

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503268

(P2020-503268A)

(43) 公表日 令和2年1月30日 (2020.1.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82 C S P	4 C 0 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 3 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 3 3
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	4 C 0 3 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	4 C 0 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 171 頁) 最終頁に続く		

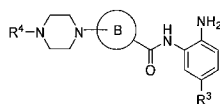
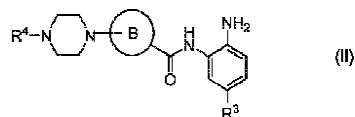
(21) 出願番号	特願2019-528443 (P2019-528443)	(71) 出願人	519184664
(86) (22) 出願日	平成29年11月22日 (2017.11.22)		リージェナシー・ファーマシューティカルズ・エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月28日 (2019.6.28)		アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02210・ボストン・ファーゴ・ストリート・70
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/063037	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02018/098296		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成30年5月31日 (2018.5.31)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	62/425,938		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成28年11月23日 (2016.11.23)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 阿部 達彦
(31) 優先権主張番号	62/506,344		
(32) 優先日	平成29年5月15日 (2017.5.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的HDAC 1、2阻害剤としてのピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本明細書では、式 (I I) の化合物、このような化合物を含む医薬組成物、及び、このような化合物を使用してHDAC 1 活性及び／またはHDAC 2 活性に関係する疾患または障害を治療するための方法を提供する。



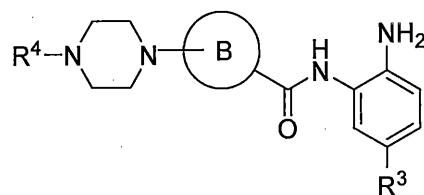
(I I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I :

【化 1】



(I I)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

R³ は、フラン、ピリジン、フェニルまたはチオフエンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

20

R⁴ はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり、式中、前記C₁ - C₄ アルキル基は任意選択的に独立して、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁ - C₆ アルコキシ、-C₁ - C₆ アルキル、-C₁ - C₆ ハロアルキルまたはC(O) - C₁ - C₆ アルキルで1回または複数回置換されていてもよく、

Bは、ピラジン、オキサゾール、ピリジン、チオフエンまたはチアゾールである、化合物。

【請求項 2】

式中、

R³ は、フラン、ピリジン、フェニルまたはチオフエンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

30

R⁴ はHまたはCH₃であり、

Bは、ピラジン、オキサゾール、ピリジン、チオフエンまたはチアゾールである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、

R³ は、フラン、ピリジンまたはチオフエンであり、

R⁴ はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり、

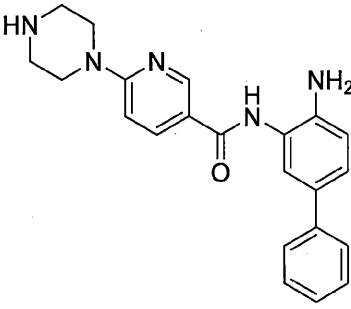
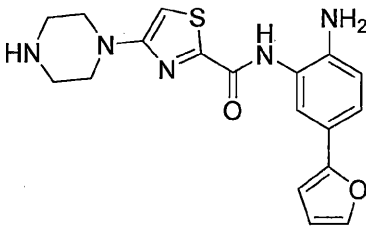
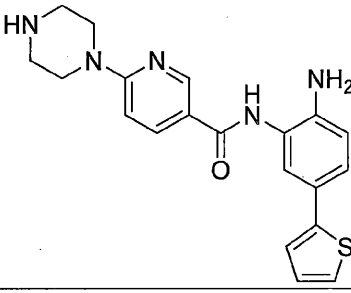
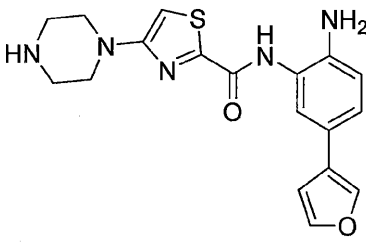
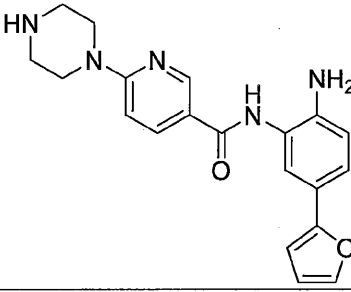
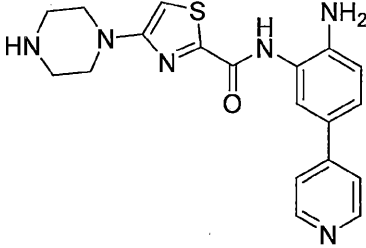
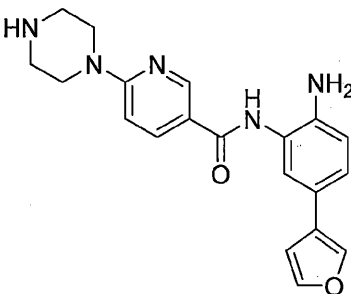
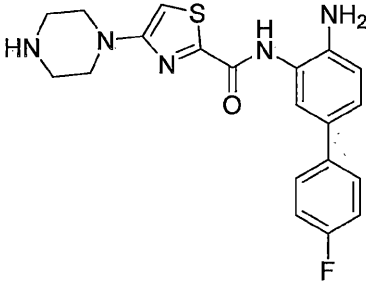
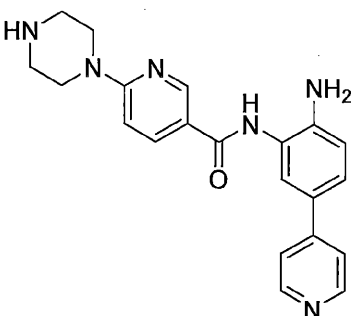
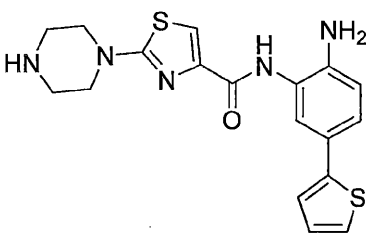
Bは、オキサゾール、チオフエンまたは、チアゾールである、
請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

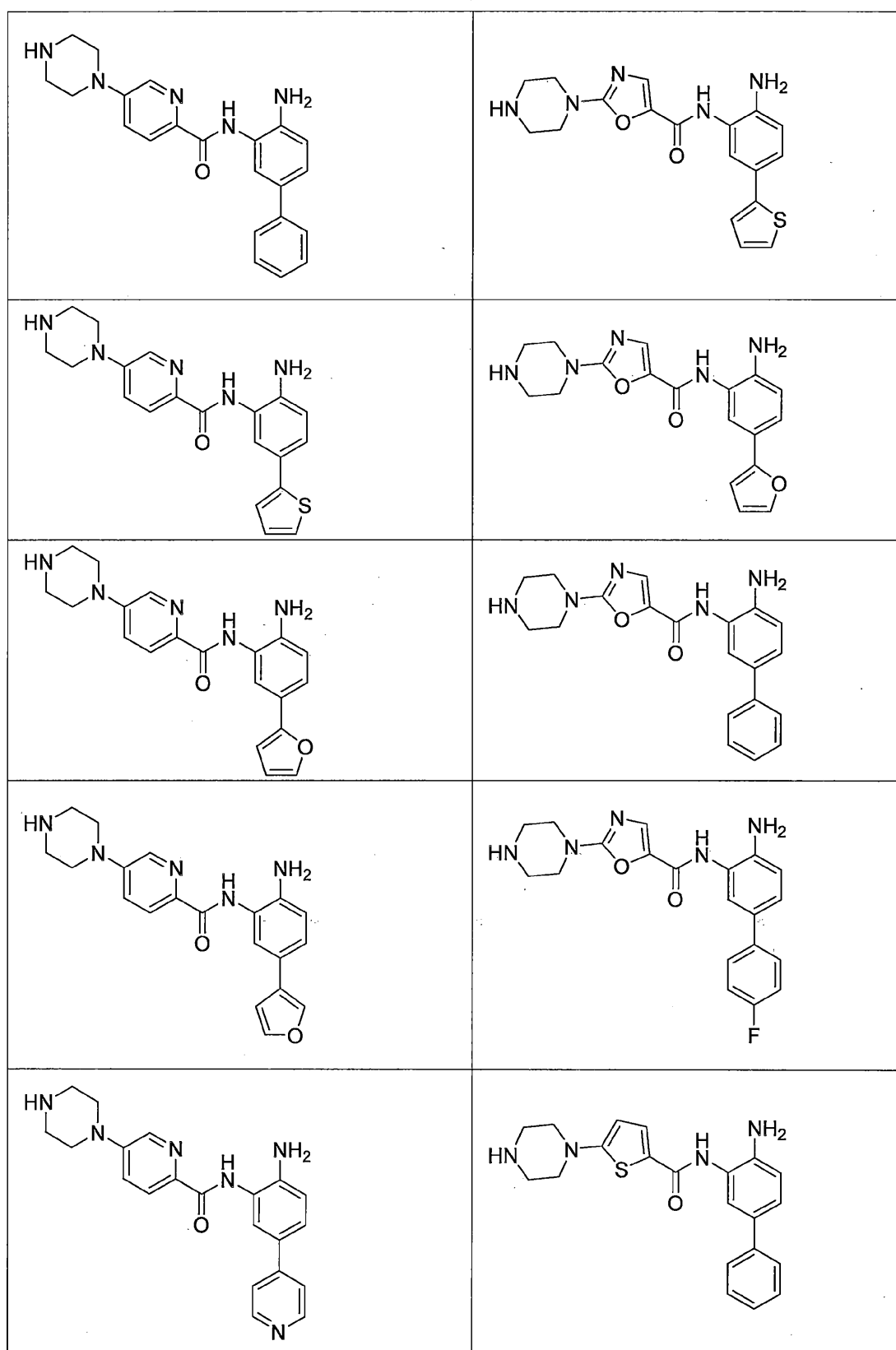
前記式 I I の化合物は、

40

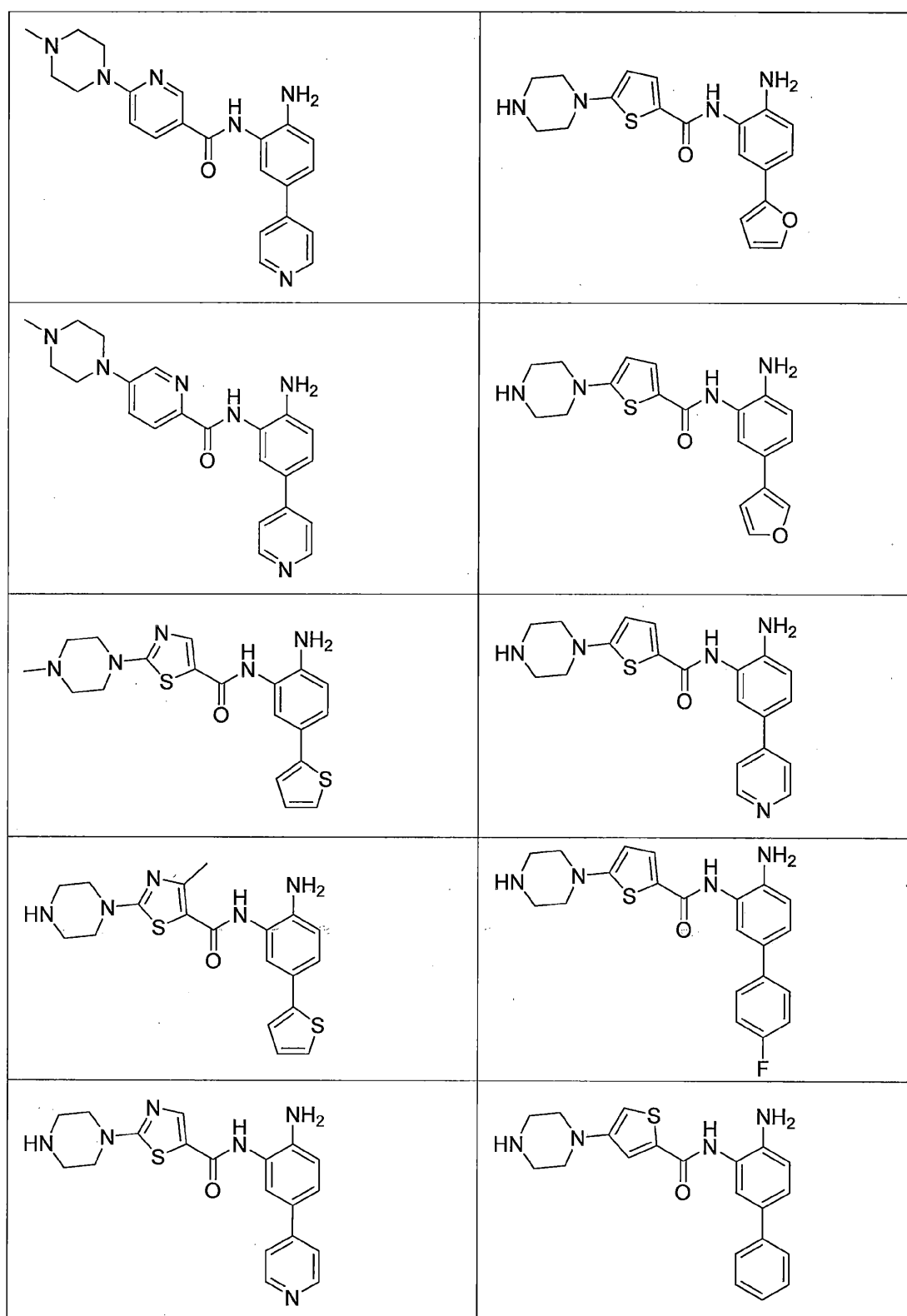
【化 2】

		10
		20
		30
		40
		

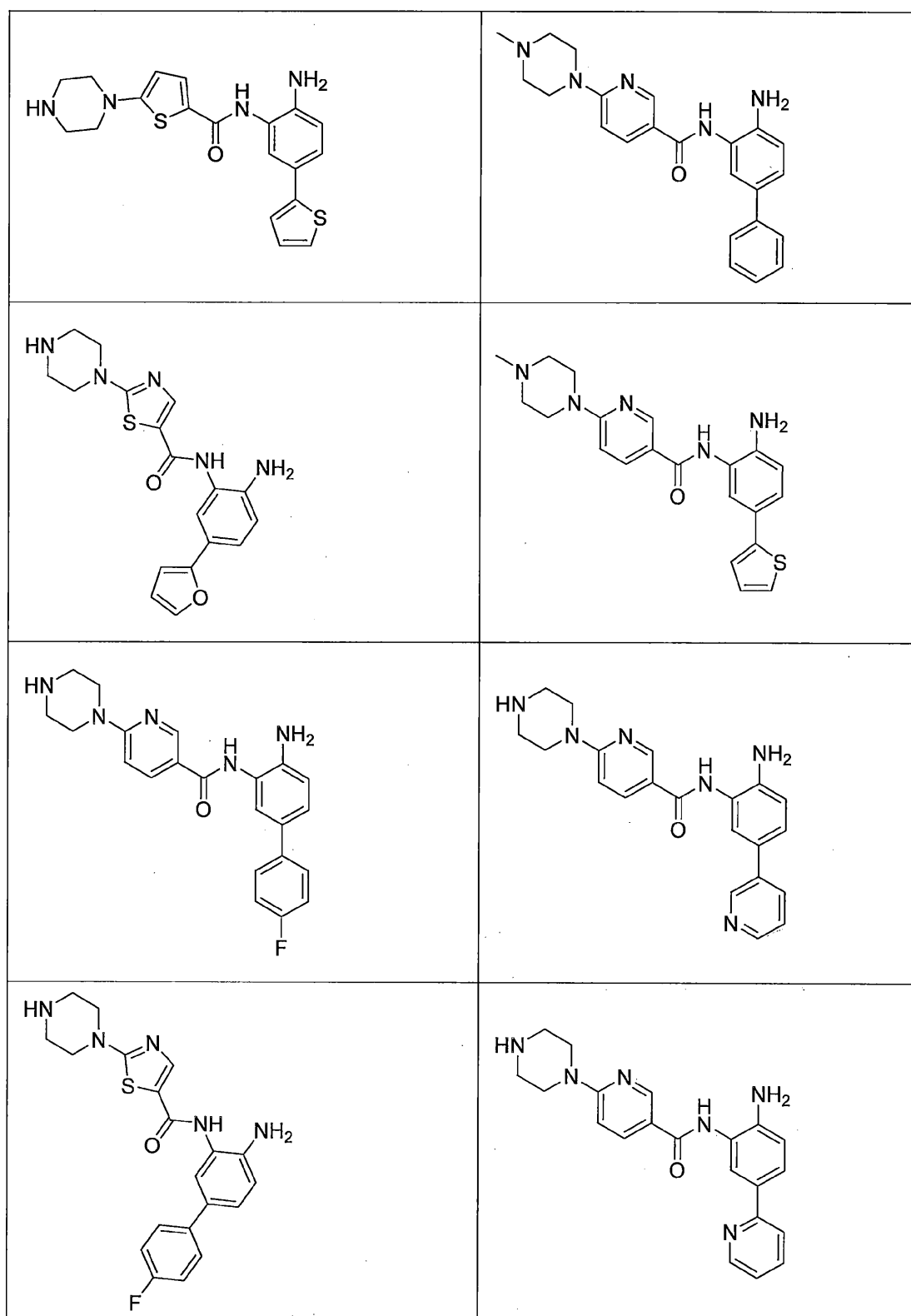
【化 3】



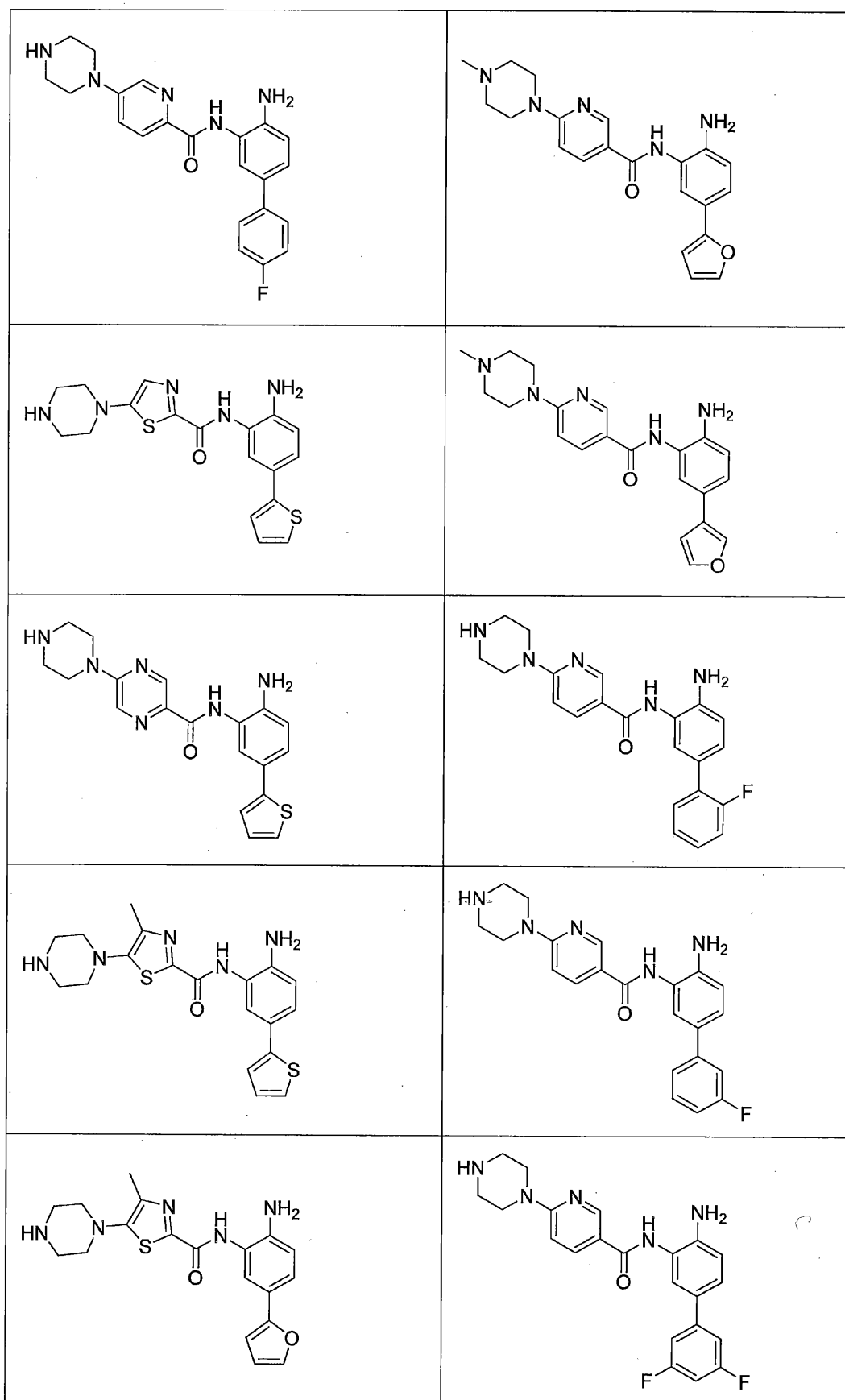
【化 4】



【化 5】



【化 6】



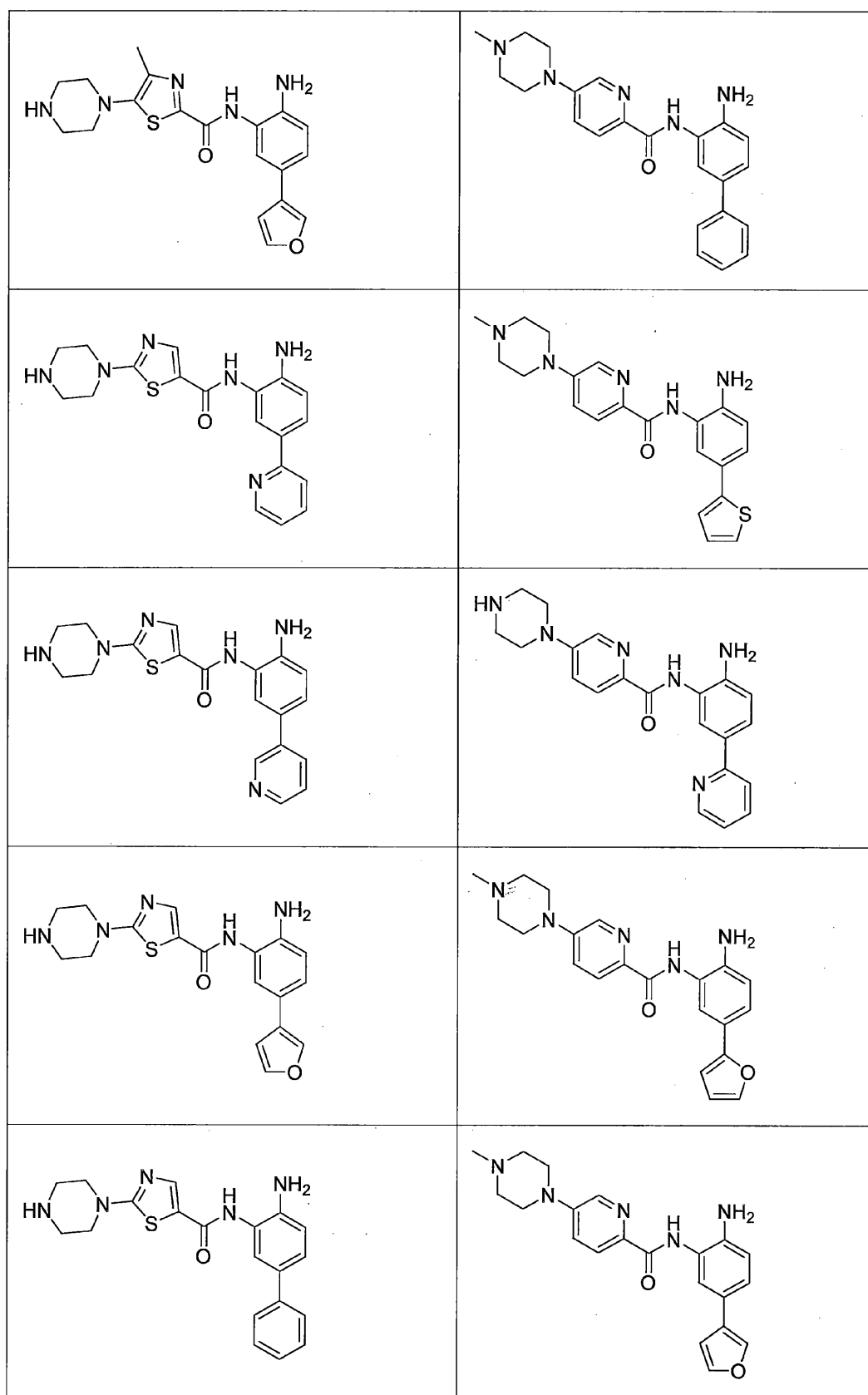
10

20

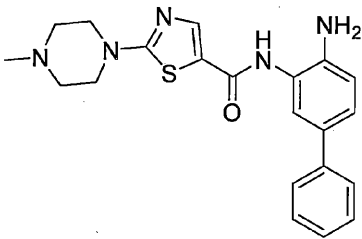
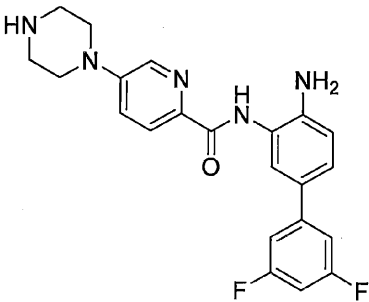
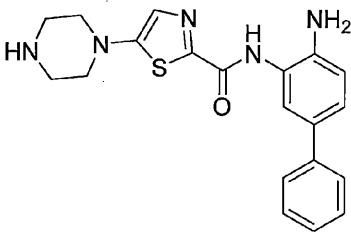
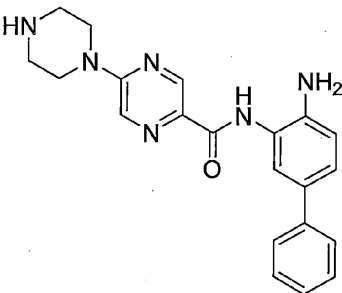
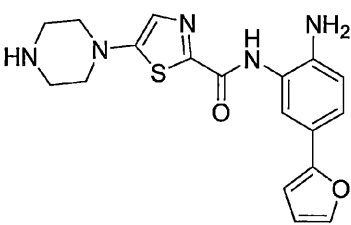
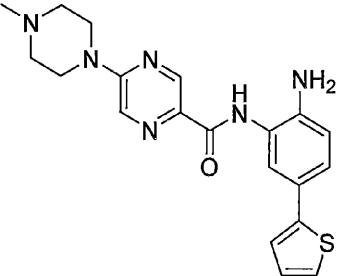
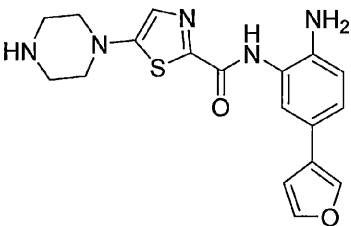
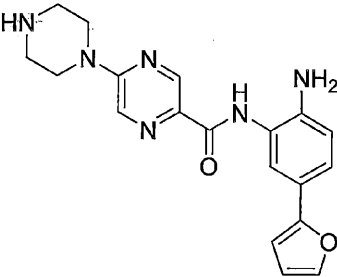
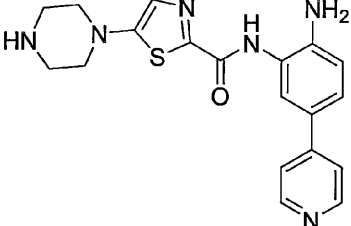
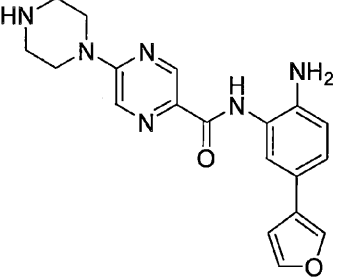
30

40

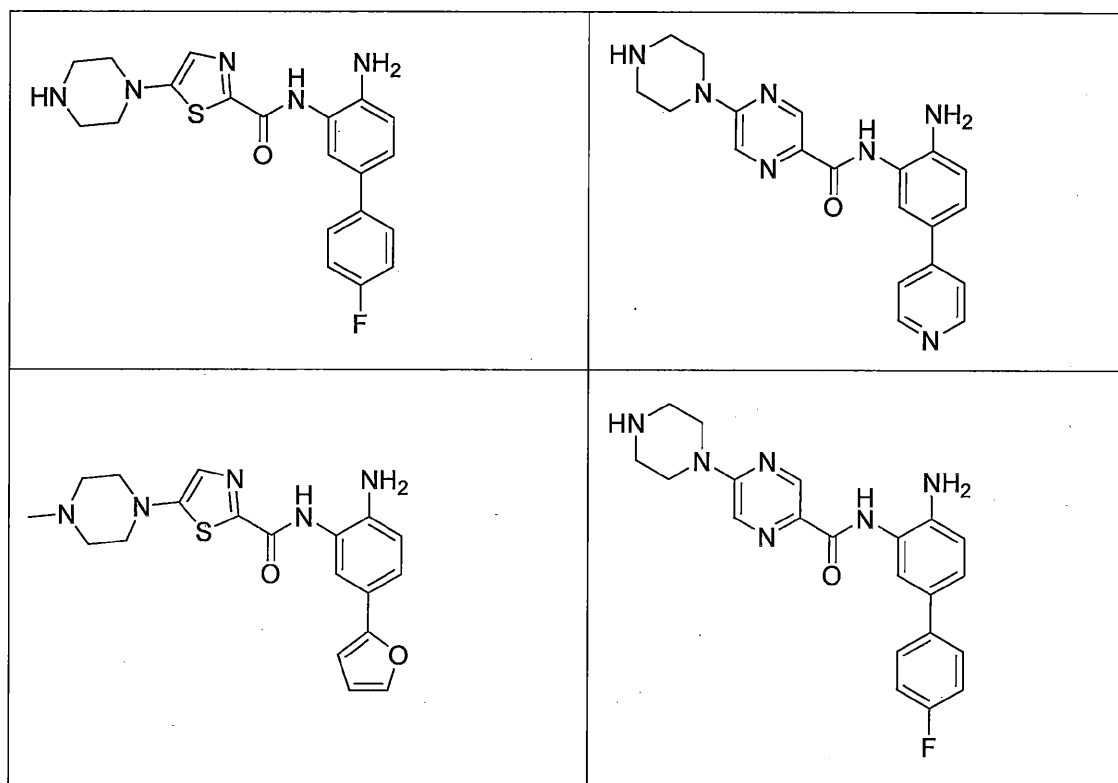
【化 7】



【化 8】

		10
		20
		30
		40
		

【化 9】



10

20

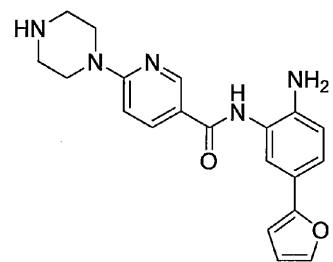
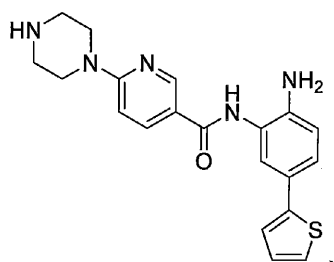
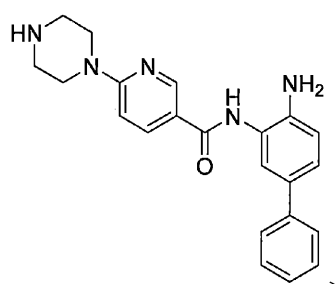
またはその薬学的に許容される塩
 からなる群から選択される、請求項 1 から請求項 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

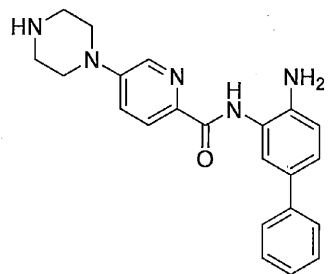
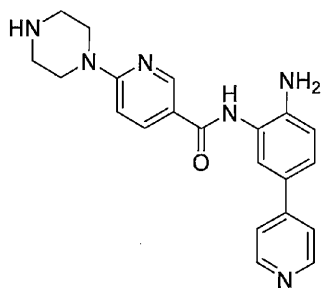
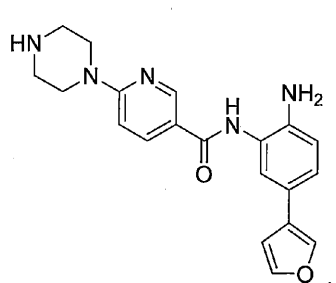
前記式 I I の化合物は、

30

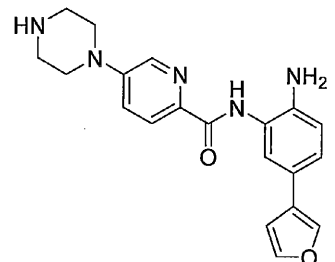
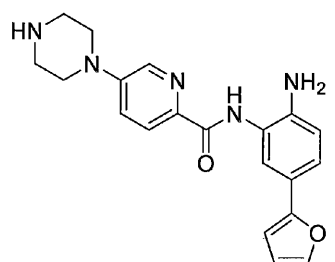
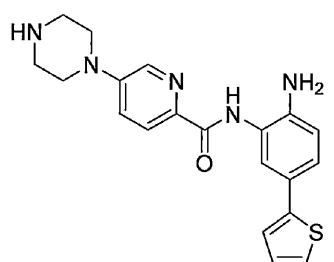
【化 10】



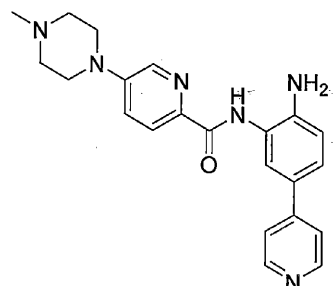
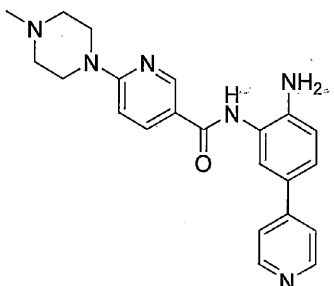
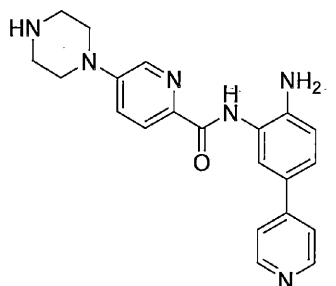
10



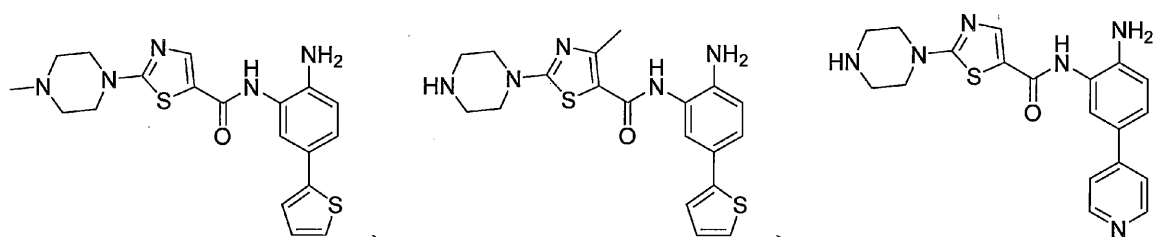
20



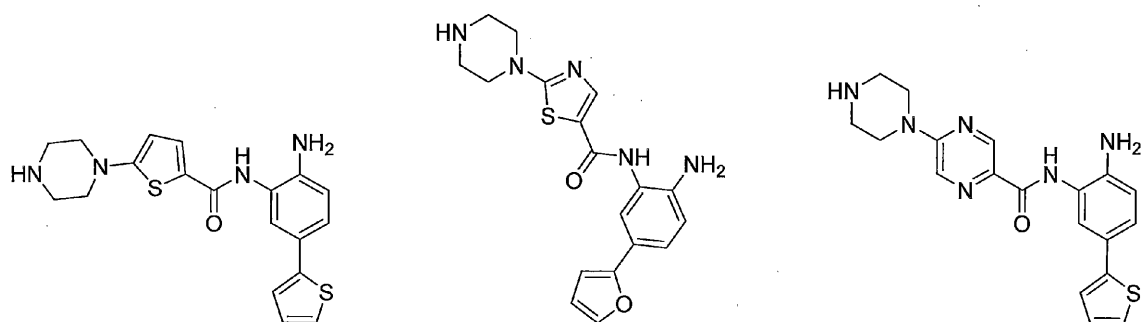
30



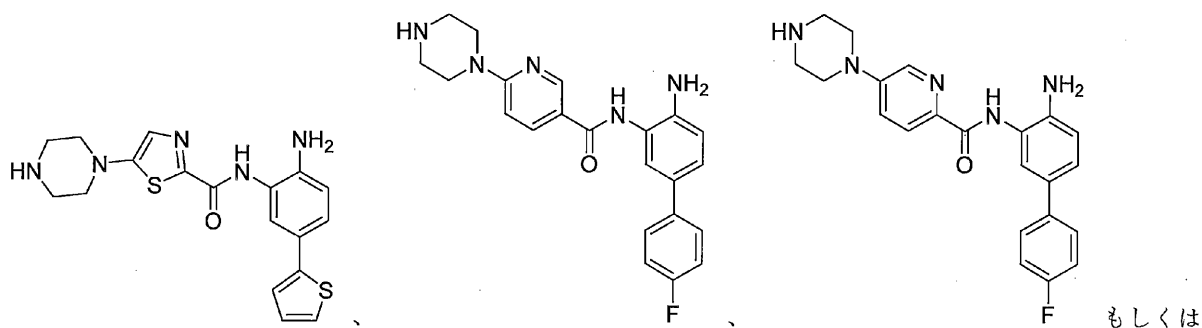
【化 1 1】



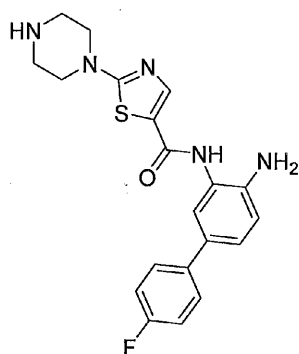
10



20



30



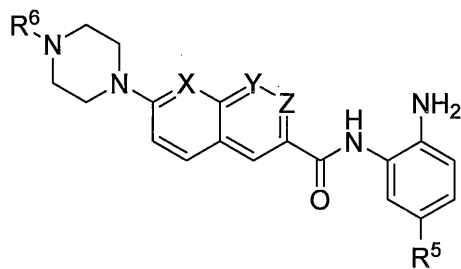
40

またはその薬学的に許容される塩
 からなる群から選択される、請求項 1 から請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I I I I :

【化 1 2】



(I I I)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

(a) XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、
R⁵はHもしくはフェニルであり、
R⁶はHである、または、

(b) XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、
R⁵は1-フランであり、

R⁶はC₁ - 4 アルキルであり、式中、前記C₁ - 4 アルキル基は任意選択的に独立して、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁ - C₆ アルコキシ、-C₁ - C₆ アルキル、-C₁ - C₆ ハロアルキル及びC(O) - C₁ - C₆ アルキルで1回もしくは複数回置換されていてもよく、または、

(c) XはC(H)であり、YはNであり、ZはC(H)であり、
R⁵は、H、1-フラン、2-フラン、ピリジンもしくはチオフェンであり、
R⁶はHである、または、

(d) XはNであり、YはC(H)であり、ZはC(H)であり、
R⁵は、H、1-フラン、2-フラン、ピリジンもしくはフェニルであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、
R⁶はHである、化合物。

20

30

【請求項 7】

式中、XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、R⁵は1-フランであり、R⁶はCH₃である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

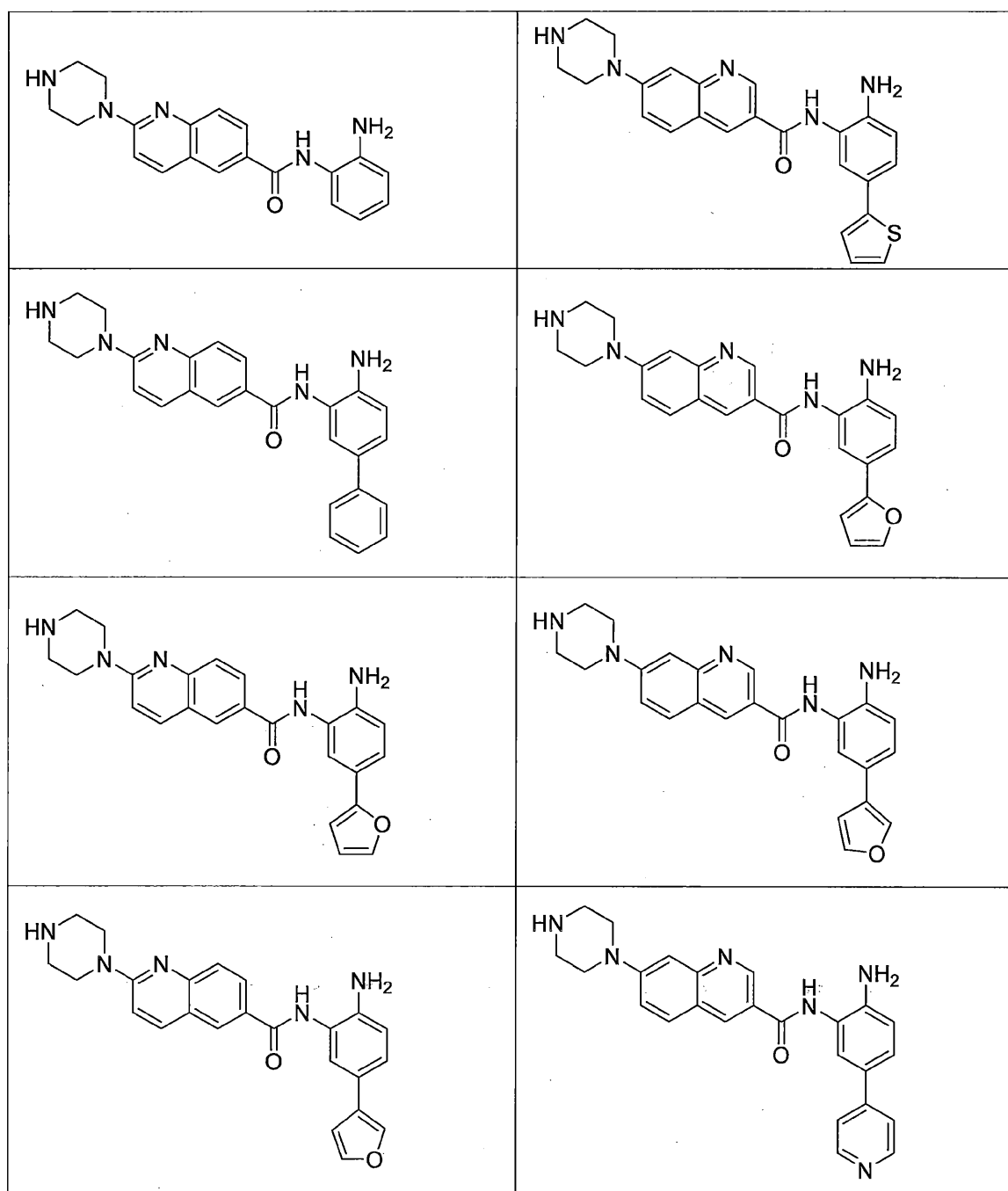
式中、XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、R⁵はHであり、R⁶はHである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

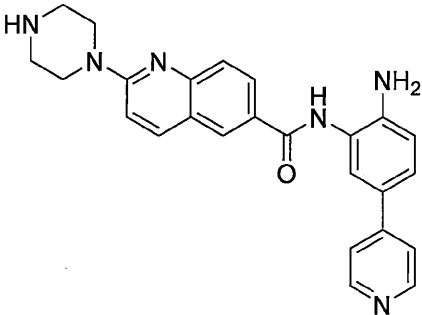
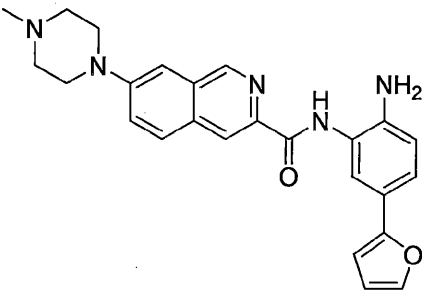
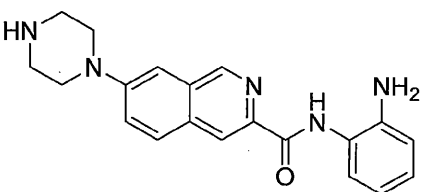
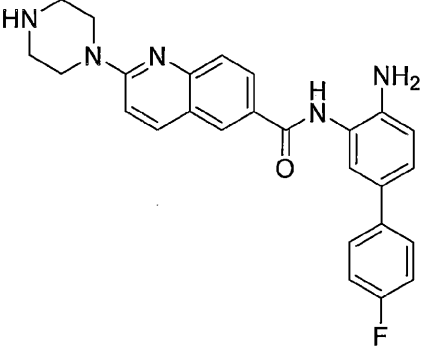
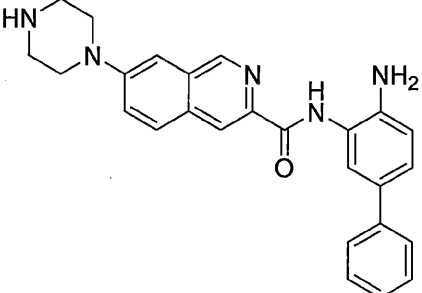
前記式 I I I の化合物は、

40

【化 1 3】



【化 1 4】

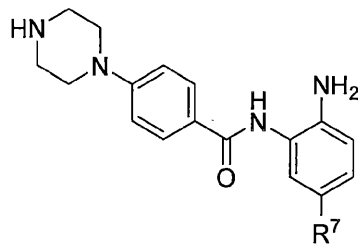
		10
		20
		30

またはその薬学的に許容される塩
である、請求項 6 から請求項 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 I V：

【化 1 5】



(I V)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

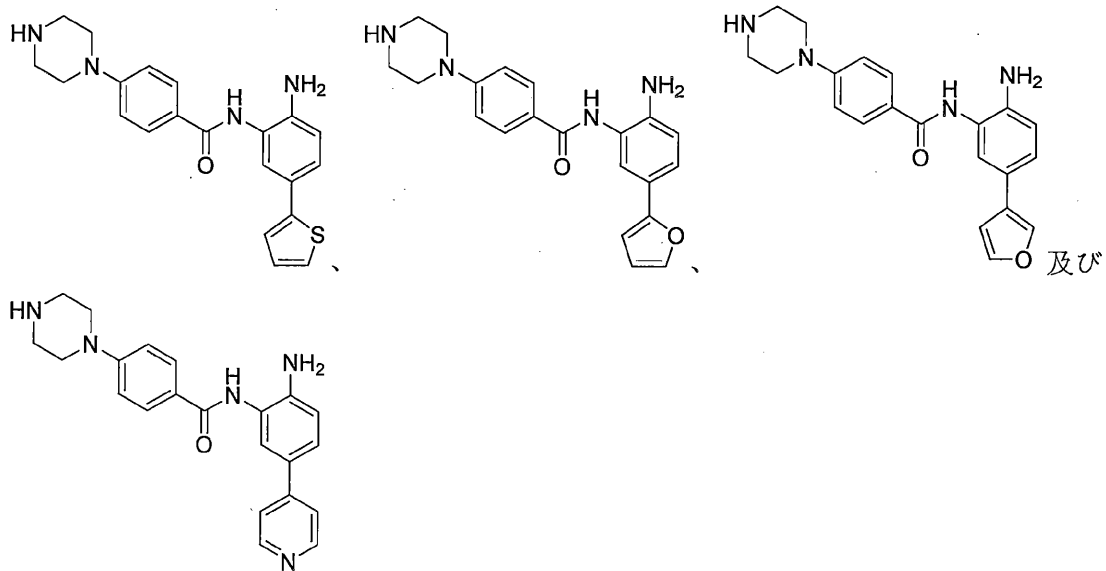
R⁷ は、フラン、ピリジンまたはチオフェンである、化合物。

【請求項 1 1】

前記式 I V の化合物は、

【化 1 6】

20



30

またはその薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

40

薬学的に許容される担体と共に、請求項 1 から請求項 1 1 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を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

H D A C 1 及び／または H D A C 2 の活性を阻害することを必要とする対象においてそれを実施するための方法であって、請求項 1 から請求項 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法であって、請求項 1 から請求項 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法

50

。

【請求項 15】

前記疾患は骨髓異形成症候群である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記疾患は異常ヘモグロビン症である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記異常ヘモグロビン症は鎌状赤血球症またはβサラセミアである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記疾患はがんである、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病またはリンパ腫である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記がんは急性骨髓性白血病または急性巨核球性白血病である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記がんは神経芽細胞腫である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

鎌状赤血球症、βサラセミア、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病、神経芽細胞腫または急性巨核球性白血病を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法であって、治療有効量の請求項 1 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

20

【請求項 23】

前記対象はヒトである、請求項 13 から請求項 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年11月23日出願の米国仮出願番号62/425,938、及び2017年5月15日出願の米国仮出願番号62/506,344の利益を主張する。これら出願の内容全体は、その全体が本明細書に組み込まれる。

30

【背景技術】

【0002】

現在注目されている生物学的ターゲットはヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）である（例えば、がんの治療におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の使用に関する記述：Marks et al. Nature Reviews Cancer 2001, 7, 194; Johnstone et al. Nature Reviews Drug Discovery 2002, 287を参照のこと）。リジン残基のアセチル化及び脱アセチル化によるタンパク質の翻訳後修飾は、それらの細胞機能を調節する上で重要な役割を果たしている。HDACは、ヒストンタンパク質及びその他の転写制御因子のN-アセチルリジン残基の脱アセチル化により遺伝子発現を調節する亜鉛加水分解酵素である（Hassig et al. Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308）。HDACは細胞の形態及び分化を制御する細胞経路に関与し、HDAC阻害剤は、他の場合であれば不応性であるがんを治療するのに有効であることが示されている（Warrell et al. J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625）。

40

【0003】

Znを補因子として用いる11種類のヒトHDACが同定されており（Taunton et al. Science 1996, 272, 408-411; Yang et

50

al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 28001-28007. Grozinger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999, 96, 4868-4873; Kao et al. Genes Dev. 2000, 14, 55-66. Hu et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 15254-15264; Zhou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2001, 98, 10572-10577; Venter et al. Science 2001, 291, 1304-1351)、これらのメンバーは、それらの酵母オルソログに対する配列相同性に基づいて3つのクラス(クラスI、II及びIV)に分類される(O. Witt et al. Cancer Letters, 2009, 277, 8-21)。クラスI HDACは、HDAC1、HDAC2、HDAC3及びHDAC8を含み、「古典的な」HDACと呼ばれ、そのことは、触媒ポケットが Zn^{2+} イオンをその基部に有していることを意味する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】Nature Reviews Cancer 2001, 7, 194

【特許文献2】Nature Reviews Drug Discovery 2002, 287

【特許文献3】Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308

20

【特許文献4】J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625

【特許文献5】Cancer Letters, 2009, 277, 8-21

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

構造的に多様なHDAC阻害剤、とりわけ、特定クラスのHDAC及び個々のHDACの強力及び／または選択的な阻害剤であるHDAC阻害剤を調製することに対する要望は依然として存在している。

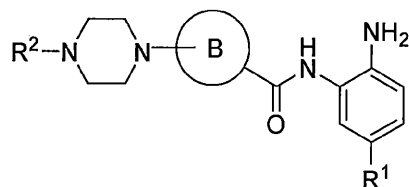
【課題を解決するための手段】

30

【0006】

それゆえ、一態様において、本明細書では、式I、

【化1】



40

(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

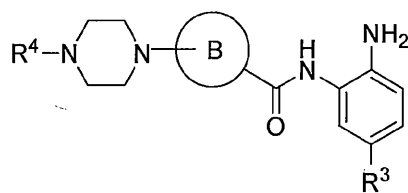
本明細書ではまた、薬学的に許容される担体と共に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の態様において、本明細書では、式II、

50

【化 2】



(I I)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

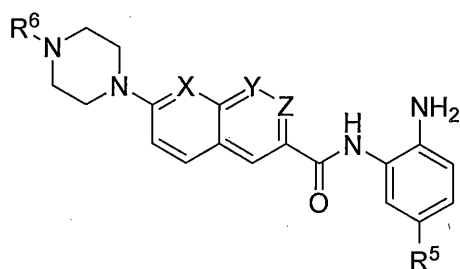
本明細書ではまた、薬学的に許容される担体と共に、式 I I の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

更なる態様において、本明細書では、式 I I I、

【化 3】

20



(I I I)

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

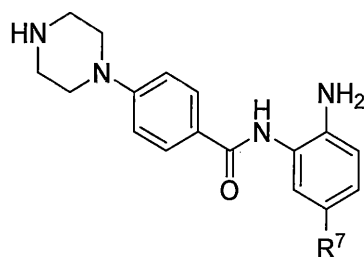
【0011】

本明細書ではまた、薬学的に許容される担体と共に、式 I I I の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

更に別の態様において、本明細書では、式 I V、

【化 4】



(I V)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

本明細書ではまた、薬学的に許容される担体と共に、式 I I I の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0014】

一態様において、本明細書では、H D A C 1 及び／または H D A C 2 の活性を阻害することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

20

【0015】

一態様において、本明細書では、H D A C 1 及び／または H D A C 2 の活性を阻害することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I I 、式 I I I 、式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0016】

別の態様において、本明細書では、H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0017】

別の態様において、本明細書では、H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I I 、式 I I I 、式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

30

【0018】

更に別の態様において、本明細書では、骨髓異形成症候群を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0019】

更に別の態様において、本明細書では、骨髓異形成症候群を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I I 、式 I I I 、式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

40

【0020】

別の態様において、本明細書では、異常ヘモグロビン症を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、異常ヘモグロビン症は鎌状赤血球症またはβサラセミアである。

【0021】

別の態様において、本明細書では、異常ヘモグロビン症を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式 I I 、式 I I I 、式 I V の化合物また

50

はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、異常ヘモグロビン症は鎌状赤血球症またはβサラセミアである。

【0022】

別の態様において、本明細書では、がんを治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病またはリンパ腫である。更なる実施形態では、がんは急性骨髄性白血病または急性巨核球性白血病である。更に別の実施形態では、がんは神経芽細胞腫である。

【0023】

別の態様において、本明細書では、がんを治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、式II、式III、式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病またはリンパ腫である。更なる実施形態では、がんは急性骨髄性白血病または急性巨核球性白血病である。更に別の実施形態では、がんは神経芽細胞腫である。

10

【0024】

更なる態様において、本明細書では、鎌状赤血球症、βサラセミア、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経芽細胞腫または急性巨核球性白血病を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

20

【0025】

更なる態様において、本明細書では、鎌状赤血球症、βサラセミア、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経芽細胞腫または急性巨核球性白血病を治療することを必要とする対象においてそれを実施するための方法を提供し、治療有効量の式II、式III、式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本明細書では、対象におけるがん、骨髄異形成症候群または異常ヘモグロビン症を治療するのに有用な化合物、例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0027】

非限定態様では、これらの化合物はヒストン脱アセチル化酵素を阻害することができる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物はHDAC1阻害剤及び／またはHDAC2阻害剤であると考えられる。それゆえ、一態様では、本明細書で提供する化合物は、HDAC1阻害剤及び／またはHDAC2阻害剤として作用することにより、対象におけるがん、骨髄異形成症候群または異常ヘモグロビン症を治療するのに有用である。

【0028】

定義

本発明を説明するのに用いる様々な用語の定義を以下に記載する。これらの定義は、特定の事例において特に限定しない限り、個別にまたはより大きな集合の一部としてのいずれかで、本明細書及び特許請求の範囲にわたり使用される用語に適用される。

40

【0029】

特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は通常、本発明が属する当業者に一般に理解される同一の意味を有する。一般的に、本明細書で用いる専門用語、ならびに、細胞培養、分子遺伝学、有機化学及びペプチド化学における実験的手法は既知のものであり、当該技術分野において一般に用いられている。

【0030】

本明細書で使用する場合、冠詞「a」及び「an」は、その冠詞の文法上の目的物の1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）のことを意味する。例として、「an要素」とは、1つの要素または2つ以上の要素のことを意味する。更に、用語「含む（i

50

n c l u d i n g)」に加えて、その他の形態、例えば、「含む (i n c l u d e)」、「含む (i n c l u d e s)」及び「含む (i n c l u d e d)」などの使用は、限定するものではない。

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「約」とは当業者が理解するものであり、その用語が用いられる文脈によってある程度変化するものである。量、持続時間などの測定値に言及する際に本明細書で使用する場合、用語「約」とは、偏差が本開示方法を実施するのに適切である場合、記載値からの±5%、±1%及び±0.1%を含む±20%または±10%の偏差を包含することを意味する。

【0032】

用語「治療する」、「治療した」、「治療すること」または「治療」は、治療する状態、障害または疾患に関係するまたはそれらにより引き起こされる少なくとも1種類の症状の抑制または緩和を含む。特定の実施形態では、治療は、がん、異常ヘモグロビン症または骨髓異形成症候群に関係する症状のために、有効量の本発明の化合物をH D A C 1及び/またはH D A C 2に接触させることを含む。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「予防する」または「予防」とは、発症していない場合に障害もしくは疾患の進行がないこと、または、障害もしくは疾患が既に進行している場合に障害もしくは疾患の更なる進行がないことを意味する。障害または疾患に関係する症状の一部または全てを予防する機能のこともまた考えられる。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「共同で治療的に有効」または「共同治療効果」とは、好ましくは治療する温血動物、特に、ヒトにおいて、治療薬がなおも（好ましくは相乗的な）相互作用（共同治療効果）を示すような時間間隔で、治療薬を別々（時間的にずらした方法、特に、順序を特定した方法）に投与可能であることを意味する。このことが、とりわけ、化合物の血中濃度が続いて測定可能なケースであるかにかかわらず、両方の化合物が少なくとも一定期間の間、治療するヒトの血液中に存在していることを示している。

【0035】

本明細書で使用する場合、がん患者に言及する場合の用語、治療薬に「抵抗性を示す」または「難治性を示す」とは、がんが、治療薬との接触の結果、治療薬の効果に対し自然耐性となるまたは獲得耐性を有することを意味する。代替的に述べると、がんは、特定の治療薬に関係する通常の標準治療に抵抗性を示す。

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「患者」、「個体」または「対象」とは、ヒトまたは非ヒト哺乳動物のことを意味する。非ヒト哺乳動物としては、例えば、家畜及びペット、例えば、ヒツジ科、ウシ科、ブタ科、イヌ科、ネコ科及び海洋性の哺乳動物などが挙げられる。患者、対象または個体はヒトであることが好ましい。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」、「薬学的有効量」及び「治療有効量」とは、所望の生理学的効果をもたらすのに十分な量ではあるが非毒性の薬剤のことを意味する。その効果は、徴候、症状もしくは疾患の原因の抑制もしくは緩和であってもよく、または、生物学的機構における任意のその他所望の変化であってもよい。任意の個々のケースにおける適切な治療量については、当業者が日常的に用いる実験法を利用することにより決定してもよい。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」とは、化合物の生物学的活性または生物学的特性を阻害せずに比較的無毒である担体または賦形剤などの物質のことを意味し、それはすなわち、望ましくない生物学的作用を引き起こさずに、または物質を含む組成物の構成成分のいずれかと有害に相互作用せずに、物質を個体に投与可能であるということである。

【0039】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」とは開示化合物の誘導体のことを意味し、親化合物は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することにより改変される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるがこれらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の通常の高毒性塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、通常の方法により塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、これら化合物の遊離酸または塩基形態を、水中もしくは有機溶媒中で、またはこれら2種の混合液中で、化学量論量の好適な塩基または酸と反応させることにより調製することができるが、通常は、エーテル、エチルアセテート、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。用語「薬学的に許容される塩」は、モノ塩または1:1の塩に限定されない。例えば、「薬学的に許容される塩」としてはまた、ビス塩酸塩などのビス塩が挙げられる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418、及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に記載されており、それぞれの内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「組成物」または「医薬組成物」とは、本発明において有用な少なくとも1種の化合物と薬学的に許容される担体の混合物のことを意味する。医薬組成物は、患者または対象への化合物の投与を容易にする。当該技術分野に存在する化合物投与のための多数の技術としては、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼投与、経肺投与及び局所投与が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0041】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」とは、薬学的に許容される物質、組成物または担体、例えば、液体充填剤もしくは固体充填剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、賦形剤、添加剤、増粘剤、溶媒、または本発明において有用な化合物をその目的の機能を果たすように患者の体内または患者へ送達または輸送することに関わる被包材のことを意味する。通常このような構造体は、ある器官または体の部位から別の器官または体の部位へと送達または輸送される。それぞれの担体は、本発明において有用な化合物を含み患者に有害ではない、製剤中の他の成分と相溶性があるという意味で「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として機能し得る物質の一部の例としては、糖類、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロースなど、デンプン類、例えば、コーンスターチ及びポテトスターチなど、セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなど、粉末状トラガカン、麦芽、ゼラチン、タルク、添加剤類、例えば、カカオバター及び座薬用ワックスなど、油類、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油など、グリコール類、例えば、プロピレングリコールなど、ポリオール類、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなど、エステル類、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど、寒天、緩衝剤類、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど、界面活性剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、ならびに、医薬品製剤に用いられるその他の非毒性の相溶性物質が挙げられる。

30

40

【0042】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」としてはまた、本発明において有用な化合物の活性と相性が良く患者にとって生理学的に許容される任意及び全てのコーティング剤、抗菌及び抗カビ剤、ならびに吸収遅延剤などが挙げられる。補助的な活性化化合物をまた組成物内に混合してもよい。「薬学的に許容される担体」は更に、本発明にお

50

いて有用な化合物の薬学的に許容される塩を含んでいてもよい。本発明の実施に用いる医薬組成物中に含まれてもよいその他追加成分は、当技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) (参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0043】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ」、「治療薬組み合わせ」または「医薬品組み合わせ」とは、1つの投与単位剤形の固定組み合わせ、または、組み合わせ投与用の非固定組み合わせすなわちキットオブパーツ（2種またはそれ以上の治療薬を独立して、同じときにまたは時間間隔内に別々に投与してもよく、特に、これらの時間間隔により、組み合わせパートナーが、協同性、例えば、相乗効果を示すことが可能となるように）のいずれかのことを意味する。

10

【0044】

用語「組み合わせ治療」とは、本開示に記載の治療症状または障害を治療するための、2種またはそれ以上の治療薬の投与のことを意味する。このような投与は、固定比率の活性成分を有する単一の製剤、または、それぞれの活性成分用の別々の製剤（例えば、カプセル剤及び／または静脈内製剤）などによる、これらの治療薬のほぼ同時の共投与を包含する。加えて、このような投与はまた、ほぼ同じときまたは異なるときのいずれかで、それぞれの種類の治療薬の連続または別々の使用を包含する。活性成分を単一の製剤または別々の製剤で投与するかにかかわらず、同一治療過程の一部として薬物を同一患者に投与する。任意のケースにおいて、治療レジメンは、本明細書に記載の症状または障害の治療における有益な効果を提供する。

20

【0045】

「経口剤形」は、経口投与を指示されたまたは意図した単位投与剤形を含む。本明細書で提供する医薬品組み合わせの一実施形態では、HDAC 6 阻害剤（例えば、化合物 A または B）を経口剤形で投与する。

【0046】

用語「HDAC」とはヒストン脱アセチル化酵素のことを意味し、その酵素は、コアヒストン内のリジン残基からアセチル基を除去することにより、圧縮され転写的にサイレンシングされたクロマチンの形成をもたらす酵素である。現時点で18種類の既知のヒストン脱アセチル化酵素が存在し、4つのグループに分類される。クラス I HDAC (HDAC 1、HDAC 2、HDAC 3 及び HDAC 8 を含む) は酵母 RPD3 遺伝子に関連している。クラス II HDAC (HDAC 4、HDAC 5、HDAC 6、HDAC 7、HDAC 9 及び HDAC 10 を含む) は酵母 Hda1 遺伝子に関連している。クラス III HDAC (サーチュインとしても知られている) は Sirt2 遺伝子に関連し SIRT1 ~ 7 を含む。クラス IV HDAC (HDAC 11 のみを含む) はクラス I HDAC とクラス II HDAC の両方の特徴を有している。用語「HDAC」とは、特に明記しない限り、18種類の既知のヒストン脱アセチル化酵素のうちの任意の1つまたは複数のことを意味する。

30

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」自体または別の置換基の一部としての「アルキル」とは、特に明記しない限り、指定の炭素原子数を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素（すなわち、 $C_1 - C_6$ アルキルとは、1~6個の炭素原子を有するアルキルのことを意味する）のことを意味し、直鎖及び分枝鎖を含む。一実施形態において、本明細書では、 $C_1 - C_6$ アルキル基を提供する。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。 $C_1 - C_6$ アルキルのその他の例としては、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルが挙げられる。

40

【0048】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、基-O-アルキルのことを意味し

50

、式中、アルキルは本明細書で定義するとおりである。アルコキシとしては、例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、sec-ブトキシ、 t -ブトキシなどが挙げられる。一実施形態において、本明細書では、 C_1-C_6 アルコキシ基を提供する。

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」単独または別の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」とは、特に明記しない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子、好ましくは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子、より好ましくは、フッ素原子または塩素原子のことを意味する。

【0050】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、1、2または3つの環を有する部分的にまたは完全に飽和した非芳香族炭素環系のことを意味し、このような環は縮合していてもよい。用語「縮合」とは、2個の隣接原子を第1の環と共通に有する（すなわち、共有する）ことで第2の環を存在させる（すなわち、結合するまたは形成する）ことを意味する。シクロアルキルはまた、二環内における3～8個の原子で変化するそれぞれ個別の環と本質的に橋かけまたはスピロ環状であってもよい二環構造を含む。用語「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプタニル、及びビスシクロ[1.1.1]ペンチルが挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態において、本明細書では、 C_4-C_7 シクロアルキル基を提供する。

【0051】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、N、O及びSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し、1、2または3つの環を有する非芳香族炭素環系のことを意味し、このような環は縮合していてもよく、縮合は上で定義したとおりである。ヘテロシクロアルキルはまた、二環内における3～8個の原子で変化するそれぞれ個別の環と本質的に橋かけまたはスピロ環状であってもよく、0、1または2個のN、OまたはS原子を含有する二環構造を含む。用語「ヘテロシクロアルキル」は、環状エステル（すなわち、ラクトン）及び環状アミド（すなわち、ラクタム）を含み、更に具体的には、エポキシジル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル（すなわち、オキサニル）、ピラニル、ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,3-オキサジナニル、1,3-チアジナニル、2-アザビスシクロ[2.1.1]ヘキサニル、5-アザビスシクロ[2.1.1]ヘキサニル、6-アザビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル、3-オキサー-7-アザビスシクロ[3.3.1]ノナニル、3-オキサー-9-アザビスシクロ[3.3.1]ノナニル、2-オキサー-5-アザビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサー-3-アザビスシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.5]ノナニル、3-オキサスピロ[5.3]ノナニル、及び8-オキサビスシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態において、本明細書では、 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル基を提供する。

【0052】

本発明で使用する場合、用語「芳香族」とは、1つまたは複数の多価不飽和環を有する炭素環または複素環のこと、また芳香族性を有する、すなわち、 $(4n+2)$ 個（ n は整数）の非局在 π （パイ）電子を有する炭素環または複素環のことを意味する。

【0053】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語「アリール」とは、1、2または3つの環を含有する芳香族炭素環系のことを意味し、このような環は縮合していてもよく、縮合は上で定義したとおりである。環が縮合している場合、一方の環は完全に不飽和である必要があり、縮合環（複数可）は完全に飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であってもよい。用語「アリール」としては、フェニル、ナフチル、インダニル、及び1，2，3，4-テトラヒドロナフタレニルが挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、アリール基は6個の炭素原子を有している。一部の実施形態では、アリール基は6～10個の炭素原子を有している。一部の実施形態では、アリール基は6～16個の炭素原子を有している。一実施形態において、本明細書では、 C_5-C_7 アリール基を提供する。

【0054】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、N、O及びSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し、1、2または3つの環を有する芳香族炭素環系のことを意味し、このような環は縮合していてもよく、縮合は上で定義したとおりである。用語「ヘテロアリール」としては、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾ[1，2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1，5-a]ピリジニル、5，6，7，8-テトラヒドロイソキノリニル、5，6，7，8-テトラヒドロキノリニル、6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル、6，7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジニル、1，4，5，6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、2，4，5，6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、5，6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1，2-b]ピラゾリル、6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-b][1，2，4]トリアゾリル、5，6，7，8-テトラヒドロ[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピリジニル、4，5，6，7-テトラヒドロピラゾロ[1，5-a]ピリジニル、4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル、及び4，5，6，7-テトラヒドロ-2H-インダゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態において、本明細書では、 C_2-C_7 ヘテロアリール基を提供する。

【0055】

本明細書で使用する場合、用語「多環式環」とは、2個またはそれ以上の炭素が2つの隣接する環に共通（環は「縮合環」）である2つまたはそれ以上の炭素環式環のことを意味し、環の少なくとも一方は芳香族であり、例えば、もう一方の環式環はシクロアルキル及び／またはアリールであってもよい。用語「多環式環」としては、フルオレン、アントラセン、9，10-ジヒドロアントラセン、フェナントレン、9，10-ジヒドロフェナントレン、フェナレン、及び2，3-ジヒドロフェナレンが挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態において、本明細書では、 C_9-C_{16} 多環式環を提供する。

【0056】

本明細書で使用する場合、用語「二環式ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの炭素原子含有環内に少なくとも1個のヘテロ原子を有する7～11員環の二環式芳香族基のことを意味する。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子及び／または硫黄原子から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有していてもよく、窒素ヘテロ原子及び／または硫黄ヘテロ原子は任意選択的に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択的に四級化されていてもよい。例示的な二環式ヘテロアリール基としては、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、クロメニル、インドリル、インダゾリル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えば、フロ[2，3-c]ピリジニル、フロ[3，2-b]ピリジニル、またはフロ[2，3-b]ピリジニルなど）、トリアジニルアゼピニルなどが挙げられる。一実施形態において、本明細書では、 C_5-C_{15} 二環式ヘテロアリール基を提供する。

【0057】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル部分が異なる環原子を介して指定部分に結合し得るまたは別の方法で結合し得る（すなわち、具体的な結合点を指定せずに示すまたは記載する）場合、炭素原子、または、例えば、三価の窒素原子を介するかどうかにかかわらず、全ての考えられる点を意図していることを理解すべきである。例えば、用語「ピリジニル」とは、2-、3-または4-ピリジニルのことを意味し、用語「チオフェニル」とは、2-または3-チオフェニルのことを意味する、などである。

【0058】

本明細書で使用する場合、用語「置換」とは、原子の水素、または原子の基の水素が、別の基に結合した置換基に置き換えられていることを意味する。

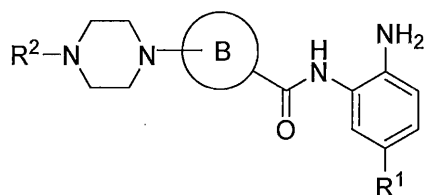
10

【0059】

本発明の化合物

一実施形態では、本発明は、式 I、

【化 5】



20

(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

R¹ は、H、フラン、ピリジン、フェニルまたはチオフェンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

30

R² はHまたはC₁ - 4 アルキルであり、式中、C₁ - 4 アルキル基は任意選択的に独立して、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁ - C₆ アルコキシ、-C₁ - C₆ アルキル、-C₁ - C₆ ハロアルキル及びC(O) - C₁ - C₆ アルキルで1回または複数回置換されていてもよく、

Bは、オキサゾール、フェニル、ピリジン、チオフェン、チアゾールまたはキノリンであり、式中、チアゾールはCH₃で任意選択的に置換されていてもよく、式中、R¹ がチオフェンである場合、Bは2-（ピペラジン-1-イル）キノリンではない。

【0060】

式 I の別の実施形態では、R¹ はH、フラン、ピリジン、フェニルまたはチオフェンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

40

R² はHまたはCH₃であり、

Bは、フェニル、ピリジン、チオフェン、チアゾールまたはキノリンであり、式中、チアゾールはCH₃で任意選択的に置換されていてもよく、式中、R¹ がチオフェンである場合、Bは2-（ピペラジン-1-イル）キノリンではない。

【0061】

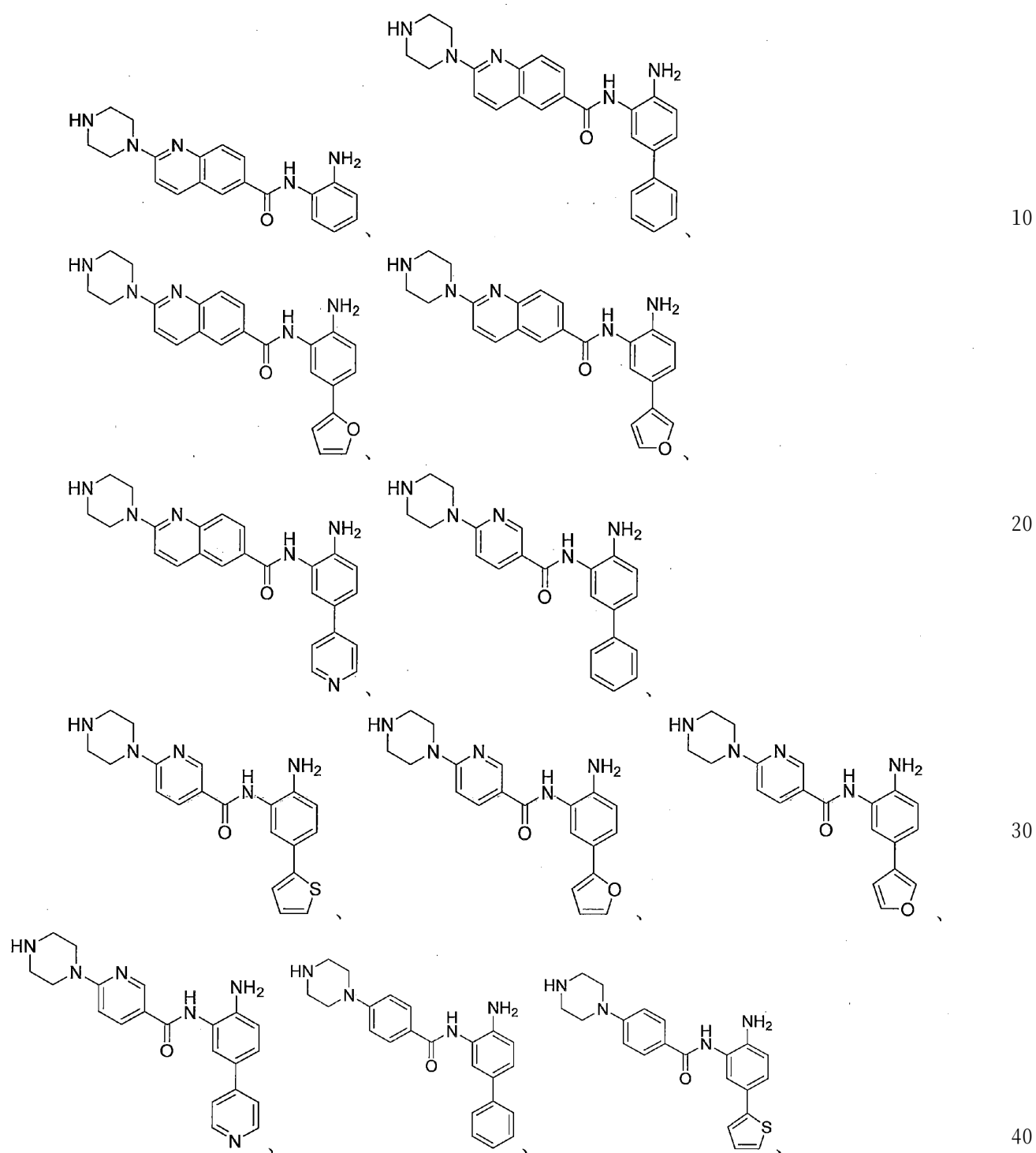
式 I の更なる実施形態では、R¹ はフラン、ピリジン、フェニルまたはチオフェンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよい。

【0062】

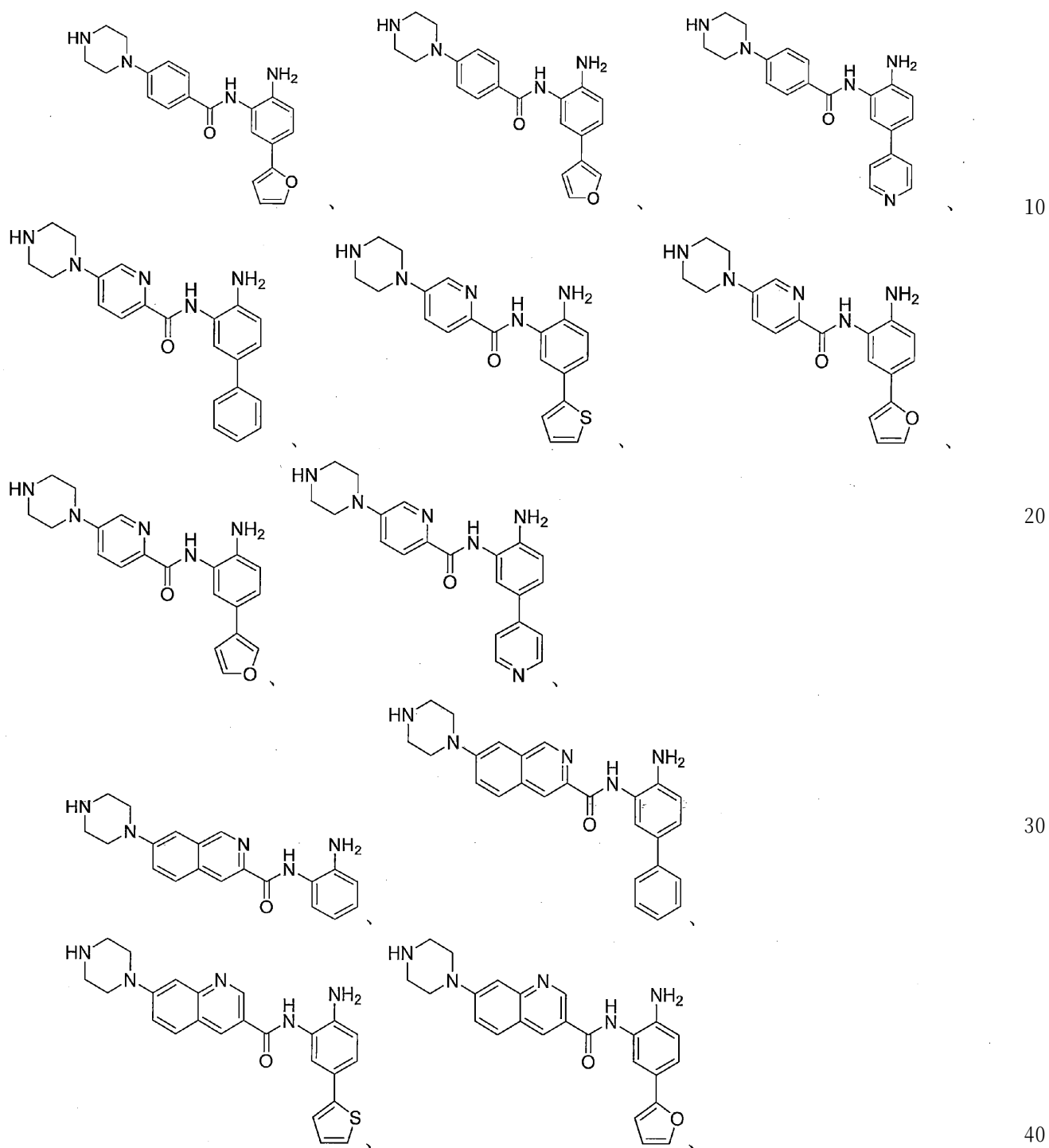
特定の一実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む式 I は、

50

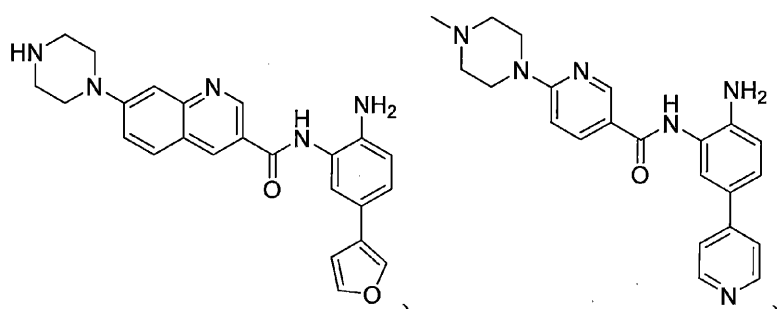
【化 6】



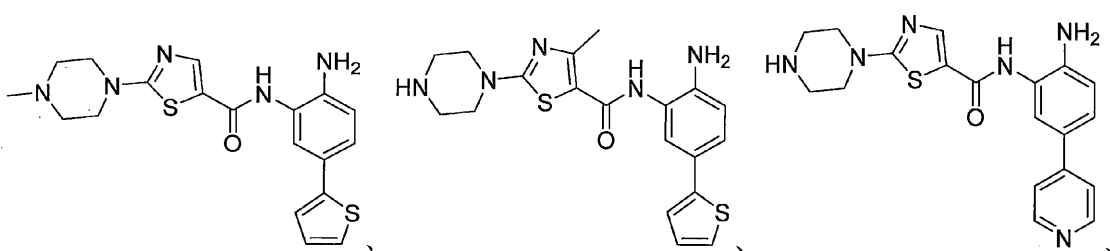
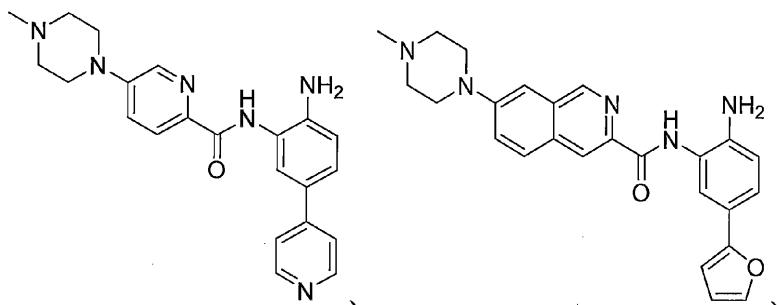
【化 7】



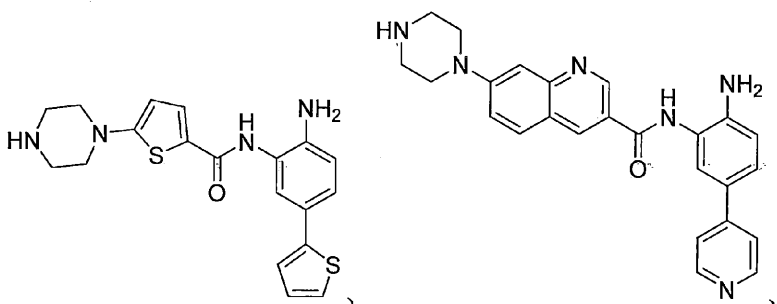
【化 8】



10

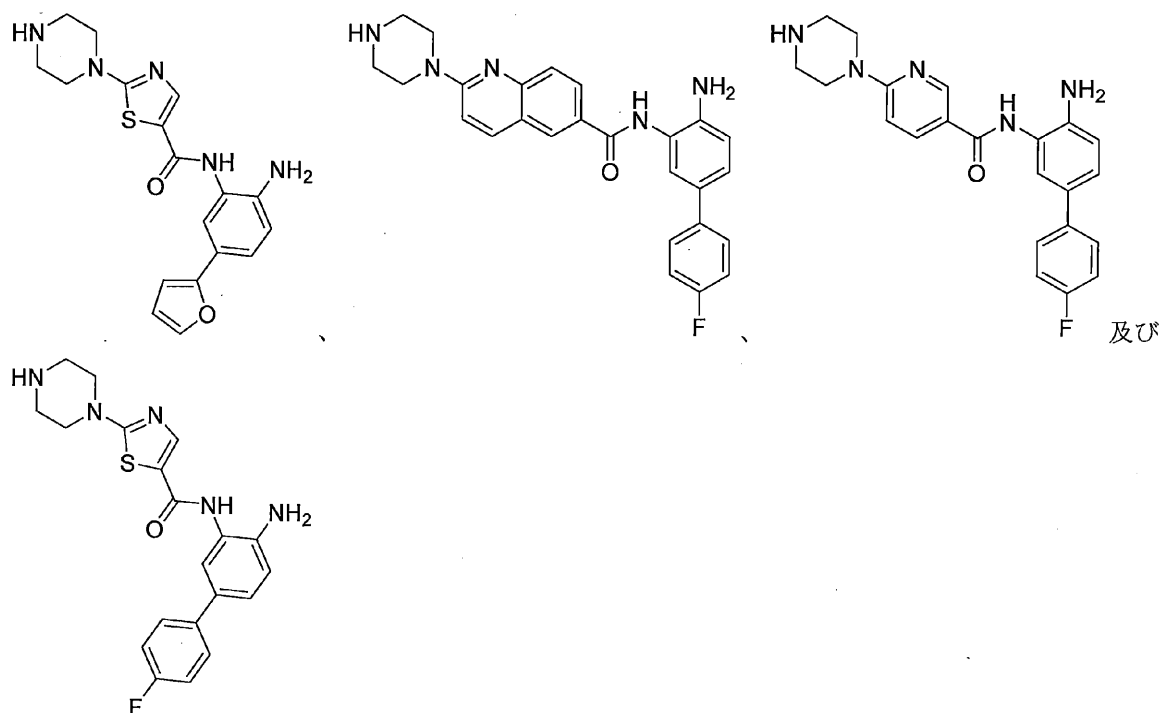


20



30

【化 9】

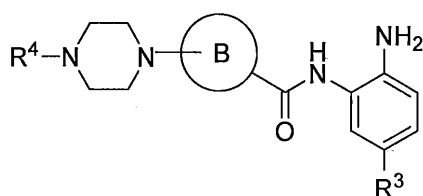


である。

【0063】

一実施形態では、本発明は、式 I I、

【化 10】



(I I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

R^3 は、フラン、ピリジン、フェニルまたはチオフェンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

R^4 は H または C_{1-4} アルキルであり、式中、 C_{1-4} アルキル基は任意選択的に独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $C(O)-C_{1-6}$ アルキルで 1 回または複数回置換されていてもよく、

B は、ピラジン、オキサゾール、ピリジン、チオフェンまたはチアゾールである。

【0064】

式 I I の別の実施形態では、 R^3 はフラン、ピリジン、フェニルまたはチオフェンであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

R^4 はHまたは CH_3 であり、

Bは、ピラジン、オキサゾール、ピリジン、チオフェンまたはチアゾールである。

【0065】

式I Iの別の実施形態では、 R^3 はフラン、ピリジンまたはチオフェンであり、

R^4 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、

Bは5員環のヘテロアリール環である。

【0066】

式I Iの別の実施形態では、 R^3 はフラン、ピリジンまたはチオフェンであり、

R^4 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、

Bは、オキサゾール、チオフェンまたはチアゾールである。

10

【0067】

式I Iの別の実施形態では、 R^3 はフランまたはチオフェンであり、

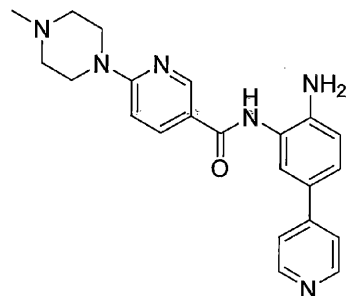
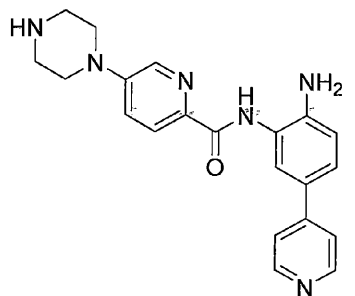
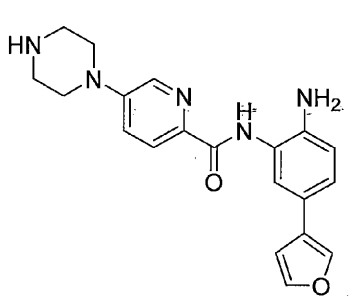
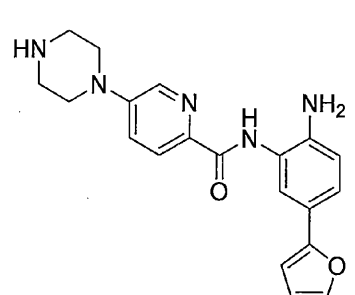
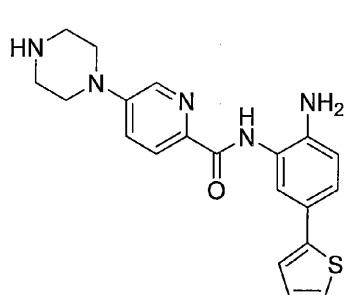
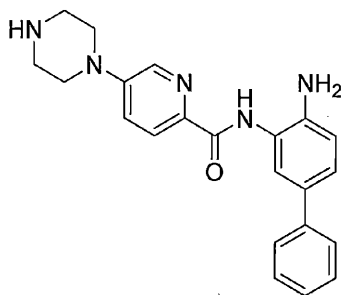
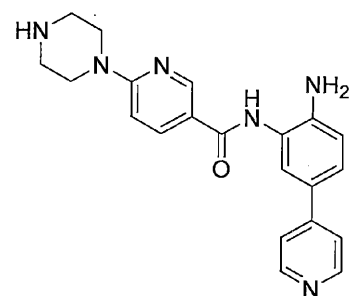
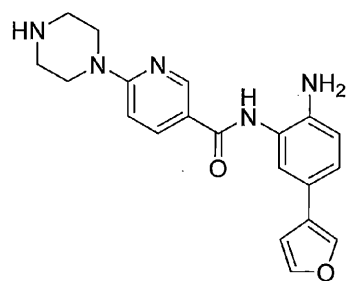
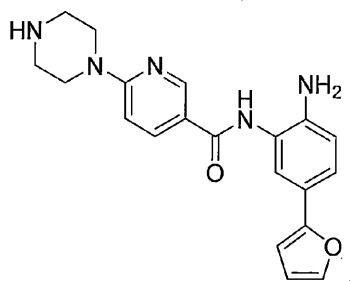
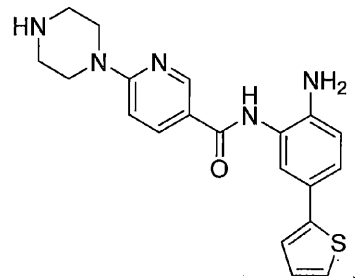
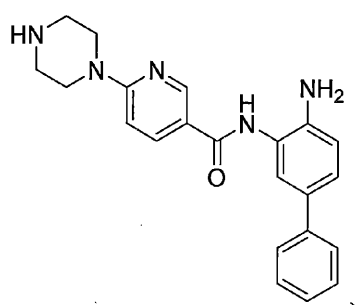
R^4 はHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、

Bはチオフェンまたはチアゾールである。

【0068】

特定の一実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む式I Iは、

【化 1 1】

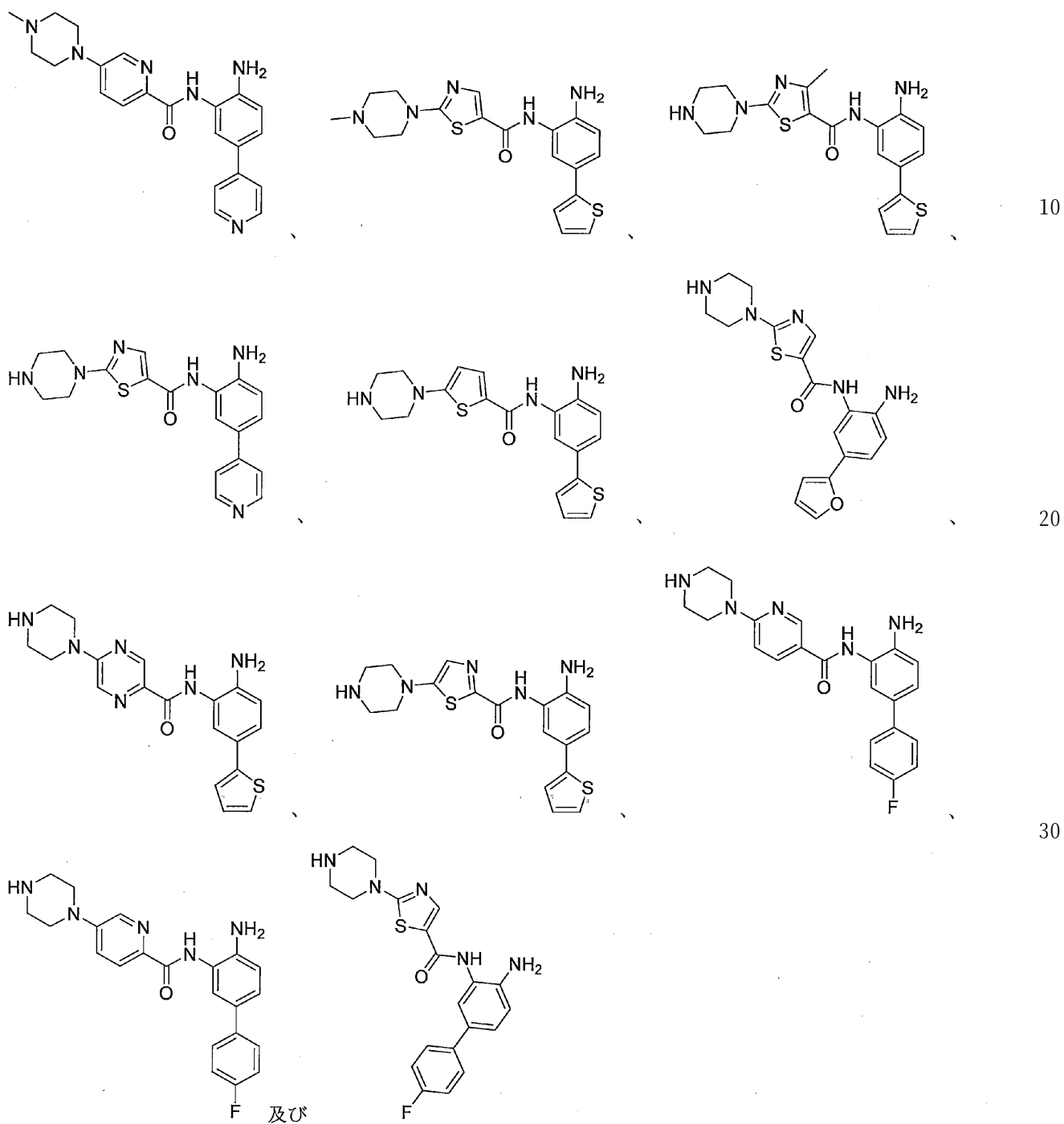


10

20

30

【化 1 2】

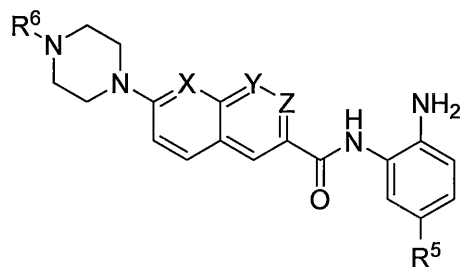


である。

【0069】

一実施形態では、本発明は、式 I I I、

【化 1 3】



10

(III)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

(a) XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、
R⁵はHもしくはフェニルであり、

R⁶はHである、または、

(b) XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、
R⁵は1-フランであり、

R⁶はC₁ - 4アルキルであり、式中、C₁ - 4アルキル基は任意選択的に独立して、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁ - C₆アルコキシ、-C₁ - C₆アルキル、-C₁ - C₆ハロアルキル及びC(O) - C₁ - C₆アルキルで1回もしくは複数回置換されていてもよく、または、

(c) XはC(H)であり、YはNであり、ZはC(H)であり、
R⁵は、H、1-フラン、2-フラン、ピリジンもしくはチオフェンであり、

R⁶はHである、または、

(d) XはNであり、YはC(H)であり、ZはC(H)であり、
R⁵は、H、1-フラン、2-フラン、ピリジンもしくはフェニルであり、式中、フェニルはハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、
R⁶はHである。

20

30

【0070】

式IIIの別の実施形態では、XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、R⁵は1-フランであり、R⁶はCH₃である。

【0071】

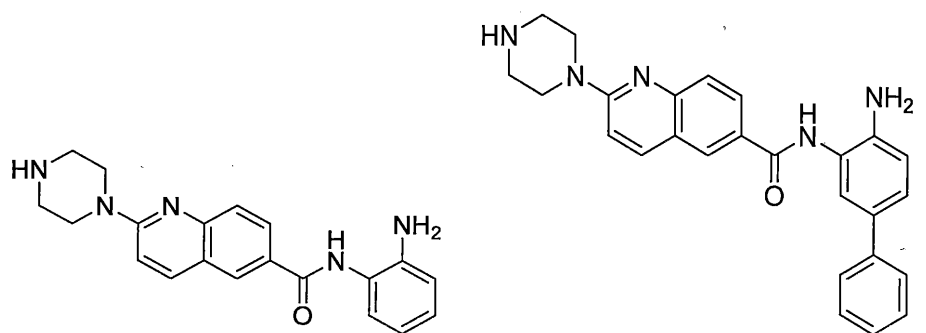
式IIIの別の実施形態では、XはC(H)であり、YはC(H)であり、ZはNであり、R⁵はHであり、R⁶はHである。

【0072】

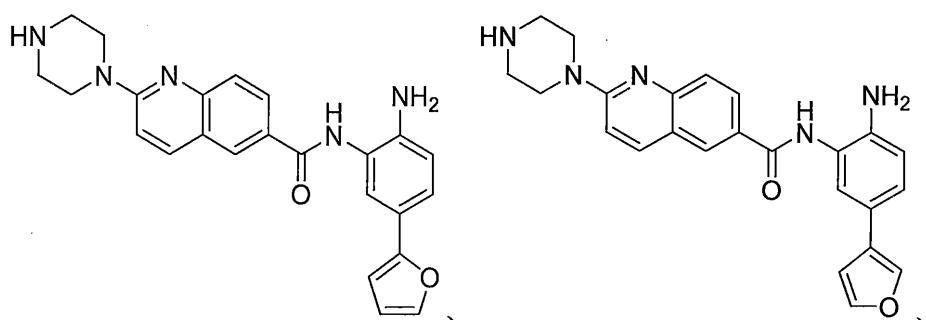
特定の一実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む式IIIは、

40

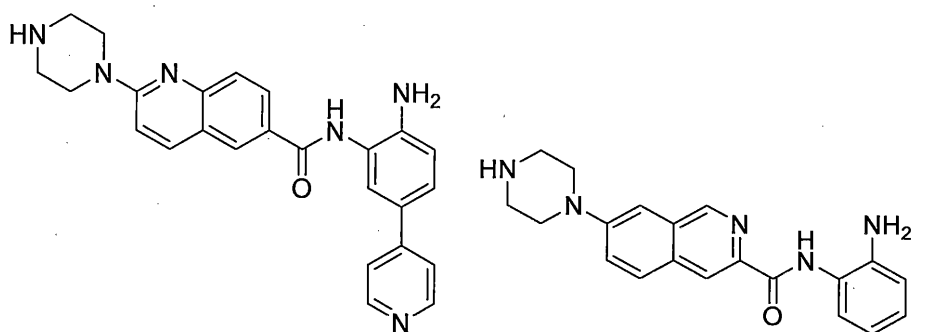
【化 1 4】



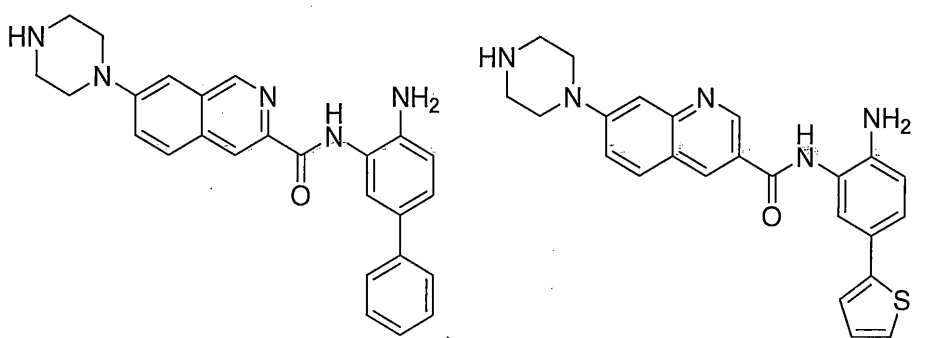
10



20

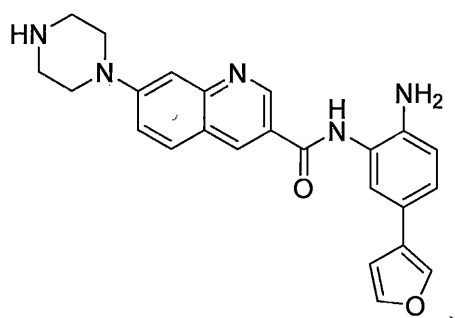
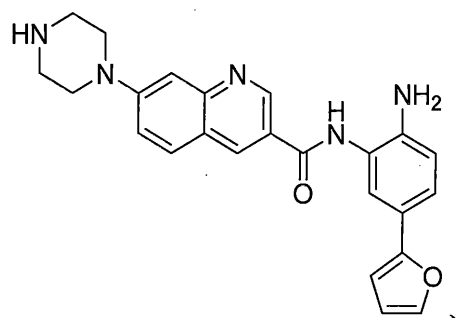


30

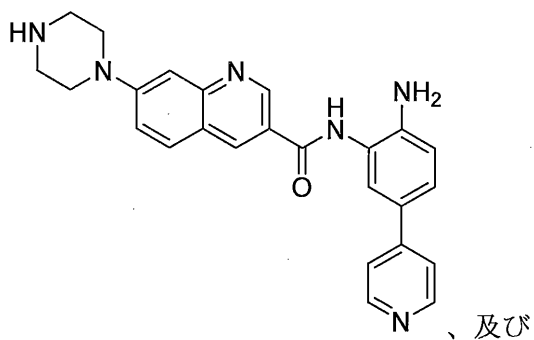
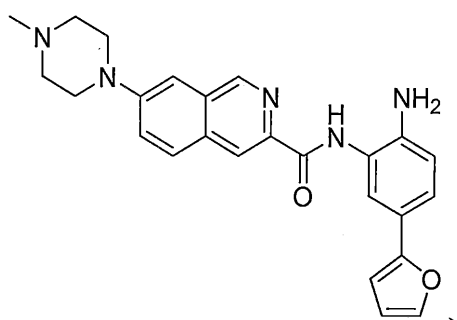


40

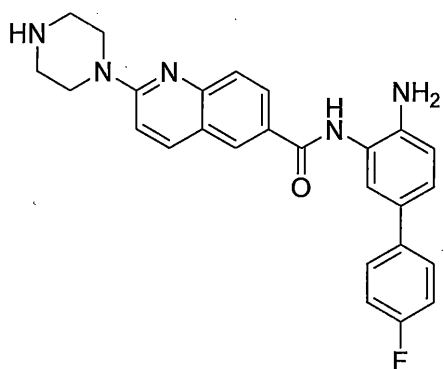
【化 1 5】



10



20



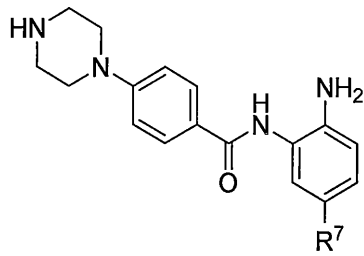
30

である。

【0073】

一実施形態では、本発明は、式 I V、

【化 1 6】



(I V)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

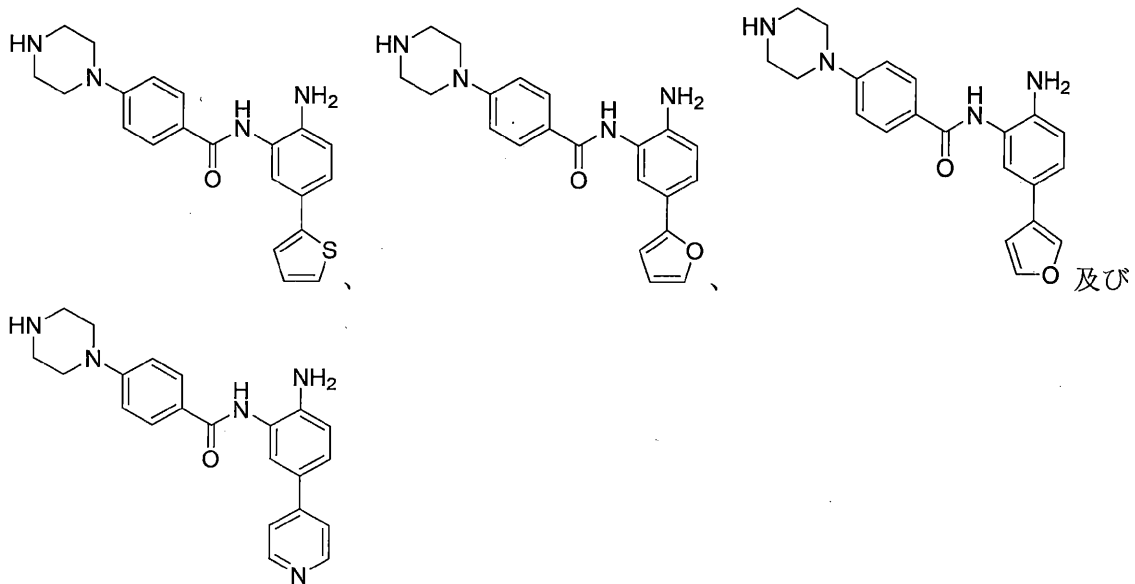
R⁷ は、H、フラン、ピリジンまたはチオフエンである。

【0074】

特定の一実施形態では、その薬学的に許容される塩を含む式 I V は、

【化 1 7】

20



30

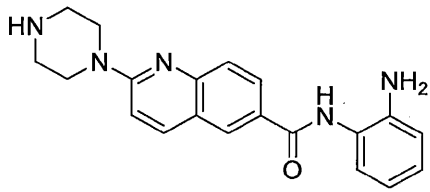
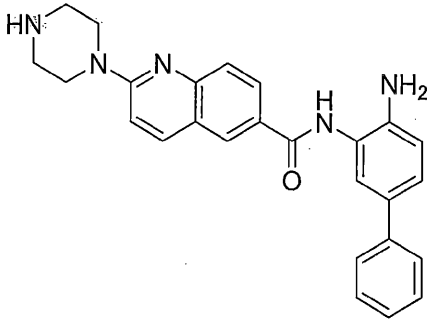
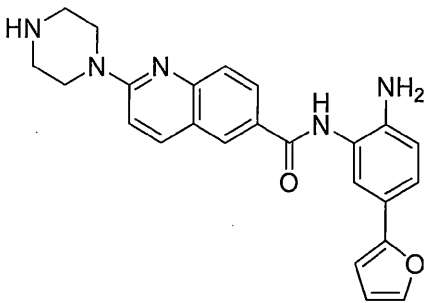
である。

40

【0075】

式 I、II、III もしくは IV またはその薬学的に許容される塩の特定の実施形態については以下の表 1 に示す。式 I、II、III もしくは IV の化合物またはその薬学的に許容される塩及び表 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩について、本明細書では、「本発明の化合物」または「本明細書で提供する化合物」と呼ぶ場合がある。

【表 1 - 1】

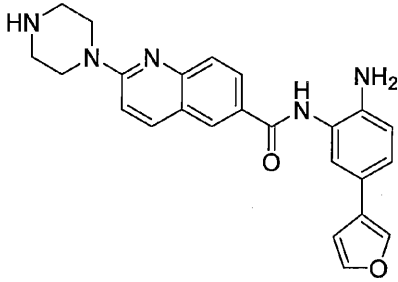
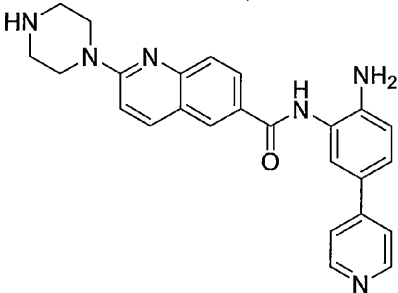
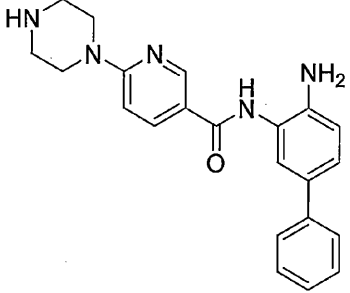
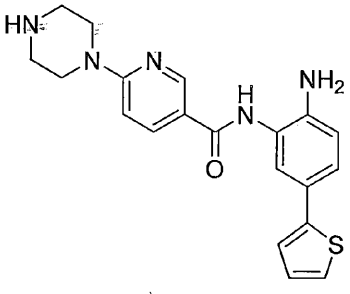
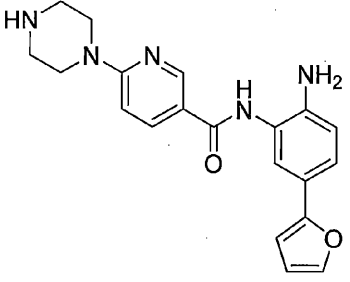
構造	化合物番号
	0 0 1
	0 0 2
	0 0 3

10

20

30

【表 1 - 2】

	0 0 4
	0 0 5
	0 0 6
	0 0 7
	0 0 8

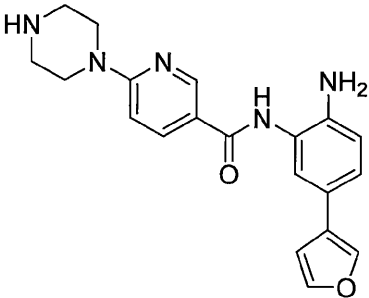
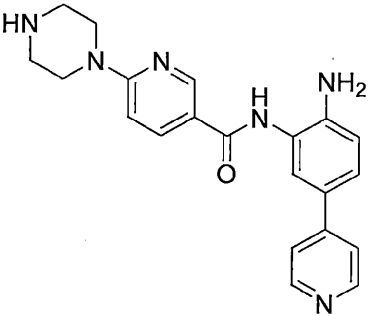
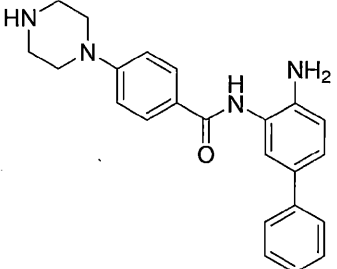
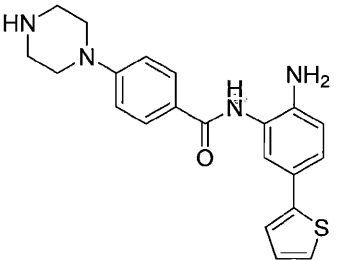
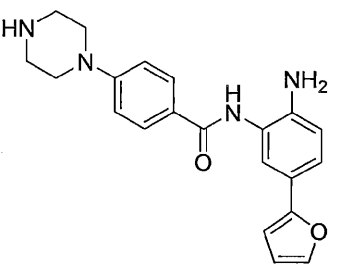
10

20

30

40

【表 1 - 3】

	0 0 9
	0 1 0
	0 1 1
	0 1 2
	0 1 3

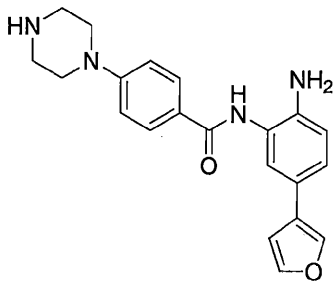
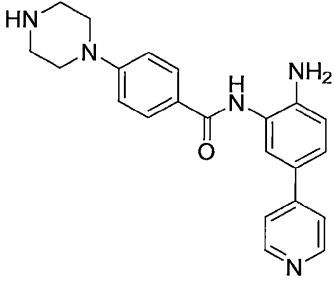
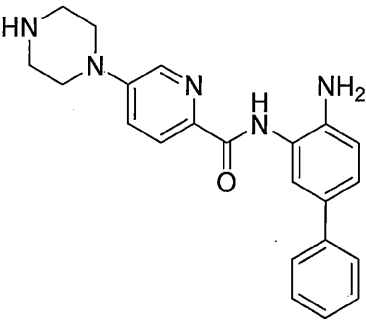
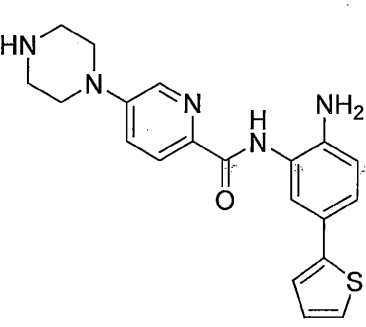
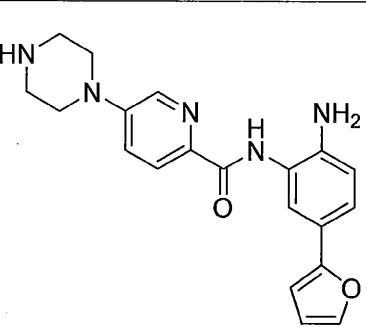
10

20

30

40

【表 1 - 4】

	0 1 4
	0 1 5
	0 1 6
	0 1 7
	0 1 8

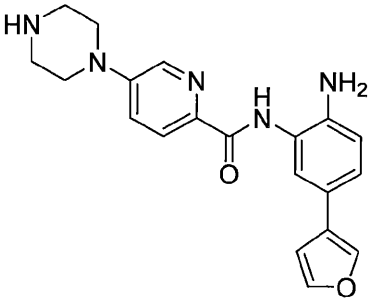
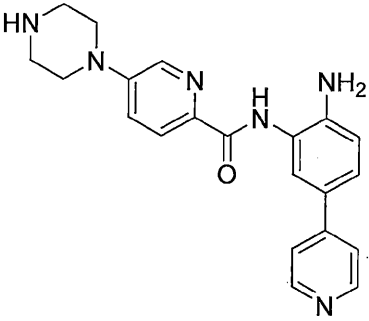
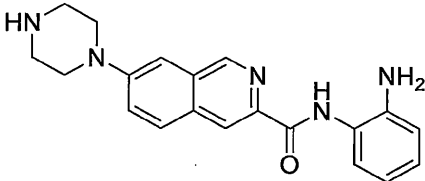
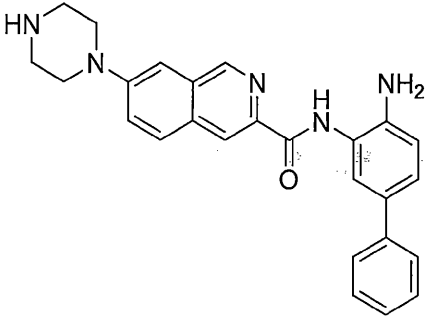
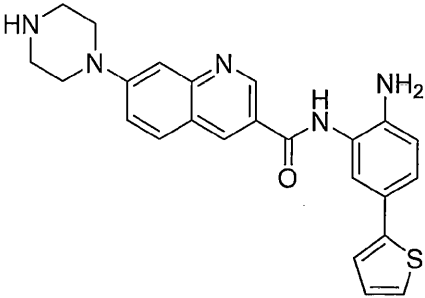
10

20

30

40

【表 1 - 5】

	0 1 9
	0 2 0
	0 2 1
	0 2 2
	0 2 3

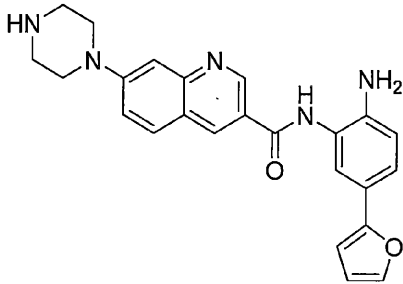
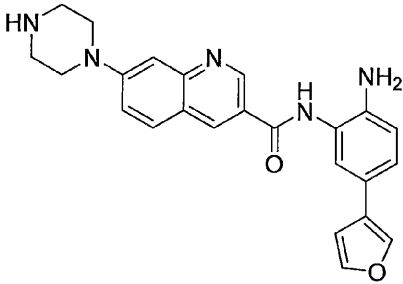
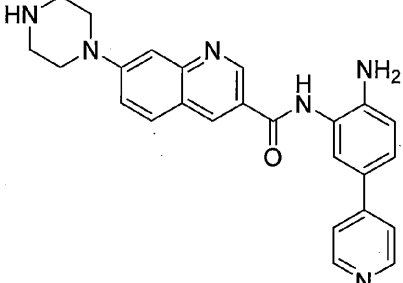
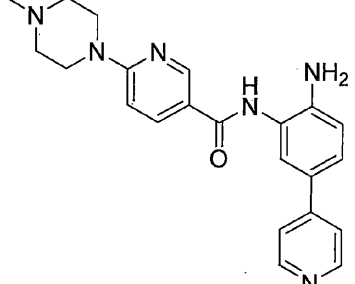
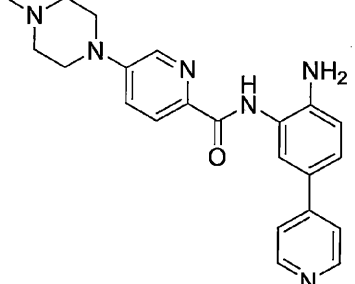
10

20

30

40

【表 1 - 6】

	0 2 4
	0 2 5
	0 2 6
	0 2 7
	0 2 8

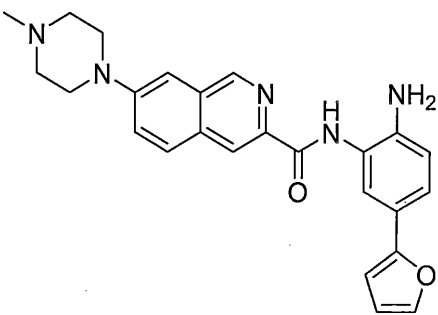
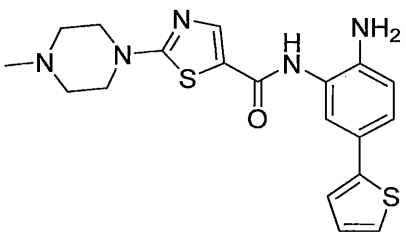
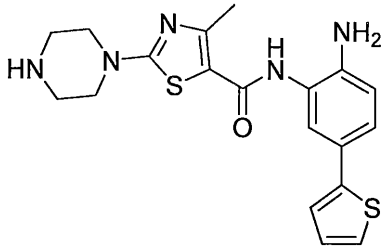
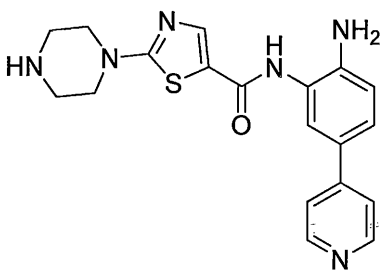
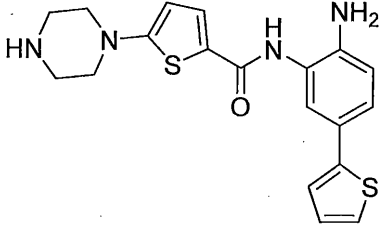
10

20

30

40

【表 1 - 7】

	0 2 9
	0 3 0
	0 3 1
	0 3 2
	0 3 3

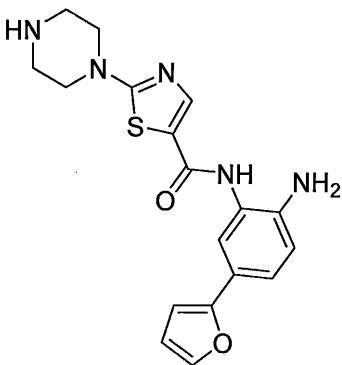
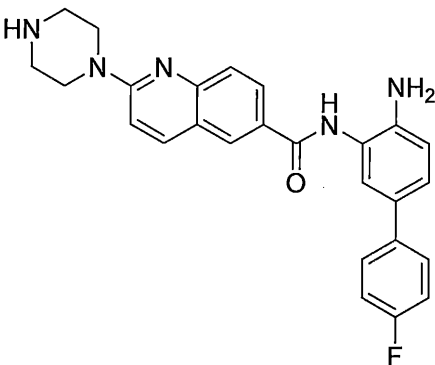
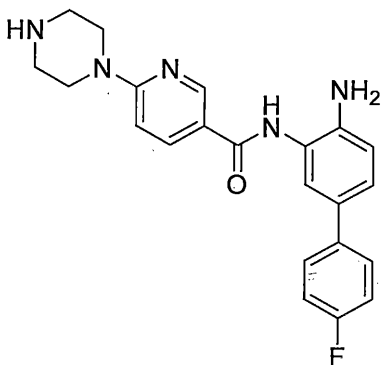
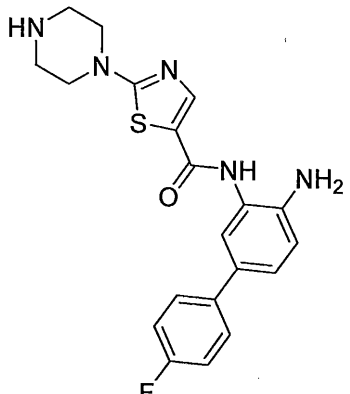
10

20

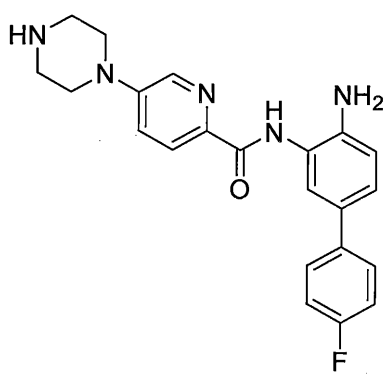
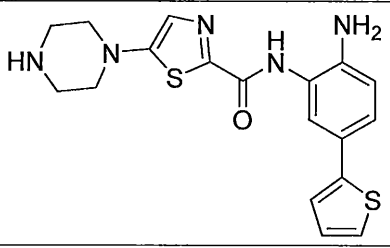
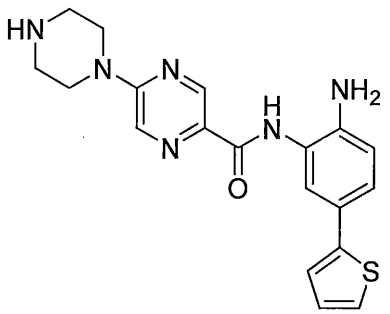
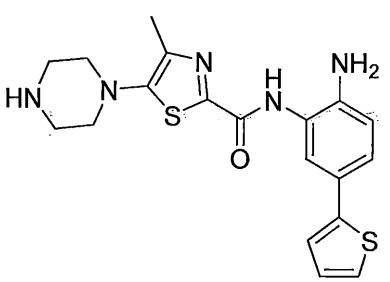
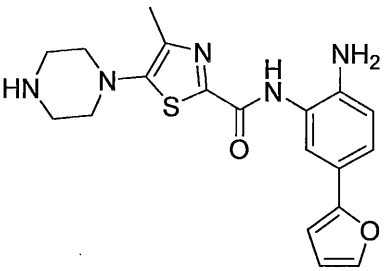
30

40

【表 1 - 8】

	0 3 4	10
	0 3 5	20
	0 3 6	30
	0 3 7	40

【表 1 - 9】

	0 3 8
	0 3 9
	0 4 0
	0 4 1
	0 4 2

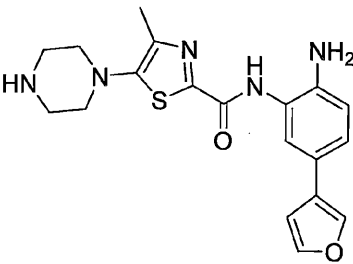
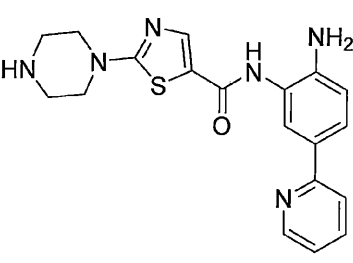
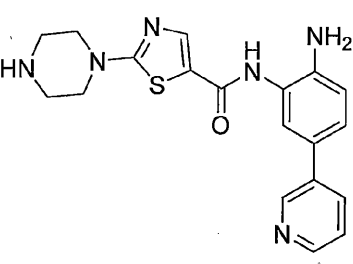
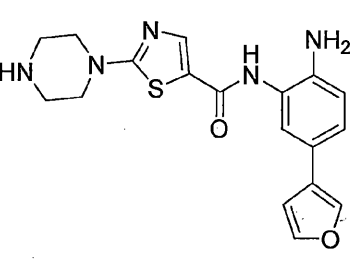
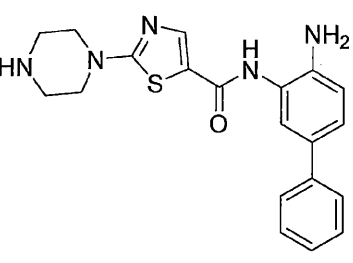
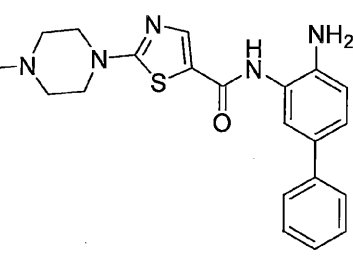
10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

	0 4 3
	0 4 4
	0 4 5
	0 4 6
	0 4 7
	0 4 8

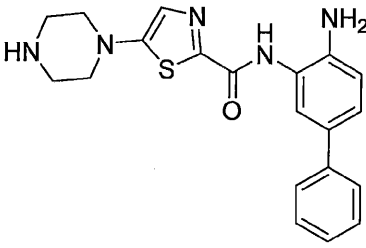
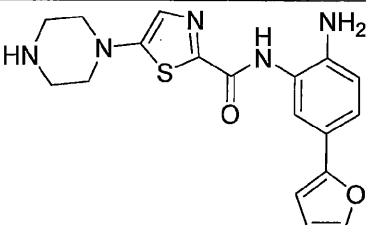
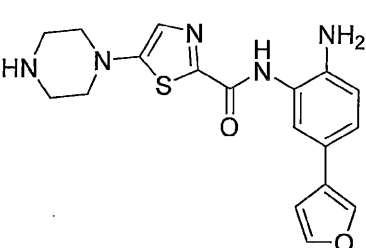
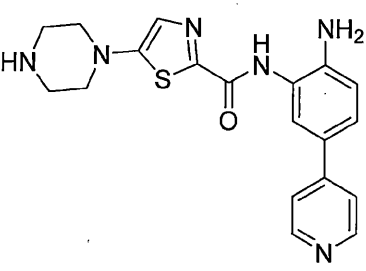
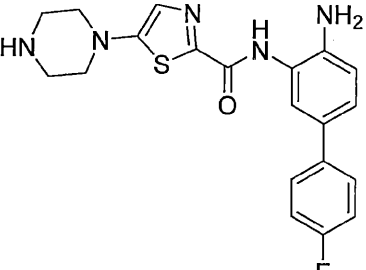
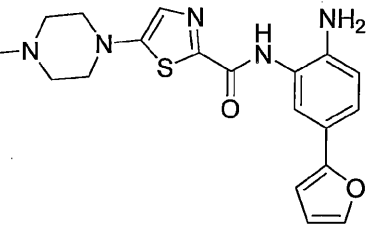
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

	0 4 9
	0 5 0
	0 5 1
	0 5 2
	0 5 3
	0 5 4

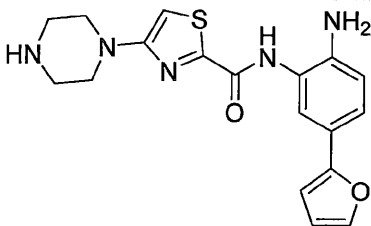
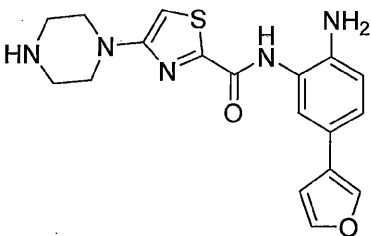
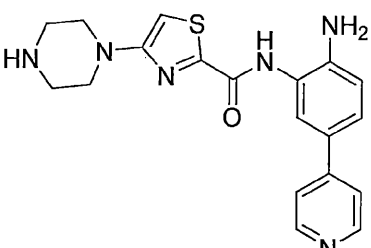
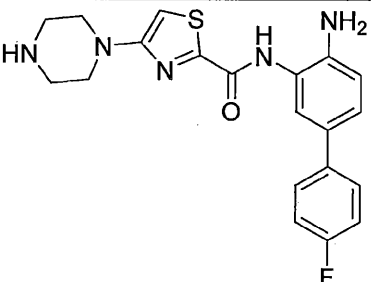
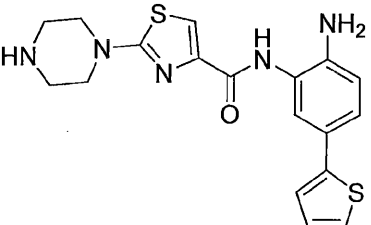
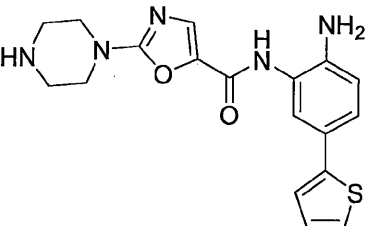
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

	0 5 5
	0 5 6
	0 5 7
	0 5 8
	0 5 9
	0 6 0

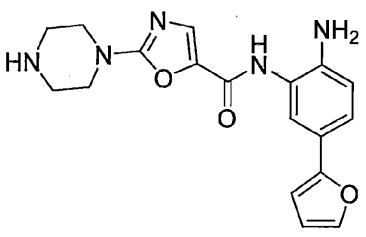
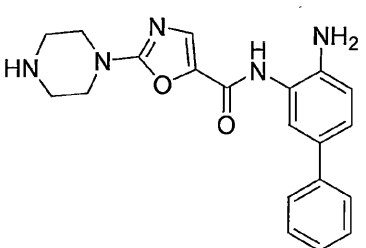
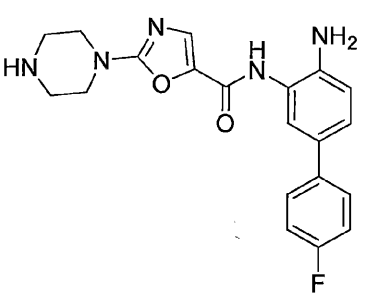
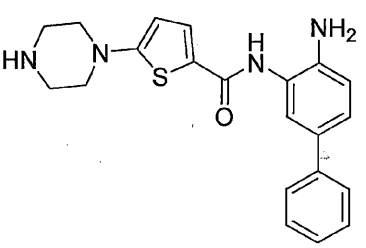
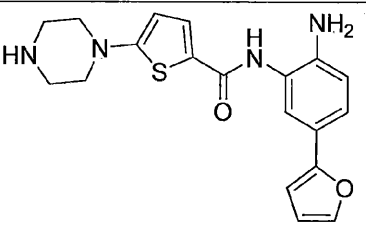
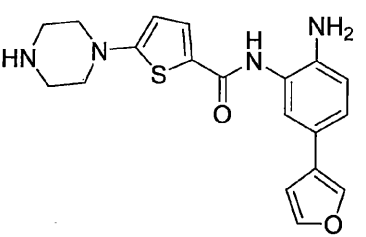
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

	0 6 1
	0 6 2
	0 6 3
	0 6 4
	0 6 5
	0 6 6

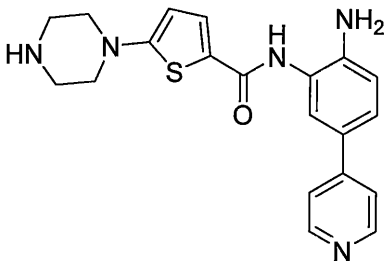
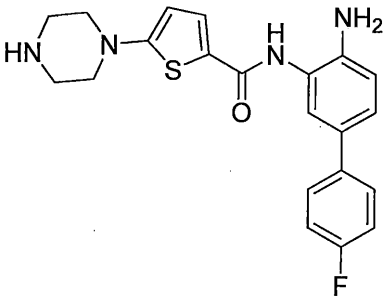
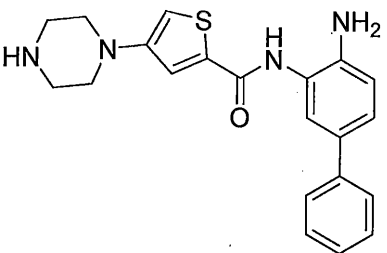
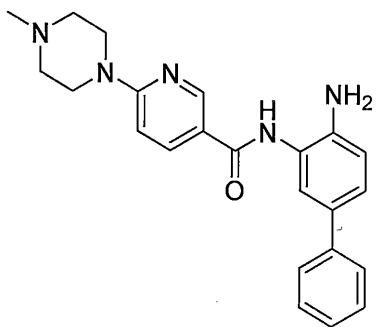
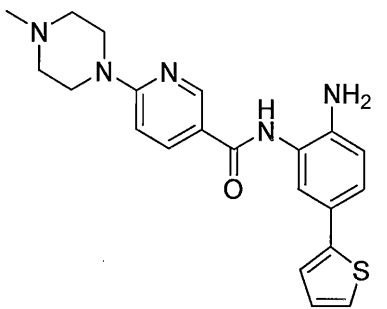
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

	0 6 7
	0 6 8
	0 6 9
	0 7 0
	0 7 1

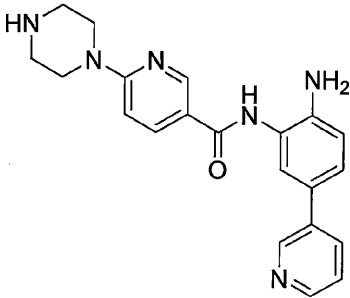
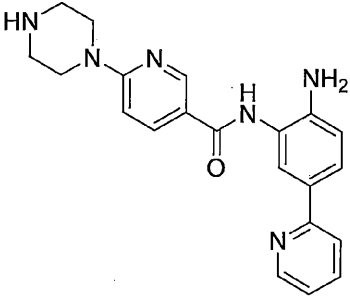
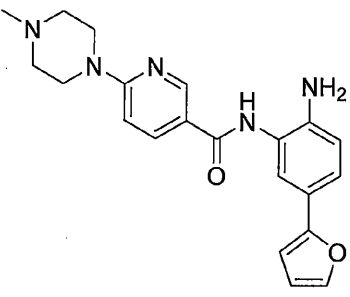
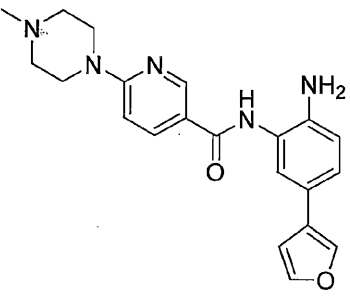
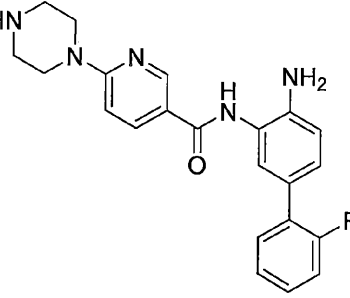
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

	0 7 2
	0 7 3
	0 7 4
	0 7 5
	0 7 6

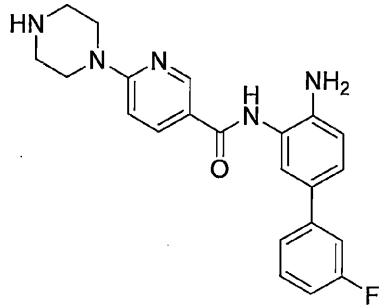
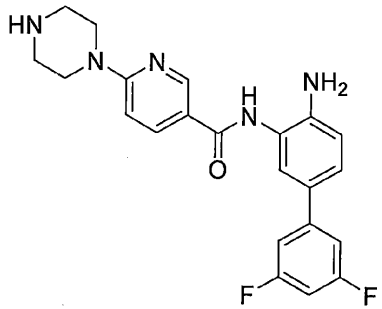
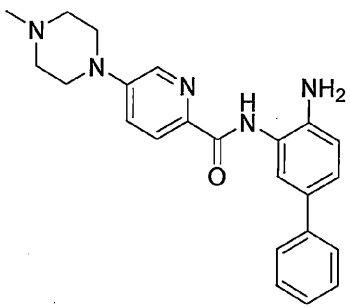
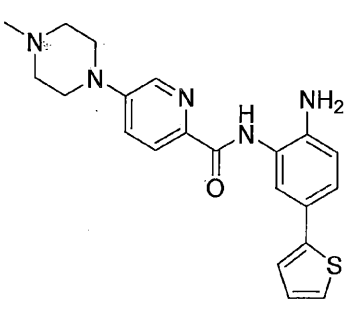
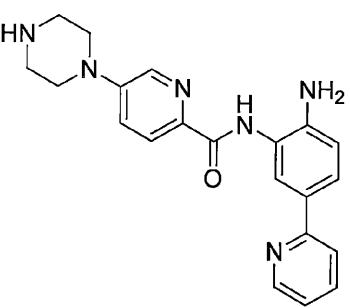
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

	0 7 7
	0 7 8
	0 7 9
	0 8 0
	0 8 1

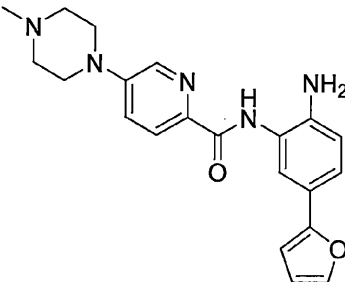
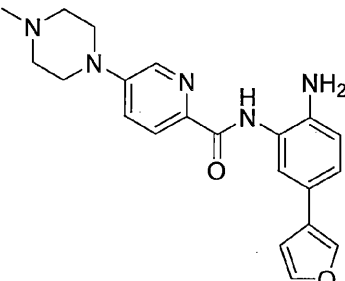
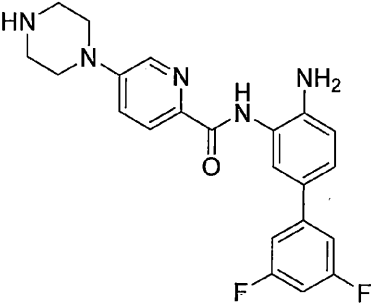
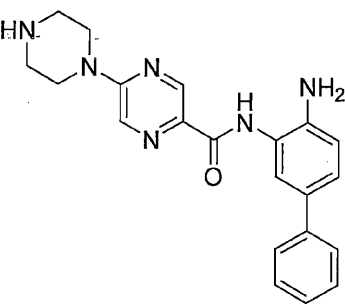
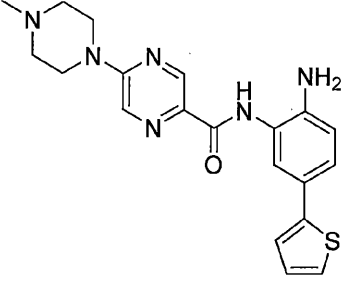
10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

	0 8 2
	0 8 3
	0 8 4
	0 8 5
	0 8 6

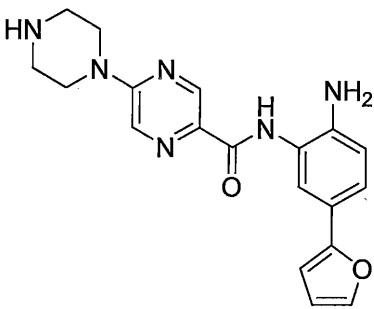
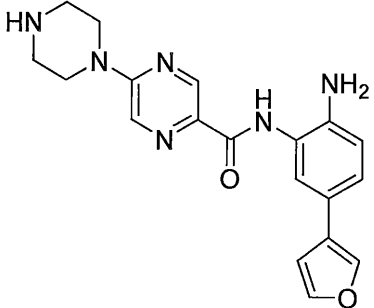
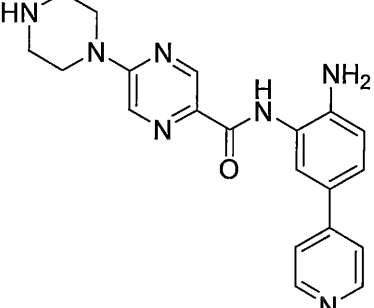
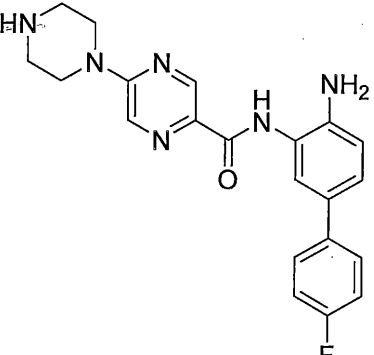
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

	0 8 7
	0 8 8
	0 8 9
	0 9 0

10

20

30

40

【0076】

一実施形態では、開示化合物は互変異性体として存在していてもよい。全ての互変異性体は、本明細書で提供する化合物の範囲内に含まれる。

【0077】

本明細書に記載の化合物はまた、1個または複数の原子が、同一原子番号を有するが通常天然に認められる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数の原子で置

50

換された、同位体標識化合物を含む。本明細書に記載の化合物への組み込みに好適な同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 及び ^{35}S が挙げられるがこれらに限定されない。一実施形態では、同位体標識化合物は、薬物または基質の組織分布試験に有用である。別の実施形態では、重水素などのより重い同位体へと置換することにより、より高い代謝安定性（例えば、長いインビボ半減期または低用量条件）がもたらされる。別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は ^2H （すなわち、重水素）同位体を含む。

【0078】

更に別の実施形態では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などのポジトロン放射同位体への置換は、基質受容体占有率を調べるポジトロン断層法（PET）検査において有用である。同位体標識化合物は、任意の好適な方法により、または、非標識試薬を用いない場合の代わりに適切な同位体標識試薬を用いたプロセスにより調製される。

【0079】

本明細書に記載の特定化合物、及び異なる置換基を有し本明細書に記載の1つまたは複数の式に包含されるその他の化合物は、本明細書に記載の技術及び原料、ならびに、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 及びGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これら全ては参照により本開示に組み込まれる）に記載の技術及び原料を用いて合成する。本明細書に記載の化合物を調製するための一般的な方法は、本明細書で提供される式内に存在する様々な部分を導入するための適切な試薬及び条件を用いることで変更される。

【0080】

本明細書に記載の化合物は、民間の供給元から入手可能な化合物から始める任意の好適な手順を用いて合成されるか、または本明細書に記載の手順を用いて調製される。

【0081】

治療方法

対象における疾患または症状を治療するための方法に本発明の化合物を使用することができ、上記方法は、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0082】

一態様では、本発明は、その他のHDAC（例えば、HDAC 3及びHDAC 6）と比較して対象におけるHDAC 1及び／またはHDAC 2を選択的に阻害するための方法を提供し、式Iの化合物もしくは表1の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0083】

別の態様では、本発明は、その他のHDAC（例えば、HDAC 3及びHDAC 6）と比較して対象におけるHDAC 1及び／またはHDAC 2を選択的に阻害するための方法を提供し、式II、III、IVの化合物もしくは表1の化合物のいずれかまたはその薬

学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0084】

一実施形態では、本明細書に記載の式のいずれかの化合物（例えば、式 I、I I、I I I または I V）は、その他の H D A C と比較して 5～1000 倍の H D A C 1 及び／または H D A C 2 への選択性を有している。

【0085】

別の実施形態では、本明細書に記載の式のいずれかの化合物（例えば、式 I、I I、I I I または I V）は、H D A C 酵素アッセイで試験した場合、その他の H D A C と比較して約 5～1000 倍の H D A C 1 及び／または H D A C 2 への選択性を有している。

【0086】

特定の実施形態では、本化合物は、その他の H D A C と比較して 15～40 倍の H D A C 1 及び／または H D A C 2 への選択性を有している。

【0087】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物または表 1 の化合物のいずれかを対象に投与することを含む、対象における H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療するための方法を提供する。

【0088】

別の態様では、本発明は、式 I I、I I I、I V の化合物または表 1 の化合物のいずれかを対象に投与することを含む、対象における H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療するための方法を提供する。

【0089】

特定の実施形態では、本化合物は、異常ヘモグロビン症を患うまたはかかりやすい対象を治療することができる。好ましい実施形態では、本化合物は、鎌状赤血球症または β サラセミアを治療することができる。

【0090】

別の実施形態では、本発明の化合物は骨髄異形成症候群の治療に有用である。

【0091】

特定の実施形態では、疾患はがんである。

【0092】

特定の実施形態では、がんは、肺癌、結腸及び直腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌、脳癌、腎臓癌、卵巣癌、胃癌（stomach cancer）、皮膚癌、骨癌、胃癌（gastric cancer）、乳癌、神経膠腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、肝細胞癌、乳頭型腎癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、網膜芽細胞腫、頸部癌、黒色腫及び／または皮膚癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、食道癌、及び固形腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病またはリンパ腫である。その他の実施形態では、がんは、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、白血病またはリンパ腫である。更なる実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）または小細胞肺癌である。

【0093】

特定の実施形態では、がんは神経芽細胞腫である。

【0094】

更なる実施形態では、がんは、血液がん、例えば、白血病またはリンパ腫などである。特定の実施形態では、リンパ腫はホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態では、白血病は、骨髄性（myeloid）、リンパ球性、骨髄性（myelocytic）、リンパ芽球性または巨核球性の白血病である。

【0095】

特定の実施形態では、白血病は急性骨髄性白血病及び巨核球性白血病である。

【0096】

別の態様において、本明細書では、治療有効量の式 I の化合物、表 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩を必要とする対象にそれを投与することを含む、対象における鎌

10

20

30

40

50

状赤血球症、βサラセミア、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病、神経芽細胞腫または巨核球性白血病を治療するための方法を提供する。

【0097】

別の態様において、本明細書では、治療有効量の式 I I、I I I、I V の化合物、表 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩を必要とする対象にそれを投与することを含む、対象における鎌状赤血球症、βサラセミア、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病、神経芽細胞腫または巨核球性白血病を治療するための方法を提供する。

【0098】

それゆえ、本発明の別の態様では、本明細書に記載の治療有効量の式 I の化合物を必要とする対象にそれを投与することを含む、H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療するための方法を提供する。特定の実施形態では、対象は、このような治療を必要とすることが確認されている。特定の実施形態では、治療有効量の式 I の化合物または式 I の化合物を含む医薬組成物を必要とする対象に、所望の効果を得るのに必要となるような量及び時点で、それを投与することを含む、疾患を治療するための方法を提供する。

10

【0099】

特定の実施形態では、本方法は、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を必要とする対象（ヒトまたは動物を含むがこれらに限定されない）（必要であると確認された対象を含む）にそれを投与することを含む。

【0100】

それゆえ、本発明の更なる態様では、本明細書に記載の治療有効量の式 I の化合物を必要とする対象にそれを投与することを含む、H D A C 1 及び／または H D A C 2 が関与する疾患を治療するための方法を提供する。特定の実施形態では、対象は、このような治療を必要とすることが確認されている。特定の実施形態では、治療有効量の式 I I、I I I もしくは I V の化合物または式 I I、I I I もしくは I V の化合物を含む医薬組成物を必要とする対象に、所望の効果を得るのに必要となるような量及び時点で、それを投与することを含む、疾患を治療するための方法を提供する。

20

【0101】

特定の実施形態では、本方法は、治療有効量の式 I I、I I I もしくは I V の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を必要とする対象（ヒトまたは動物を含むがこれらに限定されない）（必要であると確認された対象を含む）にそれを投与することを含む。

30

【0102】

投与／用量／製剤

別の態様において、本明細書では、薬学的に許容される担体と共に少なくとも 1 種の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0103】

本発明の医薬組成物内における活性成分の実際の用量濃度は、患者に毒性とはならず、個々の患者、組成物及び投与方法における所望の治療効果を達成可能な活性成分の量を得るために、様々であり得る。

【0104】

特に、選択した用量濃度は、使用する特定の化合物の活性、投与時期、化合物の排出速度、治療期間、本化合物と組み合わせて使用するその他の薬物、化合物または物質、治療する患者の年齢、性別、体重、症状、全身健康及び既往歴、ならびに医学技術分野において周知の類似の因子を含む様々な因子によって決まる。

40

【0105】

通常の技能を有する医師、例えば、内科医または獣医は、必要とされる有効量の医薬組成物を容易に決定し処方することができる。例えば、内科医または獣医は、所望の治療効果を得るために必要な濃度未満の濃度で開示化合物を投薬するのに医薬組成物の投与を開始して、所望の効果が得られるまで用量を徐々に増加させることができる。

【0106】

50

特定の実施形態では、投与し易くかつ用量が均一な投与単位剤形に本化合物を製剤化することは極めて有利である。本明細書で使用する場合、投与単位剤形とは、治療する患者用の単一用量に適した物理的に不連続な単位のことを意味し、それぞれの単位は、所定の医薬賦形剤と共同して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の開示化合物を含有している。本発明の投与単位剤形は、(a) 開示化合物固有の特性及び得られる特定の治療効果、ならびに (b) 患者における疼痛、抑うつ性疾患または薬物中毒を治療するためのこのような開示化合物を調合／製剤化する技術分野に固有の制約に規定され、またそれらに直接的に依存する。

【0107】

一実施形態では、本発明の化合物は、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤または担体を使用して製剤化される。一実施形態では、本発明の医薬組成物は治療有効量の開示化合物及び薬学的に許容される担体を含む。

【0108】

本発明の組成物のいずれかの投与経路としては、経口、経鼻、経直腸、腔内、非経口、口内、舌下または局所が挙げられる。本発明において使用する化合物を、任意の好適な経路、例えば、経口または非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌側、（経）頬、（経）尿道、腔（例えば、経腔及び腔周囲で）、（経）鼻及び（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、硬膜内、皮下、筋肉内、皮膚内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入及び局所投与による投与用に製剤化してもよい。一実施形態では、好ましい投与経路は経口である。

【0109】

好適な組成物及び投与剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ゲルキャップ剤、トロッチ剤、分散液剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮貼付剤、ゲル剤、散剤、ペレット剤、泥膏剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、パスタ剤、硬膏剤、ローション剤、ディスク剤、坐剤、経鼻または経口投与用の液体噴霧剤、吸入用のドライパウダー製剤またはエアロゾル製剤、膀胱内投与用の組成物及び製剤などが挙げられる。本発明において有用な製剤及び組成物は本明細書に記載する特定の製剤及び組成物に限定されないということを理解すべきである。

【0110】

経口投与用としては、錠剤、糖衣錠、液剤、ドロップ剤、坐剤、または、カプセル剤、カプレット剤及びゲルキャップ剤が特に適している。経口使用を目的とした組成物は当該技術分野において周知の任意の方法に従い調製してもよく、このような組成物は、錠剤の製造に適した不活性で非毒性の医薬品添加剤からなる群から選択される1種または複数種の薬剤を含有していてもよい。このような添加剤としては、例えば、ラクトースなどの不活性賦形剤、コーンスターチなどの造粒剤及び崩壊剤、デンプンなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤が挙げられる。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または、上品にするために、もしくは活性成分の放出を遅延させるために、周知の技術を用いてコーティングされていてもよい。経口使用用製剤はまた、活性成分が不活性賦形剤と混合された硬ゼラチンカプセル剤として提供されてもよい。

【0111】

非経口投与用としては、開示化合物を、注射もしくは注入用、例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下の注射もしくは注入用に、または、ボラス用量もしくは持続注入の投与用に製剤化してもよい。懸濁化剤、安定化剤または分散剤などのその他の配合剤を任意選択的に含有していてもよい懸濁剤、液剤、または油性溶媒もしくは水性溶媒中のエマルジョン剤を使用してもよい。

【0112】

本明細書に記載の具体的な手順、実施形態、請求項及び実施例に対する多くの均等物について、当業者は理解し、または、通常の実験を行うだけで確認することが可能である。このような均等物は、本発明の範囲内であるとみなされ、本書に添付する特許請求の範囲により包含される。例えば、反応時間、反応サイズ／容量、実験試薬、例えば、溶媒、触

10

20

30

40

50

媒など、圧力、雰囲気条件、例えば、窒素雰囲気、及び還元剤／酸化剤、当業者に周知の代替条件、及び単に定型的な実験法を用いることを含むがこれらに限定されない反応条件における調整は本願の範囲内であると理解すべきである。

【0113】

本明細書において数値及び範囲を提供する場合、これらの数値及び範囲を包含する全ての数値及び範囲は、本発明の範囲内に包含されることを意味すると理解すべきである。更に、これらの範囲に含まれる全ての数値に加えて、数値範囲の上限または下限もまた本願とみなされる。

【0114】

以下の実施例において、本発明の態様について更に説明する。しかしながら、それらは、記載する本発明の教示または開示を限定するものではない。

【実施例】

【0115】

以下の実施例により本発明を更に説明するが、更に限定を行うと解釈されるべきではない。本発明の実施においては、特に明記しない限り、有機合成、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学及び免疫学における通常の手法を用いるが、それらは当業者の知るところである。

略語

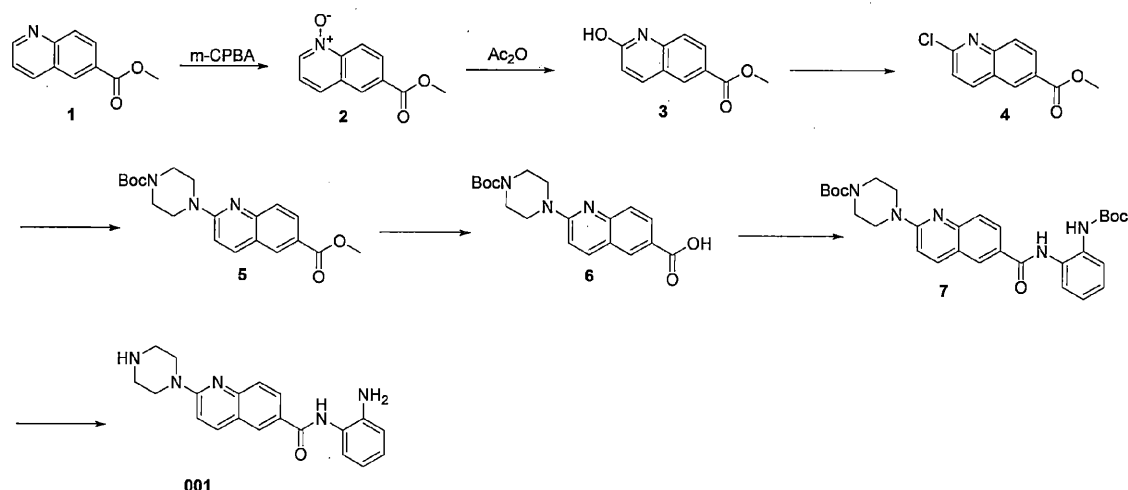
A c	アセチル	
°C	セルシウス度	20
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E D C I	1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩	
E A	酢酸エチル	30
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H O A t	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
m-C P B A	m-クロロペルオキシ安息香酸	
P E	石油エーテル	
P h	フェニル	
P y	ピリジン	
R u p h o s	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ- <i>i</i> -プロポキシ-1, 1'-ビフェニル	40
S-P h o s	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T o l	トルエンまたはトリル	
X a n t p h o s	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	

【0116】

合成手順

実施例 1－化合物 001 の合成：

【化 18】



10

20

【0117】

工程 1：

DCM (60 mL) 中のメチルキノリン-6-カルボン酸 (3.6 g、20 mmol) の溶液に m-CPBA (9.0 g、40 mmol) を室温でゆっくりと加え、その混合液を室温で一晩攪拌した。完了後、NaHCO₃ 飽和水溶液で混合液の反応を停止させ、続いて、水で洗浄し、濃縮して残液を得て、EtOH からの再結晶により精製し、DCM (200 mL) を加え、pH > 7 になるまで NaHCO₃ 飽和水溶液を 0℃ で加えた。有機層を分離してから乾燥、濾過して、黄色固体として化合物 2 (4.6 g、77%) を得た。

30

【0118】

工程 2：

Ac₂O (50 mL) 中の 6-(メトキシカルボニル)キノリン-1-オキシド (2.0 g、10 mmol) の溶液に、その混合液を 135℃ で一晩加熱した。完了後、混合液を水で希釈し、EA で抽出し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、カラム (DCM/MeOH/NH₃-H₂O = 250:50:1) で精製して粗生成物を得た。EA からの再結晶により混合液を精製し、淡色固体として化合物 3 (1.4 g、70%) を得た。

【0119】

工程 3：

DCM (100 mL) 中の化合物メチル 2-ヒドロキシキノリン-6-カルボン酸 (10 g、0.049 mol) と DMF (20 mL) の溶液に SOCl₂ (20 mL) を 0℃ でゆっくりと加え、その混合液を室温で 5 時間攪拌した。TLC により完了をモニタリングしてから、混合液を濃縮して残液を得て、DCM (200 mL) を加え、pH > 7 になるまで NaHCO₃ 飽和水溶液を 0℃ で加えた。有機層を分離してから乾燥、濾過 (フラッシュシリカゲル) 及び濃縮して、黄色固体として化合物 4 (10 g、92%) を得た。

40

【0120】

工程 4：

化合物メチル 2-クロロキノリン-6-カルボン酸 (10 g、0.045 mol) と、CuI (10 g、0.53 mol) と、N-boc-ピペラジン (25 g、0.135 mol) と K₂CO₃ (18.6 g、0.135 mol) の混合液を 100℃ で一晩攪拌

50

した。TLCにより完了をモニタリングした。混合液にEA (300 mL)を加え、濾過 (フラッシュシリカゲル)、濃縮し、残液を得て、水 (300 mL) 及びクエン酸飽和水溶液 (30 mL)を加え、室温で30分間攪拌してから濾過し、更なる精製を行うことなく黄色固体として化合物5 (18 g、粗生成物)を得た。

【0121】

工程5：

EtOH (100 mL)とTHF (100 mL)中の、化合物メチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸 (18 g、粗生成物)と2MのNaOH (50 mL)の混合液を70℃で4時間攪拌した。TLCにより完了をモニタリングした。混合液を濃縮して残液を得て、水 (300 mL) 及びクエン酸飽和水溶液 (40 mL)を加え、濾過し、黄色固体として化合物6 (14.5 g、91%、2工程)を得た。

10

【0122】

工程6：

ピリジン (10 mL)中の、化合物6 (357 mg、1 mmol)と、ベンゼン-1,2-ジアミン (100 mg、0.9 mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (380 mg、2 mmol)の混合液を室温で一晩攪拌した。完了後、混合液を濃縮し、水 (100 mL)中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物7 (350 mg、粗生成物)を得た。

20

【0123】

工程7：

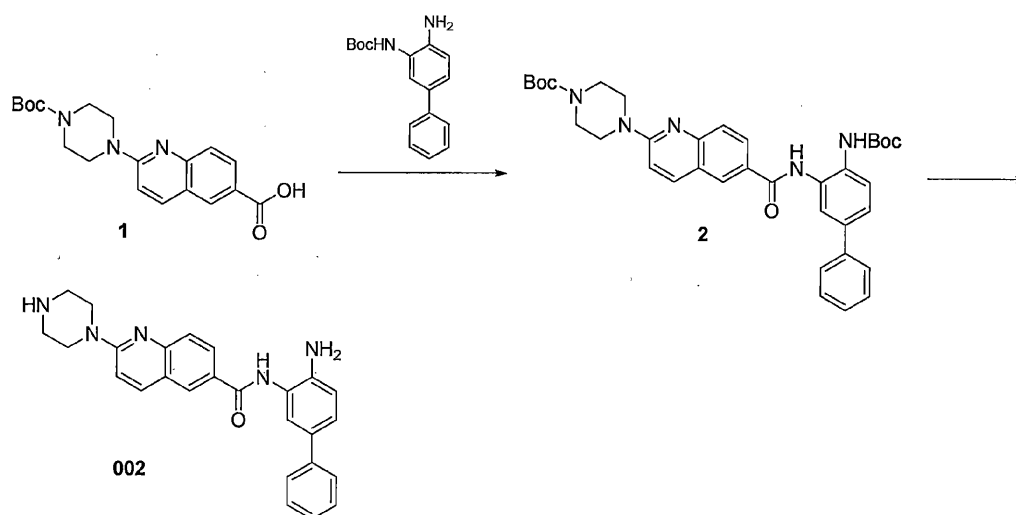
DCM (3 mL)中の化合物7 (350 mg、粗生成物)とTFA (3 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取HPLCで精製し、黄色固体として化合物001 (119 mg、34%、2工程)を得た。LCMS： $m/z = 348$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 16.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28–6.94 m, 4H), 4.00 (m, 4H), 3.27 (s, 4H)。

30

【0124】

実施例2—化合物002の合成：

【化19】



40

【0125】

50

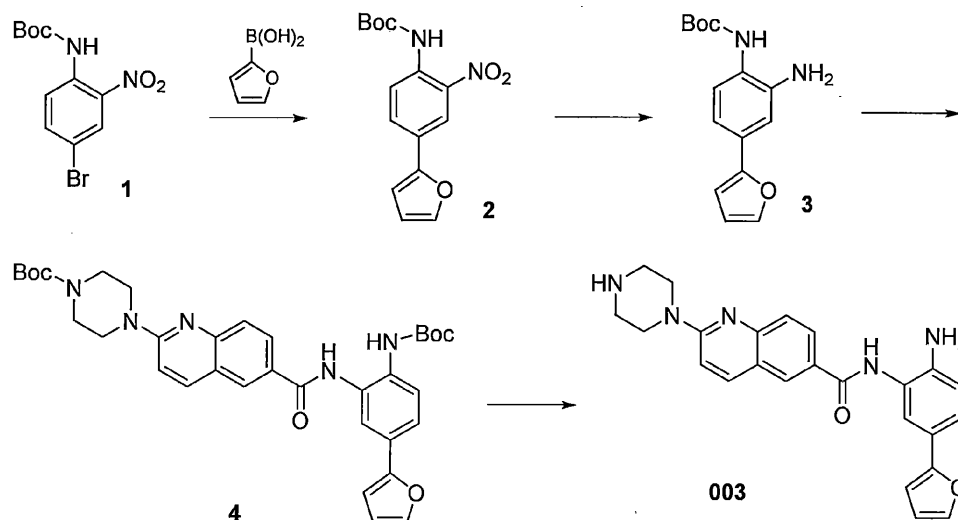
ピリジン（12 mL）中の、化合物1（357 mg、1 mmol）と、tert-ブチ（4-アミノ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）カルバメート（260 mg、9 mmol）と1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩（380 mg、2 mmol）の混合液を室温で一晩攪拌した。完了後、混合液を濃縮、水（80 mL）中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物2（415 mg、粗生成物）を得た。

工程 2：

DCM (4 mL) 中の化合物 2 (415 mg、粗生成物) と TFA (4 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 002 (139 mg、33%、2 工程) を得た。LCMS: $m/z = 424$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 16.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28–6.94 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 3.27 (s, 4H)。

実施例 3 - 化合物 003 の合成：

【化 20】



工程 1 :

N₂ 下、tert-ブチル 4-ブロモ-2-ニトロフェニルカルバメート (1.00 g、3.15 mmol) 及びフラン-2-イルボロン酸 (494 mg、4.41 mmol) と、ジオキサン (40 mL) と水 (8 mL) 中の 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン錯体 (200 mg、0.24 mmol) 及び炭酸カリウム (872 mg、6.31 mmol) の混合液を 90 °C で 18 時間加熱した。その後、その混合液を室温まで冷まし、ジオキサンを減圧下で除去した。残液を EA で抽出し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE、PE/EA = 50/1) で残液を精製し、黄色固体として化合物 2 (723 mg、76%) を得た。

【 0 1 2 9 】

工程 2 :

EtOH (30 mL) 中の、tert-ブチル 4-(フラン-2-イル)-2-ニトロフェニルカルバメート (673 mg、2.21 mmol) と、FeCl₃ (219 mg、5.21 mmol) と活性炭 (200 mg) の混合液に N₂H₄ (4 mL) を加えた。その混合液を 60 °C で 2 時間攪拌した。その後、濾過し、減圧下で濃縮した。残液を EA 及び水で分画した。混合 EA 層を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1、DCM) で残液を精製し、白色固体として化合物 3 (576 mg、95%) を得た。LCMS : m/z = 219.0 (M-56+H)⁺。

【0130】

工程 3 :

DMF (10 mL) 中の、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸 (140 mg、0.39 mmol) と HATU (140 mg、0.43 mmol) の混合液を室温で 15 分間攪拌した。それから、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (108 mg、0.43 mmol) を加えた。その混合液を 50 °C で 18 時間攪拌し、次に、水中に注いでから、その混合液を EA で抽出した。混合 EA 層を減圧下で濃縮し、分取 TLC で残液を精製し、化合物 4 (261 mg) を得た。LCMS : m/z = 614.2 (M+H)⁺。

【0131】

工程 4 :

MeOH (2 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)ビフェニル-4-イルカルバメート (261 mg) の混合液に HCl/ジオキサン (4 mL) を 0 °C で加えた。その混合液を 0 °C から室温に 18 時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、白色固体として化合物 003 (56 mg、ロット SP-0017146-043) を得た。LCMS : m/z = 414.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.99 (brs, 2H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 16.5, 1.5 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.27 (s, 4H)。

【0132】

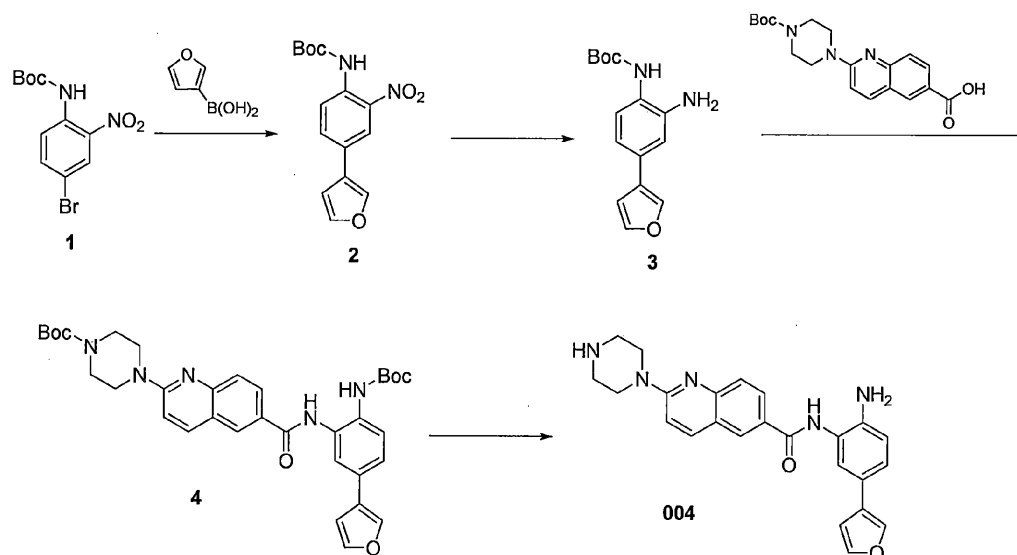
実施例 4-化合物 004 の合成 :

10

20

30

【化 2 1】



10

【0133】

20

工程 1：

ジオキサン（20 mL）中の化合物 1（3.16 g、10 mmol）の溶液に、フラン-3-イルボロン酸（1.45 g、13 mmol）、 K_3PO_4 （4.23 g、20 mmol）及び $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ （700 mg、0.7 mmol）を加えた。その混合液を 90 °C で一晩攪拌した。完了後、水を加え、その混合液を EA（2 × 150 mL）で抽出し、シリカカラムクロマトグラフィー（PE/EA 2/1）で有機層を精製し、黄色油状物として化合物 2（2.2 g、72 %）を得た。

【0134】

工程 2：

EA（10 mL）中の化合物 2（200 mg、0.65 mmol）の溶液に Pd/C （20 mg）を加えた。反応混合液を、 H_2 下、室温で 5 時間攪拌した。完了後、混合液を濾過し、EA（2 × 50 mL）で抽出し、黄色固体として化合物 3（180 mg、100 %）を得た。

30

【0135】

工程 3：

ピリジン（5 mL）中の、化合物 3（180 mg、0.66 mmol）と、2-(4-(tert-butoxycarbonyl)ピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸（260 mg、0.73 mmol）と EDCI（835 mg、4.4 mmol）の混合液を室温で一晩攪拌し、TLC によるモニタリングを実施した。水中に注ぎ、EA（2 × 100 mL）で抽出し、有機層を分離、乾燥し、分取 TLC（PE/EA 2/1）で精製し、オフホワイト固体として化合物 4（250 mg、62 %）を得た。

40

【0136】

工程 4：

DCM（5 mL）中の化合物 4（250 mg、0.4 mmol）の溶液に TFA（2 mL）を加え、混合液を室温で 2 時間攪拌した。完了後、得られた混合液を濃縮し、pH = 8 になるまで（水溶液） $NaHCO_3$ でアルカリ化した。沈殿物を回収し、水で洗浄し、白色粉末として化合物 004（100 mg、59 %）を得た。LCMS： $m/z = 414$ ($M+H$)⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.77（s, 1H），8.41（d, $J = 1.7$ Hz, 1H），8.11（dd, $J = 11.3$, 5.4 Hz, 2H），7.97（s, 1H），7.67（t, $J = 1.6$

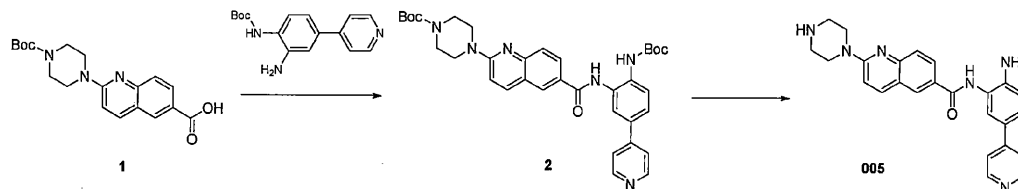
50

H z, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.8$ H z, 1 H), 7.42 (d, $J = 1.8$ H z, 1 H), 7.33–7.22 (m, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.2$ H z, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 3.74–3.63 (m, 4 H), 2.88–2.73 (m, 4 H).

【0137】

実施例5－化合物005の合成：

【化22】



10

【0138】

工程1：

2-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)quinoline-6-carboxylic acid (108 mg, 0.3 mmol), tert-butyl 2-amino-4-((pyridin-4-yl)phenyl)carbamate (86 mg, 0.3 mmol) and EDCI (173 mg, 0.9 mmol) were added to pyridine (3 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight. After the reaction was completed, the mixture was extracted with EA, washed with NaHCO₃ and saturated brine. The EA layer was concentrated to give compound 2 (200 mg, crude product).

20

【0139】

工程2：

tert-butyl 4-((6-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-((pyridin-4-yl)phenyl)quinoline-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate)phenyl)carbamate (260 mg, crude product) was added to DCM (2 ml). Then, TFA (2 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was purified by HPLC (salt method) to give compound 005 (90 mg, 51% yield, lot SP-0017467-057). LCMS: $m/z = 425.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 6.1$ H z, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.18–8.05 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ H z, 1H), 7.60 (d, $J = 6.4$ H z, 3H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.1$ H z, 1H), 7.30 (d, $J = 9.3$ H z, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ H z, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 4.7$ H z, 4H), 2.88–2.74 (m, 4H).

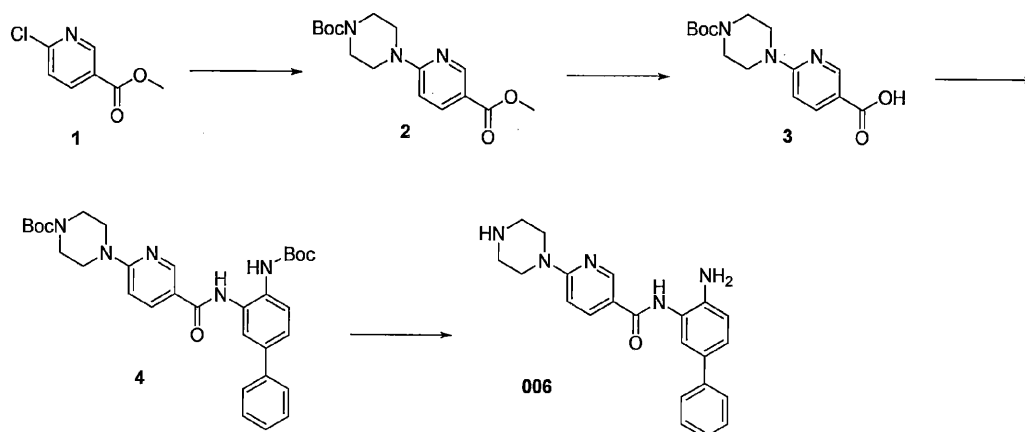
30

【0140】

実施例6－化合物006の合成：

40

【化 2 3】



10

【0141】

工程 1：

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の、メチル 6-クロロニコチネート (1.7 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (5.58 g、30 mmol) と DIPEA (6.45 g、50 mmol) の混合液を N_2 雰囲気下 95 °C で一晩攪拌した。その混合液を冷まし、EA (100 mL) 及び水 (100 mL) を加え、30 分間攪拌し、有機層を分離、乾燥、濃縮し、残液を得て、その残液を PE (100 mL) で洗浄し、淡黄色固体として化合物 2 (2.9 g、91%) を得た。

20

【0142】

工程 2：

THF (50 mL) と EtOH (50 mL) 中の、化合物 2 (3.2 g、10 mmol) と 2 M の NaOH (50 mL) の混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、残液を得て、HCl (2 M) を加えて pH 7 に調節し、濾過し、白色固体として化合物 3 (3.0 g、97%) を得た。

30

【0143】

工程 3：

ピリジン (15 mL) 中の、化合物 3 (307 mg、1 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノピフェニル-4-イルカルバメート (256 mg、0.9 mmol) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (573 mg、3 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (100 mL) 中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物 4 (470 mg、82%) を得た。

【0144】

工程 4：

DCM (3 mL) 中の化合物 4 (286 mg、0.5 mmol) と TFA (3 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 006 (84 mg、45%) を得た。LCMS: $m/z = 374$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.90–3.78 (m, 4H), 3.22 (d, $J = 4.9$ Hz

40

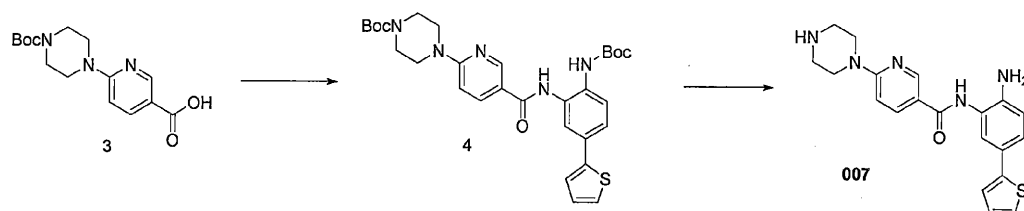
50

, 4 H) .

【0145】

実施例7－化合物007の合成：

【化24】



10

【0146】

工程1：

ピリジン（15 mL）中の、化合物3（307 mg、1 mmol）と、tert-ブチル 2-アミノ-4-（チオフエン-2-イル）フェニルカルバメート（261 mg、0.9 mmol）と1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（573 mg、3 mmol）の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水（100 mL）中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物4（463 mg、80%）を得た。

20

【0147】

工程2：

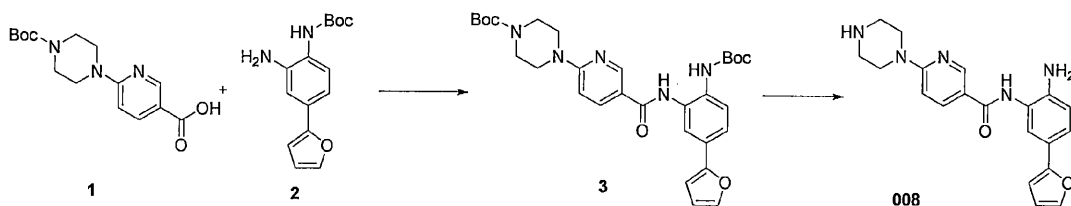
DCM（3 mL）中の化合物4（290 mg、0.5 mmol）とTFA（3 mL）の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取HPLCで精製し、黄色固体として化合物007（95 mg、50%）を得た。LCMS： $m/z = 380$ ($M+H$)⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.62（s, 1H），8.90（s, 2H），8.81（s, 1H），8.19（d, $J = 7.2$ Hz, 1H），7.45（s, 1H），7.36（d, $J = 5.0$ Hz, 1H），7.31（d, $J = 8.4$ Hz, 1H），7.25（d, $J = 3.4$ Hz, 1H），7.09–6.98（m, 2H），6.81（d, $J = 8.3$ Hz, 1H），5.20（s, 2H），3.86（s, 4H），3.22（s, 4H）。

30

【0148】

実施例8－化合物008の合成：

【化25】



40

【0149】

工程1：

ピリジン（4 mL）中の化合物1（175 mg、0.57 mmol）の溶液にtert-ブチル（2-アミノ-4-（フラン-2-イル）フェニル）カルバメート（156 mg、0.57 mmol）及びEDCI（218 mg）を加えた。その混合液を室温で一晩

50

攪拌した。溶液を蒸発させ、HCl (1N) で洗浄し、EA (20 ml × 3) で抽出し、水、食塩水で洗浄し、分取 TLC (PE/EA = 1/1) で精製し、白色固体として化合物 3 (128 mg、40%) を得た。

【0150】

工程 2 :

DCM (3 ml) 中の化合物 3 (124 mg、0.22 mmol) の溶液に TFA (1 ml) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、>7 に pH を調節し、濾過し、水で洗浄し、黄色固体として化合物 008 (77 mg、97.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.58–3.50 (m, 4H), 2.81–2.72 (m, 4H). LCMS: m/z = 364.2 (M+H)⁺。

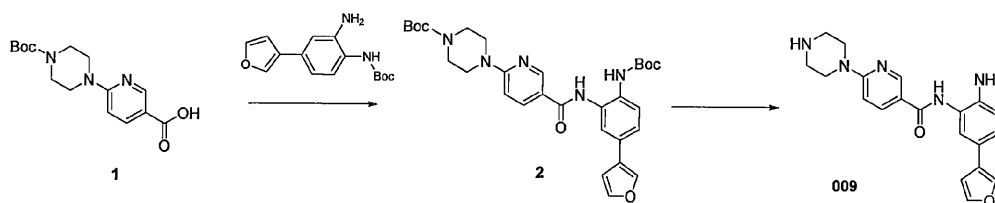
10

【0151】

実施例 9 – 化合物 009 の合成 :

【化 26】

20



30

【0152】

工程 1 :

6-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazine-1-yl)nicotinic acid (92 mg、0.3 mmol)、tert-butyl 2-amino-4-(furan-3-yl)phenylcarbamate (82 mg、0.3 mmol) 及び EDCI (173 mg、0.9 mmol) をピリジン (3 ml) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。次工程用に粗化合物 2 (200 mg、粗生成物) を調製した。

【0153】

工程 2 :

tert-butyl 4-(5-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(furan-3-yl)phenyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (180 mg、粗生成物) を DCM (2 ml) 中に加えた。それから、TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応が終了すると、固体を濾過し、Et₂O で洗浄した。白色固体として化合物 009 (76 mg、収率 66%、ロット SP-0017467-083) を得た。LCMS: m/z = 364.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04–6.67 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.79 (s, 4H)。

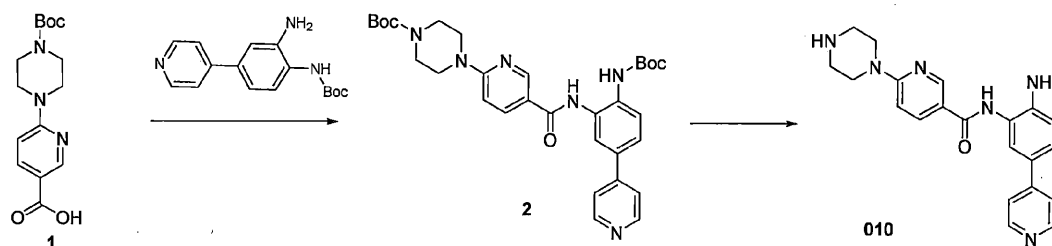
40

50

【0154】

実施例10－化合物010の合成：

【化27】



10

【0155】

工程1：

6-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)nicotinic acid (92 mg, 0.3 mmol), tert-butyl 2-amino-4-(pyridin-4-yl)phenylcarbamate (86 mg, 0.3 mmol) and EDCI (173 mg, 0.9 mmol) were added to pyridine (3 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight. After completion of the reaction, the mixture was extracted with EA, washed with citric acid, NaHCO₃ and saturated brine. The EA layer was concentrated and the residue was dried under reduced pressure to give compound 2 (150 mg, 85% yield).

20

【0156】

工程2：

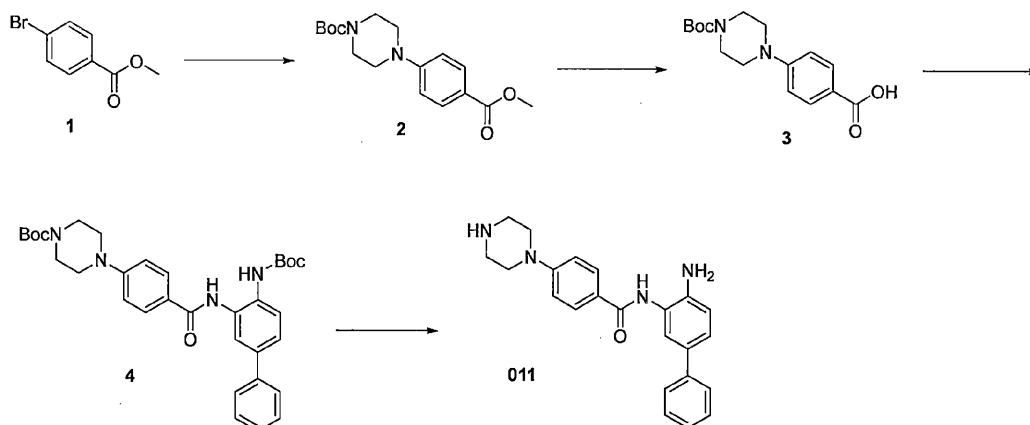
tert-butyl 4-(5-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(pyridin-4-yl)phenylcarbamoyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (150 mg, crude product) was added to DCM (2 ml). Then, TFA (2 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was purified by HPLC (salt method) to give compound 010 (60 mg, 61% yield, rot SP-0017467-049). LCMS: m/z = 375.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.62-4.48 (m, 4H), 2.84-3.73 (m, 4H).

30

【0157】

実施例11－化合物011の合成：

【化 28】



10

【0158】

工程 1：

トルエン (30 mL) 中の、メチル 4-ブロモベンゾエート (2.15 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (5.58 g、30 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (915 mg、1 mmol) と、Xantphos (478 mg、1 mmol) と Cs₂CO₃ (9.75 g、30 mmol、3 当量) の混合液を N₂ 雰囲気下 95℃ で一晩攪拌した。その混合液を冷まし、EA (100 mL) を加え、濾過、濃縮し、残液を得て、その残液を PE (100 mL) で洗浄して、淡黄色固体として化合物 2 (2.88 g、90%) を得た。

20

【0159】

工程 2：

THF (50 mL) と EtOH (50 mL) 中の、化合物 2 (3.2 g、10 mmol) と 2 M の NaOH (50 mL) の混合液を 60℃ で 3 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、残液を得て、HCl (2 M) を加えて pH 7 に調節し、濾過し、白色固体として化合物 3 (3.0 g、100%) を得た。

30

【0160】

工程 3：

ピリジン (15 mL) 中の、化合物 3 (306 mg、1 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (256 mg、0.9 mmol) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (573 mg、3 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (100 mL) 中に注ぎ、次に濾過し、黄色固体として化合物 4 (438 mg、85%) を得た。

【0161】

工程 4：

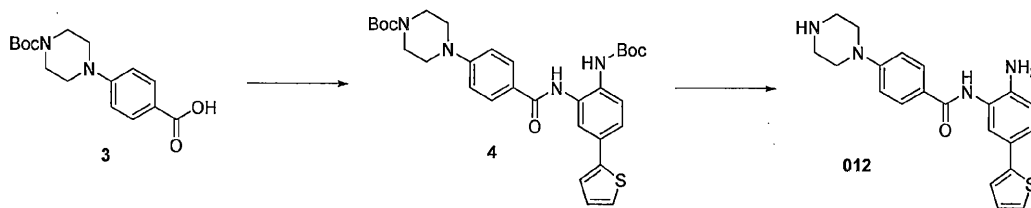
DCM (3 mL) 中の化合物 4 (286 mg、0.5 mmol) と TFA (3 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 011 (112 mg、60%) を得た。LCMS: m/z = 373 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 17.4, 4.6 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.25-3.13 (m, 4H), 2.92-2.

40

50

【 0 1 6 2 】

【化 2 9】



10

工程 1 :

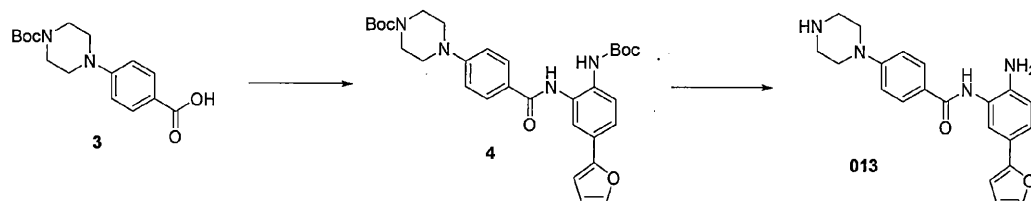
20

工程 2：

30

実施例 13 - 化合物 013 の合成：

【化 3 0】



40

工程 1 :

50

(573 mg、3 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水(100 mL)中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物4(410 mg、81%)を得た。

【0167】

工程2:

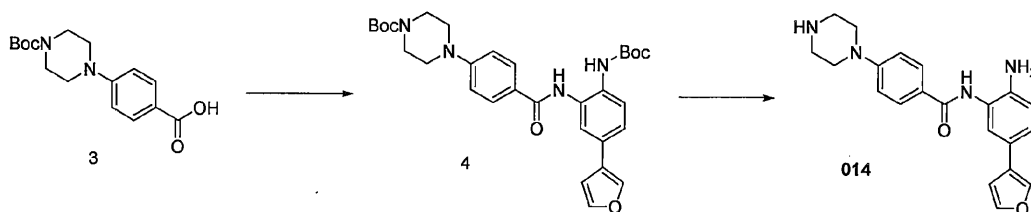
DCM(3 mL)中の化合物4(281 mg、0.5 mmol)とTFA(3 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取HPLCで精製し、黄色固体として化合物013(107 mg、59%)を得た。LCMS: $m/z = 363$ ($M+H$)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.49(s, 1H), 7.89(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.51(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.32(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.99(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61(d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.51(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.20(s, 4H), 2.84(s, 4H).

10

【0168】

実施例14-化合物014の合成:

【化31】



20

【0169】

工程1:

ピリジン(15 mL)中の、化合物3(306 mg、1 mmol)と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)-フェニルカルバメート(246 mg、0.9 mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(573 mg、3 mmol)の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水(100 mL)中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物4(420 mg、83%)を得た。

30

【0170】

工程2:

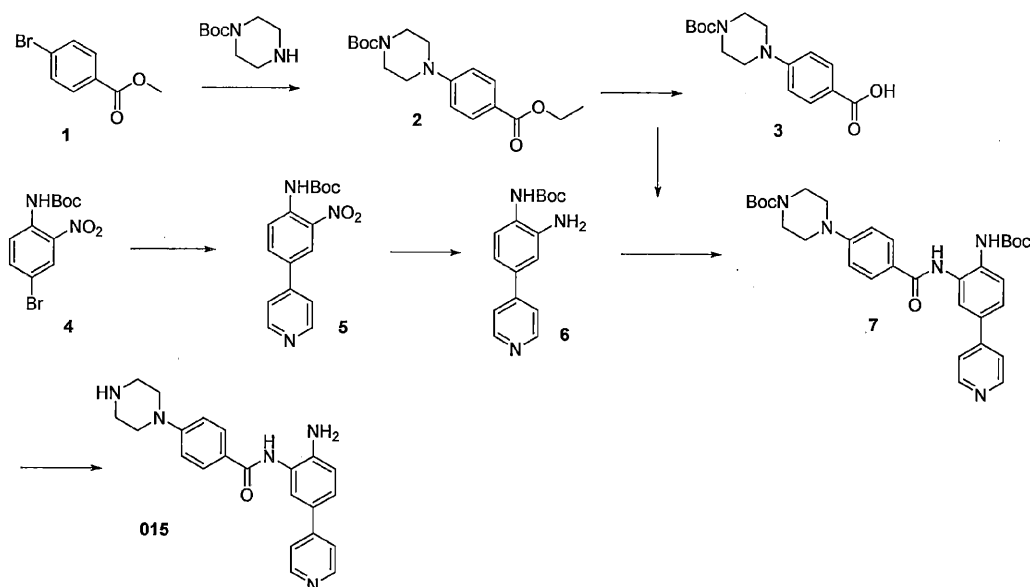
DCM(3 mL)中の化合物4(281 mg、0.5 mmol)とTFA(3 mL)の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取HPLCで精製し、黄色固体として化合物014(100 mg、55%)を得た。LCMS: $m/z = 363$ ($M+H$)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.50(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.89(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.23(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86-6.73(m, 2H), 4.92(s, 2H), 3.19(d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.84(d, $J = 4.6$ Hz, 4H).

40

【0171】

実施例15-化合物015の合成:

【化 3 2】



【0172】

工程 1：

トルエン (20 ml) 中の化合物 1 (500 mg、2.32 mmol) の溶液に、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.3 g、3.0 当量)、Pd₂(dba)₃ (213 mg、0.1 当量)、Ruphos (108 mg、0.1 当量) 及び Cs₂CO₃ (2.273 g、3.0 当量) を一晩、N₂ 雰囲気下 95℃ で加えた。その混合液をセライトに通して濾過し、濃縮し、EA (2×80 ml) で抽出し、次に、Et₂O で洗浄した。黄色固体として化合物 2 (623 mg、84%) を得た。

【0173】

工程 2：

THF (8 ml) 中の化合物 2 (623 mg、1.94 mmol) の溶液に 2 N の NaOH (5 ml) 及び EtOH (2 ml) を一晩、60℃ で加えた。その混合液を濃縮し、希 HCl で中和した。濾過後、白色固体の化合物 3 (550 mg、92%) を得た。

【0174】

工程 3：

ジオキサン (30 ml) と H₂O (6 ml) 中の、化合物 4 (3.17 g、10 mmol) の溶液に、ピリジン-4-イルボロン酸 (1.6 g、1.3 当量)、K₂CO₃ (2.763 g、2.0 当量)、Pd[PPh₃]₄ (808 mg、0.07 当量) を一晩、N₂ 雰囲気下 90℃ で加えた。その混合液をシリカゲルで濾過し、EA (2×150 ml) で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE:EA=4:1) で精製し、黄色固体の化合物 5 (2.127 g、67%) を得た。

【0175】

工程 4：

EtOH (15 ml) 中の化合物 5 (1.5 g、4.76 mmol) の溶液に FeCl₃ (154 mg、0.2 当量)、C (1.5 g) を 60℃ で加えた。N₂H₄H₂O (2.77 ml、12.0 当量) をゆっくりと滴加し、3 時間反応させた。その混合液をセライトに通して濾過し、濃縮し、H₂O で洗浄し、茶色固体の化合物 6 (895 mg、66%) を得た。

【0176】

10

20

30

40

50

工程 5 :

ピリジン (5 ml) 中の、化合物 3 (100 mg、0.33 mmol) と、化合物 6 (131 mg、1.4 当量) と EDCI (250 mg、4.0 当量) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を濃縮し、EA (2×70 ml) で抽出し、食塩水 (2×60 ml) で洗浄し、分取 TLC (PE:EA=1:2) で精製し、白色固体として化合物 7 (126 mg、収率 67%) を得た。

【0177】

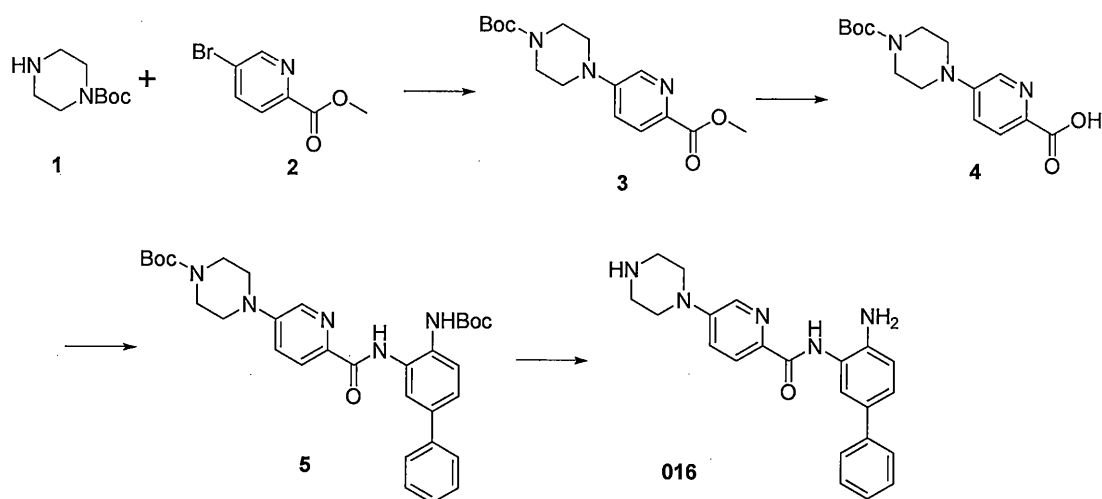
工程 6 :

DCM (3 ml) 中の化合物 7 (126 mg、0.22 mmol) の溶液に TFA (0.5 ml) を室温に加えた。反応液を 2 時間攪拌してから、濃縮し、分取 HPLC で精製し、白色固体として化合物 015 (26 mg、32%) を得た。LCMS: $m/z = 374$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.70–3.66 (m, 4H), 3.32 (s, 4H)。

【0178】

実施例 16 – 化合物 016 の合成 :

【化 33】



【0179】

工程 1 :

N₂ 下、トルエン (20 mL) 中の、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.04 g、5.55 mmol) 及びメチル 5-ブロモピコリネート (1.00 g、4.63 mmol) と、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (212 mg、0.23 mmol) と、S-Phos (384 mg、0.94 mmol) 及びリン酸カリウム (1.38 g、6.48 mmol) の混合液を 100 °C で 3 日間加熱した。その後、その混合液を室温まで冷まして濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで残液を精製し、黄色固体として化合物 3 (837 mg、56%) を得た。

【0180】

工程2：

THF (12 mL) 中の *t*-ブチル 4-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (837 mg、2.60 mmol) 及び LiOH (219 mg、5.21 mmol) と、水 (6 mL) 及び MeOH (3 mL) の混合液を、完了するまで 0℃ から室温に攪拌した。それからその混合液を減圧下で濃縮し、化合物 4 の粗 Li 塩を得た。LCMS: $m/z = 308.1$ (M+H)⁺。

【0181】

工程3：

DMF (4 mL) 中の、リチウム 5-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピコリネート (1.30 mmol) と HATU (545 mg、1.43 mmol) の混合液を室温で 30 分間攪拌した。それから、*tert*-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (407 mg、1.43 mmol) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、粗化合物 5 を得た。LCMS: $m/z = 574.2$ (M+H)⁺。

【0182】

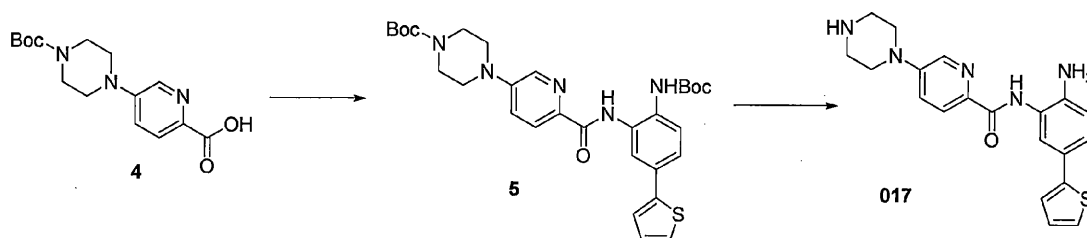
工程4：

MeOH (4 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)ビフェニル-4-イルカルバメート (1.30 mmol) の混合液に HCl/ジオキサン (8 mL) を 0℃ で加えた。その混合液を 0℃ から室温に 18 時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、白色固体として化合物 016 (73 mg、収率 15%、ロット SP-0017146-033) を得た。LCMS: $m/z = 374.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.85 (m, 4H)。

【0183】

実施例 17-化合物 017 の合成：

【化 34】



【0184】

工程1：

DMF (4 mL) 中の、リチウム 5-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピコリネート (1.30 mmol) と HATU (545 mg、1.43 mmol) の混合液を室温で 30 分間攪拌した。それから、*tert*-ブチル 2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニルカルバメート (416 mg、1.43 mmol)

01)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、粗化合物5を得た。LCMS： $m/z = 580.2 (M+H)^+$ 。

【0185】

工程2：

MeOH (4 mL) 中のtert-ブチル 3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)ビフェニル-4-イルカルバメート (1.30 mmol) の混合液にHCl/ジオキサン (8 mL) を0℃で加えた。その混合液を0℃から室温に18時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取HPLCで残液を精製し、白色固体として化合物017 (75 mg、収率15%、ロットSP-0017146-032) を得た。LCMS： $m/z = 380.1 (M+H)^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.85 (m, 4H)。

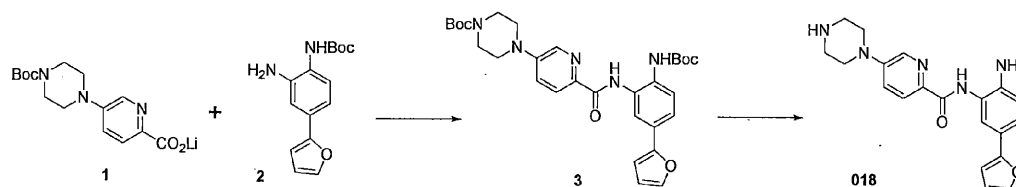
10

【0186】

実施例18-化合物018の合成：

【化35】

20



【0187】

30

工程1：

DMF (2 mL) 中の、リチウム 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピコリネート (200 mg、0.56 mmol) とHATU (214 mg、0.56 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (86 mg、0.31 mmol) を加えた。その混合液を室温で18時間攪拌した。水を加え、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、オフホワイト固体として粗化合物3 (170 mg、97%) を得た。

【0188】

工程2：

40

0℃で、DCM (2 mL) 中のtert-ブチル 4-(6-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.30 mmol) の溶液にTFA (1 mL) を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。分取HPLCで残液を精製し、黄色固体として化合物018 (53 mg、47%、2工程、ロットSP-0017146-122) を得た。LCMS： $m/z = 364.1 (M+H)^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H),

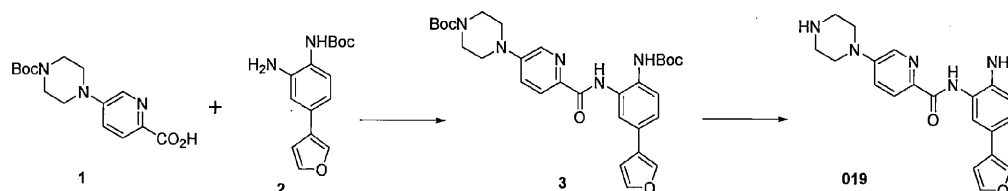
50

7.29 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.85 (m, 4H).

【0189】

実施例19－化合物019の合成：

【化36】



10

【0190】

工程1：

DMF (3 mL) 中の、リチウム 5-(4-(tert-butoxycarbonyl)ピペラジン-1-イル)ピコリネート (200 mg、0.56 mmol) と HATU (214 mg、0.56 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。tert-butil 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (86 mg、0.31 mmol) を加えた。その混合液を室温で18時間攪拌した。水を加え、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、オフホワイト固体として粗化合物3 (170 mg、97%) を得た。

20

【0191】

工程2：

0℃で、DCM (1.5 mL) 中の tert-butil 4-(6-(2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.30 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮し、分取HPLCで残液を精製し、黄色固体として化合物019 (67 mg、収率59%、2工程、ロットSP-0017146-120) を得た。LCMS： $m/z = 364.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.85 (m, 4H)。

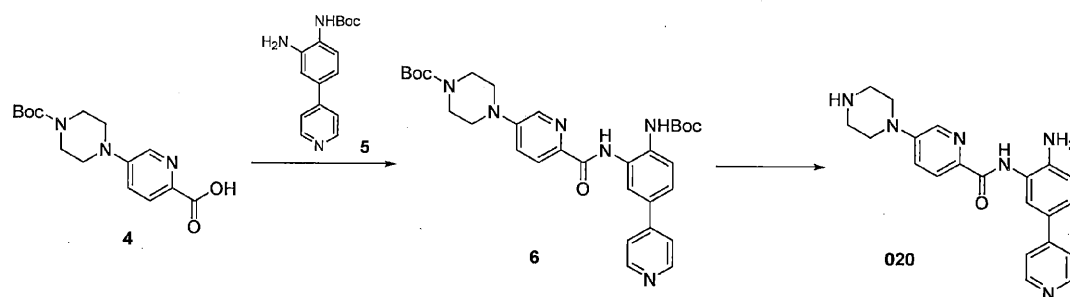
30

40

【0192】

実施例20－化合物020の合成：

【化 3 7】



10

【0193】

工程 1：

DMF (5 mL) 中の、化合物 4 (224 mg、0.63 mmol) と HATU (240 mg、0.63 mmol) の混合液を室温で 15 分間攪拌した。それから、化合物 5 (100 mg、0.35 mmol) を加えた。その混合液を室温で 18 時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、混合液を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、化合物 6 を得た。LCMS: $m/z = 575.3$ ($M+H$)⁺。

20

【0194】

工程 2：

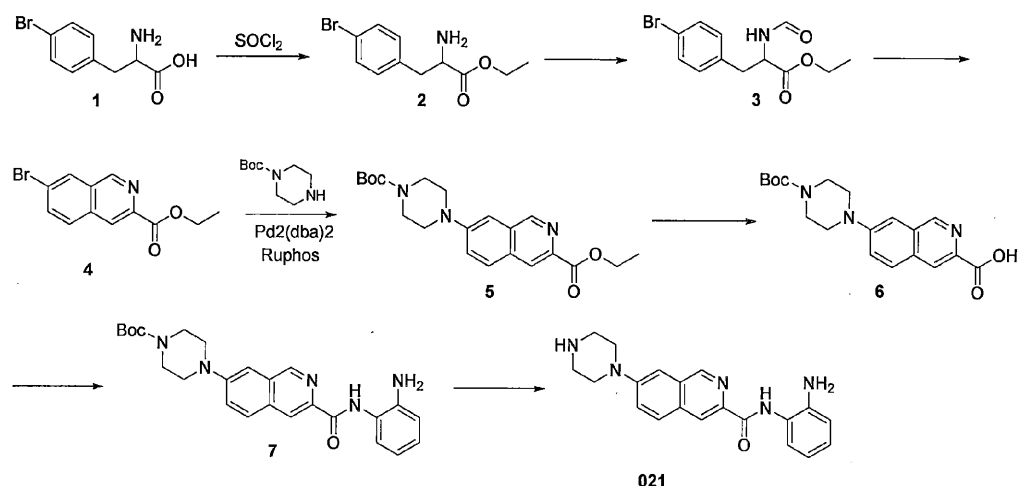
MeOH (1 mL) 中の化合物 6 (0.36 mmol) の混合液に HCl / ジオキサン (2.5 mL) を 0 °C で加えた。その混合液を 0 °C から室温に 18 時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、淡黄色固体として化合物 020 (79 mg、遊離アミン、収率 33%、2 工程、ロット SP-0017146-109) を得た。LCMS: $m/z = 375.2$ ($M+H$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.85 (m, 4H)。

30

【0195】

実施例 21 - 化合物 021 の合成：

【化 38】



10

【0196】

工程 1：

20

エタノール (1 L) 中の 2-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロパン酸 (50 g、0.2 mol) に SOCl2 (30 ml) を 0℃ で滴加した。滴加完了後、混合液を一晩還流させた。反応を停止させ、混合液を蒸発乾固させ、残分に EA (500 ml) 及び NaHCO3 飽和水溶液 (500 ml) を加えた。有機層を分離し、EA (200 ml) で水を抽出し、混合有機層を食塩水で洗浄し、Na2SO4 で乾燥し、蒸発乾固させ、更なる精製を行うことなく残分を次工程に使用した。黄色固体として 45 g の化合物 2 (収率 81%) を得た。LCMS: 99% UV-214、[M+H]: 272。

【0197】

工程 2：

30

CH3CN (500 ml) 中のエチル 2-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロパノエート (45 g、166 mmol) を含有するフラスコに HCOONH4 (95 g、1.5 mol) を室温に加え、続いて、90℃で一晩攪拌した。溶媒が蒸発した後、残液に水 (1 L) を加え、それから EA (300 ml × 3) で抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na2SO4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出: PE/EA = 4:1 ~ 3:1 から) で精製し、赤色固体としてエチル 3-(4-ブロモフェニル)-2-ホルムアミドプロパノエート (39 g、収率 80%) を得た。LCMS: 92% UV-214、[M+H]: 300。

【0198】

工程 3：

40

DCM (500 mL) 中のエチル-3-(4-ブロモフェニル)-2-ホルムアミドプロパノエート (39 g、130 mmol) の混合液に (COCl)2 (18 g、143 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。その後、反応溶液を 0℃ まで冷却し、FeCl3 (26 g、163 mmol) をその溶液に加え、続いて、室温で一晩攪拌した。溶液を CH2Cl2 で抽出した後、混合有機層を減圧下で濃縮し、黒色油状物を得た。油状物を EtOH (300 ml) 中に溶解し、濃 H2SO4 をその溶液に加え、80℃で一晩還流させた。溶液を飽和 NaHCO3 中に注ぎ、EA で抽出した。無水 Na2SO4 で乾燥させた後、溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 8:1 ~ 5:1) で残液を精製し、黄色固体としてエチル 7-プロモイソキノリン-3-カルボキシレート (5.2 g、収率 15%) を得た。LCMS: 95% UV-214、[M+H]: 280。

50

【0199】

工程4:

ジオキサン (150 mL) 中の、化合物4 (5.2 g、18.6 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (4.2 g、22.4 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (920 mg、1 mmol) と、RuPhos (950 mg、2 mmol) と Cs₂CO₃ (12 g、37 mmol) の混合液を N₂ 雰囲気下 100 °C で 4 時間攪拌した。その混合液を冷まし、濾過及び濃縮し、残液を得て、その残液を combiflash (溶出、PE:EA = 40%) で精製し、黄色固体として化合物5 (4.5 g、63%) を得た。LCMS: 98% UV-214、[M+H]⁺: 386。

【0200】

工程5:

MeOH (50 mL) と THF (50 mL) 中の、化合物5 (4.5 g、11.7 mmol) の溶液に、水 (30 mL) 中の NaOH (2.4 g、58.5 mmol) の水溶液を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮して残液を得て、その残液に水 (100 mL) を加え、次に、HCl (0.5 N) を慎重に用いて pH を約 6 に調節して黄色固体を分離し、その混合液を濾過し、固体を水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として化合物6 (3.5 g、収率 83%) を得た。LCMS: 98.9% UV-214、[M+H]⁺: 358。

【0201】

工程6:

ピリジン (10 mL) 中の、化合物6 (357 mg、1 mmol) と、ベンゼン-1,2-ジアミン (100 mg、0.9 mmol) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (380 mg、2 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。完了後、混合液を濃縮し、水 (100 mL) 中に注ぎ、濾過し、黄色固体として化合物7 (328 mg、粗生成物) を得た。

【0202】

工程7:

DCM (3 mL) 中の化合物7 (328 mg、粗生成物) と TFA (3 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物021 (101 mg、29%、2 工程) を得た。LCMS: m/z = 348 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO): 3.501 (t, 4H), 3.88 (t, 4H), 7.45 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.146 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。

【0203】

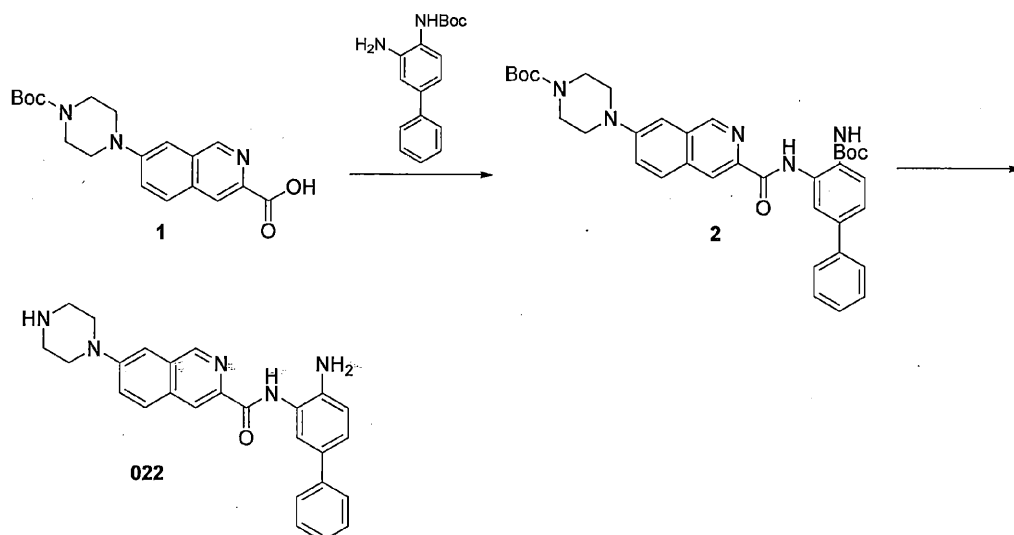
実施例22-化合物022の合成:

10

20

30

【化 3 9】



10

【0204】

20

工程 1：

DCM (100 ml) 中の、化合物 1 (1.5 g、4.2 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (1.43 g、5 mmol) と、HATU (2.4 g、6.3 mmol) と、DIPEA (1.1 g、8.4 mmol) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を蒸発乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) で残分を精製し、黄色固体として化合物 2 (1.6 g、収率 62%) を得た。LCMS: 97% UV-214、[M+H]: 624。

【0205】

工程 2：

DCM (100 ml) 中の化合物 2 (1.6 g、2.57 mmol) の溶液にジオキサン (30 ml) 中の 4 N の HCl を加え、その混合液を室温で 2 時間攪拌し、反応を停止させてから、混合液を濾過し、固体をエーテル (20 ml) で洗浄し、乾燥させて、黄色固体として化合物 022 (1.29 g、HCl 塩、収率 83%) を得た。LCMS: 100% UV-214、[M+H]: 424。¹H NMR (500 MHz, MeOD): 3.506 (t, 4H), 3.881 (t, 4H), 7.453 (t, 1H), 7.527 (t, 2H), 7.671 (d, 1H), 7.737 (d, 2H), 7.811 (dd, 1H), 7.924 (m, 2H), 8.146 (dd, 1H), 8.343 (d, 1H), 9.171 (s, 1H), 9.574 (s, 1H)。

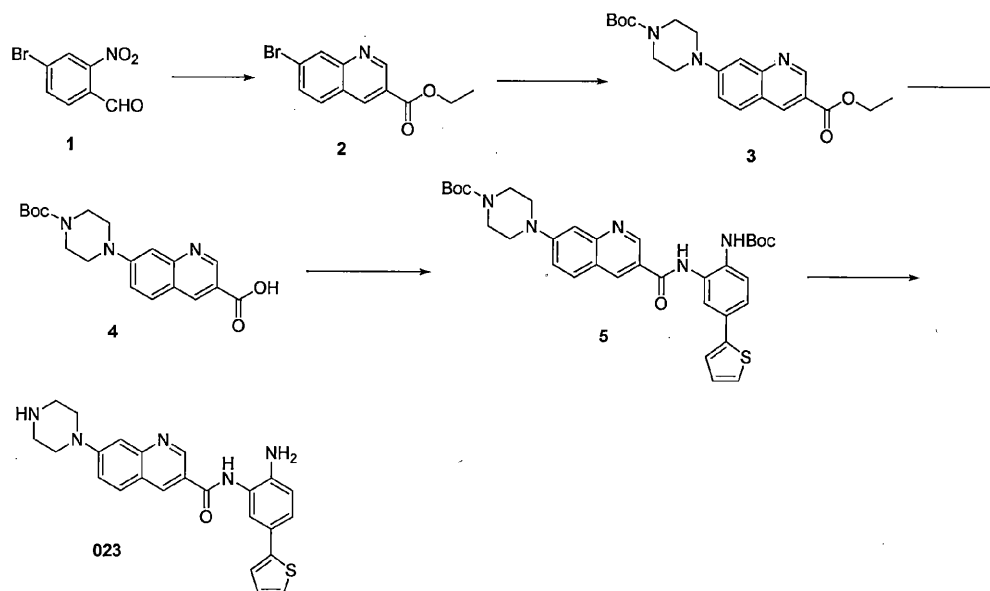
30

【0206】

40

実施例 23 - 化合物 023 の合成：

【化 40】



10

20

【0207】

工程 1：

EtOH (500 mL) 中の、化合物 1 (20 g、0.087 mol) とエチル 3,3-ジエトキシプロピオネート (33 g、0.17 mol) の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (87 g、0.39 mol) を加え、混合液を 90℃ で 12 時間攪拌した。TLC により完了をモニタリングした。冷ました後、蒸発させて、粗生成物を得た。次に、EA (600 mL)、 H_2O (300 mL)、 Na_2CO_3 (32 g) 中に投入し、1 時間攪拌した。有機層を分離し、乾燥、濾過及び濃縮し、黄色固体として化合物 2 (15 g、92%) を得た。

30

【0208】

工程 2：

トルエン (20 mL) 中の、化合物 2 (560 mg、2 mmol) と、N-boc-ピペラジン (1.3 g、7 mmol) と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 mg、0.2 mmol) と、Ruphos (200 mg、0.4 mmol) と Cs_2CO_3 (1.4 g、7.3 mmol) の混合液に、マイクロ波 (80℃ で 10 分間、110℃ で 30 分間、145℃ で 60 分間) を使用した。TLC により完了をモニタリングした。混合液に EA (30 mL) 及び H_2O (30 mL) を加えた。珪藻土に通して濾過した。有機層を分離し、洗浄、乾燥、濾過及び濃縮し、化合物 3 を得た。PE で洗浄し、黄色固体として精製化合物 3 (620 mg、約 100%) を得た。

40

【0209】

工程 3：

MeOH (10 mL) と THF (10 mL) 中の、化合物 3 (600 mg、1.56 mmol) と 2M の NaOH (5 mL) の混合液を 70℃ で 4 時間攪拌した。TLC により完了をモニタリングした。混合液を濃縮して残液を得て、水 (30 mL) 及びクエン酸を加えて、pH = 4~5 に調節し、EA で抽出した。有機層を分離し、洗浄、乾燥、濾過及び濃縮し、化合物 4 (500 mg、89.2%) を得た。

【0210】

工程 4：

DMF (10 mL) 中の、化合物 4 (107 mg、0.30 mmol) と tert-ブ

50

チル (2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバメート (70 mg、0.3 mmol) の溶液に、HOAT (81.6 mg、0.6 mmol)、EDCI (114.6 mg、0.6 mmol)、DIPEA (193.5 mg、1.5 mmol) を加えた。その混合液を 60℃で一晩攪拌した。LCMSによるモニタリングを完了させ、水 (10 ml) を加え、EAで抽出した。有機層を分離し、洗浄、乾燥、濾過及び濃縮し、粗生成物を得た。分取 TLCで精製し、化合物 5 (95 mg、56%) を得た。

【0211】

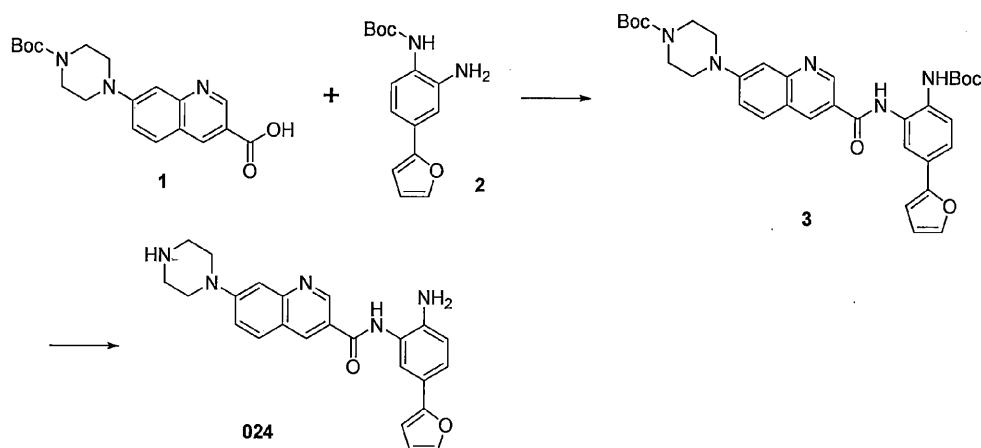
工程 5:

DCM (5 ml) 中の化合物 5 (95 mg、0.16 mmol) と TFA (2 ml) の混合液を室温で 2 時間攪拌し、LCMSによるモニタリングを完了させた。蒸発させて粗生成物を得て、分取 HPLCで精製し、化合物 023 (20 mg、34.2%) を得た。LCMS: $m/z = 430$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.45 (m, 4H)。

【0212】

実施例 24-化合物 024 の合成:

【化 41】



【0213】

工程 1:

ピリジン (6 mL) 中の、7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸 (139 mg、0.39 mmol) と EDCI (151 mg、0.79 mmol) の混合液を室温で 20 分間攪拌した。それから、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (107 mg、0.39 mmol) を加えた。その混合液を室温で 16 時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮した。残液を分取 TLCで精製し、油状物として化合物 3 (143 mg、48%) を得た。LCMS: $m/z = 614.3$ ($M+H$)⁺。

【0214】

工程 2:

DCM (1 mL) 中の t-ブチル 4-(3-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニル-カルバモイル)キノリン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (143 mg、0.23 mmol) の混合液に TFA (

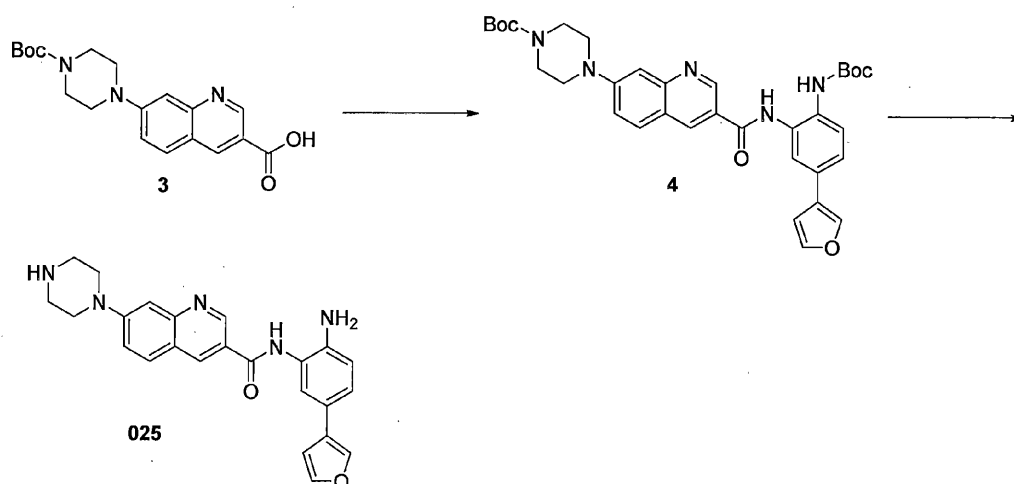
1 mL) を 0℃ で加えた。その混合液を 0℃ から室温に 18 時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、灰色固体として化合物 024 (37 mg、TFA 塩、ロット SP-0017146-056) を得た。LCMS: $m/z = 414.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.45 (m, 4H)。

【0215】

10

実施例 25 – 化合物 025 の合成：

【化 42】



20

【0216】

30

工程 1：

ピリジン (5 mL) 中の、化合物 3 (178 mg、0.5 mmol) と、tert-ブチル (2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニル)カルバメート (123 mg、0.45 mmol) と EDCI (573 mg、3 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌し、TLC によるモニタリングを実施した。水中に注いで EA (2×100 mL) で抽出した後、有機層を分離、乾燥し、分取 TLC (PE/EA 1/1) で精製し、オフホワイト固体として化合物 4 (140 mg、51%) を得た。

【0217】

工程 2：

DCM (5 mL) 中の化合物 4 (140 mg、0.23 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加え、混合液を室温で 2 時間攪拌した。完了後、得られた混合液を濃縮し、pH = 8 になるまで (水溶液) NaHCO₃ でアルカリ化した。沈殿物を回収し、水で洗浄し、オフホワイト固体として化合物 025 (19 mg、14%) を得た。LCMS: $m/z = 364.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.70–3.66

40

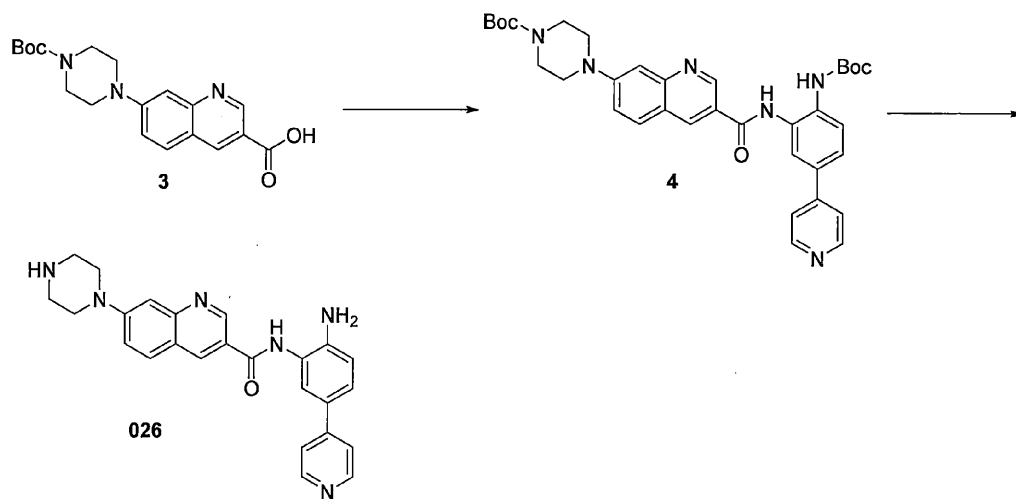
50

(m, 4H), 3.32 (s, 4H).

【0218】

実施例26－化合物026の合成：

【化43】



10

20

【0219】

工程1：

ピリジン (5 mL) 中の、化合物 3 (357 mg、1 mmol) と、tert-ブチル (2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル) フェニル) カルバメート (260 mg、0.9 mmol) と EDCI (381 mg、2 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌し、TLC によるモニタリングを実施した。水中に注ぎ、EA (2×100 mL) で抽出し、有機層を分離、乾燥し、分取 TLC (PE/EA 1/1) で精製し、オフホワイト固体として化合物 4 (240 mg、39%) を得た。

【0220】

工程2：

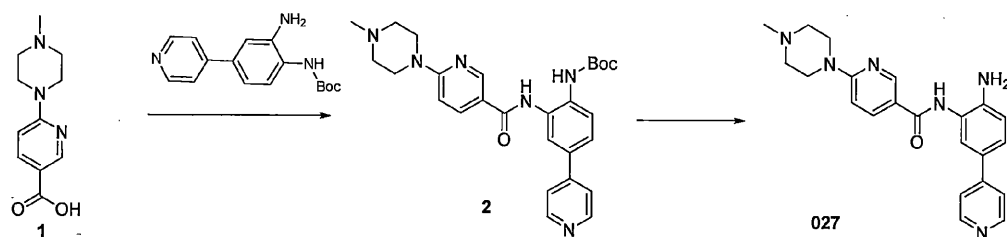
DCM (5 mL) 中の化合物 4 (240 mg、0.23 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加え、混合液を室温で2時間攪拌した。完了後、得られた混合液を濃縮し、pH = 8 になるまで (水溶液) NaHCO₃ でアルカリ化した。沈殿物を回収し、水で洗浄し、オフホワイト固体として化合物 026 (100 mg、62%) を得た。LCMS: m/z = 425 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.909 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92–7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61–7.53 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.92–6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.51 (s, 4H).

40

【0221】

実施例27－化合物027の合成：

【化 4 4】



10

【0222】

工程 1：

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (132 mg、0.6 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート (172 mg、0.6 mmol) 及び EDCI (346 mg、1.8 mmol) をピリジン (5 mL) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を EA で抽出し、クエン酸、NaHCO₃ 及び飽和食塩水で洗浄した。それから、有機層を濃縮し、化合物 2 (300 mg、粗生成物) を得た。

20

【0223】

工程 2：

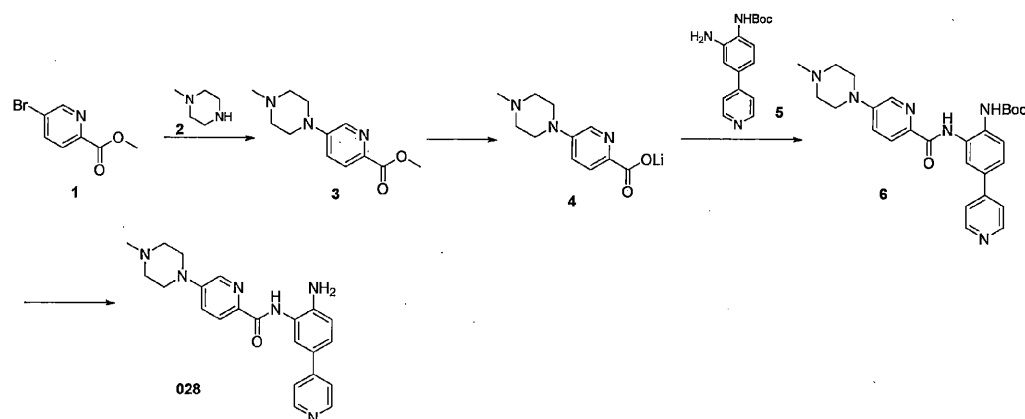
tert-ブチル 2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド)-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート (300 mg、粗生成物) を DCM (2 mL) 中に加えた。それから、TFA (2 mL) を加えた。その混合液を室温で 1 時間攪拌した。分取 HPLC (塩基法) で精製し、黄色固体として化合物 027 (40 mg、収率 13%、ロット SP-0017467-055) を得た。LCMS: m/z = 389.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53-8.45 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.43-2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

30

【0224】

実施例 28-化合物 028 の合成：

【化 4 5】



10

【0 2 2 5】

工程 1：

N₂ 下、トルエン (20 mL) 中の、1-メチルピペラジン (232 mg、2.31 mmol) 及びメチル 5-ブロモピコリネート (500 mg、2.31 mmol) と、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (53 mg、0.058 mmol) と、Ru-Phos (108 mg、0.23 mmol) 及び炭酸セシウム (2.26 g、6.94 mmol) の混合液を 100℃ で 18 時間加熱した。その後、その混合液を室温まで冷まして濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。残液を P E-E A で洗浄し、白色固体として化合物 3 (528 mg、100%) を得た。

20

【0 2 2 6】

工程 2：

0℃ で、THF (6 mL) と MeOH (1 mL) と水 (3 mL) 中の、メチル 5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピコリネート (528 mg、2.24 mmol) と LiOH (188 mg、4.49 mmol) の混合液に。その混合液を 0℃ から室温に 18 時間攪拌した。それからその混合液を減圧下で濃縮し、Li 塩として粗化合物 4 (294 mg) を得た。LCMS: m/z = 222.1 (M+H)⁺。

30

【0 2 2 7】

工程 3：

DMF (10 mL) 中の、化合物 4 (143 mg、0.63 mmol) と HATU (240 mg、0.63 mmol) の混合液を室温で 10 分間攪拌した。それから、化合物 5 (100 mg、0.35 mmol) を加えた。その混合液を室温で 18 時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、粗化合物 6 (150 mg) を得た。LCMS: m/z = 489.3 (M+H)⁺。

【0 2 2 8】

工程 4：

MeOH (1 mL) 中の化合物 6 (0.36 mmol) の混合液に HCl / ジオキサン (4 M、2 mL) を 0℃ で加えた。その混合液を 0℃ から室温に 18 時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、黄色固体として化合物 028 (59 mg、遊離アミン、収率 24%、2 工程、ロット SP-0017146-108) を得た。LCMS: m/z = 389.3 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2

40

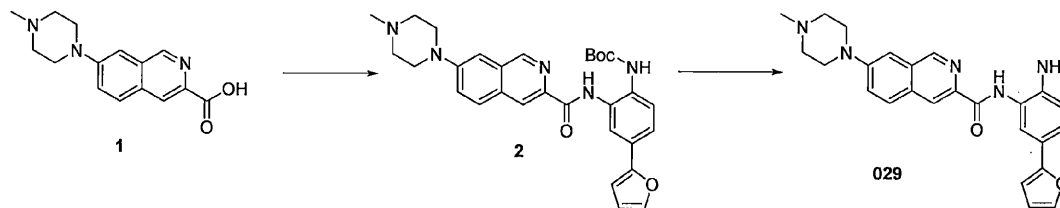
50

H), 3.38 (m, 4H), 2.47 (m, 4H).

【0229】

実施例29－化合物029の合成：

【化46】



10

【0230】

工程1：

ピリジン (5 ml) 中の、化合物1 (100 mg、0.37 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル) フェニルカルバメート (151 mg、1.5 当量) と EDCI (550 mg、7.0 当量) の混合液を 25℃ で一晩攪拌した。その混合液を濃縮し、EA (2×50 ml) で抽出し、食塩水 (2×60 ml) で洗浄した。分取 TLC (PE:EA = 1:3) で精製し、黄色油状物として化合物2 (150 mg、収率 39%) を得た。

20

【0231】

工程2：

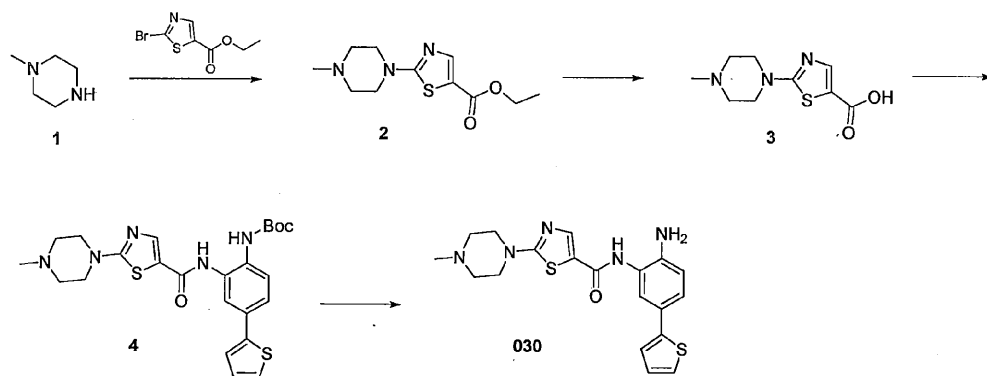
DCM (2 ml) 中の化合物2 (150 mg、0.28 mmol) の溶液に TFA (0.5 ml) を室温で加えた。反応液を2時間攪拌した。その後、その反応液を濃縮し、黄色固体として化合物029 (33 mg、27%) を得た。LCMS: m/z = 428 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75–7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.78 (s, 3H)。

30

【0232】

実施例30－化合物030の合成：

【化 4 7】



10

【0 2 3 3】

工程 1：

DMF (20 ml) 中の、化合物 1 (432 mg、4.6 mmol) 及びエチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (1 g、4.2 mmol) と Et₃N (1.27 g、12.6 mmol) の溶液に、90℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、EA (20 ml × 2) で抽出し、水、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、黄色固体として化合物 2 (1.2 g、粗生成物) を得た。

20

【0 2 3 4】

工程 2：

EtOH (10 ml) 中の化合物 2 (1.2 g、4.7 mmol) と NaOH (2.5 ml、2 M) の溶液に、60℃で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH < 7 に調節し、濃縮し、化合物 3 (2.0 g、若干の NaCl を含有する) を得た。

【0 2 3 5】

工程 3：

ピリジン (10 ml) 中の、化合物 3 (454 mg、2 mmol) と、tert-ブチル (2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル)カルバメート (290 mg、1 mmol) と EDCI (382 mg、2 mmol) の溶液に。その混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、EA (15 ml × 2) で抽出し、水で洗浄し、白色固体として化合物 4 (210 mg、粗生成物) を得た。

30

【0 2 3 6】

工程 4：

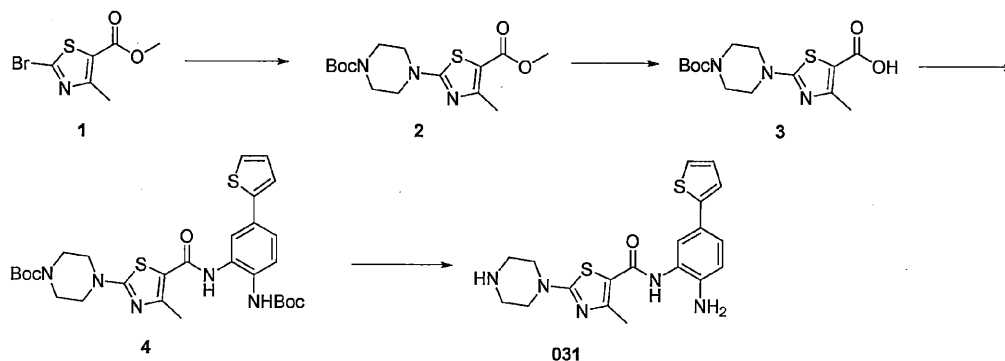
DCM (5 ml) 中の化合物 4 (210 mg、0.42 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH < 7 に調節し、濾過し、白色固体として化合物 030 (58 mg、34%) を得た。LCMS: m/z = 500 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32–7.23 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.79–6.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.505–3.485 (s, 4H), 2.42–2.41 (s, 4H), 2.227 (s, 3H)。

40

【0 2 3 7】

実施例 31 – 化合物 031 の合成：

【化 4 8】



10

【0238】

工程 1：

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の、メチル 2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (472 mg、2 mmol) と、tert-ブチル ピペラジーン-1-カルボキシレート (1.12 g、6 mmol) と DIPEA (1.29 g、10 mmol) の混合液を N₂ 雰囲気下 95 °C で一晩攪拌した。その混合液を冷まし、EA (100 mL) 及び水 (100 mL) を加え、30 分間攪拌し、有機層を分離、乾燥、濃縮し、残液を得て、その残液を PE (100 mL) で洗浄し、淡黄色固体として化合物 2 (477 g、70%) を得た。

20

【0239】

工程 2：

THF (5 mL) と EtOH (5 mL) 中の、化合物 2 (341 mg、1 mmol) と 2 M の NaOH (5 mL) の混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、残液を得て、HCl (2 M) を加えて pH 7 に調節し、濾過し、白色固体として化合物 3 (298 mg、91%) を得た。

30

【0240】

工程 3：

DMF (5 mL) 中の、化合物 3 (307 mg、1 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル) フェニルカルバメート (290 mg、1 mmol) と、HOAT (136 mg、1 mmol) と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (573 mg、3 mmol) と DMAP (244 mg、2 mmol) の混合液を 55 °C で一晩攪拌した。その混合液を水 (100 mL) 中に注ぎ、濾過し、残液を得て、その残液を分取 TLC で精製し、黄色固体として化合物 4 (90 mg、15%) を得た。

【0241】

工程 4：

DCM (3 mL) 中の化合物 4 (90 mg、0.15 mmol) と TFA (3 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 031 (34 mg、57%) を得た。LCMS: m/z = 400 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.85 (s, 4H)。

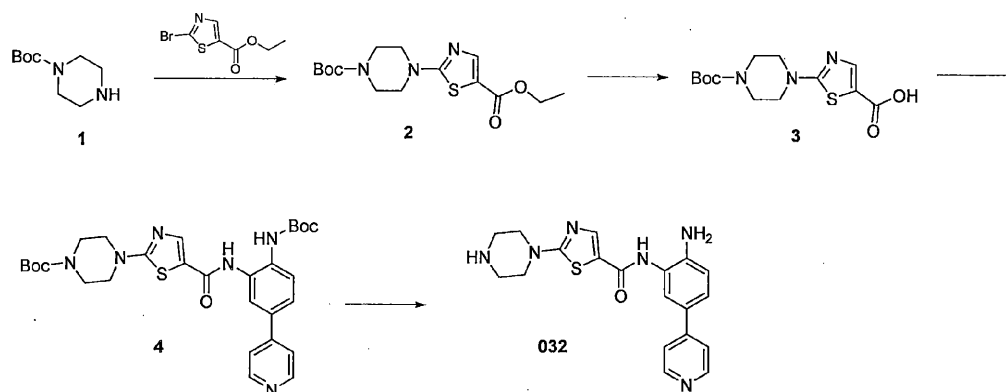
40

【0242】

実施例 32-化合物 032 の合成：

50

【化 4 9】



10

【0 2 4 3】

工程 1 :

DMF (20 ml) 中の、化合物 1 (860 mg、4.6 mmol) 及びエチル 2-
 ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (1 g、4.2 mmol) と Et₃N (1.2
 7 g、12.6 mmol) の溶液に、90℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、EA (2
 0 ml × 2) で抽出し、水、食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、黄色固体として化合物 2
 (1.8 g、粗生成物) を得た。

20

【0 2 4 4】

工程 2 :

EtOH (10 ml) 中の化合物 2 (500 mg、1.46 mmol) と NaOH (2
 ml、2 M) の溶液に、60℃で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH < 7 に調節し、
 濾過し、水で洗浄し、白色固体として化合物 3 (394 mg、86.1%) を得た。

【0 2 4 5】

工程 3 :

ピリジン (4 ml) 中の、化合物 3 (95 mg、0.3 mmol) と、tert-ブチル
 (2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)カルバメート (86 mg、0.
 3 mmol) と EDCI (172 mg、0.9 mmol) の溶液に。その混合液を室温
 で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、EA (15 ml × 2) で抽出し、水で洗浄し、白色固
 体として化合物 4 (220 mg、粗生成物) を得た。

30

【0 2 4 6】

工程 4 :

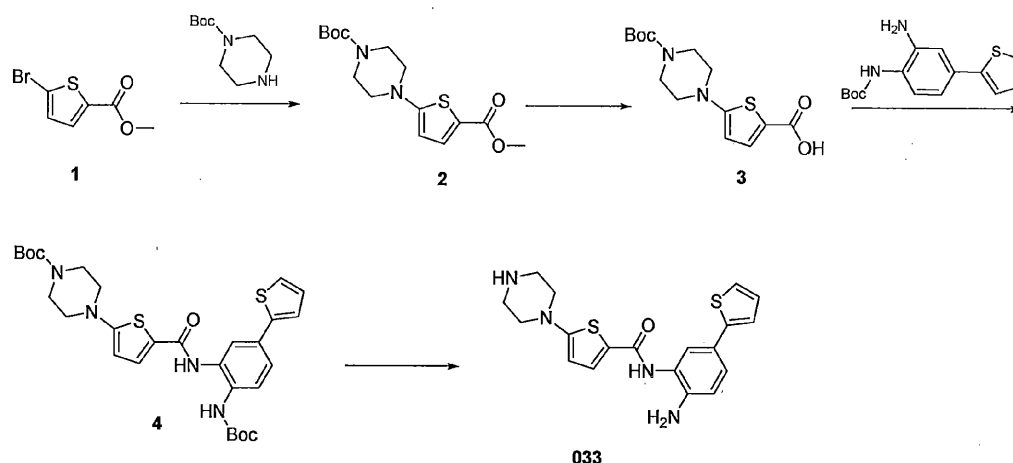
DCM (2 ml) 中の化合物 4 (200 mg、0.37 mmol) の溶液に TFA (1
 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH < 7 に調節
 し、濾過し、白色固体として化合物 032 (68 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 2.79 (s, 4H). LCMS: m/z = 382 (M + H)⁺。

40

【0 2 4 7】

実施例 33 - 化合物 033 の合成 :

【化 50】



10

【0248】

工程 1：

メチル 5-ブロモチオフェン-2-カルボキシレート (663 mg、3 mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.674 g、9 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 mg、0.3 mmol)、RuPhos (140 mg、0.3 mmol) 及び Cs_2CO_3 (2.934 g、9 mmol) をトルエン (15 ml) 中に加えた。その混合液を 95℃で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィーで精製し、緑色固体として化合物 2 (660 mg、収率 56%) を得た。

20

【0249】

工程 2：

tert-ブチル 4-(5-(メトキシカルボニル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (640 mg、1.96 mmol) 及び NaOH (2 mol/L、4 ml) を、EtOH (4 ml) と THF (4 ml) 中に加えた。その混合液を 60℃で 3 時間攪拌した。pH を 6~7 に調節し、濾過し、 Et_2O で洗浄し、緑色固体として化合物 3 (600 mg、収率 87%) を得た。

30

【0250】

工程 3：

5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (94 mg、0.3 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (87 mg、0.3 mmol) 及び EDCI (173 mg、0.9 mmol) をピリジン (3 ml) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。次工程用に粗化合物 4 (200 mg) を使用した。

【0251】

工程 4：

tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.32 mmol) を DCM (2 ml) 中に加えた。それから、TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応が終了すると、pH を 8~9 に調節した。EA で抽出し、食塩水、HCl で洗浄し、HCl 塩として化合物 033 (49 mg、収率 42%、ロット SP-0017467-087) を得た。LCMS: $m/z = 385.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 2$

40

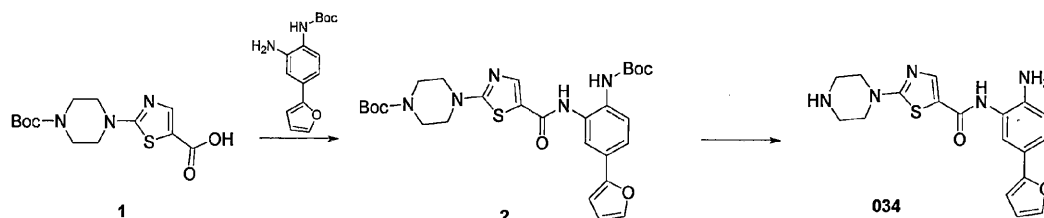
50

2.9, 10.9 Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.55 (dd, $J = 11.5, 6.6$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.35–3.20 (m, 4H).

【0252】

実施例34－化合物034の合成：

【化51】



【0253】

工程1：

ピリジン (2 ml) 中の、化合物1 (130 mg、0.41 mmol) と tert-ブチル (2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニル)カルバメート (118 mg、0.41 mmol) の溶液に、EDCI (237 mg、1.23 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。完了後、溶媒を蒸発させ、EA (20 ml $\times$ 2) で抽出し、水、食塩水で洗浄し、分取TLC (PE/EA = 1/1) で精製し、白色固体として化合物2 (135 mg、56%) を得た。

【0254】

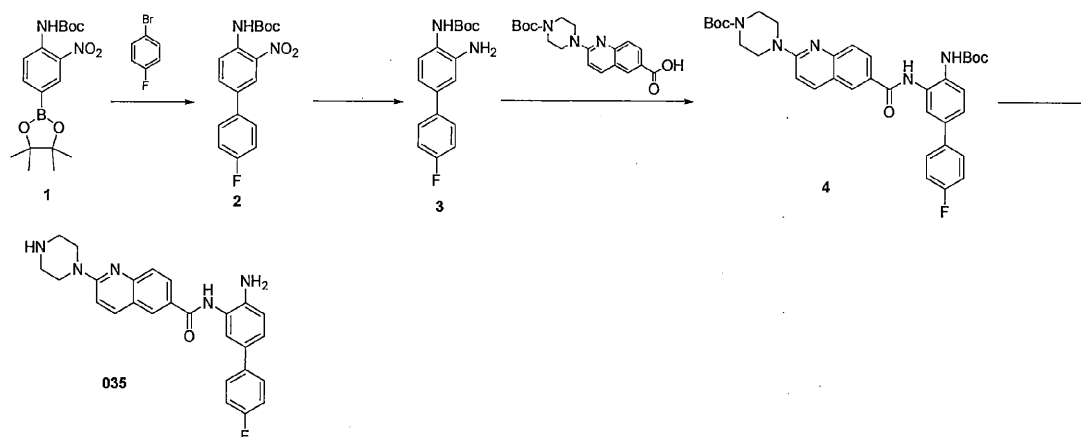
工程2：

DCM (2 ml) 中の化合物2 (120 mg、0.2 mmol) の溶液にTFA (1 ml) を加え、混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH 7～8に調節し、分取HPLCで精製し、白色固体として化合物034 (28 mg、31.8%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.52–6.48 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.82 (s, 4H). LCMS: $m/z = 370$ (M+H) $^+$ 。

【0255】

実施例35－化合物035の合成：

【化 5 2】



10

【0256】

工程 1：

ジオキサン (6 ml) と H_2O (3 ml) 中の、tert-ブチル 2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバメート (1.0 g、2.75 mmol) と 1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (480 mg、2.75 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (560 mg、5.50 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (160 mg、0.14 mmol) を加えた。その混合液を N_2 下 $100^\circ C$ で一晩攪拌した。混合液をカラム (PE/EA = 20/1) 上で直接精製し、黄色固体として化合物 2 (820 mg、90%) を得た。

20

【0257】

工程 2：

EtOH (12 ml) 中の、tert-ブチル 4'-フルオロ-3-ニトロビフェニル-4-イルカルバメート (800 mg、2.41 mmol) と $FeCl_3$ (80 mg、0.48 mmol) の溶液に、C (800 mg、63.41 mmol) を加え、 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (5 ml) を滴加した。その混合液を $60^\circ C$ で 2 時間攪拌した。その混合液を H_2O (3 × 100 ml) で抽出した。混合有機層を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体として化合物 3 (600 mg、80%) を得た。

30

【0258】

工程 3：

ピリジン (2.5 ml) 中の、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (115 mg、0.38 mmol) と 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)キノリン-6-カルボン酸 (151 mg、0.38 mmol) の溶液に、EDCI (226 mg、1.08 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。水層を H_2O (3 × 100 ml) で抽出した。混合有機層を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体として化合物 4 (200 mg、100%) を得た。

40

【0259】

工程 4：

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(6-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)キノリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.31 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を $0^\circ C$ で滴加した。得られた混合液を室温で 2 時間攪拌した。残液を分取 H

50

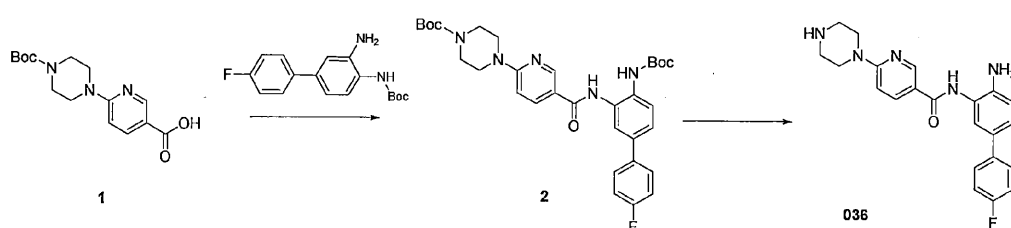
PLC (0.1% NH_4HCO_3 / 水-アセトニトリル) で精製し、白色固体として化合物 035 (64 mg、47%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz, 2H), 7.62–7.55 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34–7.26 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81–3.53 (m, 4H), 2.78 (dd, $J = 33.1, 28.1$ Hz, 4H). LCMS: $m/z = 442.3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0260】

10

実施例 36 – 化合物 036 の合成:

【化 53】



20

【0261】

工程 1:

6-(4-(tert-butoxycarbonyl)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (144 mg、0.47 mmol)、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (100 mg、0.33 mmol)、HATU (357 mg、0.94 mmol) 及び DIPEA (0.25 ml、1.41 mmol) を THF (5 ml) 中に加えた。その混合液を室温で2日間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を EA で抽出し、食塩水で洗浄した。カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2:1) で精製し、白色固体の化合物 2 (100 mg、収率 51%) を得た。

30

【0262】

工程 2:

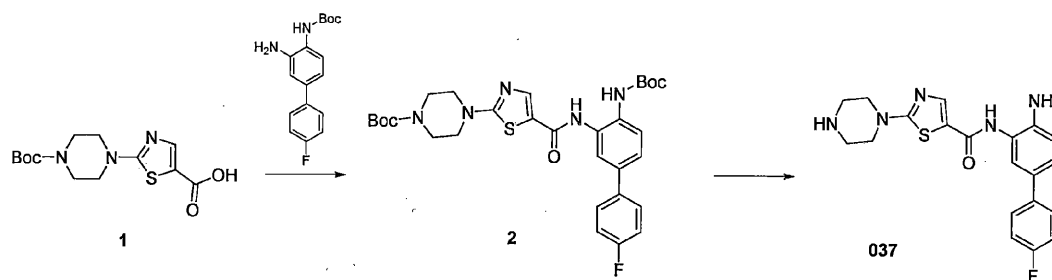
tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-butoxycarbonylアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.17 mmol) を DCM (0.5 ml) 中に溶解させた。それから、TFA (2 ml) を加えた。その混合液を2時間攪拌した。反応が終了すると、pH を 10 に調節した。EA で抽出し、有機層を濃縮し、Et₂O で洗浄し、白色固体の化合物 036 (52 mg、収率 79%、ロット SP-0017467-103) を得た。LCMS: $m/z = 392.2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 36.6$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 25.7$ Hz, 3H), 6.86 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.77 (s, 4H).

40

【0263】

実施例 37 – 化合物 037 の合成:

【化 5 4】



10

【0264】

工程 1：

ピリジン (2 ml) 中の、化合物 1 (200 mg、0.66 mmol) と、tert-ブチル (3-アミノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) カルバメート (100 mg、0.33 mmol) と EDCI (189 mg、0.99 mmol) の溶液に、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、EA (20 ml × 2) で抽出してから、HCl (1 N、10 ml)、水及び食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮し、黄色固体として化合物 2 (165 mg、83.7%) を得た。

20

【0265】

工程 2：

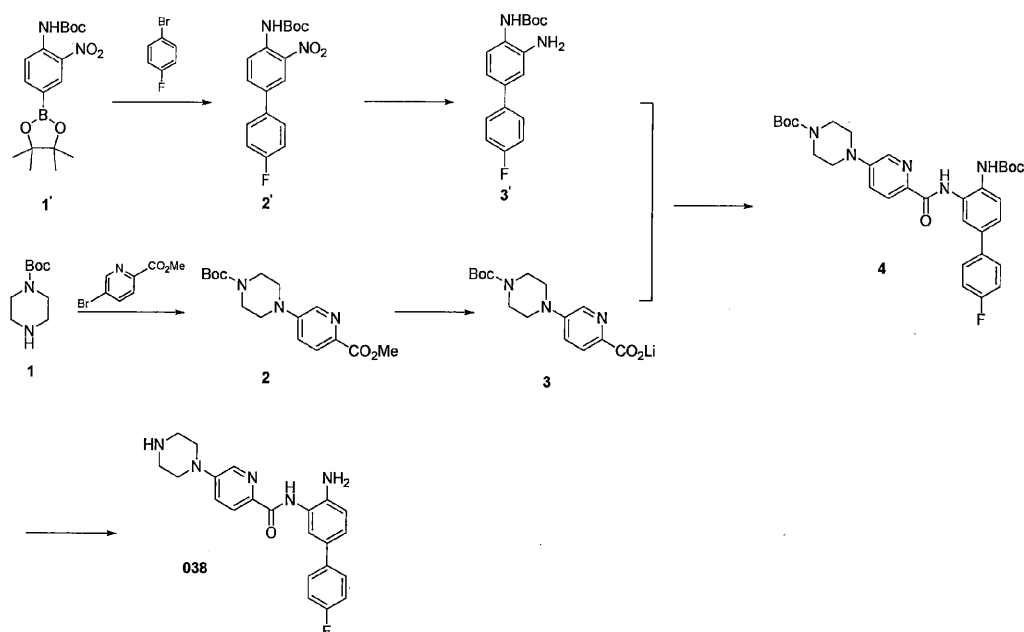
DCM (1 ml) 中の化合物 2 (165 mg、0.27 mmol) の溶液に TFA (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、pH 7~8 に調節し、Et₂O (10 ml) で洗浄し、黄色固体として化合物 037 (101 mg、92.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (s, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98–6.94 (m, 1H), 3.59–3.53 (m, 4H), 2.99–2.93 (m, 4H). LCMS: m/z = 398 (M+H)⁺。

30

【0266】

実施例 38 - 化合物 038 の合成：

【化 5 5】



【0267】

工程 1：

N₂ 下、トルエン (20 ml) 中の、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (448 mg、2.41 mmol) と、メチル 5-ブロモピコリネート (520 mg、2.41 mmol) と、Ruphos (109 mg、0.24 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (55 mg、0.06 mmol) と Cs₂CO₃ (2.35 g、7.23 mmol) の混合液を 100 °C で一晩加熱した。その後、その混合液を室温まで冷まし、濾過した。残液を減圧下で濃縮し、黄色固体 (750 mg、96%) を得た。

30

【0268】

工程 2：

MeOH (1 ml) と THF (6 ml) と水 (3 ml) 中の、tert-ブチル 4-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (750 mg、4.67 mmol) と LiOH (200 mg、4.67 mmol) の混合液を 0 °C で一晩攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。次に EA で洗浄し、減圧下で濃縮し、黄色固体 (800 mg、100%) を得た。

【0269】

工程 3：

ジオキサン (10 ml) と H₂O (5 ml) 中の、tert-ブチル 2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバメート (1.5 g、4.12 mmol) と 1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (717 mg、4.12 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (824 mg、8.24 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (238 mg、0.21 mmol) を加えた。その混合液を N₂ 下 100 °C で一晩攪拌した。混合液をカラム (PE/EA = 20/1) 上で直接精製し、黄色固体 (1.26 g、91%) を得た。

40

【0270】

工程 4：

EtOH (10 ml) 中の、tert-ブチル 4'-フルオロ-3-ニトロビフェニル-4-イルカルバメート (1.1 g、3.31 mmol) と FeCl₃ (98 mg、0

50

． 60 mmol) の溶液に、活性炭 (1.1 g、87.05 mmol) を加え、 $N_2H_4 - H_2O$ (5 ml) を滴加した。その混合液を 60 °C で 2 時間攪拌した。その混合液を H_2O (3 × 100 ml) で抽出した。混合有機層を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体 (1 g、100 %) を得た。

【0271】

工程 5：

DMF (10 ml) 中の、リチウム 5- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) ピコリネート (800 mg、2.61 mmol) と HATU (992 mg、2.61 mmol) の溶液に、室温で 15 分間攪拌した。tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (438 mg、1.45 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。水層を H_2O (3 × 200 ml) で抽出した。混合有機層を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。石油エーテル/EtOAc (2:1) の分取 TLC (シリカゲル、GF254 10-40 μ、25 × 25 cm) で残液を精製し、白色固体 (120 mg、14 %) を得た。

【0272】

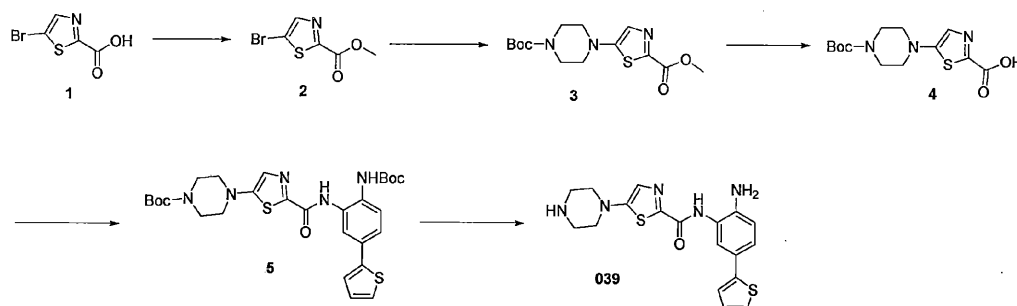
工程 6：

DCM (1.5 ml) 中の tert-ブチル 4- (6- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.20 mmol) の溶液に 0 °C で TFA (1.5 ml) を滴加した。得られた混合液を室温で 2 時間攪拌した。残混合液を減圧下で濃縮し、残液を分取 HPLC で精製した。水から白色固体を再結晶化し、凍結乾燥で乾燥させ、白色固体として化合物 038 (47 mg、59 %) を得た。LCMS: m/z = 392.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 22.5, 12.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.14 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 3.02-2.95 (m, 4H)。

【0273】

実施例 39-化合物 039 の合成：

【化 56】



【0274】

工程 1：

DCM (20 ml) 中の 5-ブロモチアゾール-2-カルボン酸 (957 mg、4.58 mmol) の溶液に、触媒量の DMF (0.11 ml) を含有する塩化オキサリル (0.49 ml) を室温で加え、得られた反应用混合液を室温で 0.5 時間攪拌した。次にそ

の溶液にMeOH (8 ml)を加え、反応混合液を更に2時間攪拌した。反応混合液はNaHCO₃の飽和水溶液 (50 ml)であり、DCM (2×50 ml)で抽出し、混合有機層を水及び食塩水 (50 ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体 (900 mg、90%)を得た。

【0275】

工程2:

N₂下、トルエン (20 ml)中の、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (750 mg、4.04 mmol)と、メチル 5-ブロモチアゾール-2-カルボキシレート (900 mg、4.04 mmol)と、Brettphos (215 mg、0.40 mmol)と、Pd₂(dba)₃ (370 mg、0.40 mmol)とCs₂CO₃ (3.95 g、12.1 mmol)の混合液を100℃で一晩加熱した。石油エーテル/EtOAc (5:6)の分取TLC (シリカゲル、GF254 10-40 u、25×25 cm)で残液を精製し、黄色固体 (210 mg、15.9%)を得た。

10

【0276】

工程3:

MeOH (1 ml)とTHF (3 ml)とH₂O (1.5 ml)中の、メチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボキシレート (210 mg、0.64 mmol)とLiOH (81 mg、1.92 mmol)の溶液に、0℃で5時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、黄色固体 (200 mg、100%)を得た。

20

【0277】

工程4:

DMF (1.5 ml)中の、リチウム 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボキシレート (60 mg、0.19 mmol)とHATU (73 mg、0.19 mmol)の溶液に、室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (31 mg、0.11 mmol)を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。石油エーテル/EtOAc (2:1)の分取TLC (シリカゲル、GF254 10-40 u、25×25 cm)で残液を精製し、黄色固体 (50 mg、45%)を得た。

【0278】

30

工程5:

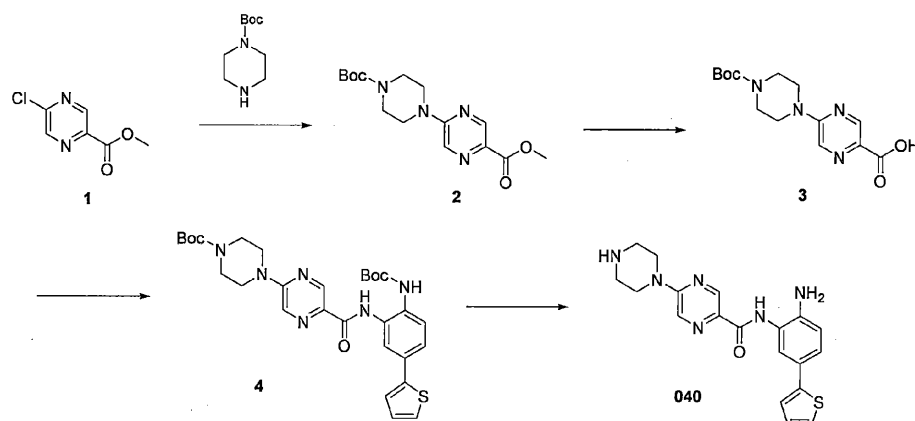
DCM (1 ml)中のtert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.09 mmol)の溶液にTFA (1 ml)を0℃で滴加した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。NaOH (5 ml)を継続的に加えることによりpHを約7に調節した。混合液を濾過し、黄色固体として化合物039 (31 mg、94%)を得た。LCMS: m/z = 386.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 3H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 1.24 (s, 1H).

40

【0279】

実施例40-化合物040の合成:

【化 57】



10

【0280】

工程 1 :

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (3.72 g、20 mmol)、メチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレート (1.72 g、10 mmol) 及び DIPEA (2.02 g、20 mmol) を 1, 4-ジオキサン (15 ml) 中に加えた。その混合液を 100 °C で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を EA で抽出し、食塩水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (EA、100%) で精製し、生成物として黄色固体 (6 g、粗生成物) を得た。

20

【0281】

工程 2 :

メチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (2 g、粗生成物) を、EtOH (5 ml) と THF (5 ml) と NaOH (2 N、5 ml) の溶液中に加えた。その混合液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応が終了すると、pH を 1 に調節し、EA で抽出し、濃縮し、桃色固体 (300 mg、収率 15%、2 工程) を得た。

30

【0282】

工程 3 :

5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボン酸 (200 mg、0.65 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (157 mg、0.54 mmol) 及び EDCI (311 mg、1.62 mmol) を Py (5 ml) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄した。生成物として黄色固体 (310 mg、収率 65%) を回収した。

【0283】

工程 4 :

tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.52 mmol) を DCM (2 ml) 中に溶解させた。それから、TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を pH = 10 に調節し、EA で抽出した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、黄色固体生成物として化合物 040 (140 mg、収率 69%、ロット SP-0017467-141) を得た。LCMS : m/z = 381.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d

40

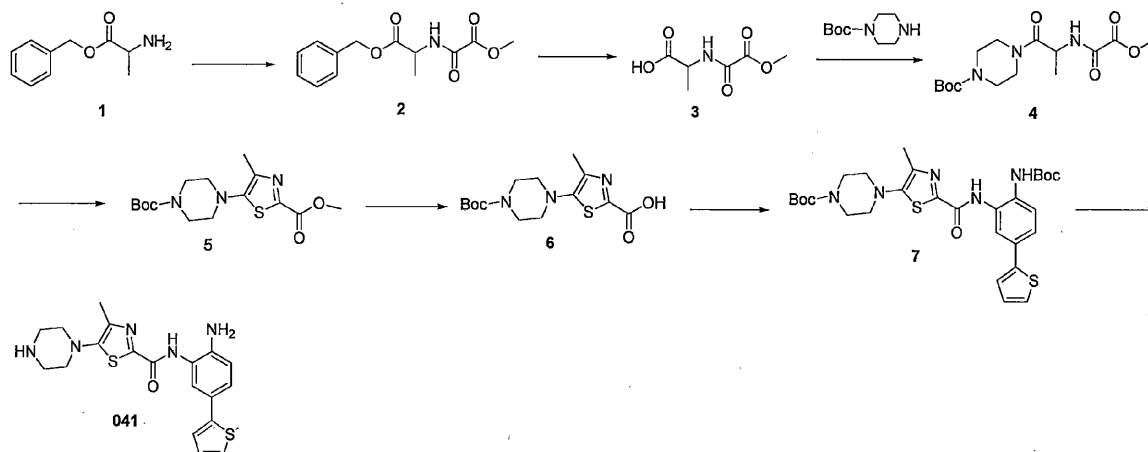
50

, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.83 (s, 4H).

【0284】

実施例41－化合物041の合成：

【化58】



【0285】

工程1：

DCM (200 ml) 中の、ベンジル 2-アミノプロパノエート (10 g、46.5 mmol) と、メチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (6.4 g、51.16 mmol) と TEA (14 g、139.56 mmol) の溶液に、室温で2時間攪拌した。シリカゲル (200～300メッシュ、石油エーテル/EtOAc = 4:1で溶出) のカラムクロマトグラフで混合液を直接精製し、黄色油状物 (8.7 g、70.7%) を得た。

【0286】

工程2：

H_2 下、ベンジル 2-(2-メトキシ-2-オキソアセトアミド) プロパノエート (8.7 g、32.8 mmol) と Pd/C (400 mg、3.8 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。残混合液を減圧下で濃縮し、無色油状物 (5.5 g、96%) を得た。

【0287】

工程3：

Py (100 ml) 中の tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (6.5 g、34.57 mmol) と 2-(2-メトキシ-2-オキソアセトアミド) プロパン酸 (5.5 g、31.43 mmol) の溶液に EDCI (12 g、62.86 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。シリカゲル (200～300メッシュ、石油/DCM/EtOAc = 10:10:1で溶出) のカラムクロマトグラフで混合液を直接精製し、黄色固体 (5.1 g、48%) を得た。

【0288】

工程4：

窒素雰囲気下、トルエン (15 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-メトキシ-2-オキソアセトアミド) プロパノイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (750 mg、2.19 mmol) と LR (750 mg、2.62 mmol) の混合液を 100°C で3時間攪拌した。石油エーテル/EtOAc (1:1) の分取 TLC (シリカゲル、

GF254 10-40u、25×25cm)で残液を精製し、黄色固体(300mg、40%)を得た。

【0289】

工程5:

MeOH(1ml)とTHF(3ml)とH₂O(1.5ml)中の、メチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキシレート(300mg、0.88mmol)とLiOH(55mg、1.32mmol)の溶液に、0℃で5時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、黄色固体(290mg、100%)を得た。

【0290】

工程6:

DMF(5ml)中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボン酸(200mg、0.62mmol)とHATU(233mg、0.62mmol)の溶液に、室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフエン-2-イル)フェニルカルバメート(99mg、0.35mmol)を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。石油エーテル/EtOAc(3:1)の分取TLC(シリカゲル、GF254 10-40u、25×25cm)で残液を精製し、黄色固体(183mg、87%)を得た。

【0291】

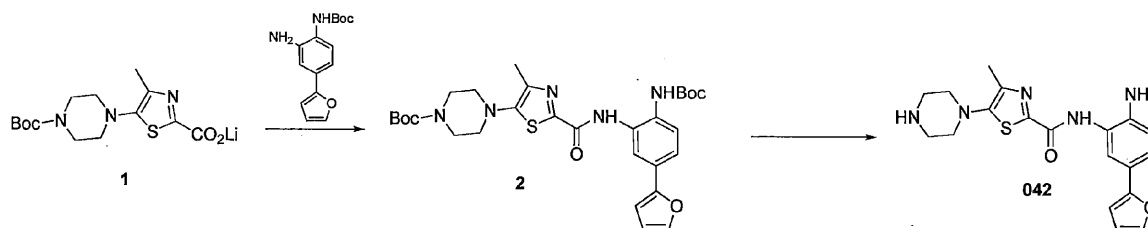
工程7:

DCM(1.5ml)中のtert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフエン-2-イル)フェニルカルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(183mg、0.31mmol)の溶液にTFA(1.5ml)を0℃で滴加した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。NaHCO₃(約5ml)を継続的に加えることによりpHを約7に調節した。混合液を濾過し、濾液を濃縮し、黄色固体の化合物041(114mg、92%)を得た。LCMS:m/z=400.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.89(s, 1H), 7.55(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.23(d, J=3.3 Hz, 1H), 7.10-7.01(m, 1H), 6.82(d, J=8.4 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 3.19(d, J=4.6 Hz, 4H), 3.06(s, 4H), 2.37(s, 3H)。

【0292】

実施例42-化合物042の合成:

【化59】



【0293】

工程1:

10

20

30

40

50

DMF (4 ml) 中の、リチウム 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキシレート (100 mg、0.31 mmol) と HATU (116 mg、0.31 mmol) の溶液に、室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (47 mg、0.17 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。残液に水 (約 5 mL) を加え、黄色固体として沈殿物 (113 mg、100%) を得た。

【0294】

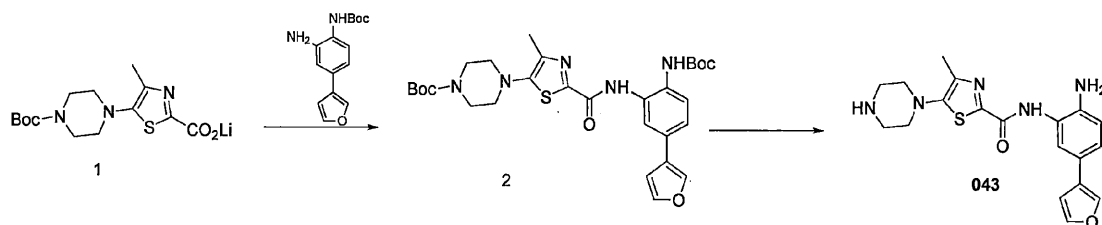
工程 2:

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (113 mg、0.19 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を 0℃ で滴加した。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残液を分取 HPLC で精製し、黄色固体の化合物 042 (52 mg、71.5%) を得た。LCMS: $m/z = 384.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.85 (s, 7H), 2.35 (s, 4H)。

【0295】

実施例 43 - 化合物 043 の合成:

【化 60】



【0296】

工程 1:

DMF (4 ml) 中の、リチウム 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキシレート (100 mg、0.31 mmol) と HATU (116 mg、0.31 mmol) の溶液に、室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (47 mg、0.17 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。残液に水 (約 5 mL) を加え、黄色固体として沈殿物 (73 mg、73%) を得た。

【0297】

工程 2:

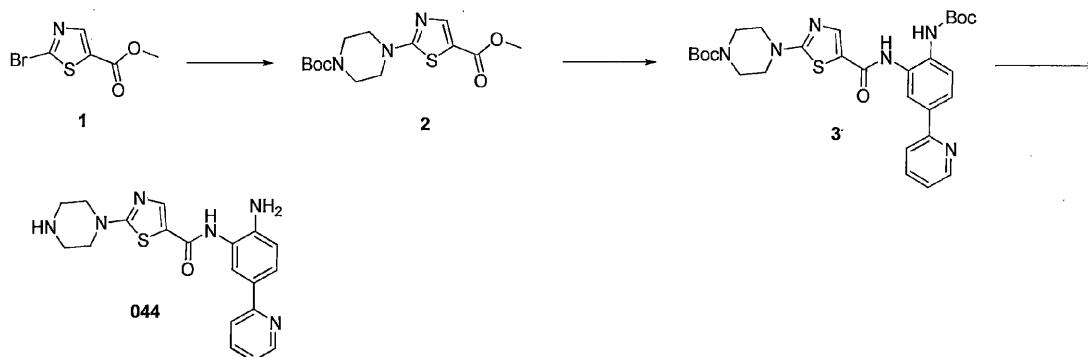
DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (73 mg、0.13 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を 0℃ で滴加した。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残液を分取 HPLC で精製し、黄色固体 (45 mg、93.8%) を得た。LCMS: $m/z = 384.3$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1

H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.37 (s, 3H).

【0298】

実施例44－化合物044の合成：

【化61】



10

20

【0299】

工程1：

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の、メチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (2.22 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (3.72 g、20 mmol) と DIPEA (3.87 g、30 mmol) の混合液を 100 °C で一晩攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液をシリカゲルで精製し、所望の化合物 (2.94 g、90%) を得た。

【0300】

工程2：

MeOH (20 mL) 中のメチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (327 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60 °C で3時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバメート (285 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、所望の化合物 (435 mg、75%) を得た。

30

【0301】

工程3：

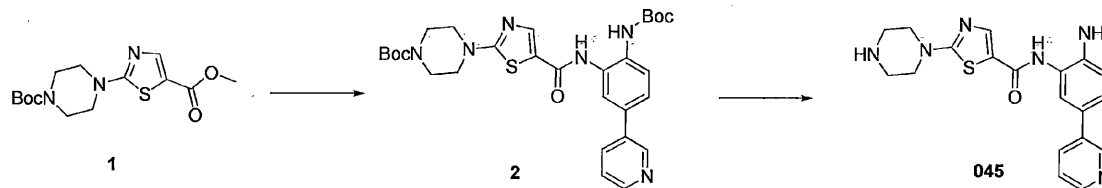
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (290 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 044 (124 mg、65%) を得た。LCMS: $m/z = 381.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80–7.69 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.44–3.38 (m, 4H), 2.82–2.75 (m, 4H).

40

【0302】

50

実施例 45－化合物 045 の合成：
【化 6 2】



10

【0303】

工程 1：

MeOH (20 mL) 中のメチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (327 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルカルバメート (285 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、所望の化合物 (435 mg、75%) を得た。

20

【0304】

工程 2：

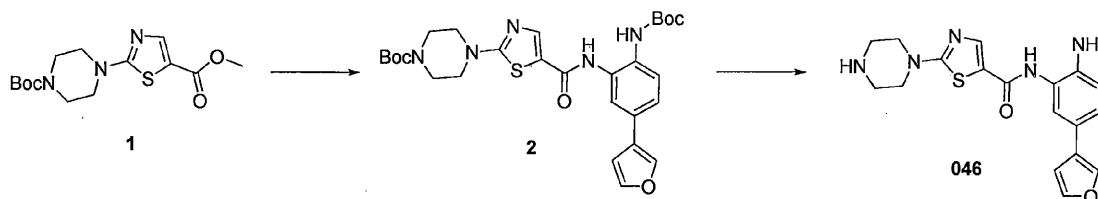
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-3-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (290 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 045 (124 mg、65%) を得た。LCMS: m/z = 381.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.3, 3.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.79 (s, 4H)。

30

【0305】

実施例 46－化合物 046 の合成：

【化 6 3】



40

【0306】

工程 1：

MeOH (20 mL) 中のメチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (327 mg、1 mmol) と L

50

iOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (274 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、所望の化合物 (398 mg、70%) を得た。

【0307】

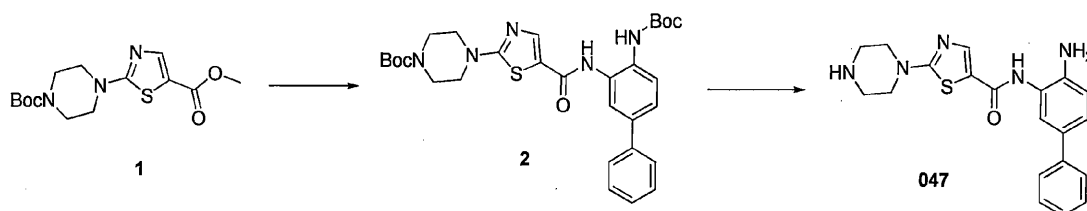
工程 2：

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (285 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 046 (120 mg、65%) を得た。LCMS: $m/z = 370.4$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.89 (s, 4H)。

【0308】

実施例 47-化合物 047 の合成：

【化 64】



【0309】

工程 1：

MeOH (20 mL) 中のメチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート (327 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (284 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、所望の化合物 (405 mg、70%) を得た。

【0310】

工程 2：

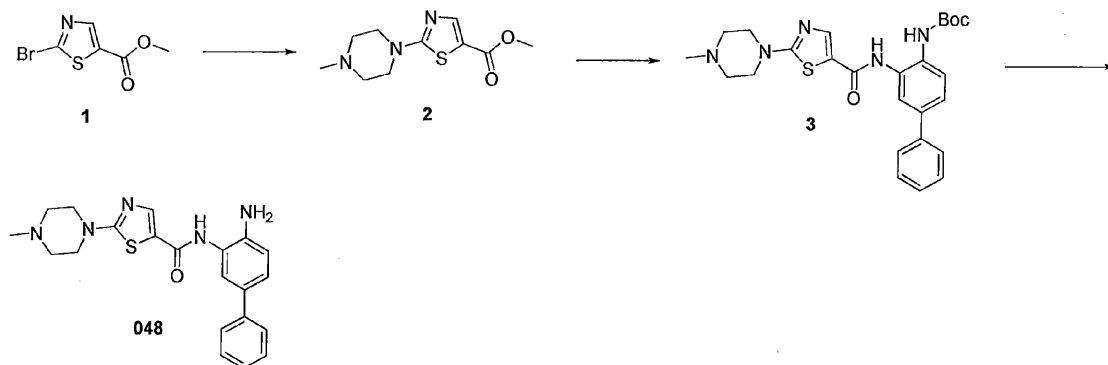
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-3-イルカルバモイル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (290 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 047 (133 mg、70%) を得た。LCMS: $m/z = 380.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.3$, 3.4 Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.19

(s, 2H), 3.45–3.37 (m, 4H), 2.79 (s, 4H).

【0311】

実施例48－化合物048の合成：

【化65】



10

【0312】

工程1：

20

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の、メチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (2.22 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (2.00 g、20 mmol) と DIPEA (3.87 g、30 mmol) の混合液を 100 °C で一晩攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液をシリカゲルで精製し、所望の化合物 (2.17 g、90%) を得た。

【0313】

工程2：

MeOH (20 mL) 中のメチル 2-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキシレート (241 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60 °C で3時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (284 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、所望の化合物 (371 mg、75%) を得た。

30

【0314】

工程3：

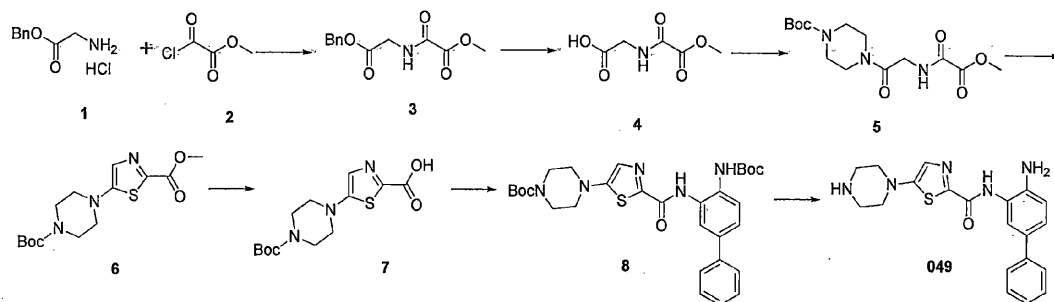
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキシアミド) ビフェニル-4-イルカルバメート (247 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 048 (138 mg、70%) を得た。LCMS: $m/z = 394.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.45–3.37 (m, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.32 (s, 3H).

40

【0315】

実施例49－化合物049の合成：

【化 6 6】



10

【0316】

工程 1:

0℃で、DCM (100 mL) 中の、ベンジル 2-アミノアセテート塩酸塩 (5.0 g、24.80 mmol) とピリジン (6.0 mL、74.39 mmol) の混合液に、メチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (2.51 mL、27.28 mmol) を加えた。その混合液を 0℃から室温に 18 時間攪拌した。その後、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残液を EA-PE で洗浄し、粗化合物 (4.73 g) を得た。

20

【0317】

工程 2:

H₂ 下、MeOH (150 mL) 中の、メチル 2-((2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチルアミノ)-2-オキソアセテート (8.55 g、34.03 mmol) と Pd/C (10%、700 mg) の混合液を室温で 18 時間攪拌した。攪拌後、濾液を減圧下で濃縮し、白色固体として化合物 (5.54 g、収率 100%) を得た。

【0318】

工程 3:

DMF (100 mL) 中の、tert-2-((2-メトキシ-2-オキソアセトアミド)酢酸 (4.38 g、27.19 mmol) と、EDCI (5.73 g、29.91 mmol) と HOBt (4.04 g、29.91 mmol) の混合液を室温で 15 分間攪拌した。次に、DIEA (18 mL、108.76 mmol) 及び tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (5.57 g、29.91 mmol) を加えた。その混合液を室温で 18 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、白色固体として化合物 (1.80 g、収率 20%) を得た。

30

【0319】

工程 4:

N₂ 下、ピリジン (10 mL) 中の、tert-ブチル 4-((2-((2-メトキシ-2-オキソアセトアミド)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.30 mmol) と五硫化リン (100 mg、0.23 mmol) の混合液を 100℃で 4 時間攪拌した。その混合液を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。残液を分取 TLC で精製し、淡黄色固体として化合物 (47 mg、収率 47%) を得た。

40

【0320】

工程 5:

0℃で、THF (6 mL) と MeOH (1 mL) と水 (2 mL) 中の、メチル 5-((4-((tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボキシレート (128 mg、0.39 mmol) と LiOH (33 mg、0.78 mmol) の混合液を 0℃から室温に 2 時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、Li 塩として粗化合物を得た。

50

【0321】

工程6:

DMF (4 mL) 中の、上記 Li 塩 (0.39 mmol) と HATU (164 mg、0.43 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 3-アミノピフェニル-4-イルカルバメート (122 mg、0.43 mmol) を加えた。その混合液を室温で18時間攪拌した。水を加え、沈殿物を濾過で回収し、茶色固体として粗化合物を得た。

【0322】

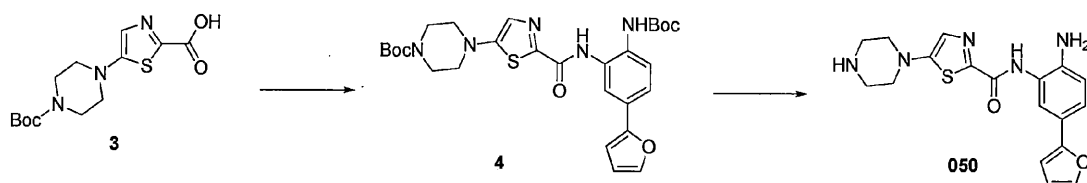
工程7:

0℃で、DCM (2 mL) 中の、上記 tert-ブチル 4-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピフェニル-3-イルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.39 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。分取 HPLC で残液を精製し、黄色固体として化合物 049 (51.3 mg、収率36%、3工程) を得た。LCMS: $m/z = 380.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 3H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.84 (s, 4H)。

【0323】

実施例50-化合物050の合成:

【化67】



【0324】

工程1:

DMF (4 mL) 中の、上記 Li 塩 (0.39 mmol) と HATU (164 mg、0.43 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (118 mg、0.43 mmol) を加えた。その混合液を室温で18時間攪拌した。水を加え、沈殿物を濾過で回収し、茶色固体として粗化合物を得た。

【0325】

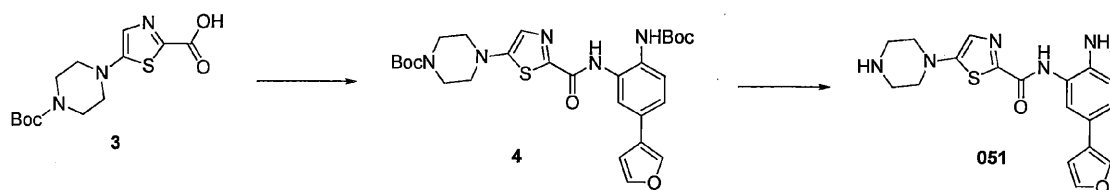
工程2:

0℃で、DCM (2 mL) 中の、上記 tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.39 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。分取 HPLC で残液を精製し、黄色固体として化合物 050 (51.3 mg、収率36%、3工程) を得た。LCMS: $m/z = 370.0$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.84 (m, 4H)。

【0326】

実施例51－化合物051の合成：

【化68】



10

【0327】

工程1：

DMF (4 mL) 中の、上記 Li 塩 (0.42 mmol) と HATU (175 mg、0.46 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (126 mg、0.46 mmol) を加えた。その混合液を室温で4時間攪拌した。水を加え、沈殿物を濾過で回収した。分取 TLC で精製し、淡黄色固体として化合物 (158 mg、収率64%) を得た。

【0328】

工程2：

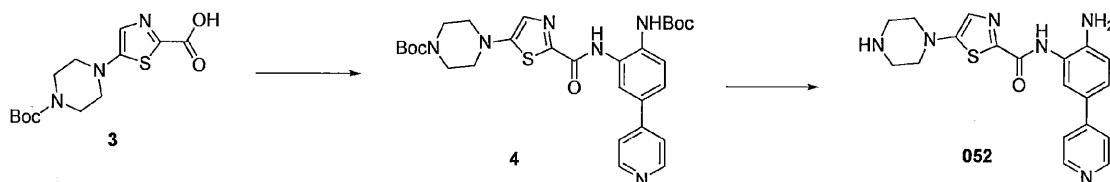
0℃で、DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (153 mg、0.27 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。NaHCO₃ 飽和水溶液で残液を pH 8 に中和した。得られた固体を回収し、減圧下で乾燥させ、淡黄色固体として化合物 051 (31.7 mg、収率32%) を得た。LCMS: m/z = 369.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.84 (m, 4H).

30

【0329】

実施例52－化合物052の合成：

【化69】



40

【0330】

工程1：

ピリジン (6 mL) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸 (120 mg、0.38 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート (120 mg、0.42 mmol) と EDCI (147 mg、0.77 mmol) の混合液を室温で1

50

8時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮し、残液を水で洗浄し、分取TLCで精製し、黄色固体として化合物(140mg、63%)を得た。

【0331】

工程2:

0℃で、DCM(2mL)中のtert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(140mg、0.24mmol)の溶液にTFA(2mL)を加えた。その混合液を0℃で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。NaHCO₃飽和水溶液で残液をpH8に中和した。得られた固体を回収し、減圧下で乾燥させ、淡黄色固体として化合物052(77.1mg、収率84%)を得た。LCMS:m/z=381.1(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.76(s, 1H), 8.51(dd, J=4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.77(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.57(dd, J=4.7, 1.6 Hz, 2H), 7.48(dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 6.89(d, J=8.4 Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 3.18-3.12(m, 4H), 2.89-2.79(m, 4H)。

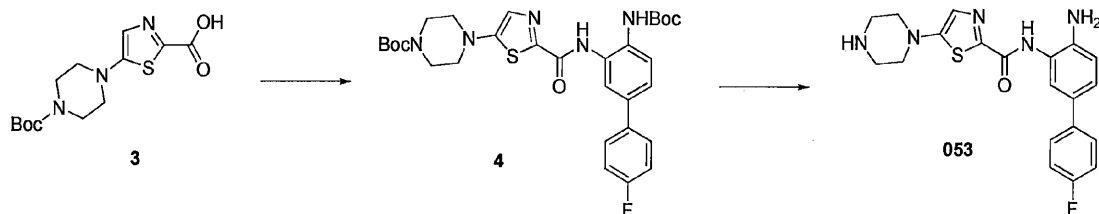
10

【0332】

実施例53-化合物053の合成:

【化70】

20



30

【0333】

工程1:

ピリジン(6mL)中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸(60mg、0.19mmol)と、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート(64mg、0.21mmol)とEDCI(73mg、0.38mmol)の混合液を室温で18時間攪拌した。その後、その混合液を減圧下で濃縮し、残液を水で洗浄し、分取TLCで精製し、白色固体として化合物(140mg、63%)を得た。

【0334】

工程2:

0℃で、DCM(2mL)中のtert-ブチル 4-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(140mg、0.23mmol)の溶液にTFA(2mL)を加えた。その混合液を0℃で4時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。NaHCO₃飽和水溶液で残液をpH8に中和した。得られた固体を回収し、減圧下で乾燥させ、淡黄色固体として化合物53(17.0mg、収率18%)を得た。LCMS:m/z=398.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.72(s, 1H), 7.69-7.50(m, 3H), 7.34-7.16(m, 4H), 6.86(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.21-3.09(m, 4H), 2.90-2.77(m, 4H)。

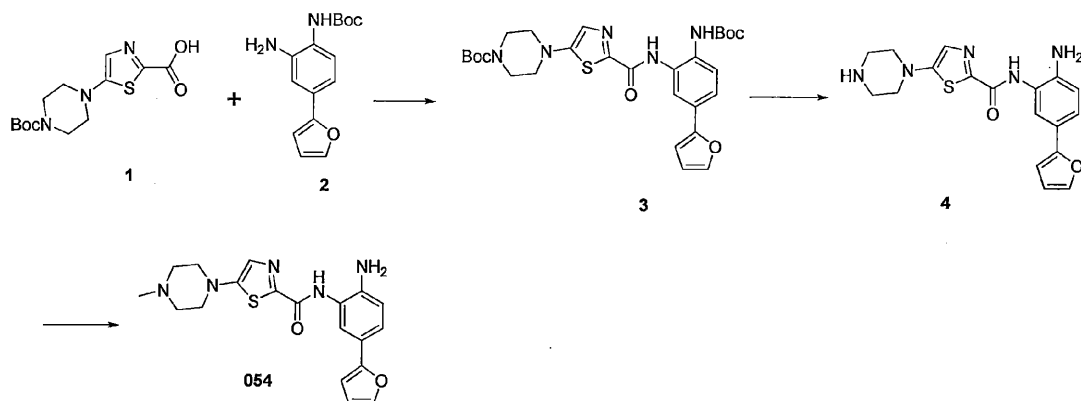
40

50

【0335】

実施例54－化合物054の合成：

【化71】



10

【0336】

工程1：

DMF (2 mL) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸 (153 mg、0.49 mmol) と HATU (204 mg、0.54 mmol) の混合液を室温で15分間攪拌した。それから、DIEA (188 mg、1.46 mmol) 及びtert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (147 mg、0.54 mmol) を加えた。その混合液を室温で1時間攪拌した。次に水を加え、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、化合物を得た。

20

【0337】

工程2：

DCM (2 mL) 中の上記tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの混合液にTFA (2 mL) を0℃で加えた。その混合液を0℃から室温に2時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、残液をNaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、白色固体として生成物 (160 mg) を得た。

30

【0338】

工程3：

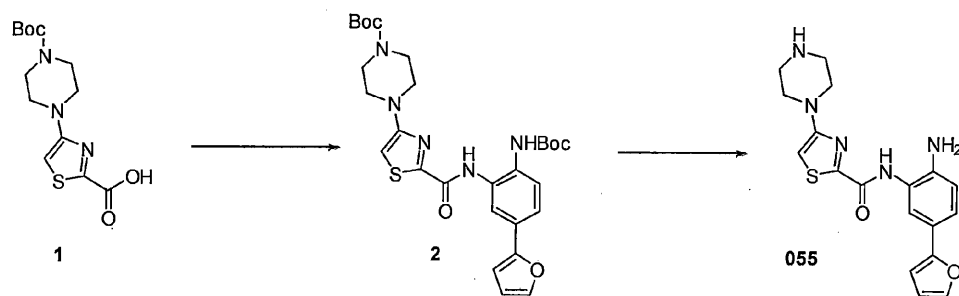
その生成物を0℃で攪拌し、完全な反応液を得た。その反応液を減圧下で濃縮し、分取HPLCで残液を精製し、黄色固体として化合物054を得た。LCMS: m/z = 384.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 2.46 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).

40

【0339】

実施例55－化合物055の合成：

【化 7 2】



10

【0340】

工程 1：

Py (3 ml) 中の、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸 (48 mg、0.15 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (42 mg、0.15 mmol) と EDCI (88 mg、0.46 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (DCM : EA = 5 : 1) で精製し、淡黄色固体 (50 mg、収率 57%) を得た。

20

【0341】

工程 2：

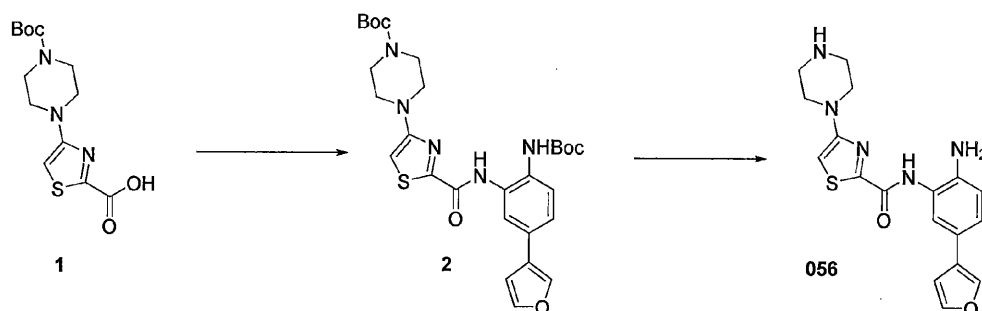
DCM (3 ml) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.09 mmol) の溶液に HCl / 1, 4-ジオキサン (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、黄色固体の化合物 055 (16 mg、HCl 塩、ロット SP-0017550-050) を得た。LCMS : m/z = 370.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 7.70 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.24 (s, 4H)。

30

【0342】

実施例 56-化合物 056 の合成：

【化 7 3】



40

50

【0343】

工程 1:

Py (3 ml) 中の、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸 (59 mg、0.19 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (52 mg、0.19 mmol) と EDCI (109 mg、0.57 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (DCM:EA=5:1) で精製し、淡黄色固体 (25 mg、収率 23%) を得た。

【0344】

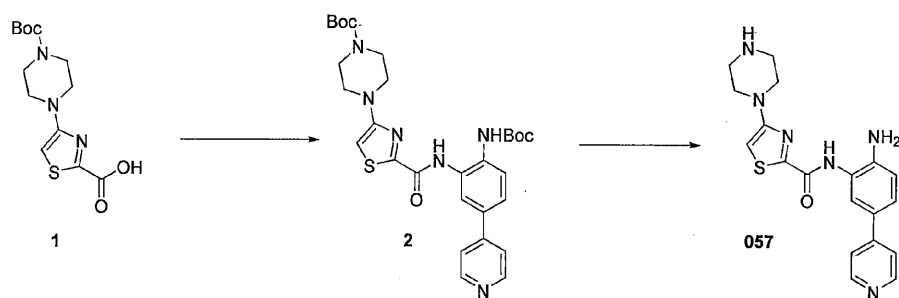
工程 2:

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (25 mg、0.04 mmol) の溶液に TFA (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、黄色固体の化合物 056 (20 mg、TFA 塩、ロット SP-0018270-093) を得た。LCMS: m/z = 370.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (d, J = 57.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.27 (s, 3H).

【0345】

実施例 57-化合物 057 の合成:

【化 74】



【0346】

工程 1:

Py (3 ml) 中の、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート (83 mg、0.14 mmol) と EDCI (83 mg、0.43 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。カラムクロマトグラフィー (DCM:EA=1:1) で精製し、緑色固体 (40 mg、収率 48%) を得た。

【0347】

工程 2:

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.07 mmol) の溶液に HCl 1/1, 4-ジオキサン (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その

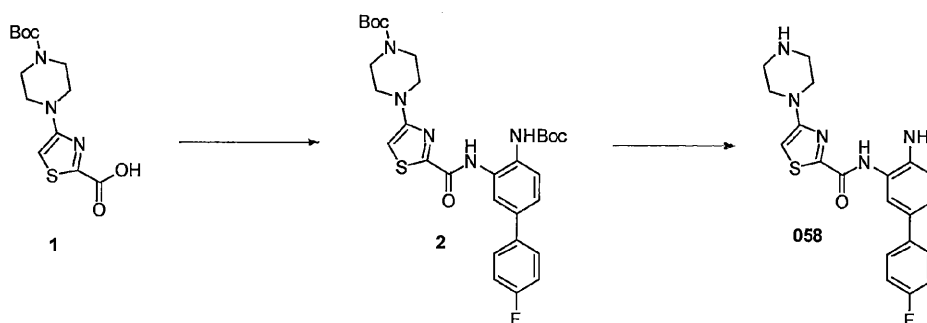
混合液を濃縮し、Et₂Oで洗浄し、黄色固体の化合物057（20mg、HCl塩、ロットSP-0017550-067）を得た。LCMS： m/z = 381.0（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO） δ 10.02（s，1H），9.48（s，2H），8.71（d， J = 6.4 Hz，2H），8.19（d， J = 6.5 Hz，2H），7.97（d， J = 1.9 Hz，1H），7.87-7.79（m，1H），6.94（d， J = 8.6 Hz，1H），6.88（s，1H），3.63（s，4H），3.23（s，4H）。

【0348】

実施例58-化合物058の合成：

【化75】

10



20

【0349】

工程1：

Py（3ml）中の、4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）チアゾール-2-カルボン酸（45mg、0.14mmol）と、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート（86mg、0.14mmol）とEDCI（83mg、0.43mmol）の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液をEAで抽出し、カラムクロマトグラフィー（DCM：EA = 5：1）で精製し、黄色固体（30mg、収率35%）を得た。

30

【0350】

工程2：

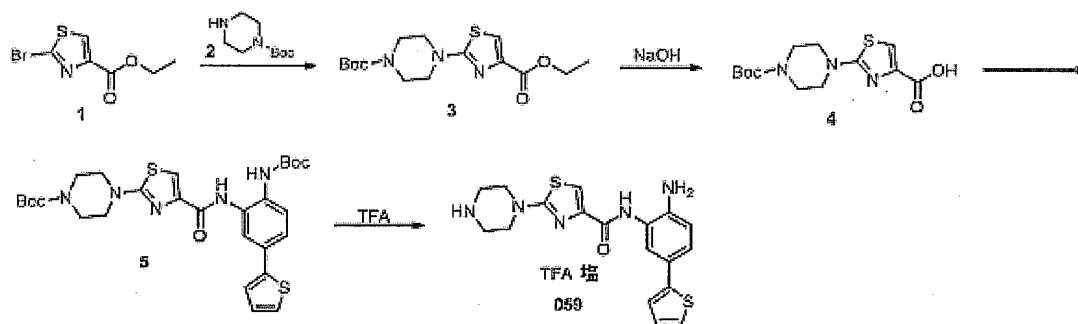
DCM（2ml）中のtert-ブチル 4-（2-（4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル）チアゾール-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（30mg、0.05mmol）の溶液にHCl/1，4-ジオキサン（1ml）を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂Oで洗浄し、黄色固体の化合物058（22mg、HCl塩、ロットSP-0017550-058）を得た。LCMS： m/z = 398.1（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO） δ 10.37（s，1H），9.30（s，2H），7.71（d， J = 31.3 Hz，3H），7.51（s，1H），7.29（t， J = 8.8 Hz，3H），6.91（s，1H），3.60（d， J = 30.0 Hz，4H），3.24（s，4H）。

40

【0351】

実施例59-化合物059の合成：

【化 76】



10

【0352】

工程 1：

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.8 g、10 mmol)、エチル 2-ブロモチアゾール-4-カルボキシレート (2.36 g、10 mmol) 及び DIPEA (2.02 g、20 mmol) を 1, 4-ジオキサン (15 ml) 中に加えた。その混合液を 100℃で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を EA で抽出し、食塩水で洗浄した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5:1 ~ 3:1) で精製し、生成物として黄色固体 (3.0 g、88%) を得た。

20

【0353】

工程 2：

エチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレート (2.0 g) を、EtOH (10 ml) と THF (10 ml) と NaOH (2 N、5 ml) の溶液中に加えた。その混合液を 60℃で 2 時間攪拌した。反応が終了すると、1 N の HCl で pH を 1 に調節し、沈殿物を回収し、乾燥させ、淡色固体 (1.7 g、収率 94%) を得た。

【0354】

工程 3：

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (156 mg、0.5 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (130 mg、0.45 mmol) 及び EDCI (191 mg、1 mmol) を Py (5 ml) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、水を加えた。生成物として黄色固体 (210 mg、収率 80%) を回収した。

30

【0355】

工程 4：

tert-ブチル 4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.36 mmol) を DCM (5 ml) 中に溶解させた。それから、TFA (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、エーテルを加え、黄色固体生成物として化合物 059 (150 mg、TFA 塩、ロット SP-008851-024) を得た。LCMS: m/z = 386.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.43 (m, 4H), 2.81 (m, 4H)。

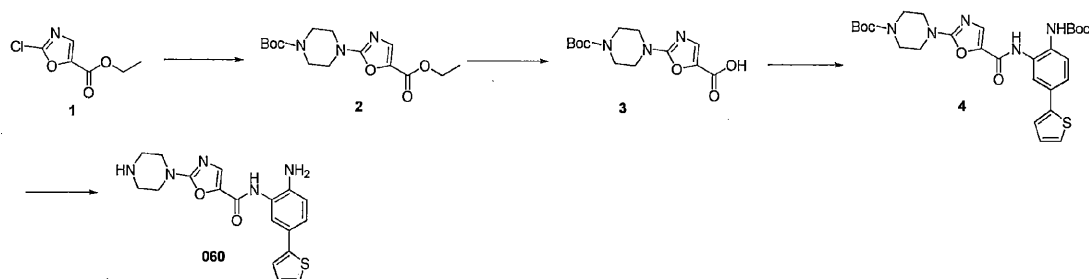
40

50

【0356】

実施例60－化合物060の合成：

【化77】



10

【0357】

工程1：

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (744 mg、4 mmol)、エチル 2-クロロオキサゾール-5-カルボキシレート (700 mg、4 mmol) 及び DIPEA (1032 mg、8 mmol) を1, 4-ジオキサン (15 ml) 中に加えた。その混合液を100℃で2時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を冷まし、水を加えた。沈殿物を回収し、生成物として黄色固体 (1.45 g、粗生成物) を得た。

20

【0358】

工程2：

エチル 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボキシレート (1.45 g、粗生成物) を、EtOH (5 ml) と THF (5 ml) と NaOH (2 N、5 ml) の溶液中に加えた。その混合液を60℃で2時間攪拌した。反応が終了すると、pHを1に調節した。固体を回収し、淡色固体 (1.3 g、収率91%、2工程) を得た。

【0359】

工程3：

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボン酸 (300 mg、1 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (261 mg、0.9 mmol) 及び EDCI (382 mg、2 mmol) を Py (8 ml) 中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、水で洗浄した。生成物として淡黄色固体 (600 mg、収率100%) を回収した。

30

【0360】

工程4：

tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (362 mg、粗生成物) を DCM (5 ml) 中に溶解させた。それから、TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を pH=10 に調節し、EA で抽出した。その混合液を濃縮し、5 ml の EA で洗浄し、白色固体として純粋な化合物060 (78 mg、収率38%、ロット SP-0017054-174) を得た。LCMS: m/z = 369.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 19.5, 5.6 Hz, 2H), 7.12-6.98 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.14 (s, 2H),

40

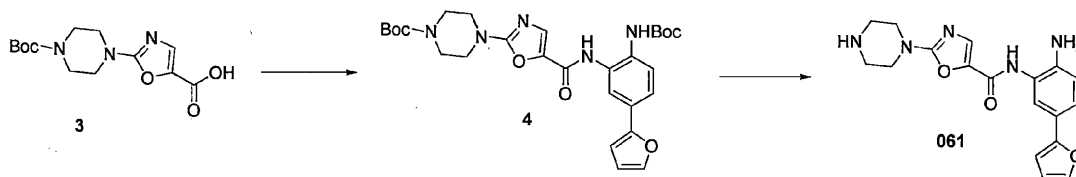
50

3. 48 (s, 4H), 3. 48 (s, 4H), 2. 78 (s, 4H).

【0361】

実施例61-化合物061の合成：

【化78】



10

【0362】

工程1：

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボン酸(205mg、0.69mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート(170mg、0.621mmol)及びEDCI(267mg、1.4mmol)をPy(8ml)中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、水で洗浄した。生成物として淡黄色固体(360mg、収率100%)を回収した。

20

【0363】

工程2：

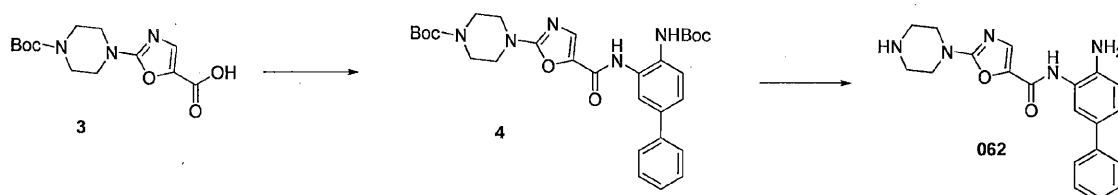
tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(360mg、粗生成物)をDCM(5ml)中に溶解させた。それから、TFA(2ml)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液をpH=10に調節し、EAで抽出した。その混合液を濃縮し、5mlのEAで洗浄し、白色固体として純粋な化合物061(109mg、収率53%、ロットSP-0017054-180)を得た。LCMS： $m/z = 354.4$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 7.74-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J = 22.4, 11.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 30.3$ Hz, 2H), 3.55-3.43 (m, 4H), 2.87-2.71 (m, 4H)。

30

【0364】

実施例62-化合物062の合成：

【化79】



40

【0365】

50

工程 1 :

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボン酸(205mg、0.69mmol)、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート(176mg、0.62mmol)とEDCI(267mg、1.4mmol)をPy(8ml)中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮し、水で洗浄した。生成物として淡黄色固体(893mg、粗生成物)を回収した。

【0366】

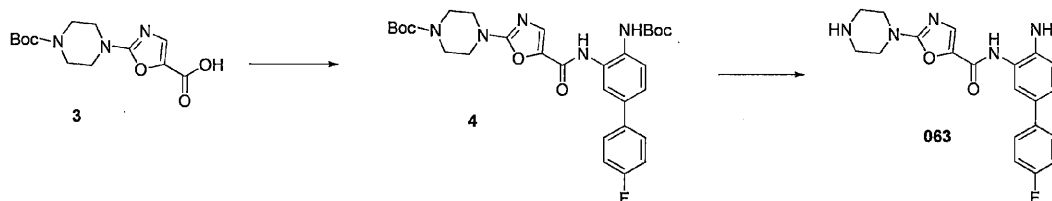
工程 2 :

tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-3-イルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(362mg、粗生成物)をDCM(5ml)中に溶解させた。それから、TFA(2ml)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液をpH=10に調節し、EAで抽出した。その混合液を濃縮し、5mlのEAで洗浄し、白色固体として純粋な化合物062(170mg、収率68%、ロットSP-0017054-177)を得た。LCMS:m/z=364.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.45(s, 1H), 7.70-7.16(m, 9H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.46(d, J=28.8Hz, 4H), 2.79(s, 4H)。

【0367】

実施例63-化合物063の合成:

【化80】



【0368】

工程 1 :

2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)オキサゾール-5-カルボン酸(155mg、0.52mmol)、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート(141mg、0.47mmol)及びHATU(300mg、0.78mmol)、DIPEA(134mg、1.04mmol)を、THF(8ml)中に加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。反応が終了すると、その混合液をシリカゲルカラム上で精製し、生成物(202mg、96%)を得た。

【0369】

工程 2 :

tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(202mg、0.35mmol)をDCM(5ml)中に溶解させた。それから、TFA(2ml)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液をpH=10に調節し、EAで抽出し、白色固体生成物として純粋な化合物063(123mg、収率92%、ロットSP-0017054-188)を得た。LCMS:m/z=382.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,

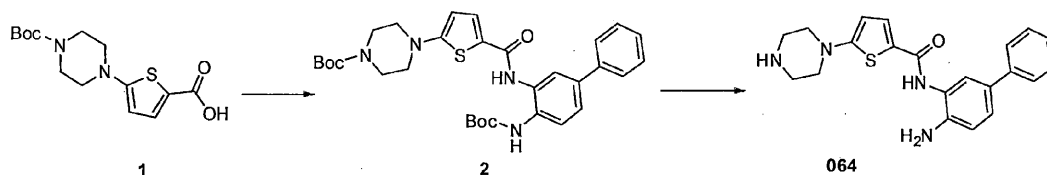
DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.53–3.43 (m, 4H), 2.86–2.73 (m, 4H).

【0370】

実施例64－化合物064の合成：

【化81】

10



【0371】

20

工程1：

Py (3 ml) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフエン-2-カルボン酸 (94 mg、0.3 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (85 mg、0.3 mmol) と EDCI (173 mg、0.9 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE:EA = 2:1) で精製し、緑色固体 (140 mg、61%) を得た。

【0372】

工程2：

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビフェニル-3-イルカルバモイル)チオフエン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.21 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、黄色固体の化合物064 (130 mg、TFA塩、ロット SP-0017550-024) を得た。LCMS: $m/z = 379.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44–7.33 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.28 (s, 4H).

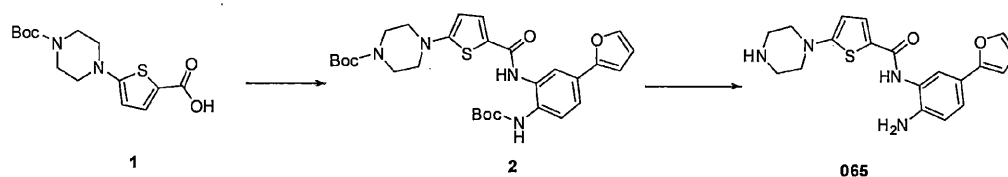
30

40

【0373】

実施例65－化合物065の合成：

【化 8 2】



10

【0374】

工程 1：

Py (2 ml) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (66 mg、0.2 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (58 mg、0.2 mmol) と EDCI (121 mg、0.6 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製し、白色固体 (50 mg、42%) を得た。

【0375】

工程 2：

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.09 mmol) の溶液に TFA (1 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、白色固体の化合物 065 (60 mg、TFA 塩、ロット SP-0017550-034) を得た。LCMS : m/z = 369.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 3.27 (s, 4H)。

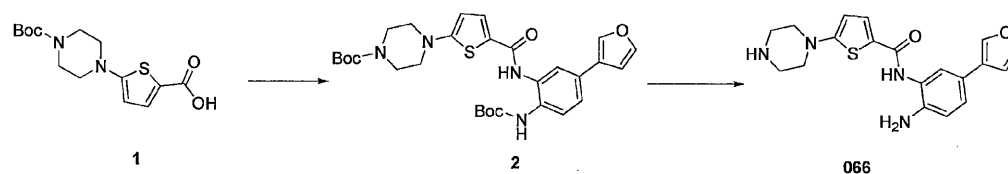
20

30

【0376】

実施例 66-化合物 066 の合成：

【化 8 3】



40

【0377】

工程 1：

Py (2 ml) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (78 mg、0.25 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (69 mg、0.25

50

mmol)とEDCI(144mg、0.75mmol)の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液をEAで抽出し、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=2:1)で精製し、白色固体(110mg、77%)を得た。

【0378】

工程2:

DCM(2ml)中のtert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(110mg、0.19mmol)の溶液にTFA(1ml)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂Oで洗浄し、白色固体の化合物066(110mg、TFA塩、ロットSP-0017550-031)を得た。LCMS:m/z=369.1(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.63(s, 1H), 8.89(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.78(d, J=4.1 Hz, 1H), 7.68(t, J=1.6 Hz, 1H), 7.37(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92-6.78(m, 2H), 6.35(d, J=4.3 Hz, 1H), 3.41(d, J=5.2 Hz, 4H), 3.28(s, 4H).

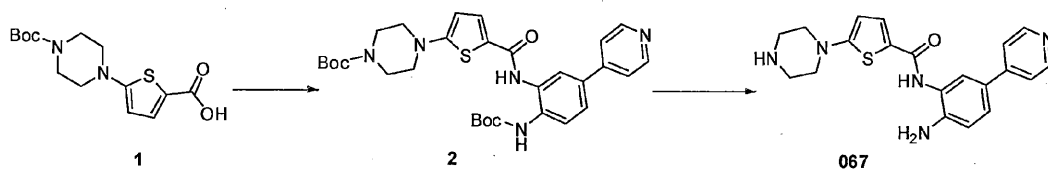
10

【0379】

実施例67-化合物067の合成:

【化84】

20



【0380】

30

工程1:

Py(3ml)中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフェン-2-カルボン酸(66mg、0.21mmol)と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート(60mg、0.21mmol)とEDCI(121mg、0.63mmol)の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液をEAで抽出し、次工程用に濃縮した(100mg、粗生成物)。

【0381】

工程2:

DCM(2ml)中のtert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(100mg、0.17mmol)の溶液にTFA(1ml)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を濃縮し、分取HPLC(塩基法)で精製し、白色固体の化合物067(30mg、収率65%、ロットSP-0017550-039)を得た。LCMS:m/z=380.1(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.40(s, 1H), 8.50(t, J=8.5 Hz, 2H), 7.75(d, J=4.2 Hz, 1H), 7.63(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58(d, J=6.1 Hz, 2H), 7.48(dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.19(t, J=6.6 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 3.15-3.07(m, 4H), 2.87-2.77

40

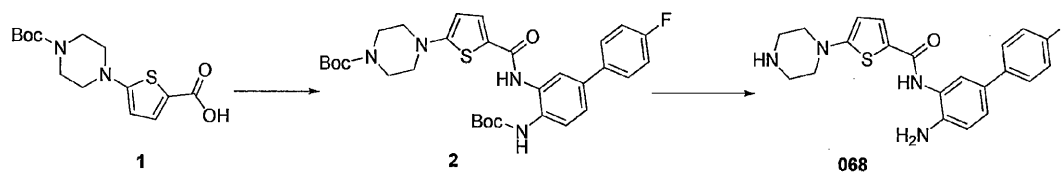
50

(m, 4 H) .

【0382】

実施例68－化合物068の合成：

【化85】



10

【0383】

工程1：

Py (3 ml) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (70 mg、0.22 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (68 mg、0.22 mmol) と EDCI (129 mg、0.67 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製し、白色固体 (120 mg、収率 87%) を得た。

20

【0384】

工程2：

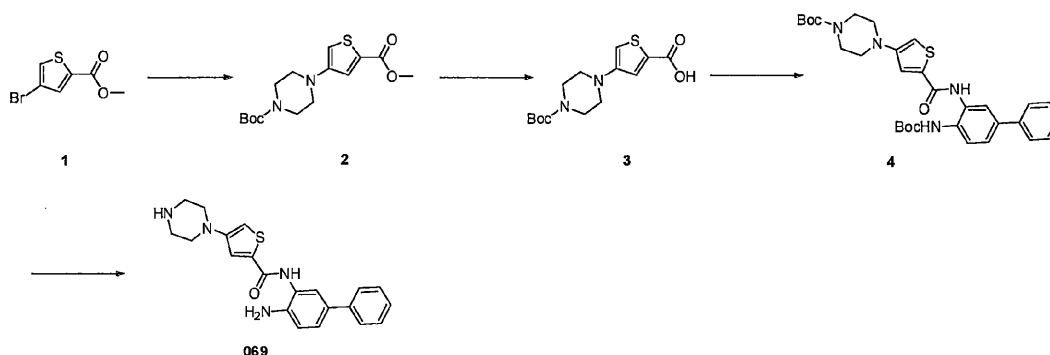
DCM (4 ml) 中の tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.2 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、白色固体の化合物 068 (84 mg、TFA 塩、ロット SP-0017550-044) を得た。LCMS : m/z = 397.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.27 (s, 4H)。

30

【0385】

実施例69－化合物069の合成：

【化 8 6】



10

【 0 3 8 6 】

工程 1 :

PhMe (10 ml) 中の、メチル 4-ブロモチオフェン-2-カルボキシレート (220 mg、1 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (372 mg、2 mmol) と、Pd₂(dba)₃ (92 mg、0.1 mmol) と、RuPhos (47 mg、0.1 mmol) と Cs₂CO₃ (652 mg、2 mmol) の混合液を N₂ 雰囲気下 95 °C で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) で精製し、黄色固体 (360 mg、92 %) を得た。

20

【 0 3 8 7 】

工程 2 :

tert-ブチル 4- (5- (メトキシカルボニル) チオフェン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.18 mmol) と LiOH · H₂O (16 mg、0.37 mmol) の溶液に、MeOH (5 ml) 中に加えた。その混合液を 60 °C で一晩攪拌した。その混合液を次工程用に濃縮した (60 mg、粗生成物)。

【 0 3 8 8 】

工程 3 :

Py (3 ml) 中の、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)チオフエン-2-カルボン酸 (60 mg、0.19 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノピフェニル-4-イルカルバメート (55 mg、0.19 mmol) と EDCI (110 mg、0.58 mmol) の混合液。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE:EA=2:1) で精製し、黄色固体 (90 mg、81%) を得た。

【 0 3 8 9 】

工程 4 :

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4- (5- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ビフェニル-3-イルカルバモイル) チオフェン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.16 mmol) の溶液に TFA (1 ml) を滴加した。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、Et₂O で洗浄し、灰色固体の化合物 069 (67 mg、TFA 塩、ロット SP-0017550-084) を得た。LCMS: m/z = 379.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 8H).

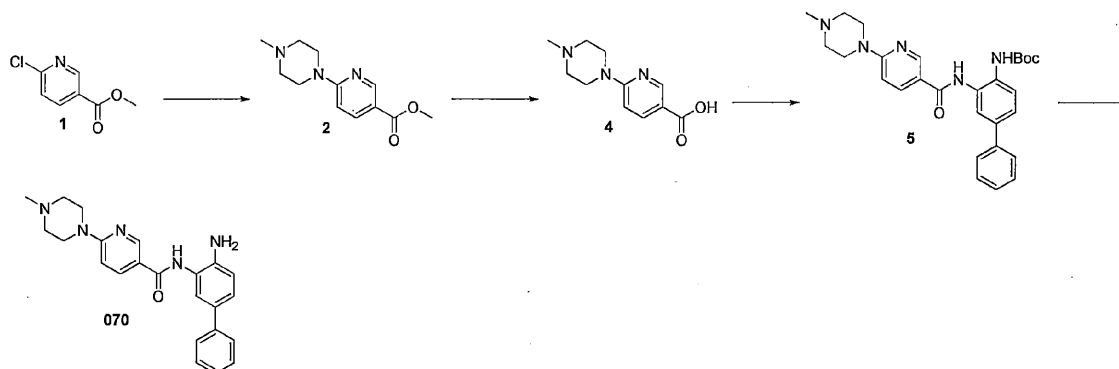
40

50

【0390】

実施例70－化合物070の合成：

【化87】



10

【0391】

工程1：

1, 4-ジオキサン (15 mL) 中の、メチル 6-クロロニコチネート (500 mg、2.92 mmol) と、1-メチルピペラジン (900 mg、9 mmol) と DIPEA (774 mg、6 mmol) の混合液を N_2 雰囲気下 100 °C で一晩攪拌した。その混合液を冷まし、EA (50 mL) 及び水 (40 mL) を加え、30 分間攪拌し、有機層を分離、乾燥、濃縮し、残液を得て、その残液を PE (30 mL) で洗浄し、黄色固体 (650 mg、88%) を得た。

20

【0392】

工程2：

THF (10 mL) と EtOH (10 mL) 中の、メチル 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチネート (650 mg、2.76 mmol) の溶液に 2 M の NaOH (1.5 mL、3.04 mmol、1.1 当量) を加えた。その混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。反応が終了すると、その混合液を濃縮して溶媒を除去し、HCl (2 M) を加えて pH 5~7 に調節し、濃縮し、白色固体として粗化合物 (1.0 g、粗生成物、若干の NaCl を含有する) を得た。

30

【0393】

工程3：

ピリジン (10 mL) 中の、6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (150 mg、粗生成物) と、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート (173 mg、0.6 mmol) と EDCI (260 mg、1.35 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、濾過し、黄色固体として所望の化合物 (300 mg、89%) を得た。

【0394】

工程4：

DCM (5 mL) 中の、tert-ブチル 3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド)ビフェニル-4-イルカルバメート (300 mg、0.616 mmol) と TFA (2 mL) の混合液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、白色固体として化合物 070 (70 mg、27%、ロット SP-0016945-112) を得た。LCMS: $m/z = 388.5$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59–7.48 (m, 3H), 7.32 (ddd, $J = 35.3, 14.6, 7.2$ Hz, 4H), 6.89 (dd, $J = 21.5, 8.6$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.63 (

40

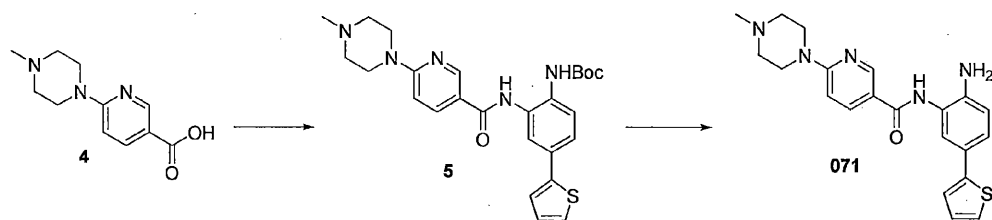
50

s, 4H), 2.40 (s, 4H).

【0395】

実施例71-化合物071の合成：

【化88】



10

【0396】

工程1：

ピリジン (10 mL) 中の、6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (150 mg、粗生成物) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (174 mg、0.6 mmol) と EDCI (260 mg、1.35 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、

20

濾過し、黄色固体として所望の化合物 (280 mg、84%) を得た。

【0397】

工程2：

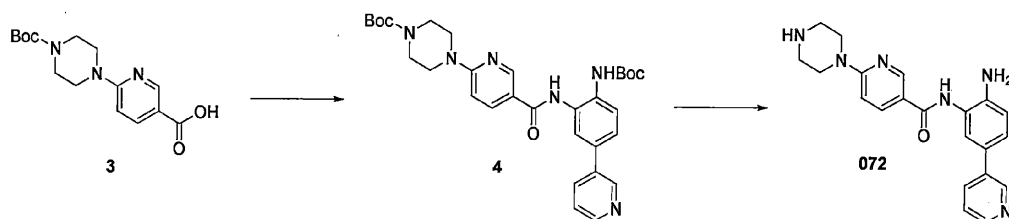
DCM (3 mL) 中の化合物 4 (280 mg、0.5 mmol) と TFA (3 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取HPLCで精製し、黄色固体として化合物 071 (170 mg、65%、ロットSP-0016945-116) を得た。LCMS : m/z = 394.5 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.35 (ddd, J = 24.5, 18.3, 4.2 Hz, 4H), 7.07 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 40.8, 28.4 Hz, 5H), 2.86 (s, 3H).

30

【0398】

実施例72-化合物072の合成：

【化89】



40

【0399】

工程1：

Py (2.5 mL) 中の、6-(4-(tert-butoxycarbonyl)ピペラジン-

50

1-イル)ニコチン酸(123.7mg、0.40mmol)とtert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)フェニルカルバメート(1,3,2-ジオキサボロラン)(114.5mg、0.40mmol)の溶液にEDCI(230mg、1.20mmol)を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。PE/EA(2:1)の分取TLC(シリカゲル、GF254 10-40u、25×25cm)で残液を精製し、黄色固体(165mg、72%)を得た。

【0400】

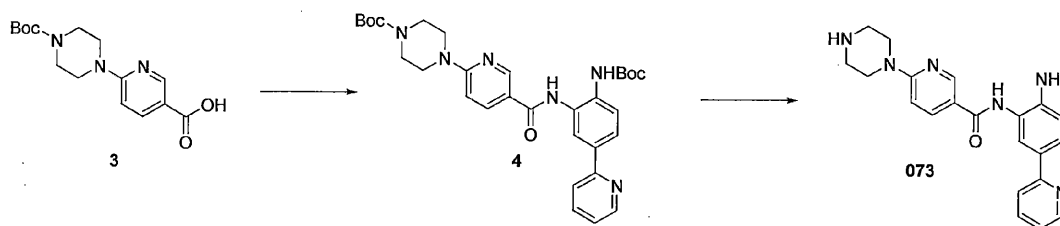
工程2:

DCM(5ml)中のtert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-3-イル)フェニルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(165mg、0.29mmol)の溶液にTFA(2ml)を0℃で滴加した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。得られた混合液に氷水を加え、飽和NaOH(3ml)溶液で中和した。混合液をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、赤色固体として化合物072(40mg、39%)を得た。LCMS:m/z=375.1(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.53(s, 1H), 8.82-8.70(m, 2H), 8.43(d, J=4.0 Hz, 1H), 8.08(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.93(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.39(dd, J=10.1, 6.6 Hz, 2H), 6.87(dd, J=8.6, 5.7 Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 3.54(s, 4H), 2.76(s, 4H)。

【0401】

実施例73-化合物073の合成:

【化90】



【0402】

工程1:

Py(2.5ml)中の、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバメート(148.5mg、0.52mmol)と6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸(160.7mg、0.52mmol)の溶液にEDCI(299mg、1.56mmol)を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。水層をEA(2×100ml)で抽出した。混合有機層を食塩水(50ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体(240mg、100%)を得た。

【0403】

工程2:

DCM(5ml)中のtert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(240mg、0.42mmol)の溶液にTFA(2ml)を0℃で滴加した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。残液を分取HPLCで精製し、白色固体として化合物073(97mg、62%)を得た。LCMS:

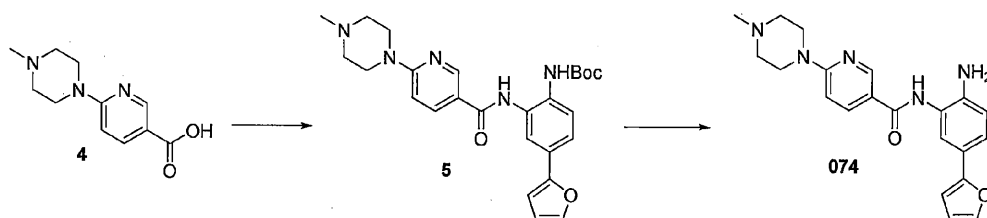
$m/z = 375.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85–7.63 (m, 3H), 7.28–7.10 (m, 1H), 6.92–6.75 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.65–3.46 (m, 4H), 2.75 (dd, $J = 27.3, 22.3$ Hz, 4H).

【0404】

実施例74－化合物074の合成：

【化91】

10



20

【0405】

工程1：

ピリジン (5 mL) 中の、6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (100 mg、0.45 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (124 mg、0.45 mmol) と EDCI (191 mg、1 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、EA で抽出し、粗生成物 (270 mg、粗生成物) を得た。

【0406】

工程2：

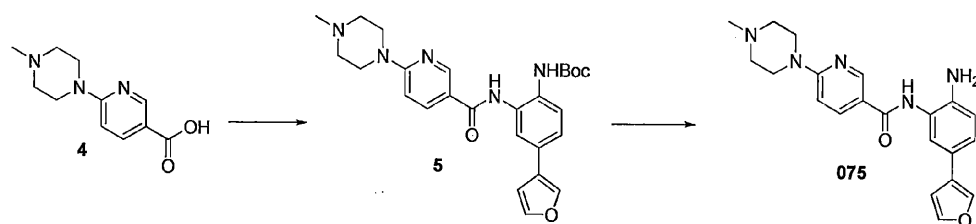
DCM (3 mL) 中の、化合物 tert-ブチル 4-(フラン-2-イル)-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド)フェニルカルバメート (270 mg、粗生成物) と TFA (3 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 074 (92 mg、45%、ロット SP-0018110-104) を得た。LCMS: $m/z = 378.5$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 21.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 30.4, 15.5$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 49.8, 11.4$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.63 (s, 4H), 2.44–2.34 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

40

【0407】

実施例75－化合物075の合成：

【化 9 2】



10

【0408】

工程 1：

ピリジン (5 mL) 中の、6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (50 mg、0.226 mmol) と、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (62 mg、0.226 mmol) と EDCI (95 mg、0.5 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、EA で抽出し、粗生成物 (170 mg、粗生成物) を得た。

【0409】

工程 2：

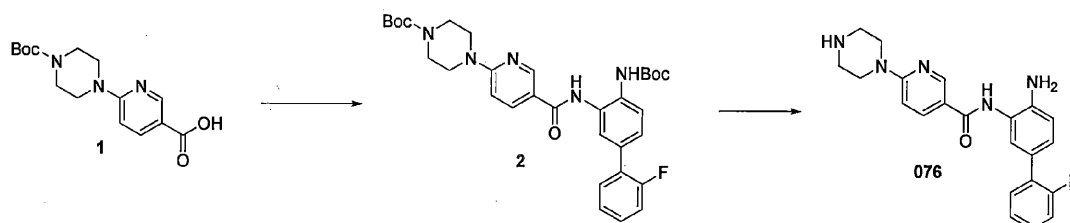
DCM (3 mL) 中の、tert-ブチル 4-(フラン-3-イル)-2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド)フェニルカルバメート (170 mg、粗生成物) と TFA (3 mL) の混合液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC で精製し、黄色固体として化合物 075 (63 mg、61.7%、ロット SP-0018110-108) を得た。LCMS: $m/z = 378.5$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97–6.71 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.43–2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

30

【0410】

実施例 76-化合物 076 の合成：

【化 9 3】



40

【0411】

工程 1：

ピリジン (10 mL) 中の、6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (184 mg、0.6 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノ-2'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (180 mg、0.54 mmol) と EDCI (229 mg、1.2 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、EA で抽出してから分取 TLC (PE/EA = 2:1)

50

で精製し、淡色固体として所望の化合物（210mg、66%）を得た。

【0412】

工程2：

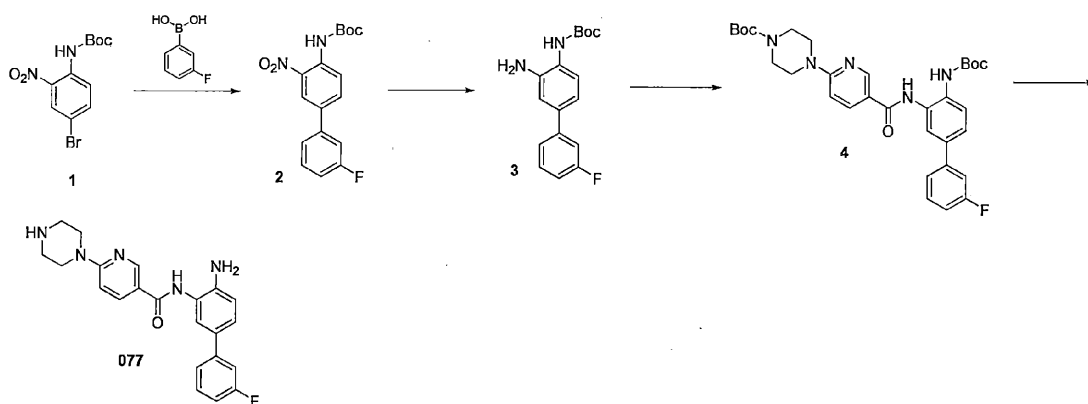
DCM（5mL）中の、tert-ブチル 4-（5-（4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200mg、0.33mmol）とTFA（2mL）の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、エーテルを加え、飽和NaHCO₃で塩基性にし、固体を回収し、黄色固体として化合物076（54mg、88%、ロットSP-0018110-116）を得た。LCMS： m/z = 392.4（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.52（s, 1H），8.75（d, J = 1.8 Hz, 1H），8.08（d, J = 7.1 Hz, 1H），7.54-7.12（m, 7H），6.96-6.71（m, 2H），5.16（s, 2H），3.57（dd, J = 20.8, 16.4 Hz, 4H），2.87-2.70（m, 4H）。

10

【0413】

実施例77-化合物077の合成：

【化94】



20

30

【0414】

工程1：

実施例3に記載の同一手順に従い、表題化合物tert-ブチル 3'-フルオロ-3-ニトロビフェニル-4-イルカルバメートを合成した。

【0415】

工程2：

ピリジン（8mL）中の、6-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）ニコチン酸（100mg、0.3mmol）と、tert-ブチル 3'-フルオロ-3-ニトロビフェニル-4-イルカルバメート（90mg、0.27mmol）とEDCI（115mg、0.6mmol）の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水（20mL）中に注ぎ、EAで抽出してから分取TLC（PE/EA = 2：1）で精製し、淡色固体として所望の化合物（98mg、50%）を得た。

40

【0416】

工程3：

DCM（5mL）中の、tert-ブチル 4-（5-（4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（98mg、0.166mmol）とTFA（2mL）の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、エーテルを加え、飽和Na

50

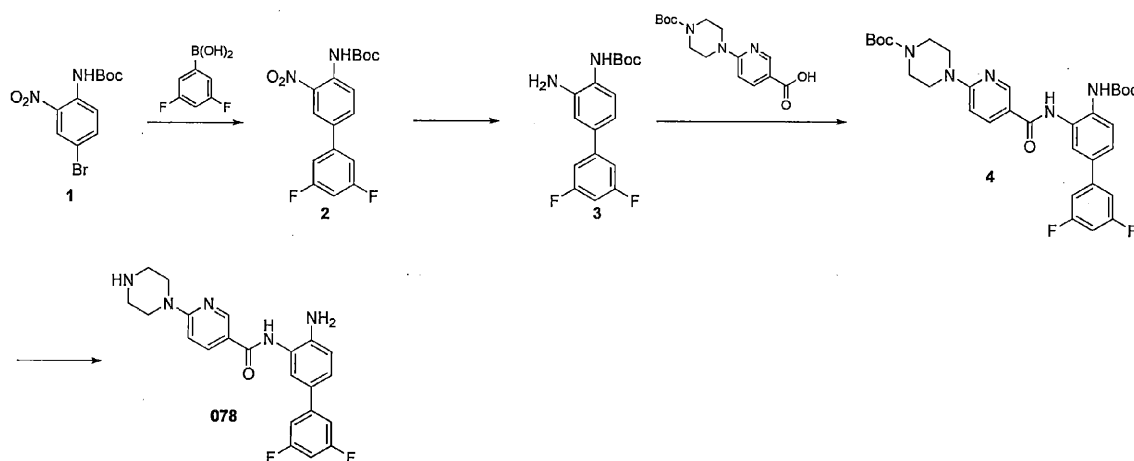
HCO₃で塩基性にし、固体を回収し、淡黄色固体として化合物077 (110 mg、83%、ロットSP-0017467-135)を得た。LCMS: m/z = 392.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 24.0, 7.5 Hz, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.93–6.80 (m, 3H), 5.20 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 2.77 (s, 4H)。

【0417】

実施例78-化合物078

【化95】

10



20

【0418】

工程1:

実施例3に記載の同一手順に従い、表題化合物tert-ブチル 3-アミノ-3', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イルカルバメートを合成した。

30

【0419】

工程2:

ピリジン (10 mL) 中の、6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチン酸 (307 mg、1 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノ-3', 5'-ジフルオロビフェニル-4-イルカルバメート (288 mg、0.9 mmol) と EDCI (382 mg、2 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (20 mL) 中に注ぎ、EAで抽出してから分取TLC (PE/EA = 2:1) で精製し、淡色固体として所望の化合物 (360 mg、59%) を得た。

【0420】

工程3:

DCM (10 mL) 中の、tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (360 mg、0.59 mmol) と TFA (3 mL) の混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、飽和NaHCO₃で塩基性にしてからEAで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、5 mLのEAで洗浄し、黄色固体として化合物078 (50 mg、21%、ロットSP-0018270-024)を得た。LCMS: m/z = 410.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.72–6.67 (m, 7H), 5.28 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.77 (s, 4H)。

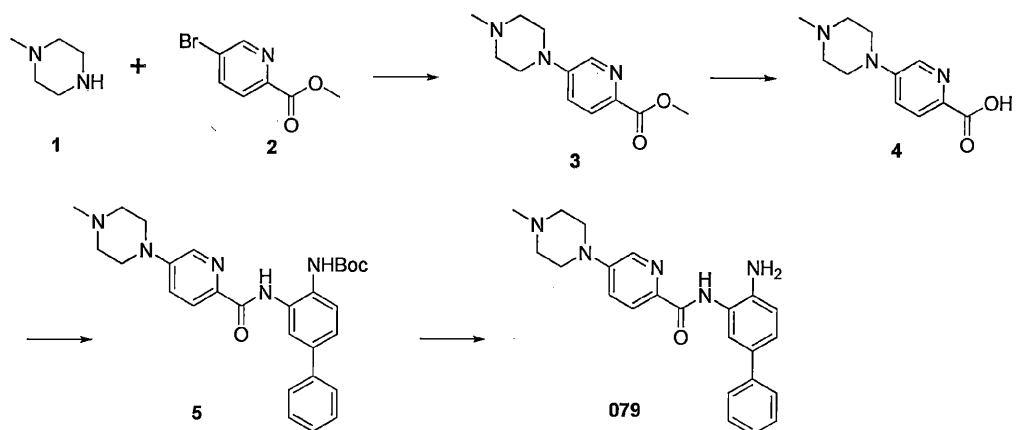
40

50

【0421】

実施例79－化合物079の合成：

【化96】



10

【0422】

工程1：

実施例28に記載の同一手順に従い、表題化合物5－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピコリン酸（リチウム塩）を合成した。

20

【0423】

工程2：

DMF（6 mL）中の、リチウム 5－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピコリネート（0.60 mmol）とHATU（252 mg、0.66 mmol）の混合液を室温で20分間攪拌した。それから、tert-ブチル 3-アミノビフェニル-4-イルカルバメート（180 mg、0.63 mmol）を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、所望の化合物を得た。

30

【0424】

工程3：

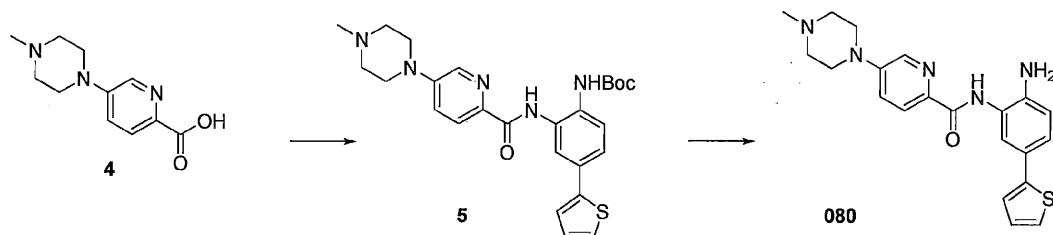
MeOH（2 mL）中のtert-ブチル 3-（5-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピコリンアミド）ビフェニル-4-イルカルバメート（0.60 mmol）の混合液にHCl／ジオキサン（4 mL）を0℃で加えた。その混合液を0℃から周囲温度に18時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、残液を分取HPLCで精製し、白色固体として生成物、化合物079（117 mg、収率50%、3工程、ロットSP-0017146-021）を得た。LCMS： $m/z = 388.2$ （ $M+H$ ）⁺。¹H NMR（500 MHz，DMSO） δ 9.89（s，1H），8.40（d， $J = 2.8$ Hz，1H），7.96（d， $J = 8.8$ Hz，1H），7.89（d， $J = 2.1$ Hz，1H），7.56（d， $J = 7.3$ Hz，2H），7.48（dd， $J = 8.9$ ，2.9 Hz，1H），7.40（t， $J = 7.7$ Hz，2H），7.30-7.21（m，2H），6.91（d， $J = 8.3$ Hz，1H），5.04（s，2H），3.40-3.36（m，4H），2.49-2.45（m，4H），2.24（s，3H）。

40

【0425】

実施例80－化合物080の合成：

【化 97】



10

【0426】

工程 1：

DMF (4 mL) 中の、リチウム 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリネート (0.60 mmol) と HATU (252 mg、0.66 mmol) の混合液を室温で 15 時間攪拌した。それから、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (192 mg、0.66 mmol) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その後、その混合液を水中に注ぎ、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、粗化合物を得た。

20

【0427】

工程 2：

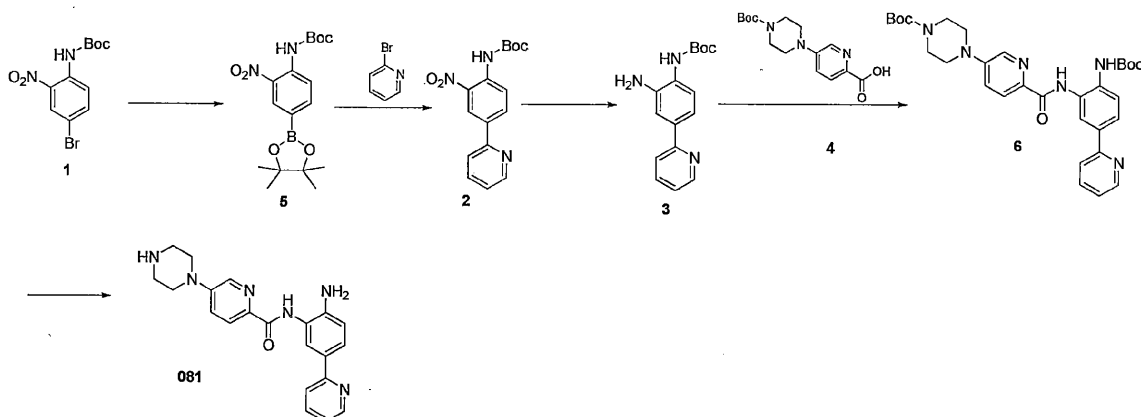
MeOH (4 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)ビフェニル-4-イルカルバメート (0.60 mmol) の混合液に HCl/ジオキサン (4 mL) を 0℃ で加えた。その混合液を 0℃ から周囲温度に 18 時間攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、白色固体として化合物 080 (87 mg、収率 29%、3 工程、ロット SP-0017146-020) を得た。LCMS: m/z = 394.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

30

【0428】

実施例 81-化合物 081 の合成：

【化 98】



10

【0429】

工程 1：

1, 4-ジオキササン (50 ml) 中の、tert-ブチル 4-ブロモ-2-ニトロフェニルカルバメート (8.0 g、25.2 mmol) 及び 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (7.7 g、30.3 mmol) と、KOAc (5.0 g、51.0 mmol) と PdCl₂ (dppf-DCM) (922 mg、1.3 mmol) の溶液に、N₂ 保護下。その混合液を 80 °C で一晩攪拌した。混合液をカラム (PE/EA = 50/1) 上で直接精製し、黄色固体 (7.8 g、80%) を得た。

20

【0430】

工程 2：

1, 4-ジオキササン (15 ml) と H₂O (8 ml) 中の、tert-ブチル 2-ニトロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルカルバメート (3.0 g、8.24 mmol) と 2-ブロモピリジン (1.3 g、8.24 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (1.7 g、16.48 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (476 mg、0.41 mmol) を加えた。その混合液を 100 °C で一晩攪拌した。混合液をカラム (PE/EA = 20/1) 上で直接精製し、黄色固体 (1 g、38%) を得た。

30

【0431】

工程 3：

EtOH (15 ml) 中の、tert-ブチル 2-ニトロ-4-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバメート (1.5 g、4.76 mmol) と FeCl₃ (155 mg、0.95 mmol) の溶液に炭素 (1.5 g、125 mmol) を加え、N₂H₄·H₂O (8 ml) を滴加した。その混合液を 60 °C で 2 時間攪拌した。水層を EA (100 ml) で抽出した。混合有機層を食塩水 (50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、灰色固体 (1.1 g、76%) を得た。

40

【0432】

工程 4：

室温で 15 分間攪拌した DMF (7 ml) 中の 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸 (216 mg、0.62 mmol) と HATU (232 mg、0.62 mmol) の溶液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバメート (100 mg、0.35 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。水を 0 °C で加え、得られた沈殿物を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、白色固体 (200 mg、100%) を得た。

50

【0433】

工程5：

DCM (2 ml) 中の *tert*-ブチル 4-(6-(2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.35 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を 0℃ で滴加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を分取 HPLC で精製し、白色固体の化合物 081 (53 mg、収率 41%、ロット SP-0018108-028) を得た。LCMS: $m/z = 375.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6$, 4.6 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 4H).

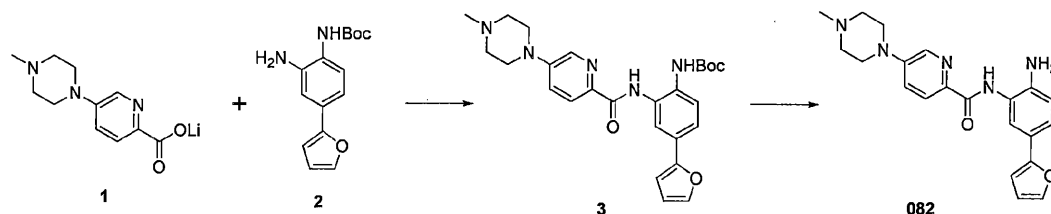
10

【0434】

実施例 82-化合物 082 の合成：

【化 99】

20



【0435】

工程1：

DMF (5 mL) 中の、リチウム 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリネート (176 mg、0.63 mmol) と HATU (240 mg、0.63 mmol) の混合液を室温で 15 分間攪拌した。それから、*tert*-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (96 mg、0.35 mmol) を加えた。その混合液を室温で 18 時間攪拌した。水を加え、得られた固体を濾過で回収し、減圧下で乾燥させ、粗化合物を得た。

【0436】

工程2：

DCM (2 mL) 中の上記 *tert*-ブチル 4-(フラン-2-イル)-2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)フェニルカルバメート (0.35 mmol) の混合液に TFA (2 mL) を 0℃ で加えた。反応が完了するまで、その混合液を 0℃、次いで室温で攪拌した。その混合液を減圧下で濃縮し、分取 HPLC で残液を精製し、白色固体として化合物 082 (57.0 mg、遊離アミン、収率 43%、2 工程、ロット SP-0017146-145) を得た。LCMS: $m/z = 378.1$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 17.9$, 5.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.8$, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3$, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz,

30

40

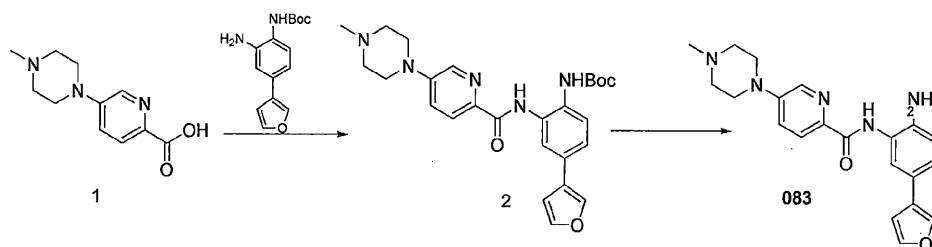
50

1 H), 6.51 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.42–3.35 (m, 4 H), 2.49–2.42 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H).

【0437】

実施例 83 – 化合物 083 の合成：

【化100】



10

【0438】

工程 1：

室温で15分間攪拌したDMF (5 ml) 中の5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリン酸 (170 mg、0.77 mmol) と HATU (292 mg、0.77 mmol) の溶液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (117 mg、0.43 mmol) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水に加えると、白色固体を形成した。その混合液をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、黄色固体 (154 mg、収率 92.2%) を得た。

20

【0439】

工程 2：

DCM (2 ml) 中の tert-ブチル 4-(フラン-3-イル)-2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピコリンアミド)フェニルカルバメート (154 mg、0.32 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を 0℃ で滴加した。得られた混合液を室温で2時間攪拌した。残混合液を減圧下で濃縮し、残液を分取 HPLC で精製した。水から白色固体を再結晶化し、凍結乾燥で乾燥させ、白色固体の化合物 083 (62 mg、収率 51.7%、ロット SP-0018108-083) を得た。LCMS: $m/z = 378.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1 H), 8.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 8.00–7.89 (m, 2 H), 7.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 H), 6.88–6.76 (m, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 3.42–3.35 (m, 4 H), 2.49–2.45 (m, 4 H)。

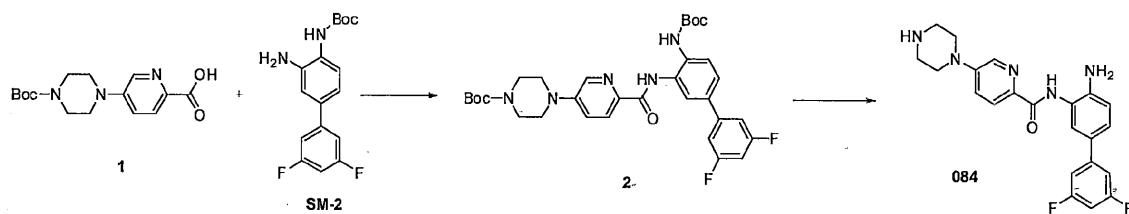
30

【0440】

実施例 84 – 化合物 084 の合成：

40

【化 1 0 1】



10

【0 4 4 1】

工程 1：

Py (3 ml) 中の、5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピコリン酸 (100 mg、0.33 mmol) と、tert-ブチル 3-アミノ-5'-ジフルオロビフェニル-4-イルカルバメート (106 mg、0.33 mmol) と EDCI (190 mg、0.99 mmol) の混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を EA で抽出し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製し、白色固体 (175 mg、収率 69%) を得た。

【0 4 4 2】

工程 2：

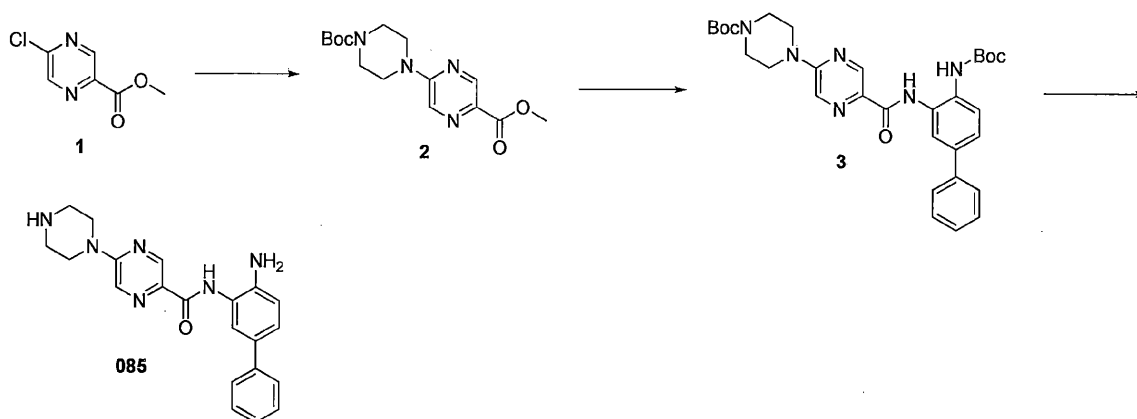
DCM (4 ml) 中の tert-ブチル 4-(6-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (175 mg、0.29 mmol) の溶液に TFA (2 ml) を加えた。その混合液を室温で 2 時間攪拌した。その混合液を濃縮し、NaOH 水溶液 (2 mol/L) で中和した。白色固体の化合物 084 (85 mg、収率 72%、ロット SP-0018421-087) を濾過した。LCMS : m/z = 410.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.58 (m, 4H)。

30

【0 4 4 3】

実施例 85-化合物 085 の合成：

【化 102】



【0444】

工程 1：

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の、メチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレート (1.72 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (3.72 g、20 mmol) と DIPEA (3.87 g、30 mmol) の混合液を 100 °C で一晩攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液をシリカゲルで精製し、化合物 (3.06 g、95%) を得た。

20

【0445】

工程 2：

MeOH (20 mL) 中のメチル メチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (322 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 3-アミノピフェニル-4-イルカルバメート (284 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 (459 mg、80%) を得た。

30

【0446】

工程 3：

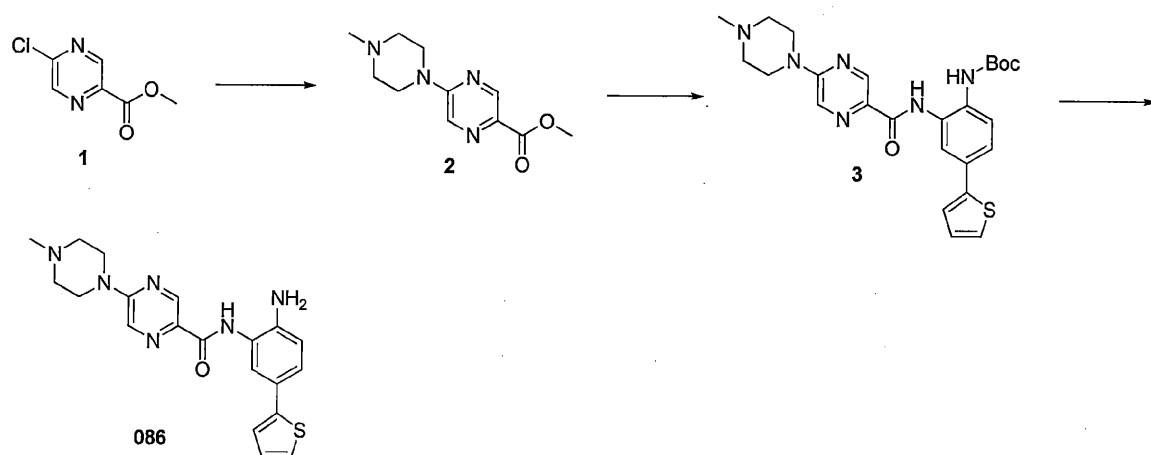
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピフェニル-3-イルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (287 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 085 (131 mg、70%) を得た。LCMS: $m/z = 375.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32–7.20 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72–3.59 (m, 4H), 2.85–2.74 (m, 4H)。

40

【0447】

実施例 86-化合物 086 の合成：

【化 103】



10

【0448】

工程 1：

1, 4-ジオキササン (20 mL) 中の、メチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレート (1.72 g、10 mmol) と、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (2.0 g、20 mmol) と DIPEA (3.87 g、30 mmol) の混合液を 100℃で一晩攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液をシリカゲルで精製し、化合物 (1.65 g、70%) を得た。

20

【0449】

工程 2：

MeOH (20 mL) 中のメチル 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (236 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (290 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 (420 mg、85%) を得た。

30

【0450】

工程 3：

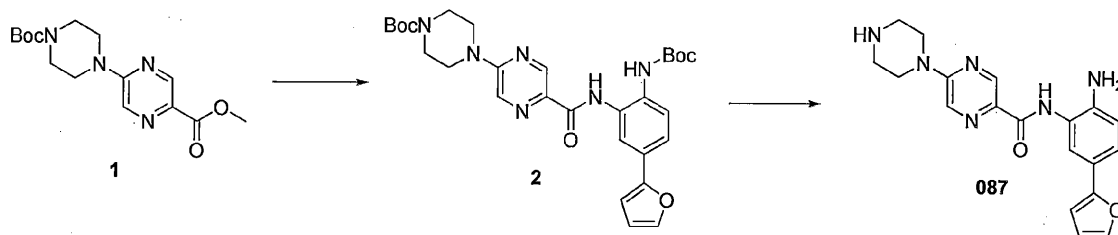
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (247 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 086 (138 mg、70%) を得た。LCMS: $m/z = 395.1$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 2H), 7.09–6.97 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.80–3.66 (m, 4H), 2.46–2.37 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

40

【0451】

実施例 87-化合物 087 の合成：

【化 1 0 4】



10

【0 4 5 2】

工程 1：

MeOH (20 mL) 中のメチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (236 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-2-イル)フェニルカルバメート (274 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 (451 mg、80%) を得た。

20

【0 4 5 3】

工程 2：

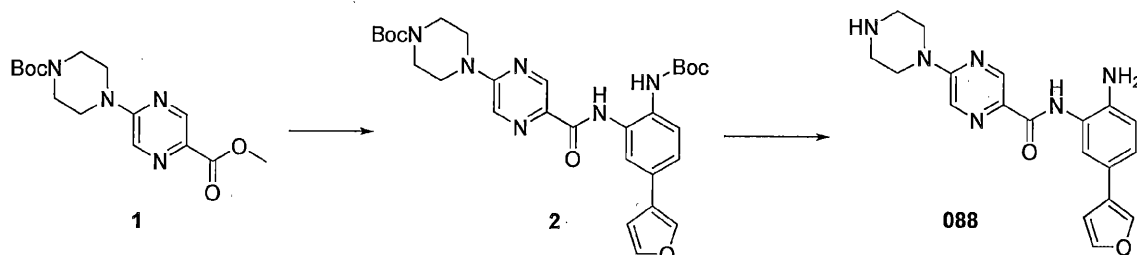
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (282 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 087 (146 mg、80%) を得た。LCMS: $m/z = 365.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.80 (s, 4H).

30

【0 4 5 4】

実施例 88 - 化合物 088 の合成：

【化 1 0 5】



40

【0 4 5 5】

工程 1：

50

MeOH (20 mL) 中のメチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (236 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(フラン-3-イル)フェニルカルバメート (274 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 3 (451 mg、80 %) を得た。

【0456】

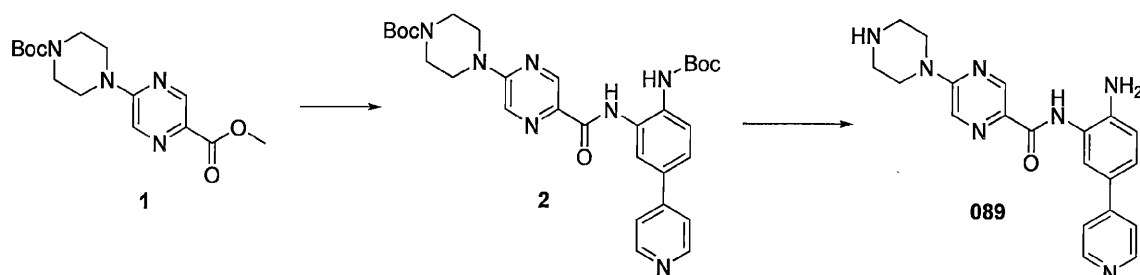
工程 2 :

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(フラン-3-イル)フェニルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (282 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 088 (146 mg、80 %) を得た。LCMS : m/z = 365.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.66 (s, 4H), 2.80 (s, 4H)。

【0457】

実施例 89-化合物 089 の合成 :

【化 106】



【0458】

工程 1 :

MeOH (20 mL) 中のメチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (236 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60 °C で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート (285 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 (401 mg、70 %) を得た。

【0459】

工程 2 :

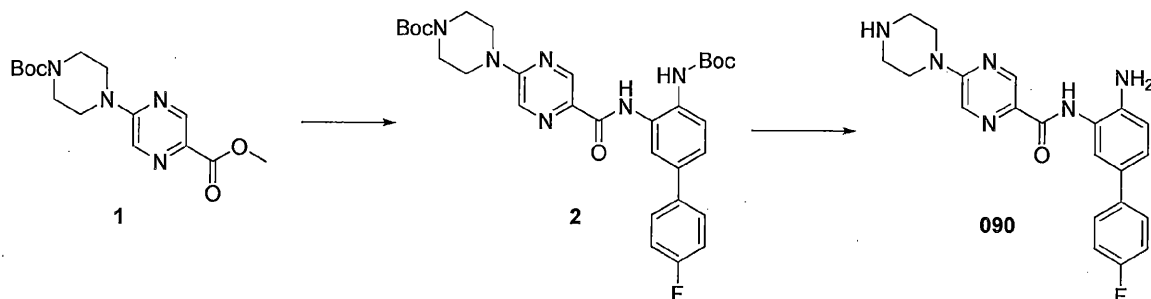
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル)フェニルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (288 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 089 (150 mg、80 %) を得た。LCMS : m/z = 376.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s

, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.66 (s, 4 H), 2.80 (s, 4 H).

【0460】

実施例90－化合物090の合成：

【化107】



10

20

【0461】

工程1：

MeOH (20 mL) 中のメチル 5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (236 mg、1 mmol) と LiOH (126 mg、3 mmol) の混合液を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液に、tert-ブチル 3-アミノ-4'-フルオロビフェニル-4-イルカルバメート (302 mg、1 mmol)、EDCI (573 mg、3 mmol) 及び Py (10 mL) を加えた。その混合液を室温で一晩攪拌した。その混合液を水 (50 mL) 中に注ぎ、濾過し、化合物 (444 mg、75%) を得た。

【0462】

工程2：

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4'-フルオロビフェニル-3-イルカルバモイル)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (296 mg、0.5 mmol) の溶液に TFA (2.5 mL) を加え、1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残液を得て、その残液を分取 HPLC で精製し、化合物 090 (157 mg、80%) を得た。LCMS: $m/z = 393.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1 H), 9.04 (s, 2 H), 8.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2 H), 7.35 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.02–3.92 (m, 4 H), 3.26 (s, 4 H).

40

【0463】

実施例91－薬物動態

雄SDラットを一晩空腹にした。本発明の化合物を終濃度の10倍でジメチルアセトアミド中に溶解し、次いで、Solutol HS 15 (BASF) を10%の終濃度になるように加えた。最後に80%食塩水を加えてボルテックスし、透明溶液を得た。IV投与では、足背静脈を介して3匹の動物に1 mg/kgの化合物を注射した。PO投与では、5 mg/kgの化合物を経口摂食で導入した。投与の5分後、15分後、30分後、

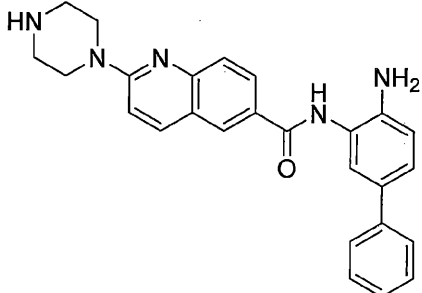
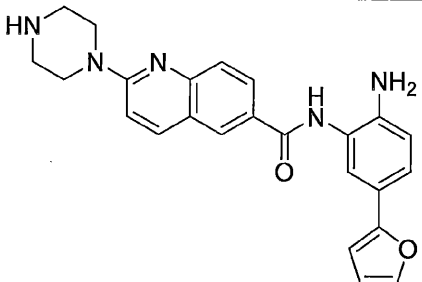
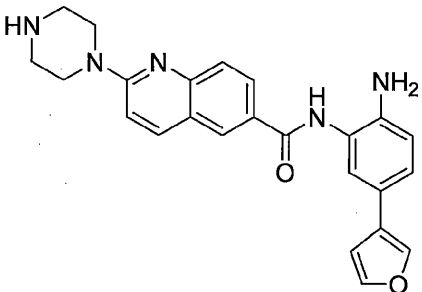
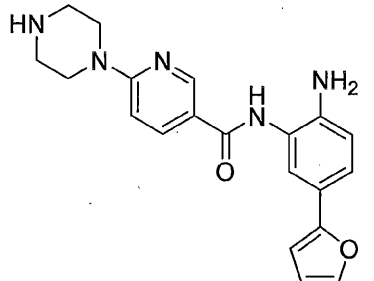
50

1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後及び 24 時間後に、尾静脈を介して K 2 E D T A チューブに血液を採取した。血液を 4 °C、2 0 0 0 g の遠心分離に 5 分間かけ、血漿を得た。血漿をアセトニトリルで抽出し、L C / M S / M S で化合物の濃度を解析した。ラット血漿の標準曲線から化合物の血漿中濃度を算出した。W i n N o n L i n ソフトウェアを使用して、I V クリアランス (L / 時間 / k g) 及び曲線下面積 (時間 * n g / m l) を算出した。I V 投与及び経口投与の曲線下面積に調節した用量を用いて経口生物学的利用能を算出した。

【 0 4 6 4 】

ラットカセットドージング試験で薬物動態特性を評価した。I V クリアランス (I V C l r .) は L / 時間 / k g の単位で示す。経口最大血漿中濃度 (P O C m a x) は n g / m l の単位で示す。経口血漿中半減期 (P O T 1 / 2) は時間の単位で示す。経口曲線下面積 (P O A U C) は時間 * n g / m l の単位で示す。経口経路により吸収された画分 (F %) は、I V 曲線下面積に対する経口曲線下面積のパーセンテージであり、用量を調節している。結果の要約を以下の表 2 に示す。

【表 2 - 1】

化合物 番号	構造	IV Clr.	PO T1/2	PO Cmax	PO AUC	F%
002		0.12	5.9	3746	34597	86.1
003		0.19	5.0	1910	19108	77.0
004		0.04	4.3	10353	91943	90.8
008		0.86	5.6	536	5536	100

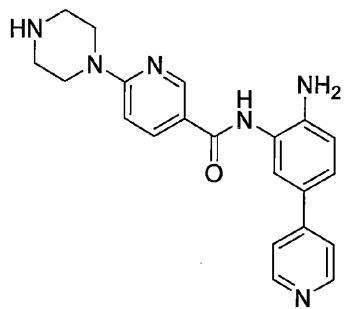
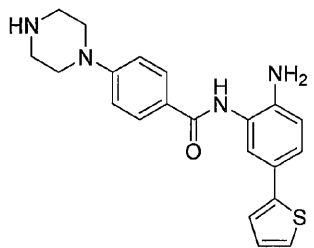
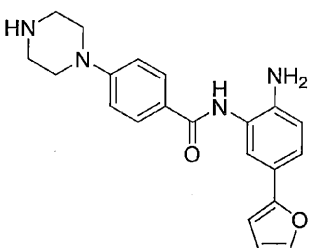
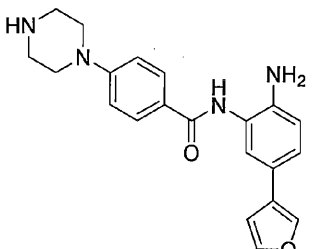
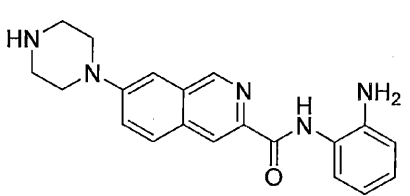
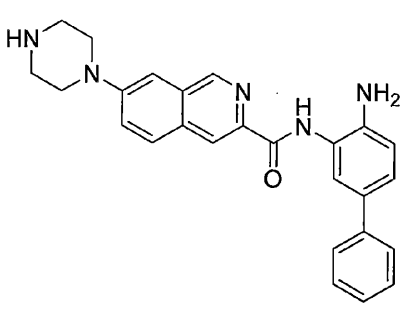
10

20

30

40

【表 2 - 2】

010		1.1	4.7	164	570	12.6
012		0.53	7.7	534	8186	93.9
013		0.78	8.1	425	5783	105
014		0.66	4.9	727	7097	97.0
021		5.66	3.2	68	763	89.8
022		0.98	13.5	517	8183	195

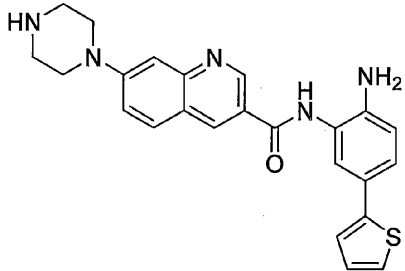
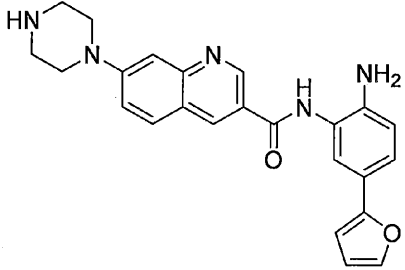
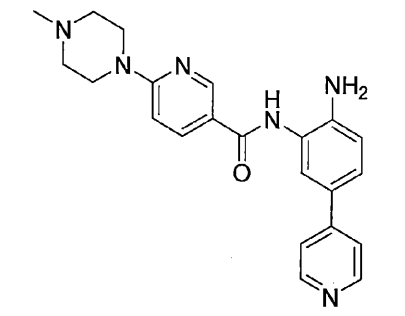
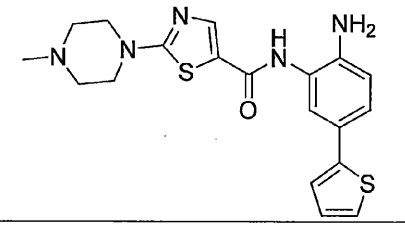
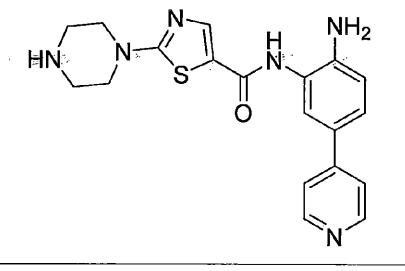
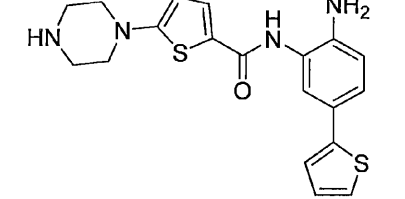
10

20

30

40

【表 2 - 3】

023		0.36	8.5	664	6368	51.2
024		0.21	4.4	1000	8225	36.3
027		0.63	3.0	839	6191	78.6
030		0.48	12.8	944	15260	170
032		1.06	4.3	173	456	9.7
033		0.65	13.7	614	10714	191

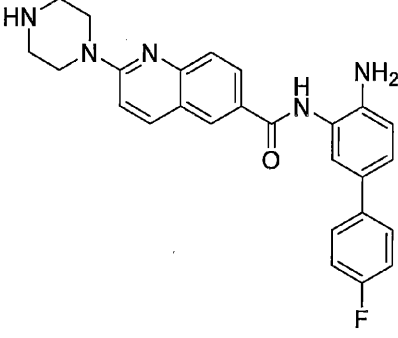
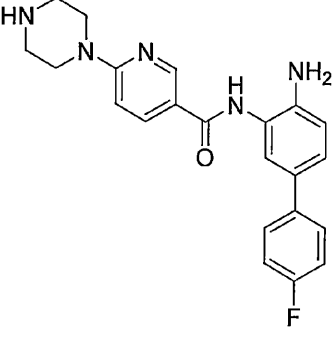
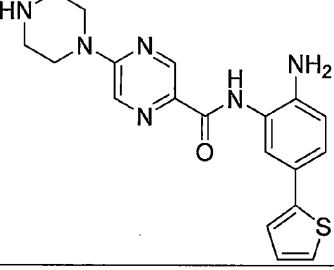
10

20

30

40

【表 2 - 4】

035		0.17	4.4	1870	20150	70.5
036		0.42	7.3	500	7282	69.1
040		1.6	16.7	211	3338	151

【0465】

実施例 92 - hERG 阻害及び Cyp 阻害：

hERG 阻害アッセイに使用した細胞は、hERG に安定的にトランスフェクションした HEK293 細胞 (CytoCentrics Inc. 3463 Magic Drive San Antonio, TX 78229 から入手した細胞株) であった。外部溶液の組成：NaCl 137mM；KCl 4mM；MgCl₂ 1.0mM；CaCl₂ 1.8mM；HEPES 10mM；ブドウ糖 11mM (NaOH で 7.4 の pH に調節)。内部溶液の組成：KCl 130.0mM；MgCl₂ 1.0mM；HEPES 5.0mM；EGTA 5.0mM；NaCl 7.0mM (KOH を用いて 7.2 の pH に調節)。試験濃度：0.1、1、10、100 μM。溶媒：DMSO。34 ± 1 °C で実験を実施した。Cytosatch automated platform 上で全細胞パッチクランプ法を使用して電流を記録した。以下の電圧プロトコルで hERG 電流を誘導した。-50mV のピーク電流 (末尾電流) として hERG 電流振幅を測定した。薬物を導入する前の電流振幅 (対照) と比較して薬物の存在下で定常効果に達した後における電流低下として hERG の遮断率を測定した。それぞれの細胞はその同一対照としての役割を果たした。非線形回帰分析で算出した IC₅₀ としてデータを示した。

【0466】

Cyp 阻害用に、以下のインキュベーション時間 (CYP1A2、2C9、2D6：1

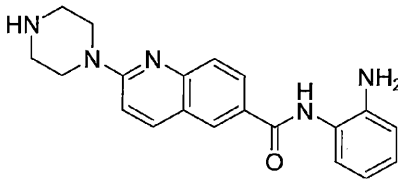
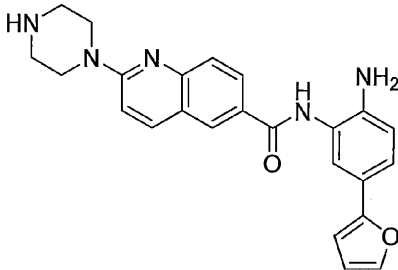
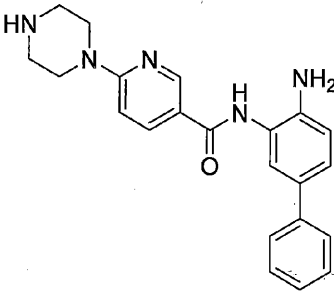
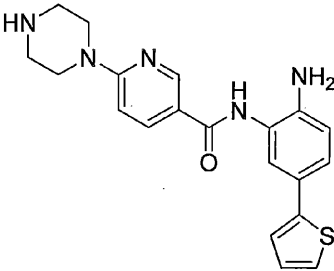
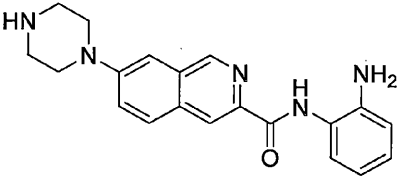
0 分間、37℃；CYP2C19：45分間、37℃；CYP3A4：5分間、37℃）で、BD Gentest製のヒト肝臓ミクロソームを化合物028または化合物032（10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.01μM）及び基質（CYP1A2：30μMのフェナセチン；CYP2C9：10μMのジクロフェナク；CYP2C19：35μMのS-メフェニトイン；CYP3A4：5μMのミダゾラム及び80μMのテストステロン；CYP2D6：10μMのブフラロール）でインキュベートした。液体クロマトグラフィー／質量分析／質量分析（LC／MS／MS）で基質変換率を測定した。Graph Pad Prismのカーブフィッティングで阻害率を算出した。

【0467】

10

結果の要約を以下の表3に示す。―は本化合物を試験しなかったことを示す。

【表 3 - 1】

化合物ID	構造	hERG (IC ₅₀)	Cyp (IC ₅₀)
001		>30 μM	—
003		7.6 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
006		5.1 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
007		8.6 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
021		4.2 μM	—

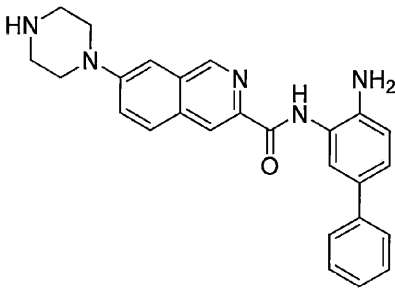
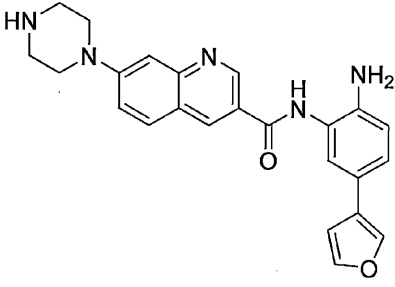
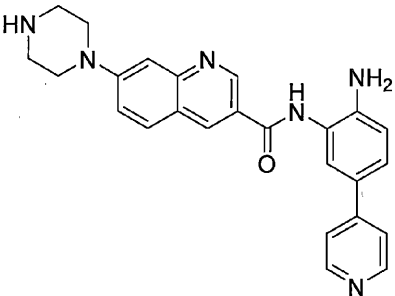
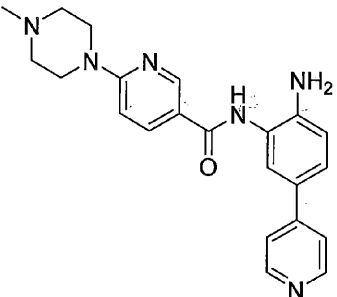
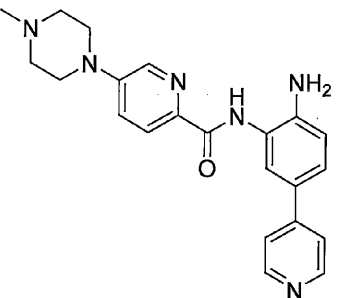
10

20

30

40

【表 3 - 2】

022		0.4 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
025		8.9 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
026		>100 μM	—
027		>100 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
028		38 μM	5.9 μM (3A4/ミタゾラム)

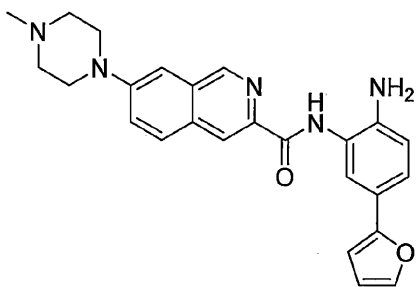
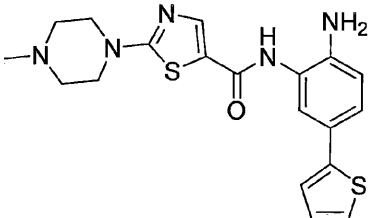
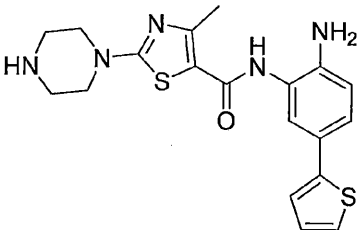
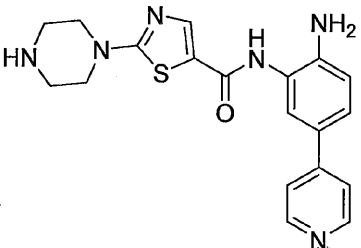
10

20

30

40

【表 3 - 3】

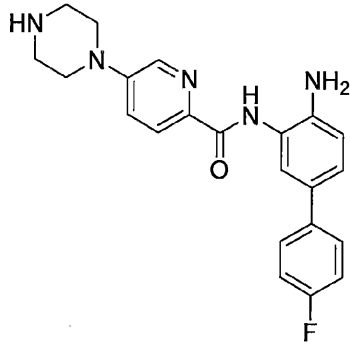
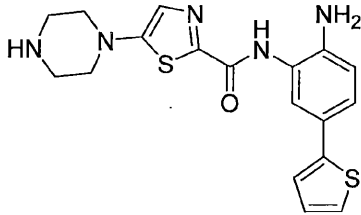
029		5.2 μM	---
030		70 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
031		12 μM	>10 μM (全てのアイソザイム)
032		12 μM	9.5 μM (3A4/ミタゾラ ム)

10

20

30

【表 3 - 4】

038		2.5	—
039		3.6	—

【0468】

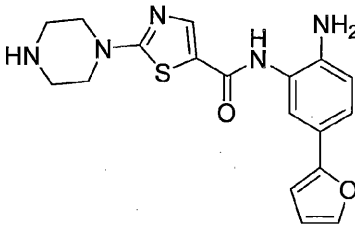
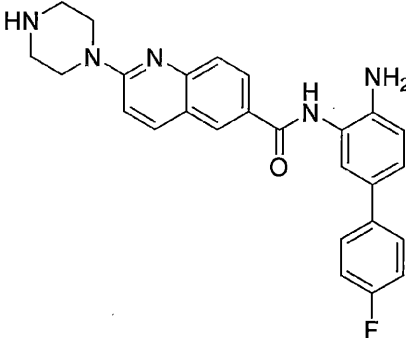
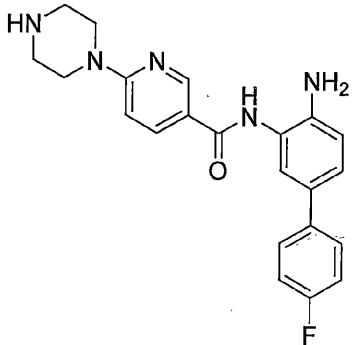
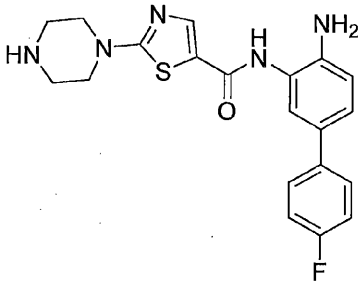
実施例 93-HDAC 酵素アッセイ

試験用化合物を DMSO 中に終濃度の 50 倍に希釈し、10 点の 3 倍希釈系列を作製した。化合物をアッセイバッファー（50mM HEPES、pH7.4、100mM KCl、0.001% Tween-20、0.05% BSA、20μM TCEP）中に終濃度の 6 倍に希釈した。HDAC 酵素（BPS Biosciences から購入）をアッセイバッファー中に終濃度の 1.5 倍に希釈した。トリペプチド基質及び 0.05 μM 終濃度のトリプシンをアッセイバッファー中に終濃度の 6 倍に希釈した。これらのアッセイに使用した最終酵素濃度は、3.3 ng/ml（HDAC1）、0.2 ng/ml（HDAC2）及び 0.08 ng/ml（HDAC3）であった。使用した最終基質濃度は、16 μM（HDAC1）、10 μM（HDAC2）及び 17 μM（HDAC3）であった。

【0469】

5 μl の化合物及び 20 μl の酵素を、黒色不透明 384 ウェルプレートのウェルに 2 連で加えた。酵素及び化合物を室温で 10 分間共にインキュベートした。それぞれのウェルに 5 μl の基質を加え、プレートを 60 秒間振盪し、Victor 2 マイクロタイタープレートリーダー内に置いた。蛍光の発現を 60 分間モニターして反応の直線速度を計算した。Graph Pad Prism を使用し、4 パラメータカーブフィッティングにより IC₅₀ を求めた。以下の表 4 における文字表記は以下のように定義する。A = < 10 nM の IC₅₀ 値、B = 10 ~ 500 nM の IC₅₀ 値、C = > 500 nM の IC₅₀ 値。

【表 4 - 1】

化合物ID	構造	HDAC1	HDAC2	HDAC3
034		A	B	B
035		A	B	B
036		A	B	B
037		A	B	B

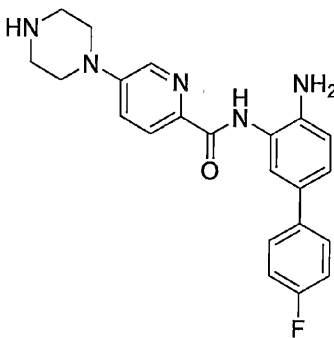
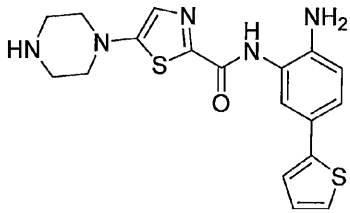
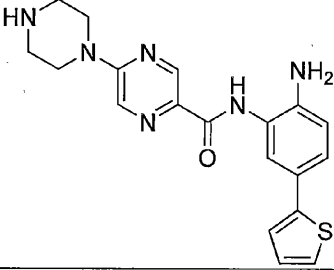
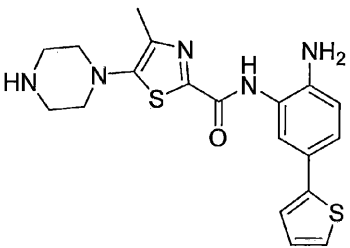
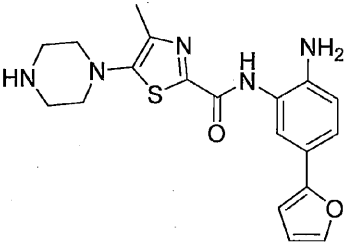
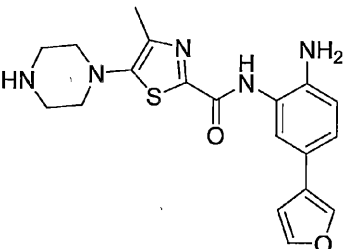
10

20

30

40

【表 4 - 2】

038		A	B	B
039		A	A	B
040		A	A	B
041		A	B	B
042		A	B	B
043		A	B	C

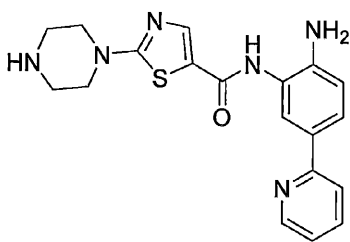
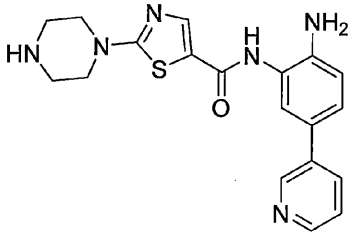
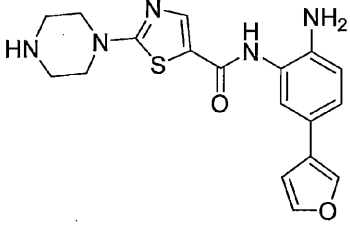
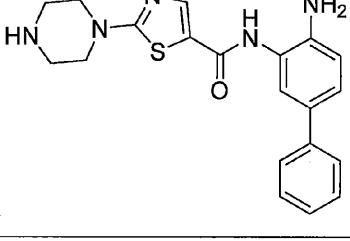
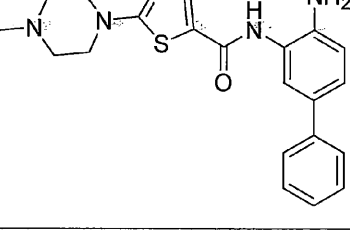
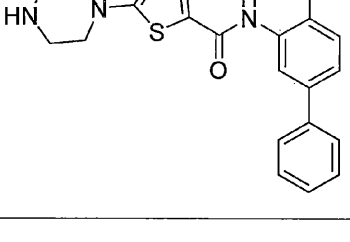
10

20

30

40

【表 4 - 3】

044		B	B	C
045		B	B	B
046		A	B	B
047		A	B	C
048		A	B	C
049		A	B	B

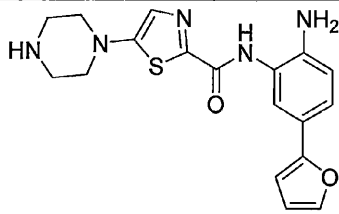
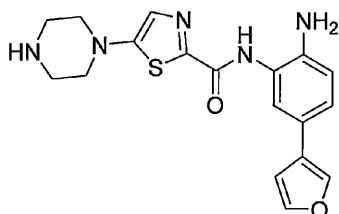
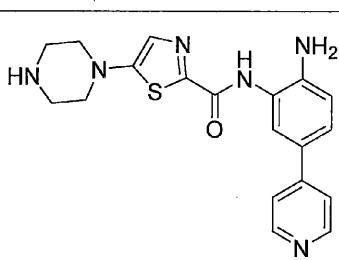
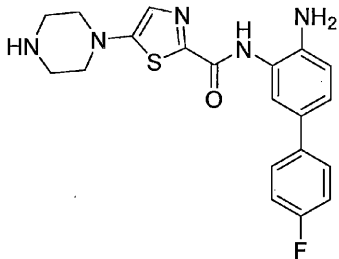
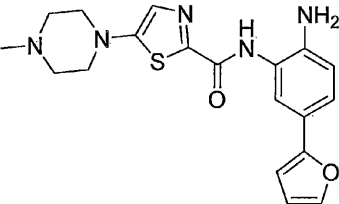
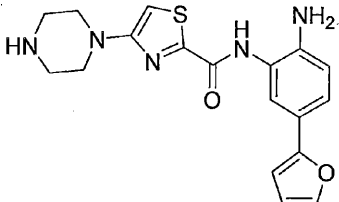
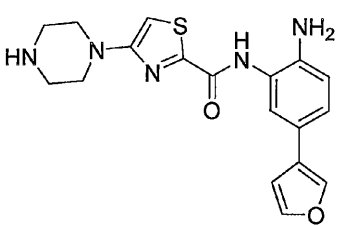
10

20

30

40

【表 4 - 4】

050		A	B	B
051		A	A	B
052		A	B	B
053		A	A	B
054		A	B	B
055		C	B	C
056		B	B	C

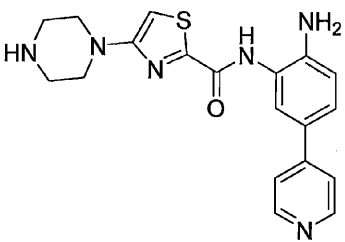
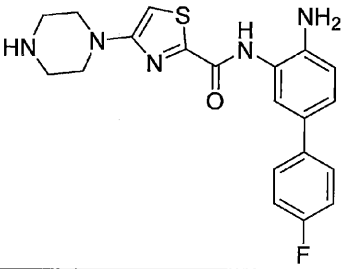
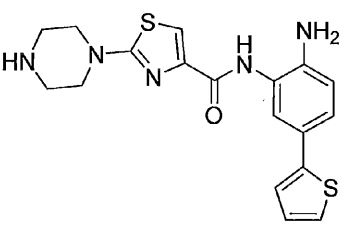
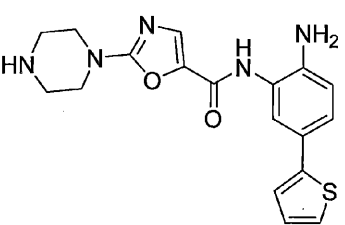
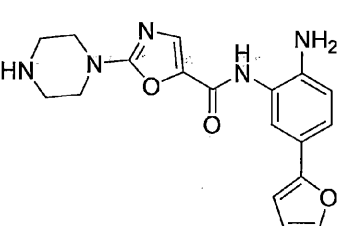
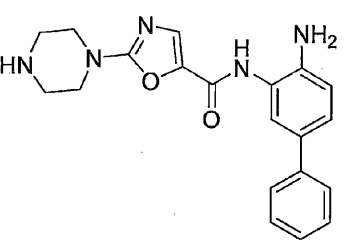
10

20

30

40

【表 4 - 5】

057		C	B	C
058		B	B	B
059		C	B	B
060		C	C	C
061		C	C	C
062		C	C	C

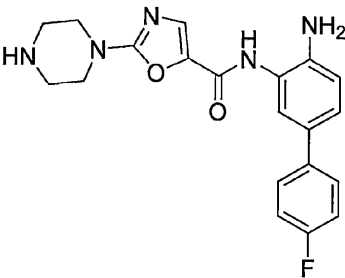
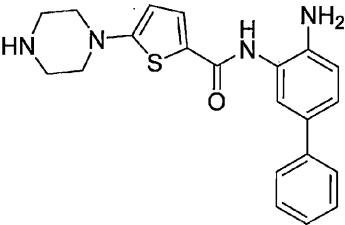
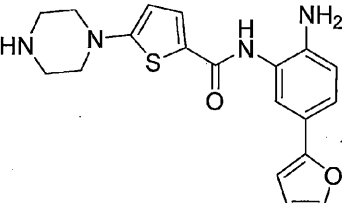
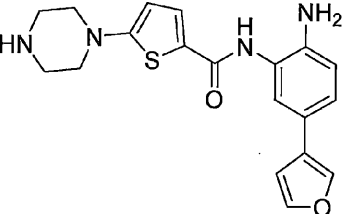
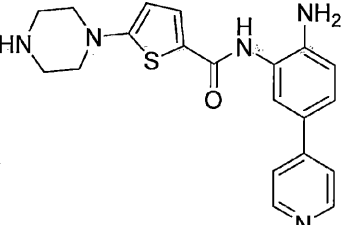
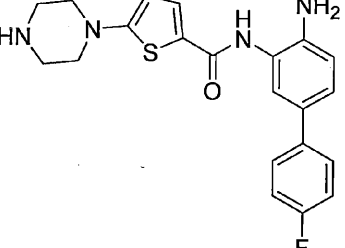
10

20

30

40

【表 4 - 6】

063		C	C	C
064		A	B	B
065		A	B	B
066		A	B	B
067		A	B	B
068		A	B	B

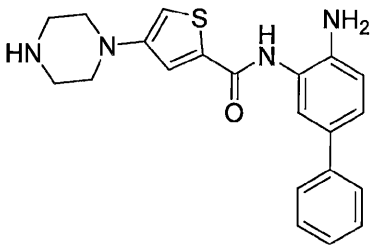
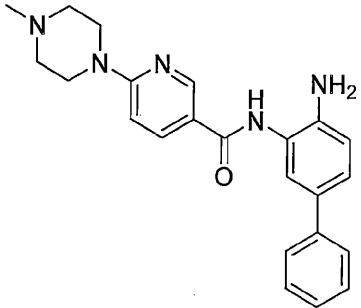
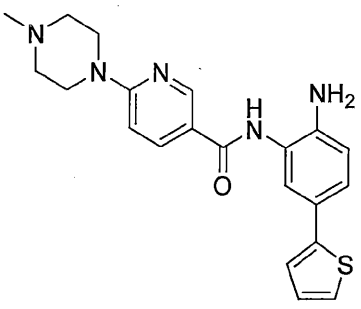
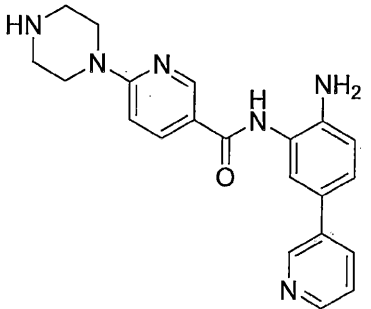
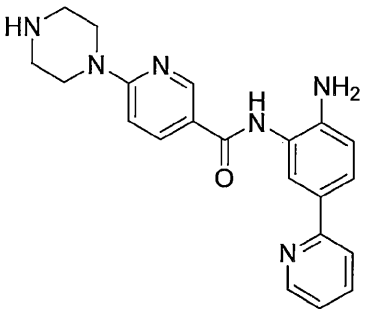
10

20

30

40

【表 4 - 7】

069		B	B	C
070		A	B	B
071		A	B	B
072		B	B	B
073		B	B	C

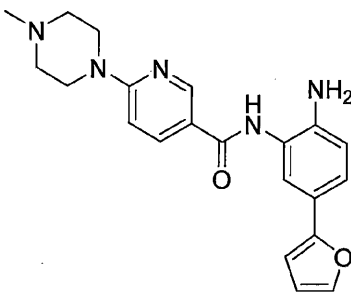
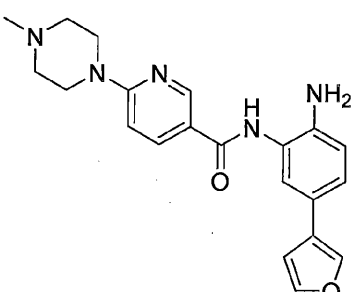
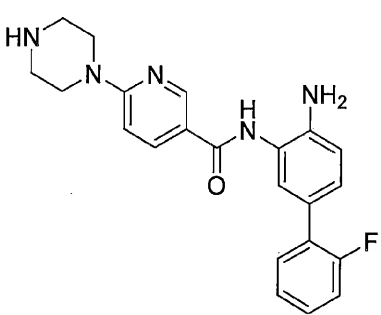
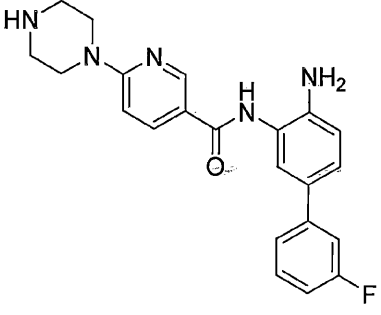
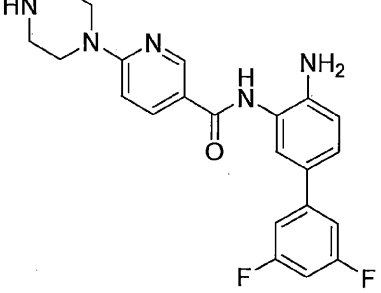
10

20

30

40

【表 4 - 8】

074		A	B	B
075		A	B	B
076		A	B	B
077		B	B	B
078		C	B	C

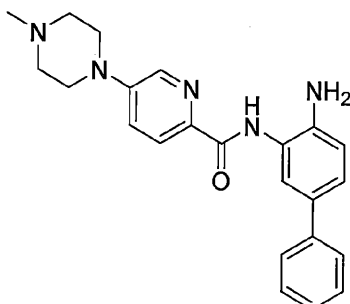
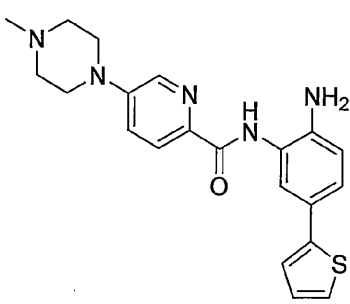
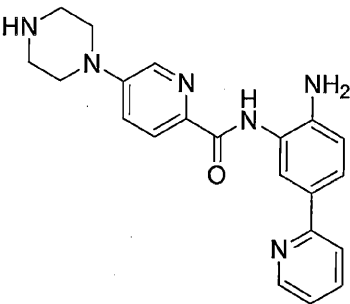
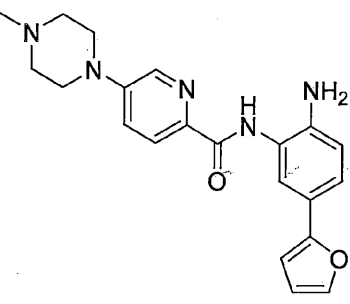
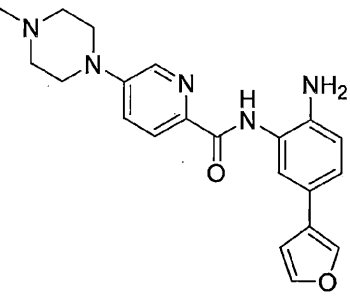
10

20

30

40

【表 4 - 9】

079		A	B	B
080		A	A	B
081		B	B	C
082		A	B	B
083		A	B	B

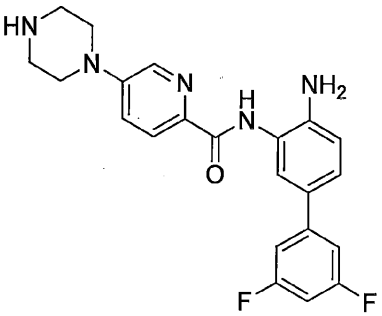
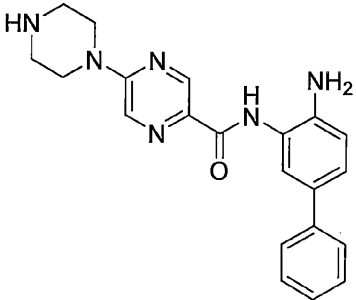
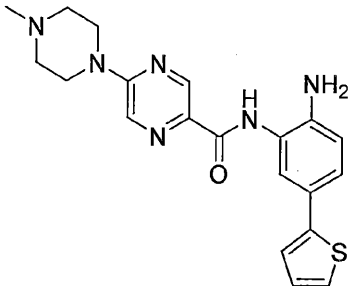
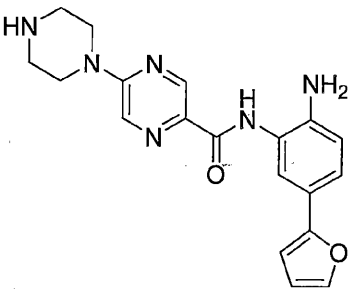
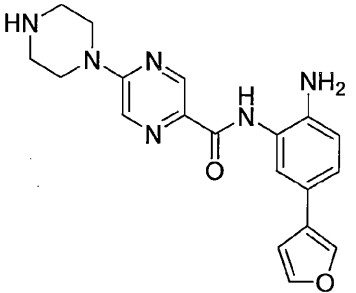
10

20

30

40

【表 4 - 1 0】

084		C	C	C
085		A	B	B
086		A	A	B
087		A	B	B
088		A	B	B

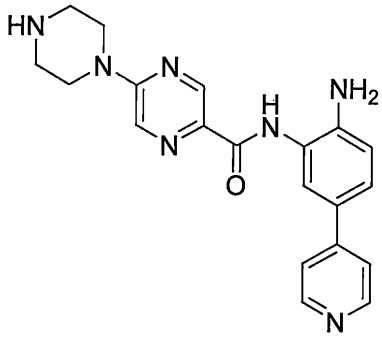
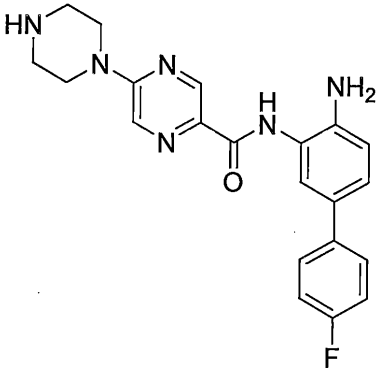
10

20

30

40

【表 4 - 1 1】

089		B	B	B
090		A	B	B

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/063037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/04 C07D409/14 C07D413/04
C07D417/14 A61K31/4525 A61K31/4535 A61K31/454 A61K31/4545
A61P35/00 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/118137 A1 (METHYLGENE INC [CA]; MORADEI OSCAR [CA]; PAQUIN ISABELLE [CA]; FRECHET) 18 October 2007 (2007-10-18) page 73, paragraph 647 - page 75, paragraph 650 page 75, paragraph 651 - page 77, paragraph 661 page 30; compound 49 -----	1-5, 12-23
A	US 2014/128391 A1 (VAN DUZER JOHN H [US] ET AL) 8 May 2014 (2014-05-08) page 1, paragraph 5 claims 1-33 page 55; example 27 ----- -/--	1-5, 12-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2018

Date of mailing of the international search report

25/04/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/063037

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/033281 A1 (METHYLGENE INC [CA]; TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]; LI ZUOMEI [CA];) 19 March 2009 (2009-03-19) claims 7-8, 24 Formula (V), page 33 page 35; table 1; compounds F, G, H Formula (IV), page 28 Formula (I), page 25 -----	1-5, 12-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/063037**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5(completely); 12-23(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2017/ 063037

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5(completely); 12-23(partially)

Compounds of formula (II), their pharmaceutical compositions and uses.

2. claims: 6-9(completely); 12-23(partially)

Compounds of formula (III), their pharmaceutical compositions and uses.

3. claims: 10, 11(completely); 12-23(partially)

Compounds of formula (IV), their pharmaceutical compositions and uses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/063037

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007118137 A1	18-10-2007	AU 2007234843 A1 CA 2648804 A1 CN 101466670 A EP 2007720 A1 ES 2452820 T3 HK 1126769 A1 JP 5554988 B2 JP 2009536615 A KR 20090038841 A TW 200815391 A US 2008132503 A1 WO 2007118137 A1	18-10-2007 18-10-2007 24-06-2009 31-12-2008 02-04-2014 04-04-2014 23-07-2014 15-10-2009 21-04-2009 01-04-2008 05-06-2008 18-10-2007
US 2014128391 A1	08-05-2014	US 2014128391 A1 US 2016067259 A1 US 2017044144 A1 US 2018030040 A1	08-05-2014 10-03-2016 16-02-2017 01-02-2018
WO 2009033281 A1	19-03-2009	CN 101861151 A JP 2010539104 A KR 20100072024 A TW 200924777 A US 2009124631 A1 WO 2009033281 A1	13-10-2010 16-12-2010 29-06-2010 16-06-2009 14-05-2009 19-03-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	4 C 0 5 5
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12	4 C 0 5 6
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
C 0 7 D 307/14	(2006.01)	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 277/56	(2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 263/48	(2006.01)	C 0 7 D 263/48	
C 0 7 D 333/38	(2006.01)	C 0 7 D 333/38	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 241/28	(2006.01)	C 0 7 D 241/28	
C 0 7 D 215/48	(2006.01)	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 217/26	(2006.01)	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. C o m b i F l a s h
2. T W E E N

(72)発明者 ジョン・エイチ・ヴァン・ドゥーザー

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01833・ジョージタウン・サロー・ストリート・102

(72)発明者 ラルフ・マジチェック

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02478・ベルモント・ブライト・ロード・67

Fターム(参考) 4C023 CA07 HA03

4C031 MA10

4C033 AD08 AD13 AD17 AD20

4C034 AN01

4C037 CA12

4C055 AA01 BA01 BA02 BA52 BA58 BB17 CA01 CA58 CB10 DA01

DA28 DA52 DB10 FA15

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF05 BB11 BB14 BC01

4C063 AA01 BB07 CC12 CC14 CC62 CC75 CC92 CC94 DD12 DD14

DD34 DD52 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC47 BC48 GA02 GA03 GA04 GA07 GA08

GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB21 ZB26 ZB27