーム4も、一般的合成スキーム1におけるステップ1の生成物の他の類似体への経路を提示し、式(I)の置換基Aはここで、例えばメトキシ基となり得る。この経路は、ステップ1において提供された実施例において、適切に官能化された芳香族または芳香族複素環に結合したアルコール基の保護で始まり、メトキシメトキシ(「MOM」)誘導体をもたらす。ステップ2の塩基媒介性ヨウ素化条件は、位置異性体のヨード中間体をもたらし、これを、ステップ3の酸加水分解条件にかけてアルコール基を脱保護することができ、最後にステップ4において、ヨウ化メチルなどの様々なヨウ化アルキルを用いたアルキル化が、メトキシ置換性生物をもたらす。この生成物は、一般的合成スキーム1のステップ2に記載されたように用いられ得る。

一般的合成スキーム5

【化47】



【0127】

一般的合成スキーム5も、一般的合成スキーム1におけるステップ1の生成物の他の類似体への経路を提示し、式(I)の置換基Aはここで、例えばアミノ基となり得る。ステ

10

20

30

40

50

ップ 1 は、適切に官能化されたメチルニコチネートエステルをその酸誘導体にする加水分解を提示し、続いてステップ 2 においてクルチウス転位を行って、B o c 保護アミン基をもたらす。ステップ 3 の弱酸性条件下のアミンの脱保護は遊離アミンをもたらし、これを、ステップ 4 において、ヨウ化メチルなどの様々なハロゲン化アルキルを用いてアルキル化して、ジメチルアミノ生成物をもたらすことができる。ステップ 5 に提示された様々なボロン酸を用いた S u z u k i 条件下の位置選択的カップリングは、一般的合成スキーム 1 のステップ 2 に用いられ得る適切な中間体をもたらす。

【 0 1 2 8 】

一般的合成スキーム 1 ~ 5 は、当業者に明らかに周知であるステップを含む合成経路を提示し、本明細書の式 (I) の化合物において記載される置換基は、提示されるステップにおいて用いられる適切な出発物質及び試薬の選択によって異なってよいことが理解される。

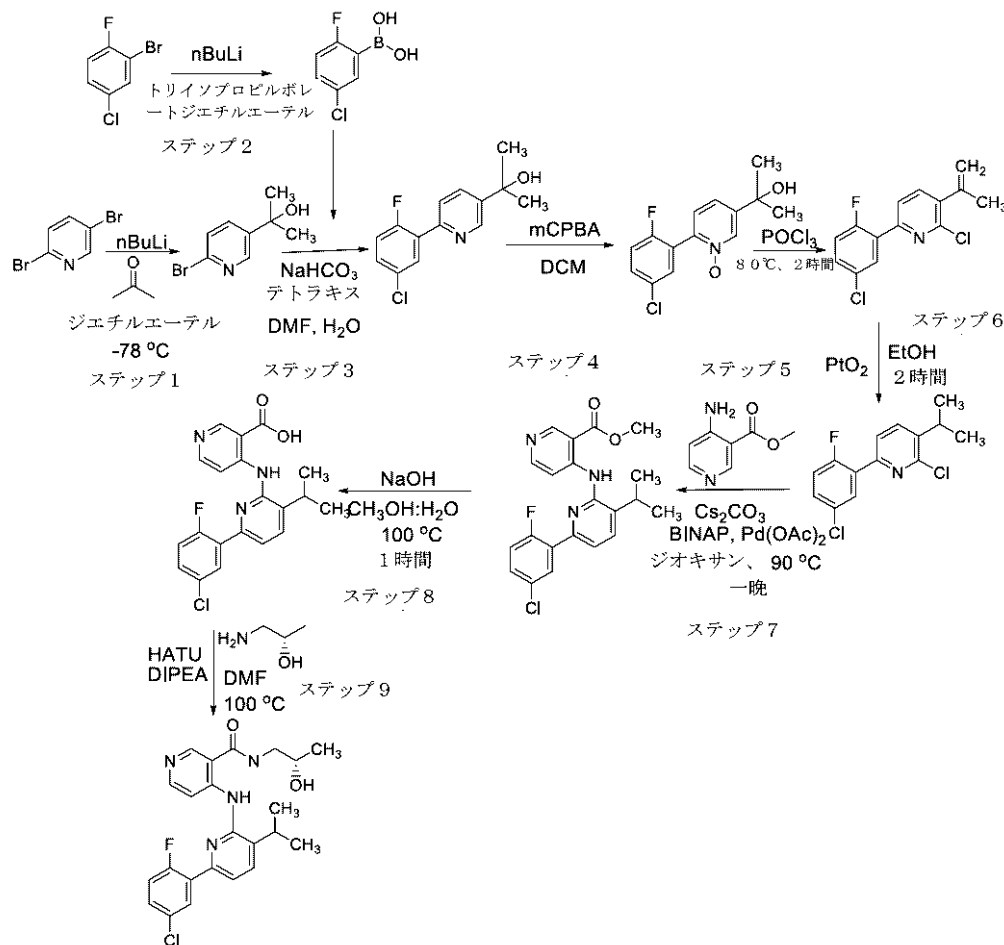
【実施例】

【 0 1 2 9 】

比較例 1 .

4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成。

【化 4 8 】



ステップ 1 : 2 - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オールの合成

ジエチルエーテル (3 0 0 m L) 中の 2 , 5 - ジブロモピリジン (2 0 g , 8 4 . 4 m m o l) の攪拌溶液に、 -78°C のヘキサン (8 . 8 m L , 2 2 . 1 6 m m o l) 中の n - B u L i の 2 . 5 M 溶液を添加し、この反応混合物を、同じ温度で 1 時間攪拌した。この攪拌反応混合物に、アセトン (8 m L , 1 0 9 . 7 m m o l) を滴下添加し、この反応混合物を -78°C で 4 5 分間攪拌した。反応の進行を T L C によって監視した。反応の完

了後、この混合物を塩化アンモニウムの水溶液（100 mL）で反応停止させ、さらにジエチルエーテル（1000 mL）を添加することによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、溶離剤として8%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカゲル（100～200メッシュ）上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-（6-ブromo-3-ピリジル）プロパン-2-オール（9.9 g）を得た。

ステップ2：（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）ボロン酸の合成

【0130】

無水ジエチルエーテル（30 mL）中の2-ブromo-4-クロロ-1-フルオロ-ベンゼン（5 g、0.0238 mol）の溶液に、-70 °Cのn-ヘキサン（13 mL、0.0262 mol）中のn-BuLiの2 M溶液を、窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を、同じ温度で30分間撹拌した。次いで、この反応混合物に、トリイソプロピルボレート（4.93 g、0.0262 mol）を滴下添加した。この反応混合物は白色のスラリーに変わり、これを-70 °Cで30分間さらに撹拌し、次いで室温に温め、1時間撹拌した。反応の進行をTLC及び¹H NMRによって監視した。この反応の完了後、この混合物を6 N HClで加水分解し、1時間撹拌し、この生成物をEtOAc（50 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して粘着性の化合物を得、これをn-ペンタンで倍散して、（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）ボロン酸（2.2 g）を灰白色の固形物として得た。

ステップ3：2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-オールの合成

【0131】

DMF（20 mL）及び水（20 mL）中の2-（6-ブromo-3-ピリジル）プロパン-2-オール（1.5 g、6.94 mmol）及び（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）ボロン酸（1.81 g、10.41 mmol）の溶液に、NaHCO₃（1.16 g、0.013 mmol）を添加した。この反応混合物を、窒素で30分間バージした。この反応混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（401 mg、0.347 mmol）を添加し、次いでこの反応混合物を、100 °Cで一晩加熱した。反応の進行をLCMSによって監視した。この反応の完了後、この反応混合物に水（75 mL）を添加し、この生成物をEtOAc（2×250 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（4×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、20～60%のEtOAc-ヘキサンを使用したシリカゲル（100～200メッシュ）上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-オール（1.1 g）を得た。

ステップ4：2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-オールの合成

【0132】

DCM（12 mL）中の2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-オール（2 g、7.54 mmol）の撹拌溶液に、mCPBA（1.95 g、11.32 mmol）を少量に分けて0 °Cで添加した。この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。この反応の完了後、DCM層を1 N HCl（2×100 mL）で洗浄した。次いで水層を減圧下で濃縮して、HCl塩としての2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-オールのN-オキシド（1.9 g）を、灰白色の固形物としてもたらした。

ステップ5：2-クロロ-6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-イソプロペニル-ピリジンの合成

【0133】

2-〔6-（5-クロロ-2-フルオロ-フェニル）-3-ピリジル〕プロパン-2-

オールのN - オキシド (1 . 9 g、6 . 7 6 m m o l) と、 POCl_3 (9 . 7 m L、1 0 1 . 4 m m o l) との混合物を、8 0 ° で 2 時間加熱還流した。反応の進行をLCMSによって監視した。この反応の完了後、 POCl_3 を減圧下で蒸発させた。この残渣に NaHCO_3 の水溶液を添加し、この生成物をEtOAc (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡黄色の液体化合物をもたらした。これを、溶離剤として0 . 5 % のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - ピリジン (6 0 0 m g) を黄色の油性液体として得た。

ステップ6 : 2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - ピリジンの合成

【 0 1 3 4 】

エタノール (5 m L) 中の2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - ピリジン (6 0 0 m g、2 . 1 3 m m o l) の攪拌溶液に、 PtO_2 (1 0 0 m g) を添加した。この反応混合物を、水素袋 (hydrogen bladder) を使用して4時間水素化した。反応の進行をNMRによって監視した。この反応の完了後、この混合物を、セライト床を通して濾過し、このセライト床をMeOH (2 0 0 m L) で洗浄した。この濾液を減圧下で濃縮して、2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - ピリジン (5 7 0 m g) を淡黄色の液体として得た。

ステップ7 : 4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート酸の合成

【 0 1 3 5 】

ジオキサン (3 m L) 中の2 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - ピリジン (5 7 0 m g、2 . 0 1 m m o l) 及びメチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (3 0 6 m g、2 . 0 1 m m o l) の溶液に、 Cs_2CO_3 (9 1 8 m g、2 . 8 m m o l) を添加した。この反応混合物を、窒素で1時間バージした。次いで、この反応混合物に、BINAP (1 7 5 m g、0 . 2 8 1 m m o l) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を添加した。この反応混合物を、9 0 ° で一晩加熱した。反応の進行をLCMS及びTLCによって監視した。この反応の完了後、この生成物をEtOAc (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、溶離剤として2 0 % のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート酸 (3 6 0 m g) を白色の固形化合物として得た。

ステップ8 : 4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【 0 1 3 6 】

MeOH (6 m L) 中のメチル4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (3 6 0 m g、0 . 9 0 m m o l) の溶液に、水 (1 m L) 中の水酸化ナトリウム (7 2 m g、1 . 3 0 m m o l) を添加した。この反応混合物を、1時間還流にて加熱した。反応の進行をTLC及びNMRによって監視した。この反応の完了後、この混合物を濃縮し、トルエンを添加して、ナトリウム塩としての4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 5 0 m g) を灰白色の固形物としてもたらした。

ステップ9 : 4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

10

20

30

40

50

【 0 1 3 7 】

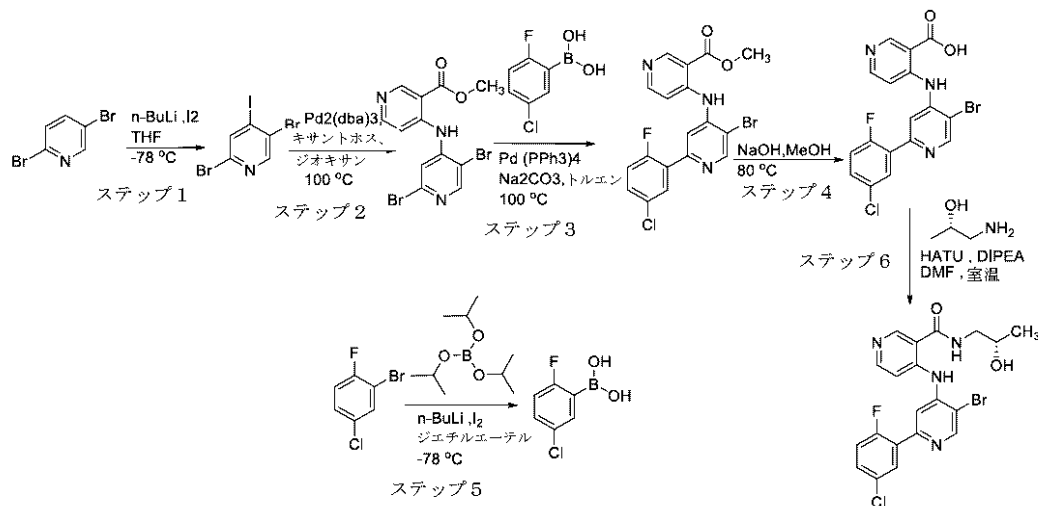
DMF (1 . 5 m L) 中の 4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (5 0 m g 、 0 . 1 2 3 m m o l) の溶液に、DIPEA (0 . 0 6 m L 、 0 . 3 6 9 m m o l) を添加し、続いてHATU (9 3 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) を添加した。15分後、この反応混合物に、(S) - 1 - アミノプロパン - 2 -オール (1 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を添加した。この反応混合物を、100 で一晩加熱した。反応の進行をLCMSによって監視した。この反応の完了後、この混合物を、水 (5 m L) の添加によって反応停止させ、この生成物をEtOAc (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、逆相分取HPLCによって精製して、4 - [[6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 1 . 8 9 m g) を灰白色の固形物として得た。

NMR : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) (p p m) : 8 . 8 4 ~ 8 . 6 9 (m 、 2 H) 、 8 . 3 4 (d 、 $J = 6 . 1 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 8 . 0 0 (d d 、 $J = 6 . 8$ 、 2 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 7 9 (d 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7 . 5 7 ~ 7 . 4 9 (m 、 1 H) 、 7 . 4 2 (m 、 1 H) 、 7 . 2 5 (d d 、 $J = 1 0 . 9$ 、 8 . 9 H z 、 1 H) 、 4 . 0 1 (q 、 $J = 6 . 1 \text{ Hz}$ 、 1 H) 、 3 . 4 5 (d 、 $J = 4 . 7 \text{ Hz}$ 、 2 H) 、 3 . 3 7 (d d 、 $J = 1 3 . 3$ 、 6 . 9 H z 、 2 H) 、 3 . 2 3 (d d 、 $J = 1 3 . 7$ 、 6 . 8 H z 、 1 H) 、 1 . 3 7 (d 、 $J = 6 . 8 \text{ Hz}$ 、 6 H) 、 1 . 2 4 (d 、 $J = 6 . 3 \text{ Hz}$ 、 3 H) 。

実施例 1 . 化合物番号 1 、 1 a 、 及び 1 b の調製

4 - [[5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 化 4 9 】



ステップ 1 : 2 , 5 - ジブロモ - 4 - ヨード - ピリジンの合成

【 0 1 3 8 】

無水THF (5 0 m L) 中のジイソプロピルアミン (3 . 2 4 m L 、 0 . 0 2 3 m o l) の溶液に、 - 7 0 の n - ヘキサン (1 1 . 6 m L 、 0 . 0 2 3 m o l) 中の n - B u L i の 2 M 溶液を、窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を、 - 7 0 で 3 0 分間撹拌した。この反応混合物に、THF (3 0 m L) 中の 2 , 5 - ジブロモピリジン (5 g 、 0 . 0 2 1 m o l) を滴下添加した。この反応混合物を、 - 7 0 で 4 時間撹拌した。次いでこの反応混合物に、THF (2 0 m L) 中のヨウ素 (6 . 9 6 g 、 0 . 0 2 7 4 m o l) の溶液を添加し、同じ温度で 3 0 分間撹拌した。反応の進行をTLC & ^1H NMR

によって監視した。反応の完了後、この混合物を、チオ硫酸ナトリウム水溶液を使用して反応停止させ、この生成物をEtOAcで抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム水溶液及びブライン溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2, 5 - ジブromo - 4 - ヨード - ピリジン (7.3 g) を黄色の固形純粋化合物として得た。

ステップ2：メチル4 - [(2, 5 - ジブromo - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【0139】

ジオキサン (20 mL) 中の2, 5 - ジブromo - 4 - ヨード - ピリジン (3.5 g、0.0096 mol) メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (1.615 g、0.0106 mol)、及び三塩基性リン酸カリウム (4.095 g、0.0193 mol) の懸濁液を、窒素で45分間室温にてパージした。次いで、この反応混合物に、キサントホス (0.837 g、0.00144 mol) 及びPd₂(dba)₃ (1.397 g、0.00144 mol) を添加し、窒素でのパージを10分間続けた。この反応混合物を、110 °Cで一晩加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を、セライト床を通して濾過し、このセライト床をEtOAcで洗浄した。この濾液を減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、溶離剤として40%のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカ (100 : 200メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4 - [(2, 5 - ジブromo - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの純粋化合物 (1.510 g) を黄色の固形物として得た。

ステップ3：メチル4 - [[5 - ブromo - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【0140】

トルエン (20 mL) 中のメチル4 - [(2, 5 - ジブromo - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1.5 g、0.0038 mol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (1.014 g、0.0058 mol)、及び炭酸ナトリウム (0.823 g、0.0077 mol) の懸濁液を、窒素で45分間室温にてパージした。この反応混合物に、Pd(PPh₃)₄ (0.224 g、0.00019 mol) を添加し、窒素でのパージをさらに10分間続けた。この反応混合物を、100 °Cで一晩加熱した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、この生成物をEtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、溶離剤として35 ~ 40%のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカ (100 : 200メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋形態のメチル4 - [[5 - ブromo - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1.07 g) を得た。

ステップ4：4 - [[5 - ブromo - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【0141】

MeOH (5 mL) 中のメチル4 - [[5 - ブromo - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (665 mg、1.522 mmol) の懸濁液に、水 (1 mL) 中のNaOH (91 mg、2.284 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、80 °Cで1時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、粘着性の化合物を得た。この反応混合物にトルエン (3 × 10 mL) を添加して固形化合物を得、これをジエチルエーテル (10 mL) で倍散して、4 - [[5 - ブromo - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (550 mg) を明黄色の固形物として得た。

ステップ5：(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸の合成

【0142】

無水ジエチルエーテル (3 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - フルオロ - ベンゼン (5 g 、 0 . 0 2 3 8 m o l) の溶液に、 - 7 0 の n - ヘキサン (1 3 m L 、 0 . 0 2 6 2 m o l) 中の n - B u L i の 2 M 溶液を、窒素雰囲気下で添加した。この溶液を、同じ温度で 3 0 分間攪拌し、次いで、この溶液中に、トリイソプロピルボレート (4 . 9 3 g 、 0 . 0 2 6 2 m o l) を滴下添加した。生じた白色のスラリーを - 7 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に温め、1 時間攪拌した。この反応を T L C 及び ^1H N M R によって監視した。反応の完了後、この反応混合物を 6 N N a O H で加水分解し、1 時間攪拌した。この反応混合物を E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して粘着性の化合物を得、これを n - ペンタンで倍散し、乾燥させて、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (2 . 2 g) を灰白色の固形物として得た。

10

ステップ 6 : 4 - [[5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 1 4 3 】

D M F (5 m L) 中の 4 - [[5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (5 5 0 m g 、 1 . 2 4 1 m m o l) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 5 m L 、 3 . 7 2 5 m m o l) 及び H A T U (7 5 5 m g 、 1 . 9 8 6 m m o l) を添加した。この反応混合物を、室温で 1 5 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、この反応混合物に、(S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (2 3 3 m g 、 3 . 1 0 4 m m o l) を添加し、この反応混合物を、3 5 で一晩攪拌した。反応の進行を T L C によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。有機層を水 (1 0 0 m L) 及びブライン溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 H P L C によって精製して、4 - [[5 - ブロモ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 1 m g) を白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

20

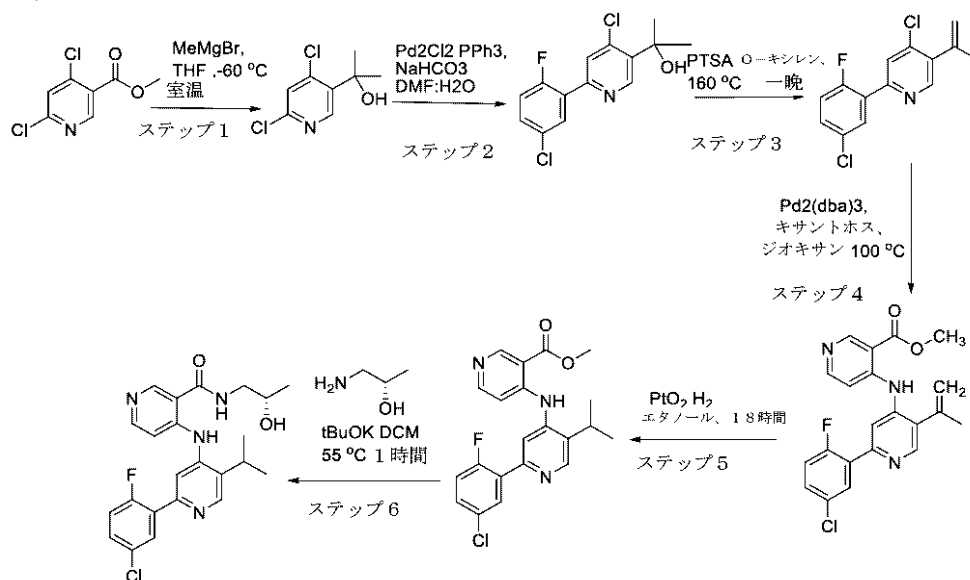
N M R : ^1H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) (p p m) : 1 0 . 6 2 (s 、 1 H) 、 8 . 7 5 (d 、 J = 5 . 7 H z 、 2 H) 、 8 . 5 0 (d 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 8 . 0 3 (d d 、 J = 6 . 8 、 2 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 8 8 (s 、 1 H) 、 7 . 4 7 (d 、 J = 5 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 5 (m 、 1 H) 、 7 . 1 1 (d d 、 J = 1 0 . 8 、 8 . 7 H z 、 1 H) 、 6 . 7 6 (s 、 1 H) 、 4 . 0 9 (m 、 1 H) 、 3 . 7 6 (m 、 1 H) 、 3 . 3 1 (m 、 1 H) 、 1 . 3 4 ~ 1 . 2 3 (d 、 3 H) 。

30

実施例 2 . 化合物番号 2 、 2 a 、 及び 2 b の調製

(S) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成。

【化50】



ステップ1：2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オールの合成

【0144】

乾燥THF (60 mL) 中の (5 g , 0 . 0243 mol) の溶液に、ジエチルエーテル (28 . 3 mL , 0 . 0848 mol) 中のメチルマグネシウムブロミドの3 M 溶液を、窒素下で - 60 °C にて滴下添加した。この反応混合物を、 - 60 °C ~ 0 °C で2時間撹拌した。反応の進行をTLC & ¹H NMRによって監視した。この反応の完了後、この混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液で反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、純粋形態の2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オール (4 . 96 g) を黄色の油性物質として得た。

ステップ2：2 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] プロパン - 2 - オールの合成

【0145】

DMF : H₂O の2 : 1 混合物 (60 mL) 中の、2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オール (4 . 96 g , 0 . 024 mol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (6 . 284 g , 0 . 036 mol)、及び重炭酸ナトリウム (4 . 045 g , 0 . 048 mol) の懸濁液を、窒素で45分間パージした。次いで、この反応混合物に、Pd (PPh₃)₄ (500 mg) を添加し、窒素を用いて10分間パージを続けた。この反応混合物を、80 °C で一晩加熱した。反応の完了後、この反応混合物を水で希釈し、この生成物をEtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として7 % のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 : 200 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] プロパン - 2 - オール (4 . 931 g) の純粋化合物を灰白色の固形物として得た。

ステップ3：4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジンの合成

【0146】

O - キシレン (60 mL) 中の2 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] プロパン - 2 - オール (4 . 931 g , 0 . 0165 mol) の溶液に、PTSA . H₂O (0 . 313 g , 0 . 00165 mol) 及びヒドロキノ (0 . 181 g , 0 . 00165 mol) を添加し、160 °C で一晩、Dean St

10

20

30

40

50

ark装置内で加熱した。反応の進行をTLC及び¹H NMRによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、10%のEtOAc-ヘキサンを使用したシリカゲル(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(4g)の純粋化合物を得た。

ステップ4: 4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0147】

ジオキサン(20mL)中の4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(1g、3.55mmol)、メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレート(0.595g、0.0039mol)、及び三塩基性リン酸カリウム(1.510g、0.0071mol)の懸濁液を、窒素で45分間バージした。この反応混合物に、キサントホス(0.308g、0.0053mol)及びPd₂(dba)₃(0.552g、0.0053mol)を添加し、窒素を用いて10分間バージを続けた。この反応混合物を、100で16時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この反応混合物を、セライト床を通して濾過し、このセライト床をEtOAcで洗浄した。この濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として30~35%のEtOAc-ヘキサンを使用したシリカゲル(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(0.7g)の純粋化合物を黄色の固形物として得た。

ステップ5: メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0148】

エタノール(5mL)中のメチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(360mg、0.906mmol)の攪拌溶液に、PtO₂(80mg)を添加した。この反応混合物を、室温で18時間、水素袋を使用して水素雰囲気下で攪拌した。反応の進行を¹H NMRによって監視した。反応の完了後、この混合物を、セライト床を通して濾過し、このセライト床をEtOAc(2×50mL)で洗浄した。この濾液を収集し、減圧下で濃縮して、メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(350mg)を粘着性の油性物質として得た。

ステップ6: (S)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0149】

DCM(10mL)中の(S)-1-アミノプロパン-2-オール(86mg、1.14mmol)の攪拌溶液に、カリウムtert-ブトキシド(128mg、1.14mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で10分間、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、この反応混合物に、DCM(10mL)中のメチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(350mg、0.877mmol)の溶液を滴下添加した。この反応混合物を、55で1時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物をDCM(50mL)で希釈し、水(30mL)及びブライン溶液(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、TF A塩としての(S)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-カルボキサ

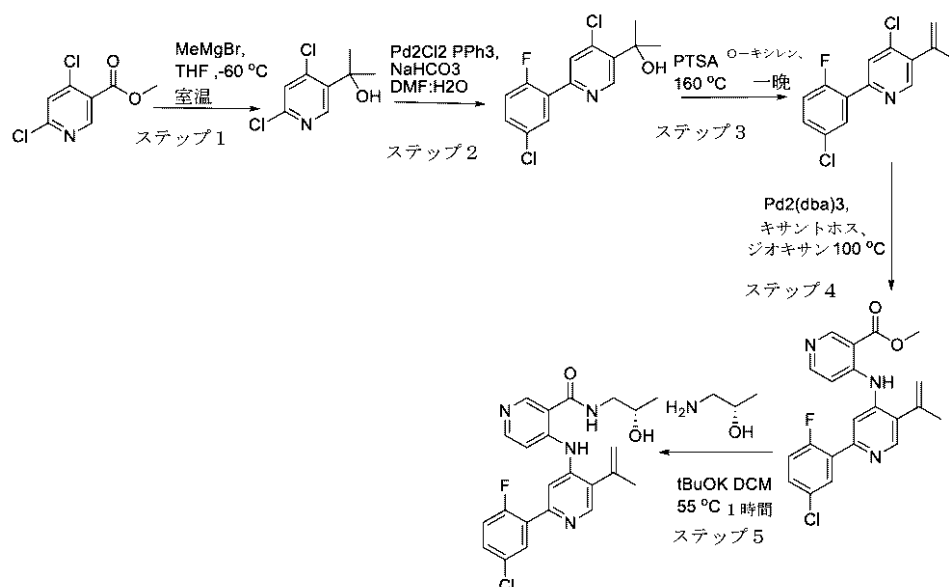
ミド (13 mg) を得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) (ppm): 8.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.99 ~ 7.90 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.07 ~ 3.94 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.32 ~ 3.21 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

実施例 3. 化合物番号 3、3a、及び 3b の調製

(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ピリジン - 5 - カルボキサミドの合成

【化 51】



ステップ 1 ~ 4 は、実施例 2 におけるものと同じである。

ステップ 5: (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ピリジン - 5 - カルボキサミドの合成

【0150】

DCM (10 mL) 中の (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (92 mg, 1.227 mmol) の攪拌溶液に、カリウム三級ブトキシド (138 mg, 1.227 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で 10 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、この攪拌反応混合物に、DCM (10 mL) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボキシレート (375 mg, 0.944 mmol) の溶液を滴下添加した。この反応混合物を、55 °C で 1 時間加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によって監視した。反応の完了後、この混合物を DCM (60 mL) で希釈し、水 (40 mL) 及びブライン溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 HPLC によって精製して、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ピリジン - 5 - カルボキサミド (31 mg) を白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

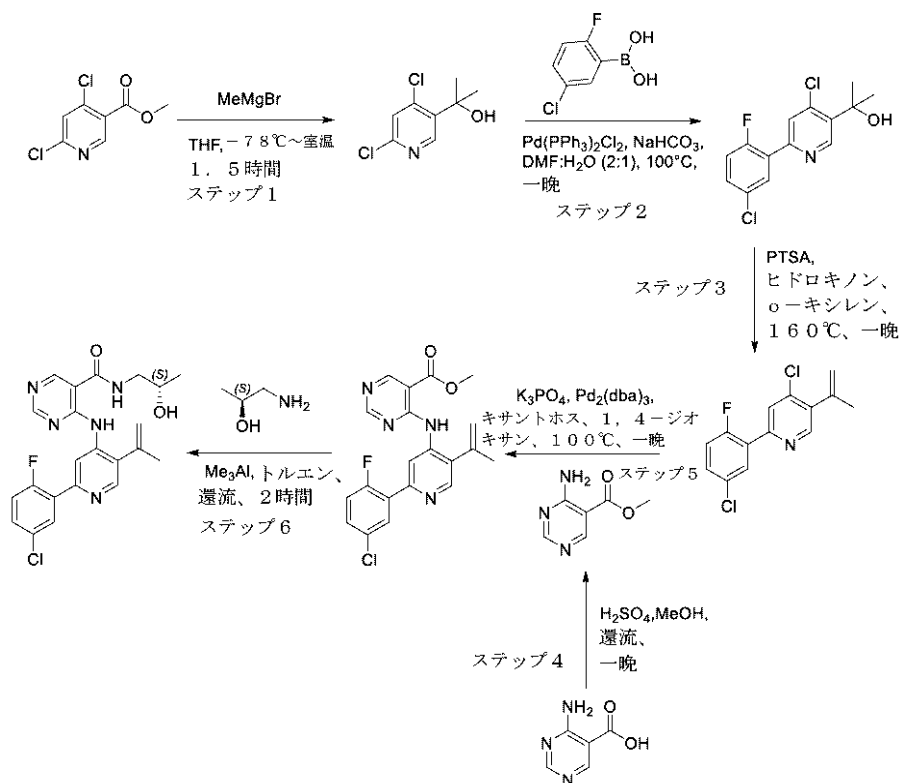
NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 10.21 (s, 1

H)、8.68(s, 1H)、8.50(s, 1H)、8.44~8.37(m, 1H)、8.03(dd, J=6.8, 2.8 Hz, 1H)、7.81(d, J=1.8 Hz, 1H)、7.43~7.24(m, 2H)、7.10(t, J=9.7 Hz, 1H)、6.76(s, 1H)、5.51(s, 1H)、5.23(s, 1H)、4.13~4.00(m, 1H)、3.70(m, 1H)、3.29(m, 1H)、2.14(d, J=1.4 Hz, 3H)、1.29(d, J=6.3 Hz, 3H)。

実施例4. 化合物番号4、4a、及び4bの調製

(S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミドの合成

【化52】



ステップ1～3は、実施例2におけるものと同じである。

ステップ4：4-アミノピリミジン-5-カルボン酸の合成

【0151】

MeOH(20 mL)中の4-アミノピリミジン-5-カルボン酸(1 g、7.188 mmol)の攪拌溶液に、濃硫酸(4 mL)を0で滴下添加した。この反応混合物を、試薬瓶内で85にて一晩加熱還流した。反応の進行を¹H NMRによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。この残渣に氷水(10 mL)を添加し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液の添加によってこの水性混合物のpHを中性にした。この生成物をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。有機層をブライン溶液(40 mL)で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-アミノピリミジン-5-カルボン酸(780 mg)を灰白色の固形物として得た。

ステップ5：メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートの合成

【0152】

1,4-ジオキサン(20 mL)中の4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-

10

20

30

40

50

フェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (4 4 0 m g 、 1 . 5 5 9 m m o l) 、メチル 4 - アミノピリミジン - 5 - カルボキシレート (2 6 3 m g 、 1 . 7 1 5 m m o l) 、及びリン酸カリウム (三塩基性) (6 6 2 m g 、 3 . 1 1 8 m m o l) の溶液を、窒素で 3 0 分間バージした。次いで、この反応混合物に、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (1 4 3 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) 及びキサントホス (1 3 5 m g 、 0 . 2 3 3 m m o l) を添加した。次いで、この反応混合物を、窒素ガスでもう 5 分間バージした。この反応混合物を、100 で一晩加熱した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、セライト床を通して濾過した。この濾液を水 (2 0 m L) で洗浄し、最後にブライン溶液 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 2 0 % の E t O A c - ヘキサン系を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) クロマトグラフィーによって精製して、メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキシレート (3 2 5 m g) を明黄色の固形物として得た。

10

ステップ 6 : (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリミジン - 5 - カルボキサミドの合成

【 0 1 5 3 】

トルエン (8 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) 及び (S) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (2 8 m g 、 0 . 3 7 6 m m o l) の攪拌溶液に、室温のヘプタン (1 m L 、 1 . 0 0 m m o l) 中のトリメチルアルミニウムの 1 M 溶液を添加した。この反応混合物を、2 時間還流にて加熱した。反応の進行を T L C によって監視した。反応の完了後、この混合物を E t O A c (3 0 m L) で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (1 5 m L) 、水 (1 5 m L) 、及びブライン (1 5 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、D C M - ペンタン系中で沈降させることによって精製し、乾燥させて、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (9 0 m g) を灰白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

20

N M R : ^1H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) (p p m) : 9 . 5 6 (s 、 1 H) 、 9 . 1 5 (d 、 J = 9 . 8 H z 、 2 H) 、 8 . 6 3 (s 、 1 H) 、 7 . 8 8 (d d 、 J = 6 . 3 、 2 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 7 5 (d d d 、 J = 9 . 1 、 4 . 5 、 2 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 4 8 (t 、 J = 9 . 5 H z 、 1 H) 、 5 . 8 8 ~ 5 . 6 4 (s 、 1 H) 、 5 . 4 5 (s 、 1 H) 、 3 . 9 9 (t d 、 J = 6 . 8 、 4 . 6 H z 、 1 H) 、 3 . 5 2 ~ 3 . 3 4 (m 、 2 H) 、 2 . 7 2 (s 、 9 H) 、 2 . 2 5 (s 、 3 H) 、 1 . 2 3 (d 、 J = 6 . 3 H z 、 3 H) 。 L C M S : 4 4 2 . 2 (M + 1) 。

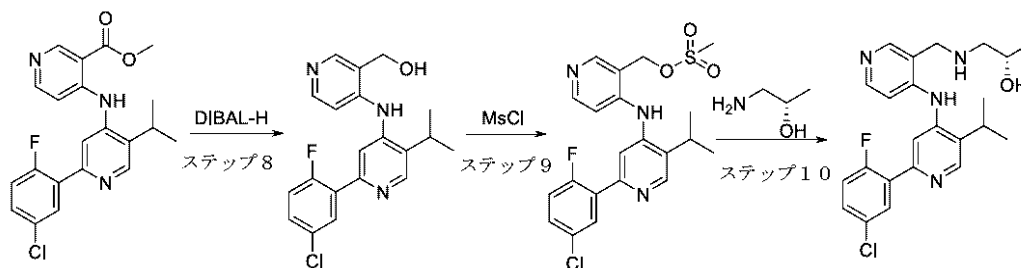
30

40

実施例 5 . 化合物番号 5 、 5 a 、 及び 5 b の調製

(S) - 1 - ((4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【化 5 3】



10

ステップ 1 ~ 7 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 8 : (S) - 1 - ((4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - オールの合成

【 0 1 5 4 】

THF (1 0 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の溶液に、0 のトルエン (1 . 2 5 m L 、 1 . 2 5 m m o l) 中の D I B A L - H の 1 M 溶液を添加した。この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この混合物を、NH₄Cl の水溶液で反応停止させ、E t O A c (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メタノール (7 0 m g) を得た。

20

ステップ 9 : [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メチルメタンスルホネートの合成

【 0 1 5 5 】

DCM (5 m L) 中の [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メタノール (7 0 m g 、 0 . 1 8 8 m m o l) の溶液に、0 のトリエチルアミン (0 . 1 3 m L 、 0 . 9 4 m m o l) を添加した。1 0 分後、この反応混合物に、メタンスルホニルクロリド (0 . 0 3 m L 、 0 . 3 7 6 m m o l) を添加した。この反応混合物を、同じ温度で 2 時間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。この反応の完了後、この混合物を D C M (1 5 m L) で希釈し、水 (1 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、水 (2 0 m L) でさらに洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メチルメタンスルホネート (4 0 m g) をもたらした。

30

ステップ 1 0 : 1 - [[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メチルアミノ] プロパン - 2 - オールの合成

40

【 0 1 5 6 】

D M F (3 m L) 中の (2 S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (3 3 m g 、 0 . 4 4 4 m m o l) の溶液に、0 の N a H (1 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を添加した。この反応混合物を、同じ温度で 3 0 分間撹拌した。この撹拌反応混合物に、D M F (2 m L) 中の [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メチルメタンスルホネート (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の溶液を添加した。次いで、この反応混合物を、0 で 2 時間撹拌した。反応の進行を L C M S によって監視した。この反応の完了後、この混合物を、氷冷水 (1 0 m L) で反応停止させ、E t O A c (5 0 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 H P L C

50

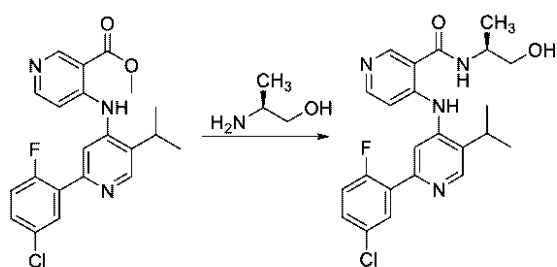
によって精製して、1 - [[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] メチルアミノ] プロパン - 2 - オール (8 . 9 m g) をもたらした。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

NMR : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm) : 8 . 83 (s, 1 H)、8 . 75 (s, 1 H)、8 . 09 ~ 7 . 91 (m, 2 H)、7 . 61 (s, 1 H)、7 . 42 ~ 7 . 29 (m, 1 H)、7 . 11 ~ 6 . 95 (m, 2 H)、6 . 71 (d, J = 6 . 7 Hz, 1 H)、4 . 52 (s, 2 H)、4 . 25 (s, 1 H)、3 . 23 (m, 1 H)、3 . 11 (m, 1 H)、2 . 40 (m, 1 H)、1 . 35 (m, 3 H)、1 . 28 (m, 6 H)。

10

実施例 6 . 化合物番号 6、6 a、及び 6 b の調製

(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミドの合成【化 5 4】



20

ステップ 1 ~ 7 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 8 : (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミドの合成

【 0 1 5 7 】

DCM (5 mL) 中の (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール (45 mg、0 . 601 mmol)、カリウム *tert* - ブトキシド (68 mg、0 . 601 mmol) の懸濁液を、5 分間撹拌した。この反応混合物は黄色に変わった。この反応混合物に、DCM (5 mL) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0 . 503 mmol) の溶液を添加した。次いで、この反応混合物を、密閉した試薬瓶内で 55

30

にて 1 時間加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を、DCM (15 mL) 及び水 (5 mL) で希釈した。DCM 層を分離させた。水層を DCM (15 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド (42 . 12 mg) を白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを用いて合成され得る。

40

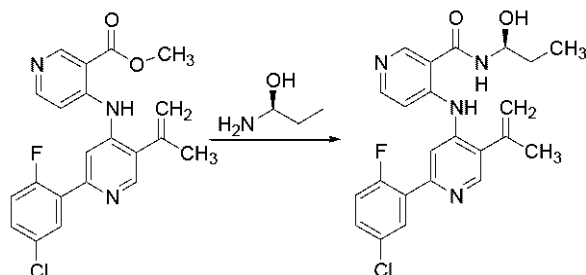
NMR : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) (ppm) : 8 . 76 (s, 1 H)、8 . 59 (s, 1 H)、8 . 32 (d, J = 6 . 0 Hz, 1 H)、7 . 89 (dd, J = 6 . 7, 2 . 7 Hz, 1 H)、7 . 80 (s, 1 H)、7 . 45 (t, J = 5 . 2 Hz, 1 H)、7 . 37 (d, J = 6 . 1 Hz, 1 H)、7 . 25 (t, J = 9 . 75 Hz, 1 H)、4 . 24 (h, J = 6 . 4 Hz, 1 H)、3 . 62 (m, 2 H)、3 . 25 (m, 1 H)、1 . 40 (dd, J = 7 . 0, 1 . 6 Hz, 6 H)、1 . 26 (d, J = 6 . 8 Hz, 3 H)。

50

実施例 7 a . 化合物番号 7 a の調製

(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミドの合成

【化 5 5】



10

ステップ 1 ~ 4 は、実施例 2 におけるものと同じである

ステップ 5 : (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミドの合成

【 0 1 5 8】

DCM (5 mL) 中の (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール (45 mg、0.601 mmol) 及び tert - ブトキシド (68 mg、0.601 mmol) の懸濁液を、5 分間撹拌した。この反応混合物は黄色に変わった。この反応混合物に、DCM (5 mL) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.501 mmol) の溶液を添加した。次いで、この反応混合物を、密閉した試薬瓶内で 55 にて 1 時間加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によって監視した。この反応の完了後、この混合物を、DCM (15 mL) 及び水 (5 mL) で希釈した。DCM 層を分離させた。水層を DCM (15 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で DCM を除去して粗製生成物を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド (66 mg) を白色の固形物として得た。

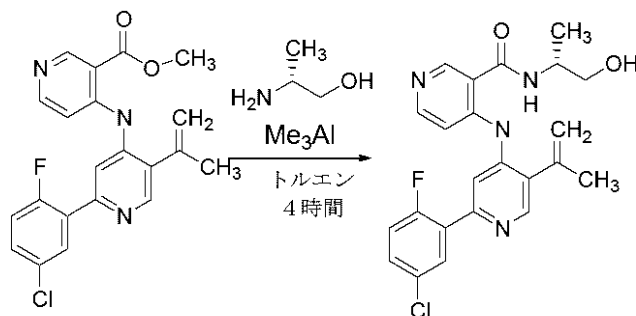
NMR : ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) (ppm) : 10.78 (s、1 H)、8.84 (s、1 H)、8.66 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、8.56 (s、1 H)、8.40 (d、J = 6.2 Hz、1 H)、8.00 (dd、J = 6.8、2.8 Hz、1 H)、7.85 (s、1 H)、7.57 (dt、J = 8.7、3.6 Hz、1 H)、7.47 ~ 7.37 (m、2 H)、5.47 (s、1 H)、5.22 (s、1 H)、4.84 ~ 4.74 (m、1 H)、4.03 (m、1 H)、3.50 ~ 3.35 (m、1 H)、2.08 (s、3 H)、1.13 (d、J = 6.7 Hz、3 H)。

実施例 7 b . 化合物番号 7 b の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

40

【化56】



10

ステップ1～4は、実施例2におけるものと同じである

ステップ5：(2R)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0159】

トルエン(4 mL)中のメチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(100 mg、0.25 mmol)及び(2R)-2-アミノプロパン-1-オール(37 mg、0.5 mmol)に、 Me_3Al (1.0 mL、1.00 mmol)を添加した。この反応混合物を、140℃で4時間加熱した。反応の進行をLCMSによって監視した。完了反応後、この混合物を、 NaHCO_3 の飽和水溶液(20 mL)で反応停止させ、この生成物を EtOAc (2×70 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、分取HPLCによって精製して、(2R)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピリジン-3-カルボキサミド(13.25 mg)を得た。

20

NMR： ^1H NMR(400 MHz、 CDCl_3) (ppm)：10.55(s、1 H)、8.94(s、1 H)、8.54(s、1 H)、8.32(d、 $J=6.4$ Hz、1 H)、8.03(dd、 $J=6.7$ 、2.7 Hz、1 H)、7.79(d、 $J=1.7$ Hz、1 H)、7.39～7.25(m、3 H)、7.09(dd、 $J=10.7$ 、8.7 Hz、1 H)、5.50(d、 $J=2.2$ Hz、1 H)、5.23(s、1 H)、4.28(m、1 H)、3.82(dd、 $J=11.4$ 、3.5 Hz、1 H)、3.70(dd、 $J=11.3$ 、5.6 Hz、1 H)、2.13(s、3 H)、1.32(d、 $J=6.7$ Hz、3 H)。LCMS：441.2(M+1)。

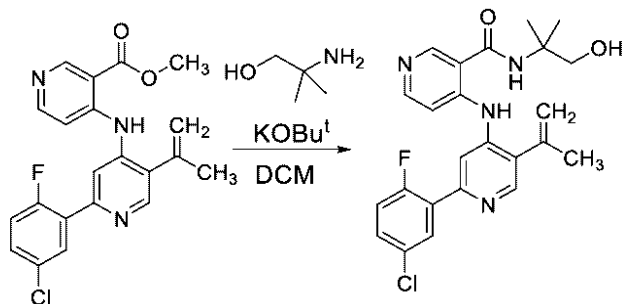
30

実施例8．化合物番号8の調製

4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

40

【化57】



50

ステップ 1 ~ 4 は、実施例 2 におけるものと同じである

ステップ 5 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

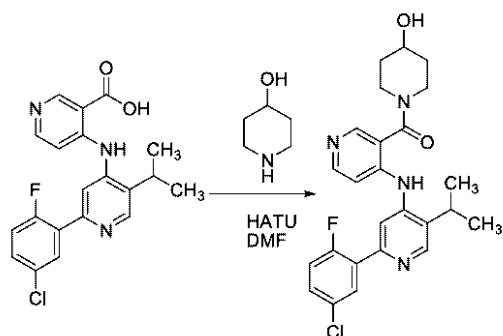
【 0 1 6 0 】

DCM (3 mL) 中の 2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (24 mg、0.27 mmol) の溶液に、カリウム三級ブトキシド (33 mg、0.30 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で 20 分間撹拌した。この撹拌反応混合物に、DCM (5 mL) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソ
10
プロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.25 mmol) の溶液を室温で滴下添加した。この反応混合物を、50℃で 1 時間加熱した。反応の完了後、水 (50 mL) を添加し、この混合物を DCM (50 mL) で希釈した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたら
し、これを、逆相 HPLC によって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (17.96 mg) を白色の
固形物としてもたらした。

NMR : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) (ppm) : 8.65 (s、1 H)、8.42 (s、1 H)、8.35 (d、J = 5.9 Hz、1 H)、7.90 (dd、
20
J = 6.7、2.7 Hz、1 H)、7.82 (s、1 H)、7.46 (m、2 H)、7.26 (m、1 H)、5.53 (s、1 H)、5.23 (s、1 H)、3.72 (s、2 H)、2.15 (s、3 H)、1.40 (s、6 H)。

実施例 9 . 化合物番号 9 の調製

[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリ
ジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) メタノンの合成
【 化 5 8 】



ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9 : [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリ
40
ジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) メ
タノンの合成

【 0 1 6 1 】

DMF (4 mL) 中の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イ
ソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (140 mg、0.34
3 mmol) の溶液に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.37
mmol) 及び HATU (254 mg、0.686 mmol) を添加した。この反応混合
物を、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で撹拌した。この撹拌反応混合物に、DMF (1 mL) 中の
ピペリジン - 4 - オール (41 mg、0.411 mmol) を添加し、この反応
混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。この反応の完了後
50

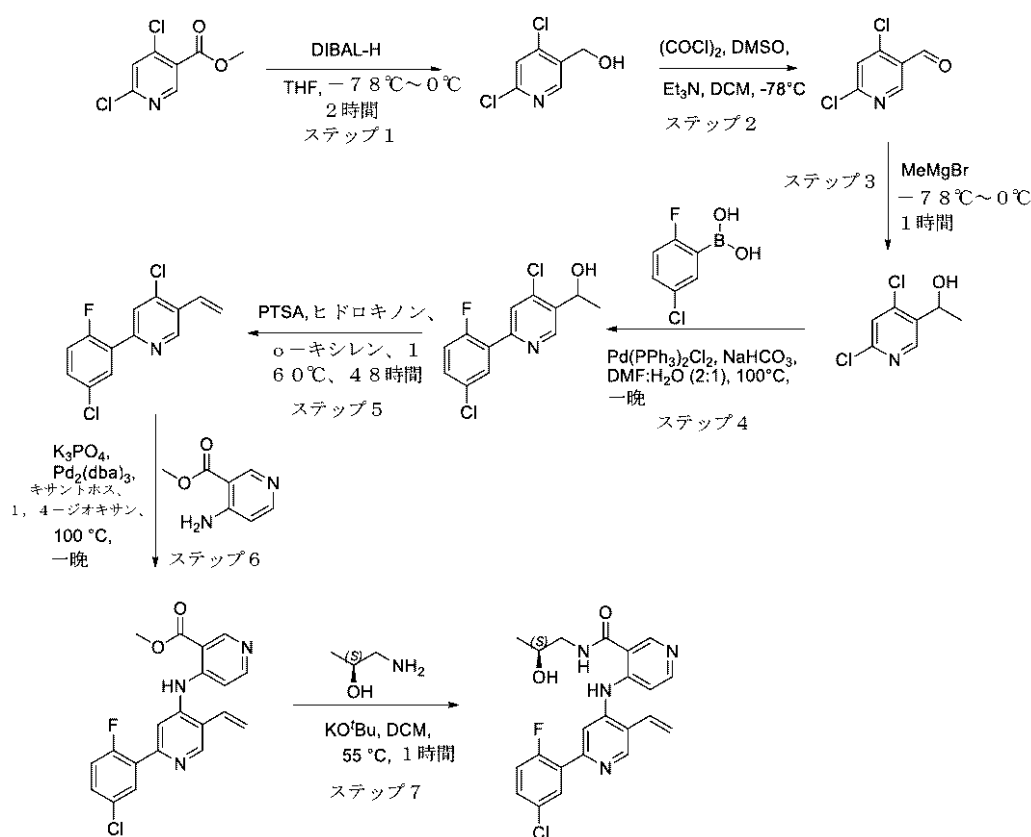
、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を、水 (2 × 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、油性の粗製化合物を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) メタノン (9 mg) を得た。

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 8.76 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.40 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H)、8.02 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.39 ~ 7.27 (m, 2H)、7.09 (dd, $J = 10.7, 8.8$ Hz, 1H)、4.10 ~ 4.01 (m, 3H)、3.51 (m, 2H)、3.13 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H)、1.99 (m, 2H)、1.7 (m, 2H)、1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

実施例 10. 化合物番号 10、10a、及び 10b の調製

(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - ビニルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミドの合成

【化 59】



ステップ 1: (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) メタノールの合成

【0162】

無水 THF (25 mL) 中のメチル 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (1 g, 4.854 mmol) の溶液に、トルエン (14.5 mL, 14.5 mmol) 中のジイソブチルアルミニウム水素化物の 1 M 溶液を、窒素雰囲気下で -78 にて滴下添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、この間に反応混合物は 0 にゆっくり温まった。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) で反応停止させた。EtOAc (100 mL) をこの反応混合物に添加し、これを濾過した。この濾液を水 (30 mL) で洗浄し、続いてブライン洗浄 (30 mL) を行った。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃

縮して、(4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)メタノール(820 mg)を白色の固形物として得た。

ステップ2: 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒドの合成

【0163】

DCM(30 mL)中の塩化オキサリル(2.32 mL、26.963 mmol)の溶液を、-78 に冷却した。この溶液に、DMSO(3.83 mL、53.922 mmol)を窒素雰囲気下で滴下添加した。この反応混合物を、同じ温度でもう30分間撹拌した。この反応混合物に、DCM(10 mL)中の(4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)メタノール(1.6 g、8.987 mmol)の溶液を添加し、次いでこの反応混合物を30分間撹拌した。次いで、この撹拌反応混合物に、トリエチルアミン(11.2 mL、80.883 mmol)を添加した。この反応混合物を、同じ温度でもう30分間撹拌した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)で反応停止させた。この生成物を、DCM(2 x 50 mL)を使用して抽出した。合わせた有機層を水(3 x 30 mL)で再度洗浄し、最後にブライン溶液(30 mL)で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒド(1.53 g)を明黄色の固形物として得た。

10

ステップ3: 1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)エタノールの合成

【0164】

無水THF(15 mL)中の4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒド(1.53 g、8.693 mmol)の溶液に、ジエチルエーテル(5.8 mL、17.386 mmol)中のメチルマグネシウムブロミドの3 M溶液を、窒素雰囲気下で-78 にて滴下添加した。この反応混合物を1時間撹拌し、この間にこの反応混合物は0 にゆっくり温まった。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液(15 mL)で反応停止させた。この生成物を、EtOAc(2 x 25 mL)を使用して抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)で再度洗浄し、最後にブライン溶液(20 mL)で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)エタノール(1.56 g)を明茶色の液体として得た。

20

ステップ4: 1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル]エタノールの合成

30

【0165】

DMF:H₂Oの2:1混合物(21 mL)中の、1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)エタノール(1.56 g、8.123 mmol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル)ボロン酸(2.12 g、12.184 mmol)、及び重炭酸ナトリウム(1.36 g、16.246 mmol)の混合物を、窒素ガスで40分間バージした。この反応混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(285 mg、0.406 mmol)を添加し、次いで窒素ガスでもう5分間バージした。この反応混合物を、100 で一晩加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、水(20 mL)をこの反応混合物に添加し、生成物をEtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3 x 25 mL)で洗浄し、最後にブライン溶液(25 mL)で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として6%のEtOAc:ヘキサン系を使用したシリカゲル(100~200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル]エタノール(1.2 g)を明茶色の液体として得た。

40

ステップ5: 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピニル - ピリジンの合成

【0166】

o - キシレン(10 mL)中の1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ -

50

フェニル) - 3 - ピリジル] エタノール (1 . 2 g、 4 . 1 9 3 m m o l) の攪拌溶液に、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (8 0 m g、 0 . 4 1 9 m m o l) 及びヒドロキノ (4 6 m g、 0 . 4 1 9 m m o l) を添加した。この反応混合物を、 1 6 0 で 4 8 時間、 D e a n - S t a r k 装置内で加熱した。反応の進行を T L C によって監視した。この反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、 o - キシレンを除去した。この残渣に水 (5 0 m L) を添加し、生成物を E t O A c (2 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 0 m L) 及びブライン溶液 (4 0 m L) で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 0 . 5 % の E t O A c - ヘキサン系を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) クロマトグラフィーによって精製して、 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - ピリジン (2 7 0 m g) を明黄色の固形物として得た。

10

ステップ 6 : メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 1 6 7 】

1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - ピリジン (2 7 0 m g、 1 . 0 0 7 m m o l)、メチル 4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (1 6 9 m g、 1 . 1 0 7 m m o l)、及びリン酸カリウム (三塩基性) (4 2 8 m g、 2 . 0 1 4 m m o l) の混合物に、窒素ガスで 3 0 分間パージした。この反応混合物に、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (9 2 m g、 0 . 1 0 0 m m o l) 及びキサントホス (8 7 m g、 0 . 1 5 1 m m o l) を添加し、次いでこの反応混合物を、窒素でもう 5 分間パージした。次いで、この反応混合物を、 1 0 0 で一晩加熱した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、反応混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、セライト床を通して濾過した。この濾液を水 (2 0 m L) で洗浄し、最後にブライン溶液 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 2 0 % の E t O A c - ヘキサン系を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) クロマトグラフィーによって精製して、メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 0 0 m g) を灰白色の固形物として得た。

20

ステップ 7 : (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - ビニルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミドの合成

30

【 0 1 6 8 】

D C M (2 m L) 中の (S) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (1 4 m g、 0 . 1 8 7 m m o l) の攪拌溶液に、カリウム t e r t - ブトキシド (2 1 m g、 0 . 1 8 7 m m o l) を窒素雰囲気下で 0 にて添加した。この反応混合物を、室温で 1 5 分間攪拌した。次いで、この反応混合物に、D C M (3 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (6 0 m g、 0 . 1 5 6 m m o l) の溶液を滴下添加した。この反応混合物を、 5 5 で 1 時間加熱した。反応の進行を T L C によって監視した。反応の完了後、この混合物を D C M (1 5 m L) で希釈した。有機層を、重炭酸ナトリウム溶液の飽和溶液 (1 0 m L)、水 (1 0 m L)、最後にブライン溶液 (1 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相分取 H P L C によって精製して、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - ビニルピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド (2 m g) を灰白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

40

N M R : ^1H N M R (4 0 0 M H z、C D ₃ O D) (p p m) : 8 . 7 6 (d、J = 6 . 6 H z、2 H)、8 . 3 5 (s、1 H)、7 . 9 4 (d d、J = 6 . 7、2 . 8 H z、1 H)、7 . 8 4 (s、1 H)、7 . 5 1 ~ 7 . 3 7 (m、2 H)、7 . 2 6 (d d、J = 1 0 . 7、8 . 8 H z、1 H)、6 . 9 2 (d d、J = 1 7 . 6、1 1 . 2 H z、2

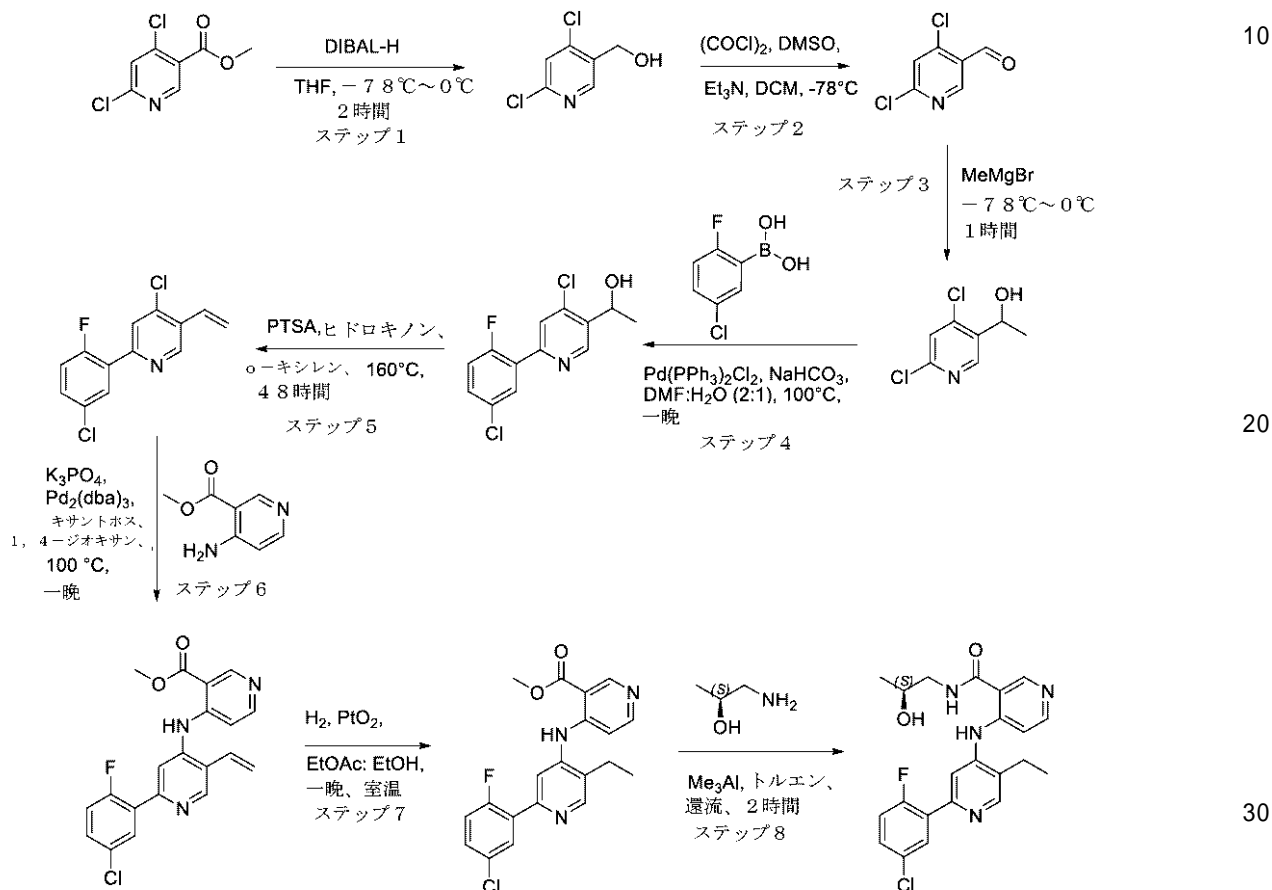
50

H)、5.98(d、J=17.5 Hz、1H)、5.60(d、J=11.3 Hz、1H)、3.97(p、J=6.5 Hz、1H)、3.56(dd、J=10.7、5.5 Hz、1H)、3.44(dd、J=13.6、4.6 Hz、1H)、1.22(d、J=6.4 Hz、3H)。LCMS: 427.0 (M+1)。

実施例 11. 化合物番号 11、11a、及び 11b の調製

(S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-エチルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ニコチンアミドの合成

【化 60】



ステップ 1: (4, 6-ジクロロ-3-ピリジル)メタノールの合成

【0169】

無水 THF (25 mL) 中のメチル 4, 6-ジクロロピリジン-3-カルボキシレート (1 g、4.854 mmol) の溶液に、トルエン (14.5 mL、14.5 mmol) 中のジイソブチルアルミニウム水素化物の 1 M 溶液を、窒素雰囲気下で -78 にて滴下添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、この間にこの反応混合物は 0 にゆっくり温まった。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) で反応停止させた。EtOAc (100 mL) をこの反応混合物に添加し、濾過した。この濾液を水 (30 mL) で洗浄し、続いてブライン洗浄 (30 mL) を行った。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(4, 6-ジクロロ-3-ピリジル)メタノール (820 mg) を白色の固形物として得た。

ステップ 2: 4, 6-ジクロロピリジン-3-カルバルデヒドの合成

【0170】

DCM (30 mL) 中の塩化オキサリル (2.32 mL、26.963 mmol) の溶液を、-78 に冷却した。この溶液に、DMSO (3.83 mL、53.922 mmol) を窒素雰囲気下で滴下添加した。この反応混合物を、同じ温度でもう 30 分間攪拌し

40

50

た。この反応混合物に、DCM (10 mL) 中の (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) メタノール (1.6 g, 8.987 mmol) の溶液を添加し、次いでこの反応混合物を 30 分間撹拌した。次いで、この撹拌反応混合物に、トリエチルアミン (11.2 mL, 80.883 mmol) を添加した。この反応混合物を、同じ温度でもう 30 分間撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で反応停止させた。この生成物を、DCM (2 × 50 mL) を使用して抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 30 mL) で洗浄し、最後にブライン溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒド (1.53 g) を明黄色の固形物として得た。

10

ステップ 3 : 1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) エタノールの合成

【0171】

無水 THF (15 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒド (1.53 g, 8.693 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (5.8 mL, 17.386 mmol) 中のメチルマグネシウムブロミドの 3 M 溶液を、窒素雰囲気下で -78 °C にて滴下添加した。この反応混合物を 1 時間撹拌し、この間にこの反応混合物は 0 °C にゆっくり温まった。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (15 mL) で反応停止させた。この生成物を、EtOAc (2 × 25 mL) を使用して抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) で洗浄し、最後にブライン溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) エタノール (1.56 g) を明茶色の液体として得た。

20

ステップ 4 : 1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] エタノールの合成

【0172】

DMF : H₂O の 2 : 1 混合物 (21 mL) 中の、1 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) エタノール (1.56 g, 8.123 mmol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (2.12 g, 12.184 mmol)、及び重炭酸ナトリウム (1.36 g, 16.246 mmol) の混合物に、窒素ガスで 40 分間パージした。この反応混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (285 mg, 0.406 mmol) を添加し、この反応混合物に、窒素ガスでもう 5 分間パージした。次いでこの反応混合物を、100 °C で一晩加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によって監視した。反応の完了後、水 (20 mL) をこの反応混合物に添加し、生成物を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 25 mL) で洗浄し、最後にブライン溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 6 % の EtOAc : ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] エタノール (1.2 g) を明茶色の液体として得た。

30

ステップ 5 : 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - ピリジンの合成

40

【0173】

o - キシレン (10 mL) 中の 1 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] エタノール (1.2 g, 4.193 mmol) の撹拌溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (80 mg, 0.419 mmol) 及びヒドロキノン (46 mg, 0.419 mmol) を添加した。この反応混合物を、160 °C で 48 時間、Dean - Stark 装置内で加熱した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、o - キシレンを除去した。この残渣に水 (50 mL) を添加し、生成物を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL) 及びブライン溶液 (40 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸

50

ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として0.5%のEtOAc-ヘキサン系を使用したCombiflash(登録商標)クロマトグラフィーによって精製して、4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-ピリジン(270mg)を明黄色の固形物として得た。

ステップ6: メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0174】

1, 4-ジオキサン(10mL)中の4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-ピリジン(270mg、1.007mmol)、メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレート(169mg、1.107mmol)、及びリン酸カリウム(三塩基性)(428mg、2.014mmol)の混合物に、窒素ガスで30分間パージした。この反応混合物に、トリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg、0.100mmol)及びキサントホス(87mg、0.151mmol)を添加し、この反応混合物を、窒素ガスでもう5分間パージした。次いでこの反応混合物を、100℃で一晩加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライト床を通して濾過した。この濾液を水(20mL)で洗浄し、最後にブライン溶液(20mL)で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として20%のEtOAc-ヘキサン系を使用したCombiflash(登録商標)クロマトグラフィーによって精製して、メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(100mg)を灰白色の固形物として得た。

ステップ7: メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-エチル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0175】

EtOAc: EtOHの1:1混合物(6mL)中の、4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(70mg、0.182mmol)の攪拌溶液に、二酸化白金(30mg)を添加した。この反応混合物を、室温で一晩、水素袋を使用して水素雰囲気下で攪拌した。反応の進行を¹H NMRによって監視した。反応の完了後、反応混合物を、セライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-エチル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(65mg)を灰白色の固形物として得た。

ステップ8: (S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-エチルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ニコチンアミドの合成

【0176】

トルエン(6mL)中のメチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-エチル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(65mg、0.168mmol)及び(S)-1-アミノ-プロパン-2-オール(19mg、0.252mmol)の攪拌溶液に、室温のヘプタン(0.67mL、0.67mmol)中のトリメチルアルミニウムの1M溶液を添加した。この反応混合物を、2時間還流にて加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液(15mL)、水(10mL)で洗浄し、続いてブライン洗浄(10mL)を行った。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相分取HPLCによって精製して、(S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-エチルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ニコチンアミド(12mg)を灰白色の固形物として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R)-1-アミノプロパン-2-オールを用いて合成され得る。

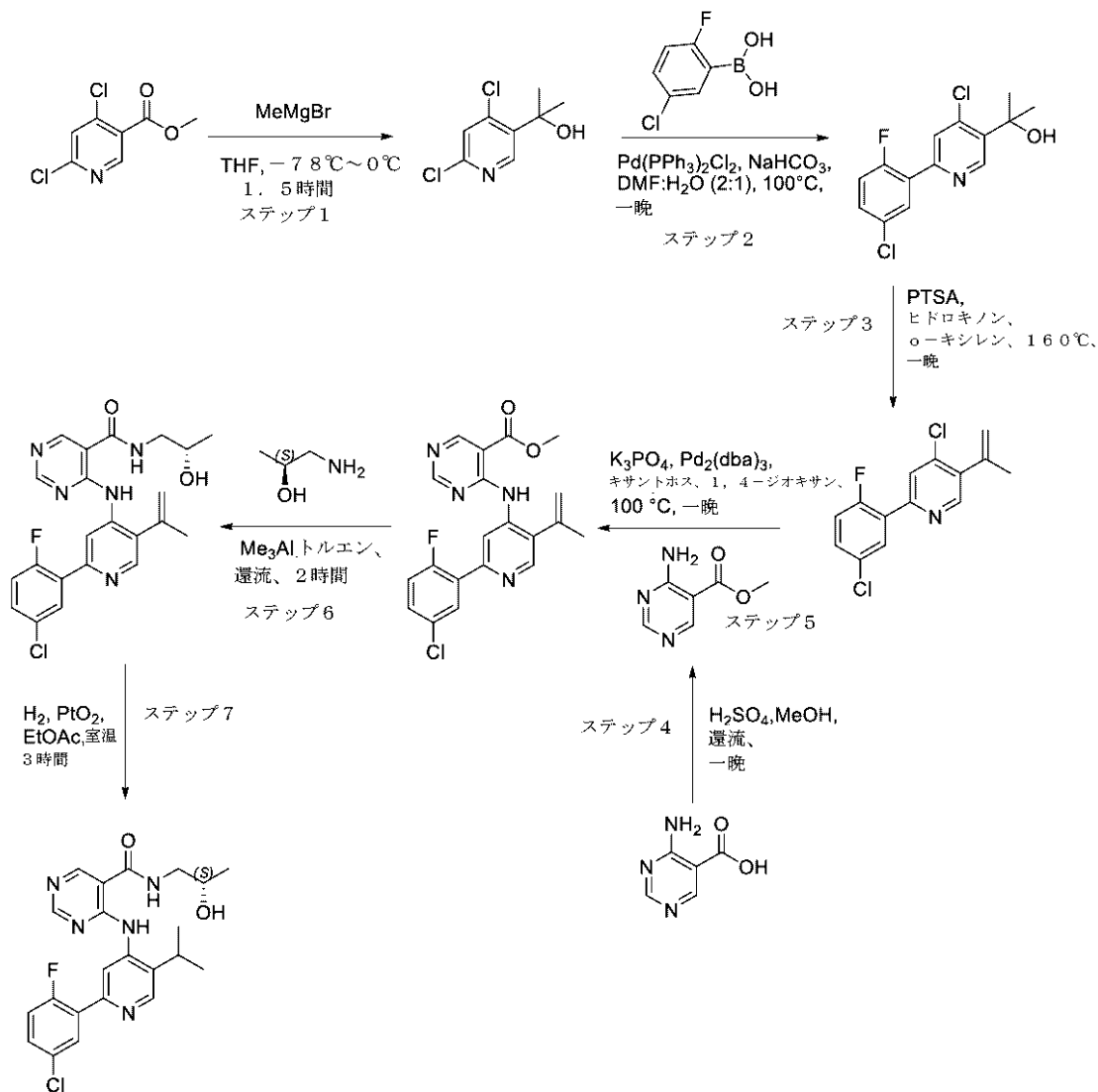
NMR: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) (ppm): 8.76(s, 1H

)、8.46 (s、1H)、8.37~8.25 (m、1H)、7.84 (dd、J = 6.7、2.8 Hz、1H)、7.76 (s、1H)、7.52~7.35 (m、2H)、7.23 (dd、J = 10.7、8.8 Hz、1H)、4.00 (td、J = 6.8、4.7 Hz、1H)、3.50~3.33 (m、2H)、2.77 (q、J = 7.5 Hz、2H)、1.32 (t、J = 7.5 Hz、3H)、1.22 (d、J = 6.3 Hz、3H)。LCMS: 429.3 (M+1)。

実施例12. 化合物番号12、12a、及び12bの調製

(S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミドの合成。

【化61】



ステップ1~6は、実施例4におけるものと同じである。

ステップ7: (S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミドの合成

【0177】

EtOAc (4 mL) 中の (S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド (120 mg, 0.271 mmol) の攪拌溶液に、酸化白金 (20 mg) を添加した。この反応混合物を、室温で3時間、水素

10

20

30

40

50

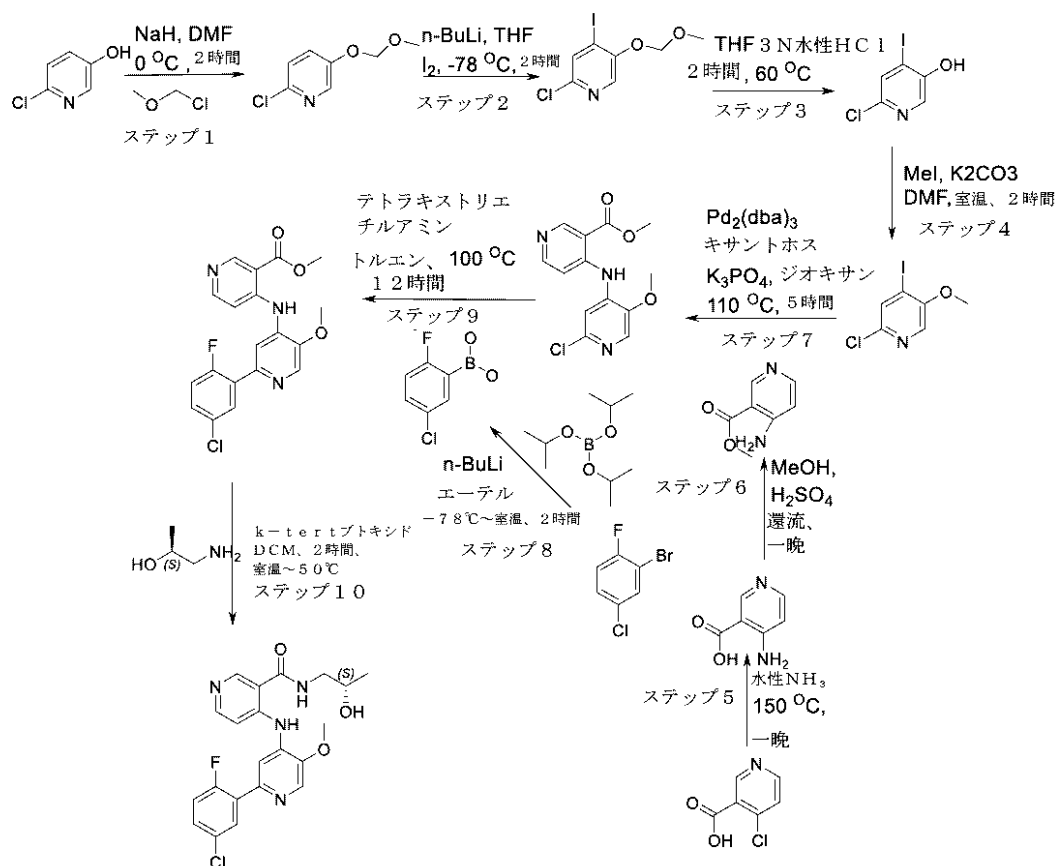
袋を使用して水素雰囲気下で撹拌した。反応の進行をLCMSによって監視した。この反応の完了後、この混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、セライト床を通して濾過した。この濾液を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相分取HPLCによって精製して、(S)-4-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピリジン-4-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド(36mg)TFA塩を白色の固形物として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R)-1-アミノプロパン-2-オールを用いて合成され得る。

NMR: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) (ppm): 9.64(s, 1H)、9.13(s, 1H)、9.04(s, 1H)、8.52(s, 1H)、7.86(dd, $J=6.3, 2.7\text{Hz}$, 1H)、7.73(dd, $J=8.9, 4.3, 2.6\text{Hz}$, 1H)、7.46(t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H)、4.02(td, $J=6.8, 4.6\text{Hz}$, 1H)、3.47(m, 3H)、1.59~1.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 6H)、1.24(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。LCMS: 443.8(M+1)。

実施例13. 化合物番号13、13a、及び13bの調製

4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メトキシ-4-ピリジル]アミノ]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化62】



ステップ1: 2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの合成

【0178】

DMF(10mL)中の6-クロロピリジン-3-オール(2g、15.439mmol)の溶液に、NaH(0.960g、23.200mmol)を窒素雰囲気下で0℃にて添加した。この反応混合物を、0℃で30分間撹拌した。次いで、この反応混合物に、DMF(2mL)中のクロロ(メトキシ)メタン(1.62g、20.121mmol)の溶液を滴下添加した。この反応混合物を、0℃で30分間撹拌した。反応の進行をTL

Cによって監視した。完了反応後、この混合物を、氷冷水(20 mL)で反応停止させ、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×75 mL)及びブライン(75 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(2.8 g)を茶色の液体として得た。

ステップ2: 2-クロロ-4-ヨード-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの合成

【0179】

THF(20 mL)中の2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(2.1 g、12.096 mmol)の溶液に、ヘキサン(8.3 mL)中のn-BuLiの1.6 M溶液を、窒素雰囲気下で-78℃にて滴下添加した。この反応混合物を、-78℃で1時間攪拌した。次いで、この反応混合物に、THF(5 mL)中のヨウ素(3.6 g、14.184 mmol)の溶液を滴下添加した。この反応混合物を、-78℃で15分間攪拌した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を、NH₄Clの飽和水溶液(50 mL)及びNa₂S₂O₃の飽和水溶液(50 mL)で反応停止させ、この生成物をEtOAc(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-4-ヨード-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(4 g)を黄色の固形物として得た。

ステップ3: 6-クロロ-4-ヨード-ピリジン-3-オールの合成

【0180】

THF(50 mL)中の2-クロロ-4-ヨード-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(4.4 g、14.691 mmol)の溶液と3 N水性HCl(50 mL)との混合物を、60℃で2時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を、NaHCO₃の飽和水溶液(200 mL)を使用して塩基性化させ、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、6-クロロ-4-ヨード-ピリジン-3-オール(3.7 g)を黄色の固形物として得た。

ステップ4: 2-クロロ-4-ヨード-5-メトキシ-ピリジンの合成

【0181】

DMF(5 mL)中の6-クロロ-4-ヨード-ピリジン-3-オール(300 mg、1.174 mmol)の溶液に、ヨウ化メチル(0.1 mL、1.606 mmol)及びK₂CO₃(325 mg、2.351 mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×75 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-4-ヨード-5-メトキシ-ピリジン(250 mg)を白色の固形物として得た。

ステップ5: 4-アミノピリジン-3-カルボン酸の合成

【0182】

水性NH₃(600 mL)中の4-クロロピリジン-3-カルボン酸(15 g、0.095 mol)の溶液を、150℃で一晩、圧力容器内で加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮した。この反応混合物にトルエン(2×100 mL)を添加して、4-アミノピリジン-3-カルボン酸(17 g)を白色の固形物として得た。

ステップ6: メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0183】

MeOH(300 mL)中の4-アミノピリジン-3-カルボン酸(17 g、0.123 mol)の溶液に、H₂SO₄(45 mL)を0℃で滴下添加した。この反応混合物を、85℃で一晩加熱還流した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、残渣をNa₂CO₃の飽和水溶液(400 mL)で塩基性化させ、EtOAc(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル4-アミノピリジン-3-

- カルボキシレート (10 . 3 g) を白色の固形物として得た。

ステップ7：メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 1 8 4 】

ジオキサン (200 mL) 中の2 - クロロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシ - ピリジン (5 g、0 . 0185 mol)、メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (2 . 26 g、0 . 0148 mol)、及び K_3PO_4 (7 . 88 g、0 . 0371 mol) の混合物に、窒素で20分間パージした。この反応混合物に、 $Pd_2(dba)_3$ (1 . 7 g、0 . 0018 mol) 及びキサントホス (2 . 15 G、0 . 0037 mol) を添加し、この反応混合物を、窒素ガスで5分間パージした。この反応混合物を、一晚110 で還流にて加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を水 (250 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として70%のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 ~ 200メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (400 mg) を黄色の固形物として得た。

10

ステップ8：2 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸の合成

【 0 1 8 5 】

乾燥ジエチルエーテル (250 mL) 中の2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - フルオロ - ベンゼン (25 g、0 . 122 mol) の溶液に、 $n-BuLi$ (ヘキサン中2 . 5 M、53 mL) を添加し、窒素雰囲気下で - 70 にて滴下添加した。この反応混合物を、同じ温度で30分間攪拌し、続いてトリイソプロピルボレート (30 . 3 mL、0 . 134 mol) をゆっくり添加した。この反応混合物は白色のスラリーに変わり、これを同じ温度で30分間さらに攪拌した。次いで、この反応混合物を室温に温め、1時間攪拌した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を0 に冷却し、水性6N HCl (400 mL) で反応停止させ、室温で1時間攪拌し、EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、ペンタンで洗浄することにより精製して、2 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (19 . 5 g) を白色の固形物として得た。

20

ステップ9：メチル4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

30

【 0 1 8 6 】

トルエン (25 mL) 中のメチル4 - [(2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (360 mg、1 . 225 mmol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (853 mg、4 . 902 mmol)、及びトリエチルアミン (0 . 85 mL、6 . 106 mmol) の溶液を、窒素で20分間パージした。この反応混合物に、テトラキス (142 mg、0 . 122 mmol) を添加し、次いで再度この反応混合物を5分間窒素でパージした。この反応混合物を、100 で12時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として40%のアセトン - ヘキサン系を使用したシリカゲル (230 ~ 400メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (100 mg) を茶色の固形物として得た。

40

ステップ10：4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 1 8 7 】

DCM (3 mL) 中の (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (48 mg、0 . 63

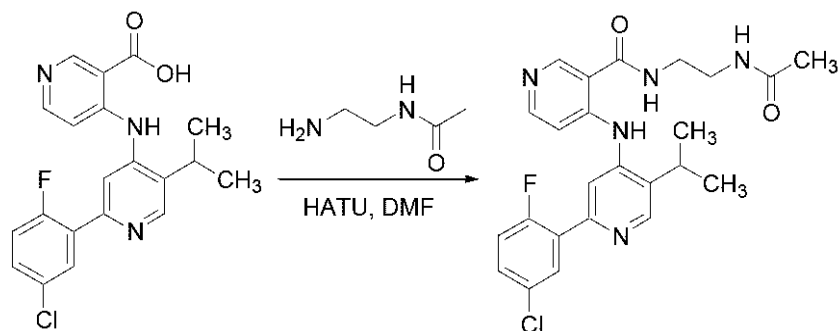
50

9 mmol) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (46 mg、0.410 mmol) の溶液を、室温で30分間撹拌した。この撹拌反応混合物に、DCM (3 mL) 中のメチル 4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (100 mg、0.258 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、50 で2時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として0.05%の水性TFA中50%のMeOHを使用した逆相Combiflash (登録商標) によって精製して、4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4-ピリジル]アミノ]-N-[(2*S*)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミド (20 mg) TFA塩を白色の固形物として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R)-1-アミノプロパン-2-オールを用いて合成され得る。

NMR: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.90 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.03~7.86 (m, 2H)、7.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H)、7.47 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.6 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 10.7, 8.8 Hz, 1H)、4.12 (s, 3H)、4.00 (pd, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H)、3.48 (m, 2H)、3.40~3.33 (m, 1H)、1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 14. 化合物番号 14 の調製

N-(2-アセトアミドエチル)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成
【化 63】



ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9: N-(2-アセトアミドエチル)-4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0188】

DMF (7 mL) 中の 4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸 (200 mg、0.518 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.59 mmol) 及び HATU (317 mg、0.829 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で15分間、窒素雰囲気下で撹拌した。この反応混合物に、DMF (3 mL) 中の N-(2-アミノエチル)アセトアミド (132 mg、1.295 mmol) の溶液を添加し、この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、N-(2-アセトアミドエチル)-4-[[2-(5-クロロ-2-フ

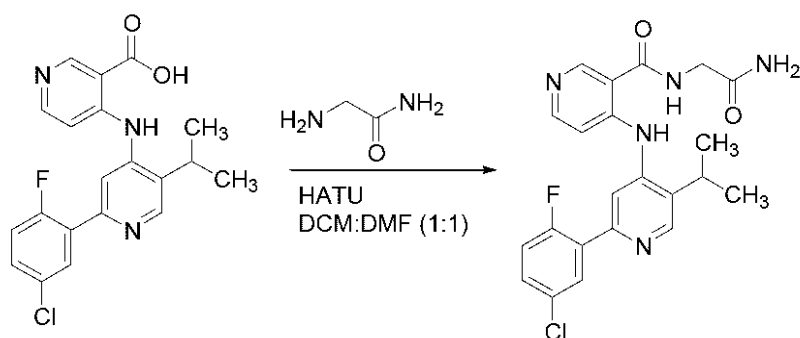
ルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (19 mg) を得た。

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.8, 4.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 10.7, 8.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 6.7, 5.1$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.30 ~ 3.18 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

実施例 15 . 化合物番号 15 の調製

N - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成。

【化 6 4】



ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9 : N - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0189】

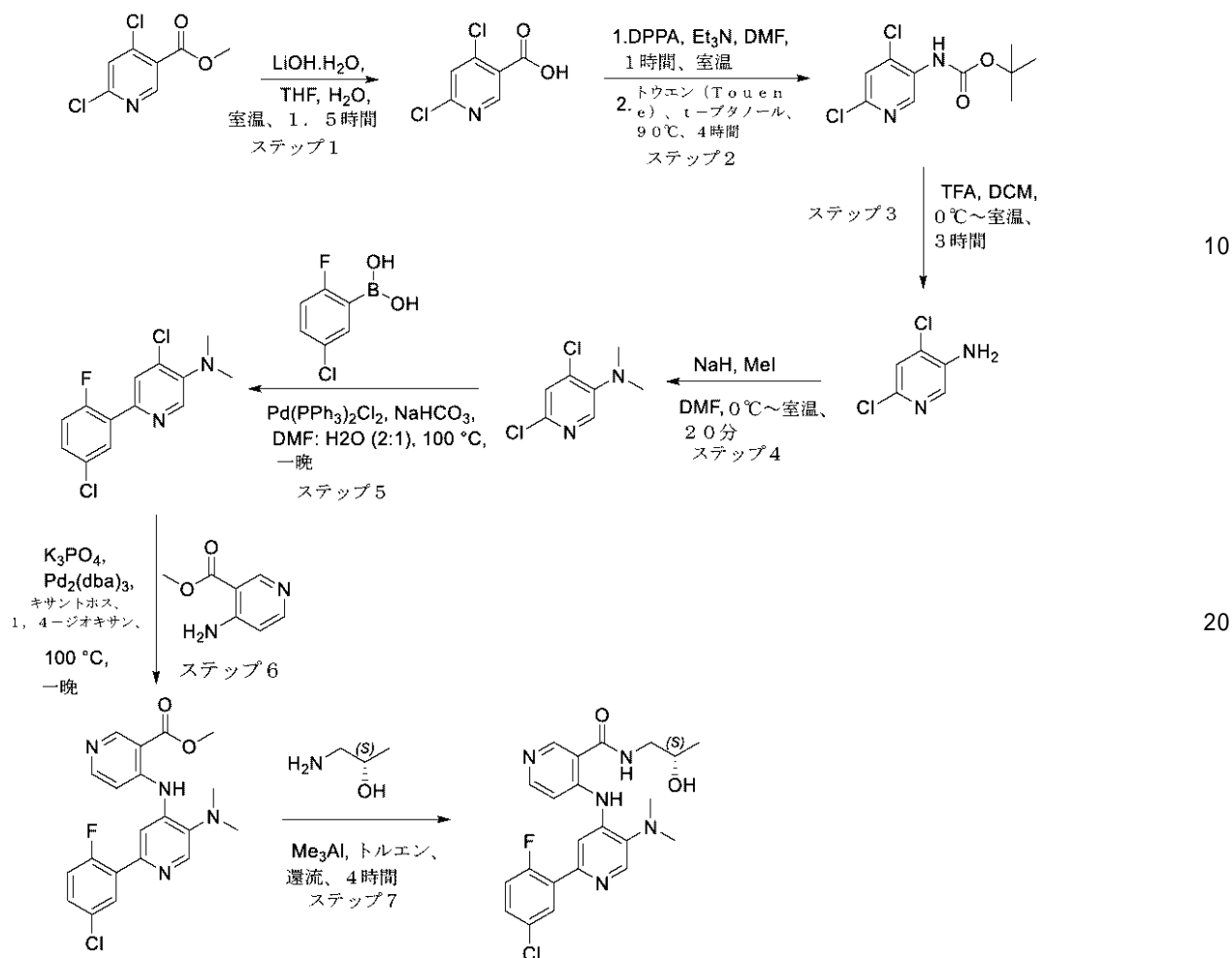
DCM : DMF の 10 : 1 混合物 (10 mL) 中の、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (200 mg, 0.518 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL, 2.59 mmol) 及び HATU (317 mg, 0.829 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で撹拌した。この撹拌反応混合物に、2 - アミノアセトアミド塩酸塩 (143 mg, 1.295 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で一晩、再度撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 HPLC に

によって精製して、N - (2 - アミノ - 2 - オキソ - エチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (115 mg) を白色の固形物として得た。

NMR: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 10.67 (s, 1H), 9.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 ~ 7.45 (m, 2H), 7.45 ~ 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

実施例 16 . 化合物番号 16、16 a、及び 16 b の調製

(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミドの合成
【化 6 5】



ステップ 1: 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【0190】

THF (30 mL) 中のメチル 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (3.5 g、16.990 mmol) の攪拌溶液に、水 (15 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (3.56 g、84.951 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、2 N HCl (水性) の添加によって水層の pH を 2 に調整し、この生成物を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (3.2 g) を白色の固形物として得た。

ステップ 2: tert - ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメートの合成

【0191】

乾燥 DMF (10 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (2.8 g、14.58 mmol) の溶液に、0 のトリエチルアミン (2.24 mL、16.04 mmol) を添加し、続いてジフェニルホスホリルアジド (3.45 mL、16.04 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、氷水 - EtOAc の混合物上に注いだ。この生成物を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (50 mL)、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (50 mL)、最後にブライン溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し

て明黄色の固形物を得、これを、乾燥トルエン (30 mL) 中に溶解させ、2 時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、*t*-ブタノール (8.36 mL、87.48 mmol) を添加した。この反応混合物を、90 °C で 4 時間加熱した。この反応を TLC によって監視した。完了後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、この残渣に水を添加し、生成物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。減圧下で EtOAc を除去して油性残渣を得、これを、溶離剤として 1 % の EtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメート (3.8 g) を明黄色の液体として得た。

ステップ 3 : 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミンの合成

10

【0192】

DCM (15 mL) 中の *tert*-ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメート (3.8 g、14.44 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を 0 °C で滴下添加した。この反応混合物を室温にゆっくり温め、3 時間攪拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮した。この残渣に重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) を添加し、生成物を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で EtOAc を除去して生成物を得、これを、*n*-ペンタンで再度洗浄し、乾燥させて、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミン (1.9 g) を明茶色の固形物として得た。

20

ステップ 4 : 4, 6 - ジクロロ - N - メチル - ピリジン - 3 - アミンの合成

【0193】

乾燥 DMF (8 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミン (1.42 g、8.712 mmol) の攪拌溶液に、鉍物油中の水素化ナトリウムの 60 % 懸濁液 (767 mg、19.166 mmol) を、窒素雰囲気下で 0 °C にて添加した。この反応混合物を、この温度で 5 ~ 10 分間攪拌した。この攪拌反応混合物に、乾燥 DMF (2 mL) 中のヨウ化メチル (1.2 mL、19.166 mmol) の溶液を滴下添加した。次いで、この反応混合物を、室温で 20 分間攪拌した。反応の進行を TLC によって監視した。この反応の完了後、この混合物を、氷水の添加によって反応停止させ、生成物を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 20 mL) 及びブライン溶液 (20 mL) で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4, 6 - ジクロロ - N - メチル - ピリジン - 3 - アミン (1.6 g) を明茶色の固形物として得た。

30

ステップ 5 : 4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - ピリジン - 3 - アミンの合成

【0194】

DMF : H₂O の 2 : 1 混合物 (21 mL) 中の、4, 6 - ジクロロ - N - メチル - ピリジン - 3 - アミン (1.6 g、8.374 mmol)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (2.19 g、12.561 mmol)、及び重炭酸ナトリウム (1.4 g、16.748 mmol) の混合物を、窒素ガスで 40 分間バージした。この反応混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (294 mg、0.418 mmol) を添加し、この反応混合物を、窒素ガスでもう 5 分間バージした。次いで、この反応混合物を、100 °C で一晩加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によって監視した。反応の完了後、水 (20 mL) をこの反応混合物に添加し、生成物を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 25 mL) で洗浄し、最後にブライン溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - ピリジン - 3 - アミン (1.2 g) を灰白色の固形物として得た。

40

ステップ 6 : メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (ジメ

50

チルアミノ) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 1 9 5 】

1, 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - ピリジン - 3 - アミン (9 8 0 m g, 3 . 4 3 6 m m o l)、メチル 4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (2 7 2 m g, 1 . 7 8 7 m m o l)、及びリン酸カリウム (三塩基性) (6 9 3 m g, 3 . 2 6 4 m m o l) の混合物を、窒素ガスで 3 0 分間パージした。この反応混合物に、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (1 5 1 m g, 0 . 1 6 5 m m o l) 及びキサントホス (1 3 9 m g, 0 . 2 4 0 m m o l) を添加し、この反応混合物を、窒素ガスでもう 5 分間パージした。次いでこの反応混合物を、1 0 0 で一晩加熱した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。この反応の完了後、この混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、セライト床を通して濾過した。この濾液を水 (2 0 m L) で洗浄し、最後にブライン溶液 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 2 5 % の E t O A c - ヘキサン系を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) クロマトグラフィーによって精製して、メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (9 8 m g) を灰白色の固形物として得た。

10

ステップ 7 : (S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミドの合成

20

【 0 1 9 6 】

トルエン (6 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (9 8 m g, 0 . 2 4 4 m m o l) 及び (S) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (2 8 m g, 0 . 3 6 6 m m o l) の攪拌溶液に、室温のヘプタン (0 . 9 8 m L, 0 . 9 8 m m o l) 中のトリメチルアルミニウムの 1 M 溶液を添加した。この反応混合物を、4 時間還流にて加熱した。反応の進行を T L C によって監視した。この反応の完了後、この混合物を E t O A c (3 0 m L) で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (1 5 m L)、水 (1 5 m L) で洗浄し、続いてブライン洗浄 (1 5 m L) を行った。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 6 % の M e O H - D C M 系を使用した C o m b i F l a s h (登録商標) クロマトグラフィーによって精製して、(S) - 4 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 4 - イルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド (3 0 m g) を灰白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

30

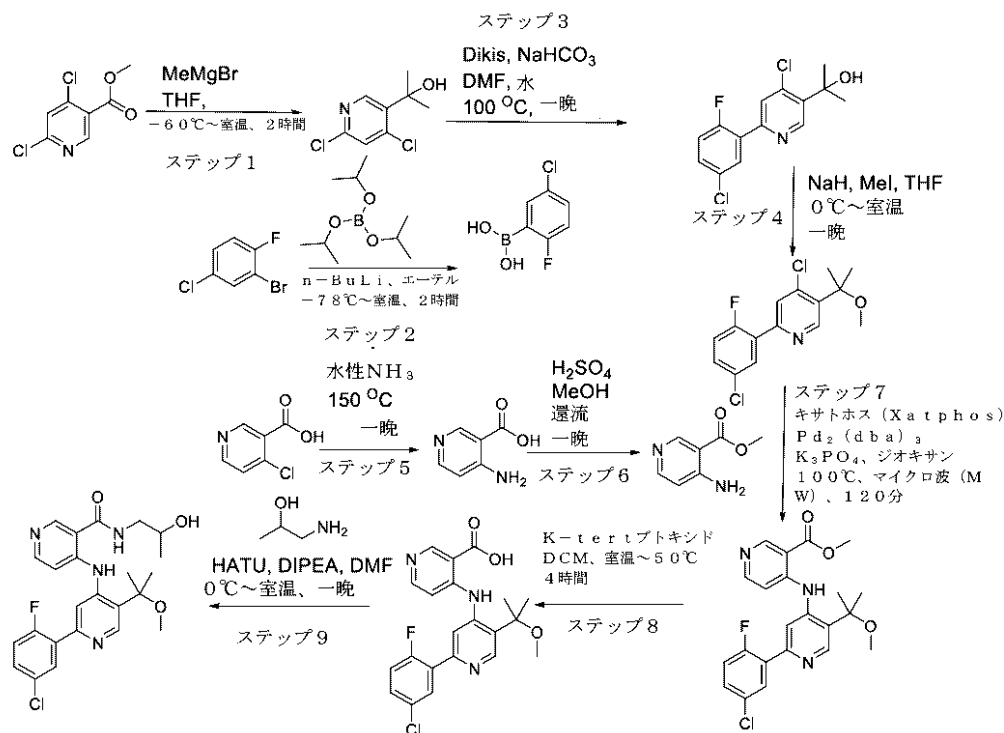
N M R : ^1H N M R (4 0 0 M H z, C D C l ₃) (p p m) : 1 0 . 2 1 (s, 1 H)、8 . 7 1 (s, 1 H)、8 . 4 1 (d, J = 9 . 0 H z, 2 H)、7 . 9 9 (d d, J = 6 . 8, 2 . 8 H z, 1 H)、7 . 7 8 (d, J = 1 . 9 H z, 1 H)、7 . 4 3 (d, J = 5 . 9 H z, 1 H)、7 . 2 9 (d d d, J = 8 . 5, 4 . 1, 2 . 6 H z, 1 H)、7 . 0 8 (d d, J = 1 0 . 7, 8 . 7 H z, 1 H)、6 . 8 8 (b s, 1 H)、4 . 1 4 ~ 4 . 0 2 (m, 1 H)、3 . 7 2 (d d d, J = 1 4 . 0, 6 . 7, 3 . 1 H z, 1 H)、3 . 3 0 (d d d, J = 1 3 . 4, 8 . 0, 4 . 7 H z, 1 H)、2 . 8 5 (s, 6 H)、1 . 2 9 (d, J = 6 . 3 H z, 3 H)。L C M S : 4 4 4 . 2 (M + 1)。

40

実施例 1 7 . 化合物番号 1 7、1 7 a、及び 1 7 b の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 6 6】



10

20

ステップ 1 : 2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オールの合成
【 0 1 9 7 】

乾燥 THF (6 0 m L) 中のメチル 4 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (5 g 、 0 . 0 2 4 3 m o l) の溶液を、窒素雰囲気下で - 6 0 に冷却した。この反応混合物に、メチルマグネシウムブロミド (THF 中 3 M 、 2 8 . 3 m L) を添加した。この反応混合物を室温に温め、2 時間撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 0 m L) で反応停止させ、EtOAc (2 × 3 0 0 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オール (4 . 9 1 g) を黄色の液体として得た。

30

ステップ 2 : 2 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸の合成
【 0 1 9 8 】

乾燥ジエチルエーテル (2 5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - フルオロ - ベンゼン (2 5 g 、 0 . 1 2 2 m o l) の溶液に、n - BuLi (ヘキサン中 2 . 5 M 、 5 3 m L) を、窒素雰囲気下で - 7 0 にて滴下添加した。この反応混合物を、同じ温度で 3 0 分間撹拌し、続いてトリイソプロピルボレート (3 0 . 3 m L 、 0 . 1 3 4 m o l) をゆっくり添加した。白色のスラリーの形成が観察され、これを同じ温度で 3 0 分間撹拌した。次いで、この反応混合物を室温に温め、1 時間撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。この反応の完了後、この混合物を 0 に冷却し、水性 6 N HCl (4 0 0 m L) で反応停止させ、室温で 1 時間撹拌し、次いで EtOAc (2 × 5 0 0 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、ペンタンで洗浄することにより精製して、2 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (1 9 . 5 g) を白色の固形物として得た。

40

ステップ 3 : 2 - [4 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ピリジル] プロパン - 2 - オールの合成
【 0 1 9 9 】

DMF (1 8 m L) 中のメチル 2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オール (8 0 0 m g 、 3 . 8 8 2 m m o l) 、 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル

50

）ボロン酸（1.150 g、6.595 mmol）の溶液を、水（9 mL）中のNaHCO₃（625 mg、7.761 mmol）の溶液と混合した。この反応混合物を、窒素で15分間バージし、続いてパラジウムジクロロジフェニルホスフィン（136 mg、0.193 mmol）を添加した。この反応混合物を5分間再度バージし、100 で一晩加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を水（60 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 125 mL）で抽出した。有機層を水（2 × 300 mL）及びブライン（150 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として10%のEtOAc - ヘキサン系を使用したCombiflash（登録商標）によって精製して、2 - [4 - クロロ - 6 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 3 - ピリジル]プロパン - 2 - オール（750 mg）を淡黄色の粘着性物質として得た。

10

ステップ4：4 - クロロ - 2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - （1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル）ピリジンの合成

【0200】

THF（5 mL）中の2 - [4 - クロロ - 6 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 3 - ピリジル]プロパン - 2 - オール（110 mg、0.366 mmol）の溶液に、NaH（33 mg、0.797 mmol）及びMeI（0.03 mL、0.481 mmol）を、窒素雰囲気下で0 にて添加した。この反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を氷冷水（10 mL）で反応停止させ、EtOAc（2 × 15 mL）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - （1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル）ピリジン（100 mg）を茶色の半固形物として得た。

20

ステップ5：4 - アミノピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【0201】

水性NH₃（600 mL）中の4 - クロロピリジン - 3 - カルボン酸（15 g、0.095 mol）の溶液を、150 で一晩、圧力容器内で加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮した。この反応混合物にトルエン（2 × 100 mL）を添加して、4 - アミノピリジン - 3 - カルボン酸（17 g）を白色の固形物として得た。

30

ステップ6：メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【0202】

MeOH（300 mL）中の4 - アミノピリジン - 3 - カルボン酸（17 g、0.123 mol）の溶液に、H₂SO₄（45 mL）を0 で滴下添加した。この反応混合物を、85 で一晩加熱還流した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮した。この残渣を、飽和Na₂CO₃水溶液（400 mL）で塩基性化させ、EtOAc（3 × 500 mL）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート（10.3 g）を白色の固形物として得た。

ステップ7：メチル4 - [[2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - （1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル） - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

40

【0203】

ジオキサン（1.5 mL）中の4 - クロロ - 2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - （1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル）ピリジン（200 mg、0.636 mmol）、メチル4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート（107 mg、0.703 mmol）、及びK₃PO₄（270 mg、1.271 mmol）の混合物を、窒素で10分間バージし、続いてPd₂（dba）₃（58 mg、0.063 mmol）及びキサントホス（74 mg、0.127 mmol）を添加し、2分間再度バージした。この反応混合物を、100 で2時間、マイクロ波で加熱した。反応の進行をTLC及びLCMS

50

によって監視した。反応の完了後、この混合物をEtOAc (15 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として25%のEtOAc - ヘキサンを使用したCombiflash (登録商標) によって精製して、メチル4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボキシレート (42 mg) を得た。

ステップ8: 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボン酸の合成
【0204】

DCM (2 mL) 中のカリウムtert - ブトキシド (21 mg、0.197 mmol) の攪拌溶液に、DCM中 (2 mL) のメチル4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボキシレート (50 mg、0.116 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、50 °C で4時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。この反応の完了後、この混合物をDCM (20 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボン酸 (50 mg) を黄色の固形物として得た。

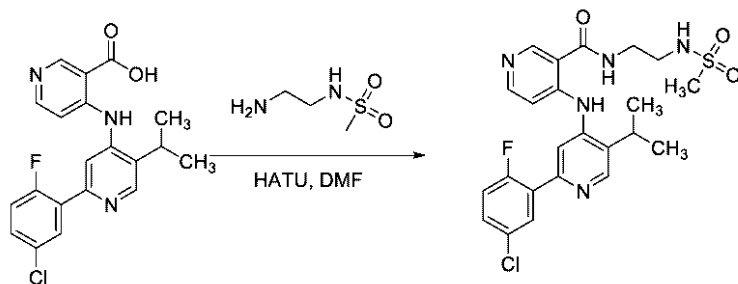
ステップ9: 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成
【0205】

DMF (2 mL) 中の4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.120 mmol) の溶液に、HATU (91 mg、0.289 mmol) 及びDIPEA (0.13 mL、0.746 mmol) を、窒素雰囲気下で0 °C にて添加した。この反応混合物を、0 °C で15分間攪拌し、続いてDMF (1 mL) 中の(S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (18 mg、0.239 mmol) を添加した。次いで、この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この混合物をEtOAc (25 mL) で希釈し、水 (2 × 15 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL)、飽和NH₄Cl水溶液 (15 mL)、及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相分取HPLCによって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (1 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル]アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (19.8 mg) を白色の固形物として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。
NMR: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.70 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.46 (ddd, J = 8.8, 4.3, 2.8 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 10.7, 8.8 Hz, 1H)、3.98 (td, J = 6.7, 4.8 Hz, 1H)、3.44 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)、1.70 (s, 6H)、1.25 (d, J = 6.2, 3H)。

実施例18. 化合物番号18の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル]アミノ] - N - [2 - (メタンスルホンアミド)エチル]ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 6 7】



10

ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - (メタンスルホンアミド) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 0 6 】

DMF (4 mL) 中の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.245 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.98 mmol) 及び HATU (149 mg、0.39 mmol) を添加し、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で撹拌した。次いで、この反応混合物に、N - (2 - アミノエチル) メタンスルホンアミド塩酸塩 (107 mg、0.613 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 HPLC によって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - (メタンスルホンアミド) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (25 mg) を白色の固形物として得た。

20

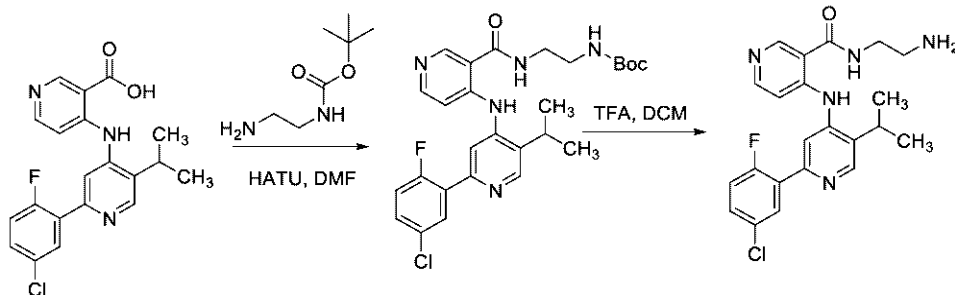
NMR : ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) (ppm) : 8.76 (s、1 H)、8.57 (s、1 H)、8.31 (d、 $J = 5.9$ Hz、1 H)、7.88 (dd、 $J = 6.7$ 、2.7 Hz、1 H)、7.78 (s、1 H)、7.45 (ddd、 $J = 8.8$ 、4.2、2.7 Hz、1 H)、7.36 (d、 $J = 5.3$ Hz、1 H)、7.25 (dd、 $J = 10.7$ 、8.8 Hz、1 H)、3.55 (d、 $J = 6.0$ Hz、2 H)、3.37 ~ 3.17 (m、3 H)、2.96 (s、3 H)、1.40 (d、 $J = 6.9$ Hz、6 H)。

30

実施例 19 . 化合物番号 19 の調製

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 6 8】



40

ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9 : tert - ブチル N - [2 - [[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ

50

- フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] エチル] カルバメートの合成

【0207】

DMF (4 mL) 中の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (150 mg、0.367 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL、1.47 mmol) 及び HATU (224 mg、0.588 mmol) を添加し、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で撹拌した。次いで、この反応混合物に、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメート塩酸塩 (147 mg、0.919 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として 80 % の EtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 : 200 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル N - [2 - [[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] エチル] カルバメート (75 mg) を得た。

ステップ 10 : N - (2 - アミノエチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0208】

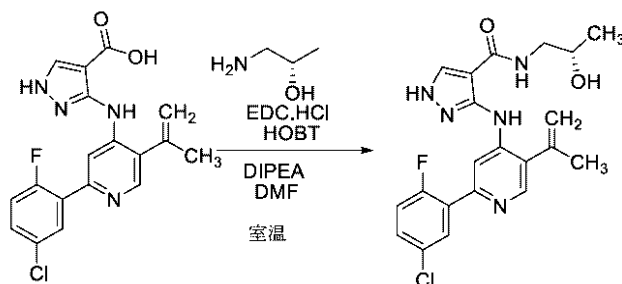
DCM (4 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - [[4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボニル] アミノ] エチル] カルバメート (75 mg、0.142 mmol) の撹拌溶液に、TFA (1.5 mL) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。反応の進行を TLC 及び NMR によって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、ジエチルエーテルで倍散し、乾燥させて粗製残渣を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、N - (2 - アミノエチル) - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (6 mg) を灰白色の固形物として得た。

NMR : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) (ppm) : 8.77 (s、1H)、8.60 (s、1H)、8.32 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.90 (dt、J = 6.7、3.3 Hz、1H)、7.80 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.46 (ddd、J = 8.8、4.3、2.6 Hz、1H)、7.36 (d、J = 6.1 Hz、1H)、7.25 (t、J = 9.75 Hz、1H)、3.65 (t、J = 6.0 Hz、2H)、3.12 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.40 (d、J = 6.9 Hz、6H)。

実施例 20 . 化合物番号 20、20a、及び 20b の調製

3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの合成

【化 69】



10

20

30

40

50

【0209】

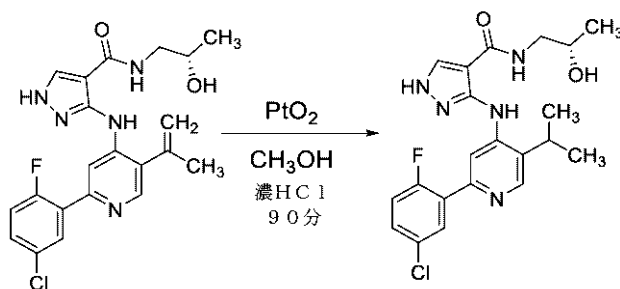
DMF (4 mL) 中の 3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (160 mg、0.42 mmol) の溶液に、EDC・HCl (164 mg、0.85 mmol)、HOBt (115 mg、0.85 mmol) を添加し、続いて DIPEA (0.37 mL、2.14 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で 15 分間攪拌した。次いで、この反応混合物に、DMF (1 mL) 中の (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (96 mg、1.28 mmol) の溶液を添加し、この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応の進行を LCMS によって監視した。この反応の完了後、この混合物を水 (15 mL) で希釈し、この生成物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、分取 HPLC によって精製して、(S) - 3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (7.08 mg) を得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

NMR: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) (ppm) : 8.79 (s、1 H)、8.15 (d、 $J = 15.8$ Hz、2 H)、7.75 (dd、 $J = 6.5$ 、2.7 Hz、1 H)、7.44 (m、1 H)、7.24 (dd、 $J = 10.2$ 、8.8 Hz、1 H)、5.64 (s、1 H)、5.25 (s、1 H)、3.92 (m、1 H)、3.46 ~ 3.32 (m、2 H)、2.20 (s、3 H)、1.20 (d、 $J = 6.2$ Hz、3 H)。LCMS : 430.6 ($M + 1$)。

実施例 21. 化合物番号 21、21a、及び 21b の調製

3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドの合成

【化70】



【0210】

MeOH (1.5 mL) 中の (S) - 3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (10 mg、0.023 mmol) に、 PtO_2 (2 mg) 及び濃 HCl (1 滴) を添加し、この反応混合物を、水素袋を使用して 90 分間水素化した。反応の進行を NMR によって監視した。完了反応後、この混合物を、セライト床を通して濾過した。この濾液を MeOH で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、分取 HPLC によって精製し、3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (2.1 mg) を得た。その (R) 鏡像異性体は、(R) 鏡像異性体の出発物質を用いて合成され得る。

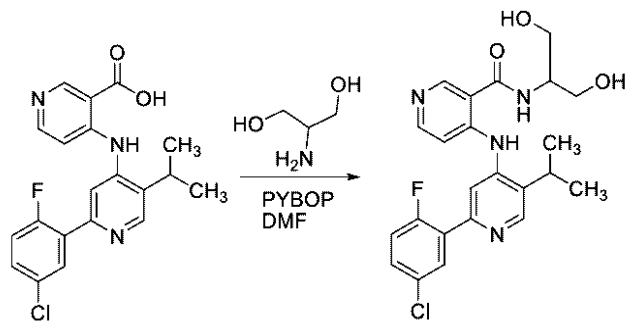
NMR: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) (ppm) : 8.75 (s、1 H)、8.30 (s、1 H)、8.16 (s、1 H)、7.73 (dd、 $J = 6.5$ 、2.7 Hz、1 H)、7.43 (m、1 H)、7.23 (dd、 $J = 10.2$ 、8.8 Hz、1 H)、3.95 (td、 $J = 6.8$ 、4.8 Hz、1 H)、3.42 (dd、 $J = 13$

、7、4.6 Hz、2 H)、3.31 ~ 3.15 (m、2 H)、1.44 (d、J = 6.8 Hz、6 H)、1.21 (d、J = 6.3 Hz、4 H)。LCMS: 432.5 (M + 1)。

実施例 22 . 化合物番号 22 の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 7 1】



10

ステップ 1 ~ 8 は、比較例 1 におけるものと同じである

ステップ 9 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

20

【 0 2 1 1】

DMF (4 mL) 中の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.245 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.98 mmol) 及び PYBOP (254 mg、0.829 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で撹拌した。次いで、この反応混合物に、DMF (1 mL) 中の 2 - アミノプロパン - 1, 3 - ジオール (33 mg、0.367 mmol) の溶液を添加し、この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行を TLC によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を、水 (2 × 10 mL) 及びブライン溶液 (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、油性の粗製化合物を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (10 mg) を得た。

30

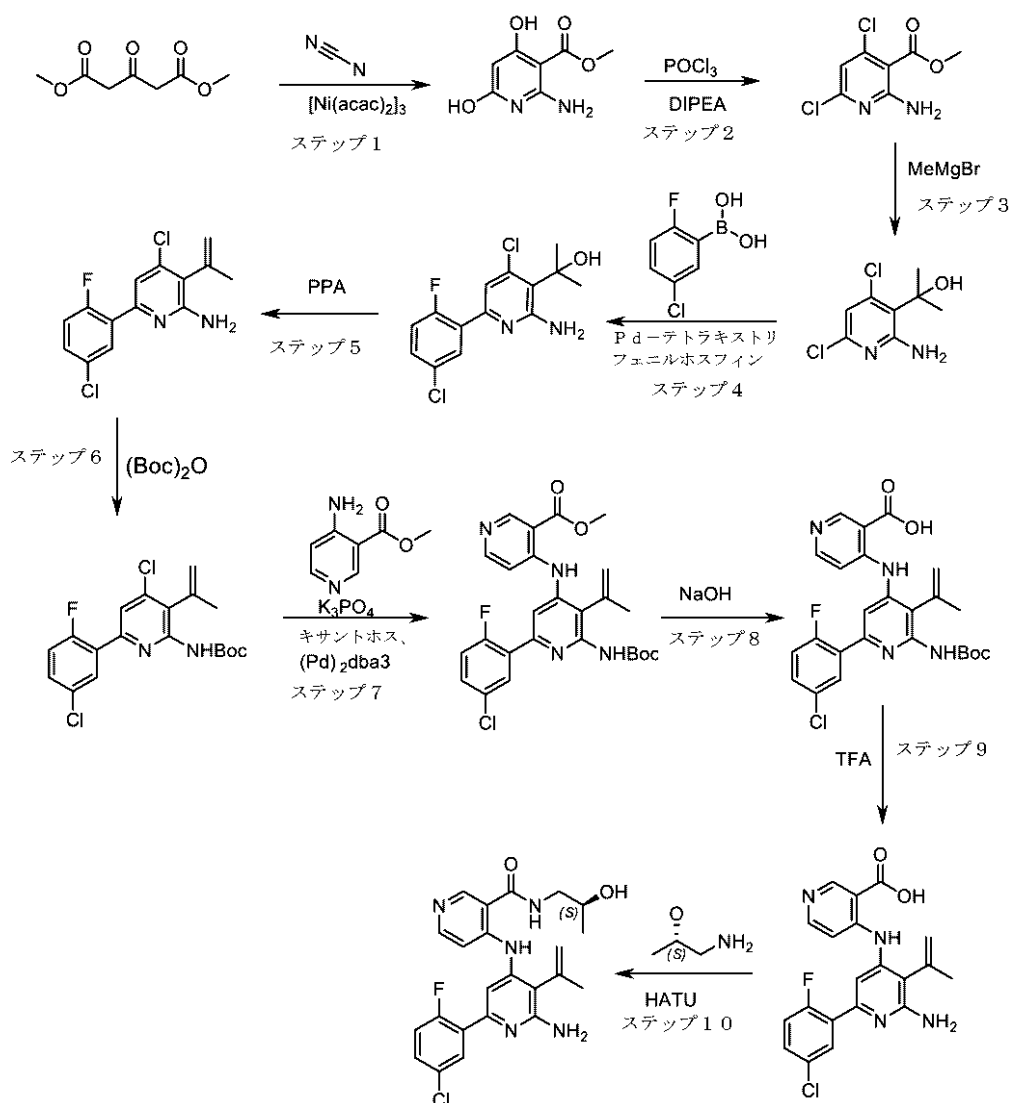
NMR: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) (ppm) : 8.80 (s、1 H)、8.58 (s、1 H)、8.32 (d、J = 6.0 Hz、1 H)、7.89 (dd、J = 6.6、2.8 Hz、1 H)、7.80 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.50 ~ 7.34 (m、2 H)、7.25 (dd、J = 10.7、8.8 Hz、1 H)、4.24 (p、J = 5.7 Hz、1 H)、3.82 ~ 3.68 (m、4 H)、3.30 ~ 3.18 (m、1 H)、1.40 (d、J = 6.9 Hz、6 H)。

40

実施例 23 . 化合物番号 23、23 a、及び 23 b の調製

4 - [[2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 7 2】



ステップ 1：メチル 2 - アミノ - 4 , 6 - ジヒドロキシ - ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 2 1 2 】

1 , 4 - ジオキサン (3 0 0 m L) 中のジメチル 1 , 3 - アセトンジカルボキシレート (5 0 g 、 0 . 2 8 7 m o l) 、シアナミド (3 6 . 1 7 g 、 0 . 8 6 1 m o l) 、及びニッケル (I I) アセチルアセトナート (7 . 3 7 6 g 、 0 . 0 2 8 7 m o l) の混合物を、1 6 時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、1 時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、得られた残渣を濾過した。この残渣を Me O H (1 0 0 m L) と混合し、1 時間撹拌し、濾過して、メチル 2 - アミノ - 4 , 6 - ジヒドロキシ - ピリジン - 3 - カルボキシレート (4 4 g) を黄色の固形物として得た。

ステップ 2：メチル 2 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 2 1 3 】

オキシ塩化リン (2 2 5 m L) を、窒素雰囲気下で 0 のメチル 2 - アミノ - 4 , 6 - ジヒドロキシ - ピリジン - 3 - カルボキシレート (4 4 g 、 0 . 2 3 9 m o l) に添加した。この反応混合物に、同じ温度の N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 4 m L) を添加し、この反応混合物を、室温で 3 日間撹拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この反応混合物を減圧下で濃縮して、粘着性の化合物を得、これを、0 に冷却し、Me O H (4 0 m L) 及び水 (2 0 0 m L) を添加した。こ

の反応混合物を、室温で1時間撹拌した。得られた固形物を濾去し、溶離剤として10%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカ(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル2-アミノ-4,6-ジクロロ-ピリジン-3-カルボキシレート(20g)を得た。

ステップ3: 2-(2-アミノ-4,6-ジクロロ-3-ピリジル)プロパン-2-オール
の合成

【0214】

乾燥THF(7mL)中のメチル2-アミノ-4,6-ジクロロ-ピリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.357mmol)の溶液に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミドの3M溶液(1.58mL、4.75mmol)を、窒素下で-60℃にて滴下添加した。この反応混合物を、-60℃~0℃で1時間撹拌した。反応の進行をTLC & ¹H NMRによって監視した。反応の完了後、この混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液を使用して反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として10%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカ(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-アミノ-4,6-ジクロロ-3-ピリジル)プロパン-2-オール(263mg)を得た。

10

ステップ4: 2-[2-アミノ-4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-ピリジル]プロパン-2-オール
の合成

20

【0215】

DMF:H₂Oの2:1混合物(50mL)中の、2-(2-アミノ-4,6-ジクロロ-3-ピリジル)プロパン-2-オール(3.5g、0.0158mol)、(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)ボロン酸(4.409g、0.0253mol)、及び炭酸セシウム(10.32g、0.0316mol)の懸濁液。この混合物を、窒素で45分間パージした。次いで、この反応混合物に、Pd(PPh₃)₄(1.829g、0.00158mol)を添加し、窒素を用いてさらに10分間パージを続けた。得られた反応混合物を、95℃で一晩加熱した。反応の完了後、この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、溶離剤として8%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカ(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[2-アミノ-4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-ピリジル]プロパン-2-オール(1.38g)の純粋化合物を粘着性の黄色の固形物として得た。

30

ステップ5: 4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-ピリジン-2-アミン
の合成

【0216】

ポリリン酸(10g)中の2-[2-アミノ-4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-ピリジル]プロパン-2-オール(1.04g、0.0033mol)を、120℃で2時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を0℃に冷却し、水で希釈し、水酸化ナトリウムの飽和水溶液(pH10~12)で塩基性化させ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-ピリジン-2-アミン(850mg)を純粋化合物として得た。

40

ステップ6: tert-ブチルN-[4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-2-ピリジル]カルバメートの合成

【0217】

DCM(30mL)中の4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-ピリジン-2-アミン(3.25g、0.019mol)の溶液に

50

、TEA (3 mL)、続いてDMAP (0.267 g、0.00218 mol)を窒素雰囲気下で添加し、室温で15分間撹拌した。この反応混合物に、(BOC)₂O (3.104 g、0.01425 mol)を添加し、室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物をDCMで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを、溶離剤として1%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカゲル(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチルN-[4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-2-ピリジル]カルバメート(3.2 g)を得た。

ステップ7: メチル4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0218】

ジオキサン(40 mL)中のtert-ブチルN-[4-クロロ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-2-ピリジル]カルバメート(3.2 g、0.0062 mol)、メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレート(1.137 g、0.0074 mol)、及び三塩基性リン酸カリウム(2.64 g、0.01247 mol)の懸濁液を、窒素で45分間パージした。この反応混合物に、キサントホス(0.721 g、0.001247 mol)及びPd₂(dba)₃(0.856 g、0.00093 mol)を添加し、窒素を用いて10分間パージを続けた。得られた混合物を、100 で18時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を、セライト床を通して濾過した。この濾液を減圧下で濃縮して油性の粗製化合物を得、これを、溶離剤として25~30%のEtOAc-ヘキサン系を使用したシリカゲル(100:200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(0.84 g)の純粋化合物を黄色の固形物として得た。

ステップ8: 4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸の合成

【0219】

MeOH(10 mL)中のメチル4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(500 mg、0.814 mmol)の懸濁液に、水(1 mL)中のNaOH(52 mg、1.3 mmol)を添加し、80 で2時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、粘着性の化合物を得た。これにトルエン(3×10 mL)を添加して固形化合物を得、これをジエチルエーテル(10 mL)で倍散して、4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸(500 mg)を明黄色の固形物として得た。

ステップ9: 得られた4-[[2-アミノ-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸の合成

【0220】

DCM:DMFの10:1混合物(10 mL)中の、4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸(100 mg、0.16 mmol)の懸濁液に、TFA(1 mL)を添加し、2時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、ジエチルエーテルで倍散し、真空中で乾燥させて、4-[[

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (80 mg) を得た。

ステップ 10 : 4 - [[2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 2 1 】

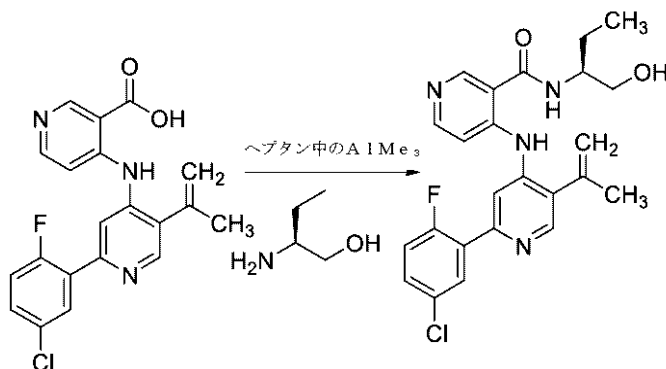
D M F (4 m L) 中の 4 - [[2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (80 mg、0.127 mmol) の攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.51 mmol) 及び H A T U (78 mg、0.204 mmol) を添加し、室温で 15 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。この反応混合物に、(S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (24 mg、0.318 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温で 4 時間攪拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層をブライン及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相 H P L C によって精製して、4 - [[2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (6.5 mg) を白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

N M R : ^1H N M R (400 MHz、C D C l ₃) (p p m) : 10.12 (s、1 H)、8.73 (s、1 H)、8.34 (s、1 H)、7.97 (d d、J = 6.7、2.8 Hz、1 H)、7.36 (s、1 H)、7.33 ~ 7.22 (m、2 H)、7.06 (d d、J = 10.6、8.7 Hz、1 H)、6.96 (s、1 H)、5.64 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、5.22 (s、1 H)、4.69 (s、2 H)、4.06 (m、1 H)、3.67 (d、J = 13.8 Hz、1 H)、3.34 ~ 3.24 (m、1 H)、2.05 (s、3 H)、1.27 (t、J = 6.2 Hz、3 H)。

実施例 24 . 化合物番号 24、24 a、及び 24 b の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 化 7 3 】



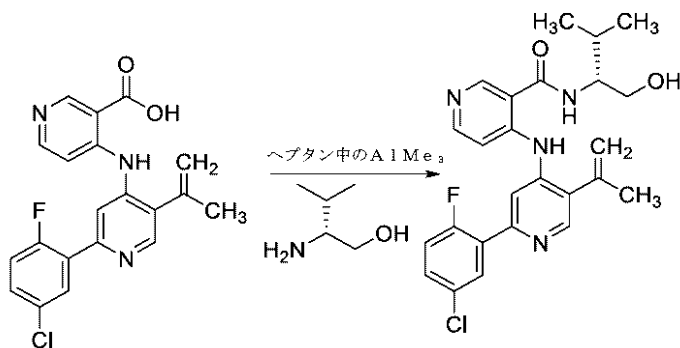
【 0 2 2 2 】

トルエン (5 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.25 mmol) 及び (2 S) - 2 - アミノブタン - 1 - オール (45 mg、0.5 mmol) の溶液に、ヘプタン (1 mL、1.005 mmol) 中のトリメチルアルミニウム) の 1 M 溶液を添加し、120 °C で 4 時間加熱した。反応の進行を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この混合物を室温に冷却し、水及び E t O A c で希釈した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、CombiFlash（登録商標）クロマトグラフィーによって精製して、残渣を得、これを、*n*-ペンタンで倍散し、真空下で乾燥させて、4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-*N*-[(1*S*)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]ピリジン-3-カルボキサミド(43mg)を得た。その(*R*)鏡像異性体は、このステップにおいて(2*R*)-2-アミノブタン-1-オールを用いて合成され得る。
NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (ppm): 10.42 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.46 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H)、8.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H)、7.99 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.60 ~ 7.49 (m, 1H)、7.41 (dd, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 2H)、5.48 (s, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H)、3.88 (td, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H)、3.43 (m, 2H)、2.09 (s, 3H)、1.65 (m, 1H)、1.53 ~ 1.37 (m, 1H)、0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 25 a . 化合物番号 25 a の調製

4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]アミノ]-*N*-[(1*R*)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-プロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成
【化 7 4】



【0223】

トルエン(5mL)中のメチル4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(100mg、0.25mmol)及び((2*R*)-2-アミノ-3-メチル-ブタン-1-オール(52mg、0.502mmol)の溶液に、ヘプタン(1mL、1.005mmol)中のトリメチルアルミニウムの1M溶液を添加し、120℃で4時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を室温に冷却し、水及びEtOAcで希釈した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]アミノ]-*N*-[(1*R*)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-プロピル]ピリジン-3-カルボキサミド(13.8mg)を得た。

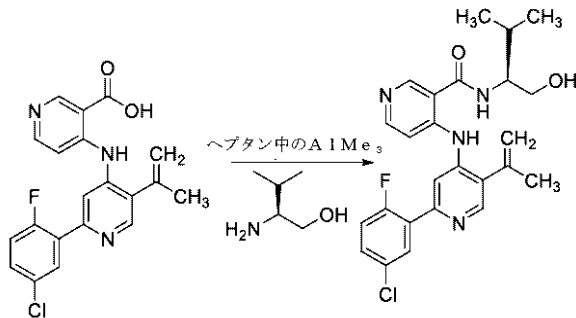
NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 10.13 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H)、8.02 (dd, *J* = 6.8, 2.7 Hz, 1H)、7.84 ~ 7.78 (m, 1H)、7.41 ~ 7.21 (m, 2H)、7.10 (dd, *J* = 10.7, 8.7 Hz, 1H)、6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)、5.47 (s, 1H)、5.21 (s, 1H)、3.96 (m, 1H)、3.82 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H)、2.15 ~ 1.97 (m, 4H)、1.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 25 b . 化合物番号 25 b の調製

4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-ビニル-4-ピリジル]ア

ミノ] - N - [(1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロピル]ピリジン
- 3 - カルボキサミドの合成

【化75】



10

【0224】

トルエン(5 mL)中のメチル4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]アミノ]ピリジン - 3 - カルボキシレート(100 mg、0.25 mmol)及び((2R) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ブタン - 1 - オール(52 mg、0.502 mmol)の溶液に、ヘプタン(1 mL、1.005 mmol)中のトリメチルアルミニウムの1 M溶液を添加し、120 で4時間加熱した。反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を室温に冷却し、水及びEtOAcで希釈した。有機層を分離させ、水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ビニル - 4 - ピリジル]アミノ] - N - [(1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロピル]ピリジン - 3 - カルボキサミド(14.58 mg)を得た。

20

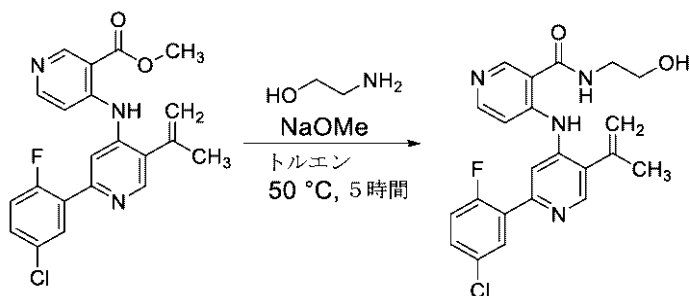
NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 10.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 2.15 ~ 1.97 (m, 4H), 1.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

30

実施例26．化合物番号26の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]アミノ] - N - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化76】



40

ステップ1 ~ 4は、実施例2におけるものと同じである

ステップ5: 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]アミノ] - N - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

50

【 0 2 2 5 】

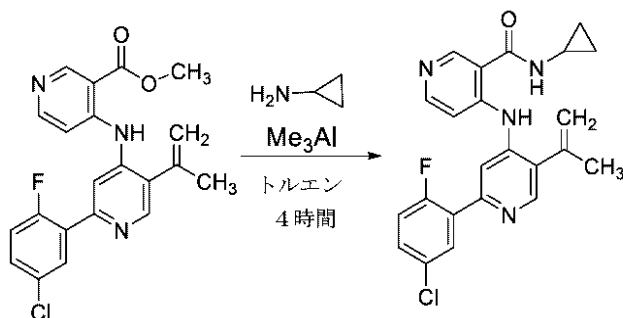
トルエン (4 m L) 中の 2 - アミノエタノール (3 0 m g 、 0 . 5 m m o l) に、ナトリウムメトキシド (1 3 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を、室温で 5 分間撹拌した。次いで、この反応混合物に、メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を添加し、この反応混合物を、50 で 5 時間加熱した。反応の進行を L C M S によって監視した。この反応の完了後、この混合物を、氷冷水 (1 5 m L) で反応停止させ、この生成物を E t O A c (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたらした。この粗製生成物を、分取 H P L C によって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (2 9 . 2 8 m g) を T F A 塩として得た。

NMR : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) (p p m) : 8 . 8 8 (s 、 1 H) 、 8 . 6 8 (s 、 1 H) 、 8 . 3 6 (d 、 J = 7 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 0 2 ~ 7 . 9 1 (m 、 2 H) 、 7 . 5 6 ~ 7 . 4 4 (m 、 2 H) 、 7 . 2 9 (d d 、 J = 1 0 . 7 、 8 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 5 3 ~ 5 . 4 5 (m 、 1 H) 、 5 . 2 9 (s 、 1 H) 、 3 . 7 5 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 5 5 (t 、 J = 5 . 5 H z 、 2 H) 、 2 . 1 3 (s 、 3 H) L C M S : 4 2 5 . 4 (m - 1) 。

実施例 27 . 化合物番号 27 の調製

4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - シクロプロピル - ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 化 7 7 】



ステップ 1 ~ 4 は、実施例 2 におけるものと同じである

ステップ 5 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - シクロプロピル - ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 2 6 】

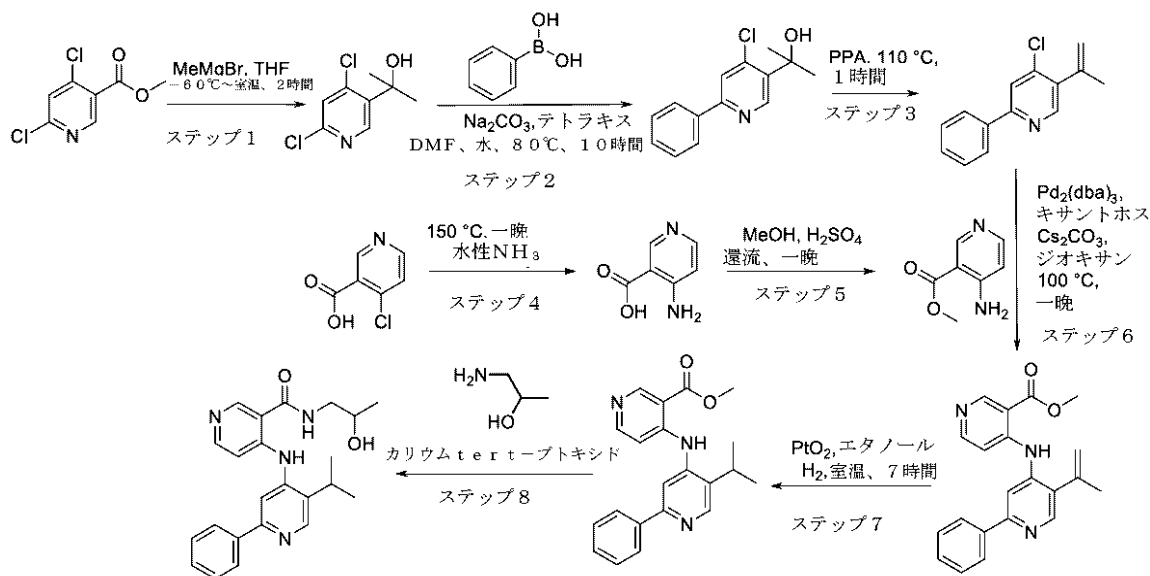
トルエン (4 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 及びシクロプロパンアミン (2 8 m g 、 0 . 5 m m o l) に、Me₃Al (1 . 0 m L 、 1 . 0 0 m m o l) を添加し、この反応物を、140 で 4 時間加熱した。反応の進行を L C M S によって監視した。反応の完了後、この混合物を、NaHCO₃ の飽和水溶液 (2 0 m L) で反応停止させ、この生成物を E t O A c (2 × 7 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製生成物をもたらした。この粗製化合物を、分取 H P L C によって精製して、4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - シクロプロピル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 4 . 8 5 m g) を得た。

NMR : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) (p p m) : 8 . 7 9 (s 、 1 H

)、8.68 (s、1H)、8.34 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.99 (dd、J = 6.7、2.8 Hz、1H)、7.92 (s、1H)、7.56 ~ 7.36 (m、2H)、7.29 (dd、J = 10.8、8.8 Hz、1H)、5.54 ~ 5.48 (m、1H)、5.29 (s、1H)、2.92 (tt、J = 7.4、3.9 Hz、1H)、2.14 (s、3H)、0.86 (m、2H)、0.80 ~ 0.65 (m、2H)。LCMS : 423.4 (M + 1)。

実施例28. 化合物番号28、28a、及び28bの調製

N - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 4 - {[2 - フェニル - 5 - (プロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル]アミノ}ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成
【化78】



ステップ1: 2 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)プロパン - 2 - オールの合成
【0227】

乾燥THF (60 mL) 中のメチル4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (5 g、0.0243 mol) の溶液に、MeMgBr (THF中3 M、28.3 mL) を、窒素雰囲気下で - 60 にて滴下添加した。得られた反応混合物を室温に温めさせ、2時間撹拌した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この反応混合物を0 に冷却し、塩化アンモニウム溶液の飽和水溶液 (200 mL) で反応停止させ、EtOAc (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)プロパン - 2 - オール (4.91 g) を黄色の液体として得た。

ステップ2: 2 - (4 - クロロ - 6 - フェニル - 3 - ピリジル)プロパン - 2 - オールの合成

【0228】

DMF (24 mL) 中のメチル2 - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル)プロパン - 2 - オール (1.5 g、7.279 mmol)、フェニルボロン酸 (1.150 g、9.431 mmol) の溶液に、水 (12 mL) 中のNa₂CO₃ (1.54 g、14.529 mmol) の溶液を添加した。得られた反応混合物を、窒素で30分間パージし、続いてテトラキス (673 mg、0.582 mmol) を添加した。この反応混合物を10分間再度パージし、80 で10時間加熱した。反応の進行をTLC & LCMSによって監視した。反応の完了後、この反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 300 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として11%のEtOAc - ヘキサンを使用したシリカゲル (100 ~

200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(4-クロロ-6-フェニル-3-ピリジル)プロパン-2-オール(3.2g)を灰白色の半固形物として得た。

ステップ3: 4-クロロ-5-イソプロペニル-2-フェニル-ピリジンの合成

【0229】

2-(4-クロロ-6-フェニル-3-ピリジル)プロパン-2-オール(100mg、0.403mmol)と、ポリリン酸(PPA、1g)との混合物を、110℃で1時間加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。反応の完了後、この反応混合物をKOH水溶液で塩基性化させ、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-クロロ-5-イソプロペニル-2-フェニル-ピリジン(75mg)を灰白色の粘着性の固形物として得た。

10

ステップ4: 4-アミノピリジン-3-カルボン酸の合成

【0230】

水性NH₃(600mL)中の4-クロロピリジン-3-カルボン酸(15g、0.095mol)の溶液を、150℃で一晩、圧力容器内で加熱した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この濃縮反応混合物にトルエンを(2×100mL)に添加して、4-アミノピリジン-3-カルボン酸(17g)を白色の固形物として得た。

ステップ5: メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0231】

メタノール(300mL)中の4-アミノピリジン-3-カルボン酸(17g、0.123mol)の溶液に、硫酸(45mL)を0℃で滴下添加した。得られた反応混合物を、85℃で一晩加熱還流した。反応の進行をTLCによって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、この残渣を炭酸ナトリウムの飽和水溶液(400mL)で塩基性化させ、EtOAc(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレート(10.3g)を白色の固形物として得た。

20

ステップ6: メチル4-[(5-イソプロペニル-2-フェニル-4-ピリジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0232】

ジオキサン(30mL)中の4-クロロ-5-イソプロペニル-2-フェニル-ピリジン(1.2g、5.24mmol)、メチル4-アミノピリジン-3-カルボキシレート(795mg、5.225mmol)、及びCs₂CO₃(3.40g、10.435mmol)の混合物を、窒素で30分間パージし、続いてPd₂(dba)₃(478mg、0.521mmol)及びキサントホス(604mg、1.043mmol)を添加し、窒素で5分間再度パージした。この反応混合物を、100℃で一晩加熱した。反応の進行をLCMSによって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として20%のEtOAc-ヘキサンを使用したシリカゲル(100~200メッシュ)上のカラムクロマトグラフィーとして精製して、メチル4-[(5-イソプロペニル-2-フェニル-4-ピリジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(500mg)を黄色の粘着性の半固形物として得た。

30

40

ステップ7: メチル4-[(5-イソプロピル-2-フェニル-4-ピリジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0233】

エタノール(30mL)中のメチル4-[(5-イソプロペニル-2-フェニル-4-ピリジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(1g、2.895mmol)の溶液に、PtO₂(225mg)を添加した。得られた反応混合物を、水素雰囲気下で(水素袋を使用して)7時間、室温で撹拌させた。反応の進行を¹H NMRによって監視した

50

。反応の完了後、この反応混合物を、セライト床を通して濾過した。有機層を減圧下で濃縮して、メチル 4 - [(5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (890 mg) を茶色の半固形物として得た。

ステップ 8 : N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - [(5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 3 4 】

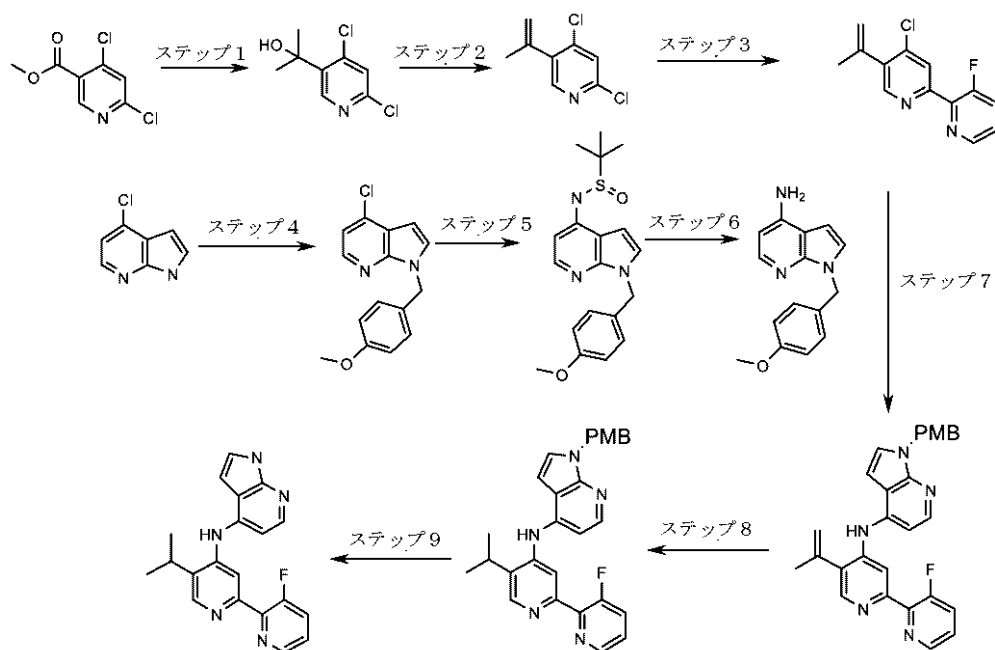
DCM (8 mL) 中の (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (162 mg、2 . 156 mmol) 及び (155 mg、1 . 381 mmol) の溶液を、室温で 30 分間撹拌させた。この反応混合物に、DCM (2 mL) 中のメチル 4 - [(5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (300 mg、0 . 863 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、50 で 90 分間加熱した。反応の進行を LCMS によって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相分取 HPLC によって精製して、N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - [(5 - イソプロピル - 2 - フェニル - 4 - ピリジル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボキサミド (57 mg) を白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

¹ H NMR : (400 MHz、DMSO - d₆) (ppm) : 10 . 59 (s、1 H)、8 . 84 (m、2 H)、8 . 59 (s、1 H)、8 . 34 (d、J = 5 . 9 Hz、1 H)、8 . 13 ~ 7 . 87 (m、2 H)、7 . 81 (s、1 H)、7 . 45 (m、2 H)、7 . 33 ~ 7 . 15 (m、1 H)、3 . 82 (h、J = 6 . 2 Hz、1 H)、3 . 11 (m、3 H)、1 . 31 (d、J = 6 . 8 Hz、6 H)、1 . 09 (d、J = 6 . 2 Hz、3 H)。

実施例 29 . 化合物番号 29 の調製

2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } ピリジン - 4 - アミンの合成

【 化 79 】



ステップ 1 : 2 - (4 , 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) プロパン - 2 - オールの合成

【 0 2 3 5 】

乾燥 THF (60 mL) 中のメチル 4 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (5 g、0 . 0243 mol) の溶液に、ジエチルエーテル (28 . 3 mL、0 . 084

8 mmol) 中のメチルマグネシウムブロミドの 3 M 溶液を、窒素雰囲気下で -60℃ にて滴下添加した。得られた混合物を、-60℃ ~ 0℃ で 2 時間撹拌した。この反応を TLC & NMR によって監視した。反応の完了後、この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液を使用して反応停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-(4,6-ジクロロ-3-ピリジル)プロパン-2-オール (4.96 g) を黄色の油として得た。

ステップ 2: 2,4-ジクロロ-5-イソプロペニル-ピリジンの合成

【0236】

2-(4,6-ジクロロ-3-ピリジル)プロパン-2-オール (200 mg, 0.97 mmol) に、PPA (2 g) を添加し、120℃ で 90 分間加熱した。この反応を TLC & LCMS によって監視した。反応の完了後、この反応混合物を室温に冷却し、NaOH 溶液の飽和溶液で最大 pH 12 ~ 14 に塩基性化させ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL) 及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、シリカ 100:200 メッシュ及び溶離剤のヘキサン中 1% の EtOAc を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,4-ジクロロ-5-イソプロペニル-ピリジン (150 mg) を得た。

ステップ 3: 4-クロロ-2-(3-フルオロ-2-ピリジル)-5-イソプロペニル-ピリジンの合成

【0237】

2,4-ジクロロ-5-イソプロペニル-ピリジン (900 mg, 4.787 mmol) 及び (3-フルオロ-2-ピリジル) ボロン酸 (1.011 g, 7.180 mmol) を、DMF (15 mL) 中に溶解させた。この撹拌溶液に、CsCO₃ (3.12 g, 9.574 mmol)、CuCl (236 mg, 2.393 mmol)、及び Pd(dppf) (26.87 mg, 0.1196 mmol) を、室温で 5 分間ゆっくり添加した。次いで、Pd(OAc)₂ (132.6 mg, 0.239 mmol) を添加し、得られた反応混合物を、一晩 100℃ に保った。この反応の進行を LCMS によって監視した。反応が完了したら、この反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、この反応混合物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 x 100 mL)、ブライン溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、シリカゲル 100:200 メッシュ、40% の EtOAc:ヘキサンを用いた化合物溶離を使用したカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、純粋な 4-クロロ-2-(3-フルオロ-2-ピリジル)-5-イソプロペニル-ピリジン (700 mg) を得た。ステップ 4: 4-クロロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

【0238】

DMF (5 mL) 中の 4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (7 g, 0.026 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (55 ~ 60%) (1.56 g, 0.039 mmol) を 0℃ で少量ずつ添加した。この反応混合物を、0℃ ~ 10℃ で 30 分間撹拌し、続いて DMF (5 mL) 中のパラ-メトキシベンジルクロリド (5.319 g, 0.0338 mmol) をゆっくり添加した。この反応混合物を、0℃ ~ 10℃ で 2 時間撹拌させた。この反応を TLC 及び LCMS によって監視した。反応の完了後、氷冷水 (100 mL) をこの反応混合物に添加し、生成物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 100 mL) で再度洗浄し、最後にブライン溶液 (2 x 75 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、EtOAc:ヘキサン中のシリカゲル 100:200 メッシュを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した、生成物は 5% で溶離して、4-クロロ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジンを灰白色の固形物 (7 g) としてもたらす。

ステップ 5: N-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【0239】

4 - クロロ - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (5 g、0 . 0 1 8 3 m m o l) の溶液に、ジオキサン (4 0 m L) 中の炭酸セシウム (2 . 6 6 g、0 . 0 2 1 9 m m o l) を添加し、次いで、窒素で5分間バージした。これに、キサントホス (0 . 6 3 4 g、0 . 0 0 1 0 m m o l) 及び酢酸パラジウム (1 2 m g、0 . 0 0 0 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を、試薬瓶内で100 にて一晩加熱した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この反応混合物を、セライトを通して濾過し、このセライト床をEtOAc (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製生成物を、シリカゲル100 : 200メッシュ上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。この生成物は20%のEtOAc : ヘキサンで溶離して、N - [1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (2 g) をもたらす。

ステップ6 : 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの合成

【0240】

N - [1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 2 - メチルの溶液に、ジオキサン (1 5 m L) 中の4 M HClを、窒素雰囲気下で0 にて滴下添加した。この反応混合物を、1時間室温に保った。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この反応混合物を、NaHCO₃によってpH 6 ~ 7に中和した。次いで、この生成物をEtOAc (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 0 0 m L) で再度洗浄し、最後にブライン溶液 (2 × 7 5 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (2 . 5 g) を得た。

ステップ7 : N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの合成

【0241】

ジオキサン (1 5 m L) 中の1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (4 3 0 m g、1 . 6 9 9 m m o l)、4 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (4 2 4 m g、1 . 6 9 9 m m o l)、及び炭酸セシウム (1 . 1 0 4 g、3 . 3 9 8 m m o l) の懸濁液を、20分間バージし、キサントホス (1 4 7 . 3 0 3 m g、0 . 2 5 4 8 m o l)、Pd₂(dba)₃ (3 1 1 . 1 8 m g、0 . 3 3 9 m m o l) を添加し、この混合物を5分間バージした。この反応混合物を、試薬瓶内で100 にて一晩加熱した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、混合物を、セライトを通して濾過し、このセライト床をEtOAc (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。この粗製生成物を、シリカゲル100 : 200メッシュ上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。この生成物は55%のEtOAc : ヘキサンで溶離して、N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (4 9 0 m g) をもたらす。

ステップ8 : N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの合成

【0242】

エタノール (5 m L) 及びEtOAc (0 . 4 m L) 中のN - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (4 8 0 m g、0 . 9 5 3 m m o

10

20

30

40

50

1) の攪拌溶液に、 PtO_2 (100 mg) を、室温で、水素袋を使用して H_2 雰囲気下で添加した。この反応物を、一晚連続的に攪拌した。反応の完了を LCMS 及び NMR によって監視した。反応が完了したら、この反応混合物を、セライト床を通して濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミンを得たが得られた (450 mg)。

ステップ 9 : N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミンの合成 :

【0243】

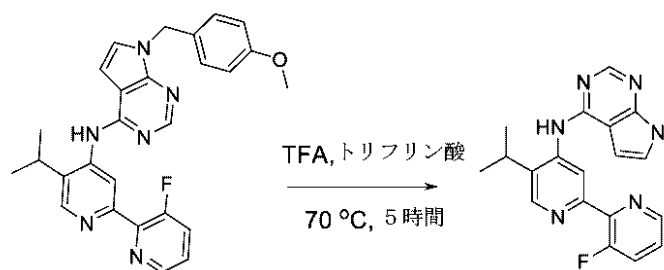
TFA (8 mL) 中の N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミン (450 mg、0.963 mmol) を、トリフリン酸 (3 mL) に添加し、この反応物を、60 で 1 時間加熱した。反応の完了を TLC 及び LCMS によって監視した。反応が完了したら、この反応混合物を減圧下で濃縮して油性化合物を得、これを、水性飽和 NaHCO_3 によって中和し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで再度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相 HPLC によって精製して、N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミン (95 mg) を灰白色の固形物として得た。これを、エタノール性 HCl (10 mL) 中に溶解させ、減圧下で濃縮して、N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミン塩酸塩 (96 mg) を灰白色の固形物としてもたらした。

^1H NMR : (400 MHz、メタノール - d_4) (ppm) : 8.96 (s、1H)、8.84 (s、1H)、8.77 (d、 $J = 5.3$ Hz、1H)、8.29 (d、 $J = 6.7$ Hz、1H)、8.20 (t、 $J = 6.1$ Hz、1H)、7.96 (s、1H)、7.57 (d、 $J = 3.5$ Hz、1H)、7.27 (d、 $J = 6.7$ Hz、1H)、6.76 (d、 $J = 3.7$ Hz、1H)、3.56 (h、 $J = 6.8$ Hz、1H)、1.46 (d、 $J = 6.8$ Hz、6H)。LCMS : 348 ($M + 1$)。

実施例 30 . 化合物番号 30 の調製

2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - {7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル}ピリジン - 4 - アミンの合成

【化 80】



ステップ 1 ~ 8 : N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 7 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0244】

実施例 29 を参照されたい。

ステップ 9 : N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0245】

TFA (5 mL) 及びトリフリン酸 (2.5 mL) 中の N - [2 - (3 - フルオロ - 2

10

20

30

40

50

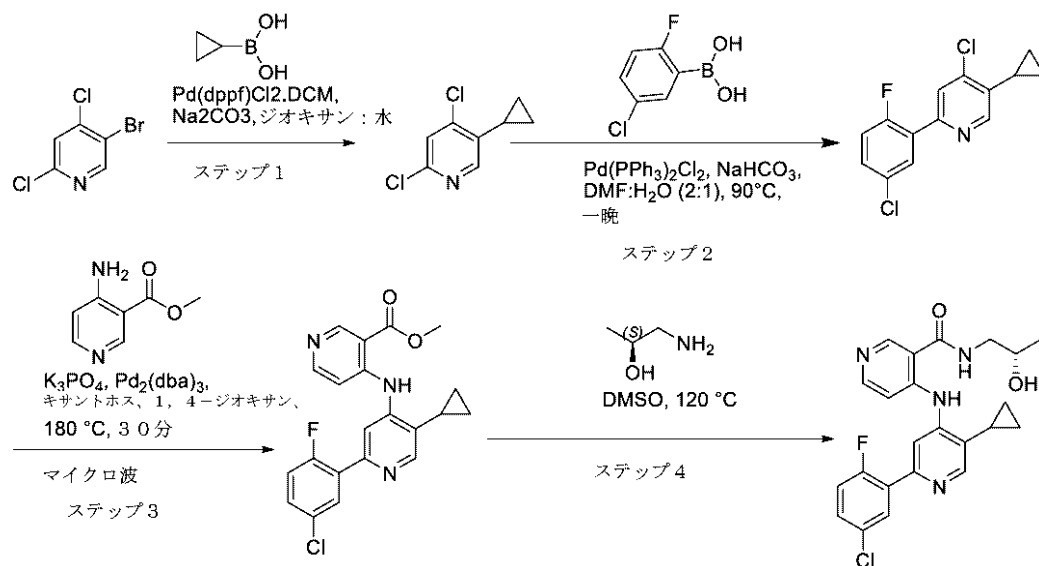
- ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 7 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン(290 mg、0.618 mmol)の溶液を、70 で5時間加熱した。この反応の進行をTLC & LCMSによって監視した。この反応の完了後、この反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して油性化合物を得、これを、水性飽和重炭酸ナトリウムを使用して中和し、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、逆相HPLCによって精製して、N - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン(15 mg)を得た。

¹H NMR: (400 MHz、メタノール - d₄) (ppm): 8.70 (s、1H)、8.56 (d、J = 3.1 Hz、1H)、8.51 (d、J = 5.1 Hz、1H)、8.25 (d、J = 5.1 Hz、2H)、7.99 (dd、J = 6.8、5.1 Hz、1H)、7.25 (d、J = 3.6 Hz、1H)、6.66 (d、J = 3.6 Hz、1H)、3.43 (p、J = 6.9 Hz、1H)、1.38 (d、J = 6.9 Hz、6H)。LCMS: 349 (M + 1)。

実施例31. 化合物番号31、31a、及び31bの調製

4 - {[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル]アミノ} - N - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル]ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化81】



ステップ1: 2, 4 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - ピリジンの合成

【0246】

5 - プロモ - 2, 4 - ジクロロ - ピリジン(1.5 g、6.60 mmol)、シクロプロピルボロン酸(1.14 g、13.2 mmol)、及び炭酸ナトリウム(2.1 g、19.82 mmol)を、1, 4 - ジオキサン: 水(20: 5 mL)中に溶解させた。窒素ガスを10分間パージした。次いで、Pd(dppf)Cl₂ · DCM(270 mg、0.330 mmol)を添加し、得られた混合物を、100 で3時間加熱した。生成物の形成をTLC及びLCMSによって確認した。次いで、この反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。この粗製生成物をCombiFlash(登録商標)クロマトグラフィーにかけて、700 mgの2, 4 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - ピリジンを得た。

ステップ2: 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - ピリジンの合成

【 0 2 4 7 】

2, 4 - ジクロロ - 5 - シクロプロピル - ピリジン (7 0 0 m g 、 3 . 7 2 m m o l) 、 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (1 . 3 g 、 7 . 4 4 m m o l) 、 及び重炭酸ナトリウム (6 2 6 m g 、 7 . 4 4 m m o l) を、DMF : 水 (1 0 : 5 m L) 中に溶解させ、窒素を 1 0 分間パージした。次いで、 $Pd(PPh_3)_2 \cdot Cl_2$ 、そして 90 で 1 2 時間加熱した。生成物の形成を TLC 及び LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、EtOAc (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 × 5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。この粗製生成物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィーにかけて、4 0 0 m g の 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - ピリジンを得た。

10

ステップ 3 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 2 4 8 】

4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - ピリジン (3 0 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) 、メチル 4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (2 4 4 m g 、 1 . 6 0 m m o l) 、及び三塩基性リン酸カリウム (5 6 6 m g 、 2 . 6 6 m m o l) を、1, 4 - ジオキサン (5 m L) 中に溶解させた。窒素ガスを 1 0 分間パージした。次いで、 $Pd_2(dba)_3$ (4 9 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) 及びキサントホス (3 1 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) を添加し、得られた混合物を、マイクロ波反応器内で 3 0 分間、1 8 0 で加熱した。生成物の形成を TLC 及び LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、EtOAc (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。この粗製生成物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィーにかけて、2 0 0 m g のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートを得た。

20

ステップ 4 : 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 4 9 】

メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 5 0 3 m m o l) 及び (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (2 2 7 m g 、 3 . 0 0 m m o l) を、2 m L の DMSO 中に溶解させ、1 2 0 で 4 時間加熱した。生成物の形成を LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、EtOAc (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 × 2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。この粗製生成物を逆相 HPLC にかけて、4 5 m g の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

30

40

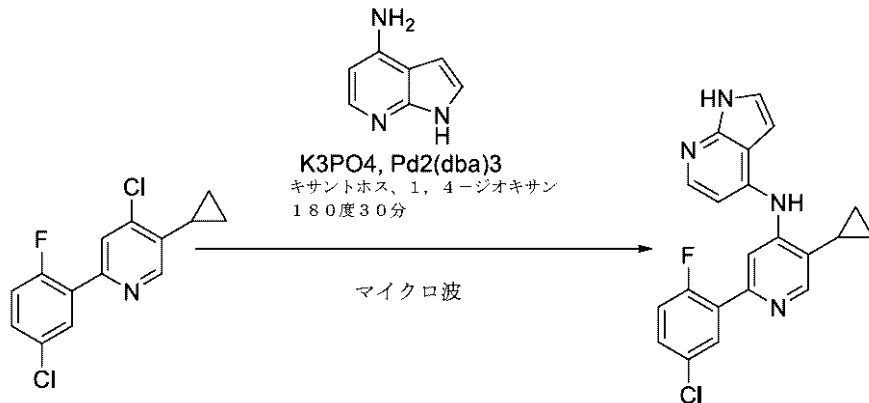
1H NMR : (4 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : (p p m) : 1 0 . 5 8 (b s 、 1 H) 、 8 . 7 5 (s 、 1 H) 、 8 . 4 2 (m 、 2 H) 、 7 . 9 9 (m 、 1 H) 、 7 . 7 8 (s 、 1 H) 、 7 . 4 2 (d 、 1 H) 、 7 . 3 0 (m 、 1 H) 、 7 . 0 8 (t 、 1 H) 、 6 . 9 2 (b s 、 1 H) 、 4 . 0 8 (m 、 1 H) 、 3 . 7 0 (m 、 1 H) 、 3 . 3 2 (m 、 1 H) 、 1 . 8 8 (m 、 1 H) 、 1 . 3 0 (d 、 3 H) 、 1 . 1 8 (m 、 2 H) 、 0 . 7 5 (m 、 2 H) 。

実施例 3 2 . 化合物番号 3 2 の調製

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピル - N - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } ピリジン - 4 - アミンの合成

50

【化 8 2】



10

【0250】

4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シクロプロピル-ピリジン(200mg、0.709mmol)、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(189mg、1.41mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(376mg、1.77mmol)を、1,4-ジオキサン(5mL)中に溶解させた。窒素ガスを10分間パージした。次いで、Pd₂(dba)₃(33mg、0.035mmol)及びキサントホス(21mg、0.035mmol)を添加し、得られた混合物を、マイクロ波反応器内で30分間、180℃で加熱した。生成物の形成をLCMSによって確認した。次いで、この反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。この粗製生成物を逆相HPLCにかけて、50mgのN-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-シクロプロピル-4-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを得た。

20

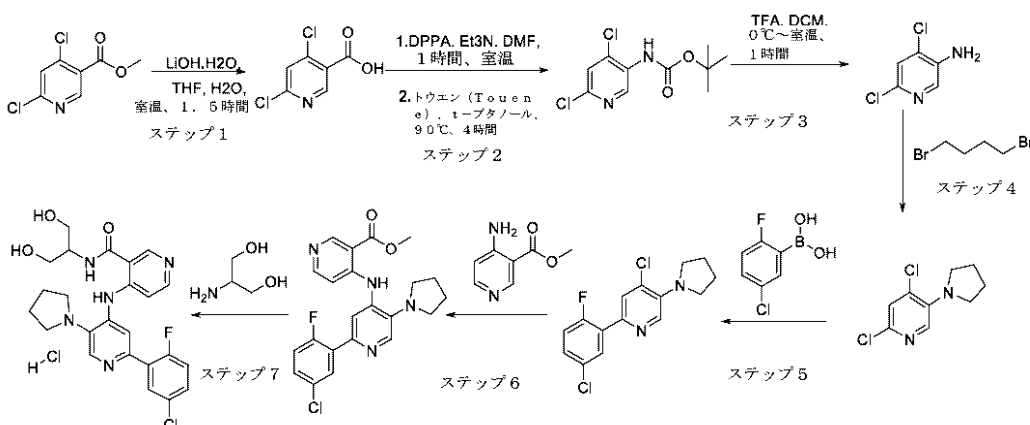
¹H NMR: (400MHz、CDCl₃): (ppm): 10.58 (bs、1H)、8.75 (s、1H)、8.42 (m、2H)、7.99 (m、1H)、7.78 (s、1H)、7.42 (d、1H)、7.30 (m、1H)、7.08 (t、1H)、6.92 (bs、1H)、4.08 (m、1H)、3.70 (m、1H)、3.32 (m、1H)、1.88 (m、1H)、1.30 (d、3H)、1.18 (m、2H)、0.75 (m、2H)。

30

実施例33．化合物番号33の調製

4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 8 3】



40

50

ステップ1: 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【0251】

THF (100 mL) 中のメチル 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (15 g、0.0728 mol) の攪拌溶液に、水 (50 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (8.737 g、0.364 mol) の溶液を添加した。得られた反応混合物を、室温で1.5時間攪拌した。この反応をTLCによって監視した。反応の完了後、2N HCl (水性) の添加によって水層のpHを2に調整し、生成物をEtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (13.5 g) を白色の固形物として得た。

10

ステップ2: tert - ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメートの合成

【0252】

乾燥DMF (30 mL) 中の4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (8.4 g、43.75 mmol) の溶液に、0 のトリエチルアミン (6.5 mL、48.12 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド (10.37 mL、48.12 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、室温で1時間攪拌し、氷水 - EtOAc の混合物上に注いだ。この生成物をEtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (2 × 100 mL)、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (50 mL)、最後にブライン溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して明黄色の固形物を得、これを、80 mL の乾燥トルエン中に溶解させ、2時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、t - ブタノール (25.1 mL、262.5 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、90 で4時間加熱した。この反応をTLCによって監視した。完了後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、この残渣に水を添加し、この生成物をEtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。減圧下でEtOAcを除去して油性残渣を得、これを、溶離剤として1%のEtOAc - ヘキサン系を使用したシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメート (6.9 g) を明黄色の液体として得た。

20

30

ステップ3: 4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミンの合成

【0253】

DCM (20 mL) 中のtert - ブチル N - (4, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) カルバメート (6.9 g、0.0262 mol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (8 mL) を0 で滴下添加した。この反応混合物を室温にゆっくり温め、90分間攪拌した。この反応をTLCによって監視した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。この残渣に重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) を添加し、生成物をEtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン溶液 (30 mL) で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下でEtOAcを除去して生成物を得、これを、n - ペンタンで再度洗浄し、乾燥させて、4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミン (3.8 g) を明茶色の固形物として得た。

40

ステップ4: 2, 4 - ジクロロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジンの合成

【0254】

乾燥DMF (35 mL) 中の4, 6 - ジクロロピリジン - 3 - アミン (3.9 g、0.0239 mol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (1.914 g、0.0478 mol、鉱物油中の60%懸濁液) を、窒素雰囲気下で0 にて添加した。この反応混合物を、この温度で30分間攪拌した。次いで、1, 4 - ジブプロモブタン (4.134 g、0.0191 mol) を滴下添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この反応物を、氷水 (50 mL) の添加によって反応停止させ、この生成物をEtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。有

50

機層を水 (2 × 5 0 m L) 及びブライン溶液 (5 0 m L) で再度洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して油性残渣を得、これを、0 . 5 ~ 1 % の E t O A c - ヘキサンを使用したシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) 上のラムクロマトグラフィーによって精製して、2 , 4 - ジクロロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン (3 . 7 1 1 g) を灰白色の固形物として得た。

ステップ5 : 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジンの合成

【 0 2 5 5 】

D M F (1 5 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン (3 . 5 g 、 0 . 0 1 6 1 m o l) 、 (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (3 . 3 6 g 、 0 . 0 1 9 6 3 m o l) の攪拌溶液に、水 (1 5 m L) 中の重炭酸ナトリウム (2 . 7 g 、 0 . 0 3 2 2 m o l) の懸濁液を添加し、窒素を 3 0 分間パージした。次いで、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (5 6 6 m g 、 0 . 0 0 0 8 0 6 m m o l) をこの反応混合物を添加し、それ全体に窒素ガスをもう 5 分間パージした。次いでこの反応混合物を、8 0 ° で一晩加熱した。この反応を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、この反応混合物を室温に冷却し、水 (5 0 m L) をこの反応混合物に添加し、生成物を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 5 0 m L) で洗浄し、最後にブライン溶液 (5 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製化合物を得、これを、ヘキサン中 5 % の E t O A c 溶離を使用した C o m b i F l a s h クロマトグラフィーによって精製して、4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン (1 . 6 1 5 g) を灰白色の固形物として得、また、未反応の出発物質 (2 , 4 - ジクロロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン、1 . 8 g) を回収した。

ステップ6 : メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレートの合成

【 0 2 5 6 】

1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン (1 . 2 g 、 3 . 8 5 m m o l) 、メチル 4 - アミノピリジン - 3 - カルボキシレート (6 4 5 m g 、 4 . 2 4 m m o l) 、及びリン酸カリウム (三塩基性) (1 . 6 3 5 g 、 7 . 7 1 2 m m o l) の攪拌溶液を、窒素で 3 0 分間パージした。次いで、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (3 5 3 m g 、 0 . 3 8 5 m m o l) 及びキサントホス (3 3 5 m g 、 0 . 5 7 8 m m o l) を、この反応混合物に添加した。それ全体に窒素ガスをもう 5 分間パージした。次いで、得られた反応混合物を、1 0 0 ° で一晩加熱した。この反応を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、反応混合物を、セライト床を通して濾過した。このセライト床を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。この濾液を減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、溶離剤として 2 5 % の E t O A c - ヘキサン系を使用した C o m b i - F l a s h クロマトグラフィーによって精製して、メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 . 0 5 6 g) を明黄色の固形物として得た。

ステップ7 : 得る 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 5 7 】

D M F (3 m L) 中のメチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 2 0 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) 及び 2 - アミノプロパン - 1 , 3 - ジオール (1 2 8 m g 、 1 . 4 0 5 m m o l) の攪拌懸濁液に、得られた反応混合物を、9 0 ° で 5 時間加熱した。この反応を T L C 及び L C M S によって監視した。反応の完了後、反応混合物を

室温に冷却し、水（10 mL）で希釈し、EtOAc（2 × 50 mL）で抽出し、有機層を水（15 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相HPLCによって精製して、4 - [[2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - （ヒドロキシメチル）エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド（75 mg）を灰白色の固形物として得、これを、エタノール性HCl（10 mL）中に溶解させ、減圧下で濃縮して、4 - [[2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - （ヒドロキシメチル）エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド（76 mg）をHCl塩として得た。

10

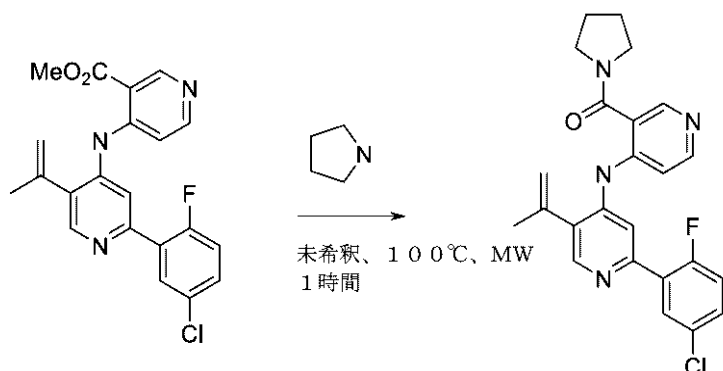
¹H NMR：（400 MHz、メタノール - d₄）（ppm）：8.90（s、1H）、8.33（d、J = 8.3 Hz、2H）、7.88（d、J = 11.0 Hz、2H）、7.51（m、1H）、7.30（t、J = 9.7 Hz、1H）、7.19（d、J = 7.1 Hz、1H）、4.26（d、J = 6.1 Hz、1H）、3.76（qd、J = 11.2、5.7 Hz、4H）、3.47（m、4H）、1.99（m、4H）。LCMS：486（M + 1）。

実施例34．化合物番号34の調製

2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 5 - （プロパ - 1 - エン - 2 - イル） - N - [3 - （ピロリジン - 1 - カルボニル）ピリジン - 4 - イル] ピリジン - 4 - アミンの合成

20

【化84】



30

【0258】

メチル4 - [[2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル） - 5 - イソプロベニル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート（700 mg、1.763 mmol）の溶液に、ピロリジン（1.25 g、17.63 mmol）を添加し、100 で1時間、マイクロ波反応器内で加熱した。この反応の進行をTLC及びLCMSによって監視した。反応の完了後、この混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（2 × 100 mL）で抽出し、水（5 × 100 mL）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相精製によって精製して、200 mgの2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 5 - （プロパ - 1 - エン - 2 - イル） - N - [3 - （ピロリジン - 1 - カルボニル）ピリジン - 4 - イル] ピリジン - 4 - アミンを得た。

40

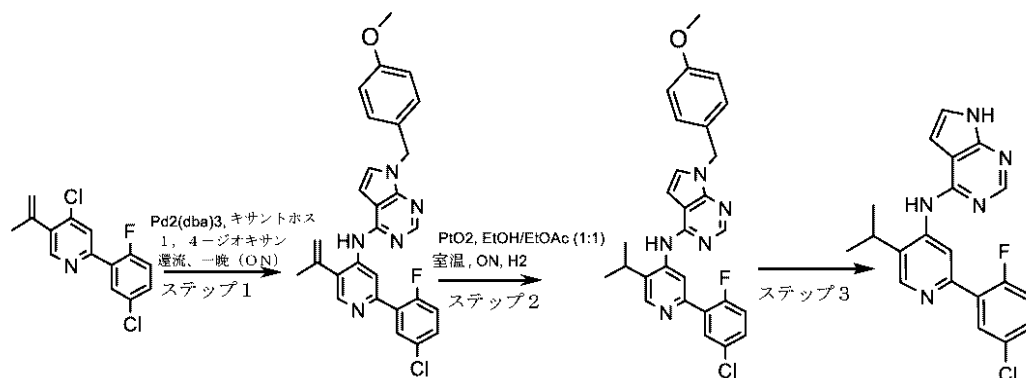
¹H NMR：（遊離塩基、DMSO - d₆）（ppm）：9.15（bs、1H）8.58（s、1H）、8.42（s、1H）、8.38（d、1H）、7.98（m、1H）、7.75（s、1H）、7.58（m、1H）、7.41（m、2H）、5.42（s、1H）5.18（s、1H）、3.52（m、2H）、3.42（m、2H）、2.15（s、3H）、1.88（m、2H）、1.78（m、2H）。

実施例35．化合物番号35の調製

2 - （5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 5 - （プロパン - 2 - イル） - N - { 7 H

50

- ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}ピリジン-4-アミンの合成
【化85】



10

ステップ1：N-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【0259】

4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(1.0g、3.5mmol)、7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(1.35g、5.3mmol)リン酸カリウム(2.25g、10.52mmol)を、1,4-ジオキサン(20mL)中に溶解させ、窒素ガスを20分間パージした。それに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(324mg、0.35mmol)及びキサントホス(418mg、0.72mmol)を添加し、再度、窒素で20分間脱気し、この反応塊(reaction mass)を、一晩加熱還流した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。この反応塊を、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物をもたらし、これを、クロマトグラフィー(溶離剤：ヘキサン中20~40%のEtOAc)によって精製して、純粋なN-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(530mg)を得た。

20

30

ステップ2：N-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

【0260】

N-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(502mg、1mmol)を、エタノールとEtOAcとの溶液(1:1)(10mL)中に溶解させ、それに、酸化白金(45mg、0.20mmol)を添加し、この反応塊を、水素ガス袋を用いて3時間、水素によりパージし、水素雰囲気下で一晩保った。この反応をNMRによって監視した。この反応塊を、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー(溶離剤：ヘキサン中50%のEtOAc)によって精製して、純粋なN-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(340mg)を得た。

40

ステップ3：2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)-N-{7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}ピリジン-4-アミンの合成

【0261】

N-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジ

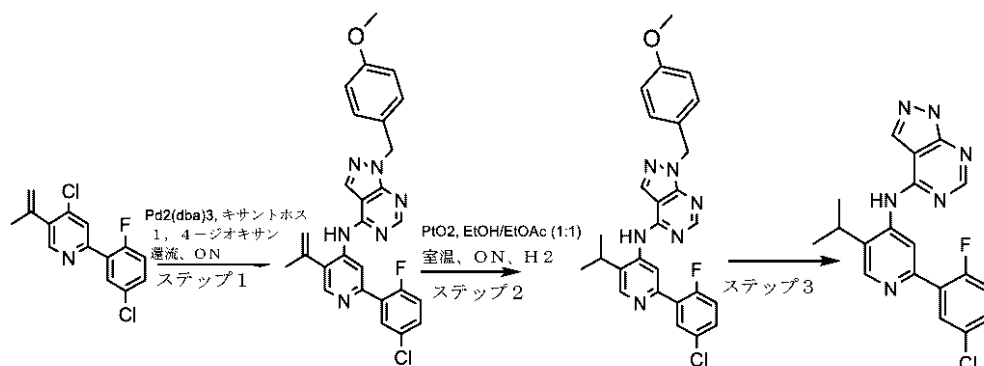
50

ル] - 7 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン(250 mg, 0.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸(0.8 mL)中に溶解させ、それに、トリフルオロメタンスルホン酸(0.2 mL)を添加し、この反応塊を、120 で50分間、マイクロ波で加熱した。この反応をLCMSによって監視した。この反応塊を、氷冷の飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)で塩基性化させ、DCM(2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー(移動相(DCM中0 ~ 5%のメタノール))によって精製して、その生成物(120 mg)を得た。この生成物を、逆相HPLCで再度精製して、純粋生成物である2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - {7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル}ピリジン - 4 - アミンを遊離塩基(15 mg)として得た。

¹H NMR: (400 MHz; DMSO - d₆) (ppm): 11.8 (bs, 1H)、9.02 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.2 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、8.0 (d, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.40 (m, 1H)、7.22 (s, 1H)、6.6 (s, 1H)、3.4 (m, 1H)、1.2 (d, 6H)。

実施例36. 化合物番号36の調製

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - {1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル}ピリジン - 4 - アミンの合成【化86】



ステップ1: N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0262】

4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン(2.0 g, 7.09 mmol)、1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン(2.7 g, 10.6 mmol)、及びリン酸カリウム(4.5 g, 21.2 mmol)を、1, 4 - ジオキサン(40 mL)中に溶解させ、この混合物を窒素ガスで20分間パージした。これに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(324 mg, 0.35 mmol)、及びキサントホス(418 mg, 0.72 mmol)を添加し、再度、窒素で20分間脱気し、この反応塊を、一晩加熱還流した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。この反応塊を、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して粗製生成物をもたらし、これを、クロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン中20 ~ 40%のEtOAc)によって精製して、純粋なN - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミン(1.1 g)を得た。ステップ2: N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル]ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - アミンの合成

【0263】

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 . 0 g , 2 . 0 m m o l) を、エタノールと E t O A c との溶液 (1 : 1) (2 0 m L) 中に溶解させ、それに、酸化白金 (9 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) を添加し、この反応塊を、袋により 3 時間、水素ガスでパージし、水素雰囲気下で一晩保った。この反応を N M R によって監視した。この反応塊を、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン中 5 0 % の E t O A c) によって精製して、純粋形態の N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (6 5 0 m g) を得た。

10

ステップ 3 : 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - { 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } ピリジン - 4 - アミンの合成

【0264】

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (5 0 3 m g , 1 . 0 m m o l) を、トリフルオロ酢酸 (0 . 8 m L) 中に溶解させ、それに、トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 2 m L) を添加し、この反応塊を、120 で 5 0 分間、マイクロ波で加熱した。この反応を L C M S によって監視した。この反応塊を、氷冷の飽和炭酸水素ナトリウム (2 0 m L) で塩基性化させ、D C M (2 x 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (移動相 (D C M 中 0 ~ 5 % のメタノール)) によって精製して、その生成物 (2 7 0 m g) を得た。これを、逆相 H P L C で再度精製して、純粋生成物である 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) - N - { 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } ピリジン - 4 - アミンをギ酸塩 (5 2 m g) として得た。

20

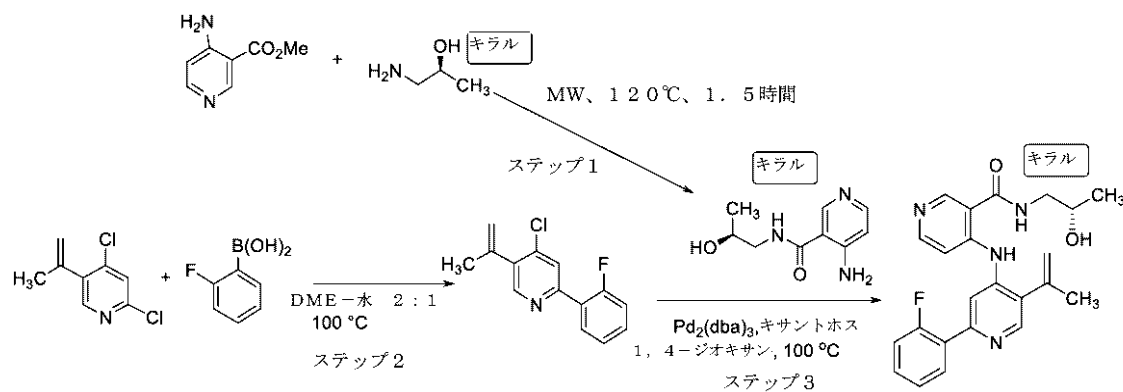
¹ H N M R : (4 0 0 M H z ; D M S O - d 6) (p p m) : 1 3 . 8 ~ 1 3 . 6 (b s , 1 H) 1 0 . 0 ~ 9 . 8 (b s , 1 H) 8 . 8 (s , 1 H) , 8 . 2 (s , 1 H) , 8 . 1 4 ~ 8 . 0 (b s , 1 H) , 8 . 0 (d , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 6 (m , 1 H) , 7 . 4 (m , 1 H) , 3 . 2 (m , 1 H) , 1 . 2 (d , 6 H) 。

30

実施例 37 . 化合物番号 37、37a、及び 37b の調製

4 - { [2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 87】



40

ステップ 1 : 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

50

【0265】

(S)-1-アミノ-2-プロパノール(2.0 g、13.1 mmol)を、マイクロ波管内のメチル-4-アミノニコチネート(3.0 g、39.9 mmol)に添加し、得られた混合物を、120 で1.5時間、マイクロ波反応器内で加熱した。生成物の形成をTLC及びLCMSによって確認した。この粗製生成物を、クロマトグラフィーによって精製して、1.03 gの生成物である4-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドを白色の結晶として得た。

ステップ2: 4-クロロ-2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジンの合成

【0266】

100 mLのネジ口瓶に、2,4-ジクロロ-5-イソプロペニル-ピリジン(2.0 g、10.6 mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸(1.1 g、8.0 mmol)、及び炭酸ナトリウム(3.4 g、31.8 mmol)、DME(20 mL)及び水(5 mL)を充填し、窒素で15分間脱気した。それに、Pd(PPh₃)₂·Cl₂(364 mg、0.52 mmol)を添加し、窒素でもう10分間脱気した。得られた混合物を、100 で3時間加熱した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水(25 mL)及びEtOAc(25 mL)で希釈した。層を分離させ、水層をEtOAc(50 mL)で再度抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン)によって精製して、1.24 gの生成物である4-クロロ-2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジンを白色の結晶として得た。

ステップ3: 4-[[2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0267】

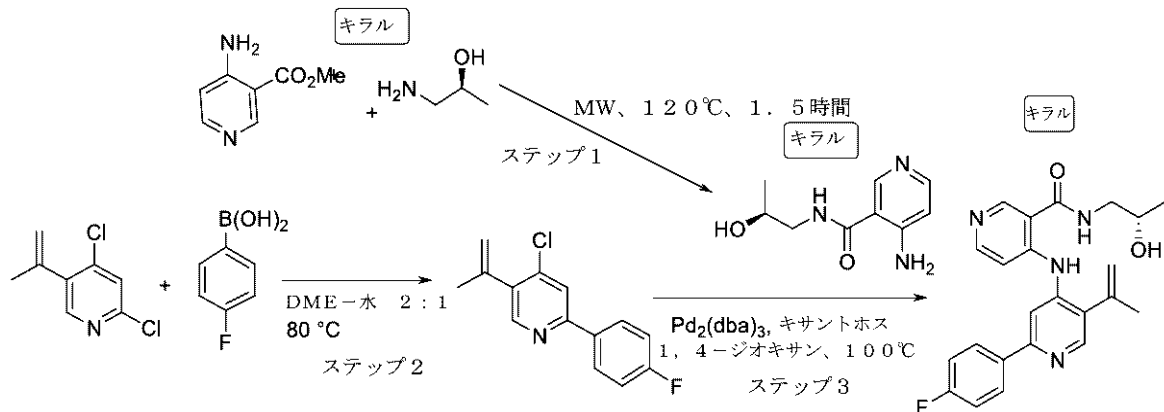
25 mLのネジ口瓶に、4-クロロ-2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(500 mg、2.0 mmol)、4-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミド(433 mg、2.2 mmol)、K₃PO₄(849 mg、4.0 mmol)、及び1,4-ジオキサン(10 mL)を充填し、窒素で20分間脱気した。次いで、キサントホス(174 mg、0.3 mmol)及びPd₂(dba)₃(183 mg、0.2 mmol)を添加し、再度、窒素でさらに15分間脱気した。得られた混合物を、100 で一晩加熱した。生成物の形成をLCMSによって確認した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相HPLCで精製して、85 mgの生成物である4-[[2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。その(R)鏡像異性体は、ステップ1において(R)-1-アミノプロパン-2-オールを用いて合成され得る。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO): (ppm): 10.43 (bs, 1H)、8.83-8.81 (m, 2H)、8.47 (m, 1H)、7.99 (m, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.30 (m, 1H)、7.08 (t, 1H)、6.92 (bs, 1H)、4.08 (m, 1H)、3.70 (m, 1H)、3.32 (m, 1H)、1.88 (m, 1H)、1.30 (d, 3H)、1.18 (m, 2H)、0.75 (m, 2H)。

実施例38. 化合物番号38、38a、及び38bの調製

4-{[2-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 88】



10

ステップ 1 : 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 6 8 】

実施例 37 を参照されたい。

ステップ 2 : 4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジンの合成

【 0 2 6 9 】

20

100 mL のネジ口瓶に、DME (20 mL) と水 (5 mL) との混合物中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - イソプロペニル - ピリジン (2.0 g、10.6 mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (1.1 g、8.0 mmol)、及び炭酸ナトリウム (3.4 g、31.8 mmol) を充填し、窒素で 15 分間脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₂ · Cl₂ (364 mg、0.52 mmol) を添加し、再度、窒素でもう 10 分間脱気した。得られた混合物を、100 で 3 時間加熱した。この反応を LCMS 形成 TLC 及び LCMS によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を Combiflash (登録商標) クロマトグラフィーにかけて、1.41 g の生成物である 4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジンを白色の結晶として得た。

30

ステップ 3 : 4 - { [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 7 0 】

25 mL のネジ口瓶に、4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (500 mg、2.0 mmol) 及び 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (433 mg、2.2 mmol) 及び K₃PO₄ (849 mg、4.0 mmol) 及び 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) を充填し、窒素で 30 分間脱気した。次いで、キサントホス (174 mg、0.3 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (183 mg、0.2 mmol) を添加し、窒素をさらに 15 分間パージした。得られた混合物を、100 で一晩加熱した。この反応を LCMS によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相 HPLC で精製して、169 mg の生成物である 4 - [[2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、ステップ 1 において (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

40

¹H NMR : (400 MHz、CDCl₃) : (ppm) : 10.58 (bs、1 H)、8.75 (s、1 H)、8.42 (m、2 H)、7.99 (m、1 H)、7.78 (s

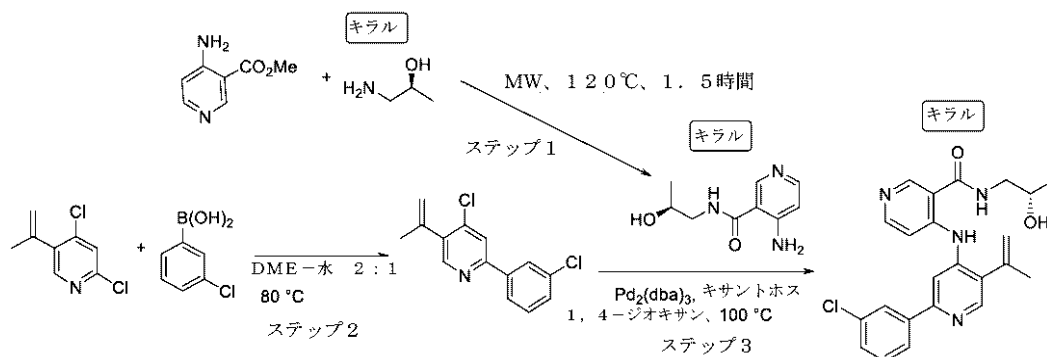
50

、1 H)、7.42 (d、1 H)、7.30 (m、1 H)、7.08 (t、1 H)、6.92 (bs、1 H)、4.08 (m、1 H)、3.70 (m、1 H)、3.32 (m、1 H)、1.88 (m、1 H)、1.30 (d、3 H)、1.18 (m、2 H)、0.75 (m、2 H)。

実施例 39. 化合物番号 39、39 a、及び 39 b の調製

4 - { [2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 89】



10

ステップ 1 : 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0271】

実施例 37 を参照されたい。

ステップ 2 : 4 - クロロ - 2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジンの合成

【0272】

100 mL のネジ口瓶に、DME (20 mL) と水 (5 mL) との混合物中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロペニル - ピリジン (1.5 g、8.0 mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (837 mg、6.0 mmol)、及び炭酸ナトリウム (2.5 g、24.0 mmol) を充填し、窒素で 15 分間脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₂ · Cl₂ (280 mg、0.40 mmol)、そして再度、窒素でもう 10 分間脱気した。得られた混合物を、100 で 3 時間加熱した。この反応を LCMS によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を CombiFlash (登録商標) クロマトグラフィーにかけて、935 mg の生成物である 4 - クロロ - 2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジンを無色の濃厚液として得た。

30

ステップ 3 : 4 - { [2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

40

【0273】

25 mL のネジ口瓶に、4 - クロロ - 2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (500 mg、2.0 mmol) 及び 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (433 mg、2.2 mmol) 及び K₃PO₄ (849 mg、4.0 mmol) 及び 1, 4 - ジオキサン (10 mL) を充填し、窒素で 15 分間脱気した。次いで、キサントホス (174 mg、0.3 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (183 mg、0.2 mmol) を添加し、窒素でさらに 15 分間脱気した。得られた混合物を、100 で一晩加熱した。生成物の形成を LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、EtOAc (2 × 50 mL)

50

で抽出し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相 HPLC で精製して、52 mg の 4 - [[2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを白色の固形物として得た。その (R) 鏡像異性体は、ステップ 1 において (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オールを用いて合成され得る。

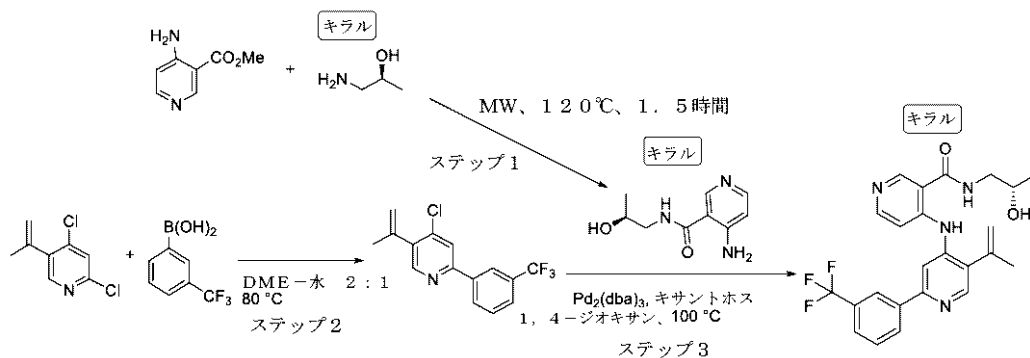
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) : (ppm) : 10.58 (bs, 1 H)、8.75 (s, 1 H)、8.42 (m, 2 H)、7.99 (m, 1 H)、7.78 (s, 1 H)、7.42 (d, 1 H)、7.30 (m, 1 H)、7.08 (t, 1 H)、6.92 (bs, 1 H)、4.08 (m, 1 H)、3.70 (m, 1 H)、3.32 (m, 1 H)、1.88 (m, 1 H)、1.30 (d, 3 H)、1.18 (m, 2 H)、0.75 (m, 2 H)。

10

実施例 40 . 化合物番号 40、40 a、及び 40 b の調製

N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 4 - { [5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 4 - イル] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 90】



20

ステップ 1 : 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0274】

30

実施例 37 を参照されたい。

ステップ 2 : 4 - クロロ - 5 - イソプロペニル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジンの合成

【0275】

100 mL のネジ口瓶に、DME (5 mL) と水 (2.5 mL) との混合物中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロペニル - ピリジン (800 mg, 4.26 mmol)、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (606 mg, 3.19 mmol)、及び炭酸ナトリウム (1.3 g, 12.8 mmol) を充填し、窒素で 15 分間脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₂ . Cl₂ (147 mg, 0.21 mmol)、そして再度、窒素でもう 10 分間脱気した。得られた混合物を、100 で 3 時間加熱した。この反応を LCMS によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィーによって精製して、その生成物 (250 mg) を油として得た。

40

ステップ 3 : N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 4 - { [5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 4 - イル] アミノ } ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0276】

25 mL のネジ口瓶に、4 - クロロ - 5 - イソプロペニル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン (250 mg, 0.84 mmol) 及び 4 - アミノ - N - [

50

(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル]ピリジン - 3 - カルボキサミド (180 mg、0.92 mmol) 及び K_3PO_4 (356 mg、1.7 mmol) 及び 1,4 - ジオキサン (10 mL) を充填し、窒素で15分間脱気した。次いで、キサントホス (73 mg、0.13 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (77 mg、0.08 mmol) を添加し、窒素でさらに15分間脱気した。得られた混合物を、100 で一晩加熱した。生成物の形成をLCMSによって確認した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相HPLCで精製して、生成物である4 - [[2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]アミノ] - N - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル]ピリジン - 3 - カルボキサミドを白色の固形物 (40 mg) として得た。その(R)鏡像異性体は、ステップ1

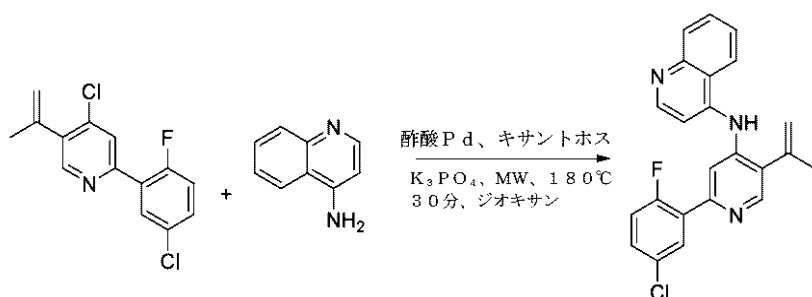
10

1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): (ppm): 10.47 (bs, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.48 (m, 2H)、8.4 ~ 8.3 (m, 2H)、8.0 (s, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.74 ~ 7.720 (m, 1H)、7.44 (d, 1H)、5.44 (s, 1H)、5.18 (s, 1H)、4.78 (d, 1H)、3.80 (m, 1H)、3.32 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)、1.07 (d, 3H)。

実施例41. 化合物番号41の調製

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル]キノリン - 4 - アミンの合成
【化91】

20



30

【0277】

キノリン - 4 - アミン (500 mg、3.47 mmol) 及び 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (1.1 g、3.82 mmol) を、5 mL のジオキサン中に溶解させた。N₂ ガスを10分間パージした。酢酸パラジウム (78 mg、0.347 mmol)、キサントホス (200 mg、0.347 mmol)、 K_3PO_4 (2.2 g、10.41 mmol) を添加した。再度、N₂ ガスを10分間パージした。この反応物に、30分間180 の温度で照射した。反応の進行をLCMSによって監視した。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を30 mL の水で希釈し、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル]キノリン - 4 - アミンの150 mg の遊離塩基を得た。

40

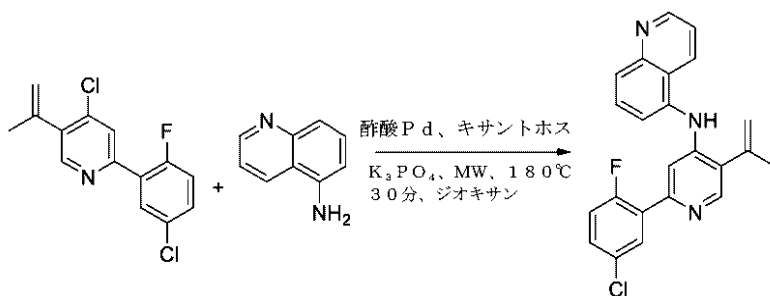
1H NMR: (遊離塩基、CD₃OD): (ppm): 8.50 (m, 2H)、8.20 (d, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.80 (t, 1H)、7.60 (m, 2H)、7.42 (m, 1H)、7.20 (m, 1H)、6.95 (bs, 1H)、5.30 (s, 2H)、2.05 (s, 3H)。

実施例42. 化合物番号42の調製

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル]キノリン - 5 - アミンの合成

50

【化 9 2】



【0278】

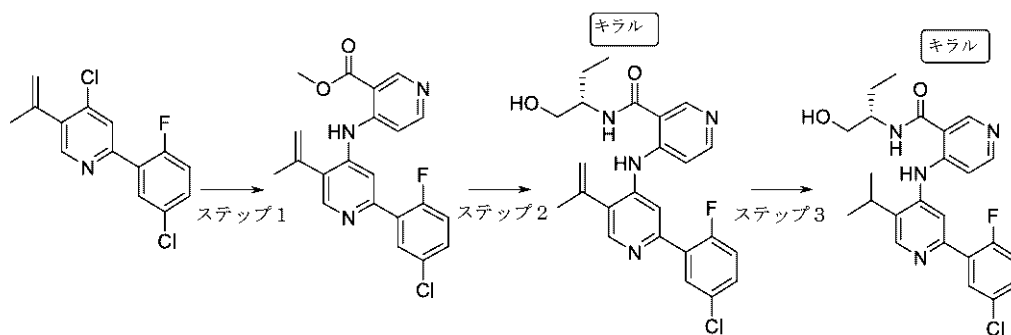
キノリン-5-アミン(300mg、2.10mmol)及び4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(644mg、2.30mmol)を、5mLのジオキサン中に溶解させた。N₂ガスを10分間パージした。酢酸パラジウム(47mg、0.21mmol)、キサントホス(127mg、0.21mmol)、K₃PO₄(1.34g、6.30mmol)を添加した。再度、N₂ガスを10分間パージした。この反応物に、30分間180の温度で照射した。反応の進行をLCMSによって監視した。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を30mLの水で希釈し、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を、逆相HPLCによって精製して、N-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]キノリン-5-アミンの25mgの遊離塩基を得た。

¹H NMR: (遊離塩基、CD₃OD): (ppm): 8.95(s, 1H)、8.30(m, 3H)、7.90(m, 2H)、7.75(t, 1H)、7.55(m, 1H)、7.42(m, 2H)、7.20(t, 1H)、6.80(s, 1H)、5.40(s, 1H)、5.30(s, 1H)、2.15(s, 3H)。

実施例43. 化合物番号43、43a、及び43bの調製

4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 9 3】



ステップ1: メチル2-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0279】

250mLのネジ口瓶に、4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン(5g、17.7mmol)、メチル2-アミノピリジン-3-カルボキシレート(4.0g、26.5mmol)、三塩基性リン酸カリウム(11.2g、53.1mmol)、及び1,4-ジオキサン(60mL)を充填した。得られた混合物を窒素で15分間脱気した。それに、Pd₂dba₃(811mg、0.8

8 mmol) 及びキサントホス (1.02 g、1.77 mmol) を添加し、再度、窒素で15分間脱気した。この反応塊を、100 で12時間加熱した。この反応をLCMSによって監視した。この反応塊を室温に冷却し、DCM (20 mL) で希釈し、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (溶離剤: ヘキサン中30%のEtOAc) によって精製して、純粋なメチル2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (2.1 g) を得た。

ステップ2: 2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

10

【0280】

メチル2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、2.5 mmol) と (S)-2-アミノブタン-1-オールとの不均一混合物に、120 で1時間、マイクロ波を照射した。この反応塊は、均一な溶液になった。この反応をLCMS及びTLCによって監視した。この反応塊を、Combiflashを使用したクロマトグラフィー (溶離剤: DCM中5%のメタノール) によって精製して、2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]ピリジン-3-カルボキサミド (500 mg) を得た。

20

ステップ3: 4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0281】

EtOAc (10 mL) 及びエタノール (5 mL) 中の2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]アミノ]-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]ピリジン-3-カルボキサミド (500 mg、1.09 mmol) の溶液に、酸化白金 (90 mg、0.3 mmol) を添加し、室温で3時間、水素ガスを通気した。この反応を¹H NMR及びTLCによって監視した。この反応塊を、セライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (溶離剤: DCM中3%のメタノール) によって2回精製して、純粋な4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (50 mg) を得た。この化合物をHCl塩 (46 mg) に変換した。その(R)鏡像異性体は、ステップ2において(R)-2-アミノブタン-1-オールを用いて合成され得る。

30

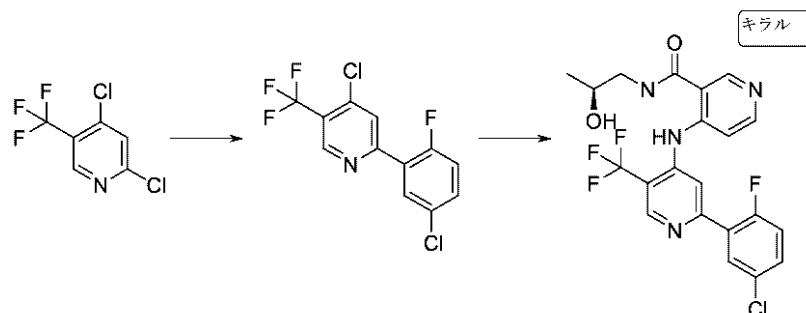
¹H NMR: (400 MHz、DMSO-d₆): (ppm): 11.5 (bs、1H)、9.0 (s、1H)、8.9 (d、1H)、8.8 (s、1H)、8.38 (d、1H)、8.0 (d、1H)、7.78 (s、1H)、7.76 (m、1H)、7.42 (t、1H)、7.24 (d、1H)、3.90 (m、1H)、3.32 (m、1H)、1.7 (m、1H)、1.5 (m、1H)、1.30 (d、6H)、0.9 (t、3H)。

40

実施例44. 化合物番号44、44a、及び44bの調製

4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 9 4】



10

ステップ 1：4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジンの合成

【 0 2 8 2 】

2 口丸底フラスコ (1 0 0 m L) に、2 , 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2 . 1 6 g 、 1 0 m m o l)、(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) ボロン酸 (1 . 0 4 g 、 6 . 0 m m o l)、炭酸ナトリウム (3 . 1 8 g 、 3 0 m m o l)、1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 m L)、及び水 (4 m L) を充填し、窒素で 1 5 分間脱気した。それに、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I I) ジクロリド (1 4 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を添加し、再度、窒素で 1 0 分間脱気した。この反応塊を、9 0 で 9 0 分間加熱した。この反応を L C M S によって監視した。この反応塊を室温に冷却し、小さなセライト床を通して濾過し、E t O A c (5 0 m L) 及び水 (5 0 m L) で希釈した。層を分離させ、水層を E t O A c (5 0 m L) で再度抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (溶離剤：ヘキサン) によって精製して、1 . 2 g の純粋な 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジンを得た。

20

ステップ 2：4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 8 3 】

2 5 m L のネジ口瓶に、4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (5 0 0 m g 、 1 . 6 0 m m o l)、(S) - 2 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド (4 6 9 m g 、 2 . 4 m m o l)、三塩基性リン酸カリウム (1 . 0 2 g 、 4 . 8 9 m m o l)、及び 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) を充填した。得られた混合物を窒素で 1 5 分間脱気した。それに、P d ₂ d b a ₃ (7 4 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 及びキサントホス (9 3 m g 、 0 . 1 6 0 m m o l) を添加し、再度、窒素で 1 5 分間脱気した。この反応塊を、1 0 0 で 1 2 時間加熱した。この反応を L C M S によって監視した。この反応塊を室温に冷却し、D C M (2 0 m L) で希釈し、小さなセライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィーによって、かつ逆相 H P L C で精製して、純粋な 4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 m g) を得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 2 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミドを用いて合成され得る。

30

40

¹ H N M R : (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : (p p m) : 8 . 8 6 ~ 8 . 8 4 (d 、 1 H)、8 . 4 (d 、 1 H)、8 . 0 (s 、 2 H)、7 . 5 6 (d 、 1 H)、7 . 5 0 (b s 、 1 H)、7 . 2 8 (t 、 1 H)、3 . 9 8 (m 、 1 H)、3 . 4 3 ~ 3 . 4 1 (m 、 2 H)、1 . 2 5 (d 、 3 H)。

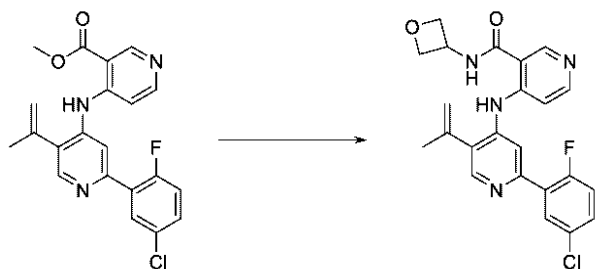
実施例 4 5 . 化合物番号 4 5 の調製

4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イ

50

ル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化95】



10

【0284】

メチル2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロベニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(500mg、1.25mmol)と3-オキセタンアミン(1mL)との不均一混合物に、120℃で1時間、マイクロ波を照射した。この反応塊は、均一な溶液になった。この反応をLCMS及びTLCによって監視した。この反応塊を、Combiflashを使用したクロマトグラフィー(溶離剤:DCM中5%のメタノール)によって精製して生成物を得、これを、EtOAcで倍散して、純粋な4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(35mg)を得た。

20

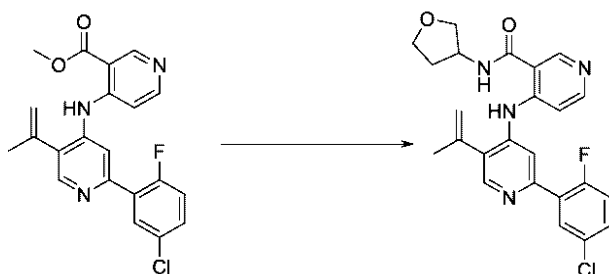
¹H NMR: (400MHz、DMSO-d₆): (ppm): 10.3(s, 1H)、9.47(d, 1H)、8.9(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.41(d, 1H)、8.0(d, 1H)、7.8(s, 1H)、7.55(m, 1H)、7.40(m, 2H)、5.46(s, 1H)、5.19(s, 1H)、5.0(m, 1H)、4.7(m, 2H)、4.6(m, 2H)、2.0(s, 3H)。

実施例46. 化合物番号46、46a、及び46bの調製

4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキソラン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

30

【化96】



【0285】

40

メチル2-[[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロベニル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート(250mg、0.62mmol)とテトラヒドロフラン-3-アミン)との不均一混合物に、120℃で1時間、マイクロ波を照射した。この反応塊は、均一な溶液になった。この反応をLCMS及びTLCによって監視した。この反応塊を、Combiflash(溶離剤:DCM中5%のメタノール)を使用したクロマトグラフィーによって精製して生成物を得、これを、EtOAcで倍散して、純粋な4-[[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキソラン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(17mg)をラセミ体として得た。キラルHPLCは、鏡像異性体を個別の(R)形態と(S)形態とに分解する。

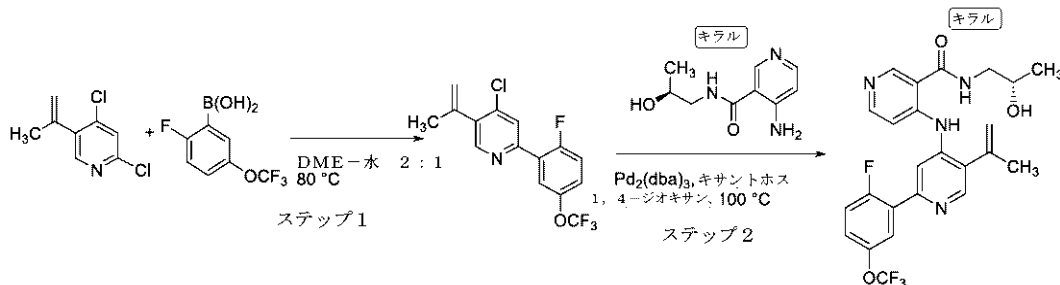
50

$^1\text{H NMR}$: (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) : (p p m) : 1 0 . 3 (s 、 1 H) 、 8 . 9 6 (d 、 1 H) 、 8 . 7 9 (s 、 1 H) 、 8 . 4 4 (s 、 1 H) 、 8 . 4 0 (d 、 1 H) 、 8 . 0 (d 、 1 H) 、 7 . 8 (s 、 1 H) 、 7 . 5 (m 、 1 H) 、 7 . 4 (m 、 2 H) 、 5 . 4 8 (s 、 1 H) 、 5 . 2 (s 、 1 H) 、 4 . 4 6 (b s 、 1 H) 、 3 . 8 6 ~ 3 . 8 4 (m 、 2 H) 、 3 . 7 (m 、 1 H) 、 3 . 6 (m 、 1 H) 、 2 . 1 (m 、 1 H) 、 2 . 0 (s 、 3 H) 、 1 . 9 (m 、 1 H) 。

実施例 47 . 化合物番号 47、47 a、及び 47 b の調製

4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【化 97】



ステップ 1 : 4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - イソプロペニル - ピリジンの合成

【 0 2 8 6 】

1 0 0 m L のネジ口瓶に、D M E (5 m L) と水 (2 . 5 m L) との混合物中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - イソプロペニル - ピリジン (8 0 0 m g 、 4 . 2 6 m m o l [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸 (6 0 6 m g 、 3 . 1 m m o l) 、及び炭酸ナトリウム (1 . 3 g 、 1 2 . 8 m m o l) を充填し、窒素で 1 5 分間脱気した。次いで、P d (P P h ₃) ₂ . C l ₂ (1 4 7 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、そして再度、窒素でもう 1 0 分間脱気した。得られた混合物を、1 0 0 で 3 時間加熱した。この反応を L C M S によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (2 5 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィーによって精製して、4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - イソプロペニル - ピリジン (2 5 0 m g) を油として得た。

ステップ 2 : 4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 8 7 】

2 5 m L のネジ口瓶に、4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - イソプロペニル - ピリジン (2 5 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) 、4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 8 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l) 、K ₃ P O ₄ (3 5 6 m g 、 1 . 7 m m o l) 、及び 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) を充填し、窒素で 1 5 分間脱気した。次いで、キサントホス (7 3 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 及び P d ₂ (d b a) ₃ (7 7 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を添加し、この混合物を、窒素で 1 5 分間脱気した。得られた混合物を、1 0 0 で一晩加熱した。生成物の形成を L C M S によって確認した。この反応混合物をセライト床に通し、E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相 H P L C で精製して、4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを遊離塩基 (1 5

mg)として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R)-2-アミノブタン-1-オールを用いて合成され得る。

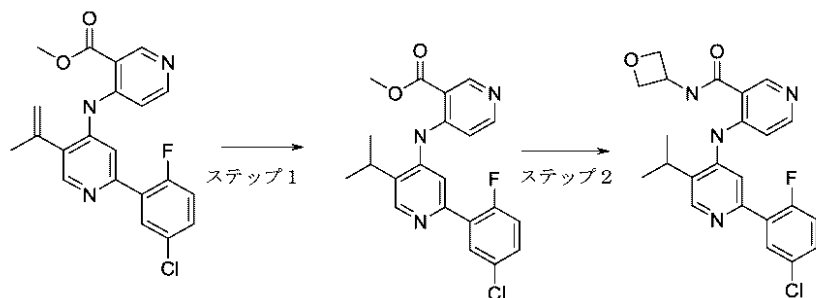
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- D_6): (ppm): 10.42 (bs, 1H)、8.86 (m, 2H)、8.5 (s, 1H)、8.4 (d, 2H)、8.0 (d, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.58 (m, 2H)、7.40 (d, 1H)、5.44 (s, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.78 (d, 1H)、3.80 (m, 1H)、3.18 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)、1.07 (d, 3H)。

実施例48. 化合物番号48の調製

4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミ

10

ドの合成
【化98】



20

ステップ1: メチル4-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【0288】

EtOAc (10 mL) 及びエタノール (5 mL) 中のメチル4-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (398 mg, 1.0 mmol) の溶液に、酸化白金 (60 mg, 0.2 mmol) を添加し、室温で3時間、水素ガスを通気した。この反応を ^1H NMR 及び TLC によって監視した。この反応塊を、セライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (DCM 中 5% の MeOH) によって精製して、メチル4-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (180 mg) を得た。

30

ステップ2: 4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0289】

メチル4-[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-ピリジル]アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (180 mg, 0.45 mmol) と3-オキシタンアミン (1 mL) との不均一混合物に、120 °C で1時間、マイクロ波を照射した。この反応塊は、均一な溶液になった。この反応をLCMS 及び TLC によって監視した。この反応塊を、クロマトグラフィー (溶離剤: DCM 中 5% の MeOH) によって精製して生成物を得、これを、EtOAc で倍散して、4-{[2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (10 mg) を得た。

40

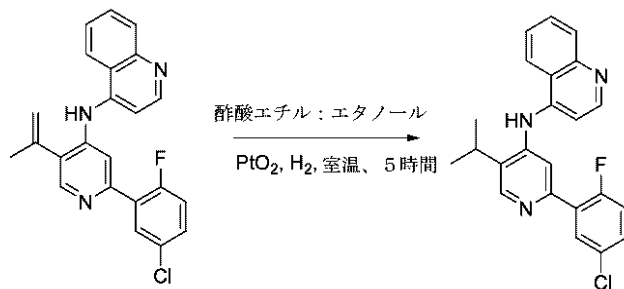
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- D_6): (ppm): 10.5 (s, 1H)、9.47 (d, 1H)、8.9 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.38 (d, 1H)、8.0 (d, 1H)、7.8 (s, 1H)、7.55 (m, 1H)、7.40 (m, 2H)、7.30 (d, 1H)、5.0 (m, 1H)、4.8 (t, 2H)、4.60 (t, 2H)、3.10 (m, 1H)、1.24 (d, 6H)。

50

実施例 49 . 化合物番号 49 の調製

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] キノリン - 4 - アミンの合成

【化 99】



10

【 0 2 9 0 】

N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] キノリン - 4 - アミン (100 mg、0.257 mmol) を、EtOAc : EtOH (10 mL) 中に溶解させ、N₂ ガスで 10 分間パージした。PtO₂ (20 mg) を添加し、この混合物を、今度は H₂ ガスで 10 分間パージした。この反応物を、室温で 5 時間撹拌した。反応の進行を LCMS によって監視した。反応の完了後、PtO₂ を濾過により除去し、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を、MeOH : DCM を使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] キノリン - 4 - アミンの 70 mg の遊離塩基を得た。

20

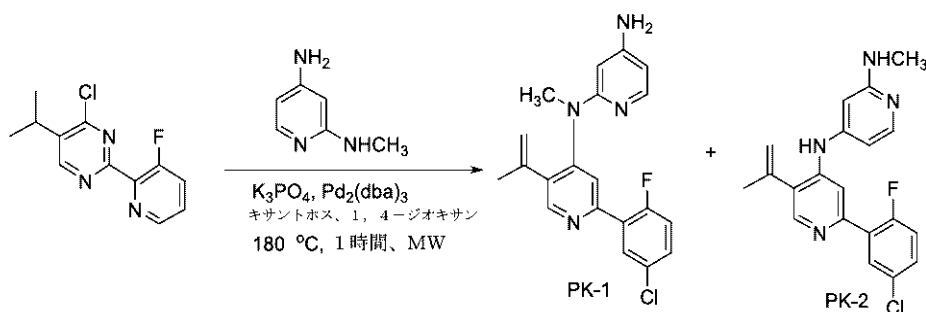
¹H NMR : (遊離塩基、CD₃OD) : (ppm) : 8.65 (m、1H)、8.50 (s、1H)、8.25 (d、1H)、7.95 (m、1H)、7.85 (d、1H)、7.75 (t、1H)、7.60 (t、1H)、7.50 (s、1H)、7.40 (m、1H)、7.20 (t、1H)、6.80 (s、1H)、3.45 (m、1H)、1.19 (m、6H)。

実施例 50 . 化合物番号 50 の調製

2 - N - [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] - 2 - N - メチルピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

30

【化 100】



40

【 0 2 9 1 】

窒素ガスを、1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソプロペニル - ピリジン (300 mg、1.06 mmol)、N - 2 - メチルピリジン - 2 , 4 - ジアミン (157 mg、1.27 mmol)、及びリン酸カリウム (三塩基性) (449 mg、2.12 mmol) の混合物中に、15 分間パージした。次いで、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (97 mg、0.12 mmol) 及びキサントホス (92 mg、0.16 mmol) を、この反応混合物に添加した。それ全体に窒素ガスをもう 5 分間パージした。この反応混合物に、180 °C で 1 時間、マイクロ波を照射した。この反応を TLC 及び LCMS によって監視した。反応の完了後、この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、セライト床を通

50

して濾過した。この濾液を水（25 mL）で洗浄し、有機層を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製生成物を得、これを、逆相精製によって精製して、N-2-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]-N-2-メチル-ピリジン-2,4-ジアミン（ピーク1）を半固形物（26 mg）として得、N4-[2-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-5-イソプロペニル-4-ピリジル]-N2-メチル-ピリジン-2,4-ジアミン（ピーク2）（44 mg）を白色の固形物として得た。

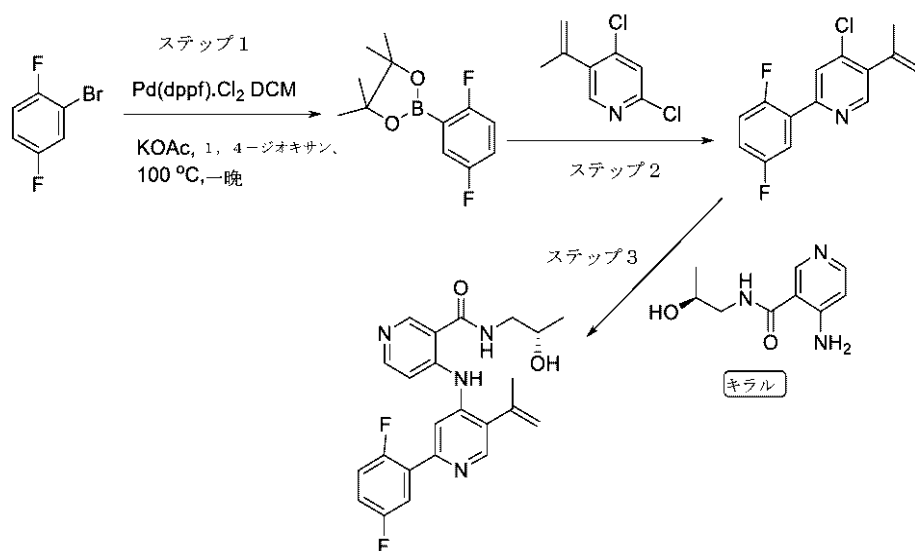
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6): (ppm): 8.59 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.62 (m, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.38 (m, 1H)、6.00 (d, 1H)、5.70 (m, 3H)、5.15 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)、1.90 (s, 3H)。

10

実施例51. 化合物番号51、51a、及び51bの調製

4-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化101】



20

30

ステップ1: 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの合成

【0292】

250 mLのネジ口瓶に、1,4-ジオキサン（20 mL）中の2-ブロモ-1,4-ジフルオロ-ベンゼン（1.0 g、5.18 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロンカーボネート、及び酢酸カリウム（1.52 g、15.54 mmol）を充填し、窒素で20分間脱気した。次いで、Pd(dppf)Cl₂・DCM（634 mg、0.77 mmol）を添加し、この混合物を、再度、窒素でもう10分間脱気した。得られた混合物を、100 で一晩加熱した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。この反応混合物をセライト床に通し、水（100 mL）で希釈し、EtOAc（3×50 mL）で抽出し、水（2×50 mL）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィーによって精製して、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（500 mg）を半固形物として得た。

40

ステップ2: 4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジンの合成

【0293】

100 mLのネジ口瓶に、2,4-ジクロロ-5-イソプロペニル-ピリジン（1.5

50

g、7.97 mmol)を充填し、それに、DME (15 mL)と水 (7 mL)との混合物中の2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.29 mg、9.57 mmol)及び炭酸ナトリウム (2.53 g、23.91 mmol)を添加し、この混合物を、窒素で20分間脱気した。次いで、Pd(PPh₃)₂・Cl₂ (279 mg、0.398 mmol)を添加し、この混合物を、再度、窒素でもう10分間脱気した。得られた混合物を、100 で3時間加熱した。この反応をTLC及びLCMSによって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (50 mL)で希釈し、EtOAc (4×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (2×150 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、Combiflashクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン (1.0 g)を半固形物として得た。

10

ステップ3: 4-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0294】

30 mLのマイクロ波バイアルに、4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-イソプロペニル-ピリジン (500 mg、1.886 mmol)、4-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミド (400 mg、2.07 mmol)、K₃PO₄ (797 mg、3.76 mmol)、及び1,4-ジオキサン (10 mL)を充填し、この混合物を、窒素で20分間脱気した。次いで、キサントホス (163 mg、0.28 mmol)及びPd₂(dba)₃ (172 mg、0.188 mmol)を添加し、窒素でさらに10分間脱気した。得られた混合物を、マイクロ波で140 にて加熱した。生成物の形成をTLC及びLCMSによって確認した。この反応混合物をセライト床に通し、水 (50 mL)で希釈し、EtOAc (2×100 mL)で抽出し、水 (2×50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、逆相HPLCによって精製して、4-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドを遊離塩基 (70 mg)として得た。その(R)鏡像異性体は、このステップにおいて(R)-鏡像異性試薬を用いて合成され得る。

20

30

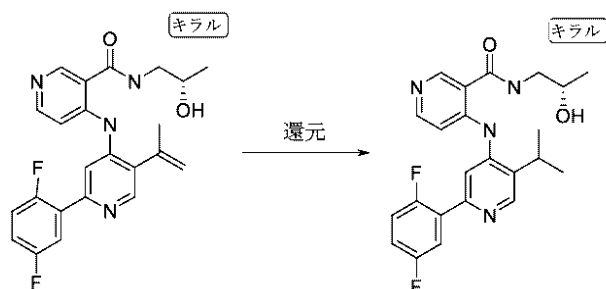
¹H NMR: (400 MHz、DMSO-D₆): (ppm): 10.45 (bs、1H)、8.82 (m、2H)、8.45 (s、1H)、8.39 (d、1H)、7.82 (s、1H)、7.78 (bs、1H)、7.42 (m、2H)、7.39 (m、1H)、5.43 (s、1H)、5.20 (s、1H)、4.78 (d、1H)、3.78 (m、1H)、3.19 (m、2H)、2.06 (s、3H)、1.12 (d、3H)。

実施例52. 化合物番号52、52a、及び52bの調製

4-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イル)ピリジン-4-イル]アミノ}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

40

【化102】



【0295】

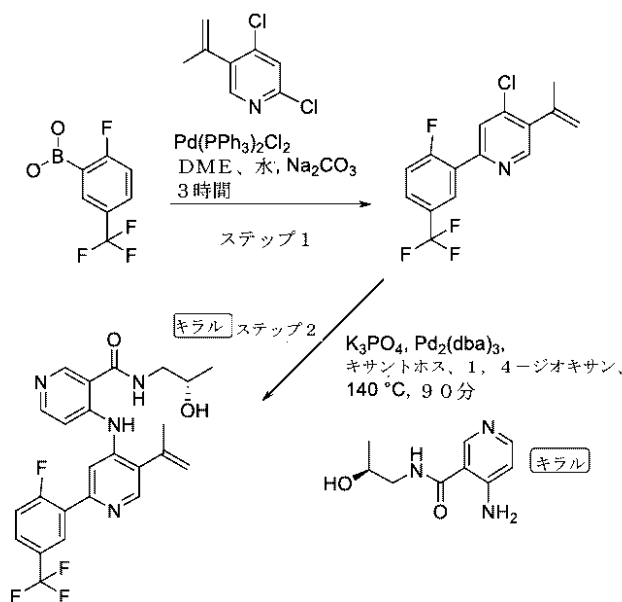
50

EtOAc (5 mL) 及びエタノール (5 mL) 中の 4 - [[2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロペニル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.117 mmol) の溶液に、酸化白金 (20 mg、0.2 mmol) を添加し、室温で 4 時間、水素ガスを通気した。この反応を ^1H NMR 及び TLC によって監視した。この反応塊を、セライト床を通して濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィー (DCM 中 5 % の MeOH) によって精製して、4 - [[2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (20 mg) を得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 2 - アミノブタン - 1 - オールを用いて合成され得る。

^1H NMR : (400 MHz、CDCl₃) : (ppm) : 10.39 (s、1 H)、8.70 (s、1 H)、8.62 (s、1 H)、8.39 (d、1 H)、7.79 (m、2 H)、7.28 (d、1 H)、7.15 (m、2 H)、6.98 (bs、1 H)、4.15 (m、1 H)、3.71 (m、1 H)、3.31 (m、1 H)、3.21 (m、1 H)、1.40 (d、6 H)、1.21 (d、3 H)。

実施例 53 . 化合物番号 53、53 a、及び 53 b の調製

4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成
【化 103】



ステップ 1 : 4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソプロペニル - ピリジンの合成

100 mL のネジ口瓶に、DME (10 mL) と水 (5 mL) との混合物中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - イソプロペニル - ピリジン (1.0 g、5.31 mmol)、[2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (1.65 g、7.97 mmol)、及び炭酸ナトリウム (1.68 g、15.93 mmol) を充填し、この混合物を、窒素で 20 分間脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₂ . Cl₂ (186 mg、0.265 mmol)、そして再度、窒素でもう 10 分間脱気した。得られた混合物を、100 で 3 時間加熱した。この反応を TLC 及び LCMS によって監視した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、クロマトグラフィーによって精製して、4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソプロペ

ニル - ピリジン (5 0 0 m g) を半固形物として得た。ステップ 2 : 4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 0 2 9 6 】

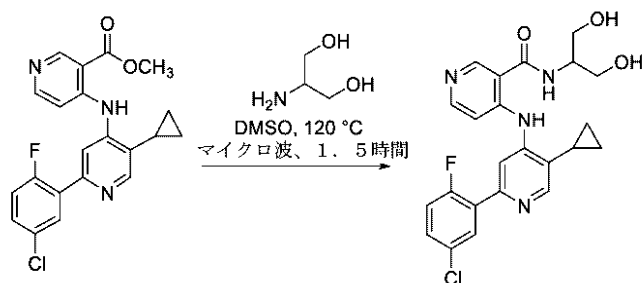
3 0 m L のマイクロ波バイアルに、4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - イソプロベニル - ピリジン (5 0 0 m g 、 1 . 5 8 m m o l) 及び 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 4 0 m g 、 1 . 7 4 m m o l) 及び K_3PO_4 (6 6 9 m g 、 3 . 1 6 m m o l) 及び 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) を充填し、窒素で 2 0 分間脱気した。次いで、キサントホス (1 3 7 m g 、 0 . 2 3 7 m m o l) 及び $Pd_2(dba)_3$ (1 4 4 m g 、 0 . 1 5 8 m m o l) を添加し、窒素でさらに 1 0 分間脱気した。得られた混合物を、マイクロ波によって 1 4 0 ° で加熱した。生成物の形成を TLC 及び LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物をセライト床に通し、水 (5 0 m L) で希釈し、EtOAc (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、水 (2 × 5 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して生成物を得、これを、HPLC によって精製して、4 - ({ 2 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル } アミノ) - N - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを遊離塩基 (3 0 m g) として得た。その (R) 鏡像異性体は、このステップにおいて (R) - 2 - アミノブタン - 1 - オールを用いて合成され得る。

1H NMR : (4 0 0 M H z 、 DMSO - D_6) : (p p m) : 1 0 . 4 5 (b s 、 1 H) 、 8 . 8 2 (m 、 2 H) 、 8 . 4 5 (s 、 1 H) 、 8 . 3 9 (d 、 1 H) 、 8 . 3 2 (d 、 1 H) 、 7 . 8 2 (b s 、 2 H) 、 7 . 6 1 (t 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d 、 1 H) 、 5 . 4 2 (s 、 1 H) 、 5 . 2 0 (s 、 1 H) 、 4 . 7 8 (d 、 1 H) 、 3 . 7 9 (m 、 1 H) 、 3 . 1 9 (m 、 2 H) 、 2 . 0 6 (s 、 3 H) 、 1 . 1 2 (d 、 3 H) 。

実施例 5 4 . 化合物番号 5 4 の調製

4 - { [2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル] アミノ } - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【 化 1 0 4 】



【 0 2 9 7 】

メチル 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] ピリジン - 3 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 1 m m o l) 及び 2 - アミノプロパン - 1 , 3 - ジオール (9 2 m g 、 1 . 0 0 m m o l) を、1 m L の DMSO 中に溶解させ、マイクロ波で 1 . 5 時間、1 2 0 ° で加熱した。生成物の形成を LCMS によって確認した。次いで、この反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、得られた沈降物を濾過し、乾燥させた。この粗製生成物を、クロマトグラフィーによって精製して、2 0 m g の 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピリジル] アミノ] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ピリジン - 3 - カルボキサミドを得た。

1H NMR : (4 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) : (p p m) : 1 0 . 7 8 (b s 、

1 H)、8.85 (s、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.40 (m、2 H)、7.98 (d、1 H)、7.80 (s、1 H)、7.55 - 7.42 (m、2 H)、7.40 (t、1 H)、4.70 (t、2 H)、4.00 (m、1 H)、3.58 (m、4 H)、1.80 (m、1 H)、1.05 (m、2 H)、0.75 (m、2 H)。

実施例 P 1 . 化合物番号 2 . 1 ~ 2 . 3 5 の調製

【0298】

化合物番号 2 . 1 ~ 2 . 3 5 は、適切に官能化された出発物質及び試薬を使用して、本明細書に提示される方法に従って合成され得る。

実施例 B 1 : p - S M A D 2 抑制

【0299】

以下のプロトコルを使用し、ウェスタンブロット分析を使用して、p - S M A D 2 の抑制について本発明の化合物をスクリーニングした。1 日目、D M E M、加えて抗生物質 (ペニシリン/ストレプトマイシン (Pen/Strep))、加えて 10 % の F B S を使用して、M D A - M B - 2 3 1 細胞を 1 2 ウェルプレート内に 1 5 0 , 0 0 0 細胞/ウェルで播種した。2 日目、培地を無血清版 (D M E M に加えて A b) に変更し、一晩置いた。3 日目、これらの細胞を、0 . 1 μ M 及び 0 . 5 μ M (無血清培地を用いて調製) の 2 つの濃度の本発明の化合物で、3 0 分間処理 (前処理) した。次いで、1 . 5 時間にわたり、2 n g / m L の最終濃度になるまで T G F を添加した。

【0300】

ウェスタンブロット分析：溶解緩衝液、加えてプロテアーゼ及びリン酸塩化抑制剤を、細胞 (100 μ L) に添加し、次いで、これらの細胞をセルスクレーパーで収集し、E p p e n d o r f 管内に入れた。この試料を 3 分間超音波処理し、次いで、4 で 1 3 , 0 0 0 r p m において 1 5 分間遠心分離した。このタンパク質を、B C A タンパク質アッセイキット (P i e r c e、2 3 2 2 5 番) で数量化し、10 % のアクリルアミドゲルを用いた S D S - P A G E 電気泳動を使用して、この試料を分離させた (20 μ g のタンパク質を投入)。このタンパク質を、50 m A 及び 4 で P D V F 膜内に一晩移し、次いでこの膜を、5 % の乳溶液で 1 時間ブロッキングした。一次抗体 (p - S M A D 2、C e l l S i g n a l l i n g 3 1 0 8 番; S M A D 2、C e l l S i g n a l l i n g 3 1 0 3 番; または アクチン、S i g m a A 5 4 4 1 番) を、4 で一晩、または室温で 2 時間にわたり添加した。この膜を、10 分間かけて T B S - T W E E N (登録商標) (0 . 1 %) で 3 回洗浄した。二次抗体を 1 時間にわたり室温で添加し、次いでこの膜を再度 T B S - T W E E N (登録商標) (0 . 1 %) で 10 分間洗浄した。E C L ウェスタンブロット基質 (P i e r c e 3 2 1 0 6 番) を使用してシグナル現像を行い、G e l L o g i c 6 0 0 0 P r o を使用して画像を取得した。I m a g e J ソフトウェアを使用して数量化を行い、平均抑制 % を得、表 B 1 に提示した。

10

20

30

【表 B 1】

表 B 1. p-SMADの抑制 (試料は3連で泳動させた)

化合物番号	0. 1 μ Mにおける p-SMAD 2 平均抑制率 (抑制%)	0. 5 μ Mにおける p-SMAD 2 平均抑制率 (抑制%)
CE-1	15. 67	17. 00
1 a	31. 33	64. 33
2 a	26. 33	77. 67
3 a	45. 67	78. 00
4 a	72. 67	99. 67
5 a	14. 33	41. 33
6 a	53. 67	98. 33
7 a	74. 33	99. 33
7 b	36. 33	78. 67
8	58. 67	94. 33
9	6. 00	12. 67
10 a	0	64. 33
11 a	44. 67	96. 00
12 a	64. 33	93. 00
13 a	59. 00	93. 67
14	45. 00	92. 33
15	80. 33	97. 33
16 a	58. 33	88. 00
17 a	25. 33	81. 67
18	31. 33	82. 67
19	74. 67	93. 00
20 a	0	3. 67
21 a	4. 67	7. 67
22	50. 00	93. 67
23 a	46. 33	93. 67
24 a	17. 00	68. 33
25 a	15. 33	18. 67
25 b	14. 33	12. 67
26	64. 00	89. 00
27	29. 33	81. 33
28	2. 33	51. 33
29	58. 00	67. 67
30	59. 67	70. 33

実施例 B 2 : インビトロキナーゼアッセイ - ALK 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 キナーゼの抑制

【0301】

Ser / Thr キナーゼの TGF β ファミリーのいくつかのメンバーに対するインビトロキナーゼアッセイにおいて、本発明の化合物をスクリーニングした。試験されたキナーゼは、ALK 1 (ACVRL1)、ALK 2 (ACVR1)、ALK 3 (BMPRI A)、ALK 4 (ACVR1B)、ALK 5 (TGFBRI1)、及び ALK 6 (BMPRI B) であった。標準的なキナーゼ試験条件及び技術を用いた。各事例につき、特異的なキナーゼ / 基質の対を、必要な補助因子と併せて、反応緩衝液中で調製した。本発明の化合物をこの反応物に送達し、続いて、15 ~ 20 分後に ATP と ^{33}P ATP との混合物を添加し、10 μ M の最終濃度にした。室温で120分間にわたって反応を実施し、続いて、この反応物を、P81イオン交換濾紙上にスポットティングした。0.75%のリン酸中で濾紙を十分に洗浄することにより、未結合のリン酸塩を除去した。キナーゼ活性データを、ピヒクルと比較して試験試料中に残存するキナーゼ活性のパーセントとして表した。

IC₅₀ 値を、複数の濃度で行われた活性値から生成し、その結果を表 B 2 に提示する。

【表 B 2 - 1】

表 B 2. インビトロキナーゼアッセイ

化合物番号	ALK1 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK2 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK3 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK4 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK5 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK6 の抑制 (IC ₅₀ μM)
CE-1	100超	100超	100超	100超	100超	100超
1a	100超	100超	100超	93.2	0.25	100超
2a	10	100超	100超	0.03 25	0.02 04	100超
3a	8.41	100超	100超	0.03 15	0.04 52	100超
4a	3.44	10.6	100超	0.04 24	0.02 81	—
6a	5.01	10.4	100超	0.00 86	0.01 57	—
7a	6.57	10.9	100超	0.01 30	0.01 62	—
7b	16.5 0	100超	100超	0.17 10	0.05 39	100超
8	100超	100超	100超	0.50 20	0.09 92	—
11a	6.75	100超	100超	0.08 68	0.03 35	—
12a	1.53	9.97	100超	0.03 04	0.01 75	—

10

20

【表 B 2 - 2】

化合物番号	ALK1 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK2 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK3 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK4 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK5 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK6 の抑制 (IC ₅₀ μM)
13a	9.12	100超	100超	0.02 35	0.07 15	—
14	5.85	100超	100超	0.04 51	0.02 39	—
15	4.59	11.4	15.4	0.01 17	0.01 55	—
16a	7.3	1000 超	1000 超	0.11 40	0.04 22	1000 超
17a	4.67	1000 超	1000 超	0.04 01	0.05 08	1000 超
18	6.92	1000 超	1000 超	0.10 50	0.03 45	1000 超
19	2.13	1000 超	1000 超	0.01 10	0.00 68	1000 超
20a	100超	1000 超	1000 超	1000 超	100超	1000 超
21a	100超	1000 超	1000 超	1000 超	100超	1000 超
22	7.29	1000 超	1000 超	0.05 67	0.02 47	1000 超
23a	5.67	100超	100超	0.03 31	0.01 69	100超
24a	100超	100超	100超	0.23 00	0.06 53	100超
25a	100超	100超	100超	100超	2.80 00	100超
25b	100超	100超	100超	5.02	0.98 80	100超
26	5.20	100超	100超	0.01 15	0.01 03	100超
27	13.1 0	100超	100超	0.04 02	0.02 81	100超
28	100超	1000 超	1000 超	1.10 00	0.55 10	1000 超
29	8.20	60.6 0	10超	0.01 05	0.01 64	15.3 0
30	5.90	73.0 0	10超	0.02 37	0.02 64	13.5 0
31	10超	10超	10超	0.00 48	0.01 05	10超
32	2.54	5.84	3.33	0.00 27	0.00 61	10超

10

20

30

40

【表 B 2 - 3】

化合物番号	ALK1 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK2 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK3 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK4 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK5 の抑制 (IC ₅₀ μM)	ALK6 の抑制 (IC ₅₀ μM)
33	10超	10超	10超	0.08 96	0.07 88	10超
34	10超	10超	10超	0.14 90	0.07 73	10超
35	1.94	5.45	8.71	0.00 37	0.00 82	9.62
36	3.7	8.93	10超	0.00 37	0.01 77	10超

10

実施例 B 3：本発明の化合物の薬物動態及び生体利用能

【0302】

雄マウスにおける化合物の薬物動態及び生体利用能を、静脈内(2mg/kg)または経口(10mg/kg)のいずれかで単一用量を投与した後に決定した。化合物を、50%のPEG-400または20%のHPβCD中に1mg/mLで配合した。重みなしのWinNonlinノンコンパートメント解析を使用してパラメータを生成し、表B3a

20

【表 B 3 a】

表B3a. 静脈内投与、2mg/kg、n=マウス3匹/時間点

化合物番号	C _{max} (μM)	AUC _{last} (μM*時間)	終末相 t _{1/2} (時間)	CL (L/時 間/kg)	V (L/k g)
2a	0.544	1.19	1.80	1.60	4.14
3a	0.602	2.56	3.86	0.77	1.29
8	1.24	0.709	1.68	6.15	14.9
11a	3.61	3.15	1.02	1.48	2.17
12a	2.15	3.69	1.63	1.19	2.80
13a	1.42	1.56	2.09	1.24	3.72
14	3.01	1.57	0.987	2.71	3.86
16a	3.40	4.41	0.655	1.02	0.967
19	0.52	1.19	6.12	2.39	21.1
22	2.46	3.77	1.53	1.10	2.43
23a	2.56	1.11	0.607	3.96	3.47
26	3.00	1.76	1.62	2.66	6.21

30

【表 B 3 b - 1】

表B3b. 経口投与、10mg/kg

化合物番号	C _{max} (μM)	T _{max} (時間)	AUC _{last} (μM*時間)	終末相 t _{1/2} (時間)	生体利用能
2a	1.57	0.5	5.25	2.57	88%
3a	1.65	0.25	10.5	3.85	82%

40

【表 B 3 b - 2】

8	1. 0 6	0. 2 5	1. 3 1	1. 2 6	3 6. 9 %
1 1 a	3. 4 8	0. 2 5	9. 7 9	1. 6 5	6 2. 2 %
1 2 a	4. 2 8	0. 5	1 4. 5	1. 7 2	7 8. 3 %
1 3 a	1. 6 0	0. 2 5	5. 6 4	2. 8 5	7 2. 3 %
1 4	1. 8 8	0. 5	2. 5 4	1. 6 0	3 2. 5 %
1 6 a	3. 4 2	0. 5	7. 5 0	2. 3 6	3 4. 1 %
1 9	0. 1 9 8	1	0. 9 2 7	4. 1 9	1 5. 5 %
2 2	7. 0 7	0. 5	1 6. 2	2. 0 9	8 6. 6 %
2 3 a	0. 6 1 2	0. 2 5	0. 9 0 7	0. 8 2 2	1 6. 4 %
2 6	1. 2 9	0. 5	2. 3 6	1. 6 6	2 6. 9 %

10

【 0 3 0 3】

0. 5 時間及び 1 時間における化合物の血漿濃度及び脳内濃度も分析し、表 B 3 c 及び B 3 d に提示する。

【表 B 3 c】

表 B 3 c. 血漿濃度及び脳内濃度 (n g / mL)

化合物番号	時間 (時間)	静脈内 (I V) (2 m g / k g)			経口 (P O) (1 0 m g / k g)		
		血漿	脳	脳内%	血漿	脳	脳内%
2 a	0. 5	3 1 0	7 3. 2	2 4	1 5 7 0	2 0 2	1 3
	1	3 6 6	8 2. 4	2 3	9 0 5	1 1 4	1 3
3 a	0. 5	4 3 2	1 7 3	4 0	1 2 8 0	3 0 5	2 4
	1	3 6 5	1 6 8	4 6	1 2 5 0	4 0 6	3 2

20

【表 B 3 d】

表 B 3 d. 血漿濃度及び脳内濃度 (μ M)

化合物番号	経路	時間 (時間)	脳内濃度 (μ M)	血漿濃度 (μ M)	血漿%
1 6 a	I V	0. 5	0. 0 4 8	3. 0 4	1. 5 8 %
		1	0. 0 1 9	1. 2 3	1. 5 2 %
	P O	0. 5	0. 0 4 8	3. 4 2	1. 4 0 %
		1	0. 0 2 5	1. 6 9	1. 5 0 %
1 9	I V	0. 5	0. 0 0 4	0. 2 8 0	1. 4 9 %
		1	0. 0 0 3	0. 1 8 3	1. 8 0 %
	P O	0. 5	定量限界未満	0. 1 6 4	該当なし
		1	定量限界未満	0. 1 9 8	該当なし
2 2	I V	0. 5	0. 0 0 7	1. 6 9	0. 4 1 %
		1	0. 0 0 5	0. 9 6 7	0. 4 8 %
	P O	0. 5	0. 0 2 0	7. 0 7	0. 2 9 %
		1	0. 0 1 5	3. 5 3	0. 4 3 %

30

40

【 0 3 0 4】

前述の実施例及び上に記載された実施形態は例示のみを目的とすること、ならびに、それを踏まえた様々な改変または変更が当業者に連想され、本出願の主旨及び範囲内ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74	C S P
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
		C 0 7 D 405/14	

- (72)発明者 チャクラバルティー, サーバジット
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 5, サンフランシスコ, マーケット ストリート
 5 2 5, 3 6 ティーエイチ フロア, メディベイション テクノロジーズ, インコーポレ
 イテッド 気付
- (72)発明者 ブジャラ, ブラーマム
 インド国 5 2 2 2 3 6 アンドーラ プラデシュ, グントウール, サルール, ポスト-ネ
 ッカル
- (72)発明者 シンデ, バラット ウッタム
 インド国 4 2 3 6 0 1 マハーラーシュトラ, アフマドナガル, コベルガオン, ポスト-
 デルデ コーラレ
- (72)発明者 ナヤク, アンジャン クマール
 インド国 8 2 9 1 0 7 ボカロ, ジャールカンド, ポスト-ボカロ サーマル
- (72)発明者 チャクラン, ナビーン
 インド国 3 3 1 0 2 2 ラージャスターン, チュル, ニアー リニ ウェル
- (72)発明者 アガルワル, アニル クマール
 インド国 2 0 1 3 0 4 ウタット プラデシュ, ノイダ, ガウタム バ ナガール, セク
 ター-8 2, ビベク ビハール, ビー-4 1 1
- (72)発明者 ラマチャンドラン, スリーカンス エー.
 インド国 6 8 6 0 0 3 ケララ, コッタヤム, ポスト-ベロール
- (72)発明者 ファム, ソン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 5, サンフランシスコ, マーケット ストリート
 5 2 5, 3 6 ティーエイチ フロア, メディベイション テクノロジーズ, インコーポレ
 イテッド 気付

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2007-533635(JP,A)
 米国特許出願公開第2004/0198728(US,A1)
 国際公開第2011/146287(WO,A1)
 特表2007-510706(JP,A)
 国際公開第2013/192125(WO,A1)

国際公開第2006/105222(WO, A1)

国際公開第2009/012375(WO, A1)

特表2013-507368(JP, A)

特表2007-517046(JP, A)

特表2013-510103(JP, A)

国際公開第2013/040863(WO, A1)

国際公開第2012/142329(WO, A1)

国際公開第2012/002577(WO, A1)

国際公開第2012/061418(WO, A1)

特表2004-509113(JP, A)

国際公開第2009/022171(WO, A1)

国際公開第2013/175415(WO, A1)

国際公開第2006/037117(WO, A1)

特表2004-509114(JP, A)

HONG F, DIAMINO-C,N-DIARYLPYRIDINE POSITIONAL ISOMERS AS INHIBITORS OF 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, NL, PERGAMON, 2005年11月 1日, VOL:15, NR:21, , PAGE(S):4703 - 4707, LYSOPHOSPHATIDIC ACID ACYLTRANSFERASE- , URL, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.055>

LOVERING F, IDENTIFICATION AND SAR OF SQUARATE INHIBITORS OF MITOGEN ACTIVATED PROTEIN 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 英国, PERGAMON, 2009年 5月 1日, VOL:17, NR:9, , PAGE(S):3342 - 3351, KINASE-ACTIVATED PROTEIN KINASE 2 (MK-2), URL, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.03.041>

MARK H NORMAN, NOVEL VANILLOID RECEPTOR-1 ANTAGONISTS: 1. CONFORMATIONALLY RESTRICTED 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2007年 7月 1日, VOL:50, NR:15, , PAGE(S):3497 - 3514, ANALOGUES OF TRANS -CINNAMIDES, URL, <http://dx.doi.org/10.1021/jm070189q>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/82

CAPLUS / REGISTRY (STN)