

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7515049号
(P7515049)

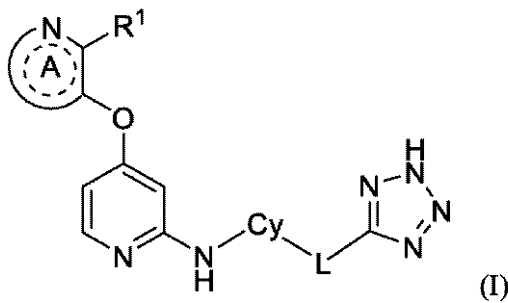
(45)発行日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(24)登録日 令和6年7月4日(2024.7.4)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
請求項の数 10 (全193頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-536757(P2021-536757)	(73)特許権者	521273455	
(86)(22)出願日	令和1年12月17日(2019.12.17)		ネクサス セラピューティクス, インコ	
(65)公表番号	特表2022-517730(P2022-517730		ーポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1	
(43)公表日	令和4年3月10日(2022.3.10)		2 1, サンディエゴ, スクラントン	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/066993		ロード 9 2 7 6, スイート 5 0 0	
(87)国際公開番号	WO2020/139636	(74)代理人	100078282	
(87)国際公開日	令和2年7月2日(2020.7.2)		弁理士 山本 秀策	
審査請求日	令和4年12月8日(2022.12.8)	(74)代理人	100113413	
(31)優先権主張番号	62/785,616		弁理士 森下 夏樹	
(32)優先日	平成30年12月27日(2018.12.27)	(74)代理人	100181674	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏	
		(74)代理人	100181641	
			弁理士 石川 大輔	
		(74)代理人	230113332	
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの処置のための T G F－ベータ R 1 (A L K 5) 阻害剤としての (ピリジン－2－イル) アミン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項 1】
式 (I) の化合物：
【化 1 1 2】



[式中、
環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した 5 または 6 員の複素芳香族環であり、環 A は、独立して、ハロ、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ ハロアルキル、C₁～C₄ アルコキシ、C₁～C₄ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6 員環状エーテル、および C₃～C₆ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じて置換されており；

R^1 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

R^2 は、各出現において独立して、ハロ、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

10

C_y は、フェニルおよび環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で必要に応じてさらに置換されており；

L は、結合、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、および $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ から選択される二価リンカーであり、

R は、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の2つのR基は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員シクロアルキル環または3～6員環状エーテルを形成してもよい]

20

【請求項2】

R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および5～6員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されている、
請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項3】

R^1 が、メチル、フェニル、または2-ピリジニルである、請求項1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

C_y が、フェニルおよびピリジニルから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される基で必要に応じてさらに置換されている、請求項1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項5】

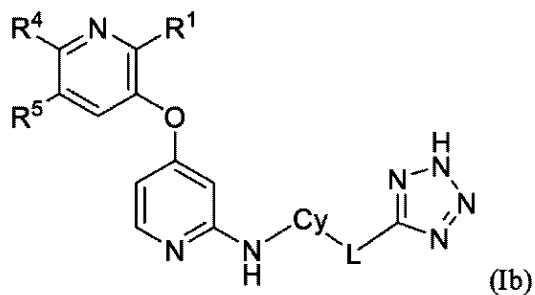
R が、各出現において独立して、H、FおよびMeから選択され、 L が、 CH_2 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $C(Me)_2$ 、 $-CHMe-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CMe_2CH_2-$ 、および $-CH_2CMe_2-$ から選択される、請求項4に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

式(Ib)：

50

【化 1 1 5】



〔式中、 R^4 および R^5 は、独立して、 H 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^4 および R^5 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい〕の化合物である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

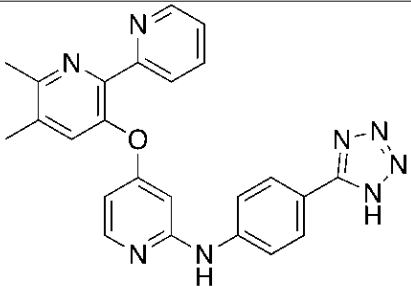
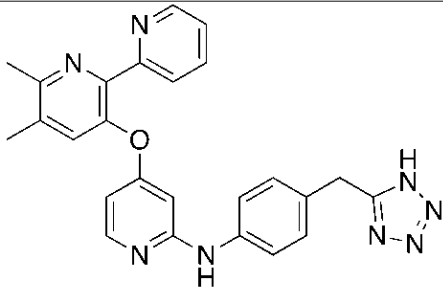
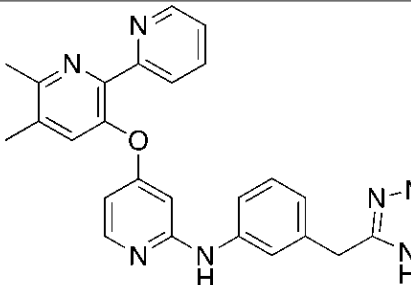
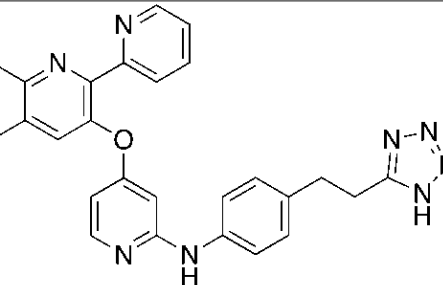
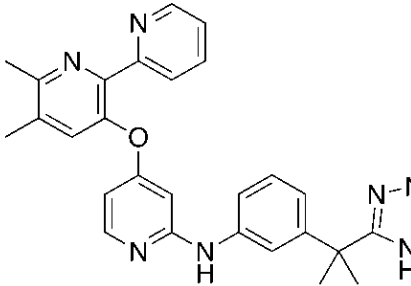
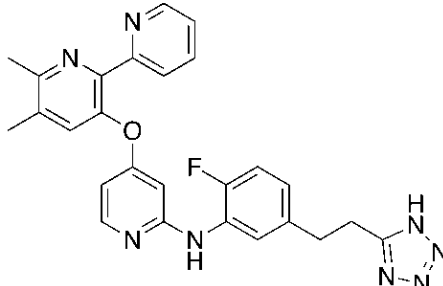
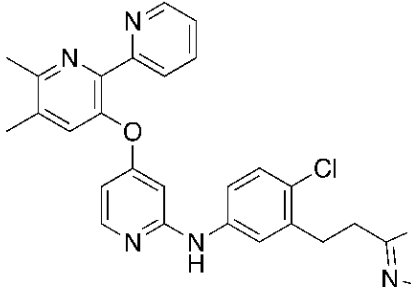
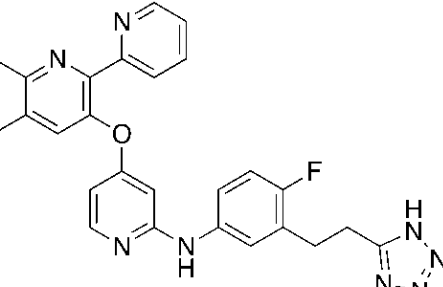
【請求項 7】

以下の化合物のリスト：

【化 1 - 1】

番号	構造	番号	構造
12		13	

【化 1 - 2】

14		15	
16		17	
18		19	
20		21	

10

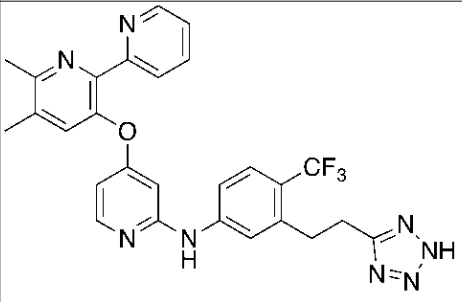
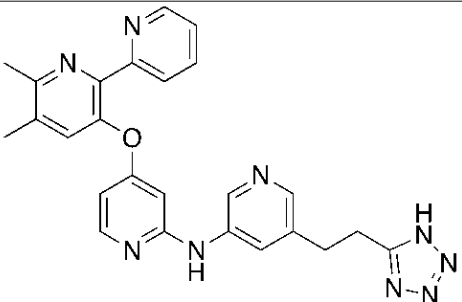
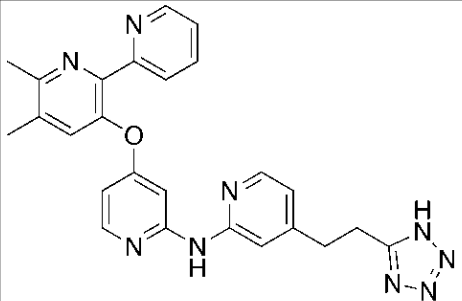
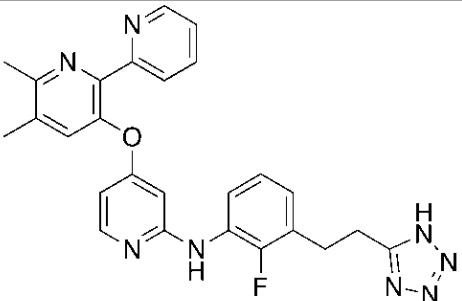
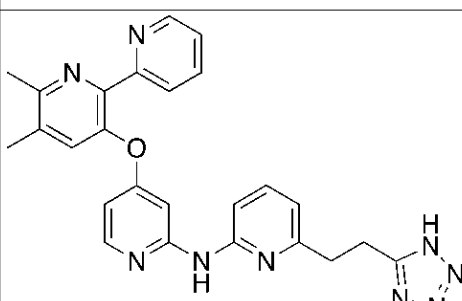
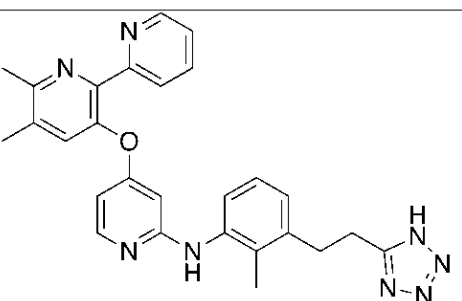
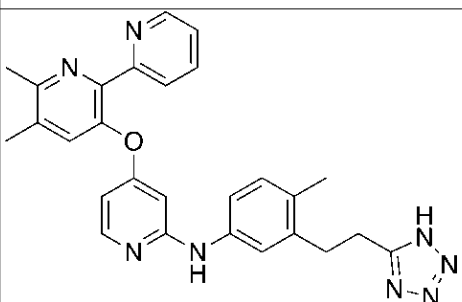
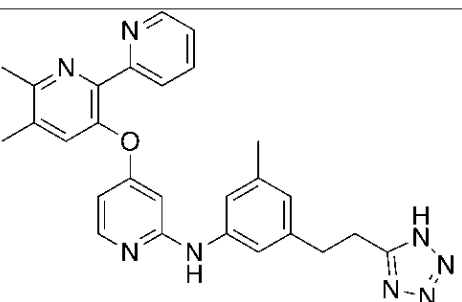
20

30

40

50

【化 1 - 3】

22		23	
24		25	
26		27	
28		29	

10

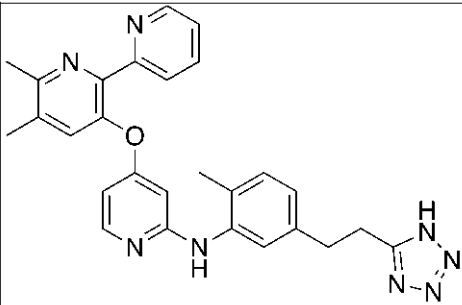
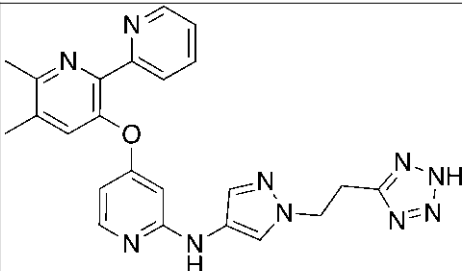
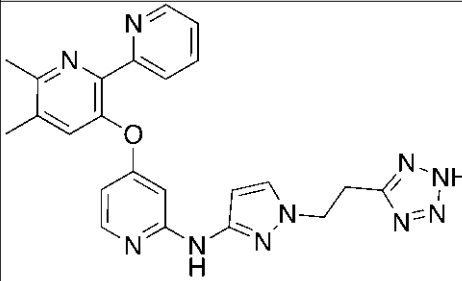
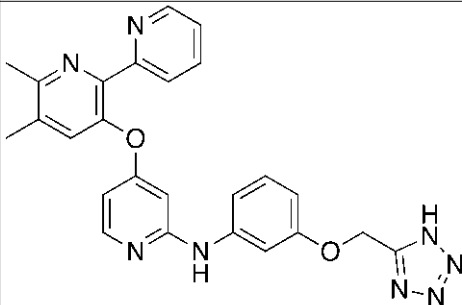
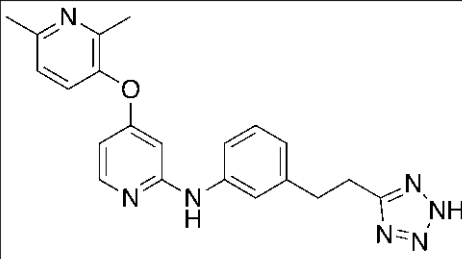
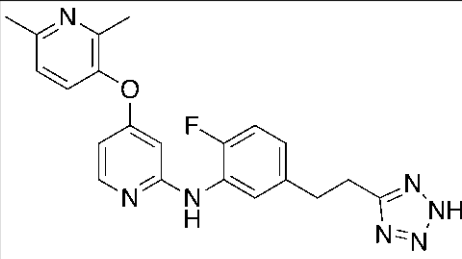
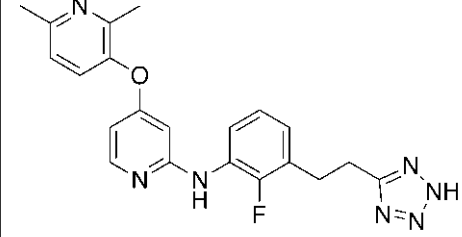
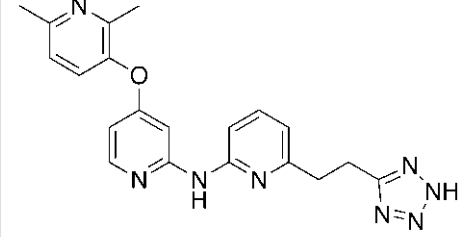
20

30

40

50

【化 1 - 4】

30		31	
32		33	
44		45	
46		47	

10

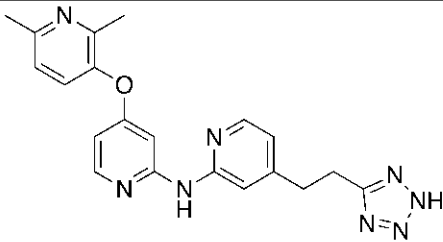
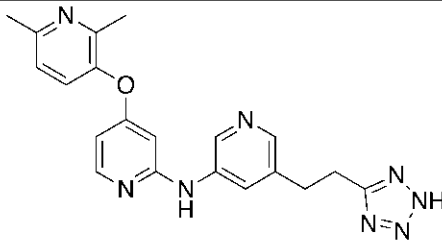
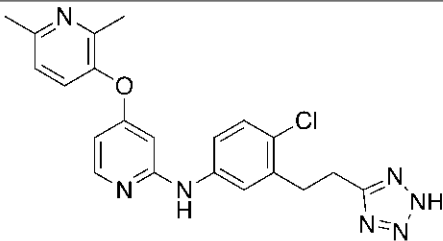
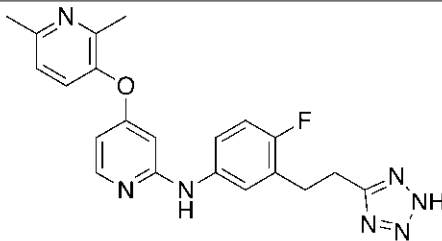
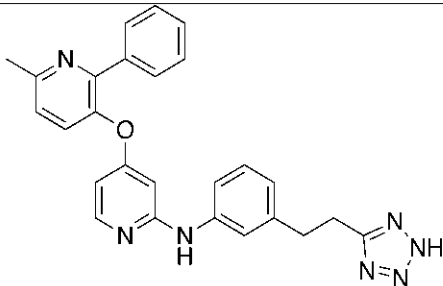
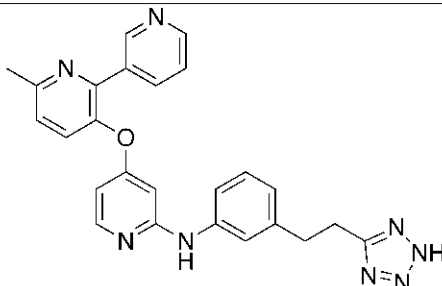
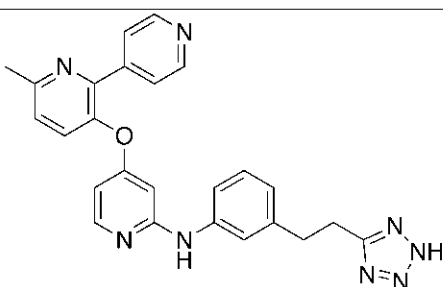
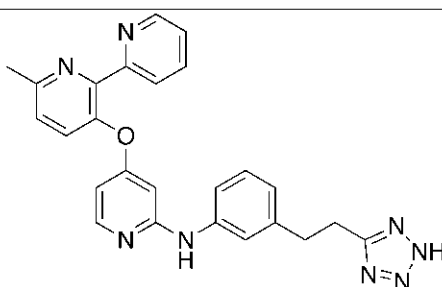
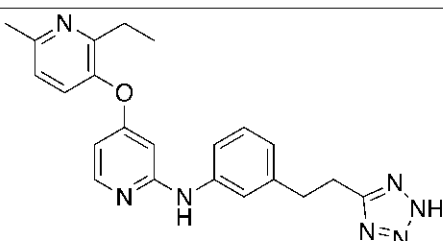
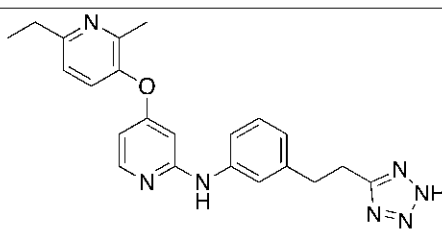
20

30

40

50

【化 1 - 5】

48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	

10

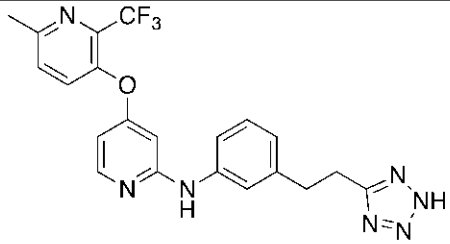
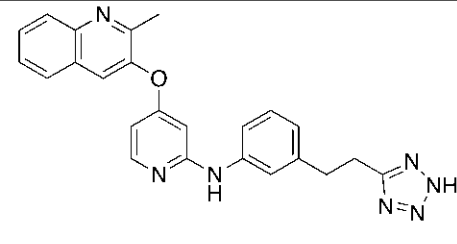
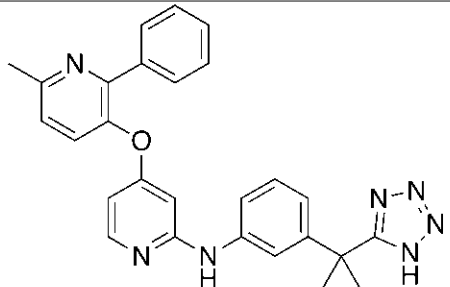
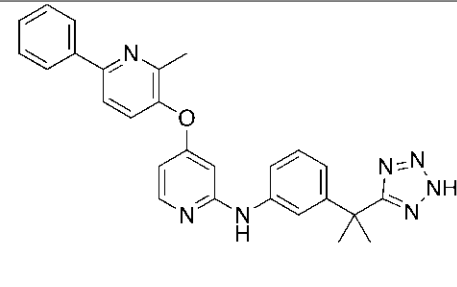
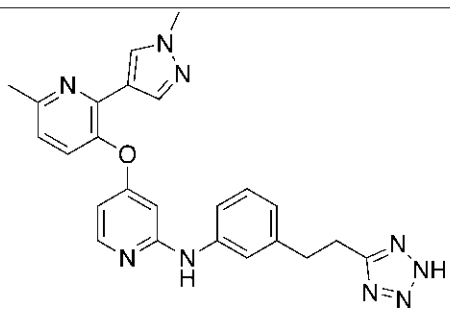
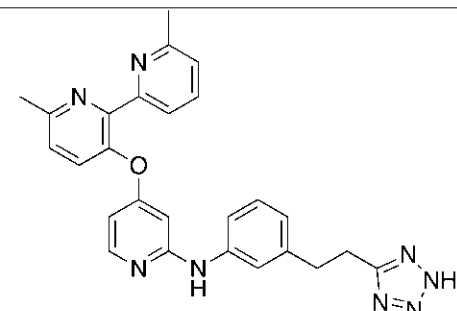
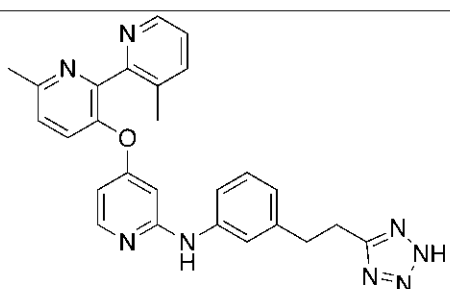
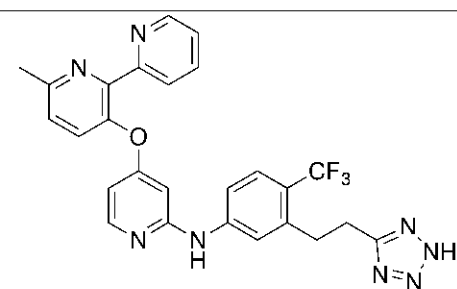
20

30

40

50

【化 1 - 6】

58		59	
60		61	
62		63	
64		65	

10

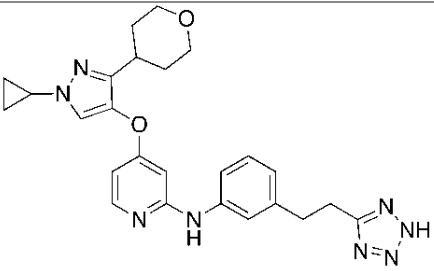
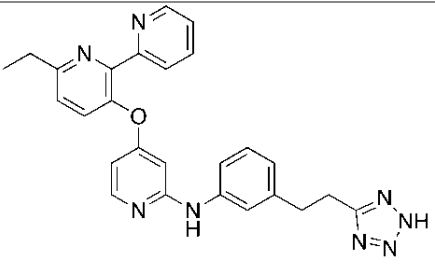
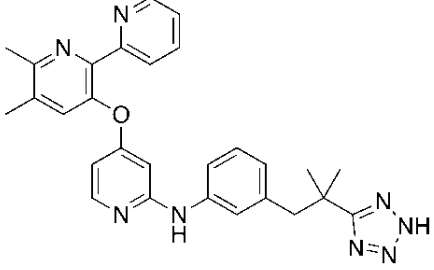
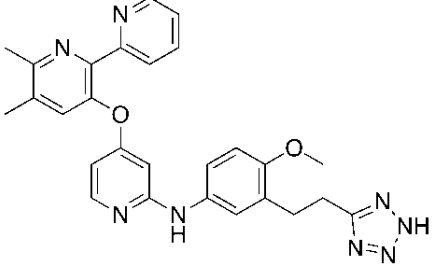
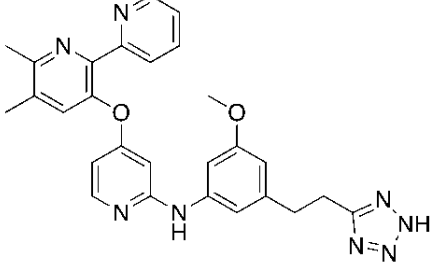
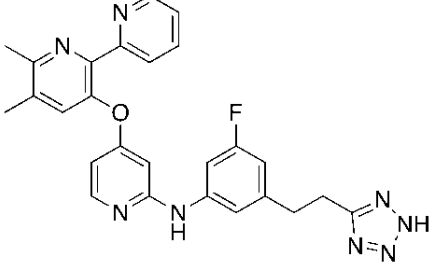
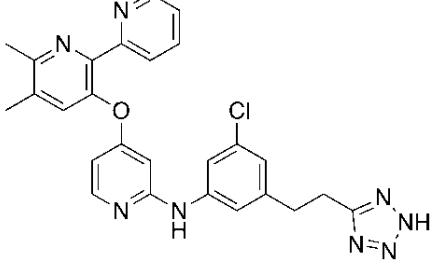
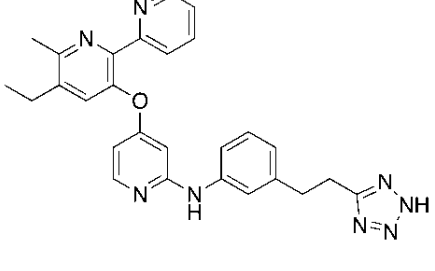
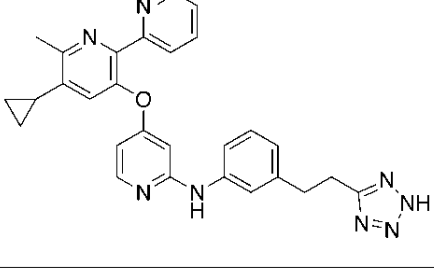
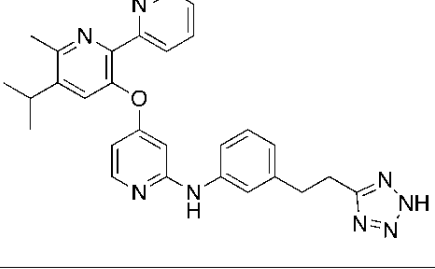
20

30

40

50

【化 1 - 7】

67		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	

10

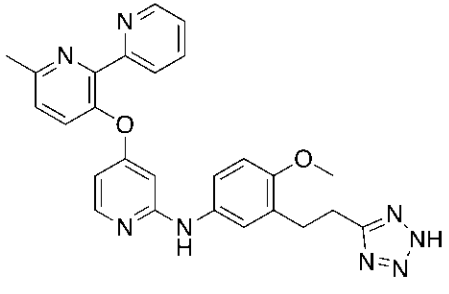
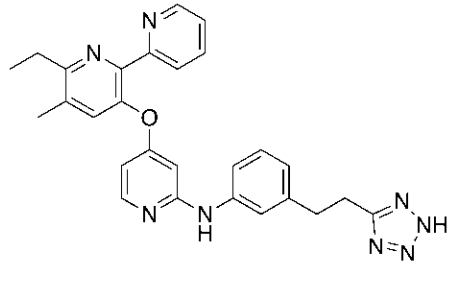
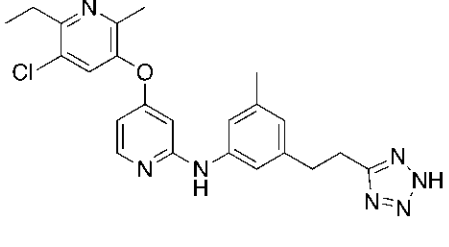
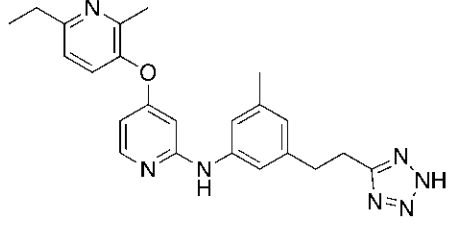
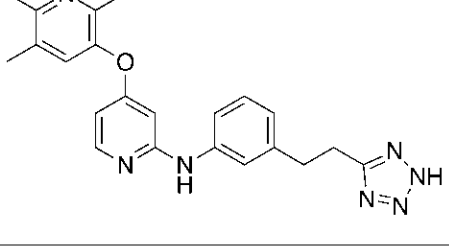
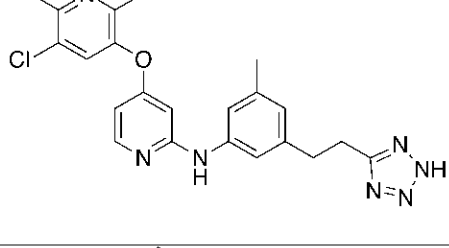
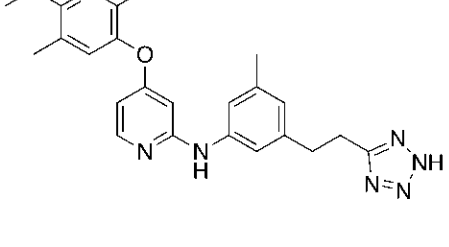
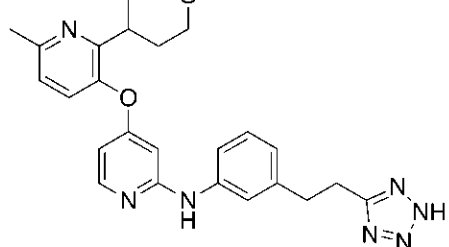
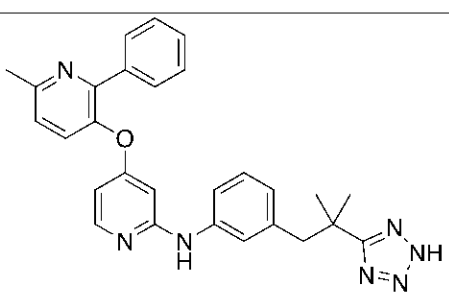
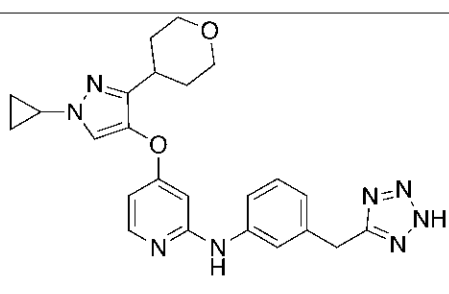
20

30

40

50

【化 1 - 8】

184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	

10

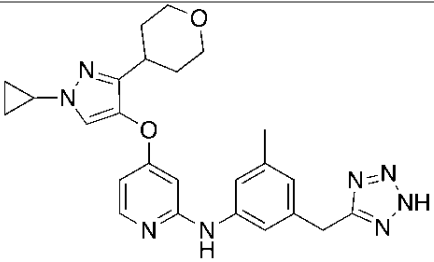
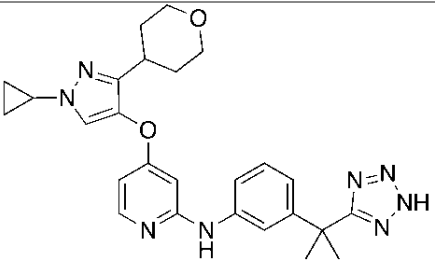
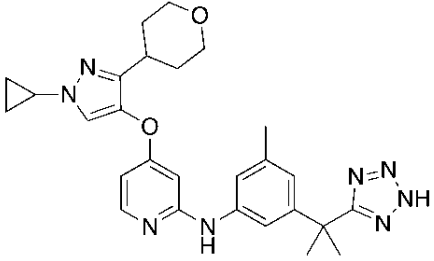
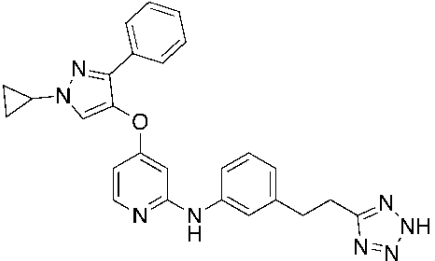
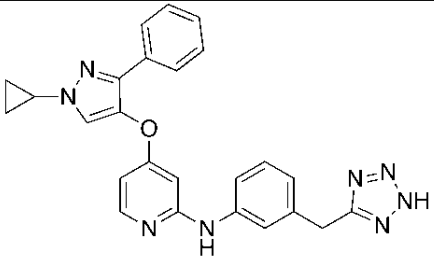
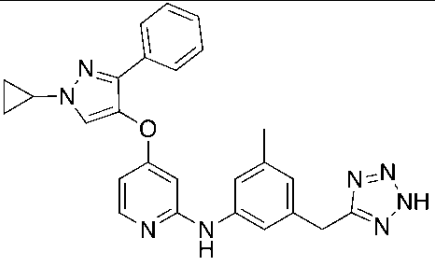
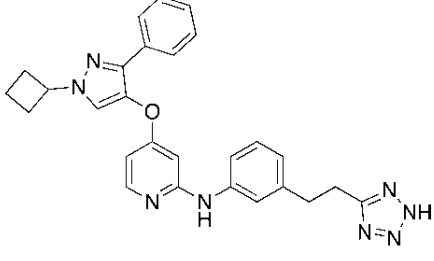
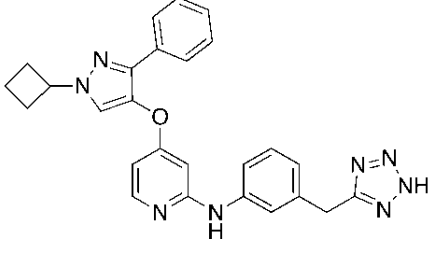
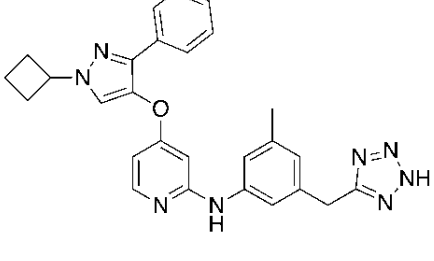
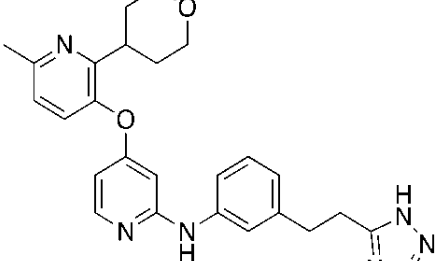
20

30

40

50

【化 1 - 9】

194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	

10

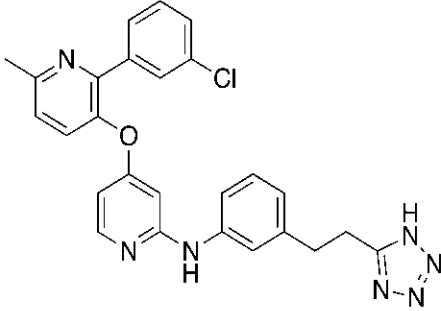
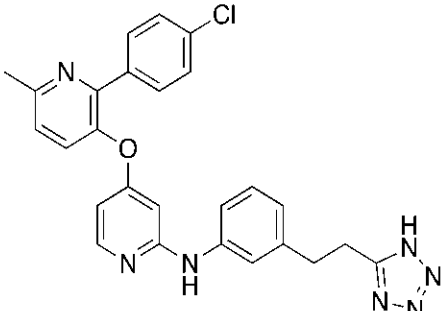
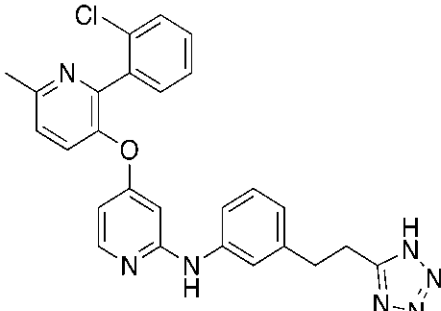
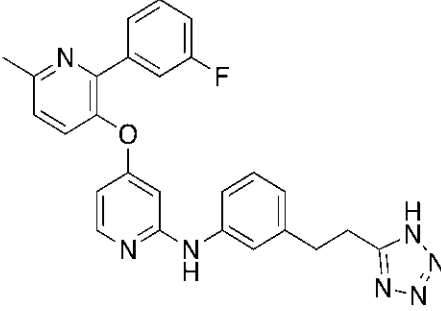
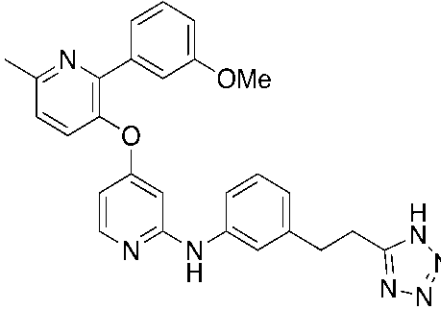
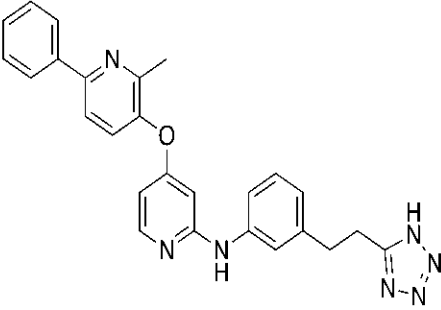
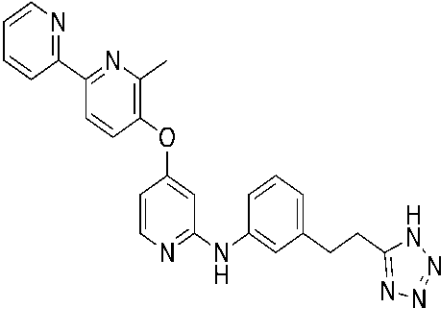
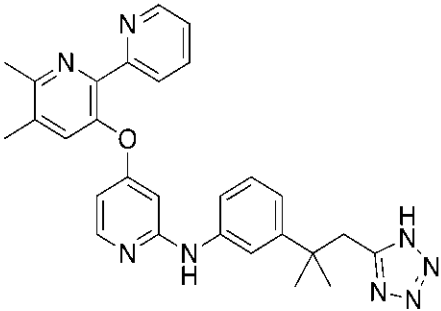
20

30

40

50

【化 1 - 1 0】

204		205	
206		207	
208		209	
210		211	

10

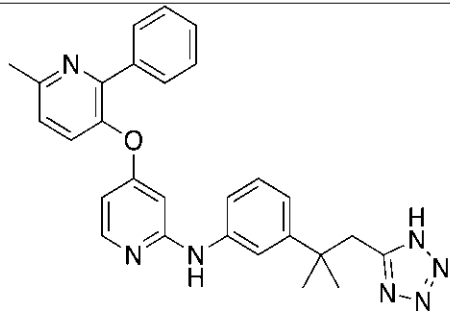
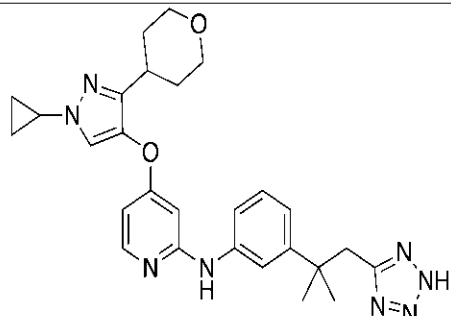
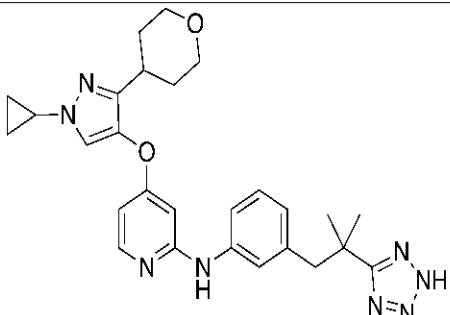
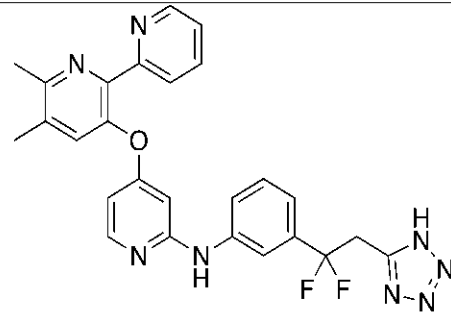
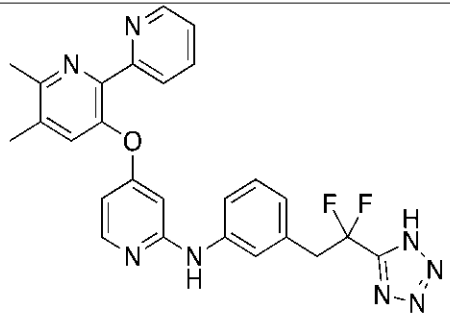
20

30

40

50

【化 1 - 1 1】

212		213	
214		215	
216			

10

20

30

から選択される、化合物。

【請求項 8】

請求項 1、2 および 7 のいずれか一項に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 9】

がんまたは線維症の処置における使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、請求項 1、2 および 7 のいずれか一項に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、前記がんまたは線維症は、結腸がん、肝細胞癌（HCC）、腎がん、肝がん、胃がん、または肝臓もしくは腎臓における線維症からなる、医薬組成物。

40

【請求項 10】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、ならびに追加の治療剤の有効量を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明の分野は、とりわけそれらが、線維症またはがんなどの細胞増殖障害、特に、本発明の化合物がその薬学動態特性に起因して比較的高濃度で蓄積する傾向がある組織および臓器における細胞増殖障害の処置のための組成物および方法に関連する、化合物、医薬

50

組成物および方法である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

本発明は、トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体1 (TGF β RI) の活性を阻害し、その酸性部分に起因して、限定された全身性分布を有し、したがって標的外組織の阻害剤への曝露を限定する傾向がある、酸性部分を有する新規なアリールオキシピリジニル化合物に関する。化合物は、消化管および初期通過代謝組織（肝臓、腎臓）において発生するがんおよび線維症などの状態を処置するのに有用でなければならない。本発明は、化合物を含む医薬組成物、ならびにがん、好ましくは結腸がん、肝細胞癌 (HCC)、腎がん、膵がん、骨髄異形成症候群 (MDS)、および胃がん、ならびに／または線維症、好ましくは肝線維症および慢性腎疾患を処置するために化合物を使用する方法を提供する。

【0003】

トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF-ベータまたはTGF β) は、TGF-ベータI型およびII型のセリン／スレオニンキナーゼ受容体のヘテロマー複合体と結合し、TGF-ベータ受容体複合体を活性化する多機能性サイトカインであり、SMAD2およびSMAD3をリン酸化し、活性化して、次にSMAD4と結びつき、核内に遊走して、様々な標的遺伝子の発現を調節する。TGF-ベータ受容体シグナル伝達経路で主に作動するものには、TGF β 1、TGF β 2、TGF β 3、TGF β RI、TGF β RII、SMAD、SnoN、SARA、SKI、DAB、TRAP、TAKI、SMIF、E2F4、E2F5、RBL1、RBL2、RBI、TFDPL、TFDP2、SMURF1、SMURF2、P300、CBP、およびJUNが含まれる。SMAD媒介性のTGF-ベータ受容体経路は種々の細胞を調節し、TGF経路を介するシグナル伝達は、いくつかの徴候におけるがんおよび腫瘍の進行に関連している (Elliot et al. (2005) J Clin Oncol 23:2078、Levy et al. (2006) Cytokine & Growth Factor Rev 17:41-58)。腫瘍によりまたは腫瘍微小環境中の間質により生成されるTGFリガンドが腫瘍進行に関与し得るいくつかの種類のがんがある。

【0004】

TGF- β 1は、ヒト前立腺がんおよび進行性胃がんにおける血管新生、転移および予後不良に関連している (Wikstrom, P., et al. (1998) Prostate 37: 19-29、Saito, H. et al. (1999) Cancer 86: 1455-1462)。乳がんでは、予後不良がTGF- β 上昇と関連しており (Dickson, et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:837-841、Kasid, et al. (1987) Cancer Res. 47:5733-5738、Daly, et al. (1990) J. Cell Biochem. 43:199-211、Barrett-Lee, et al. (1990) Br. J Cancer 61:612-617、King, et al. (1989) J. Steroid Biochem. 34:133-138、Welch, et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7678-7682; Walker, et al. (1992) Eur. J. Cancer 238:641-644)、タモキシフェン処置によるTGF- β 1の誘発 (Butta, et al. (1992) Cancer Res. 52:4261-4264) が、乳がんに対するタモキシフェン処置の失敗と関連している (Thompson, et al. (1991) Br. J. Cancer 63:609-614)。抗TGF β 1抗体は、胸腺欠損マウスにおけるMDA-231ヒト乳がん細胞の増殖を阻害し (Arteaga, et al. (1993) J. Clin. Invest. 92:2569-2576)、脾臓ナチュラルキラー細胞活性における増加と相関する処置である。潜在型TGF β 1でトランスフェクトされたCHO細胞もまた、ヌードマウスにおけるNK活性の低下および腫瘍成長

の増加を示した (Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172:1777-1784)。したがって、乳腺腫瘍により分泌されたTGF- β は、内分泌性の免疫抑制を引き起こし得る。TGF β 1の高血漿濃度は、進行性乳がん患者に関する予後不良を表すことが示された (Anscher, et al. (1993) N. Engl. J. Med. 328:1592-1598)。高用量化学療法および自家骨髄移植前に高循環TGFを有する患者は、肝静脈閉塞症に対するリスク (全患者の15~50%が最大50%の死亡率を有する)、および特発性間質性肺炎に対するリスクが高い (全患者の40~60%)。これらの所見の意味するところは、1) TGF β の血漿レベルの上昇は、リスクのある患者を特定するために使用することができ、および2) TGF β シグナル伝達の低減は、乳がん患者に対するこれらの一般的処置の罹患率および死亡率を減少させることができるということである。

10

【0005】

近年の刊行物はまた、TGF β シグナル伝達が、化学療法を含む標準的ケア療法、および受容体チロシンキナーゼに対する腫瘍の抵抗性を推進することで重要であり得ることを示唆している (国際公開第2012138783号)。特に、結腸がんでは、特定の遺伝子発現シグネチャーが、一般的な第一選択処置に対して抵抗性である患者群を分離することが示された。これらの腫瘍細胞は、TGF β 経路がTGF β RI特異的低分子阻害剤で遮断された場合、治療に対する感受性を回復する (Huang, et al. (2012) Cell 151:937-950、Sadanandam et al. (2013) Nat Med 19:619-625、Vermeulen et al. (2013) Nat Med 19:614-618、Roepman et al. (2014) 134:552-562)。

20

【0006】

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome) (MDS) は、骨髄コンパートメントにおける造血系の障害であり、骨髄細胞の無効な生成を特徴とする。MDSは、SMAD7レベルの低下により表されるTGF β 経路の変化と関連している。SMAD7は、TGF β 媒介性のSMADシグナル伝達を阻害するように機能する阻害性SMADであり、TGF β RIおよびTGF β RIIを通るリガンド活性化シグナル伝達の下流にある。SMAD7の過剰発現は、したがって、MDSにおけるTGF β シグナル伝達の過剰活性化に至ると考えられ、この表現型は、TGF β RI低分子阻害剤で処置することにより元に戻すことができる (Zhou et al. (2011) Cancer Res. 71:955-963)。同様に、神経膠芽腫 (GBM) では、TGF β リガンドレベルが上昇し、疾患の進行に関係している。アンチセンスオリゴヌクレオチド治療物質AP1002は、GBM患者のサブセットにおいて潜在的に活性であることが示された (Bogdahn et al. (2011), Curr Pharm Biotechnol)。黒色腫では、TGF β 経路シグナル伝達活性化はまた、BRA FおよびMEK阻害剤に対する抵抗性と関連している (Sun et al. (2014) Nature. 508:118-122)。

30

【0007】

多くの悪性細胞は、強力な免疫抑制物質であるトランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β) を分泌し、TGF β 産生が、宿主の免疫監視からの重要な腫瘍回避機構を表し得ることを示唆している (Flavell et al. (2010) Nat Rev Immunol 10:554-567、Kast et al. (1999) Leukemia 13:1188-1199)。腫瘍保持宿主におけるTGF β シグナル伝達が破壊された白血球のサブ集団の確立は、単独で、または1つもしくは複数の他の免疫療法と組み合わせて、例えば、1つまたは複数のPD-1阻害剤、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、PD-L1阻害剤、がんワクチン、およびIMCgp100などの二重特異性の免疫関与分子と組み合わせて、がんの免疫療法のための可能な手段をもたらす。リンパ球により産生されるTGF β リガンドは、腫瘍免疫監視と前臨床的に拮抗することが示され (Donkor et al. (2012) Development.

40

50

Oncoimmunology 1:162-171、Donkor et. al. (2011) Cytokine Immunity 35:123-134);この系を前臨床的に破壊することが、マウスモデルおよびin vitroにおいて抗腫瘍利益をもたらすことが示された(Zhong et. al. (2010) Cancer Res 16:1191-1205、Petrausch et. al. (2009) J Immunol 183:3682-3689)、Wakefield et. al. (2013) Nat. Rev Cancer 13:328-341)。TGF β およびPD-L1の両方に結合する二重特異性の融合タンパク質もまた、別々の結合剤と比較して相乗的な抗腫瘍活性を示した。Lan, et al., Sci. Transl. Med. Vol. 10, 17 January 2018。T細胞におけるTGF β シグナル伝達が破壊されたトランスジェニック動物モデルは、通常では致死的なTGF β 過剰発現リンパ腫、EL4を根絶することができる(Gorelik and Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122)。腫瘍細胞におけるTGF分泌の下方制御は、宿主における免疫原性の修復をもたらし、一方、TGF β のT細胞非感受性は、分化および自己免疫の促進をもたらし、その要素は、寛容化された宿主における自己抗原発現腫瘍と戦うために必要とされ得る。TGF β の免疫抑制効果はまた、そのCD4/CD8のT細胞計数に基づいた免疫応答の予測より低いHIV患者の亜集団と関係付けられた(Garba, et al. J. Immunology (2002) 168: 2247-2254)。TGF β 中和抗体は、培養中で効果を逆転させることができ、TGF β シグナル伝達阻害剤が、HIV患者のこのサブセットに存在する免疫抑制の逆転において有用であり得ることを示している。

10

20

【0008】

発癌の最も初期の段階中には、TGF β 1は、強力な腫瘍抑制因子として作用することができ、一部の化学予防剤の作用を媒介し得る。しかしながら、悪性新生物の発生および進行中のある時点で、腫瘍細胞は、微小環境における生物活性TGF β の出現と並行して、TGF β 依存性の増殖阻害を回避すると思われる。TGF β の二重の腫瘍抑制/腫瘍促進の役割は、ケラチノサイトでTGF β を過剰発現するトランスジェニック系において最もはっきりと解明された。トランスジェニックは、良性の皮膚病変の形成に対してより抵抗性である一方、トランスジェニックにおける転移性変換の比率は劇的に増加した(Cui, et al (1996) Cell 86(4):531-42)。

30

【0009】

原発腫瘍における悪性細胞によるTGF β の産生は、腫瘍進行の段階が進むにつれて増加すると思われる。多くの主要な上皮がんの研究は、ヒトがんによるTGF β の産生の増加が、腫瘍進行中の比較的遅い事象として起きることを示唆している。さらに、この腫瘍関連のTGF β は、選択優位性を有する腫瘍細胞をもたらし、腫瘍進行を促進する。細胞/細胞および細胞/間質の相互作用に対するTGF β の影響は、浸潤および転移へのより大きい傾向をもたらす。腫瘍関連のTGFは、活性化リンパ球のクローン増殖の強力な阻害物質であるため、腫瘍細胞が免疫監視を回避することを可能にし得る。TGF β はまた、アンジオスタチンの産生を阻害することが示された。

【0010】

放射線療法および化学療法などのがんの治療様式は、腫瘍における活性化TGF β の産生を誘発し、それによりTGF β 増殖阻害性効果に対して抵抗性である悪性細胞の増生を選択する。したがって、これらの抗がん処置がリスクを増大させ、増殖および浸潤性が強化された腫瘍の発生を早める。この状況で、TGF β 媒介性シグナル伝達を標的とする薬剤は、非常に有効な治療的戦略となり得る。腫瘍細胞のTGF β に対する抵抗性は、放射線療法および化学療法の細胞傷害性効果の多くを無効にすることが示され、間質におけるTGF β の処置依存性活性化は、そのために微小環境が腫瘍進行をより助長するものとなり、線維症に至る組織損傷の一因となり得るため、有害でさえあり得る。TGF β シグナル伝達阻害剤の開発は、単独でまたは他の治療と組み合わせて使用された場合、進行性がんの処置に利益をもたらす可能性がある。

40

50

【0011】

加えて、 $TGF\beta$ シグナル伝達が、肝線維症および慢性腎疾患などの線維化状態に関与していることは当技術分野で公知である。例えば、Ueha S, et al. 2012. Front Immunol. 3:71. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis、Bottinger et al. 2002. J Amer Soc Nephrol. 13:2600. $TGF\beta$ Signaling in Renal Disease、Trachtman H., et al. 2011. Kidney International 79:1236. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti- $TGF\beta$ antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis、およびRosenbloom J, et al. 2010. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. Ann Intern Med 152: 159-166を参照されたい。

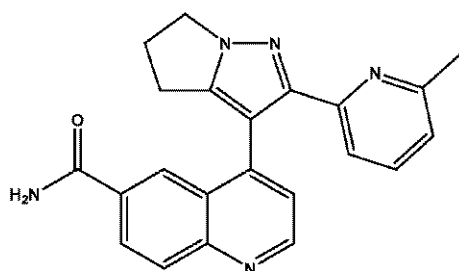
10

【0012】

$TGF\beta RI$ の低分子阻害剤は、がんおよび／または線維症の処置に関して当技術分野で公知である。例えば、国際公開第2012/002680号、国際公開第2009/022171号、国際公開第2004/048382号、国際公開第2002/094833号、および国際公開第2016/057278号を参照されたい。残念ながら、公知の種類の阻害剤は、規制当局の承認に到達した薬物は得られておらず（しかし少なくとも1つ、ガルニセルチブは、検討下である）、 $TGF\beta RI$ の多様な生物活性のためと考えられ、治療有効性に必要とされるものと同様のin vivo濃度において毒性応答を生み出し得る。

20

【化1】



ガルニセルチブ

30

【0013】

がんおよび線維症のような細胞増殖障害の処置に有用な $TGF\beta RI$ の新規の低分子阻害剤、特に、処置される臓器または組織においてより高濃度で、他の組織においてより低い有効濃度で提供され得て、それにより非標的組織における毒性効果が低下され得る薬学動態特性を有する阻害剤に対する必要性が依然として存在する。例えば、低分子阻害剤は、経口投与されて消化器系におけるがんを処置することができ、全身性分布を必要とすることなく標的組織と直接相互作用し得る。同様に、これらの化合物は、肝臓または腎臓などの標的臓器に化合物を優先的に集中させ、これらの臓器におけるがんを処置するために化合物を使用することを可能にする薬学動態特性を有し得て、一方、化合物は、体循環に完全に入る前に、なおかつ比較的迅速に排泄され得て、したがって、例えば心臓組織のような他のところで毒性を生み出す傾向がある高い全身薬物濃度をもたらすことがない。

40

本発明は、ALK5としても公知の $TGF\beta RI$ を阻害する、標的部位に結合することを妨害しない構造領域に酸性部分を含む化合物を提供する。本発明の化合物は、断続的にのみ存在する場合でさえも有効であり得て；したがって、長い滞留時間（長いin vivo半減期）および薬物レベルを最小発育阻止濃度（MIC）を越えて維持することは、

50

特に本発明の化合物が、PD-1またはPD-L1阻害剤を含む追加の抗がん治療剤と組み合わせて使用される場合は、治療有効性を達成するために必ずしも必要ではない。したがって、これらの化合物は、非標的の臓器または組織における毒性の低下をもたらす一方、肝臓、腎臓、および胃腸管系などの標的組織におけるがんおよび線維症の状態を処置するのに有用である。

理論に縛られることなく、式(I)および式(II)の化合物中の酸性部分は、多くの組織における薬物の濃度を低下させるかまたは比較的迅速な排泄を促進する傾向があり、一方、例えば結腸、小腸、肝臓および／または腎臓において局部的有効濃度を生み出し、したがって、これらの臓器における使用に関して、TGFBRLの非酸性阻害剤と比較して治療指数を増加させる。これらの組織における治療指数の増加は、特に経口投与に有利である。酸性化合物はまた、輸送ポリペプチド(例えば、OATP1、OATP2)を介して肝臓および腎臓の組織内へ能動的に輸送されることが考えられており、したがって、化合物が体循環に入った場合でさえも、これらの臓器における局部的濃度を生み出す。加えて、結腸のがんは肝臓に転移することが多いため；本発明の化合物はまた、結腸および肝臓の両方の組織における局部的高濃度をもたらすことにより、転移を阻害することが期待される。したがって、本発明の化合物は、結腸がん、肝細胞癌(HCC)、腎がん、肝がん、および胃がん、ならびに消化器系および初期通過代謝系における線維症、特に肝線維症および腎線維症の状態を処置するのにとりわけ有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【文献】国際公開第2012138783号

【文献】国際公開第2012/002680号

【文献】国際公開第2009/022171号

【文献】国際公開第2004/048382号

【文献】国際公開第2002/094833号

【文献】国際公開第2016/057278号

【非特許文献】

【0015】

【文献】Elliott et al. (2005) J Clin Oncol 23:2078

【文献】Levy et al. (2006) Cytokine & Growth Factor Rev 17:41-58

【文献】Wikstrom, P., et al. (1998) Prostate 37:19-29

【文献】Saito, H. et al. (1999) Cancer 86:1455-1462

【文献】Dickson, et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:837-841

【文献】Kasid, et al. (1987) Cancer Res. 47:5733-5738

【文献】Daly, et al. (1990) J. Cell Biochem. 43:199-211

【文献】Barrett-Lee, et al. (1990) Br. J Cancer 61:612-617

【文献】King, et al. (1989) J. Steroid Biochem. 34:133-138

【文献】Welch, et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7678-7682

【文献】Walker, et al. (1992) Eur. J. Cancer 2

10

20

30

40

50

38:641-644

【文献】Butta, et al. (1992) Cancer Res. 52:4261-4264

【文献】Thompson, et al. (1991) Br. J. Cancer 63:609-614

【文献】Arteaga, et al. (1993) J. Clin. Invest. 92:2569-2576

【文献】Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172:1777-1784

【文献】Anscher, et al. (1993) N. Engl. J. Med. 328:1592-1598

【文献】Huang, et. al. (2012) Cell 151:937-950

【文献】Sadanandam et. al. (2013) Nat Med 19:619-625

【文献】Vermeulen et. al. (2013) Nat Med 19:614-618

【文献】Roepman et. al. (2014) 134:552-562

【文献】Zhou et. al. (2011) Cancer Res. 71:955-963

【文献】Bogdahn et. al. (2011). Curr Phann Biotechnol

【文献】Sun et. al. (2014) Nature. 508:118-122

【文献】Flavell et. al. (2010) Nat Rev Immunol 10:554-567

【文献】Kast et. al. (1999) Leukemia 13:1188-1199

【文献】Donkor et. al. (2012) Development. Oncoimmunology 1:162-171

【文献】Donkor et. al. (2011) Cytokine Immunity 35:123-134

【文献】Zhong et. al. (2010) Cancer Res 16:1191-1205

【文献】Petrausch et. al. (2009) J Immunol 183:3682-3689

【文献】Wakefield et. al. (2013) Nat. Rev Cancer 13:328-341

【文献】Lan, et al., Sci. Transl. Med. Vol. 10, 17 January 2018

【文献】Gorelik and Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122

【文献】Garba, et al. J. Immunology (2002) 168: 2247-2254

【文献】Cui, et al (1996) Cell 86(4):531-42

【文献】Ueha S, et. al. 2012. Front Immunol. 3:71. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis

【文献】Bottinger et al. 2002. J Amer Soc Nephrol. 13:2600. TGFβ Signaling in Renal Disease

10

20

30

40

50

【文献】Trachtman H., et al. 2011. Kidney International 79:1236. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis

【文献】Rosenbloom J, et. al. 2010. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies. Ann Intern Med 152: 159-166

【発明の概要】

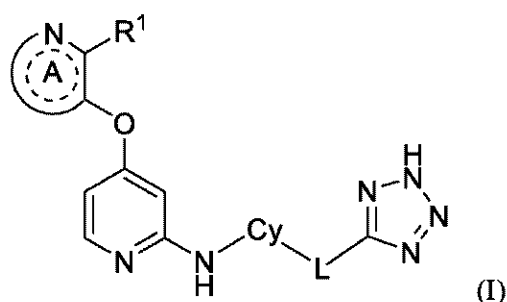
【課題を解決するための手段】

【0016】

発明の概要

一態様では、本開示は、式（I）に従う構造を有する複素環式化合物、

【化2】



【式中、

環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、必要に応じてハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6員環状エーテル、およびC₃～C₆シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によりさらに置換されているか、または追加のフェニルまたはピリジニル環に縮合した5～6員の複素芳香族環であり；

R¹は、H、ハロ、CN、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、および5～6員ヘテロアリールは、R²から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

R²は、各出現において独立して、ハロ、-OH、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、およびC₃～C₆シクロアルキルから選択され；

Cyは、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択される環であり、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、およびC₁～C₄ハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で必要に応じてさらに置換されており；

Lは、結合、CR₂、-(CR₂)₂₋₄、-O-(CR₂)₁₋₃、および-(CR₂)_m-X-(CR₂)_nから選択される二価リンカーであり、

Rは、各出現において独立して、H、F、およびC₁～C₄アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の2つのR基は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員シクロアルキル環または3～6員環状エーテルを形成してもよく；

mは、0、1、または2であり；

10

20

30

40

50

n は、0、1 または 2 であり；

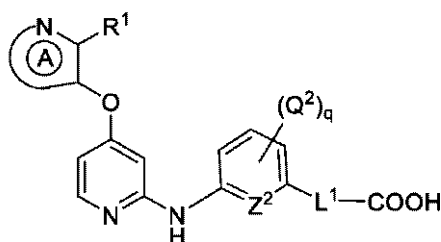
X は、環員として N 、 O および S から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素芳香族環である]

または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、式 (II) の化合物：

【化3】



(II)

[式中、

環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した 5 または 6 員の複素芳香族環であり、環 A は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じて置換されており；

R^1 は、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N 、 O または S を含有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5 ～ 6 員ヘテロアリアルから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、および 5 ～ 6 員ヘテロアリアルは、 Q^1 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

Q^1 は、各出現において独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

L^1 は、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_2 \sim 4-$ 、 $-O-(C(R^{10})_2)_1 \sim 3-$ 、および $-(C(R^{10})_2)_m-X-C(R^{10})_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり；

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、または 2 つの R^9 は、その両方が結合している炭素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員シクロアルキル環もしくは 3 ～ 6 員環状エーテルを形成してもよく；

R^{10} は、各出現において独立して、 H 、 F 、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の 2 つの R^{10} 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6 員シクロアルキル環もしくは 3 ～ 6 員環状エーテルを形成してもよく；

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、ピラゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリル環であり；

Z^2 は、 CH 、 CQ^2 、および N から選択され；

q は、0 または 1 であり；

Q^2 は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される]

または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0018】

本発明の他の態様は、式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）の化合物を含む医薬組成物に関する。他の態様では、本発明は、本明細書にさらに開示されるように、がんなどの状態を処置するための、本発明の化合物および組成物を使用する方法を提供する。本発明のさらなる態様は本明細書に開示される。

【0019】

特定の互変異性体として図示されているが、式（Ⅰ）および式（ⅠⅠ）の化合物は、特に式（Ⅰ）の化合物のテトラゾール環部分における他の互変異性体を含むことを理解されたい。

【0020】

本明細書に記載される化合物は、多くの好適な目的に使用することができる。一部の実施形態では、上記の化合物は、治療に、特に細胞増殖障害、例えば、本明細書に記載されるものを含む、がんおよび線維症障害、特に胃腸管系または初期通過代謝系の障害の処置のための治療に使用することができる。

【0021】

また別の態様では、本開示は、本明細書に記載される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）または任意の下位式の化合物を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む医薬組成物を提供する。

【0022】

なお別の態様では、本開示は、がんまたは線維症などの細胞増殖障害を処置および／または防止するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）または任意の下位式の化合物、または本明細書に記載される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）または任意の下位式のうちの少なくとも1種の化合物を含有する医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法を提供する。化合物は、多くの細胞増殖状態を処置するのに好適である一方、ALK5としても公知のTGFβR1の過剰活性と関連するがん、特に肝臓、腎臓および胃腸管系のがんを処置するための使用がとりわけ示され、その物理化学的特性が、これらの臓器におけるより高い局所的濃度を促進し、毒性効果が現れる傾向がある他の組織における曝露を低下させる。

【0023】

なお別の態様では、本開示は、医薬の製造のための、本明細書に記載される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）または任意の下位式の化合物の使用を提供する。本発明の酸性化合物は、ALK5としても公知のTGFβR1の過剰活性と関連するがん、特に肝臓、腎臓および胃腸管系のがんを処置するための使用のための医薬の製造に特に有用である。

【0024】

なお別の態様では、本開示は、対象における細胞増殖障害を処置および／または防止するための組合せ物を提供し、この組合せ物は、対象、好ましくはそのような障害に対する処置を必要とすると診断された対象におけるがんまたは線維症などの細胞増殖障害を処置および／または防止するための、本明細書に記載される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）または任意の下位式、または薬学的に許容されるその塩の有効量、および第2の予防剤または治療剤の有効量を含む。本発明の化合物と組み合わせて使用するための好適な第2の治療剤には、式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）およびその下位式の化合物で処置される状態と同じ状態を処置するのに有用な低分子および抗体の治療物質が含まれる。そのような組合せ物における使用のための化学療法剤には、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン、カペシタビン、イリノテカン、レゴラフェニブ、トリフルリジン、チピラシル、VEGFを標的とする薬物、例えばベバシズマブ、ziv-アフリベルセプト、もしくはラムシルマブ、またはEGFRを標的とする薬物、例えばセツキシマブもしくはパニツムマブが含まれる。

【0025】

一態様では、本発明の組合せ物は、式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）またはその任意の下位

10

20

30

40

50

式の化合物を、免疫がん治療剤、例えばPD-1もしくはPD-L1阻害剤、または身体自身の免疫系ががん細胞を認識して戦うことを援助する、他の公知のチェックポイント阻害剤と組み合わせて含む。チェックポイント阻害剤は、対象の免疫系ががん性細胞などの異常な細胞を認識し攻撃することを補助し、本明細書に開示される化合物などの化学療法の有効性を有意に増加させることができる。好適なチェックポイント阻害剤は、生物製剤ならびに低分子治療物質を含み；これらの例には、イピリムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、ペンブロリズマブ、チスレリズマブ (tislectumab)、およびデュルバルマブが含まれる。

【0026】

なお別の態様では、本開示は、対象における増殖障害、がん、または線維症を処置および／または防止するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される式(I)もしくは式(II)または任意の下位式の化合物を含有する上記の組合せ物の有効量を投与するステップを含む方法を提供する。本発明の酸性化合物は、ALK5としても公知のTGFβR1の過剰活性と関連するがん、特に肝臓、腎臓および胃腸管系のがんを処置するのに特に有用である。

【0027】

なお別の態様では、本開示は、TGFβR1の活性を阻害する方法であって、本明細書に記載される式(I)もしくは式(II)または任意の下位式、または医薬組成物、そのような化合物を含有する組合せ物の有効量を、それを必要とする対象に投与するか、またはそのような活性を有する細胞と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0028】

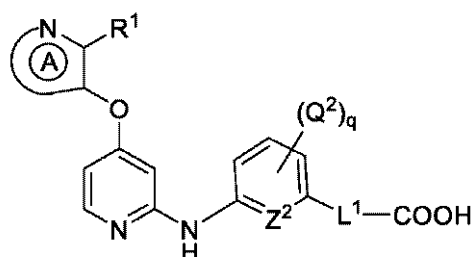
本発明の他の態様および実施形態は、以下の詳細な説明および実施例に記載されるか、または以下の詳細な説明および実施例から明らかであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(II)の化合物：

【化108】



(II)

[式中、

環Aは、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した5または6員の複素芳香族環であり、環Aは、独立して、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6員環状エーテル、およびC₃～C₆シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基により必要に応じて置換されており；

R¹は、CN、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および5～6員ヘテロアリールは、Q¹から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に

10

20

30

40

50

応じて置換されており；

Q^1 は、各出現において独立して、ハロ、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

L^1 は、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(C(R^{10})_2)_1 \sim 3-$ 、および $-(C(R^{10})_2)_m-X-C(R^{10})_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり；

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim C_2$ アルキルもしくはハロであるか、または2つの R^9 は、その両方が結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル環もしくは3～6員環状エーテルを形成してもよく；

R^{10} は、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の2つの R^{10} 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員シクロアルキル環もしくは3～6員環状エーテルを形成してもよく；

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1または2であり；

Xは、ピラゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリル環であり；

Z^2 は、CH、 CQ^2 、およびNから選択され；

qは、0または1であり；

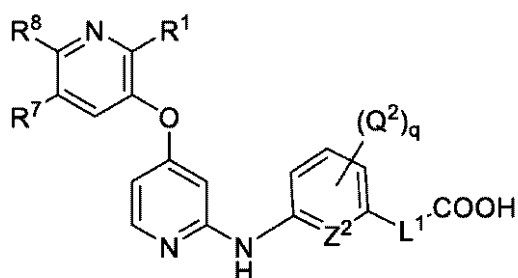
Q^2 は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される]

または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

前記化合物が、式(IIa)：

【化109】



(IIa)

〔式中、

R^7 および R^8 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^7 および R^8 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい]の化合物である、項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目3)

前記化合物が、式(IIb)：

10

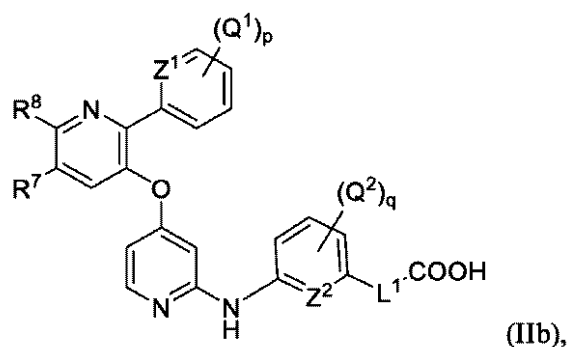
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

〔式中、 Z^1 は、 CH および N から選択され；

p は、 0 、 1 または 2 であり；

各 Q^1 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される〕

の化合物である、項目1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目4)

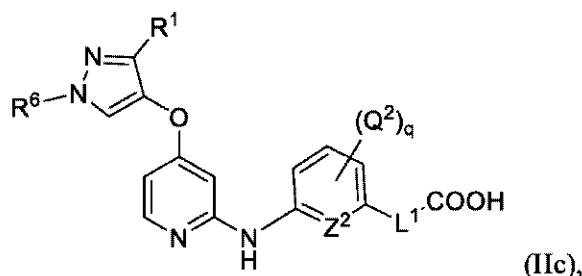
R^1 が、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および環員として N 、 O または S を含有する5～6員ヘテロシクリルから選択される、項目1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20

(項目5)

前記化合物が、式 (IIc)：

【化 1 1 1】



30

〔式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される〕

の化合物である、項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目6)

L^1 が、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-[C]$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-[C]$ 、 $-CH_2C(Me)_2-[C]$ 、または $-CF_2CH_2-[C]$ であり、式中、 $[C]$ は、式 (II) または (IIa) または (IIb) のカルボン酸と結合している L の端部を表す、項目1もしくは2もしくは5に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

40

(項目7)

L^1 が、 $-(CR^{10})_m-X-(CR^{10})_n-$ であり、式中、 m は1であり、 n は1である、項目1、2および5のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目8)

R^7 および R^8 が、各々独立して、 H 、 Me および Et から選択される、項目1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目9)

Z^2 が、 CH または N である、項目1もしくは2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

50

(項目 10)

Z^2 がCHである、項目9に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 11)

R^1 がMeであり、 L^1 が $-C(Me)_2-$ である、項目10に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

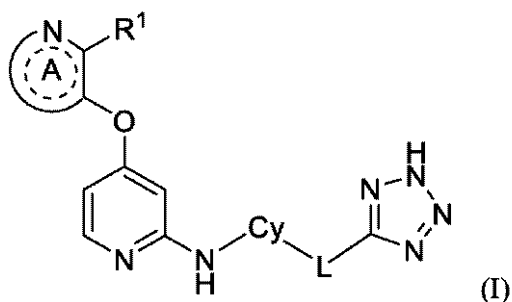
(項目 12)

実施例1、4～7、10～11、34～37、39～41、43、66、68、70～110、115～116、118～174、および217の化合物から選択される、項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 13)

式(I)の化合物：

【化112】



[式中、

環Aは、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した5または6員の複素芳香族環であり、環Aは、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6員環状エーテル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基により必要に応じて置換されており；

R^1 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

R^2 は、各出現において独立して、ハロ、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

Cyは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で必要に応じてさらに置換されており；

Lは、結合、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり、

Rは、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の2つのR基は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員シクロアルキル環または3～6員環状エーテルを形成してもよく；

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1または2であり；

10

20

30

40

50

Xは、環員としてN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員複素芳香族環である]

または薬学的に許容されるその塩。

(項目14)

R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および5～6員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されている、

項目13に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目15)

R^1 が、メチル、フェニル、または2-ピリジニルである、項目13もしくは14に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

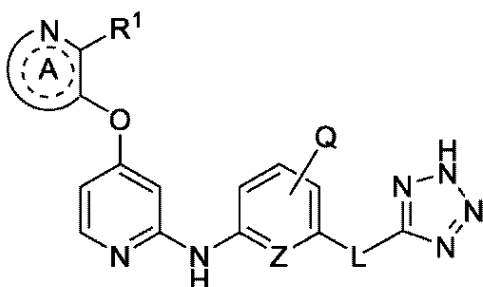
(項目16)

C_y が、フェニルおよびピリジニルから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される基で必要に応じてさらに置換されている、項目13もしくは14に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目17)

式

[化113]



[式中、Zは、CHまたはNであり、Qは、H、Me、 CF_3 、OMeおよびハロから選択される]

の化合物である、項目16に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目18)

Lが、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーである、項目13、14および17のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目19)

Rが、各出現において独立して、H、FおよびMeから選択される、項目18に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目20)

Lが、 CH_2 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $C(Me)_2$ 、 $-CHMe-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CMe_2CH_2-$ 、および $-CH_2CMe_2-$ から選択される、項目19に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目21)

式(Ia)：

10

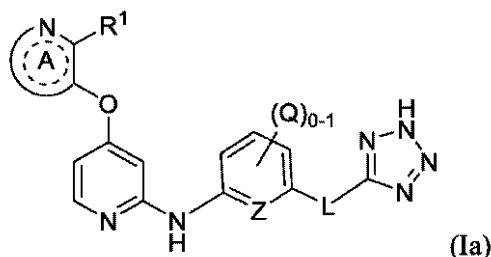
20

30

40

50

【化 1 1 4】



〔式中、Qは、各出現において独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択され、
Zは、CH、CQまたはNである〕

の化合物である、項目13、14および17のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目22)

環Aが、ピリジニルまたはピラゾリルであり、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基により必要に応じて置換されている、項目13、14および17のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

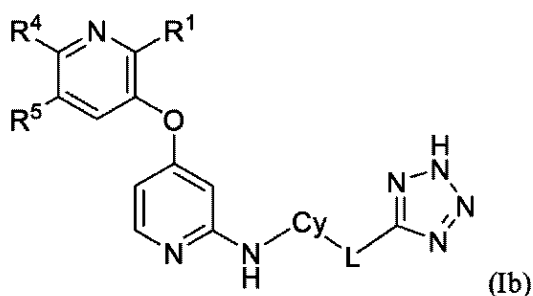
(項目23)

R^1 が、ピリジニル、フェニル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルであり、 R^2 から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換されている、項目13に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目24)

式(Ib)：

【化 1 1 5】



〔式中、 R^4 および R^5 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^4 および R^5 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい〕
の化合物である、項目13、14、17、および23のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目25)

式(Ic)：

10

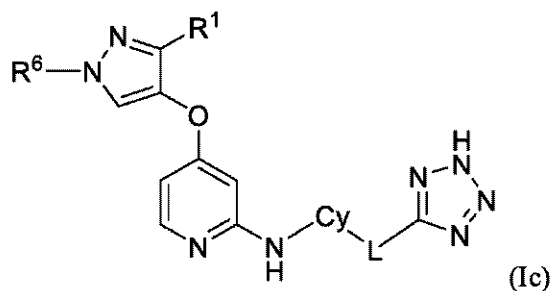
20

30

40

50

【化 1 1 6】



〔式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される〕

の化合物である、項目 1 3 または 1 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
(項目 2 6)

R^6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルから選択される、項目 2 5 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 7)

L が、 $[Cy] - (CR_2)_m - X - (CR_2)_n -$ であり、式中、 $[Cy]$ は、 L が Cy 基に結合している部分を表し；

m は、1 または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、テトラゾリル環である、

項目 1 3、1 4、1 7、および 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 8)

L が、 CH_2 、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-[T]$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-[T]$ 、 $-CH_2C(Me)_2-[T]$ 、または $-CF_2CH_2-[T]$ であり、式中、 $[T]$ は、式 (I) のテトラゾール環に結合している L の端部を表す、項目 1 3、1 4、および 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 9)

前記化合物が、実施例 1 2 ~ 3 3、4 4 ~ 6 5、6 7 および 1 7 5 ~ 2 1 6 の化合物から選択される、項目 1 3 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 0)

実施例 1 ~ 2 1 7 の化合物から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3 1)

項目 1 3、1 4、1 7、2 6、および 2 9 のいずれか一項に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

(項目 3 2)

がんまたは線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に項目 1 3、1 4、1 7、2 6、および 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、または項目 3 1 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。

(項目 3 3)

結腸がん、肝細胞癌 (HCC)、腎がん、肝がん、胃がん、または肝臓もしくは腎臓における線維症を処置するための方法である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

治療における使用のための、項目 1、2、1 3、および 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 5)

医薬の製造のための、項目 1、2、1 3 および 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

(項目 3 6)

項目 1、2、1 3、および 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、ならびに追加の治療剤の有効量を含む、医薬組合せ物。

(項目 3 7)

項目 3 6 に記載の医薬組合せ物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

(項目 3 8)

それを必要とする対象におけるがんまたは線維症を処置する方法であって、項目 3 7 に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。

【発明を実施するための形態】

【0029】

詳細な説明

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で参照されるすべての特許、出願、公開出願および他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。この節で示される定義が、参照により本明細書に組み込まれる特許、出願または他の刊行物で示される定義と反するかまたはそれ以外で矛盾する場合、この節で示される定義が、参照により本明細書に組み込まれる定義よりも優先される。

【0030】

本明細書で使用される場合、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「少なくとも1つの」または「1つまたは複数の」を意味する。

【0031】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物を指す。ある特定の態様では、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥なども指す。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。本明細書で使用される場合、「患者」は、ヒト対象を指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減または抑制、または生物活性もしくは生物学的プロセスのベースライン活性における著しい減少を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、任意の疾患または障害を「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、一実施形態では、疾患または障害を軽減すること(すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発達を遅らせるかまたは停止させるかまたは低減すること)を指す。別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、患者により識別され得ないものを含む、少なくとも1つの身体的パラメータを軽減するかまたは軽減することを指す。なお別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害を、身体的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体的パラメータの安定化)のいずれか、または両方で調節することを指す。

【0034】

なお別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害の発症または発達または進行を防止するかまたは遅延させることを指す。

【0035】

本明細書で使用される場合、「a」、「an」、「the」という用語および本発明の文脈において(とりわけ特許請求の範囲の文脈において)使用される同様の用語は、本明細書で別段の指示がない限りまたは文脈に明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。

【0036】

「必要に応じて置換された」は、言及された基が、非置換であり得るか、または1つも

10

20

30

40

50

しくは複数の位置で、その基上での置換に好適なラジカルの任意の1つもしくは任意の組合せ、または明記されたものにより置換され得ることを意味する。置換基の数、配置および選択は、熟練した化学者が適度に安定であると予測する置換基のみを包含すると理解され；したがって、例えば、「オキシ」は、アリールまたはヘテロアリール環上の置換基ではなく、1個の炭素原子が3つのヒドロキシまたはアミノ置換基を有することはない。

【0037】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。

【0038】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₆アルキル」、または「C₁～6アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキルを表す。C₄またはC₃などの、異なる数の炭素原子が明記されている場合、それに合うように定義は修正されるべきであり、例えば、「C₁～C₄アルキル」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、sec-ブチルおよびtert-ブチルを表す。

10

【0039】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₆アルコキシ」、または「C₁～6アルコキシ」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルコキシを表す。C₄またはC₃などの、異なる数の炭素原子が明記されている場合、それに合うように定義は修正されるべきであり、例えば、「C₁～C₄アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシを表す。

20

【0040】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₄ハロアルキル」または「C₁～4ハロアルキル」は、少なくとも1個の水素がハロゲンで置き換えられている、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキルを表す。ハロゲン置き換えの数は、1つから最大で非置換アルキル基上の水素原子の数であり得る。C₆またはC₃などの、異なる数の炭素原子が明記されている場合、それに合うように定義は修正されるべきである。したがって、「C₁～C₄ハロアルキル」は、例えば、ハロゲンがフッ素である：CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃-, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃またはCF₃CF₂CF₂CF₂-, 少なくとも1個の水素がハロゲンで置換された、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを表す。

30

【0041】

本明細書で使用される場合、「C₃～C₈シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子の飽和単環式炭化水素環を指す。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。C₃～C₆などの、異なる数の炭素原子が明記されている場合、それに合うように定義は修正されるべきである。

【0042】

本明細書で使用される場合、「3～6員環状エーテル」は、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピランを含む、環員として1個の酸素原子を含有する3～6員の飽和複素環式環を指す。これらの3～6員環状エーテルは、他の複素環式環部分で置換基として好適な基で置換されていてもよい。

40

【0043】

「4～8員ヘテロシクリル」、「5～6員ヘテロシクリル」、「3～10員ヘテロシクリル」、「3～14員ヘテロシクリル」、「4～14員ヘテロシクリル」および「5～14員ヘテロシクリル」は、それぞれ、4～8員、5～6員、3～10員、3～14員、4～14員および5～14員の複素環式環を指し；特に明記されない限り、そのような環は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～7個、1～5個、または1～3個のヘテロ原子を環員として含有し、環は、飽和、または部分的に飽和であってもよいが、芳香族ではない。複素環式基は、ヘテロ原子または炭素原子において結合することができ

50

る。「ヘテロシクリル」という用語は、単一環基、縮合環基および架橋環基を含む。そのようなヘテロシクリルの例には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリジノン、モルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサソ、1, 4-オキサチアソ、8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3-オキサ-8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アゼチジン、エチレンジオキソ、オキセタンまたはチアゾールが含まれるがこれらに限定されない。好ましい複素環または複素環式基は、N、OおよびSから選択される1個のヘテロ原子を含有する5員飽和環、および隣接していない、N、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する6員飽和環である。

【0044】

本明細書で使用される場合、「環状エーテル」は、環員として少なくとも1個の酸素原子を含む複素環式環を指す。一般に、用語は、環員として正確に1個の酸素原子を含有する複素環式環を指す。環状エーテルの特定の例には、オキセタンまたはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどが含まれる。環状エーテルは、複素環式環の置換基として好適な1つまたは複数の基により置換されていてもよい。

【0045】

「ヘテロアリール」は、完全に不飽和（芳香族）の環である。「ヘテロアリール」という用語は、N、OまたはSから選択される1～8個のヘテロ原子を有する、5～14員の単環式または二環式または三環式の芳香族環系を指す。典型的には、ヘテロアリールは、5～10員の環または環系（例えば、5～7員の単環式基または8～10員の二環式基）、多くは5～6員環である。典型的なヘテロアリール基には、フラン、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、インダゾール、インドール、キノリン、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-、または5-イミダゾリル、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、3-または5-（1, 2, 4-トリアゾリル）、4-または5-（1, 2, 3-トリアゾリル）、テトラゾリル、トリアジン、ピリミジン、2-、3-、または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-、4-、または5-ピラジニル、2-ピラジニル、および2-、4-、または5-ピリミジニルが含まれる。

【0046】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖状、分枝状もしくは環状構成、または任意のその組合せの飽和炭化水素基を指し、特に企図されるアルキル基には、10個またはそれ未満の炭素原子、とりわけ1～6個の炭素原子を有するもの、および1～4個の炭素原子を有する低級アルキル基が含まれる。例示的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、シクロプロピルメチルなどである。

【0048】

アルキル基は、非置換であってもよく、またはそれらは、そのような置換が化学的に意味をなす程度に置換されていてもよい。典型的な置換基には、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR^a、=NR^a、-OR^a、-NR^a₂、-SR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^a₂、-NR^aSO₂R^a、-NR^aCONR^a₂、-NR^aCOOR^a、-NR^aCOR^a、-CN、-COOR^a、-CONR^a₂、-OOCR^a、-COR^a、および-NO₂が含まれるがこれらに限定されず、式中、各R^aは独立して、H、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、C₄～C₁₀ヘテロシクリルアルキル（

heterocyclalkyl)、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、各 R^a は必要に応じて、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^b$ 、 $=NR^b$ 、 OR^b 、 NR^b 、 SR^b 、 SO_2R^b 、 SO_2NR^b 、 $NR^bSO_2R^b$ 、 NR^bCONR^b 、 NR^bCOOR^b 、 NR^bCOR^b 、 CN 、 $COOR^b$ 、 $CONR^b$ 、 $OOOR^b$ 、 COR^b 、および NO_2 で置換されており、各 R^b は独立して、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、 $C_4 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールである。アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はまた、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールにより置換されていてもよく、その各々は、特定の基に妥当な置換基により置換されていてもよい。置換基が、同じまたは隣接する原子上に2つの R^a または R^b 基を含有する（例えば、 $-NR^b_2$ または $-NR^b-C(O)-R^b$ ）場合、2つの R^a または R^b 基は、必要に応じて、それが結合した置換基の原子と一緒に、5～8個の環員を有する環を形成することができ、これは、 R^a または R^b 自体が可能であるように置換されていてもよく、環員として追加のヘテロ原子（ N 、 O または S ）を含有していてもよい。

10

【0049】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、上で定義される通りのアルキルを指す。したがって、特に企図されるアルケニル基には、2～10個の炭素原子（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルなど）、または環式アルケニル基の場合5～10個の原子を有する直鎖状、分枝状または環式アルケニル基が含まれる。アルケニル基は、本明細書で示される通りのアルキル基に好適な基によって必要に応じて置換されている。

20

【0050】

同様に、本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、上で定義される通りであり、少なくとも2個（好ましくは3個）の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有するアルキルまたはアルケニルを指す。とりわけ企図されるアルキニル基には、合計2～10個の炭素原子を有する直鎖状、分枝状または環式アルキン（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、シクロプロピルエチニルなど）が含まれる。アルキニル基は、本明細書で示される通りのアルキル基に好適な基によって必要に応じて置換されている。

30

【0051】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、好ましくは3～8個の炭素原子を含む環式アルカン（すなわち、炭化水素の炭素原子の鎖が環を形成する）を指す。したがって、例示的なシクロアルカンには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルはまた、1つまたは2つの二重結合を含み、これは、「シクロアルケニル」基を形成する。シクロアルキル基は、本明細書で示される通りのアルキル基に好適な基によって必要に応じて置換されている。

40

【0052】

本明細書で使用される場合、「アリール」または「芳香族部分」という用語は、芳香族環系を指し、1個または複数の非炭素原子をさらに含んでもよい。これらは典型的には、5～6員単離環、または8～10員二環式基であり、置換されていてもよい。したがって、企図されるアリール基には、（例えば、フェニル、ナフチルなど）およびピリジルが含まれる。さらに企図されるアリール基は、1または2個の5または6員のアリールまたは複素環式基に縮合していてもよく（すなわち、第1の芳香族環の2個の原子と共有結合している）、したがって「縮合アリール」または「縮合芳香族」と呼ばれる。

50

【0053】

環員として1個または複数のヘテロ原子（典型的にはN、OまたはS）を含有する芳香族基は、ヘテロアリールまたは複素芳香族基と称され得る。典型的な複素芳香族基には、単環式5～6員芳香族基、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリルおよびイミダゾリル、ならびにこれらの単環式基のうちの1つを、フェニル環または複素芳香族単環式基のうちの任意のものと縮合して8～10員二環式基を形成することによって形成される縮合二環式部分、例えば、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピリミジル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニルなどが含まれる。環系を通じた電子分布の点で芳香族性の特性を有する任意の単環式または縮合環二環式系は、この定義に含まれる。これはまた、少なくとも、分子の残りに直接結合した環が芳香族性の特性を有する二環式基も含む。典型的には、環系は、5～12個の環員原子を含有する。好ましいヘテロアリール基は5～6員環である。

10

【0054】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「シクロヘテロアルキル」、および「複素環部分」という用語は、本明細書において互換的に使用され、複数の原子が複数の共有結合を介して環を形成しており、環は、環員として炭素原子以外の少なくとも1個の原子を含む、任意の化合物を指す。特に企図される複素環式環には、非炭素環原子として窒素、硫黄または酸素を有する5および6員の環（例えば、イミダゾール、ピロール、トリアゾール、ジヒドロピリミジン、インドール、ピリジン、チアゾール、テトラゾールなど）が含まれる。典型的には、これらの環は、環員として0～1個の酸素または硫黄原子、少なくとも1個、典型的には2～3個の炭素原子、および最大4個の窒素原子を含有する。さらに企図される複素環は、1つまたは2つの炭素環式環または複素環に縮合していてもよく（すなわち、第1の複素環式環の2個の原子と共有結合している）、したがって、本明細書で使用される場合、「縮合複素環」または「縮合複素環式環」または「縮合複素環式部分」と呼ばれる。環が芳香族である場合、これらは、本明細書において、「ヘテロアリール」または複素芳香族基と称され得る。

20

【0055】

芳香族ではない複素環式基は、上で示される通りのアルキル基置換基に好適な基で置換されている。よい。

30

【0056】

アリールおよびヘテロアリール基は、許容される場合、置換されている。好適な置換基には、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^a_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^a_2$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aCONR^a_2$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aCOR^a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、 $-CONR^a_2$ 、 $-OOCR^a$ 、 $-COR^a$ 、および $-NO_2$ が含まれるがこれらに限定されず、式中、各 R^a は、独立して、H、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3\sim C_8$ ヘテロシクリル、 $C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリルアルキル、 $C_1\sim C_8$ アシル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、または $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、各 R^a は、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR^b$ 、 $=NR^b$ 、 OR^b 、 NR^b_2 、 SR^b 、 SO_2R^b 、 $SO_2NR^b_2$ 、 $NR^bSO_2R^b$ 、 $NR^bCONR^b_2$ 、 NR^bCOOR^b 、 NR^bCOR^b 、 CN 、 $COOR^b$ 、 $CONR^b_2$ 、 $OOCR^b$ 、 COR^b 、および NO_2 で必要に応じて置換されており、各 R^b は、独立して、H、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3\sim C_8$ ヘテロシクリル、 $C_4\sim C_{10}$ ヘテロシクリルアルキル、 $C_1\sim C_8$ アシル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、または $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールである。アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はまた、 $C_1\sim C_8$ アシル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6\sim C_{10}$ アリールまたは $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールにより置換されている。置換基が、同じ

40

50

または隣接する原子に2つの R^a または R^b 基を含有する場合（例えば、 $-NR^b_2$ または $-NR^b-C(O)-R^b$ ）、2つの R^a または R^b 基は、必要に応じて、それが結合した置換基の原子と一緒にあって、5～8個の環員を有する環を形成することができ、これは、 R^a または R^b 自体が可能であるように置換されていてもよく、環員として追加のヘテロ原子（N、OまたはS）を含有していてもよい。

【0057】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、酸素原子を通して連結した炭化水素基、例えば、 $-O-H_c$ を指し、炭化水素部分 H_c は、任意数の炭素原子、典型的には1～10個の炭素原子を有してもよく、二重または三重結合をさらに含んでもよく、アルキル鎖中に1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を含んでもよく、アリール、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリル基で置換されていてもよい。例えば、好適なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロポキシ、メトキシエトキシ、ベンジルオキシ、アリルオキシなどが含まれる。同様に、「アルキルチオ」という用語は、一般式 $-S-H_c$ （式中、炭化水素部分 H_c は、アルコキシ基に関して記載の通りである）のアルキルスルフィドを指す。例えば、企図されるアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、メトキシエチルチオ、ベンジルチオ、アリルチオなどが含まれる。

【0058】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、1個または両方の水素原子が、上記の炭化水素基 H_c により置き換えられたアミノ基を指し、アミノ窒素「N」は、上記のアルコキシ基に関して示される通り、1個または2個の H_c 基で置換されていてもよい。例示的なアルキルアミノ基には、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどが含まれる。また、「置換アミノ」という用語は、1個または両方の水素原子が、上記の炭化水素基 H_c により置き換えられたアミノ基を指し、アミノ窒素「N」は、上記のアルコキシ基に関して示される通り、1個または2個の H_c 基で置換されていてもよい。

【0059】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、式 $-C(=O)-D$ （式中、Dは、上記の通りのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環を表す）の基を指す。典型例は、Dが $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニルもしくはアルキニル、またはフェニルであり、その各々が必要に応じて置換されている、基である。一部の実施形態では、Dは、H、Me、Et、イソプロピル、プロピル、ブチル、 $C_1\sim C_4$ アルキル（ $-OH$ 、 $-OMe$ または NH_2 で置換されている）、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニルなどであり得る。

【0060】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」という用語は、酸素原子に連結しているアリール基を指し、アリール基は、さらに置換されていてもよい。例えば、好適なアリールオキシ基には、フェニルオキシなどが含まれる。同様に、本明細書で使用される場合、「アリールチオ」という用語は、硫黄原子に連結しているアリール基を指し、アリール基は、さらに置換されていてもよい。例えば、好適なアリールチオ基には、フェニルチオなどが含まれる。

【0061】

各アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノおよびアリールオキシなどの炭化水素部分は、妥当な炭化水素部分が適宜置換されていてもよい。

【0062】

以下の番号付けした実施形態は、本発明の一部の態様を代表する：

1. 式(I)の化合物：

10

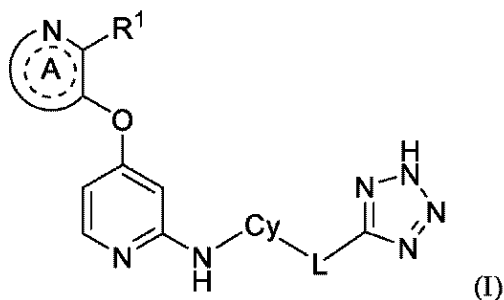
20

30

40

50

【化 4】



〔式中、

環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、追加のフェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した 5～6 員の複素芳香族環であり、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じてさらに置換されており；

R^1 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5～6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および 5～6 員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

R^2 は、各出現において独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

Cy は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じてさらに置換されており；

L は、結合、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり、

R は、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の 2 つの R 基は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員シクロアルキル環または 3～6 員環状エーテルを形成してもよく；

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、環員として N、O および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素芳香族環である]

または薬学的に許容されるその塩。

2. R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5～6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5～6 員ヘテロシクリル、フェニル、および 5～6 員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されている、

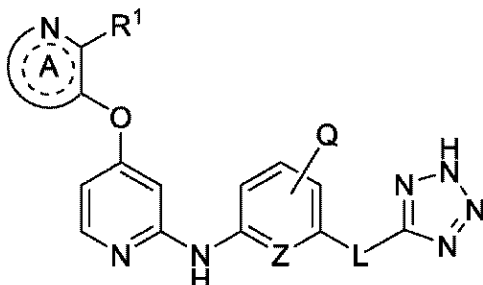
実施形態 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

3. R^1 が、メチル、フェニル、または2-ピリジニルである、実施形態1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

4. Cy が、フェニルおよびピリジニルから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される基で必要に応じてさらに置換されている、実施形態1～3のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

5. 式

【化5】



〔式中、Z は、CH または N であり、Q は、H、Me、 CF_3 、OMe およびハロから選択される〕

の化合物である、実施形態4に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

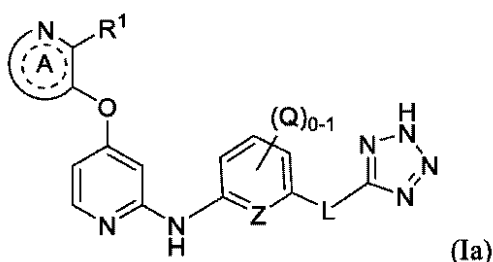
6. L が、 CR_2 、 $-(CR_2)_2 \sim 4-$ 、 $-O-(CR_2)_1 \sim 3-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーである、前述の実施形態のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

7. R が、各出現において独立して、H、F および Me から選択される、実施形態6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

8. L が、 CH_2 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $C(Me)_2$ 、 $-CHMe-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CMe_2CH_2-$ 、および $-CH_2CMe_2-$ から選択される、実施形態6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

9. 式 (Ia) :

【化6】



〔式中、Q は、各出現において独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択され、

Z は、CH、CQ または N である〕

の化合物である、前述の実施形態のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10. 環 A が、ピリジニルまたはピラゾリルであり、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基により必要に応じて置換されている、前述の実施形態のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

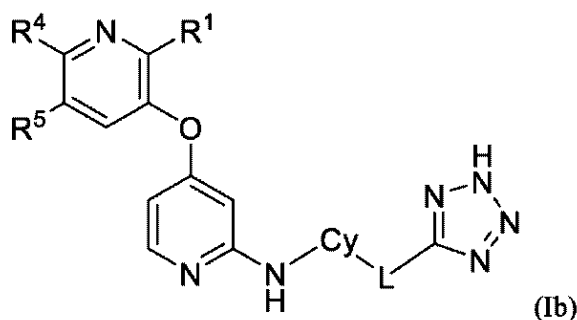
11. R^1 が、ピリジニル、フェニル、メチル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルであり、 R^2 から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換され

ている、実施形態 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

好ましくは、これらの実施形態では、 R^1 は、2-ピリジニル、メチルまたはフェニルである。

12. 式 (Ib) :

【化 7】



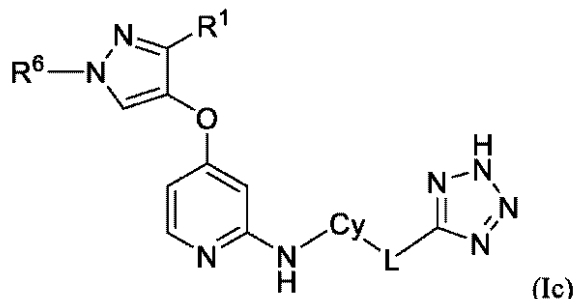
10

[式中、 R^4 および R^5 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^4 および R^5 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい] の化合物である、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20

13. 式 (Ic) :

【化 8】



30

[式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される]

の化合物である、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

14. R^6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルから選択される、実施形態 13 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

15. L が、 $[Cy] - (CR_2)_m - X - (CR_2)_n -$ であり、式中、 $[Cy]$ は、L が Cy 基に結合している部分を表し；

40

m は、1 または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、テトラゾリル環である、

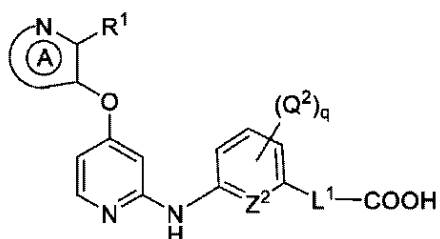
前述の実施形態のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

16. L が、 CH_2 、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-$ [T]、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-$ [T]、 $-CH_2C(Me)_2-$ [T]、または $-CF_2CH_2-$ [T] であり、式中、[T] は、式 (I) のテトラゾール環に結合している L の端部を表す、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

17. 前記化合物が、実施例 12 ~ 33、44 ~ 65、67 および 175 ~ 216 の化合物から選択される、実施形態 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

50

18. 式 (II) の化合物：
【化9】



(II)

10

[式中、

環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した 5 または 6 員の複素芳香族環であり、環 A は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じて置換されており；

R^1 は、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N 、 O または S を含有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5 ～ 6 員ヘテロアリアルから選択され、

20

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、および 5 ～ 6 員ヘテロアリアルは、 Q^1 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

Q^1 は、各出現において独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

L^1 は、 $-C(R^9)_2-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_2 \sim 4-$ 、 $-O-(C(R^{10})_2)_1 \sim 3-$ 、および $-(C(R^{10})_2)_m-X-C(R^{10})_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり；

30

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、または 2 つの R^9 は、その両方が結合している炭素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員シクロアルキル環もしくは 3 ～ 6 員環状エーテルを形成してもよく；

R^{10} は、各出現において独立して、 H 、 F 、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の 2 つの R^{10} 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6 員シクロアルキル環もしくは 3 ～ 6 員環状エーテルを形成してもよく；

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

40

X は、ピラゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリル環であり；

Z^2 は、 CH 、 CQ^2 、および N から選択され；

q は、0 または 1 であり；

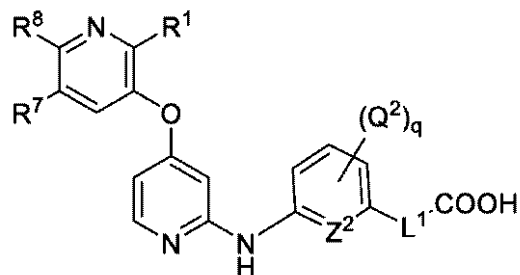
Q^2 は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される]

または薬学的に許容されるその塩。

19. 前記化合物が、式 (IIa)：

50

【化 10】



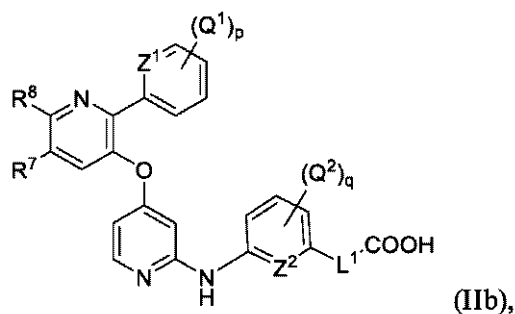
(IIa)

10

R^7 および R^8 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 R^7 および R^8 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい化合物である、実施形態 18 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20. 前記化合物が、式 (IIb)：

【化 11】



(IIb),

20

[式中、 Z^1 は、CH および N から選択され；

p は、0、1 または 2 であり；

各 Q^1 は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される]

の化合物である、実施形態 18 もしくは 19 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

21. L^1 が、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-[C]$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-[C]$ 、 $-CH_2C(Me)_2-[C]$ 、または $-CF_2CH_2-[C]$ であり、式中、 $[C]$ は、式 (II) または (IIa) または (IIb) のカルボン酸と結合している L の端部を表す、実施形態 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

22. L^1 が、 $-(CR^{10}_2)_m-X-(CR^{10}_2)_n-$ であり、式中、 m は 1 であり、 n は 1 である、実施形態 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

23. R^7 および R^8 が、各々独立して、H および Me から選択される、実施形態 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

24. Z^2 が、CH または N である、実施形態 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

25. Z^2 が CH である、実施形態 18 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

26. 実施例 1、4 ~ 7、10 ~ 11、34 ~ 37、39 ~ 41、43、66、68、

30

40

50

70～110、115～116、118～174、および217の化合物から選択される、実施形態18に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

27. 実施例1～217の化合物から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

28. 前出の実施形態のいずれかに記載の化合物を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

29. がんまたは線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に実施形態1～27のいずれか一項に記載の化合物、または実施形態28に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。

30. 結腸がん、肝細胞癌(HCC)、腎がん、肝がん、胃がん、または肝臓もしくは腎臓における線維症を処置するための方法である、実施形態29に記載の方法。

31. 治療における使用のための、実施形態1～27のいずれか一項に記載の化合物。

32. 医薬の製造のための、実施形態1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

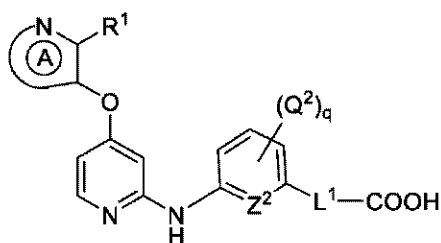
33. 実施形態1～27のいずれか一項に記載の化合物、ならびに追加の治療剤の有効量を含む、医薬組合せ物。

【0063】

本発明のさらなる組の実施形態は、これらを含む：

1A. 式(II)の化合物：

【化12】



(II)

[式中、

環Aは、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した5または6員の複素芳香族環であり、環Aは、独立して、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6員環状エーテル、およびC₃～C₆シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基により必要に応じて置換されており；

R¹は、CN、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、環員としてN、OまたはSを含有する5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として1個または2個の窒素原子を含有する5～6員ヘテロアリールから選択され、

前記C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、および5～6員ヘテロアリールは、Q¹から選択される1つまたは2つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

Q¹は、各出現において独立して、ハロ、CN、-OH、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、およびC₃～C₆シクロアルキルから選択され；

L¹は、-C(R⁹)₂-, -(C(R¹⁰)₂)_{2~4}-, -O-(C(R¹⁰)₂)_{1~3}-, および-(C(R¹⁰)₂)_m-X-C(R¹⁰)₂)_n-から選択される二価リンカーであり；

各R⁹は、独立して、C₁～C₂アルキルもしくはハロであるか、または2つのR⁹は

、その両方が結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員シクロアルキル環もしくは3～6員環状エーテルを形成してもよく；

R^{10} は、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の2つの R^{10} 基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員シクロアルキル環もしくは3～6員環状エーテルを形成してもよく；

mは、0、1、または2であり；

nは、0、1または2であり；

Xは、ピラゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリル環であり；

Z^2 は、CH、 CQ^2 、およびNから選択され；

qは、0または1であり；

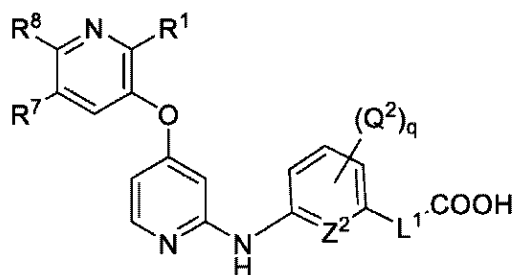
Q^2 は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される]

または薬学的に許容されるその塩。

実施形態1Aの例では、環Aは、ピリジニルまたはピラゾリルである。

2A．前記化合物が、式(IIa)：

【化13】



(IIa)

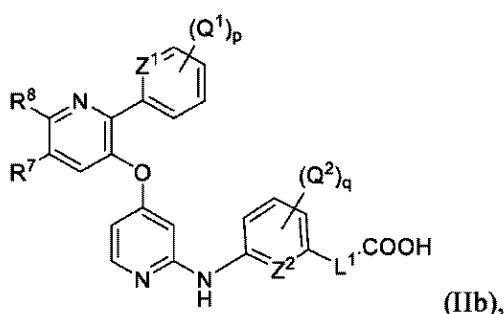
[式中、

R^7 および R^8 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^7 および R^8 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい]の化合物である、実施形態1Aに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

好ましくは、この実施形態2Aでは、 R^7 および R^8 は、各々独立して、H、ハロ、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。実施形態2Aの1つの例では、 R^1 は、メチル、フェニル、ピリジニルおよびテトラヒドロピラニルから選択される。

3A．前記化合物が、式(IIb)：

【化14】



(IIb),

[式中、 Z^1 は、CHおよびNから選択され；

pは、0、1または2であり；

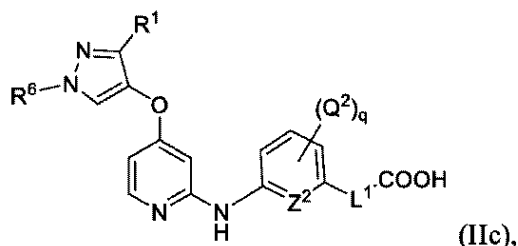
各 Q^1 は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される] の化合物である、実施形態 1 A もしくは 2 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

好ましくは、実施形態 3 A では、 R^7 および R^8 は、各々独立して、H、ハロ、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。

4 A. R^1 が、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および環員として N、O または S を含有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリルから選択される、実施形態 1 A もしくは 2 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

5 A. 前記化合物が、式 (IIc) :

【化 15】



[式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される]

の化合物である、実施形態 1 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

実施形態 5 A の 1 つの例では、 R^1 は、メチル、フェニル、ピリジニルおよびテトラヒドロピラニルから選択される。

6 A. L^1 が、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-[C]$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-[C]$ 、 $-CH_2C(Me)_2-[C]$ 、または $-CF_2CH_2-[C]$ であり、式中、 $[C]$ は、式 (II) または (IIa) または (IIb) のカルボン酸と結合している L の端部を表す、実施形態 1 A ～ 5 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

7 A. L^1 が、 $-(CR^{10}_2)_m-X-(CR^{10}_2)_n-$ であり、式中、 m は 1 であり、 n は 1 である、実施形態 1 A ～ 5 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

8 A. R^7 および R^8 が、各々独立して、H、Me および Et から選択される、実施形態 1 A A ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

9 A. Z^2 が、CH または N である、実施形態 1 A ～ 8 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10 A. Z^2 が CH である、実施形態 9 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

11 A. R^1 が Me であり、 L^1 が $-C(Me)_2-$ である、実施形態 10 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

12 A. 実施例 1、4 ～ 7、10 ～ 11、34 ～ 37、39 ～ 41、43、66、68、70 ～ 110、115 ～ 116、118 ～ 174、および 217 の化合物から選択される、実施形態 1 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

13 A. 式 (I) の化合物:

10

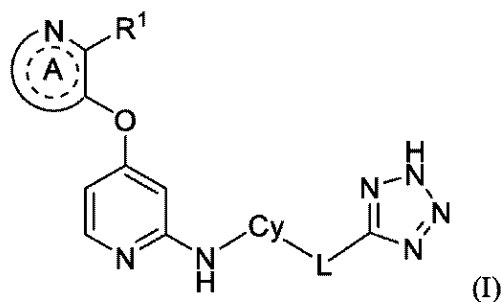
20

30

40

50

【化 16】



[式中、

環 A は、環員として追加の窒素原子を必要に応じて含有し、フェニルまたはピリジニル環に必要に応じて縮合した 5 または 6 員の複素芳香族環であり、環 A は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニル、ピリジニル、4～6 員環状エーテル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じて置換されており；

R^1 は、H、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5～6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクリル、および 5～6 員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されており；

R^2 は、各出現において独立して、ハロ、CN、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；

Cy は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じてさらに置換されており；

L は、結合、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーであり、

R は、各出現において独立して、H、F、および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または同じ炭素上の 2 つの R 基は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員シクロアルキル環または 3～6 員環状エーテルを形成してもよく；

m は、0、1、または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、環員として N、O および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素芳香族環である]

または薬学的に許容されるその塩。

実施形態 13A では、 R^1 は、メチル、フェニル、ピリジニルおよびテトラヒドロピラニルであることが多い。好ましくは、環 A は、ピリジニルまたはピラゾリルである。また好ましくは、Cy は、フェニルまたはピリジニル環であり、一部の実施形態では、式 (I) に示される $-NH$ および $-L$ 基は、メタ (1, 3-二置換) 配向である。

14A. R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5～6 員ヘテロシクリル、フェニル、および環員として 1 個または 2 個の窒素原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、環員として N、O または S を含有する 5 ～ 6 員ヘテロシクリル、フェニル、および 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、 R^2 から選択される 1 つまたは 2 つの基でそれぞれ必要に応じて置換されている、

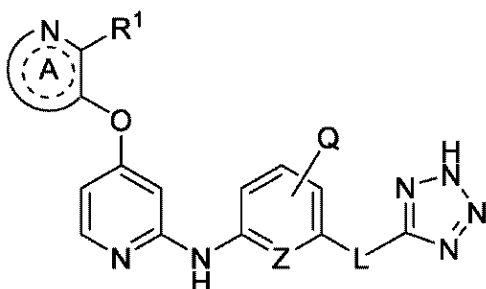
実施形態 13 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

15 A. R^1 が、メチル、フェニル、または 2-ピリジニルである、実施形態 13 A もしくは 14 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

16 A. C_y が、フェニルおよびピリジニルから選択される環であり、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシから選択される基で必要に応じてさらに置換されている、実施形態 13 A ～ 15 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

17 A. 式

【化 17】



〔式中、Z は、CH または N であり、Q は、H、Me、CF₃、OMe およびハロから選択される〕

の化合物である、実施形態 16 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

実施形態 17 A の好ましい実施形態では、環 A は、ピリジニルまたはピラゾリルである。そのような化合物の多くの例では、 R^1 は、メチル、フェニルおよび 2-ピリジニルから選択される。

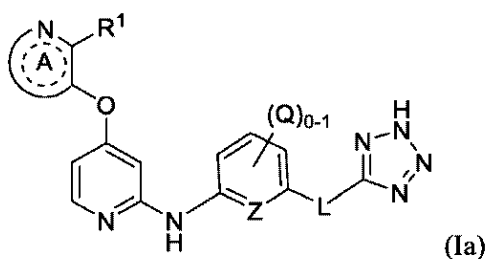
18 A. L が、 CR_2 、 $-(CR_2)_{2 \sim 4}-$ 、 $-O-(CR_2)_{1 \sim 3}-$ 、および $-(CR_2)_m-X-(CR_2)_n-$ から選択される二価リンカーである、実施形態 13 A ～ 17 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

19 A. R が、各出現において独立して、H、F および Me から選択される、実施形態 18 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20 A. L が、 CH_2 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $C(Me)_2$ 、 $-CHMe-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CMe_2CH_2-$ 、および $-CH_2CMe_2-$ から選択される、実施形態 19 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

21 A. 式 (Ia) :

【化 18】



〔式中、Q は、各出現において独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択され、Z は、CH、CQ または N である〕

の化合物である、実施形態 13 A ～ 20 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的

に許容されるその塩。

実施形態 2 1 A の化合物の好ましい実施形態では、環 A は、ピラゾリルまたはピリジニル環であり、 R^1 は、メチル、フェニルおよびピリジニルから選択されることが多い。

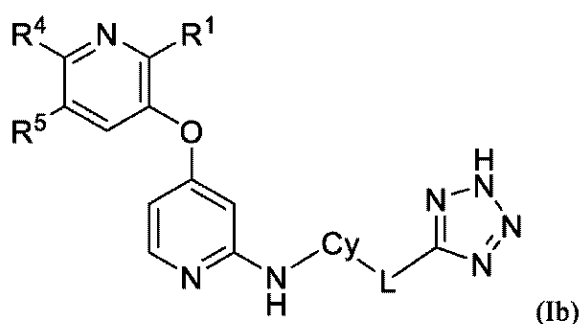
2 2 A. 環 A が、ピリジニルまたはピラゾリルであり、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基により必要に応じて置換されている、実施形態 1 3 A ~ 2 1 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

2 3 A. R^1 が、ピリジニル、フェニル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルであり、 R^2 から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換されている、実施形態 1 3 A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

好ましくは、 R^1 がピリジニルである場合、それは環 A に（オルトで）隣接するピリジンの環 N を有する、必要に応じて置換された 2-ピリジニル基である。

2 4 A. 式 (I b) :

【化 1 9】

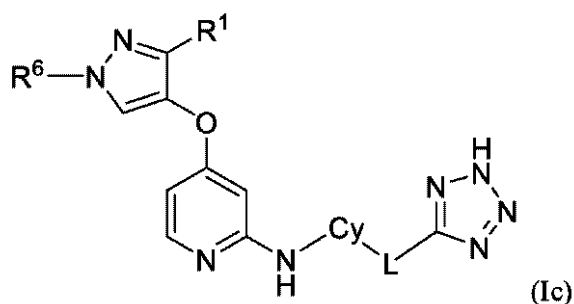


【式中、 R^4 および R^5 は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、フェニルおよびピリジニルから選択されるか；または R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 R^4 および R^5 が結合しているピリジニル環に縮合したフェニル環を形成してもよい】の化合物である、実施形態 1 3 A ~ 2 3 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

実施形態 2 4 A の化合物の好ましい実施形態では、 R^4 および R^5 は、独立して、H、ハロ、メチル、エチル、およびシクロプロピルから選択される。これらの実施形態では、好ましくは、 R^4 は H ではない。

2 5 A. 式 (I c) :

【化 2 0】



【式中、 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される】

の化合物である、実施形態 1 3 A ~ 2 3 A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

実施形態 2 5 A の化合物では、 R^1 は、好ましくはメチル、フェニルまたはピリジニル

である。

26A. R^6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルから選択される、実施形態 25A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

27A. L が、 $[Cy] - (CR_2)_m - X - (CR_2)_n -$ であり、式中、 $[Cy]$ は、L が Cy 基に結合している部分を表し；

m は、1 または 2 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

X は、テトラゾリル環である、

実施形態 13A ~ 26A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

28A. L が、 CH_2 、 $C(Me)_2$ 、 $-OCH_2-$ [T]、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-$ [T]、 $-CH_2C(Me)_2-$ [T]、または $-CF_2CH_2-$ [T] であり、式中、[T] は、式 (I) のテトラゾール環に結合している L の端部を表す、実施形態 13A ~ 27A のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

29A. 前記化合物が、実施例 12 ~ 33、44 ~ 65、67 および 175 ~ 216 の化合物から選択される、実施形態 13A に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30A. 附番した実施例 1 ~ 217 の化合物から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

31A. 実施形態 1A ~ 30A のいずれか一項に記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

32A. がんまたは線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に実施形態 1A ~ 30A のいずれか一項に記載の化合物、または実施形態 31A に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。

33A. 結腸がん、肝細胞癌 (HCC)、腎がん、肝がん、胃がん、または肝臓もしくは腎臓における線維症を処置するための方法である、実施形態 32A に記載の方法。

34A. 治療における使用のための、実施形態 1A ~ 30A のいずれか一項に記載の化合物。

35A. 医薬の製造のための、実施形態 1A ~ 30A のいずれか一項に記載の化合物の使用。

36A. 実施形態 1A ~ 30A のいずれか一項に記載の化合物、ならびに追加の治療剤の有効量を含む、医薬組合せ物。

37A. 実施形態 36A に記載の医薬組合せ物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤と混合して含む、医薬組成物。

38A. それを必要とする対象におけるがんまたは線維症を処置する方法であって、実施形態 37A に記載の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む、方法。

【0064】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別段の指示が示されるか、またはそうでない場合は明らかに文脈に矛盾していない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書で提供されるあらゆる全ての例、または例示的言語（例えば、「など (such as)」）の使用は、単に本発明をより良く説明することを意図し、他に特許請求された本発明の範囲に制限を設けるものではない。

【0065】

全ての上記で定義された基は、1 つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよく、次に、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで置換されていてもよいことをさらに認識されたい。例えば、アルキルまたはアリール中の水素原子は、アミノ、ハロまたは $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルもしくはアルキル基で置き換えられ得る。

【0066】

上で定義されたすべての置換基において、自体へのさらなる置換基を有する置換基を定

10

20

30

40

50

義することによって到達する化合物（例えば、置換アリール基によってさらに置換された、置換基としてのそれ自体置換アリール基で置換されている置換アリール基を有する置換アリールなど）は、本明細書への包含は意図されないことが理解される。そのような場合には、そのような置換基の最大数は3である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリールー（置換アリール）ー置換アリールに限定される。

【0067】

1つまたは複数の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれについても、当然のことながら、そのような基は、立体的に実行不可能であるおよび／もしくは合成できない置換基も置換パターンも含有しないことが理解される。加えて、対象化合物は、これらの化合物の置換から生じるすべての立体化学的異性体を含む。

【0068】

「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本発明の所与の化合物に対して存在し得る種々の立体異性配置の任意のものを指し、幾何異性体を含む。置換基は、キラル中心の炭素原子に結合し得ることを理解されたい。「キラル」という用語は、鏡像対を重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、その鏡像対を重ね合わせることができる分子を指す。したがって、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、互いの鏡像を重ね合わせることができない、1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物が「ラセミ」混合物である。用語は、妥当な場合、ラセミ混合物を表すために使用される。「ジアステレオマー」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン-インゴルド-プレローグのR-Sシステムに従って規定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかにより規定され得る。その絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長において直線偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて、（+）または（-）と表すことができる。本明細書に記載されるある特定の化合物は、1つまたは複数の不斉中心または軸を含有し、したがって、絶対立体化学の見地から、（R）ーまたは（S）ーと定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態をもたらし得る。

【0069】

出発物質および手順の選択に応じて、化合物は、不斉炭素原子の数に応じて、例えば純粋な光学異性体として、またはラセミ体およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として、可能な異性体のうちの1つの形態でまたはその混合物として存在することができる。本発明は、特に規定されない限り、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含む、全てのそのような可能な立体異性体を含むことが意図される。光学活性の（R）ーおよび（S）ー異性体は、キラルシントロンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来技術を使用して分割され得る。化合物が二または三置換の二重結合を含有する場合、置換基は、EまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、c i sーまたはt r a n sー配置を有し得る。全ての互変異性形態もまた、含まれることを意図する。

【0070】

異性体の任意の得られた混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別再結晶により、純粋もしくは実質的に純粋な幾何異性体または光学異性体またはジアステレオマーに分離することができる。

【0071】

最終生成物または中間体の任意の得られたラセミ体は、公知の方法により、例えば、光学活性の酸または塩基を用いて得られたそのジアステレオマー塩の分離、および光学活性の酸性化合物または塩基性化合物の遊離により、光学的対掌体に分割することができる。特に、塩基性部分は、したがって、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはショウノウ-10

10

20

30

40

50

ースルホン酸のような光学活性の酸を用いて形成された塩の、例えば分別再結晶により、本発明の化合物をその光学的対掌体に分割するために利用され得る。ラセミ生成物はまた、例えばキラル固定相を使用した、例えば高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）のようなキラルクロマトグラフィーにより分割することができる。

【0072】

さらに、その塩を含む本発明の化合物はまた、その水和物の形態で得ることもでき、またはその結晶化に使用した他の溶媒を含むこともできる。本発明の化合物は、本質的にまたは意図的に、薬学的に許容される溶媒（水を含む）を有する溶媒和物を形成することもでき；したがって、本発明は、溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を包含することを意図する。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含む）と、1つまたは複数の酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの分子複合体を指す。

10

【0073】

塩を得ることができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機の塩基を用いて形成することができる。

【0074】

塩を得ることができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩および周期律表のⅠ～ⅩⅠ族金属が含まれる。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から得ることができ；特に好適な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩が含まれる。

20

【0075】

有機溶媒分子。そのような溶媒分子は、医薬分野で一般に使用される溶媒であり、受容者に対して無害であることが公知で、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である場合の複合体を指す。

【0076】

その塩、水和物および溶媒和物を含む本発明の化合物は、本質的にまたは意図的に、多形を形成することもできる。

30

【0077】

本明細書で使用される場合、「塩（salt）」または「塩（salts）」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に「薬学的に許容される塩」が含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的な有効性および特性を保持しており、典型的には、生物学的または他の場合で望ましくないものではない塩を表す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれと同様の基の存在によって、酸および／または塩基の塩を形成することができる。

【0078】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、塩化物塩／塩酸塩、クロルテオフィロン酸塩（chlorotheophyllonate）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

40

50

【0079】

塩を得ることができる無機酸には、例えば塩酸が含まれ、塩を得ることができる臭化水素酸塩基には、例えば、一級、二級、および三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。ある特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

【0080】

本発明の薬学的に許容される塩を、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態と、理論量の妥当な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）とを反応させることにより、またはこれらの化合物の遊離塩基形態と、理論量の妥当な酸とを反応させることにより調製することができる。そのような反応は、典型的には、水中もしくは有機溶媒中、またはその2種の混合物中で実行される。一般に、実行可能な場合は、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。追加の好適な塩のリストは、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)、および"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" StahlおよびWermuth著 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出すことができる。

【0081】

本明細書に記載される化合物および組成物は、がんまたは線維症、特に胃腸管系および初期通過代謝系の臓器および組織において発生するがんなどの細胞増殖障害の処置を必要とする対象に投与することができる。

【0082】

本発明の化合物および医薬組成物を用いる処置の対象は、典型的には、そのような増殖障害のうちの1つまたは複数に対する処置を必要としていると診断された哺乳動物であり、対象はヒトであることが多い。典型的には、対象は、ALK5としても公知のTGFBRIの過剰活性と関連するがん、特に肝臓、腎臓および胃腸管系のがんと診断された患者である。方法は、少なくとも1種の本発明の化合物の有効量を投与するステップを含み；必要に応じて、化合物は、1つまたは複数の追加の治療剤、特に、特定の対象を苦しめるがんまたは増殖障害を処置するのに有用であることが公知の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。

【0083】

本発明の化合物は、本明細書に記載される状態、障害もしくは疾患の処置における、またはこれらの疾患の処置における使用のための医薬組成物の製造に使用されてもよい。本発明は、これらの疾患の処置における、またはこれらの疾患の処置のための本発明の化合物を有する医薬組成物の調製のための本発明の化合物の使用方法を提供する。

【0084】

「医薬組成物」という用語は、哺乳動物、例えばヒトに対する投与に好適な調製物を含む。本発明の化合物が、医薬品として哺乳動物に、例えばヒトに投与される場合、それらは、それ自体で、または、例えば0.1~99.5%（より好ましくは、0.5~90%）の式(I)もしくは式(II)の化合物、または本明細書に記載される任意のその亜種を有効成分として、薬学的に許容される賦形剤、および必要に応じて2種もしくはそれよりも多くの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含有する医薬組成物として、与えることができる。

【0085】

「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、当業者に理解されており、本発明の化合物を哺乳動物に投与するのに好適な、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを

含む。賦形剤には、液体または固体の充填剤、希釈剤、担体、溶媒またはカプセル化被包装材料が含まれ、ある臓器または身体の部位から、別の臓器または身体の部位へ目的の薬剤を運搬もしくは輸送するか、または薬剤をより容易に製剤化、錠剤化、保存、使用、もしくは投与することに関与する。各賦形剤は、製剤の他の原料と適合し、患者にとって有害であってはならないという意味で「許容」されなければならない。薬学的に許容される賦形剤として機能し得る材料の一部の例には：糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐薬ワックス；油脂、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、トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリーの水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬製剤に利用される他の無毒で適合性の物質が含まれる。典型的には、薬学的に許容される賦形剤は、無菌化および／または実質的にパイロジェンフリーである。

10

【0086】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、着香剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も組成物中に存在し得る。

20

【0087】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には：水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなど；および金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが含まれる。

【0088】

本発明の製剤には、経口、経鼻、吸入、局所的、経皮、頬側、舌下、直腸、膣および／または非経口の投与に好適なものが含まれる。製剤は、好都合には単位剤形で与えられてもよく、医薬の技術分野で周知の任意の方法により調製され得る。担体材料と組み合わせる単一剤形を作製することができる有効成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化合物の量である。一般に、100パーセント中、この量は、約1パーセント～約99パーセントの有効成分、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲である。

30

【0089】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物と、担体または賦形剤、および必要に応じて、1つまたは複数の付属原料とを結びつけるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物と、液体賦形剤もしくは微粉化された固体賦形剤、またはその両方とを均一かつ密接に結びつけ、次に、必要であれば、生成物を成形することにより調製される。

40

【0090】

経口投与に好適な本発明の製剤は、カプセル剤、カシェー剤、丸剤、錠剤、薬用ドロップ（例えば、通例はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントのような風味付け基剤を使用）、散剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性の液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠として（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤を使用）および／または口腔洗浄

50

薬としてなどであり得て、それぞれ所定の量の本発明の化合物を有効成分として含有する。本発明の化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0091】

経口投与のための本発明の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）では、有効成分は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、および／または以下の任意のもの：充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸；結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアラビアゴムなど；保水剤、例えば、グリセロール；崩壊作用剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム；溶液遅延剤、例えば、パラフィン；吸収促進剤、例えば、第4級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物；ならびに着色剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合は、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでよい。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填のゼラチンカプセル剤における充填剤として利用されてよい。

【0092】

錠剤は、必要に応じて、1つまたは複数の付属原料と共に、圧縮または成形により作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散化剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより作製され得る。

【0093】

錠剤、および本発明の医薬組成物の他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングを用いて、必要に応じて割線を入れられるかまたは調製され得る。それらはまた、その中の有効成分の低速放出または制御放出をもたらすために、例えば、所望の放出特性を提供するための多様な比率におけるヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／または小球体を使用して製剤化され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によるか、または使用直前に無菌水もしくは他の無菌の注射用媒質に溶解することができる無菌の固体組成物の形態で無菌化剤を組み込むことにより、無菌化され得る。これらの組成物はまた、必要に応じて乳白剤を含有してもよく、有効成分（複数可）を単に放出するか、または優先的に胃腸管の特定の部分で、必要に応じて遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用することができる埋め込み用組成物の例には、ポリマー性物質およびワックスが含まれる。有効成分はまた、妥当であれば、1つまたは複数の上記の賦形剤と共に、マイクロカプセル化された形態であり得る。

【0094】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒など、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油脂（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、キャスター油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステ

ル、ならびにこれらの混合物を含有していてもよい。

【0095】

不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および防腐剤を含むことができる。

【0096】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤を含有していてもよい。

【0097】

腔内投与に好適な本発明の製剤にはまた、当技術分野で妥当であると公知の担体などを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト、発泡剤またはスプレー製剤が含まれる。

【0098】

本発明の化合物の局所的または経皮的な投与のための剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤が含まれる。活性化合物は、薬学的に許容される賦形剤と、必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と無菌条件下で混合されてもよい。

【0099】

散剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレー剤は、通例の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンを追加的に含有することができる。

【0100】

眼用製剤、眼用軟膏、散剤、液剤などもまた、本発明の範囲内であると企図される。

【0101】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の本発明の化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、例えば、無菌等張性の水性もしくは非水性の液剤、分散剤、懸濁剤もしくはエマルジョン、または使用直前に無菌の注射用液剤もしくは分散剤に再構築され得て、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質または懸濁化剤もしくは増稠剤を含有し得る無菌散剤と組み合わせて含む。

【0102】

本発明の医薬組成物に利用され得る好適な水性および非水性の担体の例には、水、エタノール、グリコールエーテル、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、および好適なこれらの混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散剤の場合には必要とされる粒度の維持により、界面活性剤の使用により維持することができる。

【0103】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散化剤を含有していてもよい。微生物の作用の予防は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸などの含有により確実となり得る。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含むことが望ましい場合もある。加えて、注射用の医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の含有によりもたらされ得る。

【0104】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内の注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、低い水溶解度を有する結晶または非晶質の材料の液体懸濁剤の使用により達成され得る。その場合には、薬物の吸収速度はその溶解速度

10

20

30

40

50

に依存し、次いで結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解するかまたは懸濁させることにより達成される。

【0105】

本発明の調製物は、経口的、非経口的、局所的、または経直腸的に与えられてもよい。それらは、当然のことながら、各投与経路に好適な形態により与えられる。例えば、それらは、錠剤またはカプセル剤の形態で、注射、吸入、目薬、軟膏剤、坐剤など、注射、注入または吸入による投与；ローション剤または軟膏剤による局所的；および坐剤による直腸的に投与される。

【0106】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」および「非経口的に投与される」という語句は、経腸的および局所的な投与以外の、通例は注射による投与様式を意味し、限定されることなく、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、嚢下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内の注射および注入を含む。静脈内注入は、本発明の化合物の好ましい送達方法である場合もある。注入は、単回の1日用量または複数回の用量を送達するために使用されてもよい。一部の実施形態では、本発明の化合物は、15分間～4時間、典型的には0.5～3時間の間隔にわたり、注入により投与される。そのような注入は、1日1回、1日2回または最大で1日3回使用されてもよい。

【0107】

これらの化合物は、ヒトおよび他の動物に治療のために、経口的、経鼻的、例えばスプレー剤により、経直腸的、腔内、非経口的、大槽内および局所的を含み、散剤、軟膏剤またはドロップにより、頬側および舌下を含む、任意の好適な投与経路により投与されてもよい。

【0108】

選択された投与経路にかかわらず、好適な水和物形態で使用され得る本発明の化合物、および／または本発明の医薬組成物は、当業者に公知の従来の方法により、薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【0109】

本発明の医薬組成物における有効成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物、および投与様式に関して、患者に対して有毒であることなく、所望の治療的応答を達成するのに有効な有効成分量を得るために変動させてもよい。

【0110】

選択された投薬量レベルは、利用される本発明の特定の化合物、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、利用される特定の化合物の排泄速度、処置の持続時間、利用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、総体的な健康状態およびこれまでの病歴、ならびに医療分野で周知の類似の要因を含む種々の要因に依存する。

【0111】

当技術分野における通常の力量を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し処方することができる。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物において利用される本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。

【0112】

一般に、本発明の化合物の好適な1日用量は、治療効果を生み出すために有効である最も低い用量である化合物の量である。そのような有効な用量は、一般に上記の要因に依存する。一般に、患者に対する本発明の化合物の静脈内および皮下の用量は、示された効果のために使用される場合、1日当たり体重1kg当たり約0.0001～約100mg、より好ましくは1日当たり1kg当たり約0.01～約50mg、さらにより好ましくは

10

20

30

40

50

1日当たり1kg当たり約1.0～約100mgの範囲である。有効量は、所望のまたは観察できるほどの治療効果を達成する量である。

【0113】

所望ならば、活性化合物の有効1日用量は、1日中適切な間隔で分けて投与される2回、3回、4回、5回、6回またはそれより多くの回のサブ用量として、必要に応じて単位剤形で投与されてもよい。経口的または吸入により送達される化合物は、一般に、1日当たり1～4回の用量で投与される。注射により送達される化合物は、典型的には、1日1回、または1日おきに1回投与される。注入により送達される化合物は、典型的には、1日当たり1～3回の用量で投与される。

【0114】

本発明の化合物が単独で投与されるのは可能であるが、本明細書に記載されるものなどの医薬組成物として化合物を投与することが好ましい。

医薬組成物、組合せ物、および他の関連する使用

【0115】

また別の態様では、本開示は、本明細書に記載される式(I)もしくは式(II)またはその任意の下位式の化合物を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合して含む医薬組成物を提供する。

【0116】

上述の化合物は、任意の好適な目的に使用することができる。例えば、本発明の化合物は、治療および／または試験に使用することができる。

【0117】

なお別の態様では、本開示は、がんまたは腫瘍などの増殖障害を処置および／または防止するための方法を提供する。化合物、組成物および方法は、ALK5としても公知のTGFBRLの過剰活性と関連するがん、特に肝臓、腎臓および胃腸管系のがんに対して特に有用である。

【0118】

なお別の態様では、本開示は、医薬の製造のための上記の化合物の使用を提供する。

【0119】

なお別の態様では、本開示は、増殖障害を処置および／または防止するための組合せ物を提供し、その組合せ物は、増殖障害、がん、または腫瘍もしくは線維症を処置および／または防止するための、特に結腸がん、肝細胞癌(HCC)、腎がん、肝がん、および胃がん、ならびに消化器系および初期通過代謝系における線維症、特に肝線維症および腎線維症の状態の処置のための、本明細書に記載される式(I)もしくは式(II)またはその任意の下位式の化合物、または薬学的に許容されるその塩の有効量、および第2の予防剤または治療剤の有効量を含む。

【0120】

なお別の態様では、本開示は、対象におけるTGFBRLの活性を阻害する方法であって、対象に本明細書に記載される式(I)または式(II)の化合物の有効量を投与するステップを含む方法を提供する。

【0121】

別の態様では、本発明は、組織または細胞におけるTGFBRLの活性を阻害する方法であって、組織または細胞と、本明細書に記載される式(I)または式(II)の化合物の有効量とを接触させるステップを含む方法を提供する。

【0122】

一部の実施形態では、化合物は、本明細書に開示される番号付き実施例の化合物の任意のものである。

製剤

【0123】

本明細書に記載の化合物の任意の好適な製剤を調製することができる。一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) H

10

20

30

40

50

oover, J. E. editor, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., pages 780-857を参照されたい。製剤は、適切な投与経路に好適であるように選択される。化合物が、安定な非毒性塩基塩を形成するのに十分に酸性である場合、塩としての化合物の投与が適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸と形成された有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩および α -グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩を含む、好適な無機塩もまた形成され得る。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準手順を使用して、例えば生理学的に許容可能なアニオンをもたらし好適な酸との、アミンなどの十分に塩基性の化合物によって得られる。カルボン酸およびテトラゾールのアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩、ならびにアミン塩もまた作製される。

【0124】

企図される化合物は、薬理学組成物で投与される場合、化合物は、薬学的に許容される賦形剤および／または担体との混合物で製剤化することができることが企図される。例えば、企図される化合物は、中性化合物としてもしくは薬学的に許容される塩として経口投与され得るか、または生理食塩溶液で静脈内投与することができる。この目的のために、リン酸塩、重炭酸塩またはクエン酸塩などの従来の緩衝剤を使用することができる。当然のことながら、当業者は、本明細書の教示の範囲内で製剤を変性して、特定の投与経路のための多数の製剤を提供することができる。特に、企図される化合物は、それらが水または他のビヒクルにより溶解性であるように変性することができ、例えば、これは、十分に当技術分野の通常の技術の範囲内であるわずかな変性（塩製剤、エステル化など）により容易に達成され得る。患者における最大の有益な効果のために本発明の化合物の薬学動態を管理するために、特定の化合物の投与経路および投薬量レジメンを選択または変更することもまた、十分に当技術分野の通常の技術の範囲内である。

【0125】

本明細書に記載の式Ⅰ-ⅠⅠを有する化合物は、一般に、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、グリセロール、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒に可溶性である。一実施形態では、本発明は、式Ⅰ-ⅠⅠを有する化合物を薬学的に許容される賦形剤と混合することによって調製された製剤を提供する。一態様では、製剤は、a) 記載の化合物を、水溶性有機溶媒、非イオン性溶媒、水溶性脂質、トコフェロールなどのビタミン、脂肪酸、脂肪酸エステルまたはその組合せに溶解して溶液を調製するステップ；およびb) 食塩水または1~10%の炭水化物溶液を含有する緩衝剤を添加するステップを含む方法を使用して調製され得る。一例では、炭水化物は、デキストロースを含む。本発明の方法を使用して得られる医薬組成物は、安定であり、動物および臨床適用に有用である。

【0126】

本発明の方法における使用のための水溶性有機溶媒の例示的な例には、ポリエチレングリコール（PEG）、アルコール、アセトニトリル、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。アルコールの例には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、グリセロールまたはプロピレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0127】

本発明の方法における使用のための水溶性非イオン性界面活性剤の例示的な例には、CREMOPHOR（登録商標）EL、ポリエチレングリコール変性CREMOPHOR（登録商標）（ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレエート（polyoxyet

10

20

30

40

50

h y l e n e g l y c e r o l t r i r i c i n o l e a t) 35)、水素化CREMOPHOR (登録商標) RH40、水素化CREMOPHOR (登録商標) RH60、PEG スクシネート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、SOLUTOL (登録商標) HS (ポリエチレングリコール660 12-ヒドロキシステアレート)、モノオレイン酸ソルビタン、ポロキサマー、LABRAFIL (登録商標) (エトキシ化杏仁油)、LABRASOL (登録商標) (カプリル-カプロイルマクロゴール-8-グリセリド)、GELUCIRE (登録商標) (グリセロールエステル)、SOFTIGEN (登録商標) (PEG6カプリルグリセリド)、グリセリン、グリコール-ポリソルベートまたはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0128】

本発明の方法における使用のための水溶性脂質の例示的な例には、植物油 (vegetable oil)、トリグリセリド、植物油 (plant oil) またはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。脂質油の例には、ヒマシ油、ポリオキシルヒマシ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油、落花生油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、水添植物油、水添ダイズ油、ココナツ油のトリグリセリド、パーム核油およびその水素化形態、またはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

本発明の方法における使用のための脂肪酸および脂肪酸エステルの例示的な例には、オレイン酸、モノグリセリド、ジグリセリド、PEGのモノもしくはジ脂肪酸エステル、またはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0130】

当業者は、本明細書の教示の範囲内で製剤を変性して、特定の投与経路のための多数の製剤を提供することができる。特に、化合物は、それらが水または他のベヒクルにより溶解性になるように変性され得る。患者における最大の有益な効果のために本発明の化合物の薬学動態を管理するために、特定の化合物の投与経路および投薬量レジメンを選択または変更することもまた、十分に当技術分野の通常の技術の範囲内である。

薬物併用

【0131】

実施形態の方法は、本開示の少なくとも1種の例示的化合物の有効量を投与するステップを含み；必要に応じて、化合物は、1種または複数の追加の治療剤、特に、対象を苦しめる状態または疾患を処置するのに有用であることが公知の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。

【0132】

追加の有効成分は、本開示の少なくとも1種の例示的化合物とは別個の医薬組成物で投与されてもよく、または単一医薬組成物中に本開示の少なくとも1種の例示的化合物と共に含まれてもよい。追加の有効成分は、本開示の少なくとも1種の例示的化合物の投与と同時に、その前に、またはその後に投与されてもよい。

例示的化合物およびその医薬組成物を使用する方法

【0133】

本発明はまた、式IもしくはIIを有する任意の化合物、または本明細書の実施例1～110の化合物の任意のものを含む、本明細書に開示されるものなどの増殖障害またはがんの処置および／または防止のための医薬組成物を提供する。

【0134】

本発明の方法を実施するために、式を有する化合物およびその医薬組成物は、経口、非経口、吸入によって、局所的に、直腸、鼻、頬側、膺、埋込リザーバにより、または他の薬物投与方法で投与することができる。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、関節滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術が含まれる。

【0135】

無菌注射用水性または油性懸濁液などの無菌注射用組成物は、好適な分散化剤または湿

10

20

30

40

50

潤剤および懸濁剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用調剤はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒のうちには、マンニトール、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。好適な担体および他の医薬賦形剤は、典型的には無菌である。

【0136】

加えて、無菌固定油が、溶媒または懸濁媒体として従来用いられている（例えば、合成モノまたはジグリセリド）。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、とりわけそれらのポリオキシエチレン化バージョンの、オリーブ油またはヒマシ油などの薬学的に許容される油のように、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは類似の分散化剤を含有していてもよい。薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造に一般に使用される種々の乳化剤またはバイオアベイラビリティ強化剤もまた、製剤化の目的で使用され得る。

【0137】

経口投与のための組成物は、錠剤、カプセル剤、エマルジョン、ならびに水性の懸濁液、分散剤および溶液を含むがこれらに限定されない任意の経口で許容可能な剤形であり得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、添加され得る。カプセル形態での経口投与に関して、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液またはエマルジョンが経口投与される場合、活性成分は、乳化または懸濁剤と合わせて油相に懸濁または溶解され得る。必要な場合、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加してもよい。経鼻エアロゾルまたは吸入組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製することができ、当技術分野で公知の好適な保存剤（例えば、ベンジルアルコール）、バイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、および／または他の可溶化もしくは分散化剤を用いて、例えば、食塩水中の溶液として調製することができる。

【0138】

加えて、式Ⅰもしくは式（ⅠⅠ）またはその任意の下位式を有する化合物は、処置を必要とする対象の処置のために、単独で、または他の治療剤、例えば抗がん剤と組み合わせて投与されてもよい。本発明に従う併用治療は、本明細書に開示される式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）またはその任意の下位式の少なくとも1種の例示的な化合物および少なくとも1種の追加の薬学的有効成分の投与を含む。本発明の化合物および追加の薬学的に活性な薬剤は、別々にまたは一緒に投与されてもよい。本発明の化合物および追加の薬学的に活性な薬剤（複数可）の量ならびに投与の相対的タイミングは、所望の併用治療効果を達成するために選択される。

本明細書に記載される化合物は、以下の一般的合成経路により合成されてもよく、その特定の例は実施例においてより詳細に記載される。

【0139】

本文書の範囲内では、文脈よりそうでない旨が示されない限り、本発明の化合物の特に所望される最終生成物の構成要素ではない、容易に除去可能な基のみが「保護基」と表される。そのような保護基による官能基の保護、保護基自体、およびその開裂反応は、例えば、*Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 416-27 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes))、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry," Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wu

ts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie," (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volumes 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine," (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, および Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate," (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 などの標準的な参照著作物に記載されている。保護基の特徴は、それらが、例えば、加溶媒分解、還元、光分解により、あるいは生理学的条件下で（例えば、酵素的開裂による）、容易に除去され得ることである（すなわち、望ましくない二次反応の発生を伴わない）。

10

【0140】

20

少なくとも1つの塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、それ自体で公知の手法で調製され得る。例えば、酸基を有する本発明の化合物の塩は、例えば、化合物を、好適な有機カルボン酸のアルカリ金属塩などの、例えば、2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩のような金属化合物で、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばナトリウムもしくはカリウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩のような有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属の化合物で、対応するカルシウム化合物で、またはアンモニアもしくは好適な有機アミンで処理することにより形成され得て、化学量論的量またはわずかな過剰の塩形成剤が好ましくは使用される。本発明の化合物の酸付加塩は、慣用的手法で、例えば、化合物を酸または好適なアニオン交換試薬で処理することにより得られる。例えば、遊離カルボキシ基および遊離アミノ基のような酸および塩基の塩形成基を含有する本発明の化合物の分子内塩は、例えば酸付加塩などの塩を、例えば弱塩基を用いて等電点まで中和することによるか、またはイオン交換体との処理により形成され得る。

30

【0141】

塩は、慣用的手法で遊離化合物に変換することができ；金属およびアンモニウムの塩は、例えば好適な酸で処理することにより、酸付加塩は、例えば好適な塩基性剤で処理することにより、変換することができる。

【0142】

本発明に従って得ることができる異性体の混合物は、それ自体で公知の手法で個々の異性体に分離することができ；ジアステレオ異性体は、例えば、多相性溶媒混合物の間の分配、再結晶および／またはクロマトグラフィー分離により、例えばシリカゲルで、または、例えば逆相カラムでの中圧液体クロマトグラフィーにより分離することができ、ラセミ体は、例えば、光学的に純粋な塩形成試薬を用いた塩の形成およびそのように得ることができるジアステレオ異性体の混合物の分離により、例えば分別再結晶の手段により、または光学活性のカラム物質でのクロマトグラフィーにより分離することができる。

40

【0143】

中間体および最終生成物は、標準的方法に従って、例えば、クロマトグラフィー法、分布法、（再）結晶化などを使用して、後処理および／または精製することができる。

【0144】

本発明の化合物を合成するプロセスステップは、それ自体で公知の反応条件下で、特に言及したものを含み、例えば、使用されかつそれらを溶解する試薬に対して不活性である

50

溶媒または希釈剤を含む溶媒または希釈剤の非存在下、または習慣的に存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えば反応および／または反応物の性質に応じて、例えばH⁺の形態におけるカチオンイオン交換体などのイオン交換体の非存在下または存在下で、低温、常温または昇温状態において、例えば、およそ−80℃〜およそ150℃、例えば−80〜−60℃、室温、−20〜40℃または還流温度を含む、例えば約−100℃〜約190℃の範囲の温度で、大気圧化でまたは妥当な加圧下の閉じられた容器内で、および／または不活性雰囲気中で、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で実行することができる。

【0145】

反応の全ての段階において、形成される異性体の混合物は、個々の異性体、例えばジアステレオ異性体もしくはエナンチオマーに、または任意の所望の異性体の混合物に、例えばラセミ体またはジアステレオ異性体の混合物に、例えば *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005に記載される方法に類似して、分離することができる。

10

【0146】

特定の反応のいずれにも好適なこれらの溶媒が選択され得る溶媒には、プロセスの記載中に別段の指示がない限り、特に言及したもの、または、例えば、水、低級アルキル-低級アルカノエートなどのエステル、例えば酢酸エチル、脂肪族エーテルなどのエーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサン、ベンゼンまたはトルエンなどの液体芳香族炭化水素、メタノール、エタノールまたは1-もしくは2-プロパノールなどのアルコール、アセトニトリルなどのニトリル、塩化メチレンまたはクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドなどの酸アミド、複素環状窒素塩基などの塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、低級アルカン酸無水物などのカルボン酸無水物、例えば無水酢酸、シクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタンなどの環状、直鎖または分枝状の炭化水素、またはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液が含まれる。そのような溶媒混合物はまた、後処理において、例えばクロマトグラフィーまたは分配により使用されてもよい。

20

【0147】

それらの塩を含む化合物はまた、水和物の形態で得られてもよく、またはそれらの結晶は、例えば、結晶化に使用された溶媒を含み得る。異なる結晶形態が存在し得る。

30

【0148】

本発明はまた、プロセスの任意の段階で中間体として得られる化合物が、出発物質として使用され、残りのプロセスステップが実行されるプロセス形態、または出発物質が反応条件下で形成されるか、または誘導体の形態で、例えば保護形態もしくは塩の形態で使用されるプロセス形態、または本発明に従うプロセスにより得られる化合物がプロセス条件下で生成され、インサイチュでさらに処理されるプロセス形態に関する。

【0149】

前述に基づいて、本発明は、以下のまたさらなる態様を提供する：

40

【0150】

a) 本発明の化合物、例えば式(I)もしくは式(II)またはその任意の下位式の化合物である、第1の薬剤、およびb) 共薬剤、例えば上に定義したような追加の薬学的に活性な薬剤を含む医薬組合せ物。

【0151】

例えば同時にまたは連続して、本発明の化合物、例えば式Iもしくは式(II)またはその任意の下位式の化合物、および共薬剤、例えば上に定義したような追加の治療剤の治療有効量を、共投与することを含む、上に定義したような方法。

【0152】

本明細書で利用される場合、「共投与」または「組合せ投与」などのような用語は、単

50

一の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意図し、薬剤が必ずしも同じ投与経路によりまたは同時に投与される必要はない処置レジメンを含むことを意図する。固定の組合せ物もまた本発明の範囲内である。本発明の医薬組合せ物の投与は、有益な効果、例えば、その薬学的有効成分の１種のみを適用する単独療法と比較して、相乗的な治療効果をもたらす。

【０１５３】

本発明に従う組合せ物の各成分は、別々に、一緒に、またはその任意の組合せで投与されてもよい。

【０１５４】

本発明の化合物および任意の追加の薬剤は、別個の剤形で製剤化されてもよい。あるいは、患者に投与される剤形の数に低減するために、本発明の化合物および任意の追加の薬剤は、任意の組合せで一緒に製剤化されてもよい。例えば、本発明の阻害剤の化合物は、１つの剤形に製剤化されてもよく、追加の薬剤は、別の剤形で一緒に製剤化されてもよい。任意の別個の剤形は、同時にまたは異なる時間に投与されてもよい。

【０１５５】

あるいは、本発明の組成物は、本明細書に記載される追加の薬剤を含む。各成分は、個々の組成物、組合せ組成物、または単一の組成物中に存在してもよい。

略語

A c	アセチル	
A C N	アセトニトリル	10
A c O E t / E t O A c	酢酸エチル	
A c O H	酢酸	
a q	水性	
A r	アリール	
B n	ベンジル	
B u	ブチル (n B u = n - ブチル、t B u = t e r t - ブチル)	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] - ウンデカー 7 - エン	
B o c ₂ O	二炭酸ジ - t e r t - ブチル	30
D C E	1, 2 - ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D i B A l - H	ジイソブチルアルミニウム水素化物	
D I P E A	N - エチルジイソプロピルアミン	
D M A	N, N - ジメチルアセトアミド	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N' - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E I	エレクトロスプレーイオン化	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	40
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t h e r	ジエチルエーテル	
E t O A c または E A	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
F C	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
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 B T U	O - (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		50

H C L	塩酸	
H M P A	ヘキサメチルホスホルアミド	
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	
H ₂ O	水	
L	リットル	
L C - M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
L i H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
m C P B A	メタクロロ過安息香酸	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	10
M e	メチル	
M e I	ヨードメタン	
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	
m i n	分	
m L	ミリリットル	
M S	質量分析	
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N H ₂ O H	ヒドロキシルアミン	20
P d / C	木炭担持パラジウム	
P d (O H) ₂	水酸化パラジウム	
P E	石油エーテル	
P G	保護基	
P h	フェニル	
P h ₃ P	トリフェニルホスフィン	
P r e p	分取	
R f	移動比	
R P	逆相	
R t	保持時間	30
r . t .	室温	
R T	室温	
S i O ₂	シリカゲル	
S O C l ₂	塩化チオニル	
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B D M S	トリーブチルジメチルシリル	
T E A	トリエチルアミン	
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	40
T s C l	塩化トルエンシルホニル	

【0156】

本発明の化合物は、以下の反応スキームおよび実施例を参照して、当業者に公知の有機合成方法により生成することができる。式(I)および式(II)の化合物の合成のための一般的方法を、以下のスキーム1～3に提供する。

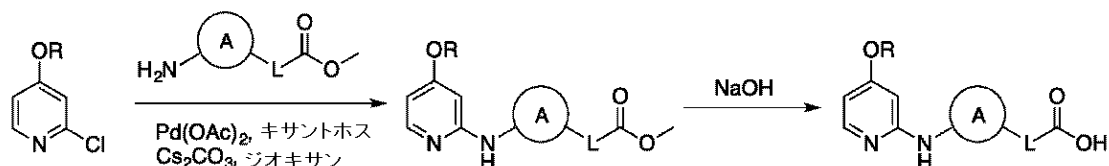
一般的合成手順

【0157】

本発明の化合物を、本明細書に提供される実施例およびスキームに照らして当業者に公知の手順を使用して、一般に入手可能な化合物から調製する。

スキーム1.

【化 2 1】

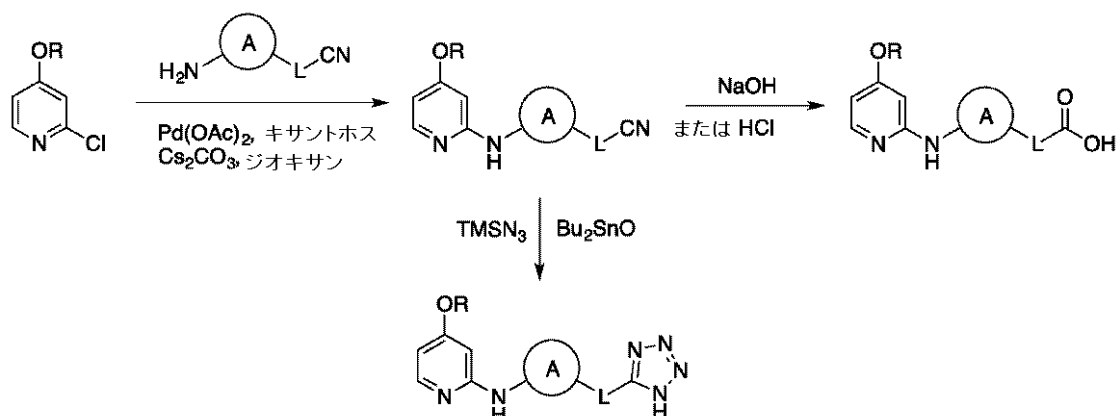


【0158】

スキーム 1 では、アミノ基により置換されかつエステルと結合している環 A を、クロロピリジンと結合する。エステルを加水分解して、遊離カルボン酸を生成することができる。R の選択に応じて、生成物は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはそのような化合物の前駆物質となり得る。環 A は、例えば、式 (I) の化合物中の Cy 基、または式 (II) の化合物中のフェニル／ピリジニル環に相当する。

スキーム 2 .

【化 2 2】

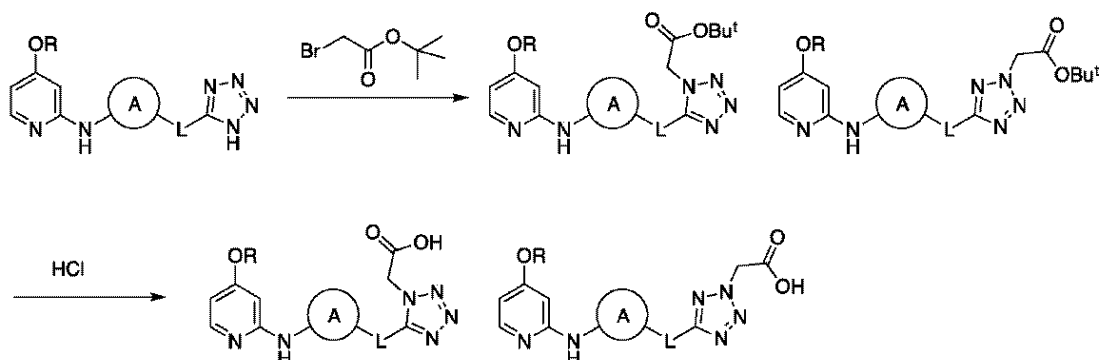


【0159】

スキーム 2 では、環 A はアミノ基を有し、ニトリルと結合しており；クロロピリジンと結合した後、ニトリルを加水分解によりカルボキシレート基に変換することができ、またはトリメチルシリルアジドで酸性テトラゾール基に変換することができる。再び、R の選択に応じて、生成物は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはそのような化合物の前駆物質となり得る。

スキーム 3 .

【化 2 3】



【0160】

スキーム 3 では、スキーム 2 のテトラゾール生成物を、tert-ブチルブロモアセテートでアルキル化して、2 種の異性体カルボキシメチルテトラゾール生成物を生成することがで

きる。再び、Rの選択に応じて、生成物は、式（I）もしくは式（II）の化合物またはそのような化合物の前駆物質となり得る。

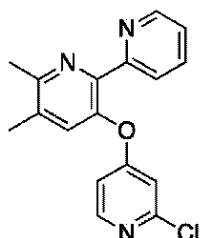
【0161】

これらおよび公知の代替出発物質を使用して、当業者は、酸性基としてカルボキシレートまたはテトラゾールのいずれかを有する、式（I）または式（II）の多様な化合物を調製することができる。

中間体：

中間体A1：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン

【化24】



10

【0162】

国際公開第2005080377号にて公開された手順に従って化合物を調製した。

20

【0163】

ステップ1：（4,5-ジメチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノン

【0164】

Ar下、2,3-ジメチルフラン（1.0当量）のEt₂O（0.65M）中溶液に、0℃でn-BuLi（1.6M、1.3当量）を滴下添加した。混合物を40℃で1.5時間攪拌し、次いで-78℃に冷却した。ピコリノニトリル（1.0当量）のEt₂O（2M）中溶液をこれに滴下添加した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した後、氷でクエンチした。混合物のpH値を2N HClで約5に調節した。混合物をDCMで抽出した。合わせたDCM層を水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。有機溶媒を除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/EtOAc 10：1）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た。LC-MS（m/z）：[M+1]⁺ = 202；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.70（d, J = 5.2 Hz, 1H），8.13（d, J = 7.6 Hz, 1H），7.86（t, J = 7.6 Hz, 1H），7.82（s, 1H），7.46（dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H），2.38（s, 3H），2.04（s, 3H）。

30

【0165】

ステップ2：5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-オール

【0166】

上記生成物（1.0当量）のMeOH（0.033M）および28%NH₃・H₂O（10mL）中混合物を、管中で密封し、170℃で8時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/EtOAc 20：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（m/z）：[M+1]⁺ = 201；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 13.86（s, 1H），8.58（d, J = 8.0 Hz, 1H），8.47（d, J = 4.4 Hz, 1H），7.86（td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H），7.28-7.25（m, 1H），7.08（s, 1H），2.47（s, 3H），2.28（s, 3H）。

40

【0167】

ステップ3：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-5,6-ジメチル-

50

2, 2'-ビピリジン

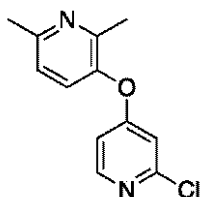
【0168】

上記生成物（1.0当量）、2, 4-ジクロロピリジン（2.0当量）、 Cs_2CO_3 （2.0当量）のDMSO（0.09M）中混合物を、180℃で5時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。混合物を水によりクエンチし、EtOAcで抽出した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc 2：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[M+1]^+ = 312$ ； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.57（ddd, $J = 4.8, 2.0, 1.2$ Hz, 1H），8.13（d, $J = 6.0$ Hz, 1H），7.84（dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H），7.70（td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H），7.27（d, $J = 6.0$ Hz, 1H），7.20（ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H），6.73（d, $J = 2.0$ Hz, 1H），6.70（dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H），2.63（s, 3H），2.38（s, 3H）。

10

中間体A2：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-2, 6-ジメチルピリジン

【化25】



20

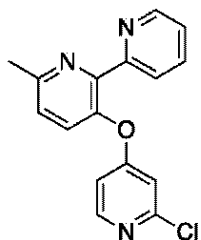
【0169】

国際公開第2009022171号にて公開された手順に従って化合物を調製した。2, 6-ジメチルピリジン-3-オール（1.0当量）、2, 4-ジクロロピリジン（1.5当量）および Cs_2CO_3 （2.0当量）のDMSO（0.5M）中混合物を、150℃で3時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。溶液を室温に冷却し、EA／ H_2O で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。有機相を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 9：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[M+H]^+ = 235.3$ ； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.24（d, $J = 5.6$ Hz, 1H），7.24（d, $J = 8.0$ Hz, 1H），7.09（d, $J = 8.0$ Hz, 1H），6.74-6.71（m, 2H），2.58（s, 3H），2.38（s, 3H）。

30

中間体A3：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-メチル-2, 2'-ビピリジン

【化26】



40

【0170】

国際公開第2009022171号にて公開された手順に従って化合物を調製した。

50

【0171】

ステップ1：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-ヨード-6-メチルピリジン

2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール(1.05当量)、2,4-ジクロロピリジン(1.0当量)、 Cs_2CO_3 (2.0当量)のDMF(0.22M)中混合物を、100℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc8:1)により精製して、生成物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 5.6$, 2.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

10

【0172】

ステップ2：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2,2'-ビピリジン

【0173】

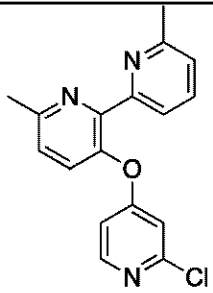
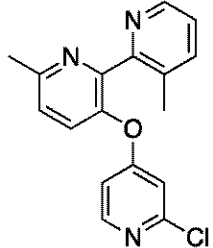
3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-ヨード-6-メチルピリジン(1.0当量)、ピリジン-2-イル亜鉛(II)ブロミド(THF中0.5M、1.2当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量)のDMA(0.43M)中混合物を、Ar下120℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物溶液を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298$.

20

【0174】

中間体A3にて記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表1】

中間体	構造	LCMS $[\text{M}+1]^+$ および/または $^1\text{H NMR}$
A4		LCMS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 312$
A5		LCMS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 312$

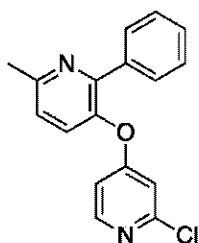
30

40

中間体A6：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2-フェニルピリジン

50

【化 27】



【0175】

国際公開第2009022171号にて公開された手順に従って化合物を調製した。

【0176】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-ヨード-6-メチルピリジン (1.0当量)、フェニルボロン酸 (1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.1当量) および Na₂CO₃ (2.0当量) のジオキサン/H₂O (5:1、0.25M) 中混合物を、100℃で3時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物溶液を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。混合物をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 297; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

【0177】

中間体A6にて記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

10

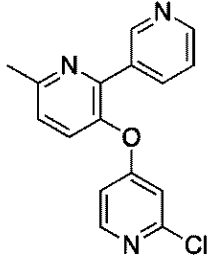
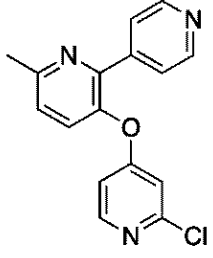
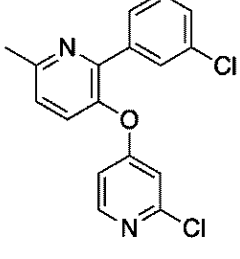
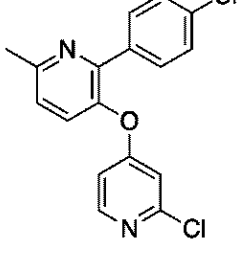
20

30

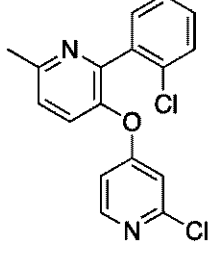
40

50

【表 2 - 1】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または ^1H NMR
A7		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 298$
A8		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 298$
A9		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 331.3$
A10		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 331$

【表 2 - 2】

A11		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 331$
-----	---	---------------------------------

中間体 A 1 2 : 2-クロロ-4-((1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン

10

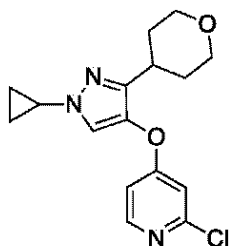
20

30

40

50

【化 28】



【0178】

国際公開第2016057278号における手順に従って化合物を調製した。

【0179】

ステップ1：2-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オン

【0180】

2-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オン(1.0当量)、2-クロロピリジン-4-オール(1.0当量)および K_2CO_3 (1.5当量)のアセトン(0.12M)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。次いで固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。

【0181】

ステップ2：2-クロロ-4-((3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン

【0182】

2-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタン-1-オン(1.0当量)のDMF-DMA(0.37M)中溶液を、100℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を0℃でAcOH(50mL)に溶解し、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (80重量%、3.0当量)で処理した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。次いで混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LC-MS(m/z)：[M+H]⁺=280。

【0183】

ステップ3：2-クロロ-4-((1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン

【0184】

ピリジン(1.1当量)および $Cu(OAc)_2$ (1.1当量)のDCE(0.37M)中混合物を、75℃で0.5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、上記生成物(1.0当量)のDCE(0.1M)中溶液を、続いてシクロプロピルボロン酸(2.0当量)および Na_2CO_3 (2.0当量)を加えた。得られた混合物を酸素雰囲気下75℃で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液：石油エーテル/EtOAc10:1から2:1)により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LC-MS(m/z)：[M+H]⁺=320。

中間体A13：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピコリノニトリル

10

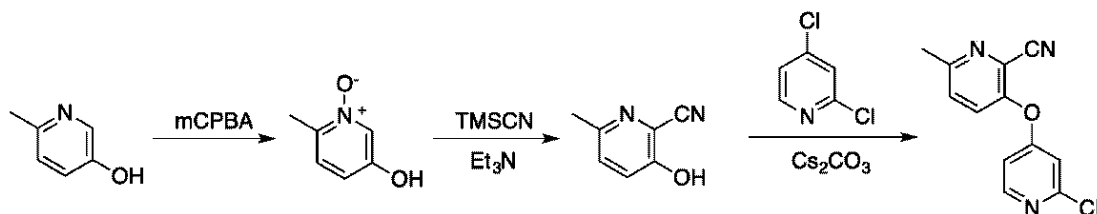
20

30

40

50

【化 2 9】



【 0 1 8 5 】

ステップ1：5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン1-オキシド

【 0 1 8 6 】

6-メチルピリジン-3-オール (1.0当量) のDCM (0.5M) 中溶液に、m-CPBA (1.2当量) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を熱EtOHに溶解し、次いで室温に冷却し、Et₂Oで処理した。沈殿した固体を濾取し、乾燥して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 126。

【 0 1 8 7 】

ステップ 2：3-ヒドロキシ-6-メチルピコリノニトリル

【 0 1 8 8 】

上記生成物（１．０当量）、TMSCN（３．５当量）およびTEA（２．５当量）のMeCN（３．０mL）中混合物を、管反応器中に密封した。混合物をマイクロ波中１５０℃で２．５時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を黒色油状物として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺ = 135；¹H NMR（４００ MHz，DMSO）δ 11.34（s，1H），7.40（d，J = 8.8 Hz，1H），7.36（d，J = 8.8 Hz，1H），2.33（s，3H）。

【 0 1 8 9 】

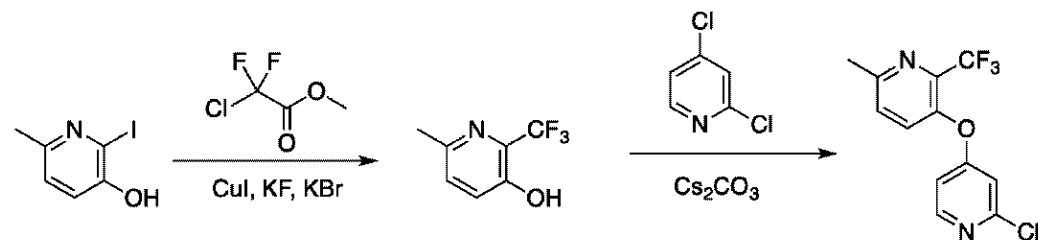
ステップ3：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピコリノ
ニトリル

【 0 1 9 0 】

上記生成物（1.0当量）、2,4-ジクロロピリジン（1.5当量）およびCs₂CO₃（2.0当量）のDMSO（0.37M）中混合物を、120℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。次いで混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc 10：1から3：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺=246。

中間体 A 1 4 : 3 - ((2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

【化 3 0】



【 0 1 9 1 】

ステップ1：6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール

2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール (1.0当量)、メチル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (3.0当量)、CuI (1.5当量)、KF (2当量)、KBr (2.0当量) のDMF (0.2M) 中混合物を、Ar下110℃で16時間撹拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応が完結した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc 1:0から50:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 178.4。

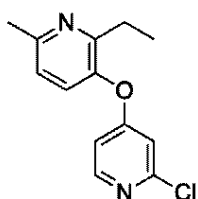
【0192】

ステップ2: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン (2.0当量)、Cs₂CO₃ (2.0当量) のDMSO (0.1M) 中混合物を、140℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で処理し、EtOAcで抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc 2:1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): [M+1]⁺ = 289。

中間体A15: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-エチル-6-メチルピリジン

【化31】

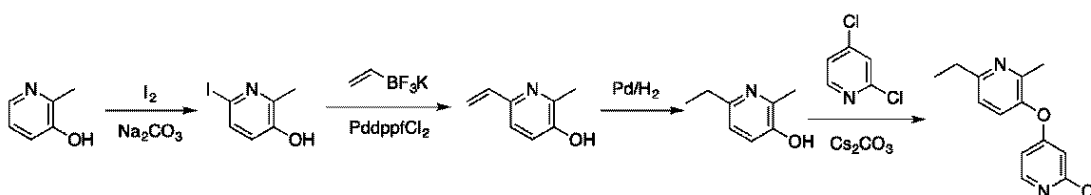


【0193】

2-エチル-6-メチルピリジン-3-オール (1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン (1.0当量)、Cs₂CO₃ (2.0当量) のDMF (1.5M) 中混合物を、110℃で16時間撹拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物を濾過し、水で洗浄し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 20:1) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 249; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

中間体A16: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-エチル-2-メチルピリジン

【化32】



【0194】

10

20

30

40

50

ステップ1：6-ヨード-2-メチルピリジン-3-オール

【0195】

2-メチルピリジン-3-オール（1.0当量）、 I_2 （1.0当量）、 Na_2CO_3 （2.2当量）の H_2O （0.46M）中混合物を、 Ar 下室温で1時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。溶液を HCl （2N）でpH6に調節した。沈殿した固体を濾過し、水（10mL×2）で洗浄し、乾燥して、黄色固体を得た。固体を80℃で $EtOAc$ に溶解し、石油エーテル（70mL）を加えた。混合物を室温に冷却した。結晶化した固体を濾過し、乾燥して、表題化合物を黄色固体として得た。

【0196】

ステップ2：2-メチル-6-ビニルピリジン-3-オール

【0197】

6-ヨード-2-メチルピリジン-3-オール（1.0当量）、カリウムトリフルオロ（ビニル）ボレート（1.0当量）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （0.1当量）、 K_2CO_3 （3.0当量）の1,4-ジオキサン-水（20:1、0.85M）中混合物を、 Ar 下100℃で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

【0198】

ステップ3：6-エチル-2-メチルピリジン-3-オール

【0199】

2-メチル-6-ビニルピリジン-3-オール（1.0当量）の $MeOH$ （0.35M）中溶液に、 Pd/C （10重量%、0.02当量）を加えた。反応混合物を H_2 下室温で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。

【0200】

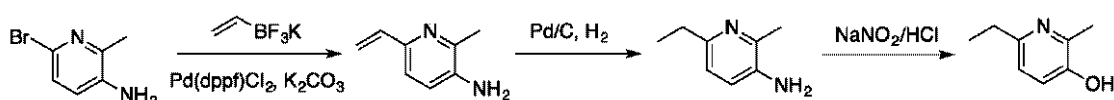
ステップ4：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-エチル-2-メチルピリジン

【0201】

6-エチル-2-メチルピリジン-3-オール（1.0当量）、2,4-ジクロロピリジン（1.0当量）、 Cs_2CO_3 （2.0当量）の DMF （0.58M）中混合物を、100℃で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。混合物を濾過し、水（15mL）で洗浄し、 $EtOAc$ （15mL×3）で抽出した。有機層をブライン（10mL×2）で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル/ $EtOAc$ 20:1）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS（ m/z ）： $[M+H]^+ = 249.1$ ； ^1H NMR（400 MHz, $DMSO-d_6$ ） δ 8.30（d, $J = 5.6$ Hz, 1H），7.55（d, $J = 8.4$ Hz, 1H），7.24（d, $J = 8.4$ Hz, 1H），7.00（d, $J = 2.0$ Hz, 1H），6.90（dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H），2.76（q, $J = 7.6$ Hz, 2H），2.29（s, 3H），1.25（t, $J = 7.6$ Hz, 3H）。

6-エチル-2-メチルピリジン-3-オールの調製のための代替経路

【化33】



ステップ1：2-メチル-6-ビニルピリジン-3-アミン

【0202】

6-ブロモ-2-メチルピリジン-3-アミン（1.0当量）、 $C_2H_3BF_3K$ （1.

2当量)、 K_2CO_3 (3.0当量) および $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05当量) の1, 4-ジオキサン: H_2O (4:1、0.27M) 中混合物を、Ar下100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水およびEtOAcで希釈した。有機層を分離し、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc=10:1~1:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+=135$ 。

ステップ2: 6-エチル-2-メチルピリジン-3-アミン

【0203】

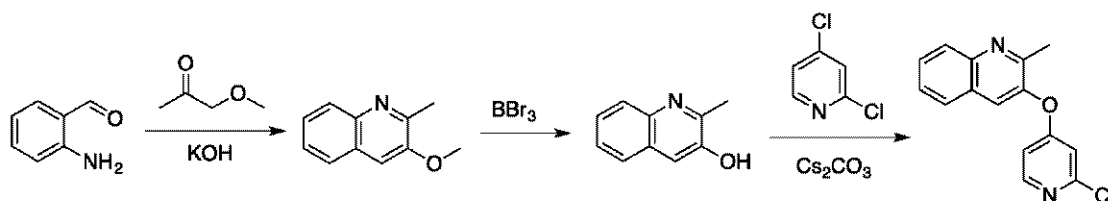
2-メチル-6-ビニルピリジン-3-アミン (1.0当量) および Pd/C (10%、0.01当量) のMeOH (2.1M) 中混合物を、 H_2 下室温で2時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。

ステップ3: 6-エチル-2-メチルピリジン-3-オール

【0204】

0℃で、6-エチル-2-メチルピリジン-3-アミン (1.0当量) のHCl水溶液 (1.0N、5当量) 中溶液に、 $NaNO_2$ (1.5当量) の H_2O (3.1M) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで70℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで2回洗浄した。水性層を濃縮し、pHを3.0M NaOH水溶液で約7に調節した。溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、残渣をDCM/MeOH (容量/容量=8:1) に溶解した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を茶褐色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+=138$ 。

中間体A17: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルキノリン
【化34】



【0205】

ステップ1: 3-メトキシ-2-メチルキノリン

2-アミノベンズアルデヒド (1.0当量)、1-メトキシプロパン-2-オン (1.4当量)、KOH (1当量) のEtOH-水 (5:1、0.34M) 中混合物を、85℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、後処理した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 15:1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

【0206】

ステップ2: 2-メチルキノリン-3-オール

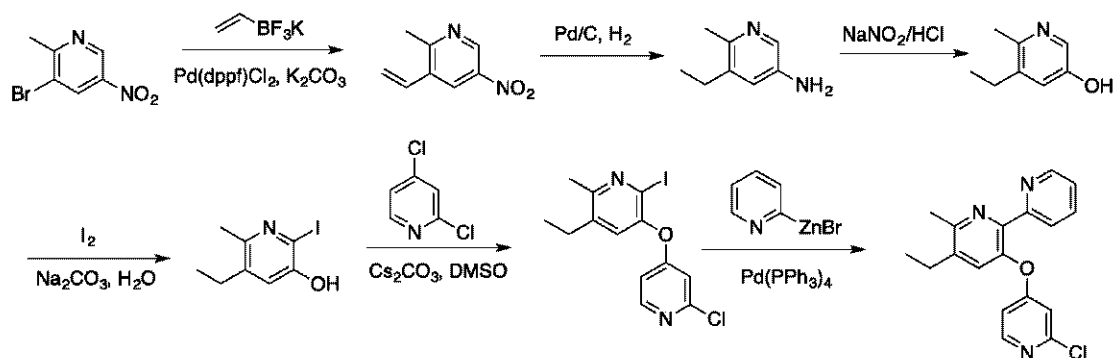
3-メトキシ-2-メチルキノリン (5.7g、32.95mmol、1.0当量) のDCM (0.33M) 中溶液を、-20℃に冷却した。 BBr_3 (3.0当量) をAr下ゆっくり加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物をLC-MSおよびTLCによりモニタリングした。完結した時点で、反応混合物を0℃未満に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCM/MeOHで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た。

【0207】

ステップ3: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルキノリン

2-メチルキノリン-3-オール (1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン (1.2当量)、 Cs_2CO_3 (3.0当量) のDMSO (0.16M) 中混合物を、 N_2 下150℃で3時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。混合物を室温に冷却し、

水で処理し、EtOAcで抽出し、次いでNa₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 4：1）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.29（d，J = 5.6 Hz，1H），8.10（d，J = 8.4 Hz，1H），7.75–7.71（m，1H），7.56（t，J = 7.2 Hz，1H），6.84（d，J = 2.0 Hz，1H），6.82（dd，J = 5.6，2.0 Hz，1H），2.61（s，3H）。
 中間体A18：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-5-エチル-6-メチル-2，2'-ビピリジン
 【化35】



ステップ1：2-メチル-5-ニトロ-3-ビニルピリジン

【0208】

Ar雰囲気下、3-ブロモ-2-メチル-5-ニトロピリジン（1.0当量）、カリウムトリフルオロ（ビニル）ボレート（1.0当量）、K₂CO₃（2.0当量）およびPd（dppf）Cl₂（0.1当量）のジオキサン／H₂O（容量／容量＝4：1、0.5 M）中混合物を、100℃で16時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過した。濾液をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、有機層をNa₂SO₄で脱水した。粗生成物をケイ素ゲル（silicon gel）でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺＝165.3。

ステップ2：5-エチル-6-メチルピリジン-3-アミン

【0209】

2-メチル-5-ニトロ-3-ビニルピリジン（1.0当量）およびPd/C（10%、0.01当量）のMeOH（0.3 M）中混合物を、H₂下室温で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺＝137.2。

ステップ3：5-エチル-6-メチルピリジン-3-オール

【0210】

0℃で、5-エチル-6-メチルピリジン-3-アミン（1.0当量）の1.0 N HCl水溶液（0.7 M）中攪拌溶液に、NaNO₂（1.0当量）のH₂O（7 M）中溶液を滴下添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで70℃でさらに2時間加熱した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、NaHCO₃でpH約8にNaHCO₃で中和し、次いでEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺＝138.2。

ステップ4：5-エチル-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール

【0211】

5-エチル-6-メチルピリジン-3-オール（1.9 g、13.8 mmol、1.0当量）、I₂（3.52 g、13.8 mmol、1.0当量）およびNa₂CO₃（3.2

3 g、30.5 mmol、2.2 当量) の H_2O (50 mL) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 10:1 から 5:1) により精製して、表題化合物を得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 264.2$ 。

ステップ 5: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-エチル-2-ヨード-6-メチルピリジン

【0212】

5-エチル-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール (1.0 当量)、2,4-ジクロロピリジン (1.05 当量) および Cs_2CO_3 (2.0 当量) の DMF (0.2 M) 中混合物を、Ar 雰囲気下 100°C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで 10 回洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 50:1 から 10:1) により精製して、表題化合物を得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 375.0$ 。

ステップ 6: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-エチル-6-メチル-2,2'-ビピリジン

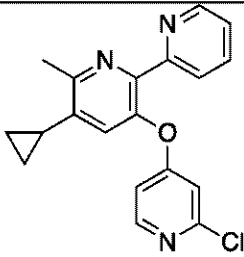
【0213】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-エチル-2-ヨード-6-メチルピリジン (1.0 当量) および $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 当量) の DMA (0.4 M) 中混合物に、ピリジン-2-イル亜鉛 (II) ブロミド (THF 中 0.5 M、1.2 当量) を加えた。反応混合物を Ar 下 120°C で 16 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 326.2$ 。

【0214】

中間体 A18 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

【表 3】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または ^1H NMR
A19		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 338.2$

中間体 A20: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-イソプロピル-6-メチル-2,2'-ビピリジン

10

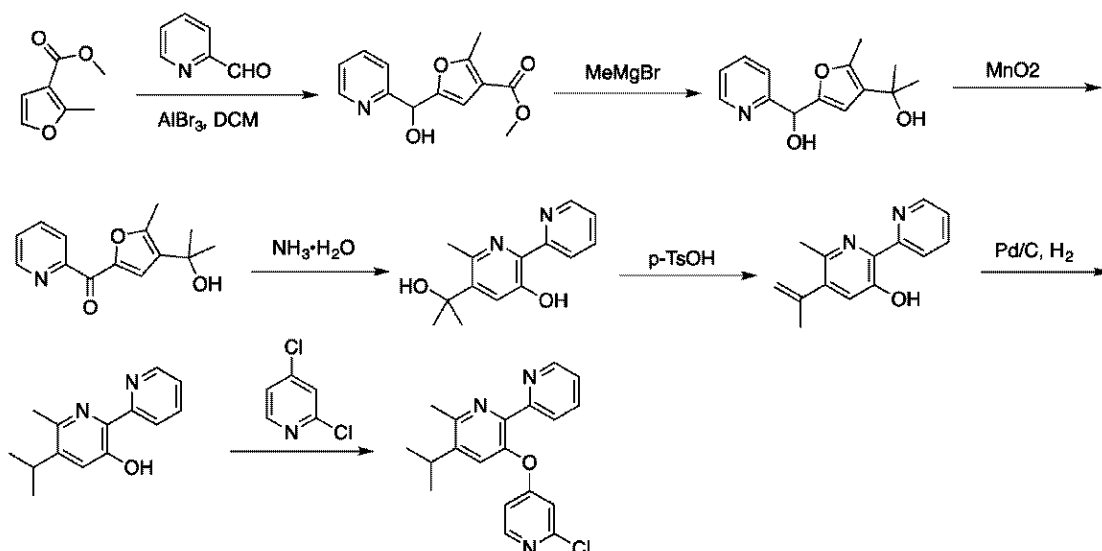
20

30

40

50

【化 3 6】



10

ステップ 1：メチル 5-（ヒドロキシ（ピリジン-2-イル）メチル）-2-メチルフラン-3-カルボキシレート

【0215】

20

0℃で、 AlBr_3 （1.0当量）の乾燥DCM（0.2M）中懸濁液に、ピコリンアルデヒド（1.0当量）を加え、得られた混合物をAr下0℃で30分間撹拌した後、メチル2-メチルフラン-3-カルボキシレート（1.0当量）のDCM（0.1M）中溶液を滴下添加した。得られた懸濁液を室温で16時間撹拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。混合物をDCM／水の間で分配し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 石油エーテル／EtOAc 100：1から2：1）により精製して、表題化合物を得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺=248.1。

ステップ 2：2-（5-（ヒドロキシ（ピリジン-2-イル）メチル）-2-メチルフラン-3-イル）プロパン-2-オール

30

【0216】

メチル 5-（ヒドロキシ（ピリジン-2-イル）メチル）-2-メチルフラン-3-カルボキシレート（1.0当量）のTHF（0.12M）中溶液に、 CH_3MgBr （4.0当量）を加えた。得られた混合物をAr下室温で2時間撹拌した後、飽和 NaHCO_3 でクエンチした。混合物をEtOAc／水の間で分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を得、さらなる精製をせずに次のステップに使用した。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺=248.1。

ステップ 3：（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノン

【0217】

40

2-（5-（ヒドロキシ（ピリジン-2-イル）メチル）-2-メチルフラン-3-イル）プロパン-2-オール（1.0当量）のDCM（0.25M）中溶液に、 MnO_2 （3.0当量）を加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 石油エーテル／EtOAc 100：1から2：1）により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺=246.1。

ステップ 4：5-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-6-メチル-〔2,2'-ビピリジン〕-3-オール

【0218】

（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5-メチルフラン-2-イル）（ピリ

50

ジン-2-イル)メタノン(1.0当量)の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{MeOH}$ (1:1、0.15M)中溶液を、密封管中170℃で8時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を凍結乾燥して、表題化合物を薄黄色固体として得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=245.2$ 。

ステップ5: 6-メチル-5-(プロパー-1-エン-2-イル)-[2,2'-ビピリジン]-3-オール

【0219】

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-オール(370mg、1.51mmol、1.0当量)、p-TsOH(317mg、1.67mmol、1.1当量)のトルエン中混合物を、135℃で16時間還流した。反応が完結した後、混合物を濃縮して、表題化合物を得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=227.3$ 。

10

ステップ6: 5-イソプロピル-6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-オール
【0220】

6-メチル-5-(プロパー-1-エン-2-イル)-[2,2'-ビピリジン]-3-オール(343mg、1.52mmol、1.0当量)およびPd/C(10%、0.06当量)のTHF/MeOH(5:1、0.025M)中混合物を、 H_2 下室温で5時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=229.1$ 。

ステップ7: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-イソプロピル-6-メチル-2,2'-ビピリジン

20

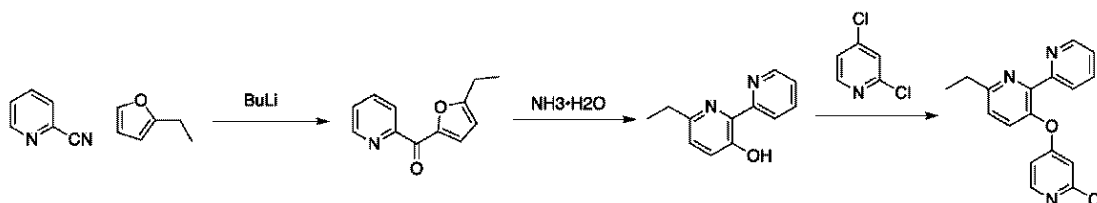
【0221】

5-イソプロピル-6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-オール(1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン(2.0当量)、 Cs_2CO_3 (2.0当量)のDMSO(0.1M)中混合物を、150℃で6時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液 MeOH/DCMから5%)により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=340.1$ 。

中間体A21: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-エチル-2,2'-ビピリジン

30

【化37】



【0222】

中間体A1にて記載した手順に従うことにより化合物を調製した。

40

ステップ1: (5-エチルフラン-2-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン

【0223】

0℃で、2-エチルフラン(2.0g、20.8mmol、1.0当量)の Et_2O (80mL)中撹拌溶液に、n-BuLi(2.5M、10.8mL、27.1mmol、1.3当量)を滴下添加した。混合物を40℃で1.5時間撹拌し、次いで-78℃に冷却した。ピコリノニトリル(2.4g、22.9mmol、1.1当量)の Et_2O (20mL)中溶液を、上記混合物に滴下添加した。得られた混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を氷水でクエンチした。混合物のpH値を2N HClにより約5に調節した。水性層をDCMで抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をFCC(溶出液:P

50

E / EA = 10 : 1) により精製して、化合物 3 (1.25 g、30%) を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+1]^+ = 202.2$ 。

ステップ 2: 6-エチル- [2, 2'-ビピリジン] -3-オール

【0224】

密封管中で静置した (5-エチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (1.25 g、4.97 mmol、1.0 当量)、MeOH (10 mL) および $NH_3 \cdot H_2O$ (10 mL) の混合物を、170°C で 8 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を除去して、表題化合物を黄色固体として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。LC-MS (m/z): $[M+1]^+ = 201.2$

ステップ 3: 3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ)-6-エチル-2, 2'-ビピリジン

【0225】

6-エチル- [2, 2'-ビピリジン] -3-オール (1.0 当量)、2, 4-ジクロロピリジン (1.05 当量) および Cs_2CO_3 (2.0 当量) の DMF (0.4 M) 中混合物を、Ar 下 100°C で 16 時間攪拌した。反応物を LC-MS によりモニタリングした。混合物を水によりクエンチし、EA で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣を FCC (溶出液: PE / EA = 2 : 1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+1]^+ = 312.1$ 。

【0226】

中間体 A21 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

【表 4】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または ^1H NMR
A22		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 311.1$
A45		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 311.1$

中間体 A23: 3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ)-6-エチル-5-メチル-2, 2'-ビピリジン

10

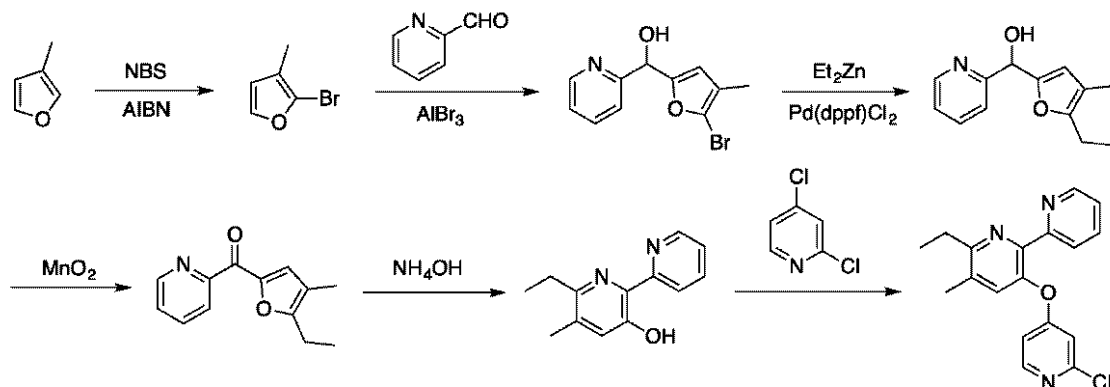
20

30

40

50

【化 38】



10

ステップ 1：2-ブロモ-3-メチルフラン

【0227】

3-メチルフラン（1.0当量）、NBS（1.0当量）およびAIBN（0.08当量）のEt₂O（0.5M）中混合物を、Ar雰囲気下50℃で2時間攪拌した。慣例通りに後処理した後、生成物を得、さらなる精製をせずに次のステップに使用した。

ステップ 2：（5-ブロモ-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン（76yridine）-2-イル）メタノール

20

【0228】

0℃で、2-ブロモ-3-メチルフラン（1.0当量）のEt₂O（0.5M）中溶液に、AlBr₃（1.0当量）を少しずつ加えた。混合物を0℃で0.5時間攪拌した後、ピコリンアルデヒド（1.0当量）を加えた。得られた混合物をAr下室温で16時間攪拌した後、NaOH水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc＝20：1～5：1）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺：268。

ステップ 3：（5-エチル-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノール

30

【0229】

0℃で、（5-ブロモ-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノール（1.0当量）およびPd（dppf）Cl₂（0.05当量）のTHF（0.25M）中混合物に、Et₂Zn（3.0当量）を滴下添加した。混合物をAr下70℃で16時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ入れ、セライトのパッドに通して濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc＝20：1～5：1）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺：218。

40

ステップ 4：（5-エチル-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノン

【0230】

（5-エチル-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノール（1.0当量）およびMnO₂（5.0当量）のTHF（0.2M）中混合物を、50℃で16時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS（m/z）：[M+H]⁺：216。

ステップ 5：6-エチル-5-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-オール

【0231】

（5-エチル-4-メチルフラン-2-イル）（ピリジン-2-イル）メタノン（1.

50

0 当量) および $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{MeOH}$ (1 : 1、0.2 M) の混合物を、密封管中 170℃で8時間加熱した。溶媒を除去して表題化合物を得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。LC-MS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ : 215$ 。

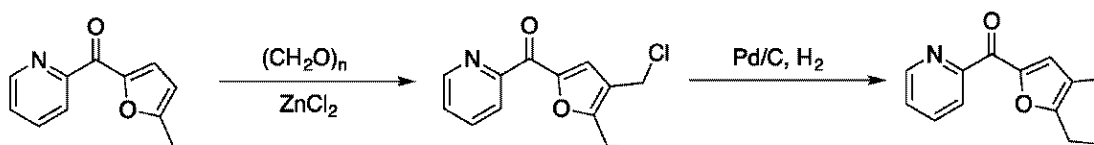
ステップ6 : 3 - ((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) - 6-エチル-5-メチル-2, 2'-ビピリジン

【0232】

6-エチル-5-メチル-[2, 2'-ビピリジン]-3-オール (1.0 当量)、2, 4-ジクロロピリジン (1.5 当量) および Cs_2CO_3 (2.0 当量) の DMF (0.5 M) 中混合物を、Ar 下 100℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ : 326$ 。

(5-エチル-4-メチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノンの調製のための代替経路:

【化39】



ステップ1 : (4-(クロロメチル)-5-エチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン

【0233】

(5-エチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (1.0 当量)、 $(\text{HCHO})_n$ (4.0 当量)、 ZnCl_2 (4.0 当量) および $\text{HCl} / \text{ジオキサン}$ (10 当量) の DCE (0.22 M) 中混合物を、Ar 下 50℃で16時間撹拌した。ほとんどの溶媒を除去し、残渣を 1.0 M NaOH 水溶液で pH 約 8 に調節した。混合物を DCM で希釈した。有機層を分離し、水性層を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LC-MS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250$ 。

ステップ2 : (5-エチル-4-メチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン

【0234】

(4-(クロロメチル)-5-エチルフラン-2-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン (1.0 当量)、Pd/C (10%、0.03 当量) および TEA (2.0 当量) の EtOAc (0.2 M) 中混合物を、 H_2 下室温で 2.5 時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$ 。

中間体 A24 : 3 - ((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) - 5, 6-ジメチル-2 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリジン

10

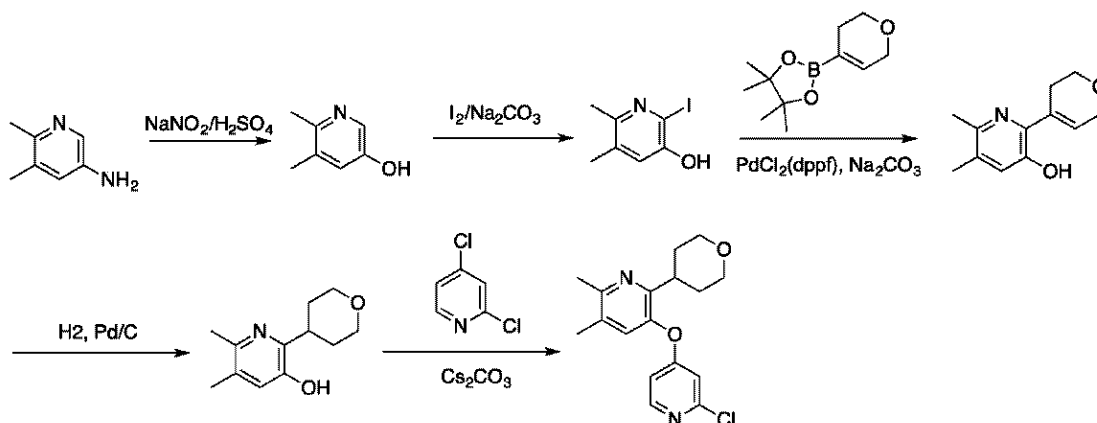
20

30

40

50

【化 40】



10

ステップ 1：5，6－ジメチルピリジン－3－オール

【0235】

0℃で、5，6－ジメチルピリジン－3－アミン（1.0当量）の2M H_2SO_4 （0.33M）中混合物に、 NaNO_2 （1.0当量）の H_2O 中溶液を滴下添加した。混合物を室温で30分間、70℃で2時間、次いで室温で16時間攪拌した。混合物を $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去して表題化合物を得、これをさらなる精製をせずに次のステップに使用した。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=124.4$ 。

20

ステップ 2：2－ヨード－5，6－ジメチルピリジン－3－オール

【0236】

5，6－ジメチルピリジン－3－オール（1.0当量）、 Na_2CO_3 （2.0当量）の $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ （1：4、0.15M）中混合物に、 I_2 （1.1当量）を少しずつ加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/ $\text{EtOAc}=2：1$ ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=250.0$ 。

ステップ 3：2－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－5，6－ジメチルピリジン－3－オール

30

【0237】

2－ヨード－5，6－ジメチルピリジン－3－オール（1.0当量）、2－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（1.5当量）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （0.1当量）および Na_2CO_3 （2.0当量）のジオキサン/ H_2O （10：1、0.2M）中混合物を、Ar下100℃で16時間攪拌した。混合物を $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/ $\text{EtOAc}=3：1$ ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=206.4$ 。

40

ステップ 4：5，6－ジメチル－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ピリジン－3－オール

【0238】

2－（3，6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－5，6－ジメチルピリジン－3－オール（1.0当量）、 Pd/C （20重量%、0.05当量）の MeOH （0.1M）中混合物を、 H_2 下室温で2時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+=208.4$ 。

ステップ 5：3－（（2－クロロピリジン－4－イル）オキシ）－5，6－ジメチル－2－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）ピリジン

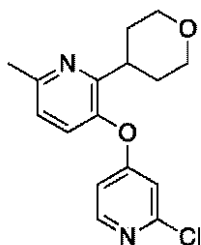
【0239】

50

、6-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3-オール(1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン(1.1当量)、 Cs_2CO_3 (2.0当量)のDMSO(0.1M)中混合物を、Ar下130℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAcおよび水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物を分取TLC(溶出液:石油エーテル/EtOAc=3:1)により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=319.3$ 。

中間体A25:3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン

【化41】

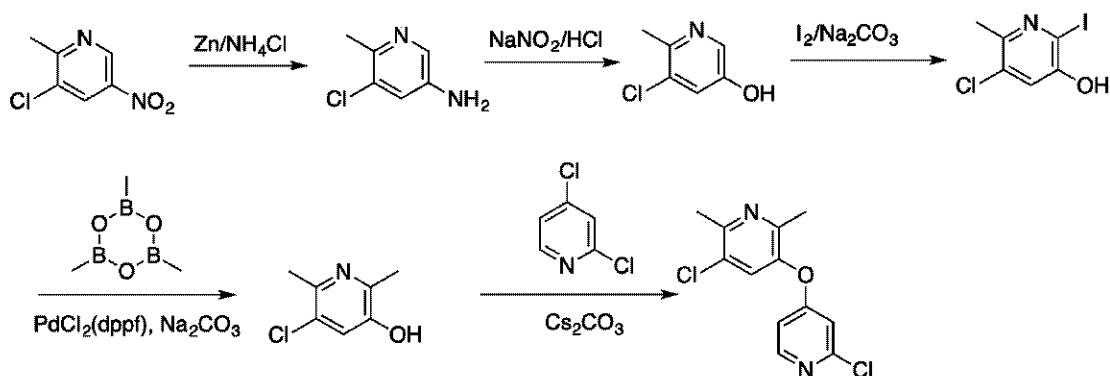


【0240】

中間体A24にて記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。LCMS(m/z): $[\text{M}+1]^+=305$ 。

中間体A26:3-クロロ-5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジメチルピリジン

【化42】



ステップ1:5-クロロ-6-メチルピリジン-3-アミン

【0241】

3-クロロ-2-メチル-5-ニトロピリジン(1.0当量)のMeOH/H₂O(1:1、0.6M)中混合物に、Zn粉体(10当量)およびNH₄Cl(10当量)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、固体のケーキをEtOAcで洗浄した。有機層を分離し、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル/EtOAc=5:1)により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=143.1$ 。

ステップ2:5-クロロ-6-メチルピリジン-3-オール

【0242】

0℃で、5-クロロ-6-メチルピリジン-3-アミン(1.0当量)の1M HCl(0.56M)中溶液に、NaNO₂(1.1当量)の水(3.0M)中溶液を滴下添加し、反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで70℃に16時間加熱した。反応物を飽和

Na_2CO_3 水溶液 (20 mL) でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: $\text{DCM}/\text{MeOH}=30:1$) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=144.1$ 。

ステップ3: 5-クロロ-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール

【0243】

0℃で、5-クロロ-6-メチルピリジン-3-オール (1.0 当量)、 Na_2CO_3 (2.0 当量) の水 (1.0 M) 中混合物に、 I_2 (1.0 当量) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/ $\text{EtOAc}=5:1$) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=270.0$ 。

ステップ4: 5-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-オール

【0244】

5-クロロ-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール (1.0 当量)、トリメチルボロキシ (1.1 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.05 当量) および K_2CO_3 (2.5 当量) のジオキサン (0.2 M) 中混合物を、 Ar 雰囲気下100℃で16時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/ $\text{EtOAc}=10:1$) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=158.1$ 。

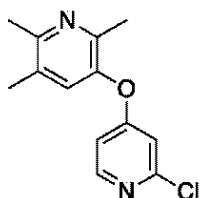
ステップ5: 3-クロロ-5-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ)-2, 6-ジメチルピリジン

【0245】

5-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-オール (1.0 当量) の DMF (0.07 M) 中溶液に、2, 4-ジクロロピリジン (1.1 当量) および Cs_2CO_3 (2.5 当量) を加えた。 Ar 下100℃で16時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物を分取 TLC (溶出液: 石油エーテル/ $\text{EtOAc}=6:1$) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=269.0$ 。

中間体 A27: 3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ)-2, 5, 6-トリメチルピリジン

【化43】



【0246】

中間体 A26 にて記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。LCMS (m/z): $[\text{M}+1]^+=249.1$ 。

【0247】

中間体 A6 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

10

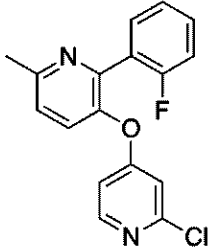
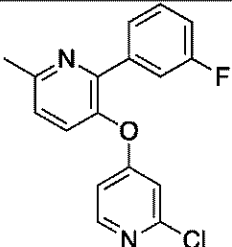
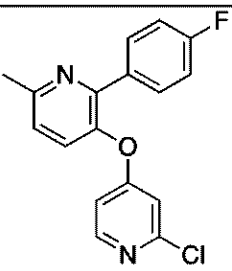
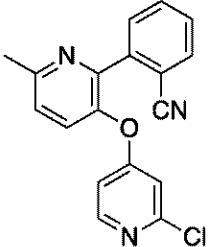
20

30

40

50

【表 5 - 1】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または $^1\text{H NMR}$
A28		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 315$
A29		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 315$
A30		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 315.3$
A31		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 322$

10

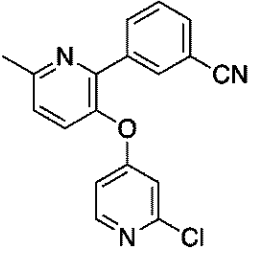
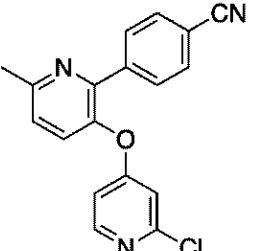
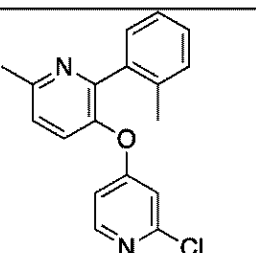
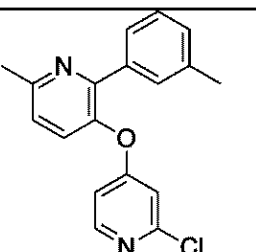
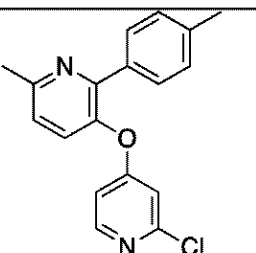
20

30

40

50

【表 5 - 2】

A32		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 322$
A33		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 322$
A34		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 311$
A35		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 311$
A36		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 311$

10

20

30

40

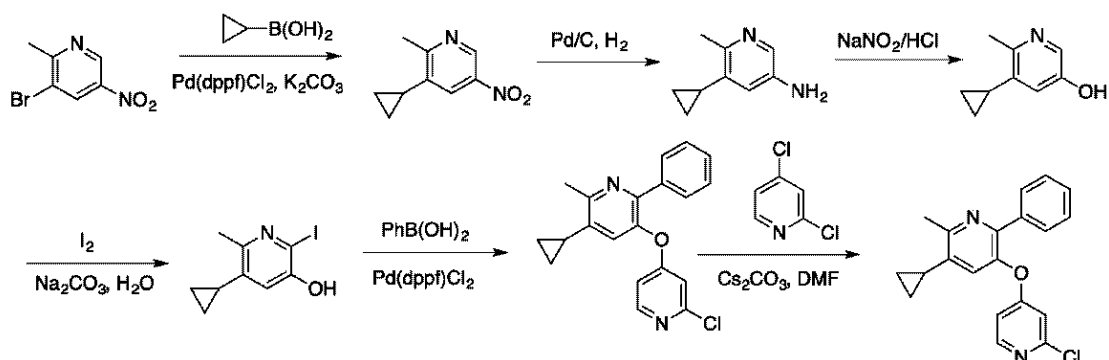
50

【表 5 - 3】

A37		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 327$
A38		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 327.3$
A39		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 327.3$
A40		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 331.0$

中間体 A 4 1 : 3 - ((2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) - 5 - シクロプロピル
- 6 - メチル - 2 - フェニルピリジン

【化 4 4】



ステップ 1 : 3 - シクロプロピル - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジン

【0 2 4 8】

3 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジン (1 . 0 当量) 、 シクロプロピルボロン
酸 (1 . 2 当量) 、 Na_2CO_3 (2 . 0 当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0 . 1 当
量) のジオキサン / H_2O (10 : 1 、 0 . 3 M) 中溶液を、Ar 下 100 °C で 16 時間

撹拌した。混合物を濾過し、濾液をEAで希釈し、水、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=179.2$ 。

ステップ2: 5-シクロプロピル-6-メチルピリジン-3-アミン

【0249】

3-シクロプロピル-2-メチル-5-ニトロピリジン (1.0当量)、Pd/C (10重量%、0.1当量)のMeOH (0.3M)中混合物を、 H_2 下室温で16時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=149.2$ 。

ステップ3: 5-シクロプロピル-6-メチルピリジン-3-オール

【0250】

0℃で、5-シクロプロピル-6-メチルピリジン-3-アミン (1.0当量)の1N HCl水溶液 (0.3M)中撹拌溶液に、 NaNO_2 (1.0当量)の H_2O (2.7M)中溶液を滴下添加した。混合物を0℃で0.5時間、70℃で2時間および室温で16時間撹拌した。混合物を NaHCO_3 でpH約8に調節し、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=150.4$ 。

ステップ4: 5-シクロプロピル-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール

【0251】

5-シクロプロピル-6-メチルピリジン-3-オール (1.0当量)、 I_2 (1.0当量)、 Na_2CO_3 (2.2当量)の H_2O (0.25M)中混合物を、室温で2時間撹拌した。混合物をEAで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 10:1から5:1)により精製して、表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=276.1$ 。

ステップ5: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-シクロプロピル-6-メチル-2-フェニルピリジン

【0252】

5-シクロプロピル-2-ヨード-6-メチルピリジン-3-オール (1.0当量)、フェニルボロン酸 (1.2当量)、 Na_2CO_3 (2.0当量)およびPd(dppf) Cl_2 (0.1当量)のジオキサン/ H_2O (10:1、0.1M)中溶液を、Ar下100℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をEAで希釈し、水、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=226.3$ 。

ステップ6: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-シクロプロピル-6-メチル-2-フェニルピリジン

【0253】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-シクロプロピル-6-メチル-2-フェニルピリジン (1.0当量)、2,4-ジクロロピリジン (1.05当量)および Cs_2CO_3 (2.0当量)のDMF (0.1M)中混合物を、Ar下100℃で16時間撹拌した。混合物をEAおよびブラインで希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 50:1から5:1)により精製して、表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=337.1$ 。

中間体A42: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-エチル-6-メチル-2-フェニルピリジン

10

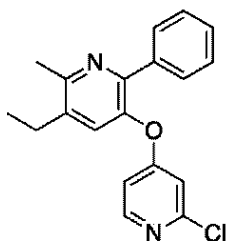
20

30

40

50

【化 4 5】

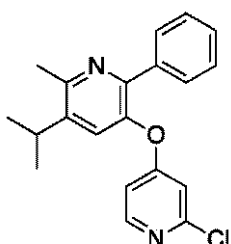


【 0 2 5 4】

中間体 A 4 1 に記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 325.1$ 。

中間体 A 4 3: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5-イソプロピル-6-メチル-2-フェニルピリジン

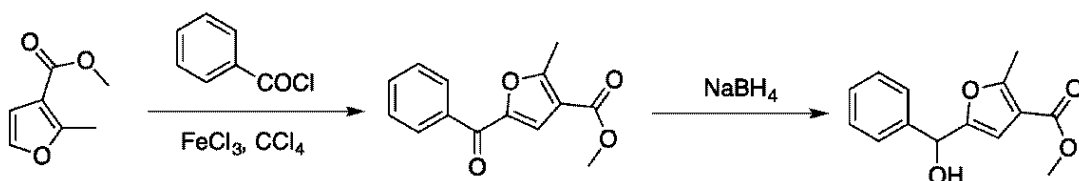
【化 4 6】



【 0 2 5 5】

若干の改変により、中間体 A 2 0 にて記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。

【化 4 7】



ステップ 1: メチル 5-ベンゾイル-2-メチルフラン-3-カルボキシレート

【 0 2 5 6】

$FeCl_3$ (0.013 当量) の CCl_4 (4.5 M) 中懸濁液に、塩化ベンゾイル (1.05 当量)、続いてメチル 2-メチルフラン-3-カルボキシレート (6.0 g、42.8 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を $80^\circ C$ で 1 時間攪拌し、次いで DCM/水の間で分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc = 1:0$ から $10:1$) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

ステップ 2: メチル 5-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-メチルフラン-3-カルボキシレート

【 0 2 5 7】

$0^\circ C$ で、メチル 5-ベンゾイル-2-メチルフラン-3-カルボキシレート (1.0 当量) の $MeOH$ (1.0 M) 中溶液に、 $NaBH_4$ (2.0 当量) を少しずつ加え、混合物を $0^\circ C$ で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、混合物を $EtOAc$ で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc = 1:0$ から $5:1$) により精製

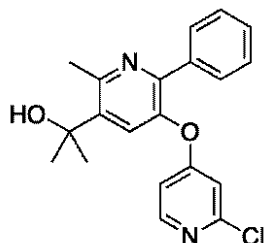
して、表題化合物を黄色油状物として得た。

【0258】

残りのステップは中間体A20（ステップ2～7）に記載した手順に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 MeOH/DCM = 0から5%）により精製して、中間体A43を薄黄色固体として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 339.3。

中間体A44：2-（5-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-2-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル）プロパン-2-オール

【化48】



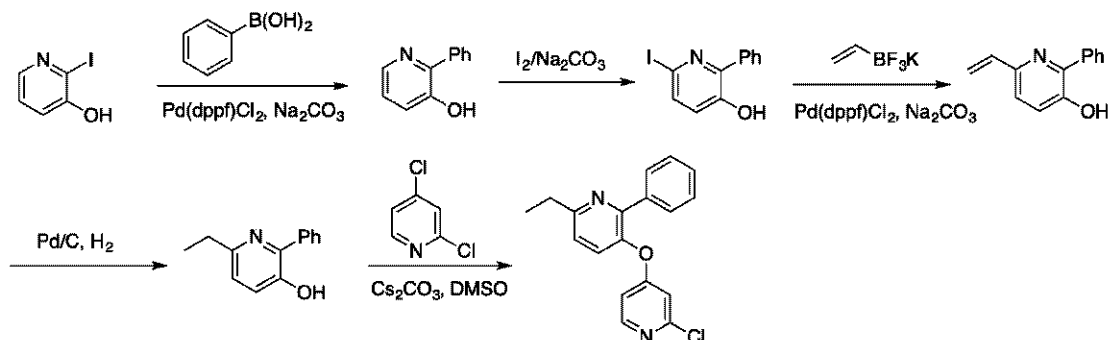
10

【0259】

中間体A43にて記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：MeOH/DCM = 0から5%）により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 355。

中間体A45：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-エチル-2-フェニルピリジン

【化49】



30

ステップ1：2-フェニルピリジン-3-オール

【0260】

2-ヨードピリジン-3-オール（1.0当量）、フェニルボロン酸（1.1当量）、PdCl₂(dppf)（0.1当量）およびNa₂CO₃（2.0当量）のジオキサン/H₂O（10：1、0.2M）中混合物を、Ar雰囲気下90℃で16時間攪拌した。混合物をDCMで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/EtOAc = 3：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 172.2。

40

ステップ2：6-ヨード-2-フェニルピリジン-3-オール

【0261】

2-フェニルピリジン-3-オール（1.0当量）およびNa₂CO₃（2.0当量）のTHF/H₂O（4：1、0.15M）中混合物に、I₂（1.1当量）を少しずつ加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した後、DCMで希釈した。有機層を分離し、ブライ

50

ンで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／ $\text{EtOAc}=4:1$ ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+=297.9$ 。

ステップ3：2-フェニル-6-ビニルピリジン-3-オール

【0262】

6-ヨード-2-フェニルピリジン-3-オール（1.0当量）、 $\text{CH}_2\text{CHBF}_3\text{K}$ （1.5当量）、 K_2CO_3 （2.0当量）および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （0.1当量）のジオキサン／ H_2O （4:1、0.1M）中混合物を、Ar雰囲気下95℃で16時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、有機層を分離し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／ $\text{EtOAc}=3:1$ ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+=198.0$ 。

ステップ4：6-エチル-2-フェニルピリジン-3-オール

【0263】

2-フェニル-6-ビニルピリジン-3-オール（1.0当量）および Pd/C （10重量%、0.02当量）の MeOH （0.06M）中混合物を、 H_2 下室温で1時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+=200.0$ 。

ステップ5：3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-エチル-2-フェニルピリジン

【0264】

6-エチル-2-フェニルピリジン-3-オール（1.0当量）、2,4-ジクロロピリジン（2.0当量）および Cs_2CO_3 （2.0当量）の DMSO （0.1M）中混合物を、Ar下130℃で2時間撹拌した。混合物を EtOAc および水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物を分取TLC（溶出液：石油エーテル／ $\text{EtOAc}=4:1$ ）により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+=311.1$ 。

【0265】

中間体A45に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

10

20

30

40

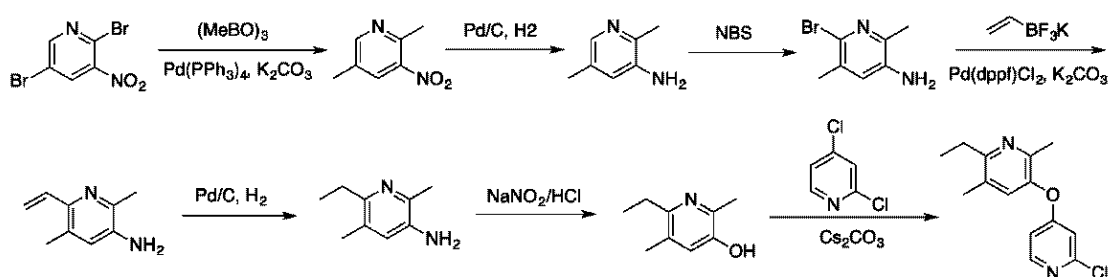
50

【表 6】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
A46		LCMS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ = 315
A47		LCMS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ = 315
A48		LCMS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ = 315.3

中間体 A 4 9 : 3 - ((2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - エチル - 2 , 5 - ジメチルピリジン

【化 5 0】



ステップ 1 : 2 , 5 - ジメチル - 3 - ニトロピリジン

【 0 2 6 6】

2 , 5 - ジブromo - 3 - ニトロピリジン (1 . 0 当量) 、 トリメチルボロキシ (3 . 0 当量) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (0 . 0 4 当量) および K₂CO₃ (6 . 0 当量) のジオキサン (0 . 2 5 M) 中混合物を、Ar 雰囲気下 1 0 0 °C で 1 6 時間攪拌した。混合物を後処理し、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LCMS (*m/z*): [M+H]⁺ = 153。

ステップ 2 : 2 , 5 - ジメチルピリジン - 3 - アミン

【 0 2 6 7】

2 , 5 - ジメチル - 3 - ニトロピリジン (1 . 0 当量) 、 1 0 % Pd / C (1 0 重量 % 、 0 . 0 1 当量) の MeOH (0 . 3 M) 中混合物を、H₂ 下室温で 1 6 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (*m/z*)

: $[M+H]^+ = 123$ 。

ステップ3: 6-ブロモ-2, 5-ジメチルピリジン-3-アミン

【0268】

0℃で、2, 5-ジメチルピリジン-3-アミン (1.0当量) の MeCN (0.4 M) 中攪拌溶液に、Ar下 NBS (1.0当量) を少しずつ加えた。混合物を 0℃で 1時間攪拌し、次いで水でクエンチした。アセトニトリル (Acetonitrile) を除去し、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を得た。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 201$ 。

ステップ4: 2, 5-ジメチル-6-ビニルピリジン-3-アミン

【0269】

6-ブロモ-2, 5-ジメチルピリジン-3-アミン (1.0当量)、カリウムトリフルオロ (ビニル) ボレート (1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.05当量) および K₂CO₃ (3.0当量) のジオキサン/水 (14:1, 0.27 M) 中混合物を、Ar下 100℃で 16時間攪拌した。混合物を後処理し、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 5:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 150$ 。

ステップ5: 6-エチル-2, 5-ジメチルピリジン-3-アミン

【0270】

2, 5-ジメチル-6-ビニルピリジン-3-アミン (1.0当量)、Pd/C (10重量%、0.01当量) の MeOH (0.32 M) 中混合物を、H₂下室温で 16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 151$ 。

ステップ6: 6-エチル-2, 5-ジメチルピリジン-3-オール

【0271】

0℃で、6-エチル-2, 5-ジメチルピリジン-3-アミン (1.0当量) の 1N HCl (0.16 M) 中溶液に、NaNO₂ (1.0当量) の H₂O (2.4 M) 中溶液を滴下添加した。混合物を 0℃で 1時間攪拌し、次いで 70℃に 16時間加熱した。1.0 M NaOH 水溶液で pH 約 8 に調節した後、混合物を濃縮し、残渣を DCM/MeOH (容量/容量 = 10/1) に溶解した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 152$ 。

ステップ7: 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-エチル-2, 5-ジメチルピリジン

【0272】

6-エチル-2, 5-ジメチルピリジン-3-オール (1.0当量)、2, 4-ジクロロピリジン (1.0当量) および Cs₂CO₃ (2.0当量) の DMF (0.25 M) 中混合物を、Ar下 100℃で 16時間攪拌し、次いで混合物を水および EtOAc で希釈した。有機層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 2:1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 263$ 。

中間体 A50: 3-クロロ-5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-エチル-6-メチルピリジン

10

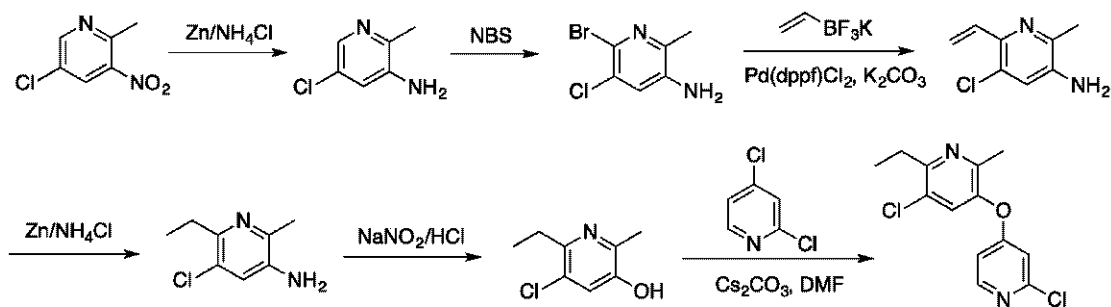
20

30

40

50

【化 5 1】



10

ステップ 1：5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

【0273】

5-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (30.0 g、0.17 mol、1.0 当量) の EtOH / 飽和 NH₄Cl 水溶液 (1:4、0.7 M) 中溶液に、Zn 粉体 (4.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: DCM / MeOH = 100:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 142.0。

20

ステップ 2：6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン

【0274】

0℃で、5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (1.0 当量) のアセトニトリル (0.5 M) 中溶液に、NBS (1.0 当量) を少しずつ加えた。反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、次いで氷水 (100 mL) でクエンチした。一部の溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル / EtOAc = 5:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 221.0。

ステップ 3：5-クロロ-2-メチル-6-ビニルピリジン-3-アミン

【0275】

6-ブロモ-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン (1.0 当量)、カリウムトリフルオロ (ビニル) ボレート (1.2 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.05 当量) および K₂CO₃ (2.5 当量) のジオキサン / 水 (5:1、0.4 M) 中混合物を、雰囲気下 80℃で 2 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル / EtOAc = 8:1) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 169.0。

30

ステップ 4：5-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-アミン

【0276】

5-クロロ-2-メチル-6-ビニルピリジン-3-アミン (1.0 当量) および飽和 NH₄Cl / EtOH 水溶液 (2:1、0.5 M) の溶液に、Zn 粉体 (5.0 当量) を加えた。反応混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 100% DCM) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。LCMS (m/z) : [M+H]⁺ = 171.0。

40

ステップ 5：5-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-オール

【0277】

50

0℃で、5-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-アミン（1.0当量）の1N HCl水溶液（0.25M）中溶液に、NaNO₂（1.5当量）の水（3.0M）中溶液を滴下添加し、混合物を0℃で2時間、次いで70℃で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、得られた混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：DCM/MeOH=100：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS (*m/z*): [M+H]⁺=172.0。

ステップ6：3-クロロ-5-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-2-エチル-6-メチルピリジン

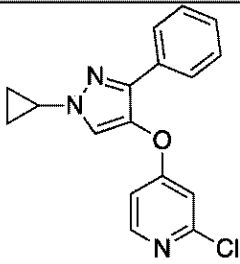
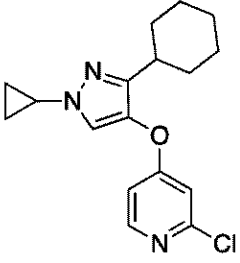
【0278】

5-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-オール（1.0当量）のDMF（0.4M）中溶液に、2,4-ジクロロピリジン（1.2当量）およびCs₂CO₃（2.5当量）を加えた。反応混合物をAr雰囲気下100℃で16時間攪拌し、室温に冷却した。氷水（100mL）を加え、得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。粗生成物を分取TLC（溶出液：石油エーテル/EtOAc=10：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS (*m/z*): [M+H]⁺=283.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0279】

中間体A12に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

【表7-1】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
A51		LCMS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =312.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).
A52		LCMS (<i>m/z</i>): [M+1] ⁺ =318.2

10

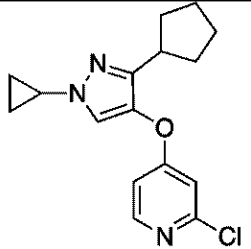
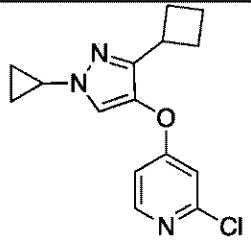
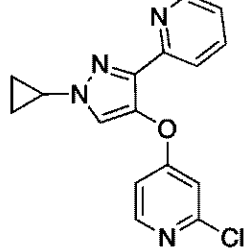
20

30

40

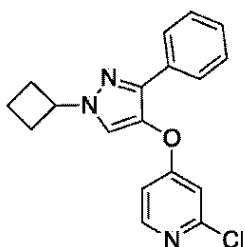
50

【表 7 - 2】

A53		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 304$
A54		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 290$
A55		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 313$

中間体 A 5 6 : 2-クロロ-4-((1-シクロブチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン

【化 5 2】



【0 2 8 0】

2-クロロ-4-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン (1.0当量)、ブロモシクロブタン (2.0当量) および K_2CO_3 (2.0当量) のジオキサン (0.35M) 中混合物を、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 5:1~1:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 326$ 。

【0 2 8 1】

中間体 A 5 6 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

10

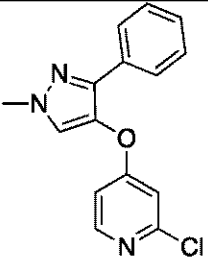
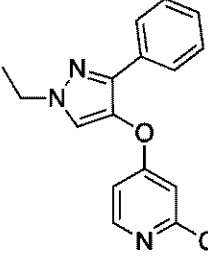
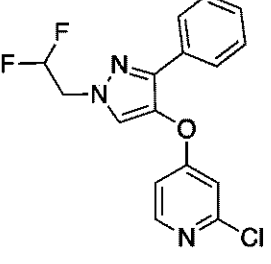
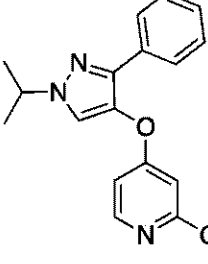
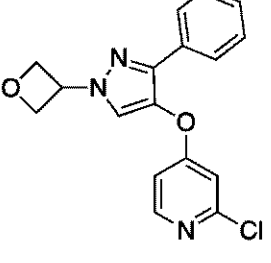
20

30

40

50

【表 8 - 1】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または ^1H NMR
A57		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 286.1$
A58		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 300.1$
A59		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 336.1$
A60		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 314.2$
A61		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 328$

10

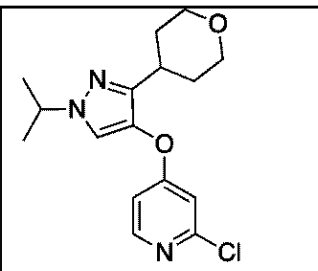
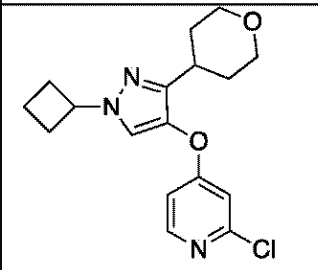
20

30

40

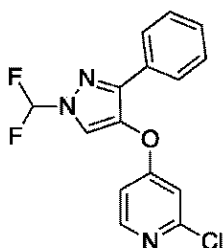
50

【表 8 - 2】

A62		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 322.1$
A63		LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 334$

中間体 A 6 4 : 2-クロロ-4-((1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン

【化 5 3】

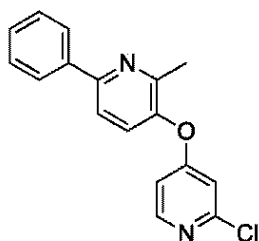


【0 2 8 2】

2-クロロ-4-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン (1.0 当量)、ジエチル (ブromoジフルオロメチル) ホスホナイト (10 当量)、KF (2.0 当量) および NaI (1.0 当量) の MeCN (0.2 M) 中混合物を、Ar 雰囲気下 80℃ で終夜撹拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 5:1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LCMS (m/z): $[M+1]^+ = 322.1$ 。

中間体 A 6 5 : 3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチル-6-フェニルピリジン

【化 5 4】



ステップ 1 : 2-メチル-6-フェニルピリジン-3-オール

6-ヨード-2-メチルピリジン-3-オール (中間体 A 1 6 のステップ 1、1.0 当量)、フェニルボロン酸 (1.05 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.1 当量) およ

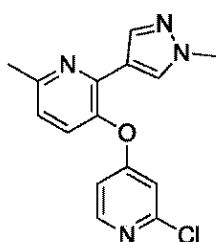
び K_2CO_3 (3.0 当量) のジオキサン/ H_2O (8:1、0.61 M) 中混合物を、 Ar 下 $115^\circ C$ で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: $EtOAc$ = 10:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。

ステップ 2: 3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) -2-メチル-6-フェニルピリジン

2-メチル-6-フェニルピリジン-3-オール (1.0 当量)、2,4-ジクロロピリジン (1.0 当量) および Cs_2CO_3 (2.0 当量) の DMF (0.36 M) 中混合物を、 Ar 下 $115^\circ C$ で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を水で処理し、 $EtOAc$ で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲル (silica gel) でのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: $EtOAc$ = 20:1) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た。

中間体 A66: 3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) -6-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン

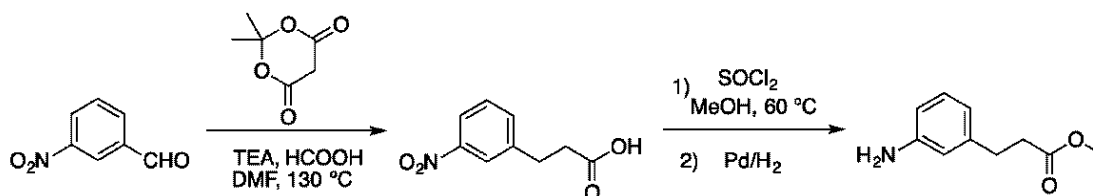
【化 55】



3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) -2-ヨード-6-メチルピリジン (中間体 A3 のステップ 1、500 mg、1.45 mmol、1.0 当量)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (1.2 当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 当量)、 Na_2CO_3 (2.0 当量) のジオキサン/ H_2O (10:1、0.13 M) 中混合物を、 Ar 下 $100^\circ C$ で終夜撹拌した。固体を濾別し、濾液を $EtOAc$ で希釈し、水、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 301.1$ 。

中間体 B1: メチル 3-(3-アミノフェニル) プロパノエート

【化 56】



【0283】

ステップ 1: 3-(3-ニトロフェニル) プロパン酸

【0284】

室温で、TEA (1.4 当量) を、撹拌しながら $HCOOH$ (3.5 当量) に滴下添加した。得られた試薬を 3-ニトロベンズアルデヒド (1.0 当量)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (1.0 当量) の DMF (2.5 M) 中溶液に加えた。反応混合物を $130^\circ C$ で 3 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、 H_2O (200 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で pH9 に調節し、 $EtOAc$ (2×50 mL) で洗浄した。水性相を濃 HCl で pH2 に酸性化した。沈殿した固体を濾取し、 H_2O で洗浄し、真空乾固して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[2M$

− 1] [−] = 389。

【0285】

ステップ2：メチル3-（3-ニトロフェニル）プロパノエート

【0286】

上記生成物（1.0当量）のMeOH（0.74M）中溶液に、室温でSOCl₂（2.0当量）を加えた。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をH₂O（150mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液（2×20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc10：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。

10

【0287】

ステップ3：メチル3-（3-アミノフェニル）プロパノエート

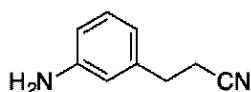
【0288】

上記生成物（1.0当量）のMeOH（0.5M）中攪拌溶液に、Pd/C（10重量%）を加え、混合物をH₂下室温で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をDCM（30mL）に溶解し、4.0M HCl／ジオキサン（9mL）で処理した。混合物を濃縮し、残渣をEt₂O（30mL）で摩砕した。固体を濾取し、次いでH₂O（100mL）に溶解した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液でpH約9に調節し、DCM（2×50mL）で抽出した。DCM層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、表題化合物をわずかに黄色の油状物として得た。LC-MS（m/z）：[M+1]⁺=180。

20

中間体B2：3-（3-アミノフェニル）プロパンニトリル

【化57】



【0289】

ステップ1：3-（3-ニトロフェニル）プロパンアミド

30

【0290】

3-（3-ニトロフェニル）プロパン酸（1.0当量）のDCM（0.25M）中溶液に、HATU（1.2当量）を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、次いでNH₄Cl（1.5当量）およびDIEA（3.0当量）を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いでH₂O（50mL）でクエンチした。水溶液をDCM（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。LC-MS（m/z）：[M+1]⁺=195。

【0291】

ステップ2：3-（3-ニトロフェニル）プロパンニトリル

40

【0292】

3-（3-ニトロフェニル）プロパンアミド（1.0当量）および(CNCl)₃（1.5当量）のDMF（0.25mM）中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O（200mL）でクエンチし、EA（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（60mL）で洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc4：1から2：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS（m/z）：[M+1]⁺=177；¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.16（d，J=8.4 Hz，1H），8.12（s，1H），7.62（d，J=7.6 Hz，1H），7.55（t，J=8.0 Hz，1H）。

50

), 5.01 (s, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【0293】

ステップ3: 3-(3-アミノフェニル)プロパンニトリル

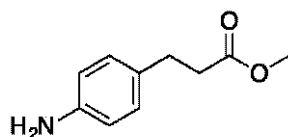
【0294】

3-(3-ニトロフェニル)プロパンニトリル(1.0当量)、Zn(5.0当量)のMeOH/NH₄Cl(1:1、0.4M)中混合物を、80℃で16時間撹拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液をEAで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去して、表題生成物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): [M+1]⁺ = 147; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.95 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.73-2.68 (m, 4H).

10

中間体B3: メチル3-(4-アミノフェニル)プロパノエート

【化58】



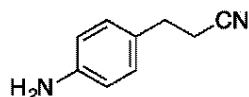
20

【0295】

中間体B1に記載した手順に従って化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

中間体B4: 3-(4-アミノフェニル)プロパンニトリル

【化59】



30

【0296】

ステップ1: 3-(4-ニトロフェニル)プロパンアミド

【0297】

3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸(1.0当量)のDCM(0.4M)中溶液に、HATU(1.2当量)を加え、室温で30分間撹拌し、次いでNH₄Cl(1.5当量)およびDIEA(3.0当量)を加えた。混合物を室温で4時間撹拌した後、H₂O(50mL)でクエンチした。水性層をDCM(3×30mL)で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去して、表題化合物を黄色油状物として得、これをさらなる精製をせずに次のステップに直接使用した。

40

【0298】

ステップ2: 3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル

【0299】

3-(4-ニトロフェニル)プロパンアミド(1.0当量)および(CNCl)₃(1.5当量)のDMF(0.25mM)中混合物を、室温で2時間撹拌した。溶液をH₂Oでクエンチした。水性層をEA(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 石油エーテル/EtOAc 4:1から2:1)により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO)

50

δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

【0300】

ステップ3：3-(4-アミノフェニル)プロパンニトリル

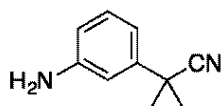
【0301】

3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル(1.0当量)のMeOH(0.4M)中溶液に、Pd/C(0.1当量)を加えた。混合物を H_2 下室温で3時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): $[M+1]^+ = 147$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.68 (s, 4H).

10

中間体B5：2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【化60】



【0302】

ステップ1：2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロパンニトリル

【0303】

2-(3-ニトロフェニル)アセトニトリル(1.0当量)のDMF(0.3M)中溶液に、 $0^\circ C$ で $t-BuOK$ (3.0当量)を少しずつ加えた。混合物を $0^\circ C$ で15分間攪拌し、MeI(5.0当量)を滴下添加した。次いで混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。混合物溶液を NH_4Cl (水溶液、50mL)でクエンチし、EtOAc(100mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。有機相を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 8:1)により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

20

30

【0304】

ステップ2：2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

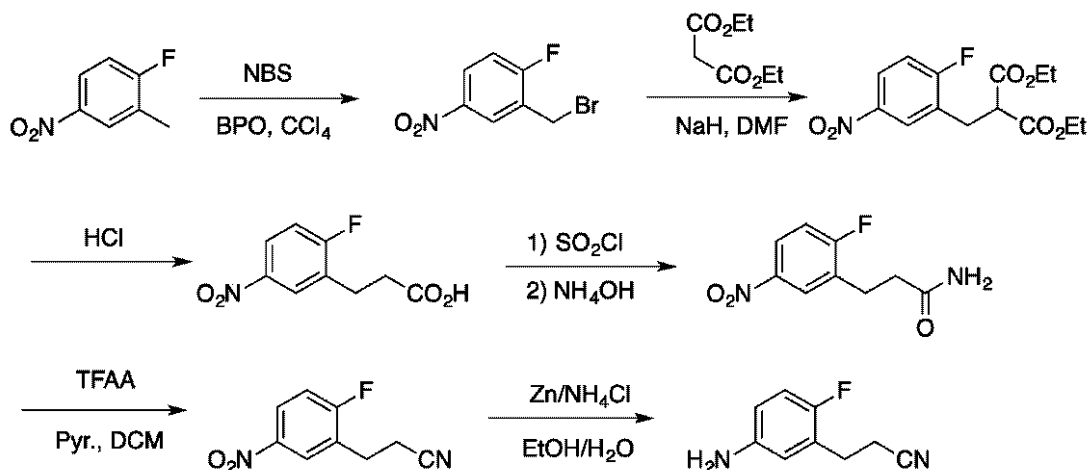
上記生成物(1.0当量)、Zn(5.0当量)、 NH_4Cl (10.0当量)のMeOH- H_2O (2:1、0.15mM)中混合物を、 $80^\circ C$ で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物溶液を濾過し、EtOAc(10mL)で洗浄した。濾液をEtOAc(50mL)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 5:1)により精製して、表題生成物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 161$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.57-6.53 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).

40

中間体B6：3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)プロパンニトリル

50

【化 6 1】



10

【0305】

ステップ1：2-（ブロモメチル）-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン

【0306】

1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン（1.0当量）、NBS（1.1当量）およびBPO（過酸化ベンゾイル、0.1当量）のCCl₄（0.86M）中混合物を、Ar下95℃で16時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。次いで混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc1：0から50：1）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。

20

【0307】

ステップ2：ジエチル2-（2-フルオロ-5-ニトロベンジル）マロネート

【0308】

0℃で、NaH（油中60%、1.0当量）のDMF（0.22M）中攪拌溶液に、マロン酸ジエチル（2.0当量）のDMF（2M）中溶液を加えた。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いでDMF（0.34M）中の2-（ブロモメチル）-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（1.0当量）を上記混合物に滴下添加し、さらに0.5時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。得られた混合物を氷水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を油状物として得た。

30

【0309】

ステップ3：2-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）プロパン酸

【0310】

ジエチル2-（2-フルオロ-5-ニトロベンジル）マロネート（1.0当量）の6N HCl水溶液（31当量、0.19M）中混合物を、120℃で16時間加熱した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／EtOAc3：1）により精製して、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.20-8.12（m, 2H）, 7.26-7.16（m, 1H）, 3.07（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 2.75（t, J = 7.6 Hz, 2H）。

40

ステップ4：2-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）プロパンアミド

【0311】

2-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）プロパン酸（1.0当量）、SOCl₂（2.0当量）および触媒のDMF（1滴）のトルエン（tolene）（0.42M）中

50

混合物を、85℃で1時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEt₂O(0.8M)に再度溶解し、0℃でNH₃・H₂Oの攪拌溶液(30mL)に滴下添加した。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。完結するまで反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

ステップ5：2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)プロパンニトリル

【0312】

0℃で、2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)プロパンアミド(1.0当量)およびピリジン(2.5当量)のDCM(0.39M)中溶液に、TFAA(2.5当量)を滴下添加した。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。混合物を1.0M HCl水溶液、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た。

ステップ6：2-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパンニトリル

【0313】

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)プロパンニトリル(1.0当量)、Zn(5.0当量)およびNH₄Cl(10当量)のEtOH/H₂O(容量/容量=5:1、0.5M)中混合物を、80℃で0.5時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。LCMS (*m/z*): [M+H]⁺ = 165; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82–8.87 (m, 2H), 6.52–6.56 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

【0314】

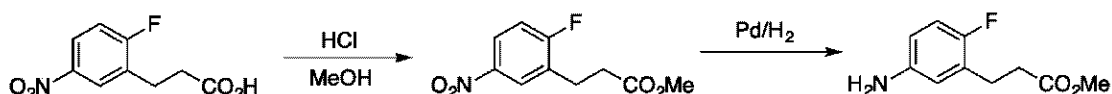
中間体B6に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表9】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
B7		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.93 (dd, <i>J</i> = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).
B8		LCMS (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺ = 165 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.81 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (td, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.51–6.41 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.86–2.80 (m, 2H), 2.79–2.74 (m, 2H).
B9		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.137–8.143 (m, 1H), 8.05–8.08 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).

中間体B10：メチル3-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパノエート

【化62】



【0315】

ステップ1：メチル3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)プロパノエート

【0316】

3-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)プロパン酸(1.0当量)の2.5M HCl/MeOH(6.7当量、0.37M)中溶液に、室温で1時間攪拌した。反応物を

TLCによりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0317】

ステップ2：メチル3-（5-アミノ-2-フルオロフェニル）プロパノエート

メチル3-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）プロパノエート（1.0当量）のMeOH（0.35M）中混合物の溶液に、Pd/C（10重量%、0.02当量）を加えた。反応混合物を水素（hydrogent）下室温で3時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LC-MS（ m/z ）： $[M+H]^+ = 198.3$ ； ^1H NMR（400 MHz， $CDCl_3$ ） δ 6.77（t， $J = 7.6$ Hz，1H），6.53–6.61（m，2H），3.64（s，3H），2.83（t， $J = 7.6$ Hz，2H），2.58（t， $J = 8.0$ Hz，2H）。

【0318】

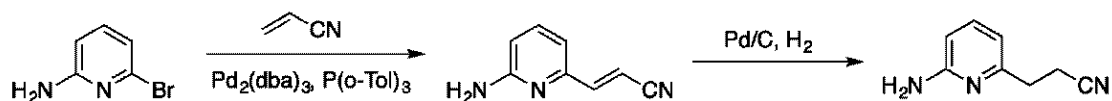
中間体B10に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表10】

中間体	構造	LCMS $[M+1]^+$ および/または ^1H NMR
B11		LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 198$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.85 (dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (ddd, $J = 8.4, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)
B12		LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 198$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).
B13		LCMS (m/z): $[M+H]^+ = 214.1$

中間体B14：3-（6-アミノピリジン-2-イル）プロパンニトリル

【化63】



【0319】

ステップ1：（E）-3-（6-アミノピリジン-2-イル）アクリロニトリル

6-ブロモピリジン-2-アミン（1.0当量）、アクリロニトリル（3.0当量）、 $Pd_2(dba)_3$ （0.1当量）、トリ-*o*-トリアルホスフィン（0.3当量）のDMF（0.57M）中混合物を、140℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc 1：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。

【0320】

ステップ2：3-（6-アミノピリジン-2-イル）プロパンニトリル

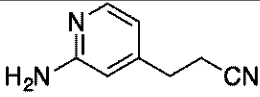
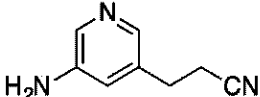
（E）-3-（6-アミノピリジン-2-イル）アクリロニトリル（1.0当量）およびPd/C（10重量%、0.02当量）のMeOH（0.41M）中混合物を、 H_2 下室温で2時間攪拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz， $CDCl_3$ ）

l₃) δ 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

【0321】

中間体 B 1 4 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

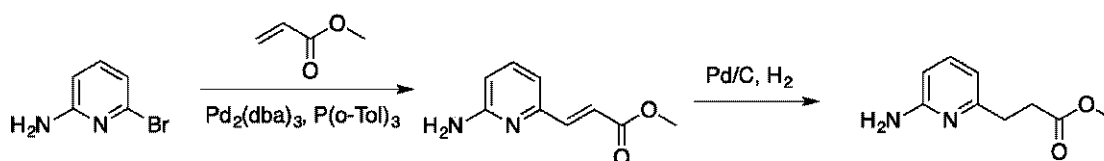
【表 1 1】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
B15		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H).
B16		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

10

中間体 B 1 7 : メチル 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパノエート

【化 6 4】



20

【0322】

ステップ 1 : メチル (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アクリレート

6 - ブロモピリジン - 2 - アミン (3.0 g、17.34 mmol、1.0 当量)、メチルアクリレート (4.5 mL、52.02 mmol、3.0 当量)、Pd₂(dba)₃ (0.1 当量)、トリ - o - トリルホスフィン (0.3 当量) の DMF (0.58 M) 中混合物を、140℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 2 : 1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。

30

【0323】

ステップ 2 : メチル 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパノエート

メチル (E) - 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アクリレート (1.0 当量) および Pd / C (10 重量 %、0.02 当量) の MeOH (0.36 M) 中混合物を、H₂ 下室温で 4 時間攪拌した。反応物を TLC によりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H) .

40

【0324】

中間体 B 1 7 に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

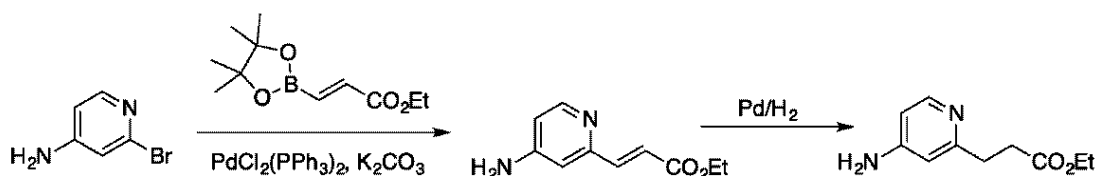
50

【表 1 2】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
B18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H).
B19		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H).

10

中間体 B 2 0 : エチル 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパノエート
【化 6 5】



20

【 0 3 2 5】

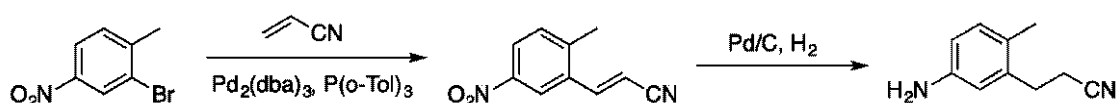
ステップ 1 : エチル (E) - 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) アクリレート
2 - ブロモピリジン - 4 - アミン (8 4 2 m g 、 4 . 8 6 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 エチル (E) - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アクリレート (0 . 9 5 当量) 、 P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (0 . 1 当量) 、 K ₂ C O ₃ (2 . 5 当量) のジオキサン / H ₂ O (5 : 1 、 0 . 4 M) 中混合物を、 9 5 ° C で 1 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c 1 : 4) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。

【 0 3 2 6】

ステップ 2 : エチル 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパノエート
エチル (E) - 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) アクリレート (1 . 0 当量) および P d / C (0 . 0 2 当量) の M e O H (0 . 3 M) 中混合物を、 H ₂ 下室温で 2 時間攪拌した。反応物を T L C によりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 1 3 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 3 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 8 - 6 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) , 2 . 9 6 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 5 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) .

30

中間体 B 2 1 : 3 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) プロパンニトリル
【化 6 6】



40

【 0 3 2 7】

ステップ 1 : (E) - 3 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) アクリロニトリル
2 - ブロモ - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (1 . 0 当量) 、 アクリロニトリル (1 . 5 当量) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 1 当量) 、 P (o - T o l) ₃ (0 . 2 当量) および T E A (3 . 0 当量) の D M F (2 . 3 M) 中混合物を、 A r 下 1 2 0 ° C で 1 6 時間攪

50

拌した。反応物をTLCによりモニタリングした。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 石油エーテル/EtOAc 20：1から5：1）により精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た。

【0328】

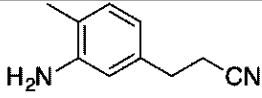
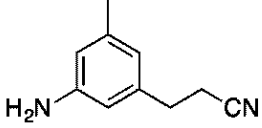
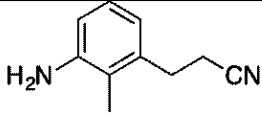
ステップ2：3-（5-アミノ-2-メチルフェニル）プロパンニトリル

(E)-3-（2-メチル-5-ニトロフェニル）アクリロニトリル（1.0当量）のMeOH（0.15M）中溶液に、Pd/C（10重量%、0.02当量）を加えた。反応混合物をH₂下室温で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色固体として得た。LCMS（m/z）：[M+H]⁺ = 161；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.96（d, J = 8.8 Hz, 1H），6.55-6.52（m, 2H），3.57（br s, 2H），2.88（t, J = 7.6 Hz, 2H），2.55（t, J = 8.0 Hz, 2H），2.20（s, 3H）。

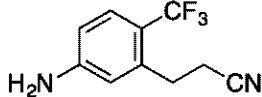
【0329】

中間体B21に記載した手順に従って以下の中間体を調製した。

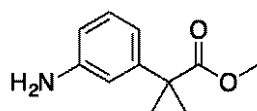
【表13-1】

中間体	構造	LCMS [M+1] ⁺ および/または ¹ H NMR
B22		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).
B23		LC-MS (m/z): [M+H] ⁺ = 161; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.42-6.35 (m, 3H), 3.63 (br, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
B24		LC-MS (m/z): [M+H] ⁺ = 161; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.64 (br, 2H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H).

【表13-2】

B25		LC-MS (m/z): [M+H] ⁺ = 215.
-----	---	--

中間体B26：メチル1-（3-アミノフェニル）シクロプロパン-1-カルボキシレート
【化67】



ステップ1：1-（3-ニトロフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリル

【0330】

2-（3-ニトロフェニル）アセトニトリル（2.0g、12.33mmol、1.0当量）、1,2-ジブロモエタン（3.47g、18.50mmol、1.5当量）、E

t_3NBnCl (562 mg、2.47 mmol、0.2 当量) のトルエン (1.2 M) 中混合物に、 $NaOH$ 水溶液 (50 重量%、10 当量) を加えた。反応混合物を 35℃で 16 時間攪拌した。反応物を TLC および ^1H NMR によりモニタリングした。混合物を水で希釈し、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を 1.0 M HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した時点で、表題化合物 3 (700 mg、30%) を茶褐色固体として得た。

ステップ 2: 1-(3-ニトロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【0331】

1-(3-ニトロフェニル)シクロプロパン (600 mg、3.19 mmol、1.0 当量) の濃 HCl (10 mL) 中溶液に、120℃で 4 時間攪拌した。反応物を LCMS によりモニタリングした。混合物を水で希釈し、 DCM で抽出した。有機層を $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を黒色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M-H]^- = 206$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.55–6.52 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)。

ステップ 3: 1-(3-アミノフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【0332】

1-(3-ニトロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.0 当量) の $MeOH$ (0.24 M) 中溶液に、 Pd/C (20 重量%、0.1 当量) を加えた。混合物を H_2 下 35℃で 3 時間攪拌した。反応物を TLC によりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を茶褐色固体として得た。

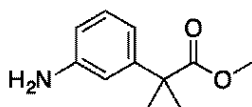
ステップ 4: メチル 1-(3-アミノフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【0333】

1-(3-アミノフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (428 mg、2.41 mmol、1.0 当量) の 2.5 M $HCl/MeOH$ (1.0 当量、0.24 M) 中溶液に、50℃で 3 時間攪拌した。完結するまで反応物を TLC および LC-MS によりモニタリングした。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM に溶解し、 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: $DCM/MeOH$ 1:0 から 20:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 192$ 。

中間体 B27: メチル 2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエート

【化68】



ステップ 1: メチル 2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロパノエート

【0334】

メチル 2-(3-ニトロフェニル)アセテート (1.0 当量) の DMF (0.14 M) 中溶液に、0℃で $t-BuOK$ (3.0 当量) を少しずつ加えた。混合物を同一温度で 10 分間攪拌した。 MeI (5.0 当量) を混合物中に導入し、温度を 5℃未満に維持した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水でクエンチした。得られた溶液を Et_2O で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/ $EtOAc$ 20:1~15:1) により精製して、表題化合物を薄黄色油状物として得た。

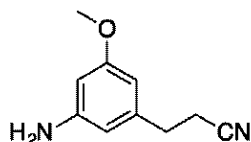
ステップ 2: メチル 2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエート

【0335】

メチル 2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロパノエート (1.0 当量) の Me

OH/H₂O (1:1、0.12 M) 中溶液に、NH₄Cl (10 当量) および Zn (5.0 当量) を加えた。反応物を 80℃ で 2 時間加熱した。反応物を TLC によりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮し、DCM で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 15:1~8:1) により精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)。

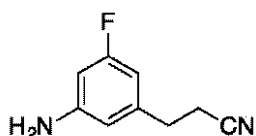
中間体 B 28: 3-(3-アミノ-5-メトキシフェニル)プロパンニトリル
【化 69】



【0336】

中間体 B 2 にて記載した手順に従って中間体を調製した。LCMS (m/z): [M+H]⁺ = 177; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.18-6.13 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 2H, NH₂), 2.82 (t, J = 7.6, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H)。

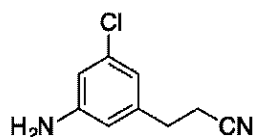
中間体 B 29: 3-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)プロパンニトリル
【化 70】



【0337】

中間体 B 2 にて記載した手順に従って中間体を調製した。LCMS (m/z): [M+1]⁺ = 165.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32-6.26 (m, 3H), 3.80 (br s, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H)。

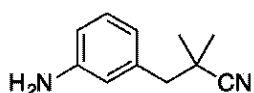
中間体 B 30: 3-(3-アミノ-5-クロロフェニル)プロパンニトリル
【化 71】



【0338】

中間体 B 6 にて記載した手順に従って中間体を調製した。LCMS (m/z): [M+1]⁺ = 181.1。

中間体 B 31: 3-(3-アミノフェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル
【化 72】



10

20

30

40

50

ステップ1：1-（ブロモメチル）-3-ニトロベンゼン

【0339】

1-メチル-3-ニトロベンゼン（1当量）、NBS（1.05当量）およびAIBN（0.03当量）の CCl_4 中溶液を、 95°C で16時間加熱した。完結するまで反応物をTLCでモニタリングした。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液として石油エーテル）により精製して、表題化合物を得た。

ステップ2：2, 2-ジメチル-3-（3-ニトロフェニル）プロパンニトリル

【0340】

-78°C で、LDA（1.1当量）のTHF中溶液に、イソブチロニトリル（1.0当量）のTHF中溶液を加え、得られた溶液を -78°C で30分間撹拌した。次いで1-（ブロモメチル）-3-ニトロベンゼン（1.0当量）のTHF中溶液を加え、反応混合物を室温に3時間加温した。完結した時点で、反応物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（100%石油エーテル）により精製して、表題化合物を得た。

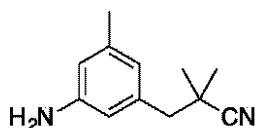
ステップ3：3-（3-アミノフェニル）-2, 2-ジメチルプロパンニトリル

【0341】

2, 2-ジメチル-3-（3-ニトロフェニル）プロパンニトリル（1.0当量）および炭素担持パラジウム（0.03当量）のMeOH中混合物を、 H_2 （バルーン）下室温で16時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を得た。LCMS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175$ ； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.11（t, $J = 7.2$ Hz, 1H），6.65–6.61（m, 3H），3.67（br s, 2H），2.72（s, 2H），1.34（s, 6H）。

中間体B32：3-（3-アミノ-5-メチルフェニル）-2, 2-ジメチルプロパンニトリル

【化73】

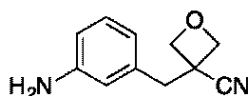


【0342】

中間体B31に記載した手順に従って中間体を調製した。LCMS（ m/z ）： $[\text{M}+1]^+ = 189.3$ ； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 6.46（s, 1H），6.44（s, 1H），6.42（s, 1H），3.61（br s, 2H），2.68（s, 2H），2.25（s, 3H），1.34（s, 6H）。

中間体B33：3-（3-アミノベンジル）オキセタン-3-カルボニトリル

【化74】

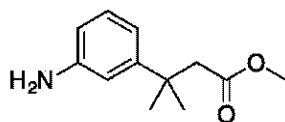


【0343】

中間体B31にて記載した手順に従うことにより中間体を調製した。最終ステップのニトロのアミンへの還元は、 $\text{Pd}/\text{C}/\text{H}_2$ 方法の代わりに $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ を使用した。LCMS（ m/z ）： $[\text{M}+1]^+ = 189.2$ 。

中間体B34：メチル3-（3-アミノフェニル）-3-メチルブタノエート

【化 7 5】



ステップ 1：3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルブタン酸

【0344】

3-メチルブタ-2-エン酸 (1 当量)、 AlCl_3 (2 当量) のブロモベンゼン (bromobenzene) (4 当量) 中混合物を、 65°C で 1 時間攪拌した。混合物を NaOH 水溶液でクエンチし、 EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) で洗浄した。水性相をクエン酸溶液で中和し、 EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^- = 255$ 。

10

ステップ 2：3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタン酸

【0345】

3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルブタン酸 (1.6 当量) および KNO_3 (1.0 当量) の濃 H_2SO_4 (1.2 M) 中混合物を、 -30°C で 5 分間攪拌した。混合物を水でクエンチし、 EtOAc ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 5/1$ から $2/1$) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^- = 300$ 。

20

ステップ 3：3-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタン酸

【0346】

3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタン酸 (1 当量) および Pd/C (10%、0.03 当量) の MeOH (0.3 M) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194$ 。

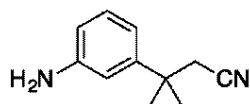
ステップ 4：メチル 3-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタノエート

3-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタン酸 (1.55 mmol) の 1 M HCl/MeOH (0.16 M) 中溶液を、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を黄色固体として得た。LCMS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208$ 。

30

中間体 B35：3-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタンニトリル

【化 7 6】



ステップ 1：3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタンアミド

【0347】

3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタン酸 (1.0 当量) の THF (0.25 M) 中溶液に、 HATU (1.3 当量)、 DIEA (2.0 当量) および NH_4Cl (2.0 当量) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、 EA ($2 \times 30\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301.0$ 。

40

ステップ 2：3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタンニトリル

【0348】

3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタンアミド (1.0 当量) の DMF (0.66 M) 中溶液に、 $(\text{CNCl})_3$ (1.2 当量) を加え、得られた混合物

50

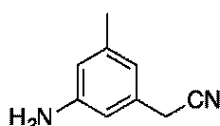
を室温で16時間撹拌した。混合物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EA ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 5:1$ から $1:1$) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

ステップ3: 3-(3-アミノフェニル)-3-メチルブタンニトリル

【0349】

3-(4-ブromo-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタンニトリル (1.0 当量) の MeOH (0.4 M) 中溶液に、10% Pd/C (10 重量%、0.03 当量) を加えた。混合物を H_2 下室温で16時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を真空で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.1$ 。
中間体 B36: 2-(3-アミノ-5-メチルフェニル)アセトニトリル

【化77】



ステップ1: 1-(ブromoメチル)-3-メチル-5-ニトロベンゼン

【0350】

1,3-ジメチル-5-ニトロベンゼン (1.0 当量)、NBS (1.1 当量) および BPO (0.015 当量) の CCl_4 (0.5 M) 中混合物を、Ar 下 95°C で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

ステップ2: 2-(3-メチル-5-ニトロフェニル)アセトニトリル

【0351】

1-(ブromoメチル)-3-メチル-5-ニトロベンゼン (1.0 当量)、KCN (2.0 当量) の DMSO (0.65 M) 中混合物を、Ar 下 40°C で終夜撹拌した。完結した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル: $\text{EtOAc} = 5:1$) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。

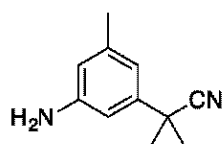
ステップ3: 2-(3-アミノ-5-メチルフェニル)アセトニトリル

【0352】

2-(3-メチル-5-ニトロフェニル)アセトニトリル (1.0 当量) および Pd/C (10%、0.01 当量) の MeOH (0.1 M) 中混合物を、 H_2 (風船) 下室温で2時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル: $\text{EtOAc} = 1:1$) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 147$ 。

中間体 B37: 2-(3-アミノ-5-メチルフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【化78】



ステップ1: 2-メチル-2-(3-メチル-5-ニトロフェニル)プロパンニトリル

【0353】

0°C で、2-(3-メチル-5-ニトロフェニル)アセトニトリル (1.0 当量) の DMF (0.13 M) 中撹拌溶液に、Ar 雰囲気下 $t\text{-BuOK}$ (3.0 当量) を少しずつ加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を氷水でクエンチし、 EtOAc

10

20

30

40

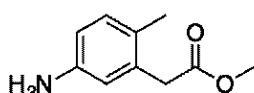
50

cで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／ $\text{EtOAc}=25:1$ から $10:1$ ）により精製して、表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.09（s，1H），8.02（s，1H），7.69（s，1H），2.51（s，3H），1.78（s，6H）。

ステップ2：2-（3-アミノ-5-メチルフェニル）-2-メチルプロパンニトリル【0354】

2-メチル-2-（3-メチル-5-ニトロフェニル）プロパンニトリル（1.0当量）の MeOH （0.06M）中溶液に、 Pd/C （10重量%、0.04当量）を加え、得られた混合物を H_2 下室温で6時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／ $\text{EtOAc}=20:1$ から $8:1$ ）により精製して、表題化合物を油状物として得た。 LCMS （ m/z ）：[$\text{M}+\text{H}$] $^+=175.0$ 。

中間体B38：メチル2-（5-アミノ-2-メチルフェニル）アセテート【化79】



ステップ1：2-（2-メチル-5-ニトロフェニル）酢酸【0355】

0°C で、2-（ α -トリル）酢酸（3.5g、23.6mmol、1.0当量）の DCM （20mL）中混合物に、予め冷却した濃 H_2SO_4 （10mL）および HNO_3 （1.0mL）の混合物を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した後、氷水中に注ぎ入れた。白色固体を濾取し、固体ケーキを水で洗浄し、真空乾固した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{DCM}/\text{MeOH}=10:1$ ）によりさらに精製して、表題化合物を得た。

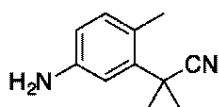
ステップ2：メチル2-（2-メチル-5-ニトロフェニル）アセテート【0356】

2-（2-メチル-5-ニトロフェニル）酢酸（1.7g、6.52mmol、1.0当量）の MeOH （8.0mL）中溶液に、 SOCl_2 （5.2g、5.0当量）を加え、反応混合物を Ar 下 40°C で16時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を黄色油状物として得た。

ステップ3：メチル2-（5-アミノ-2-メチルフェニル）アセテート【0357】

メチル2-（2-メチル-5-ニトロフェニル）アセテート（200mg、0.96mmol、1.0当量）および Pd/C （10%、20mg）の MeOH （20mL）中混合物を、 H_2 （風船）下室温で2時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル： $\text{EtOAc}=10:1$ ）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。 LCMS （ m/z ）：[$\text{M}+\text{H}$] $^+=180$ 。

中間体B39：2-（5-アミノ-2-メチルフェニル）-2-メチルプロパンニトリル【化80】



ステップ1：（2-メチル-5-ニトロフェニル）メタノール【0358】

10

20

30

40

50

メチル 2-メチル-5-ニトロベンゾエート (1.0 当量) の EtOH (0.5 M) 中溶液に、0℃で $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.2 当量)、続いて NaBH_4 (2.0 当量) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した後、氷水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 10:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。

ステップ 2: 2-(クロロメチル)-1-メチル-4-ニトロベンゼン

【0359】

0℃で、(2-メチル-5-ニトロフェニル)メタノール (1.0 当量) の DCM (0.3 M) 中溶液に、 SOCl_2 (5.0 mL) を滴下添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した後、冷 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、化合物を白色固体として得た。

ステップ 3: 2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)アセトニトリル

【0360】

2-(クロロメチル)-1-メチル-4-ニトロベンゼン (1.0 当量) の DMSO (0.27 M) 中溶液に、KCN (2.0 当量) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、氷水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 5:1~3:1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。

ステップ 4: 2-メチル-2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパンニトリル

【0361】

0℃で、2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)アセトニトリル (1.0 当量) の DMSO (0.5 M) 中溶液に、NaOH 水溶液 (5.0 mL、30 重量%)、続いて MeI (10 当量) を加えた。混合物を 0℃で 5 分間攪拌し、次いで NH_4Cl 水溶液でクエンチした。混合物を後処理し、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc = 20:1~8:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。

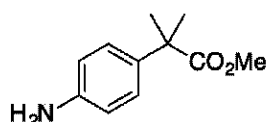
ステップ 5: 2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【0362】

2-メチル-2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパンニトリル (1.0 当量) および Pd/C (10 重量%、0.05 当量) の MeOH (0.04 M) 中混合物を、 H_2 下室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.2$ 。

中間体 B40: メチル 2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエート

【化81】



ステップ 1: メチル 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパノエート

【0363】

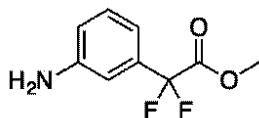
-5℃で、メチル 2-(4-ニトロフェニル)アセテート (1.0 当量) の DMF (0.1 M) 中溶液に、NaH (3.0 当量) を少しずつ加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を -5℃に再度冷却し、MeI (6.0 当量) を滴下添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去した時点で表題化合物を黄色固体として得た。

ステップ 2: メチル 2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエート

【0364】

メチル 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパノエート(1.0当量)、Pd/C(10重量%、0.03当量)のMeOH(0.1M)中混合物を、H₂下室温で3時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た。LC-MS(m/z): [M+H]⁺=194.0。

中間体B41:メチル 2-(3-アミノフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート
【化82】



10

ステップ1:メチル 2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロフェニル)アセテート

【0365】

-70℃で、メチル 2-(3-ニトロフェニル)アセテート(1.0当量)のTHF(0.13M)中攪拌溶液に、KHMDs(3.0当量)の溶液を滴下添加した。混合物を-70℃で20分間攪拌し、次いでFN(SO₂Ph)₂(3.0当量)のTHF(1.5M)中溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を-70℃で30分間攪拌し、-10℃に加温した。反応物を水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル/EtOAc=20:1から10:1)により精製して、表題化合物を油状物として得た。

20

ステップ2:メチル 2-(3-アミノフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート

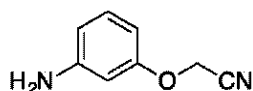
【0366】

メチル 2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロフェニル)アセテート(1当量)およびPd/C(10%、0.03当量)のMeOH(0.2M)中混合物を、H₂(風船)下室温で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル/EtOAc=10:1から5:1)により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LCMS(m/z): [M+H]⁺=202。

30

中間体B42:2-(3-アミノフェノキシ)アセトニトリル

【化83】



【0367】

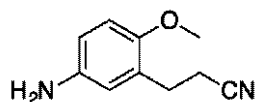
3-ニトロフェノール(1.0当量)、2-ブロモアセトニトリル(1.2当量)およびK₂CO₃(2.0当量)のCH₃CN(0.5M)中混合物を、室温で16時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、2-(3-ニトロフェノキシ)アセトニトリルの粗生成物を得、これを65℃で3時間Zn(1.0当量)、飽和NH₄Cl/MeOH(5mL/5mL)で処理した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル:EtOAc=50:1)により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LCMS(m/z): [M+1]⁺=149.0。

40

中間体B43:3-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)プロパンニトリル

50

【化 8 4】



ステップ 1：(E) - 3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) アクリロニトリル
【0368】

3 - ブロモ - 4 - メトキシアニリン (1 当量)、アクリロニトリル (5 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05 当量) およびトリエチルアミン (1.25 当量) の DMF 中混合物を、アルゴンによりフラッシュし、マイクロ波反応器中 100℃ で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 6 : 1) により精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た。

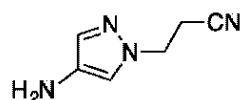
10

ステップ 2：3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) プロパンニトリル
【0369】

(E) - 3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) アクリロニトリル (1 当量) および Pd/C (10 重量%、0.05 当量) の MeOH (0.05 M) 中混合物を、 H_2 下室温で 16 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た。LCMS (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 177.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.72–6.68 (m, 1H), 6.60–6.56 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)。

20

中間体 B 4 4：3 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル
【化 8 5】



ステップ 1：3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル

30

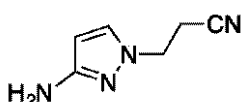
4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (1.0 当量)、アクリロニトリル (1.0 当量) および Na_2CO_3 (2.0 当量) の H_2O (0.9 M) 中混合物を、Ar 下 50℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を DCM / i-PrOH = 5 : 1 (100 mL × 3) および H_2O (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：石油エーテル / EtOAc = 4 : 1 から 1 : 1) により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 167.3$ 。

ステップ 2：3 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル

3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル (1.0 当量) および Zn (10.0 当量) の飽和 NH_4Cl / MeOH 水溶液 (1 : 2、0.1 M) 中混合物を、80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：DCM / MeOH = 10 : 1) により精製して、表題化合物を茶褐色油状物として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 137.4$ 。

40

中間体 B 4 5：3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル
【化 8 6】



50

最初のステップにおいて出発物として 3-ニトロ-1H-ピラゾールおよび溶媒として 1:1 H₂O / THF を使用し、中間体 B 4 4 にて記載した手順に従って本中間体を調製した。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 137.0。

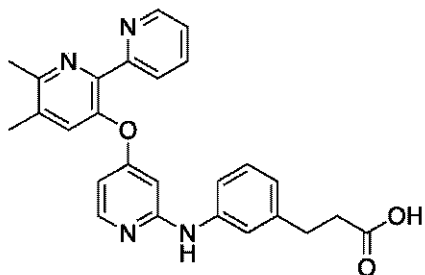
【実施例】

【0370】

(実施例 1)

3-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

【化 8 7】



10

ステップ 1: メチル 3-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパノエート

【0371】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン (中間体 A 1、1.0 当量)、メチル 3-(3-アミノフェニル)プロパノエート (中間体 B 1、1.0 当量)、Cs₂CO₃ (2.0 当量)、キサントホス (0.1 当量) および Pd(OAc)₂ (0.1 当量) のジオキサン (0.064 M) 中混合物を、Ar 下 120℃ で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc 5:1 から 0:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+1]⁺ = 455。

20

ステップ 2: 3-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

【0372】

メチル 3-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパノエート (1.0 当量) の THF (0.022 M) 中溶液に、1N NaOH 水溶液 (45 当量) を加えた。反応溶液を 70℃ に加熱し、2 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を HPLC (移動相: CH₃CN/H₂O/0.1% HCOOH) により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を白色固体 (ギ酸塩) として得た。LC-MS (m/z): [M+1]⁺ = 441.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.50 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.4H, HCOOH), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。

30

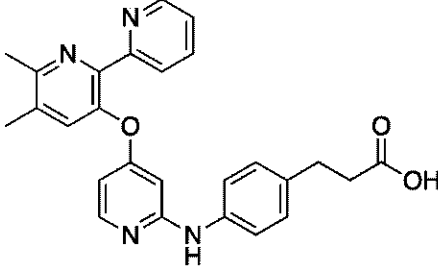
40

50

【 0 3 7 3 】

適切な中間体を使用し、実施例 1 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。実施例番号の無い化合物は、式 (I) または (II) に含まれていない。

【表 1 4 - 1】

実施例	構造	LCMS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H NMR
	 中間体 A1 および B3 から調製。	441.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H, HCOOH), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

10

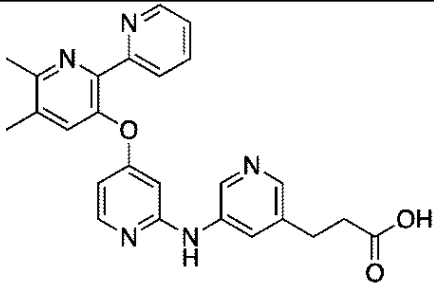
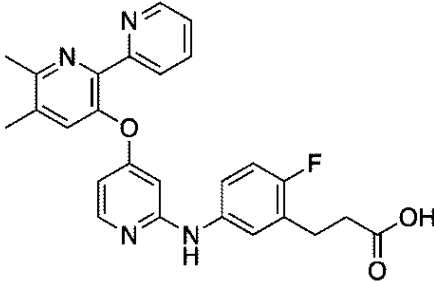
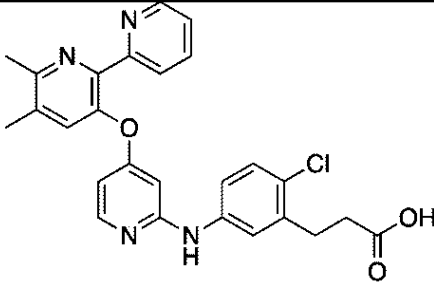
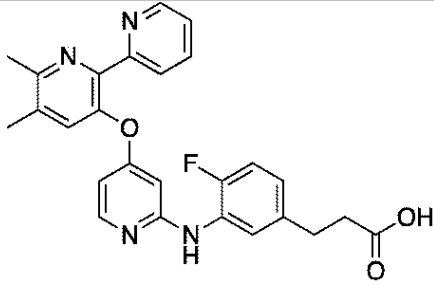
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

	 中間体 A1 および B19から調製。	442.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
4	 中間体 A1 および B10から調製。	459.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
5	 中間体 A1 および B13から調製。	475.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1つのCH ₂ およびメチル基は溶媒に覆われた, 2.34 (s, 3H).
6	 中間体 A1 および B11から調製。	459.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

10

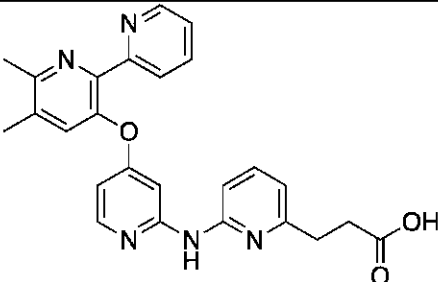
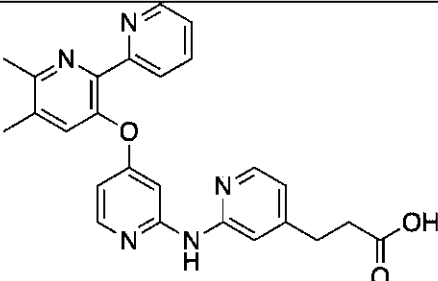
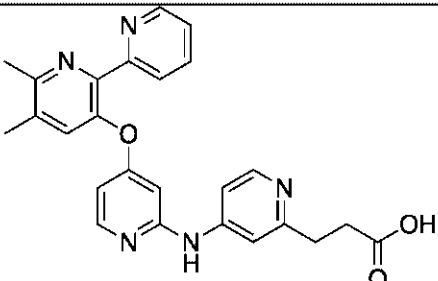
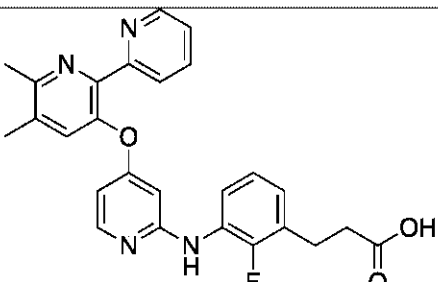
20

30

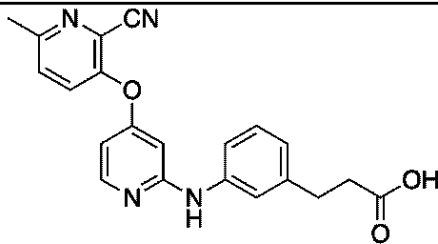
40

50

【表 1 4 - 3】

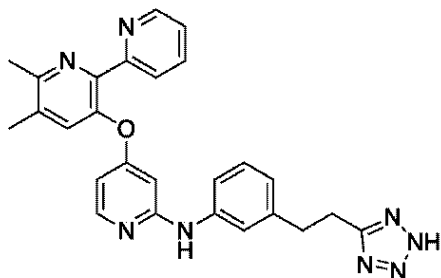
7	 中間体 A1 および B17から調製。	442.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.68 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.62-2.57 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).
	 中間体 A1 および B18から調製。	442.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).
	 中間体 A1 および B20から調製。	442.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1.4H, HCOOH), 8.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
10	 中間体 A1 および B12から調製。	459.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.38 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

【表 1 4 - 4】

11	 中間体 A13 および B1から調製。	375.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).
----	--	-------	--

(実施例 12)

N-(3-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-アミン
【化 88】



10

【0374】

ステップ1: 3-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル

【0375】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン (中間体 A1、1.0 当量)、3-(3-アミノフェニル)プロパンニトリル (中間体 B2、1.0 当量)、 Cs_2CO_3 (2.0 当量)、キサントホス (0.1 当量) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 当量) のジオキサン (0.06 M) 中混合物を、120℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 石油エーテル/EtOAc 1:1 から 0:1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 422$ 。

20

【0376】

ステップ2: N-(3-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-アミン

【0377】

上記生成物 (1.0 当量)、 Bu_2SnO (2.0 当量) および TMSN_3 (5.0 当量) のジオキサン (0.08 M) 中混合物を、Ar 下 120℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を HPLC (移動相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{HCOOH}$) により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[\text{M}+1]^+ = 465.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (td, $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (dd, $J = 6.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.13 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.96 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

30

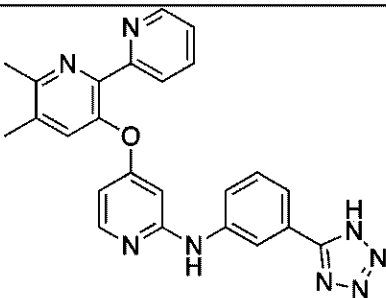
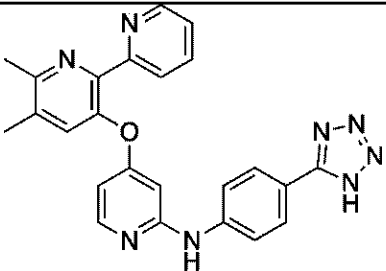
40

【0378】

適切な中間体を使用し、実施例 12 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

50

【表 15 - 1】

実施例	構造	LCMS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> +1] ⁺	¹ H NMR
13	 中間体 A1 および市販の3-アミノベンゾニトリルから調製。	437.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
14	 中間体 A1 および市販の4-アミノベンゾニトリルから調製。	437.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 7H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

10

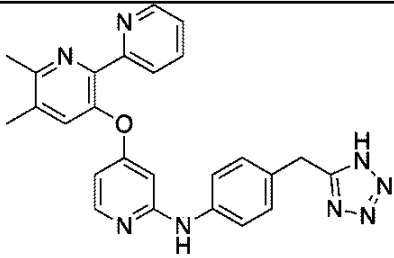
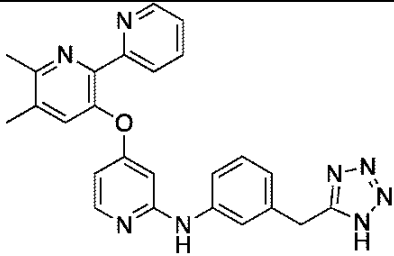
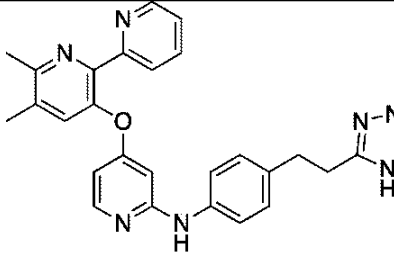
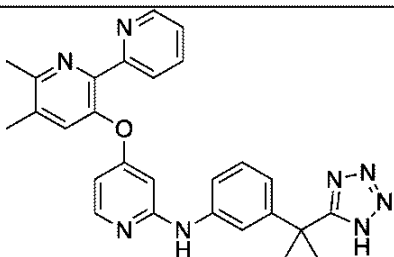
20

30

40

50

【表 15 - 2】

15	 中間体 A1 および市販の2-(4-アミノフェニル)アセトニトリルから調製。	451.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.75H, HCOOH), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
16	 中間体 A1 および市販の2-(3-アミノフェニル)アセトニトリルから調製。	451.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (br s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
17	 中間体 A1 および B4 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 0.4H, HCOOH), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
18	 中間体 A1 および B5 から調製。	479.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

10

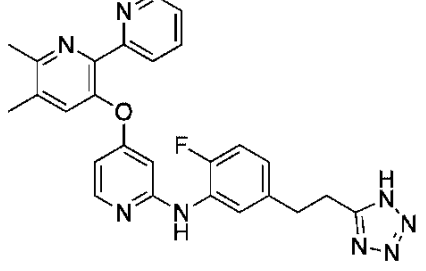
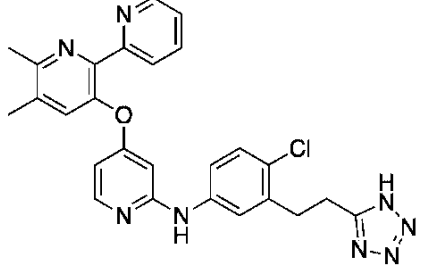
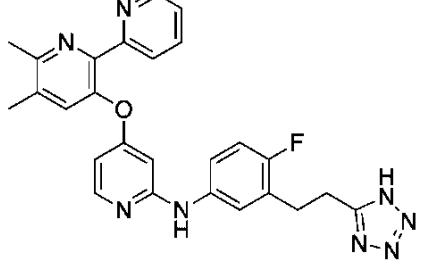
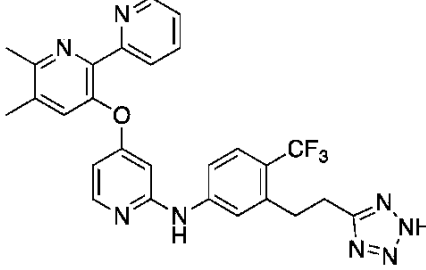
20

30

40

50

【表 15 - 3】

19	 中間体 A1 および B7 から調製。	483.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53-8.50 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
20	 中間体 A1 および B9 から調製。	499.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H, HCOOH), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
21	 中間体 A1 および B6 から調製。	483.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.01 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
22	 中間体 A1 および B25 から調製。	533.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.25 (br s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

10

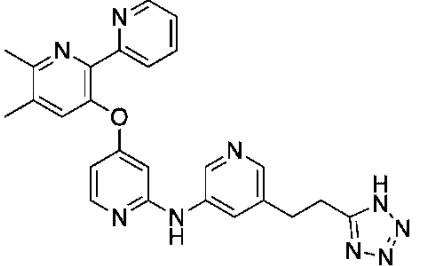
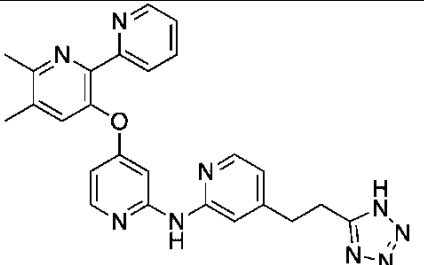
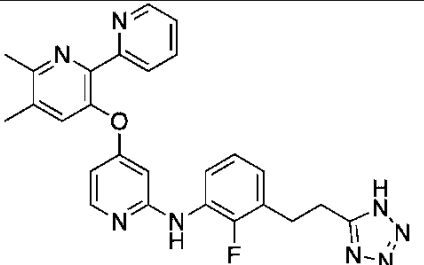
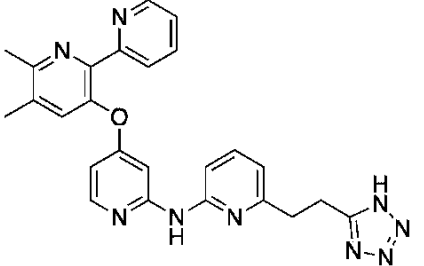
20

30

40

50

【表 15 - 4】

23	 中間体 A1 および B16 から調製。	466.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.49-8.54 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
24	 中間体 A1 および B15 から調製。	466.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.19 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
25	 中間体 A1 および B8 から調製。	483.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
26	 中間体 A1 および B14 から調製。	466.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 6.0, 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

10

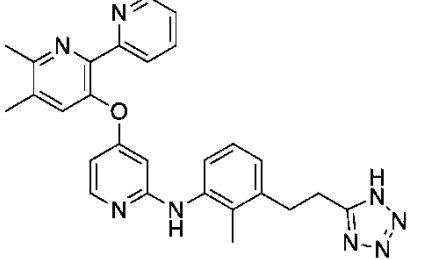
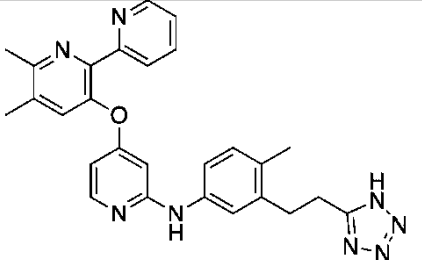
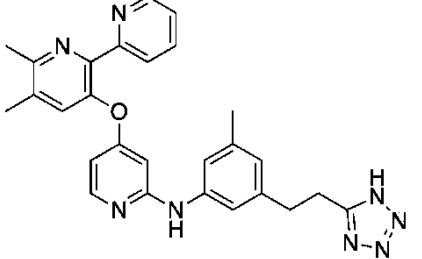
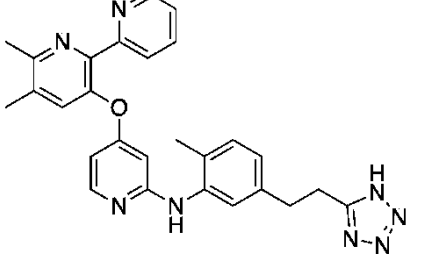
20

30

40

50

【表 15 - 5】

27	 中間体 A1 および B24 から調製。	479.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 0.7H, HCOOH), 7.87 (td, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-3.36 (m, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
28	 中間体 A1 および B21 から調製。	479.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 0.6H, HCOOH), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41-3.37 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
29	 中間体 A1 および B23 から調製。	479.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41-3.37 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
30	 中間体 A1 および B22 から調製。	479.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41-3.37 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

10

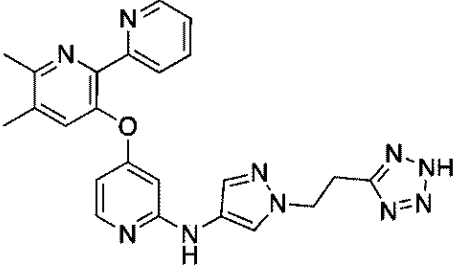
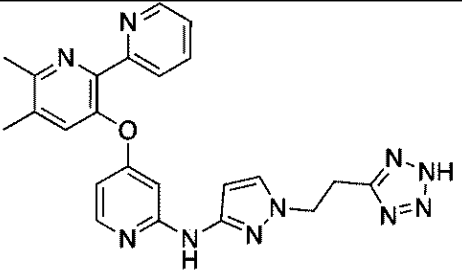
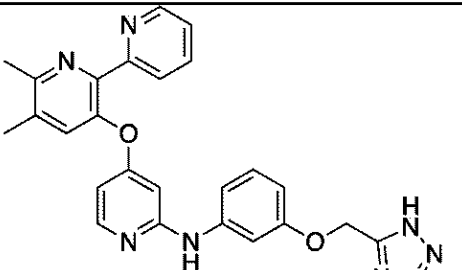
20

30

40

50

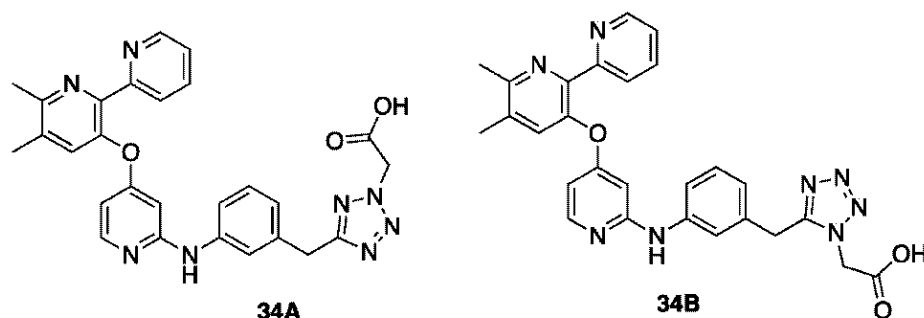
【表 15 - 6】

31	 中間体 A1 および B44 から調製。	455.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.82-87.77 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
32	 中間体 A1 および B45 から調製。	455.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (2H, MeOH と重なる), 2.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
33	 中間体 A1 および B42 から調製。	467.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

(実施例 34)

2 - (5 - (3 - ((4 - ((5, 6 - ジメチル - [2, 2' - ビピリジン] - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ベンジル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) 酢酸 (34A) および 2 - (5 - (3 - ((4 - ((5, 6 - ジメチル - [2, 2' - ビピリジン] - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ベンジル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル) 酢酸 (34B)

【化 89】



ステップ1: *tert*-ブチル 2-(5-(3-(4-(5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンジル)-2*H*-テトラゾール-2-イル)アセテートおよび *tert*-ブチル 2-(5-(3-(4-(5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンジル)-1*H*-テトラゾール-1-イル)アセテート

【0380】

N-(3-(1*H*-テトラゾール-5-イル)メチル)フェニル)-4-(5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-アミン(実施例16、1.0当量)のアセトン(0.01M)中攪拌溶液に、Ar下0℃でK₂CO₃(1.5当量)を加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、*tert*-ブチル 2-ブromoアセテート(1.5当量)を滴下添加した。混合物を室温にゆっくり加温し、5時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Clでクエンチした。混合物をDCM/水の間で分配した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮し、分取HPLC(移動相:0.1%TFA/MeCN/H₂O)により精製して、表題化合物AおよびBを黄色油状物として得た。LC-MS(m/z): [M+1]⁺=565。

【0381】

34A異性体のためのステップ2: 2-(5-(3-(4-(5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンジル)-2*H*-テトラゾール-2-イル)酢酸

【0382】

上記混合物(1.0当量)のMeCN(0.2M)中攪拌溶液に、4N HCl/ジオキサン(80当量)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をHPLC(移動相:MeCN/H₂O/0.1%HOAc)により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を得た。LC-MS(m/z): [M+1]⁺=509.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 1H), 8.48(dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.95(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.82(td, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.77(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(ddd, J=7.6, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.73(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.34(dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.08(d, J=2.4 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.21(s, 2H), 2.51(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

【0383】

34B異性体のためのステップ2: 2-(5-(3-(4-(5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンジル)-1*H*-テトラゾール-1-イル)酢酸

【0384】

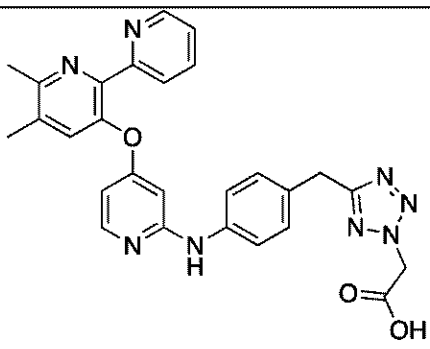
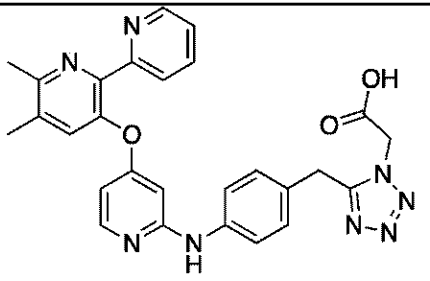
ステップ1からの混合物(1.0当量)のMeCN(0.2M)中攪拌溶液に、4N HCl/ジオキサン(80当量)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をHPLC(移動相:MeCN/H₂O/0.1%HOAc)により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を得た。LC-MS(m/z): [M+1]⁺=509.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 1H), 8.50(dd, J=4.8, 0.4 Hz, 1H), 7.96(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.84(td, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.54(dd, J=9.2, 0.8 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7

. 32 (ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

【0385】

実施例34に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表16-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO)
35A	 実施例15から調製。	509.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H, HCOOH), 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.34 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
35B		509.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H, HCOOH), 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.33 (dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H),

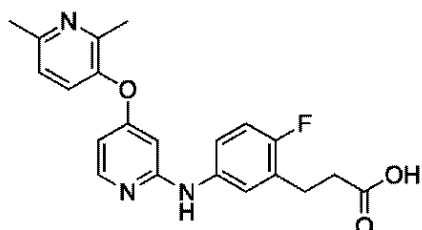
【表16-2】

	実施例15から調製。		4.99 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
--	------------	--	---

(実施例36)

3-(5-((4-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)プロパン酸

【化90】



【0386】

ステップ1: メチル3-(5-((4-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オ

キシ) ピリジン-2-イル) アミノ) -2-フルオロフェニル) プロパノエート

【0387】

3-((2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) -2, 6-ジメチルピリジン (中間体A2、1.0当量)、メチル3-(5-アミノ-2-フルオロフェニル) プロパノエート (中間体B10、1.3当量)、Pd(OAc)₂ (0.1当量)、キサントホス (0.1当量) およびCs₂CO₃ (2.0当量) のジオキサン (0.29M) 中混合物を、115℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 石油エーテル/EtOAc 10:1から3:1) により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS: [M+H]⁺ = 396.2。

10

【0388】

ステップ2: 3-(5-((4-((2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) アミノ) -2-フルオロフェニル) プロパン酸

【0389】

メチル3-(5-((4-((2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) アミノ) -2-フルオロフェニル) プロパノエート (1.0当量) およびNaOH (5.0当量) のMeOH/H₂O (容量/容量5:1、0.08M) 中混合物を、50℃で2時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をHPLC (移動相: 0.1% NH₃·H₂O/MeCN/H₂O) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 382.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

20

【0390】

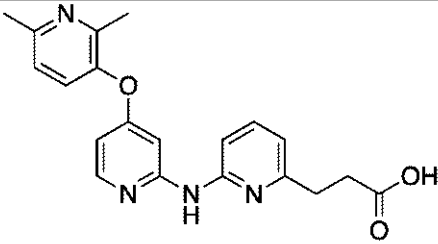
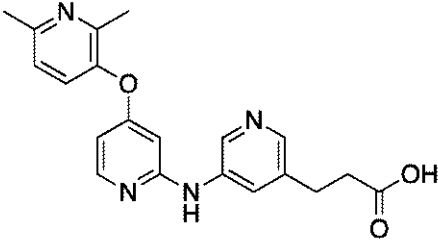
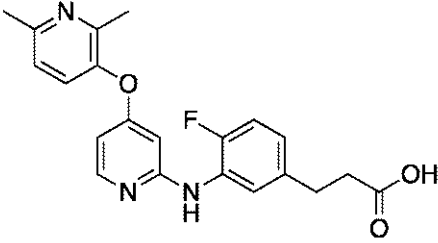
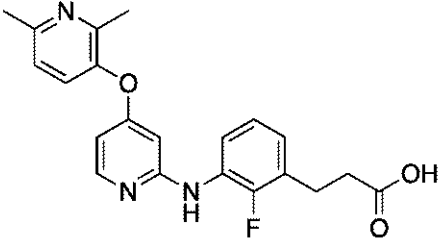
適切な中間体を使用し、実施例36に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

30

40

50

【表 17-1】

実施例	構造	LCMS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H NMR
37	 中間体 A2 および B17から調製。	365.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.66 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).
	 中間体 A2 および B19から調製。	365.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).
39	 中間体 A2 および B11から調製。	382.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).
40	 中間体 A2 および B12から調製。	382.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz,

10

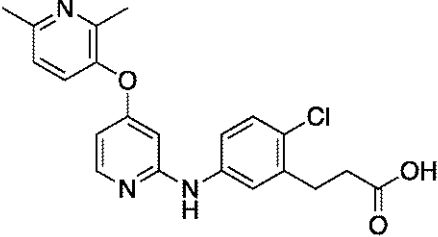
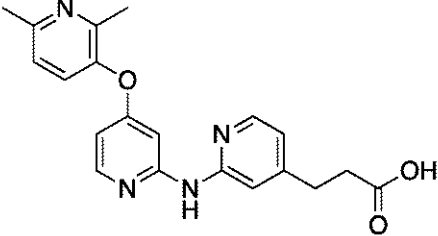
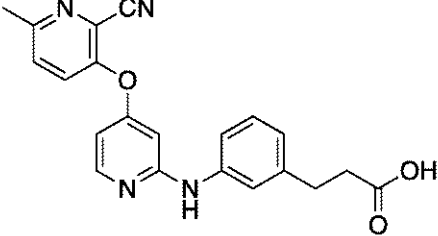
20

30

40

50

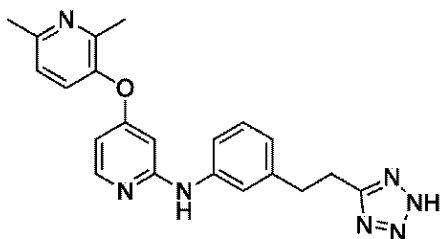
【表 17-2】

			2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).
41	 中間体 A2 および B13から調製。	398.1	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
	 中間体 A2 および B18から調製。	365.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
43	 中間体 A13 および B1 から調製。	375.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (m, 2H).

(実施例 44)

N-(3-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-アミン

【化 91】



【0391】

ステップ1: 3-(3-(4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル

【0392】

3-(4-(2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジメチルピリジン (中間体 A2、1.0 当量)、3-(3-アミノフェニル)プロパンニトリル (中間体 B2、1.3 当量)、 Cs_2CO_3 (2.0 当量)、キサントホス (0.1 当量)、Pd(OAc) $_2$ (0.1 当量) のジオキサン (0.2 M) 中混合物を、115℃で16時間攪拌した。

反応物を LC-MS によりモニタリングした。溶液を室温に冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 3:2) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺ = 345。

【0393】

ステップ2: N-(3-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-4-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-アミン

【0394】

3-(3-((4-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル (1.0 当量)、TMSN₃ (5.0 当量) および Bu₂SnO (2.0 当量) のジオキサン (0.06 M) 中混合物を、120 °C で 16 時間攪拌した。反応物を LC-MS によりモニタリングした。混合物溶液を冷却した。有機相を濃縮した。残渣を HPLC (移動相: 0.1% HCOOH/MeCN/H₂O) により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を白色固体 (ギ酸塩) として得た。LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺ = 388.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 8.17 (s, 0.6H, HCOOH), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

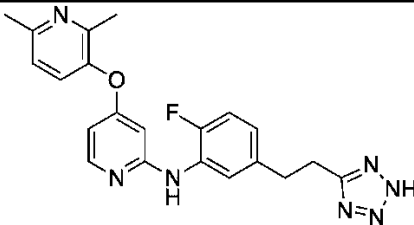
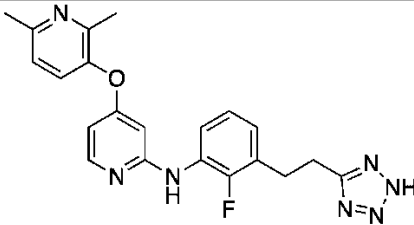
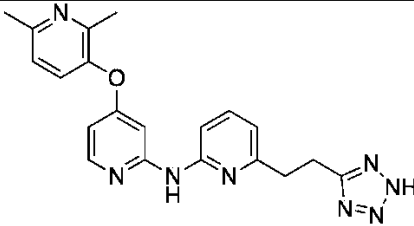
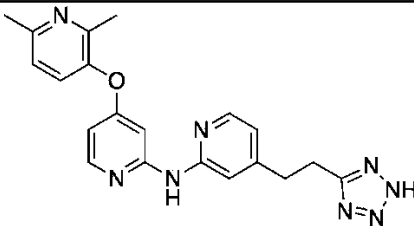
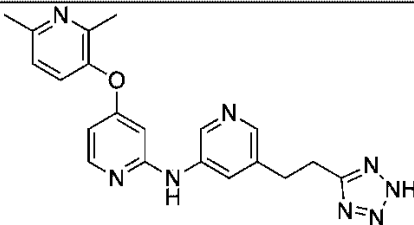
【0395】

適切な中間体を使用し、実施例 44 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表 18-1】

実施例	構造	LCMS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H NMR

【表 18-2】

45	 中間体 A2 および B7 から調製。	406.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.6, 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
46	 中間体 A2 および B8 から調製。	406.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
47	 中間体 A2 および B14 から調製。	389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
48	 中間体 A2 および B15 から調製。	389.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
49		389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> =

10

20

30

40

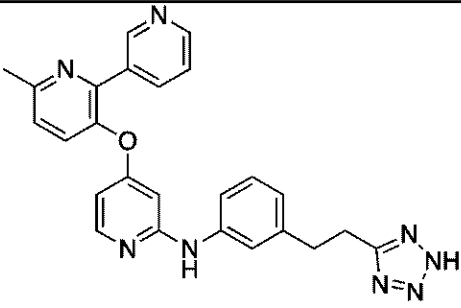
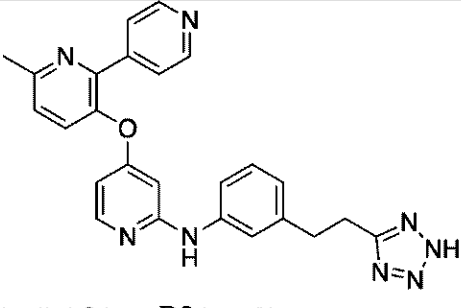
50

3-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパニトリル(1.0当量)、 TMSN_3 (5.0当量)および Bu_2SnO (2.0当量)のジオキサン(0.17M)中混合物を、 120°C で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH8:1)により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 7H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

【0400】

適切な中間体を使用し、実施例52に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表19-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [$\text{M}+1$] ⁺	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz)
53	 中間体 A7 および B2 から調製。	451.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
54	 中間体 A8 および B2 から調製。	451.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 8.0$ Hz,

10

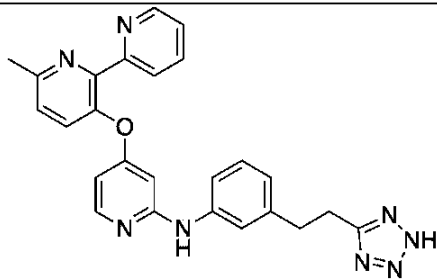
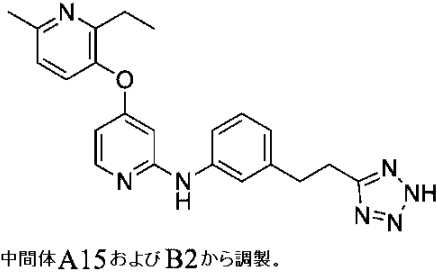
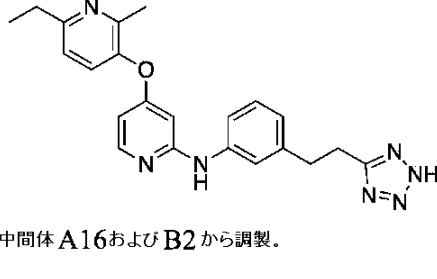
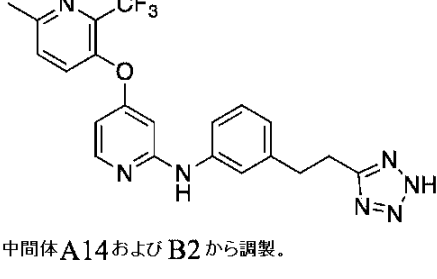
20

30

40

50

【表 19 - 2】

			2H), 2.96 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
55	 中間体 A3 および B2 から調製。	451.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.30 (br, 1H), 6.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
56	 中間体 A15 および B2 から調製。	402.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 8.15 (s, HCOOH , 1H), 8.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
57	 中間体 A16 および B2 から調製。	402.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 8.30 (s, HCOOH , 1.2H), 8.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
58	 中間体 A14 および B2 から調製。	442.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H),

10

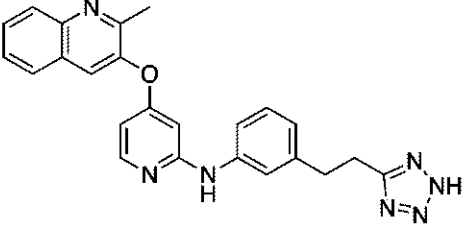
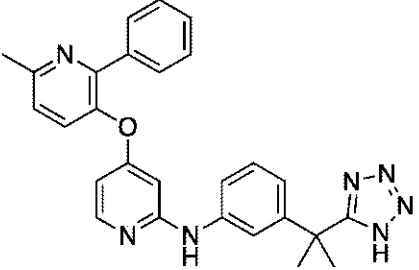
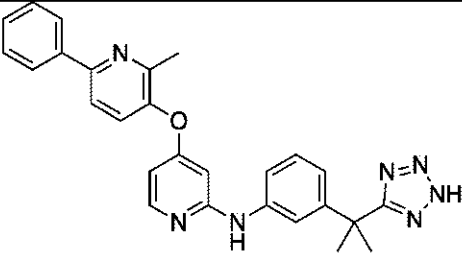
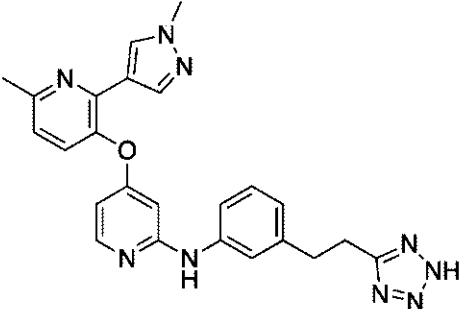
20

30

40

50

【表 19 - 3】

59	 中間体 A17 および B2 から調製。	424.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).
60	 中間体 A6 および B5 から調製。	464.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> 4) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 3H), 6.89 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.78 (s, 6H).
61	 中間体 A65 および B5 から調製。	464.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H, HCOOH), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).
62	 中間体 A66 および B2 から調製。	454.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).

10

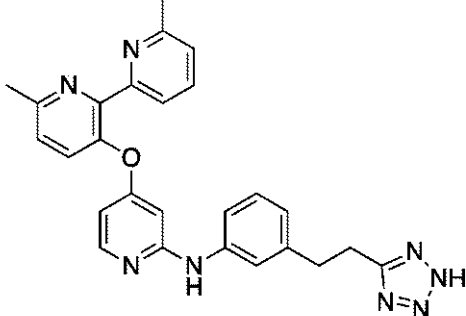
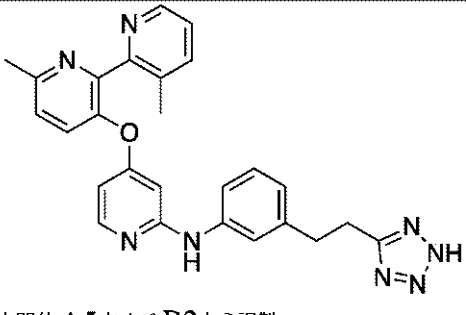
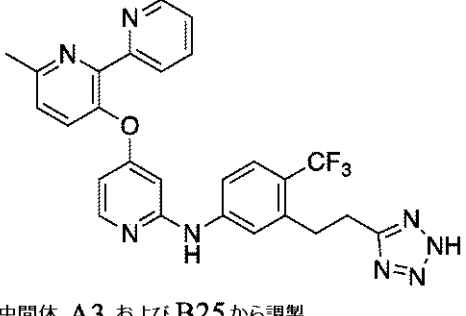
20

30

40

50

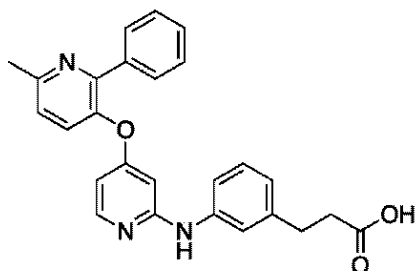
【表 19 - 4】

63	 中間体 A4 および B2 から調製。	465.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H, HCOOH), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.87 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
64	 中間体 A5 および B2 から調製。	465.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
65	 中間体 A3 および B25 から調製。	519.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 6.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.20 (br s, 4H), 2.63 (s, 3H).

(実施例 66)

3 - (3 - ((4 - ((6 - メチル - 2 - フェニルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロパン酸

【化 93】



【0401】

3 - (3 - ((4 - ((6 - メチル - 2 - フェニルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) プロパニトリル (実施例 52 のステップ 1、1.0 当量) および KOH (10.0 当量) のジオキサン / H₂O (5 : 1、0.07 M) 中

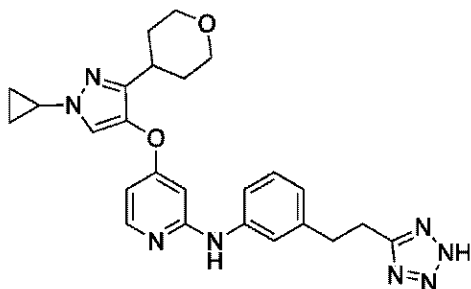
混合物を、 120°C で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、ジオキサンを除去した。残渣を1N HCl（水溶液）でpH 6～7に調節し、固体を濾取し、 H_2O で洗浄した。固体をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH 8：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.4$ ； ^1H NMR（ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 9.64（br. s，1H），7.76–7.72（m，3H），7.41–7.35（m，4H），7.23–7.17（m，2H），7.14（s，1H），6.99（dd， $J = 7.6$ ，1.6 Hz，1H），6.40（d， $J = 2.0\text{ Hz}$ ，1H），6.21（dd， $J = 6.0$ ，2.0 Hz，1H），2.95（t， $J = 6.8\text{ Hz}$ ，2H），2.66（t， $J = 6.8\text{ Hz}$ ，2H），2.65（s，3H）。

10

（実施例67）

N-（3-（2-（2H-テトラゾール-5-イル）エチル）フェニル）-4-（（1-シクロプロピル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ピリジン-2-アミン

【化94】



20

【0402】

ステップ1：3-（3-（（4-（（1-シクロプロピル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル

30

2-クロロ-4-（（1-シクロプロピル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ピリジン（中間体A12、1.0当量）、3-（3-アミノフェニル）プロパンニトリル（中間体B2、1.3当量）、Pd（OAc）₂（0.1当量）、キサントホス（0.1当量）およびCs₂CO₃（2.0当量）のジオキサン（0.21M）中溶液に、 115°C で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/EtOAc 10：1から2：1）により精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$ 。

【0403】

40

ステップ2：N-（3-（2-（2H-テトラゾール-5-イル）エチル）フェニル）-4-（（1-シクロプロピル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ピリジン-2-アミン

3-（3-（（4-（（1-シクロプロピル-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル（1.0当量）、TMSN₃（5.0当量）およびBu₂SnO（2.0当量）のジオキサン（0.12M）中混合物を、 120°C で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（溶出液：DCM/MeOH 10：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS（ m/z ）： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.5$ ； ^1H NMR（4

50

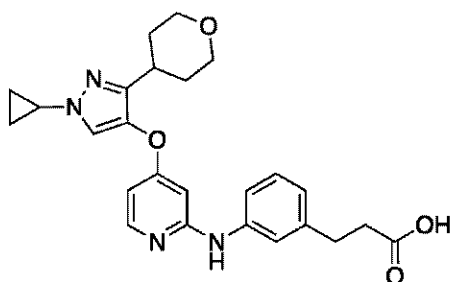
00 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.84–3.81 (m, 2H), 3.68–3.63 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.74–2.69 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 4H), 1.03–0.91 (m, 4H).

10

(実施例 68)

3-(3-((4-((1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

【化 95】



20

【0404】

3-(3-((4-((1-シクロプロピル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパニトリル(実施例 67 のステップ 1、1.0 当量)および KOH (5.0 当量)の DMSO/H₂O (容量/容量=1:1、0.12 M)中混合物を、120℃で 16 時間攪拌した。反応物を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を濾過し、濾液を 1.0 M HCl 水溶液で pH 7 に調節した。沈殿した固体を濾取した。濾過ケーキを水で洗浄し、HPLC (移動相: 0.1% NH₃·H₂O/MeCN/H₂O)により精製した。フラクションを集め、溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 449.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.84–3.80 (m, 2H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.34–3.27 (m, 2H), 2.76–2.71 (m, 3H), 2.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.67–1.62 (m, 4H), 1.03–0.93 (m, 4H).

30

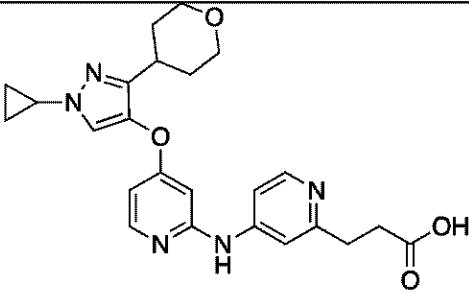
40

【0405】

適切な中間体を使用し、実施例 1 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

50

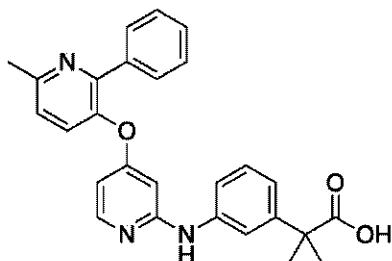
【表 20】

実施例	構造	LCMS (<i>m/z</i>) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
	 中間体 A12 および B20 から調製。	450.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.03-0.93 (m, 4H).

(実施例 70)

2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

【化 96】



【0406】

ステップ1: 2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル

【0407】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2-フェニルピリジン(中間体 A6、1.0 当量)、2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(中間体 B5、1.5 当量)、Cs₂CO₃(2.0 当量)、キサントホス(0.1 当量)、Pd(OAc)₂(0.1 当量)のジオキサン(0.3 M)中溶液を、120℃で16時間撹拌した。反応物を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液 石油エーテル/EtOAc 100:1 から 10/1)により精製して、表題化合物を得た。LC-MS (*m/z*): [M+H]⁺ = 421.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.27 (m, 6H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

【0408】

ステップ2: 2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

【0409】

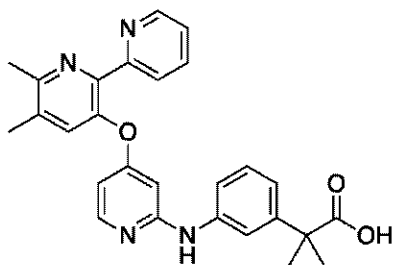
2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル(1.0当量)の濃HCl水溶液(0.06M)中溶液を、密封管中110℃で16時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニタリングした。混合物をHPLC(0.1%NH₃・H₂O/ACN/H₂O)により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 440.5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

10

(実施例71)

2-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸

【化97】



20

【0410】

ステップ1: 2-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル
【0411】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-5,6-ジメチル-2,2'-ビピリジン(中間体A1、1.0当量)、2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(中間体B5、1.1当量)、Pd(OAc)₂(0.1当量)およびキサントホス(0.1当量)のジオキサン(0.18M)中混合物を、120℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物溶液を室温に冷却し、EtOAc(50mL)で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。有機相を濃縮し、残渣を分取TLCにより精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 436.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58-8.56 (m, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.29 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).

30

40

【0412】

ステップ2: 2-(3-((4-((5,6-ジメチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸

【0413】

上記生成物(1.0当量)のHCl(12N水溶液)中混合物(0.04M)を、密封管中110℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物

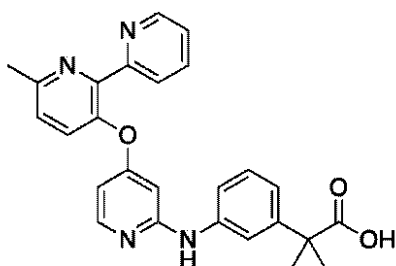
50

溶液をHPLC (CH₃CN/H₂O/0.1% HCOOH) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 455.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H, HCOOH), (m, 1H), 7.92 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

10

(実施例72)

2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸
【化98】



20

【0414】

ステップ1: 2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2,2'-ビピリジン (中間体A3、1.0当量)、2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (中間体B5、1.5当量)、Cs₂CO₃ (2.0当量)、キサントホス (0.1当量)、Pd(OAc)₂ (0.1当量) のジオキサン (0.033 M) 中混合物を、120℃で16時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。有機相を減圧下で濃縮した。残渣をHPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) により精製して、生成物を白色固体として得た。

30

LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 422.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.91-7.75 (m, 5H), 7.48-7.25 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

40

【0415】

ステップ2: 2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

2-メチル-2-(3-((4-((6-メチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパンニトリル (1.0当量)、KOH (20当量) のジオキサン-H₂O (1:1、0.015 M) 中混合物を、120℃で36時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物溶液を室温に冷却し、濃縮した。残渣をHPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 441.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.25 (b

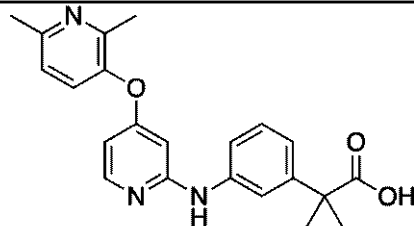
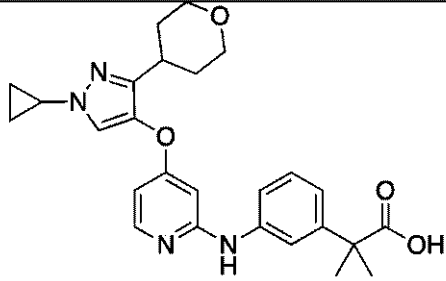
50

r, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.86–6.81 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

【0416】

適切な中間体を使用し、実施例72に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表21-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
73	 中間体 A2 および B5 から調製。	378.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).
74	 中間体 A12 および B5 から調製。	463.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 0.5H, HCOOH), 7.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.58 (sep, 3.6 Hz, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 2.79 (tt, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.88–1.60 (m,

10

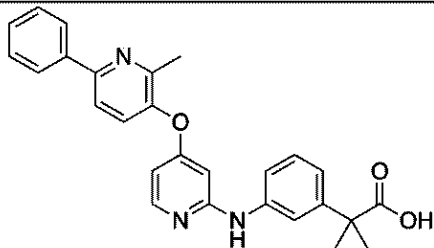
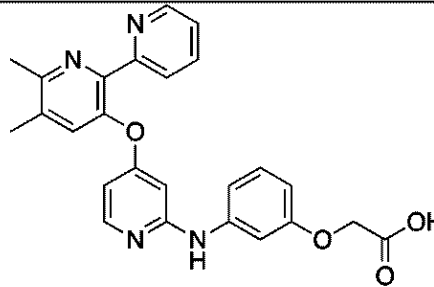
20

30

40

50

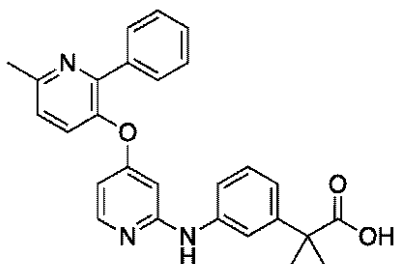
【表 2 1 - 2】

			4H), 1.52 (s, 6H), 1.03-0.93 (m, 4H).
75	 中間体 A65 および B5 から調製。	440.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).
76	 中間体 A1 および B42 から調製。	443.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

(実施例 77)

1 - (3 - ((4 - ((6 - メチル - 2 - フェニルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸

【化 99】



【0417】

ステップ1：メチル 1 - (3 - ((4 - ((6 - メチル - 2 - フェニルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート。

3 - ((2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メチル - 2 - フェニルピリジン (中間体 A6、1.0 当量)、メチル 1 - (3 - アミノフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (中間体 B26、1.0 当量)、キサントホス (0.1 当量)、Cs₂CO₃ (2.0 当量) および Pd(OAc)₂ (0.1 当量) のジオキサン (0.17 M) 中混合物を、管反応器中で密封した。得られた混合物を Ar 下 115 °C で 16 時間撹拌した。反応物を LC-MS によりモニタリングした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (溶出液：DCM/MeOH 20 : 1) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 452.3。

【0418】

ステップ2：1 - (3 - ((4 - ((6 - メチル - 2 - フェニルピリジン - 3 - イル)

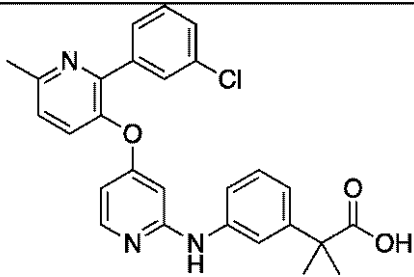
オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸
【0419】

メチル1-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(100mg、0.22mmol、1.0当量)、NaOH水溶液(2.0M、5.0当量)のMeOH(0.05M)中混合物を、50℃で2時間攪拌した。反応物をLC-MSによりモニタリングした。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC(移動相:0.1% HCOOH/MeCN/H₂O)により精製した。溶媒を凍結乾燥器により除去して、表題化合物を白色固体(ギ酸塩)として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 438.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H, HCOOH), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.03 (m, 2H).

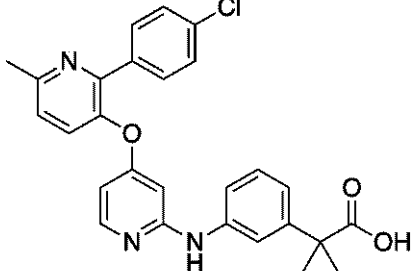
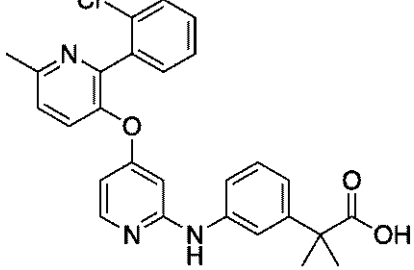
【0420】

適切な中間体を使用し、実施例77に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表22-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
78	 中間体 A9 および B27 から調製。	474.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.00 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

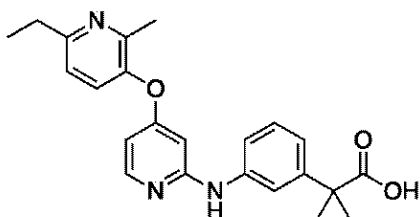
【表 2 2 - 2】

79	 中間体 A10 および B27 から調製。	474.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (dt, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dt, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.00 (dt, <i>J</i> = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).
80	 中間体 A11 および B27 から調製。	474.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

(実施例 8 1)

2 - (3 - ((4 - ((6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸

【化 1 0 0】



ステップ 1 : メチル 2 - (3 - ((4 - ((6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパノエート

【 0 4 2 1】

3 - ((2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - エチル - 2 - メチルピリジン (中間体 A 1 6 、 1 . 0 当量) 、 メチル 2 - (3 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロパノエート (中間体 B 2 7 、 1 . 5 当量) 、 Cs₂CO₃ (2 . 0 当量) 、 キサントホス (0 . 1 当量) および Pd (OAc)₂ (0 . 1 当量) のジオキサン (0 . 1 M) 中混合物を、 1 1 5 °C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : 石油エーテル / EtOAc = 1 0 : 1 から 1 : 1) により精製して、表題化合物を得た。LC-MS (*m/z*) : [*M* + *H*]⁺ = 4 0 6 . 2 。

ステップ 2 : 2 - (3 - ((4 - ((6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸

【 0 4 2 2】

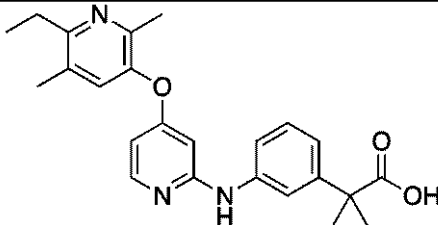
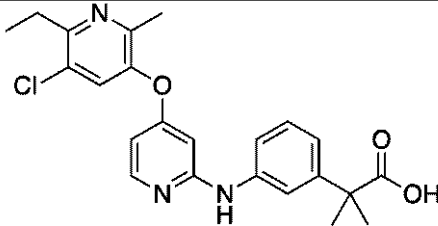
メチル 2 - (3 - ((4 - ((6 - エチル - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパノエート (1 . 0 当量) および KOH (5 . 0 当量) の MeOH / H₂O (4 : 1 、 0 . 0 5 M) 中混合物を、 5 0 °C で 1 6 時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、水性残渣を 1 . 0 M HCl 水溶液

でpH約7に調節した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水した。粗生成物を分取HPLC（移動相：0.1% NH₃・H₂O/MeCN/H₂O）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z) : [M+H]⁺ = 392.3 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H) .

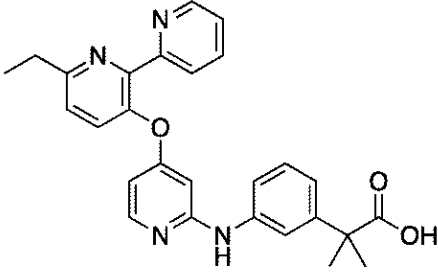
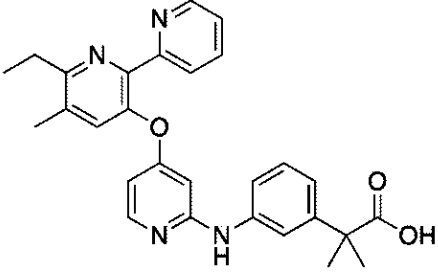
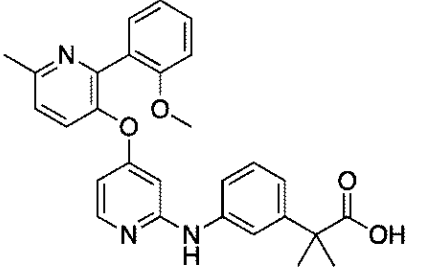
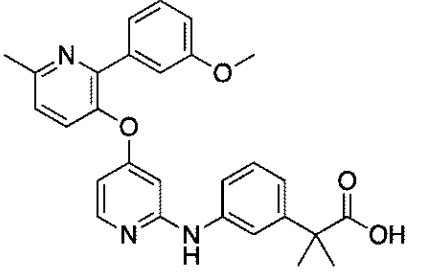
【0423】

適切な中間体を使用し、実施例81に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表23-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
82	 中間体A49およびB27から調製。	406.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.51 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
83	 中間体A50およびB27から調製。	426.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【表 2 3 - 2】

84	 中間体 A21および B27から調製。	455.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.86 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
85	 中間体 A23および B27から調製。	469.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.92 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
86	 中間体 A37および B27 から調製。	470.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).
87	 中間体 A38および B27 から調製。	470.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 7H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.92 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

10

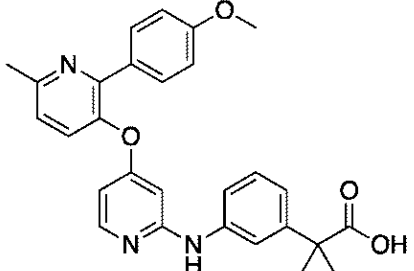
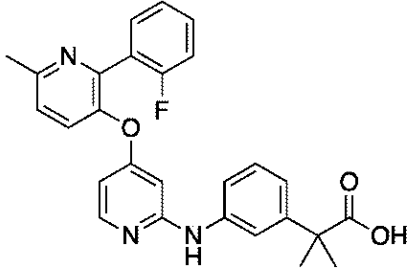
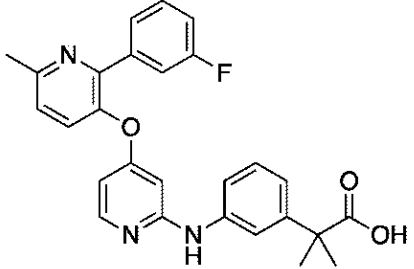
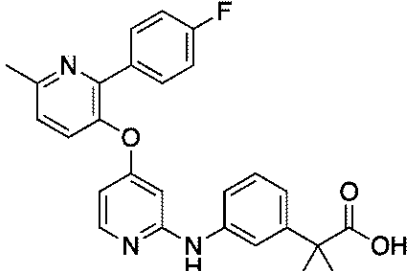
20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

88	 中間体 A39 および B27 から調製。	470.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).
89	 中間体 A28 および B27 から調製。	458.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H, CO ₂ H), 9.02 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.49-7.439 (m, 4H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).
90	 中間体 A29 および B27 から調製。	458.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 5H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).
91	 中間体 A30 および B27 から調製。	458.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

10

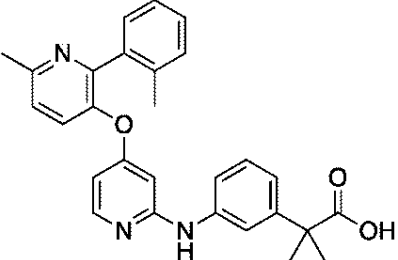
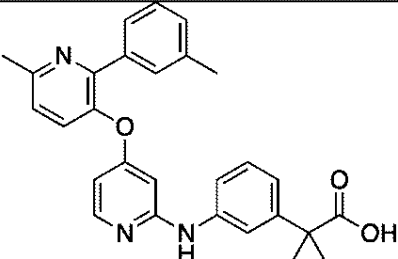
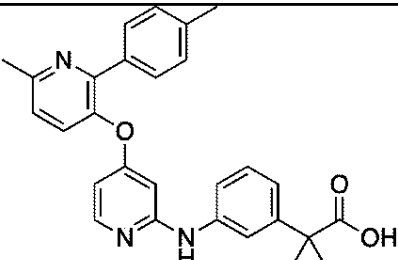
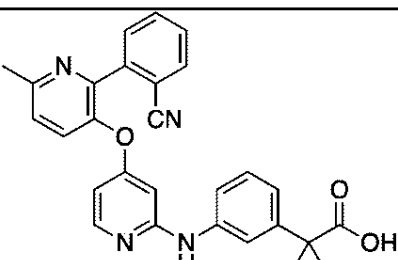
20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

92	 中間体 A34 および B27 から調製。	454.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.14 (m, 6H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
93	 中間体 A35 および B27 から調製。	454.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).
94	 中間体 A36 および B27 から調製。	454.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).
95	 中間体 A31 および B27 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

10

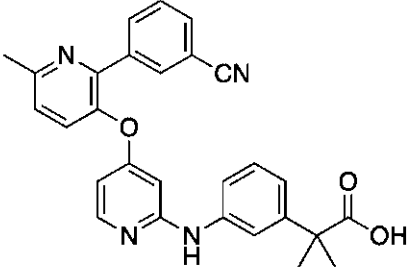
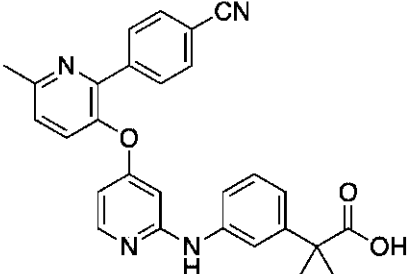
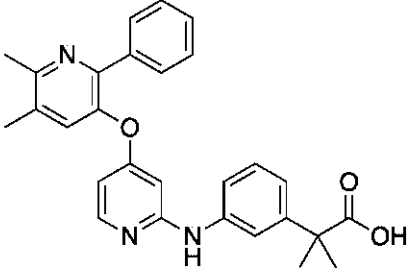
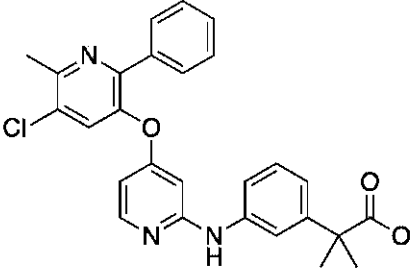
20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

96	 中間体 A32 および B27 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).
97	 中間体 A33 および B27 から調製。	465.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
98	 中間体 A22 および B27 から調製。	454.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).
99	 中間体 A40 および B27 から調製。	474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

10

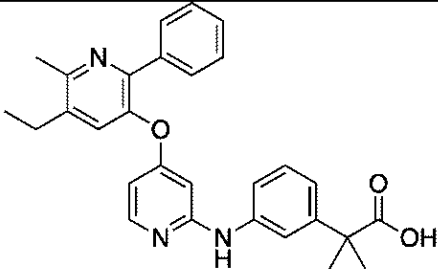
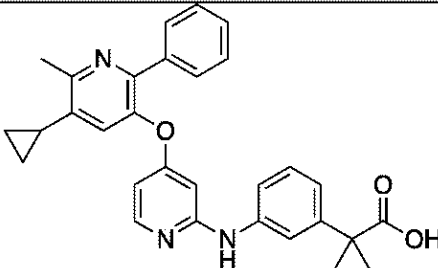
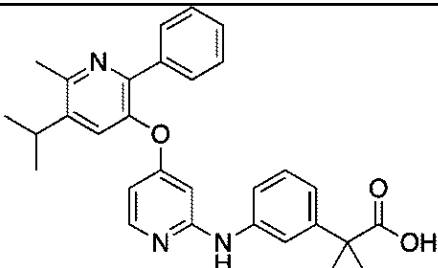
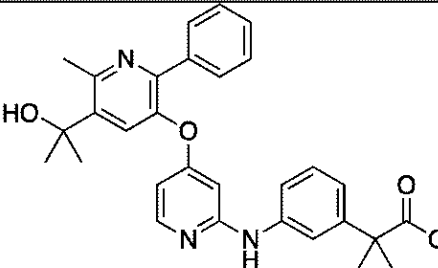
20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

100	 中間体 A42 および B27 から調製。	468.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.73 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
101	 中間体 A41 および B27 から調製。	480.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H).
102	 中間体 A43 および B27 から調製。	482.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.14 (m, 5H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.06 (quin, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
103	 中間体 A44 および B27 から調製。	498.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.42 (s, 6H).

10

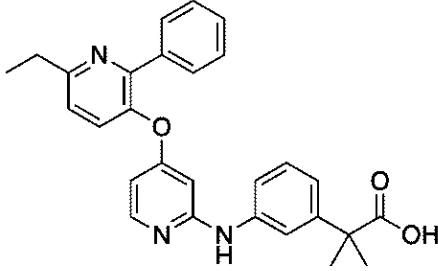
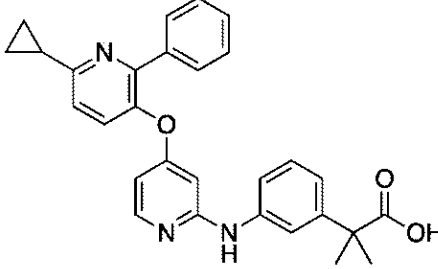
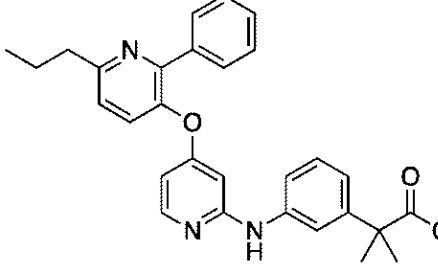
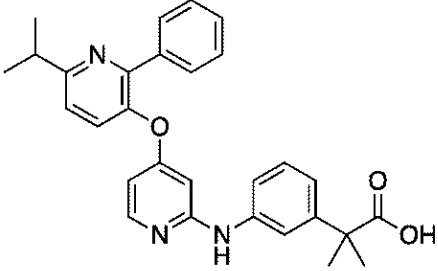
20

30

40

50

【表 2 3 - 7】

104	 中間体 A45および B27から調製。	454.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
105	 中間体 A48および B27から調製。	466.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 4H), 7.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H).
106	 中間体 A47および B27から調製。	468.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.81 (sext, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
107	 中間体 A46および B27から調製。	468.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.26 (br s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.15 (sept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

10

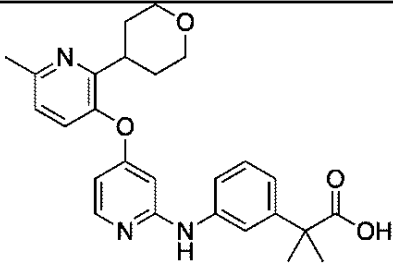
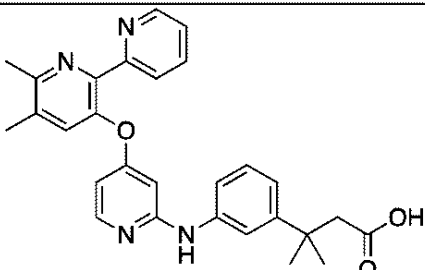
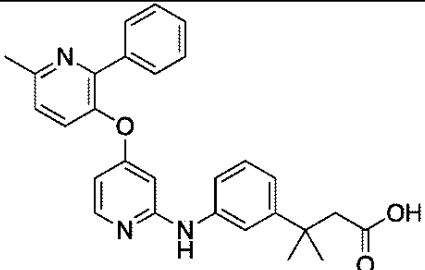
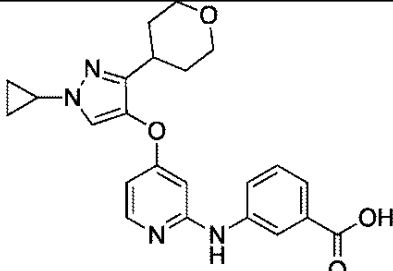
20

30

40

50

【表 2 3 - 8】

108	 中間体 A25 および B27 から調製。	448.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).
109	 中間体 A1 および B34 から調製。	469.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).
110	 中間体 A6 および B34 から調製。	454.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (s, 6H) 溶媒ピークと重なりCH ₂ は喪失
	 中間体 A12 および市販のメチル3-アミノベンゾエートから調製。	421.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.43 (td, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 4H), 1.14-1.00 (m, 4H).

10

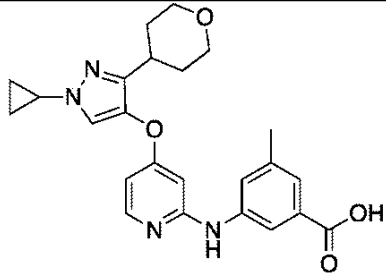
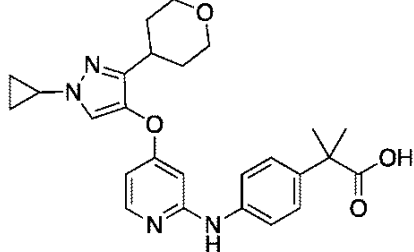
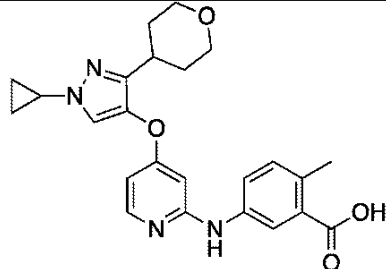
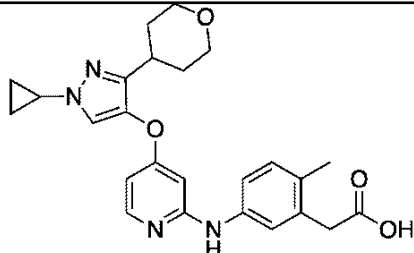
20

30

40

50

【表 2 3 - 9】

	 中間体 A12 および市販の3-アミノ-5-メチルベンゾエートから調製。	435.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 4H).
	 中間体 A12 および B40 から調製。	463.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.37 (s, 6H), 1.04-0.93 (m, 4H).
	 中間体 A12 および市販の3-アミノ-6-メチルベンゾエートから調製。	435.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.66-1.62 (m, 4H), 1.02-0.92 (m, 4H).
115	 中間体 A12 および B38 から調製。	449.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71-2.70 (m, 1H), 2.14 (s,

10

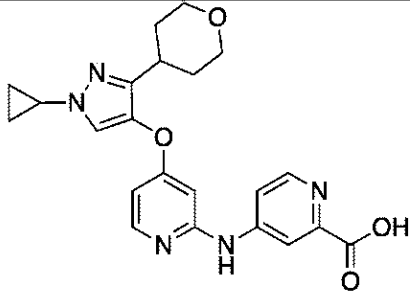
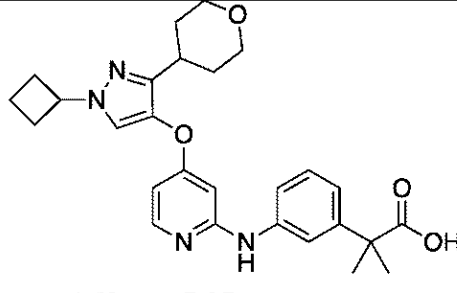
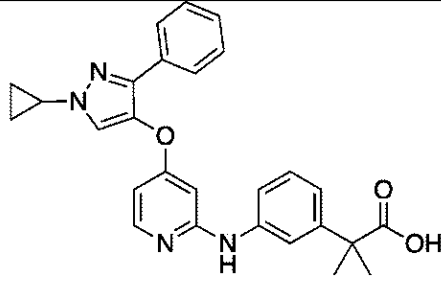
20

30

40

50

【表 2 3 - 1 0】

			3H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.04-0.91 (m, 4H).
	 中間体 A12 および市販の4-アミノピコリネートから調製。	422.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 4H).
118	 中間体 A63 および B27 から調製。	477.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (quin, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.44 (td, <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).
119	 中間体 A51 および B27 から調製。	455.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H).

10

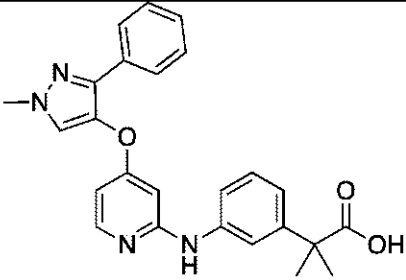
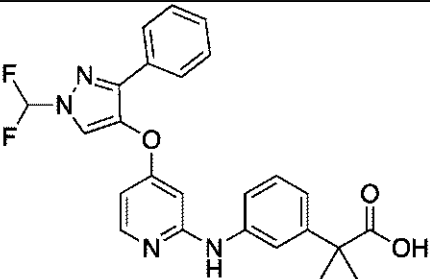
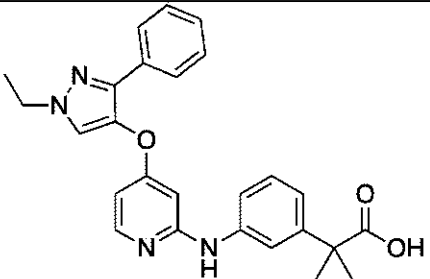
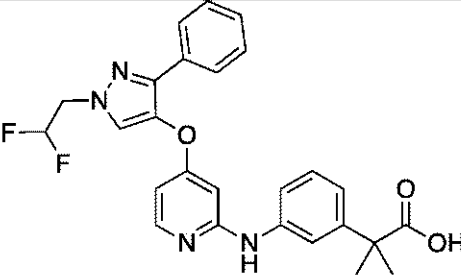
20

30

40

50

【表 2 3 - 1 1】

120	 中間体 A57 および B27 から調製。	429.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (br, 1H, HCO ₂ H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).
121	 中間体 A64 および B27 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 59.2 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 6H).
122	 中間体 A58 および B27 から調製。	443.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.43 (m, 9H).
123	 中間体 A59 および B27 から調製。	479.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (br, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (tt, <i>J</i> = 55.2, 4.0 Hz, 1H), 4.57 (dt, <i>J</i> = 14.0, 4.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

10

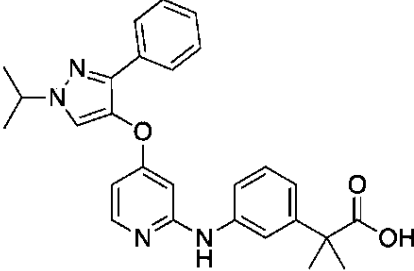
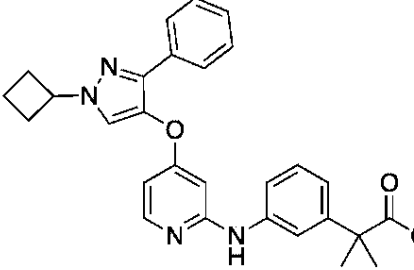
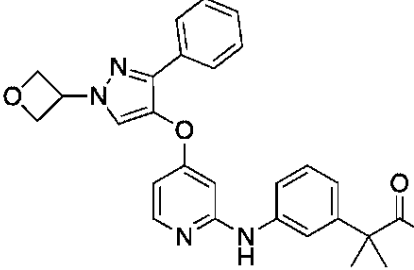
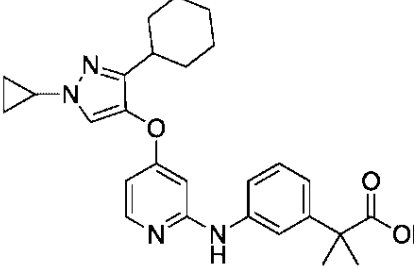
20

30

40

50

【表 2 3 - 1 2】

124	 中間体 A60 および B27 から調製。	457.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.52 (sept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 6H).
125	 中間体 A56 および B27 から調製。	469.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.19 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).
126	 中間体 A61 および B27 から調製。	471.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 5.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H).
127	 中間体 A52 および B27 から調製。	461.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 8H), 1.30-1.187 (m, 4H), 1.04-0.97 (m, 4H).

10

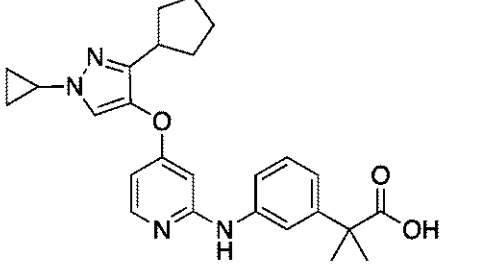
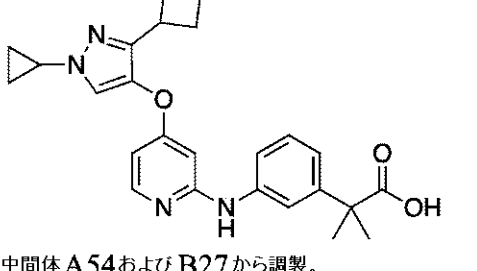
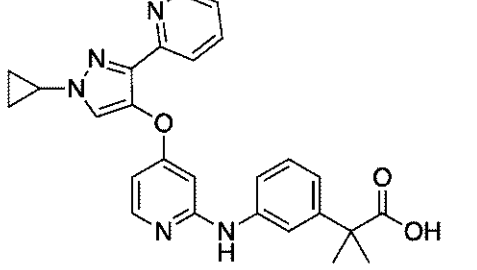
20

30

40

50

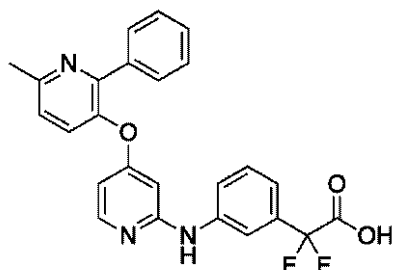
【表 2 3 - 1 3】

128	 中間体 A53 および B27 から調製。	447.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.14-1.00 (m, 4H).
129	 中間体 A54 および B27 から調製。	433.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.31-1.82 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 4H).
130	 中間体 A55 および B27 から調製。	456.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69-8.67 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.03-0.90 (m, 4H).

(実施例 1 3 1)

2, 2-ジフルオロ-2-(3-((4-((6-メチル-2-フェニルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)酢酸

【化 1 0 1】



【0 4 2 4】

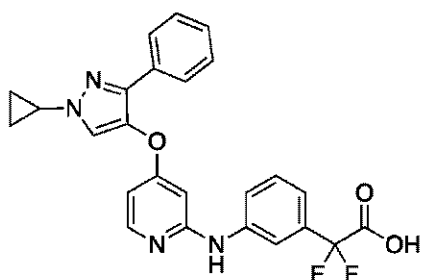
3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチル-2-フェニルピリジン (中間体 A 6、1.0 当量)、メチル 2-(3-アミノフェニル)-2, 2-ジフルオロアセテート (中間体 B 4 1、2.2 当量)、Cs₂CO₃ (2.0 当量)、キサントホ

ス (0.10 当量)、Pd (OAc)₂ (0.10 当量) のジオキサン (0.23 M) 中混合物を、Ar 雰囲気下 110 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC (移動相: 0.1% HCOOH / CH₃CN / H₂O) により精製して、表題化合物を固体として得た。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 448.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.24 (s, 0.4H, HCO₂H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

10

(実施例 132)

2-(3-((4-((1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,2-ジフルオロ酢酸
【化 102】



20

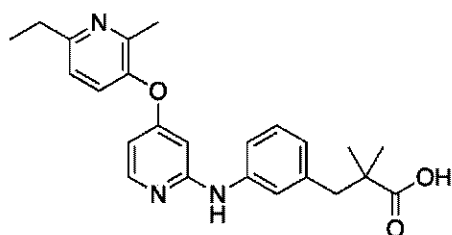
【0425】

中間体 A51 および中間体 B41 を使用し、実施例 131 にて記載した手順に従うことにより本化合物を調製した。LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 463.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H).

30

(実施例 133)

3-(3-((4-((6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸
【化 103】



40

ステップ 1: 3-(3-((4-((6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,2-ジメチルプロパニトリル
【0426】

3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-エチル-2-メチルピリジン

50

(中間体 A 16、1.0 当量)、3-(3-アミノフェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル(中間体 B 31、1.1 当量)、Pd(OAc)₂(0.1 当量)、キサントホス(0.1 当量)および Cs₂CO₃(2.0 当量)のジオキサン(0.1 M)中混合物を、Ar 雰囲気下 110℃で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、DCM/H₂O で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物を分取 TLC(石油エーテル/EtOAc=2:1)により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS(m/z): [M+H]⁺=387.4。

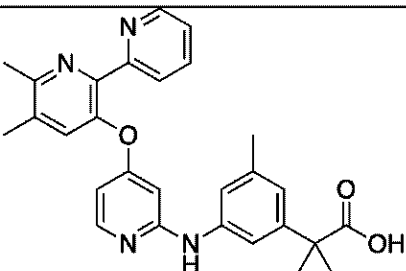
ステップ 2: 3-(3-(4-(6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸
【0427】

3-(3-(4-(6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル(1.0 当量)の濃 HCl(0.04 M)中混合物を、115℃で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC(移動相: 0.1% HCOOH/MeCN/H₂O)により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS(m/z): [M+H]⁺=406.3; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.97(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.46(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.17-7.13(m, 2H), 6.81(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.36(dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.11(d, J=2.0 Hz, 1H), 2.81(s, 2H), 2.80(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.29(d, J=7.6 Hz, 3H), 1.14(s, 6H)。

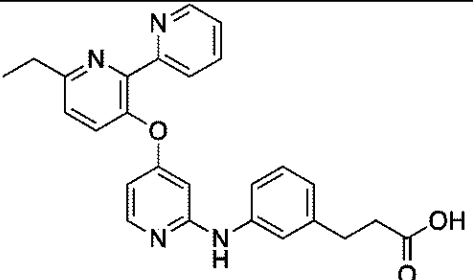
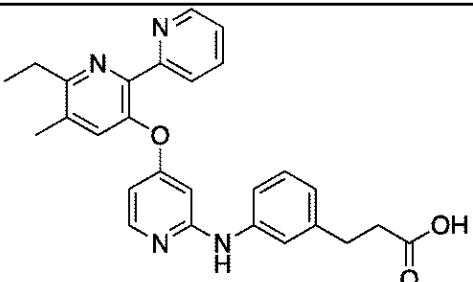
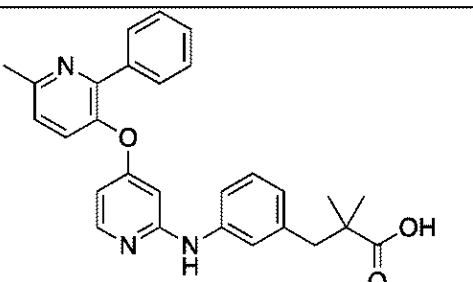
【0428】

対応する中間体を使用し、実施例 133 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

【表 24-1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
134		469.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.87-7.83(m, 2H), 7.75(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.38(dd, J=6.8, 5.6 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.27(dd, J=5.6, 1.6

【表 2 4 - 3】

138	 中間体 A21および B2 から調製。	441.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58-8.57 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
139	 中間体 A23および B2 から調製。	455.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H, HCO ₂ H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
140	 中間体 A6 および B31から調製。	454.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 13.63 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75-7.40 (m, 7H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.20 (s, 6H).

10

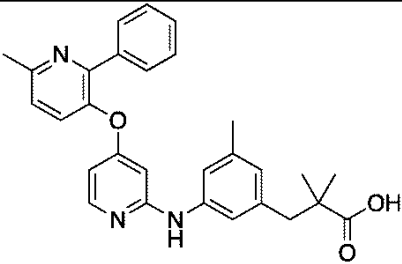
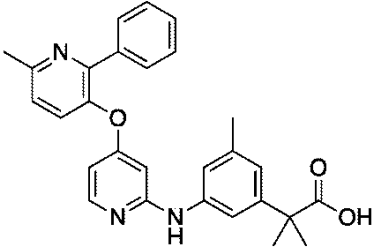
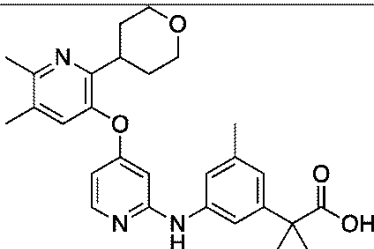
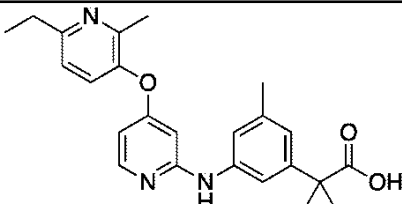
20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

141	 中間体 A6 および B32 から調製。	468.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (s, 6H).
142	 中間体 A6 および B37 から調製。	454.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).
143	 中間体 A24 および B37 から調製。	476.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).
144	 中間体 A16 および B37 から調製。	406.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

10

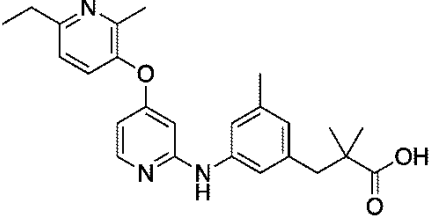
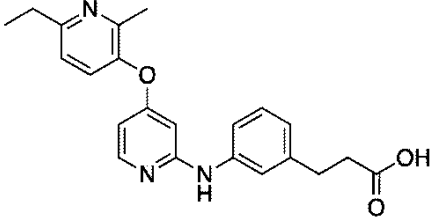
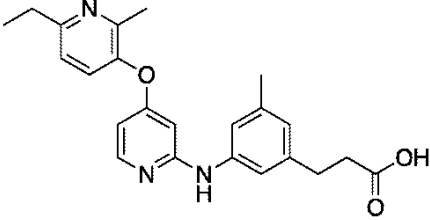
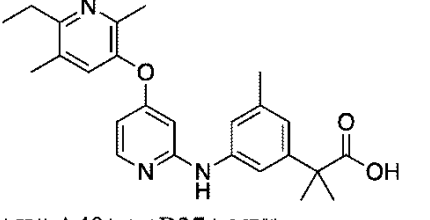
20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

145	 中間体 A16 および B32 から調製。	420.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H).
146	 中間体 A16 および B2 から調製。	378.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
147	 中間体 A16 および B23 から調製。	392.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
148	 中間体 A49 および B37 から調製。	420.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

10

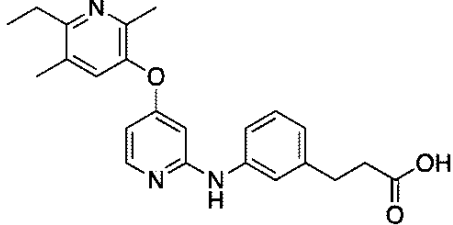
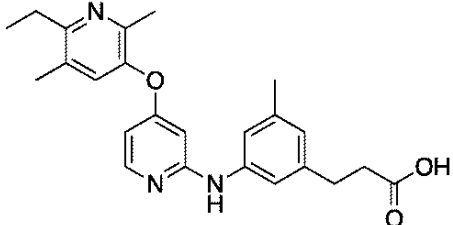
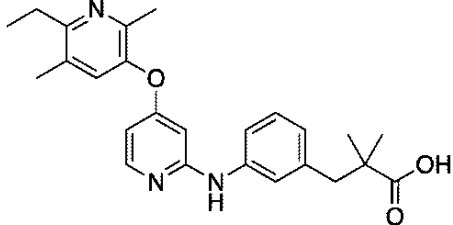
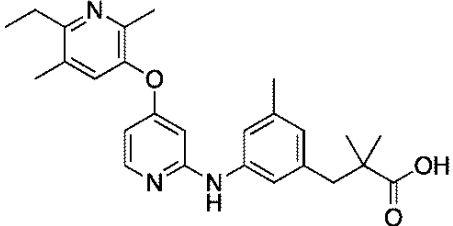
20

30

40

50

【表 2 4 - 6】

149	 中間体 A49および B2 から調製。	392.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
150	 中間体 A49および B23 から調製。	406.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.54 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
151	 中間体 A49および B31 から調製。	420.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H).
152	 中間体 A49および B32 から調製。	434.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H).

10

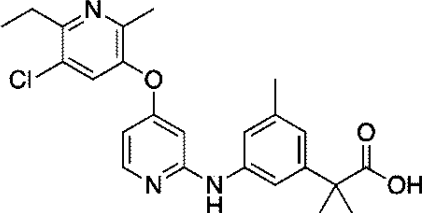
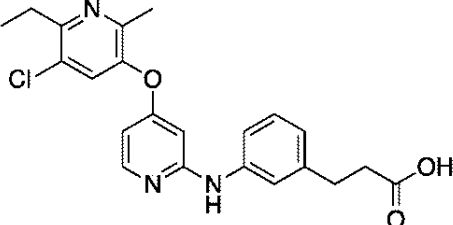
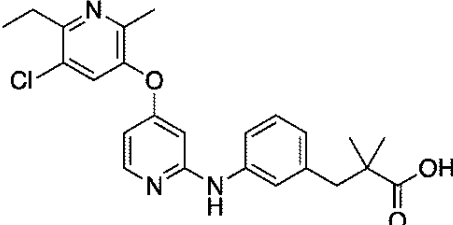
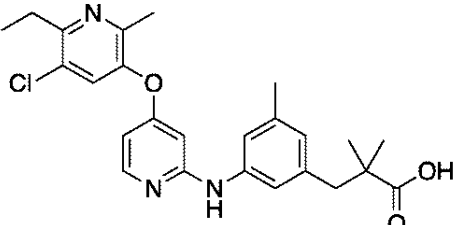
20

30

40

50

【表 2 4 - 7】

153	 中間体A50および B37 から調製。	440.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.95 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
154	 中間体A50および B2 から調製。	412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.94 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
155	 中間体A50および B31 から調製。	440.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.94 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H).
156	 中間体A50および B32 から調製。	454.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.96 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H).

10

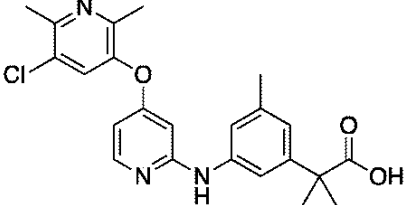
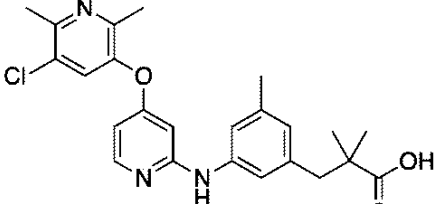
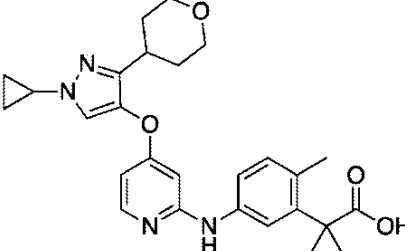
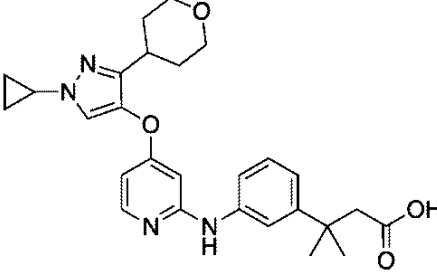
20

30

40

50

【表 2 4 - 8】

157	 中間体 A26 および B37 から調製。	426.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).
158	 中間体 A26 および B32 から調製。	440.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).
116	 中間体 A12 および B39 から調製。	477.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.05-0.98 (m, 4H).
159	 中間体 A12 および B35 から調製。	477.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (br s, 1H, HCO ₂ H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.08-1.00 (m, 4H).

10

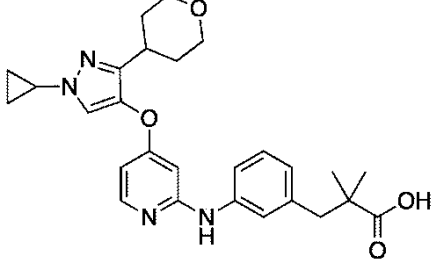
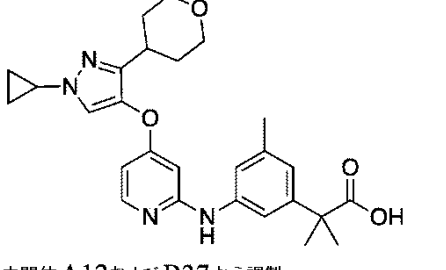
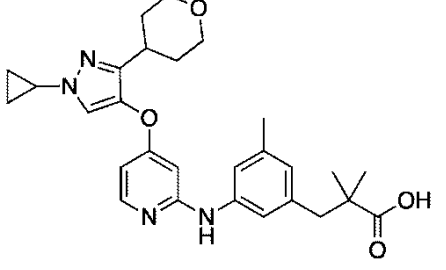
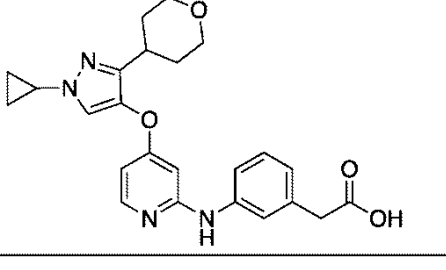
20

30

40

50

【表 2 4 - 9】

160	 中間体 A12 および B31 から調製。	477.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.04-1.00 (m, 4H).
161	 中間体 A12 および B37 から調製。	477.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.42 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.07-0.99 (m, 4H).
162	 中間体 A12 および B32 から調製。	491.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.83-2.77 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.14-0.98 (m, 4H).
163		435.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H),

10

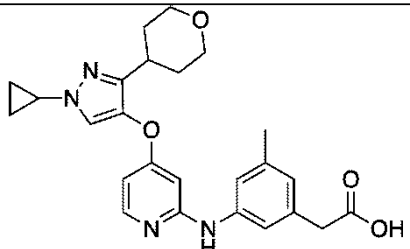
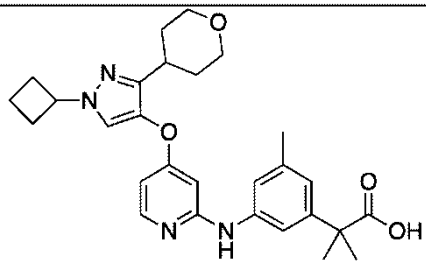
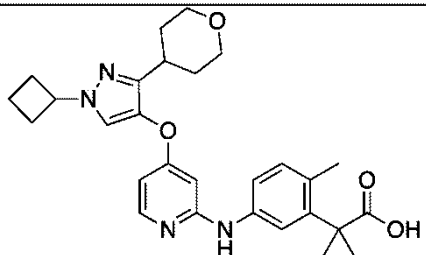
20

30

40

50

【表 2 4 - 1 0】

	中間体 A12 および市販の2-(3-アミノフェニル)アセトニトリルから調製。		3.59-3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (td, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 4H), 1.09-1.00 (m, 4H).
164	 中間体 A12 および B36 から調製。	449.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.05-0.93 (m, 4H).
165	 中間体 A63 および B37 から調製。	491.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.43 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.44 (td, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).
166	 中間体 A63 および B39 から調製。	491.3	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (br s, 1H, HCO_2H), 7.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.72 (quin, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.44 (td, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 4H), 2.24 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

10

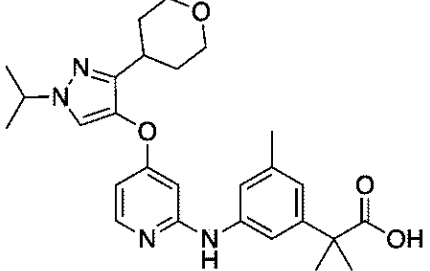
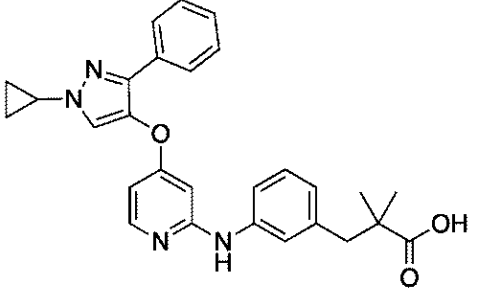
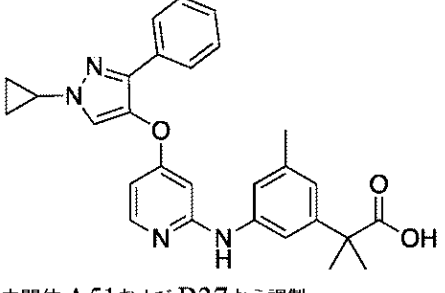
20

30

40

50

【表 2 4 - 1 1】

167	 中間体 A62 および B37 から調製。	479.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.45 (td, <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
168	 中間体 A51 および B31 から調製。	469.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.03-1.01 (m, 2H).
169	 中間体 A51 および B37 から調製。	469.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).

10

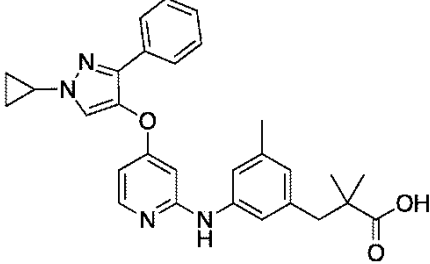
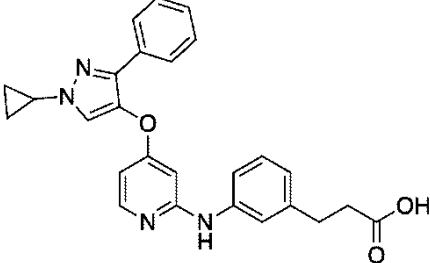
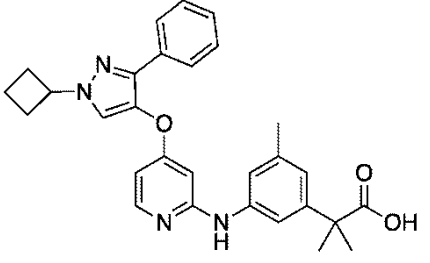
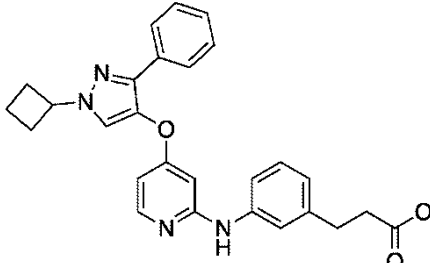
20

30

40

50

【表 2 4 - 1 2】

170	 中間体 A51 および B32 から調製。	483.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H).
171	 中間体 A51 および B2 から調製。	441.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17-1.01 (m, 4H).
172	 中間体 A56 および B37 から調製。	483.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 2.63-2.46 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).
173		455.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.88-4.83

【表 2 4 - 1 3】

中間体 A56 および B2 から調製。	(m, 1H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.66-2.45 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 2H).
----------------------	---

(実施例 1 7 4)

3 - (3 - ((4 - ((6 - エチル - 2 , 5 - ジメチルピリジン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ベンジル) オキセタン - 3 - カルボン酸

10

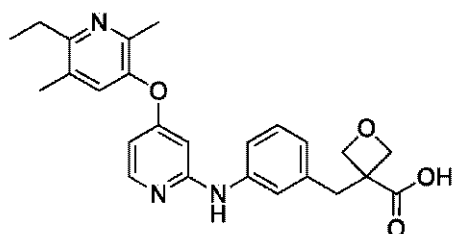
20

30

40

50

【化 104】



ステップ 1：3-（3-（（4-（（6-エチル-2，5-ジメチルピリジン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）ベンジル）オキセタン-3-カルボニトリル
【0429】

3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-エチル-2，5-ジメチルピリジン（中間体 A49、1.0 当量）、3-（3-アミノベンジル）オキセタン-3-カルボニトリル（中間体 B33、1.0 当量）、 Cs_2CO_3 （2.0 当量）、キサントホス（0.2 当量）および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.2 当量）のジオキサン（0.06 M）中混合物を、 Ar 下 110°C で 16 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を EtOAc に再度溶解し、水、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で脱水した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル／ EtOAc = 10：1 から 2：1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z)：[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 415.2。

ステップ 2：3-（3-（（4-（（6-エチル-2，5-ジメチルピリジン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）ベンジル）オキセタン-3-カルボン酸
【0430】

3-（3-（（4-（（6-エチル-2，5-ジメチルピリジン-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）ベンジル）オキセタン-3-カルボニトリル（1.0 当量）および KOH （5.0 当量）のエチレングリコール／ H_2O （容量／容量 = 4：1、0.02 M）中混合物を、 130°C で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 EtOAc で洗浄した。水性層を 1.0 M HCl 水溶液で pH 約 7 に調節し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取 HPLC（移動相：0.1% HCOOH ／ MeCN ／ H_2O ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z)：[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 434.2； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

（実施例 175）

N-（3-（2-（2H-テトラゾール-5-イル）エチル）フェニル）-4-（（6-エチル-[2,2'-ビピリジン]-3-イル）オキシ）ピリジン-2-アミン

10

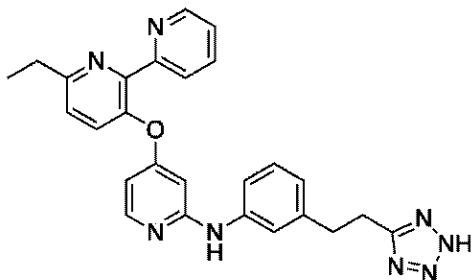
20

30

40

50

【化 105】



ステップ 1：3-（3-（（4-（（6-エチル-〔2, 2'-ビピリジン〕-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル

【0431】

3-（（2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）-6-エチル-2, 2'-ビピリジン（中間体 A21、1.0 当量）、3-（3-アミノフェニル）プロパンニトリル（中間体 B2、1.0 当量）、 Cs_2CO_3 （2.0 当量）、キサントホス（0.10 当量）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.1 当量）のジオキサン（0.1 M）中混合物を、Ar 雰囲気下 110℃で 16 時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：石油エーテル/EtOAc=20:1）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+1]^+=422.3$ 。

ステップ 2：N-（3-（2-（2H-テトラゾール-5-イル）エチル）フェニル）-4-（（6-エチル-〔2, 2'-ビピリジン〕-3-イル）オキシ）ピリジン-2-アミン

【0432】

3-（3-（（4-（（6-エチル-〔2, 2'-ビピリジン〕-3-イル）オキシ）ピリジン-2-イル）アミノ）フェニル）プロパンニトリル（1.0 当量）、 TMSN_3 （5.0 当量）および Bu_2SnO （2.0 当量）のジオキサン（0.04 M）中混合物を、Ar 雰囲気下 100℃で 16 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC（移動相：0.1% $\text{HCOOH}/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た。LC-MS (m/z): $[M+H]^+=465.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.76 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J=6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.90 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

【0433】

対応する中間体を使用し、実施例 175 に記載した手順に従って以下の化合物を調製した。

10

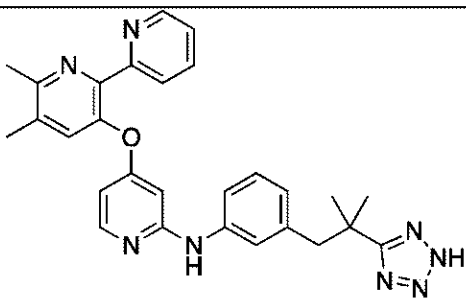
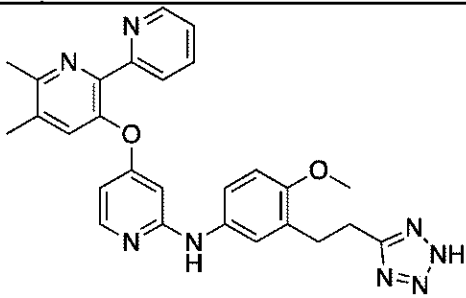
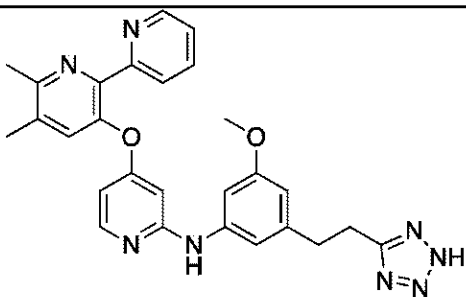
20

30

40

50

【表 2 5 - 1】

実施例	構造	LCMS (m/z) [M+1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz)
176	 中間体 A1 および B31から調製。	493.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.30-6.18 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).
177	 中間体 A1 および B43から調製。	495.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
178	 中間体 A1 および B28から調製。	495.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

179	中間体 A1 および B29から調製。	483.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
180	中間体 A1 および B30から調製。	499.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.33 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
181	中間体 A18およびB2 から調製。	479.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.27 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
182	中間体 A18およびB2 から調製。	491.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H),

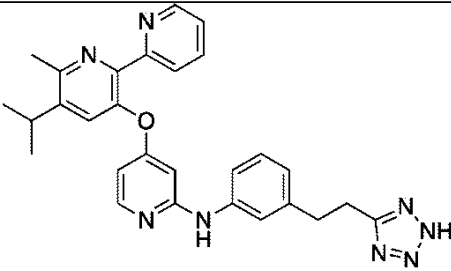
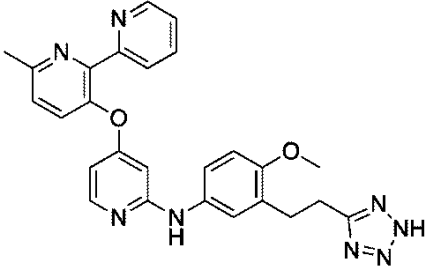
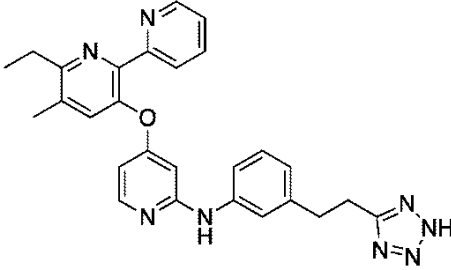
10

20

30

40

【表 2 5 - 3】

	中間体 A19 および B2 から調製。		3.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H).
183	 中間体 A20 および B2 から調製。	493.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H, HCO ₂ H), 7.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.17 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).
184	 中間体 A3 および B43 から調製。	481.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 -7.41 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).
185	 中間体 A23 および B2 から調製。	479.2	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.91 (q, $J = 7.6$

10

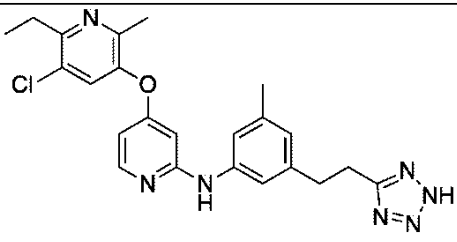
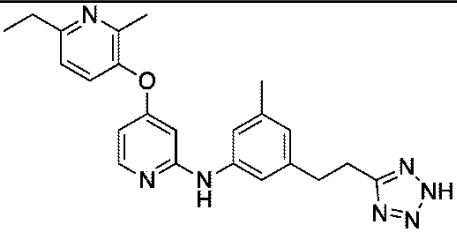
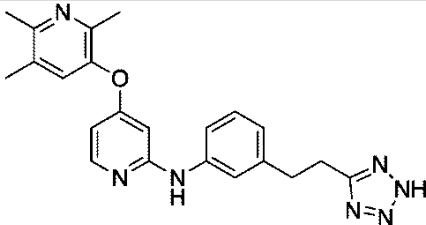
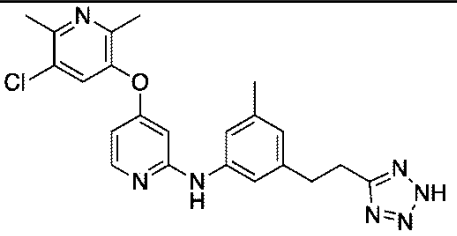
20

30

40

50

【表 2 5 - 4】

			Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
186	 中間体 A50 および B23 から調製。	450.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 6.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.94 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
187	 中間体 A16 および B23 から調製。	416.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 6.0$, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
188	 中間体 A27 および B2 から調製。	402.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
189	 中間体 A26 および B23 から調製。	436.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 0.6H, HCO ₂ H), 8.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 6.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

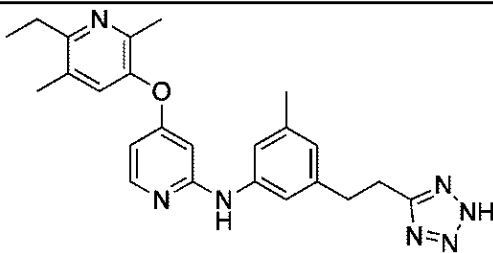
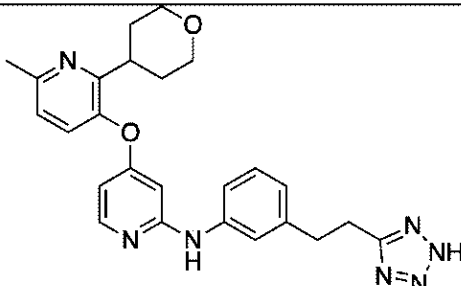
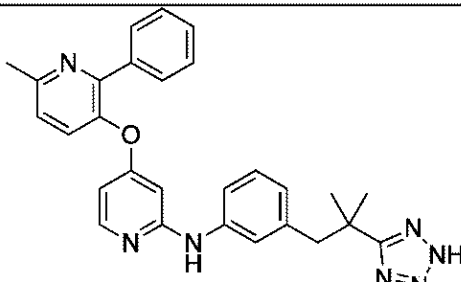
10

20

30

40

【表 2 5 - 5】

			2H), 2.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).
190	 中間体 A49 および B23 から調製。	430.2	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 2H, HCO_2H), 7.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.39 (dd, $J = 6.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
191	 中間体 A25 および B2 から調製。	458.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 6.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.2$, 3.6 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H).
192	 中間体 A6 および B31 から調製。	478.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

10

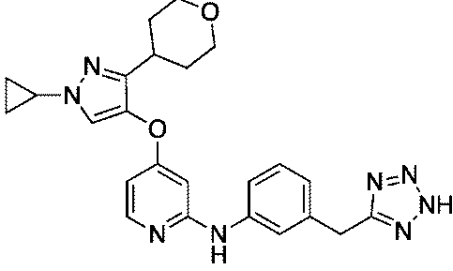
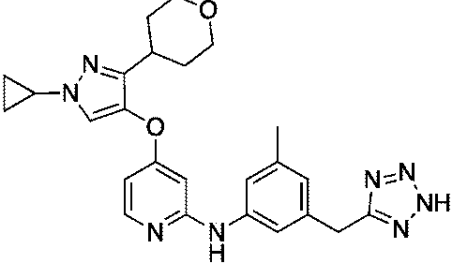
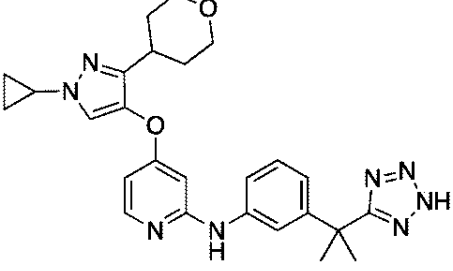
20

30

40

50

【表 2 5 - 6】

193	 中間体 A12 および市販の2-(3-アミノフェニル)アセトニトリルから調製。	459.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.16 (s, 0.6H, HCO ₂ H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.05-0.93 (m, 4H).
194	 中間体 A12 および B36 から調製。	473.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H).
195	 中間体 A12 および B5 から調製。	487.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (br s, 1H), 8.14 (s, 0.6H, HCO ₂ H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.07-0.85 (m, 4H).

10

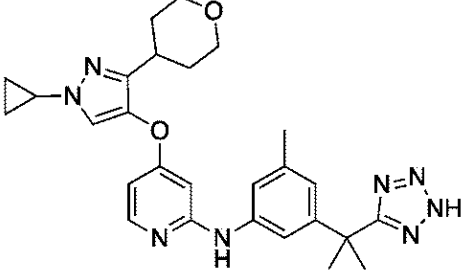
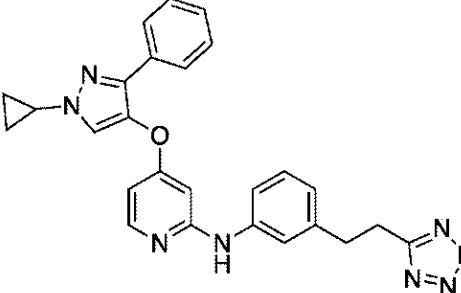
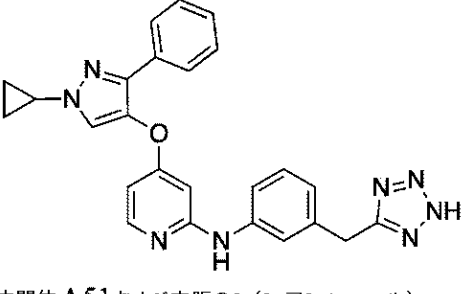
20

30

40

50

【表 2 5 - 7】

196	 中間体 A12 および B37 から調製。	501.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 0.6H, HCO ₂ H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.09-0.91 (m, 4H).
197	 中間体 A51 および B2 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (br s, 0.4H, HCO ₂ H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.33-7.11 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H).
198	 中間体 A51 および市販の 2-(3-アミノフェニル)アセトニトリル から調製。	451.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H).

10

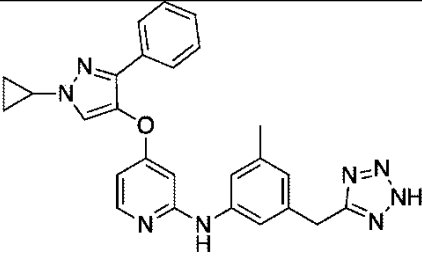
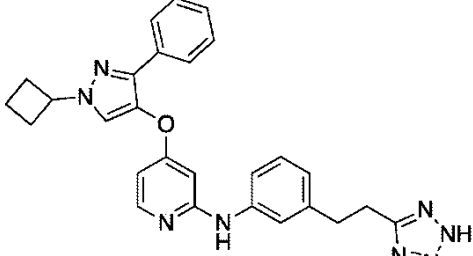
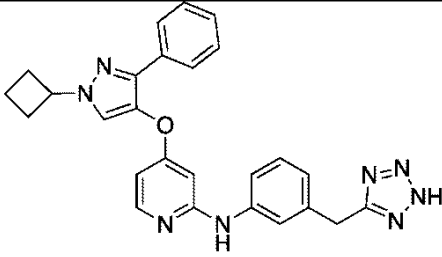
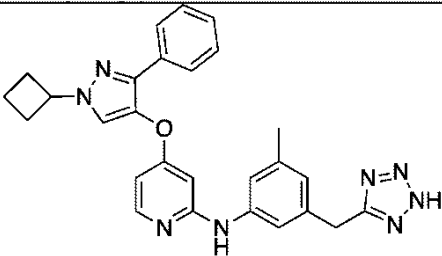
20

30

40

50

【表 2 5 - 8】

199	 中間体 A51 および B36 から調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H).
200	 中間体 A56 および B2 から調製。	479.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H).
201	 中間体 A56 および市販の2-(3-アミノフェニル)アセトニトリルから調製。	465.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 6H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H).
202	 中間体 A56 および B36 から調製。	479.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.63-2.46 (m,

【表 2 5 - 9】

		4H), 2.24 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H).
--	--	---------------------------------------

【0 4 3 4】

本明細書の反応スキームおよび方法を使用し、以下の化合物を調製できる。

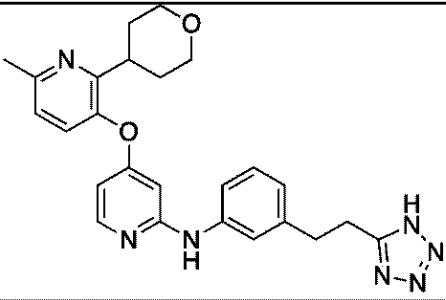
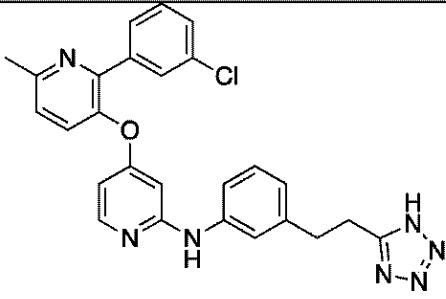
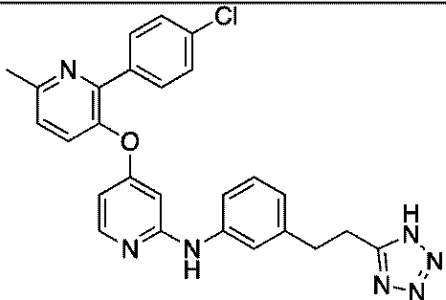
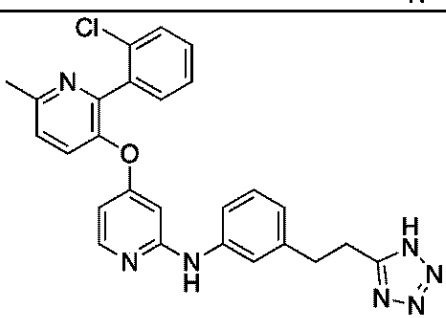
10

20

30

40

【表 2 6 - 1】

追加の 実施例	構造
203	
204	
205	
206	

10

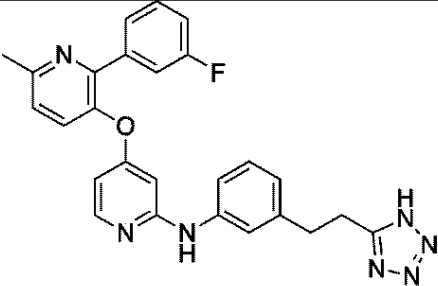
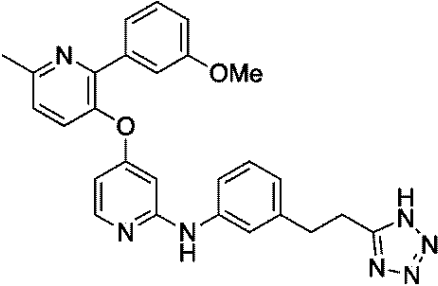
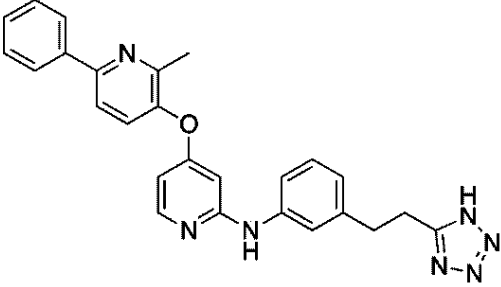
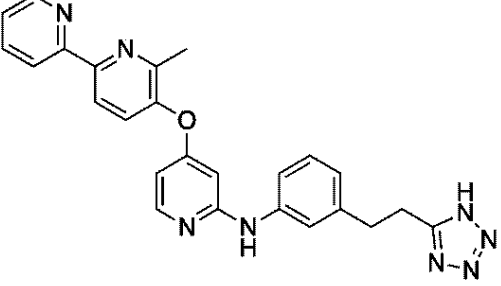
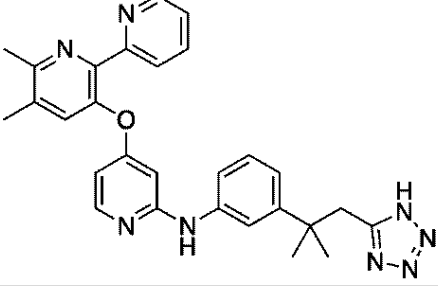
20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

207	
208	
209	
210	
211	

10

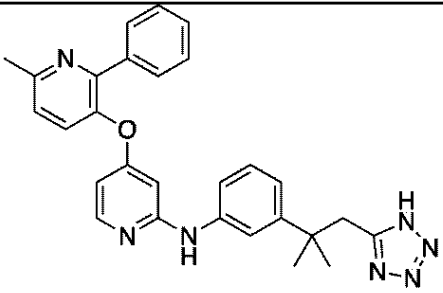
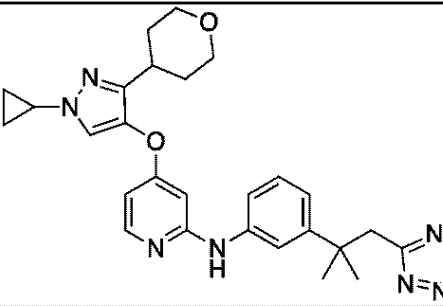
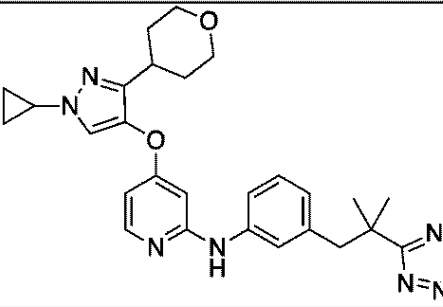
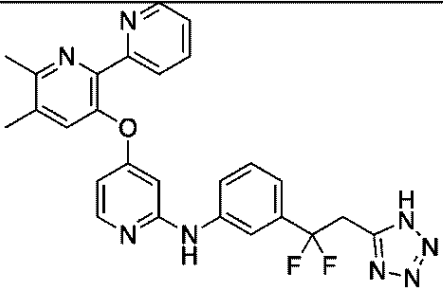
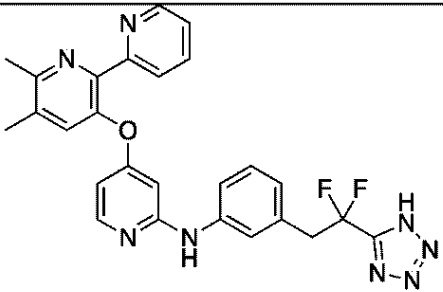
20

30

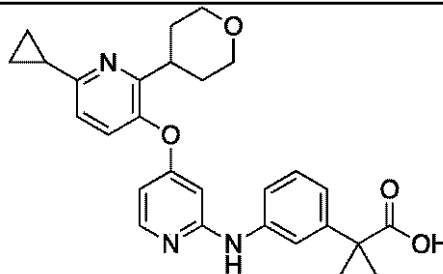
40

50

【表 2 6 - 3】

212	
213	
214	
215	
216	

【表 2 6 - 4】

217	
-----	---

【0435】

いくつかの実施形態において、本開示は本明細書に記載した実施例化合物から成る群から選択される化合物を提供する。

アッセイ：

【0436】

HEK-Blue TGFβ細胞のレポーター遺伝子アッセイ：

【0437】

HEK-Blue TGFβ細胞はInvivoGenから購入した。2.5×10⁵細胞/mlの細胞懸濁液を、試験媒体（0.5容量/容量%熱失活したFBSを含むDMEM）を使用して調製した。TGFβ検量線用溶液（6ng/ml）は、使用前にTGFβ原液（10μg/ml）を試験培地により希釈することにより得た。TGFβ検量線用溶液を使用する3倍濃度勾配希釈方法により、全化合物の8種の異なる濃度を得た。平底の96ウェルプレートのウェル毎に、100μlの試験培地（ビヒクル）または試験品もしくはTGFβ検量線用溶液を加える。ウェル毎に100μlのHEK-Blue TGFβ細胞懸濁液を加える。プレートをCO₂インキュベーター中37℃で22～23時間インキュベートする。新しい平底の96ウェルプレートのウェル毎に、150μlの再懸濁したQUANTI-Blueを加える。30μlの誘導HEK-Blue TGFβ細胞上清を加える。ウェルの底でのピペティングは避ける。プレートを37℃のインキュベーターで30～40分間インキュベートする。630nmでの分光光度計を使用し、分泌型胚性アルカリホスファターゼ（SEAP）レベルを決定する。

【0438】

阻害は式を使用して算出した：

【化106】

$$\text{阻害率(\%)} = \frac{(\text{TGF}\beta\text{-ビヒクル}) - (\text{化合物-ビヒクル})}{\text{TGF}\beta\text{-ビヒクル}} \times 100\%$$

活性データ：

【0439】

HEK-Blue TGFβ細胞のレポーター遺伝子アッセイ：

【表27-1】

実施例	HEK-Blue TGFβ のレポーター IC50 (μM)	実施例	HEK-Blue TGFβ のレポーター IC50 (μM)	実施例	HEK-Blue TGFβ のレポーター IC50 (μM)
1	0.18	2	0.23	3	>10

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

4	0.20	5	0.15	6	0.16
7	0.17	8	0.59	9	>10
10	0.22	11	3.81	12	0.13
13	1.08	14	>10	15	1.84
16	0.39	17	0.65	18	0.18
19	0.16	20	0.12	21	0.16
22	0.23	23	>10	24	4.53
25	0.64	26	0.35	27	0.25
28	0.05	29	0.038	30	0.11
31	>10	32	3.71	33	7.31
34A	12.7	34B	>10	35A	>10
35B	>10	36	0.18	37	0.20
38	>10	39	0.26	40	0.22
41	0.10	42	0.14	43	3.81
44	0.12	45	0.42	46	0.52
47	0.31	48	3.03	49	>10
50	0.63	51	0.27	52	0.037
53	2.95	54	6.39	55	0.20
56	0.16	57	0.13	58	0.15
59	0.45	60	0.079	61	0.19
62	2.11	63	0.72	64	2.60
65	0.52	66	0.024	67	2.65
68	0.74	69	>10	70	0.007
71	0.14	72	0.18	73	0.14
74	0.23	75	8.12	76	>10
77	0.080	78	0.11	79	0.18
80	0.11	81	0.031	82	0.018
83	0.035	84	0.055	85	0.044
86	0.24	87	0.094	88	0.039
89	0.027	90	0.024	91	0.018
92	0.080	93	0.12	94	0.064

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

95	0.29	96	0.19	97	0.20
98	0.051	99	0.023	100	2.59
101	3.31	102	2.71	103	>10
104	0.022	105	0.13	106	0.12
107	0.18	108	0.90	109	0.051
110	0.030	111	6.20	112	1.67
113	0.51	114	2.54	115	1.10
116	1.02	117	>10	118	0.31
119	0.013	120	0.050	121	0.078
122	0.029	123	0.18	124	0.19
125	0.066	126	0.20	127	0.012
128	0.022	129	0.029	130	>10
131	1.73	132	>10	133	0.028
134	0.078	135	0.043	136	0.10
137	0.071	138	0.049	139	0.042
140	0.035	141	0.012	142	0.007
143	0.13	144	0.075	145	0.033
146	0.021	147	0.025	148	0.034
149	0.021	150	0.027	151	0.030
152	0.020	153	0.070	154	0.016
155	0.030	156	0.023	157	0.027
158	0.037	159	0.14	160	0.21
161	0.18	162	0.12	163	3.60
164	1.11	165	0.25	166	0.48
167	0.62	168	0.21	169	0.007
170	0.014	171	0.016	172	0.12
173	0.026	174	0.057	175	0.044
176	0.15	177	0.15	178	0.21
179	0.17	180	0.079	181	0.21
182	0.64	183	0.24	184	0.33
185	0.039	186	0.051	187	0.027

【表 2 7 - 4】

188	0.073	189	0.024	190	0.006
191	3.69	192	0.065	193	>10
194	4.14	195	2.23	196	0.27
197	0.035	198	0.11	199	0.060
200	0.086	201	0.089	202	0.12

10

20

30

40

50

【0440】

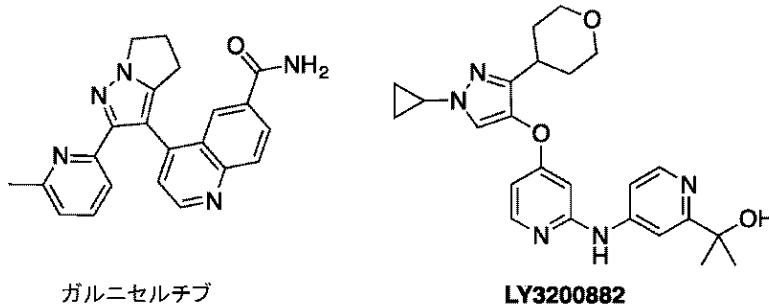
選択した実施例のAUC_{肝臓}/AUC_{心臓}比を臨床化合物であるガルニセルチブ（Galunisertib）およびLY3200882と比較する。10mpkでのPO投与でBalb/cマウスにて組織暴露を測定した。心臓毒性は、LY3200882に最も関連性があるものとして、およびガルニセルチブの制限要因として特定されたことに注意すること。Stauber, et al., J. Clin. Pract., 2014, 4(3), 196を参照。

一般的PKプロトコール：

【0441】

処置前に飲料水を自由に摂取できる状態で、Balb/cマウスを終夜絶食させた。化合物を、1当量のNaOHを含むまたは含まない0.5%CMC/0.5%Tween80で製剤化し、10mg/Kgで胃内投与した。マウスの肝臓および心臓組織を、CO₂吸入によって動物を最初に犠牲にすることにより、投与後0.5、1、3、5、7、24時間（各時点で2匹のマウス）の時点で収集した。氷食塩水でフラッシュしてその表面の過剰な水を除去した後、肝臓および心臓組織を秤量し、1:5容量（重量/容量）の20%メタノールを含む水で均質化した。組織試料を分析前に-40~-20℃で維持した。肝臓および心臓中の化合物濃度を、確立された液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）方法を使用して決定した。組織濃度-時間データを線形回帰分析により処理した。全薬物動態パラメータを、Pharsight Phoenix 8.0の非コンパートメントモデルを使用して算出した。

【化107】



ガルニセルチブ

LY3200882

10

20

30

40

50

【表 2 8】

実施例	AUC _{肝臓} /AUC _{心臓}
ガルニセルチブ	2.9
LY3200882	1.3
1	13.2
12	60.9
16	142
44	29.9
52	70.6
70	67.7
74	266
81	124
104	27.8
161	464
175	183

10

20

【0 4 4 2】

データが示すように、本発明の化合物は、ガルニセルチブまたはLY3200882と比較した場合、心臓組織よりも肝臓に集中する傾向がはるかに高く、したがって、公知の化合物よりも有用な安全マージンおよび治療指数を提供することができる。心毒性は新規薬物を開発する際の主要な関心事であるため、標的部位で強力なインビトロ活性を示し、安全性を促進するために著しく優れた薬物動態特性を示す本発明の化合物は、当技術分野で公知の化合物よりも優れていることが示されている。

【0 4 4 3】

上で示される詳細な説明は、当業者が本発明を実施するのを助けるために提供される。しかしながら、本明細書に記載および特許請求される発明は、これらの実施形態が、本発明のいくつかの態様の例示として意図されるため、本明細書に開示される特定の実施形態による範囲に限定されない。明らかな代替または追加の実施形態はいずれも、本発明の範囲内であることが意図される。実際、本明細書で示され記載されるものに加えて、本発明の種々の変更が、前述の記載から当業者に明らかとなり、これは、本発明の発見の趣旨または範囲から逸脱しない。そのような変更はまた、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。

30

【0 4 4 4】

本出願で引用されるすべての刊行物、特許、特許出願および他の参考文献は、各個々の刊行物、特許、特許出願または他の参考文献が、その全体があらゆる目的で参照により組み込まれると具体的かつ個々に示されていると同程度に、それらの全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる。本明細書の参考文献の引用は、それが本発明の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウー, トム ヤオーシャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サンディエゴ, ティール ストーン コート 1 7
5 7 0

(72)発明者 ジン, チファイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 8, サンディエゴ, スタイルス ドライブ 7 8 8 5

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2009/022171 (WO, A1)

特表2016-535745 (JP, A)

特表2017-501200 (JP, A)

野崎 正勝 他, 創薬化学, 第1版, 日本, 化学同人, 1995年, P98-99

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)